

Оригинальная статья / Research article

Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе микросфер с доксорубицина гидрохлоридом и коеновой кислоты

Т. А. Биткина^{1,2}✉, А. В. Басевич¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

² ООО «Фарма Ген», 194064, Россия, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4, лит. А

✉ Контактное лицо: Биткина Татьяна Александровна. E-mail: tatiana.bitkina@pharminnotech.com

ORCID: Т. А. Биткина – <http://orcid.org/0000-0002-6253-0213>; А. В. Басевич – <http://orcid.org/0000-0002-6864-6794>.

Статья поступила: 09.03.2022

Статья принята в печать: 16.05.2022

Статья опубликована: 25.05.2022

Резюме

Введение. В последние десятилетия в лечении онкологии прогрессирует роль рентгенэндоваскулярных методов. Стало возможным выполнять эмболизацию не только для остановки кровотечения из опухоли, но и с целью адресной доставки химиопрепаратов. Однако особый интерес представляет разработка новых комбинированных препаратов, сочетающих цитостатическое действие, эмболизацию кровеносных сосудов, питающих опухоль, и обезболивание.

Цель. Цель исследования – разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства для парентерального введения, включающего лиофилизированные полимерные микросферы, насыщенные доксорубицина гидрохлоридом, и инъекционный раствор коеновой кислоты.

Материалы и методы. Исследование сорбции коеновой кислоты полимерными микросферами осуществляли с использованием метода ВЭЖХ. Анализ внешнего вида полимерных микросфер и получение их фотографических изображений проводили методом микроскопии при помощи микроскопа с цифровой камерой.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование позволило определить, что коеновая кислота, в отличие от доксорубицина гидрохлорида, практически не сорбируется полимерными микросферами, что обосновывает целесообразность включения раствора коеновой кислоты в состав готовой лекарственной формы в виде отдельного инъекционного раствора. Установлено, что при получении лиофилизированных полимерных микросфер, насыщенных доксорубицина гидрохлоридом, необходимо использовать в качестве растворителя лиофилизата доксорубицина гидрохлорида воду для инъекций. Разработано комбинированное лекарственное средство, предназначенное для применения в области рентгенохирургии, содержащее: флакон с лиофилизатом полимерных микросфер, насыщенных доксорубицина гидрохлоридом в соотношении 1:2, предназначенных для проведения химиоэмболизации; ампулу с раствором, содержащим 20 мг/мл коеновой кислоты, предназначенным для внутривенного введения с целью купирования болей.

Заключение. В результате исследования изучена возможность сорбции коеновой кислоты полимерными микросферами. Разработана технология получения насыщенных доксорубицина гидрохлоридом полимерных микросфер. Разработано комбинированное лекарственное средство, предназначенное для применения в области рентгенохирургии.

Ключевые слова: полимерные микросферы, эмболизация, доксорубицина гидрохлорид, химиоэмболизация микросферами, коеновая кислота, анальгетическое действие, рентгенохирургия

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Т. А. Биткина, А. В. Басевич – авторы идеи. Т. А. Биткина – проведение экспериментов по разработке состава и технологии комбинированного лекарственного средства. Т. А. Биткина – проведение обработки данных. Т. А. Биткина, А. В. Басевич – написание текста статьи и обсуждение результатов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность компании ООО «Фарма Ген» в лице директора Александра Александровича Резяпкина за содействие при проведении исследований.

Для цитирования: Биткина Т. А., Басевич А. В. Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе микросфер с доксорубицина гидрохлоридом и коеновой кислоты. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(2):118–125. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-118-125>

Development of the Composition and Technology of a Combined Drug Based on Microspheres with Doxorubicin Hydrochloride and Comenic Acid

Tatyana A. Bitkina^{1,2}✉, Anna V. Basevich¹

¹ Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

² LLC "Pharma Gene", 4A, Tikhoretsky av., Saint-Petersburg, 194064, Russia

✉ Corresponding author: Tatyana A. Bitkina. E-mail: tatiana.bitkina@pharminnotech.com

© Биткина Т. А., Басевич А. В., 2022

© Bitkina T. A., Basevich A. V., 2022

ORCID: Tatyana A. Bitkina – <http://orcid.org/0000-0002-6253-0213>; Anna V. Basevich – <http://orcid.org/0000-0002-6864-6794>.

Received: 09.03.2022

Revised: 16.05.2022

Published: 25.05.2022

Abstract

Introduction. In recent decades, the role of X-ray endovascular methods has been progressing in the treatment of oncology. It became possible to perform embolization not only to stop bleeding from a tumor, but also for the purpose of targeted delivery of chemotherapy drugs. However, of particular interest is the development of new combined drugs that combine cytostatic action, embolization of blood vessels that feed the tumor, and analgesia.

Aim. The aim of the study is to develop the composition and technology of a combined drug for parenteral administration, including lyophilized polymer microspheres saturated with doxorubicin hydrochloride and an injection solution of comenic acid.

Materials and methods. The study of the sorption of comenic acid by polymeric microspheres was carried out using the HPLC method. Analysis of the appearance of polymeric microspheres and obtaining their photographic images was carried out by microscopy using a microscope with a digital camera.

Results and discussion. The study made it possible to determine that comenic acid, unlike doxorubicin hydrochloride, is practically not sorbed by polymer microspheres, which justifies the expediency of including a solution of comenic acid in the composition of the finished dosage form in the form of a separate injection solution. It has been established that when obtaining lyophilized polymer microspheres saturated with doxorubicin hydrochloride, it is necessary to use water for injection as a solvent for doxorubicin hydrochloride lyophilisate. A combined medicinal product has been developed for use in the field of X-ray surgery, containing: a bottle with a lyophilisate of polymeric microspheres saturated with doxorubicin hydrochloride in a ratio of 1:2, intended for chemoembolization; an ampoule with a solution containing 20 mg/ml of comenic acid, intended for intravenous administration in order to relieve pain.

Conclusion. As a result of the study, the possibility of sorption of comenic acid by polymeric microspheres was studied. A technology has been developed for obtaining polymeric microspheres saturated with doxorubicin hydrochloride. A combined drug intended for use in the field of X-ray surgery has been developed.

Keywords: polymeric microspheres, embolization, doxorubicin hydrochloride, chemoembolization with microspheres, comenic acid, analgesic effect, x-ray surgery

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Tatyana A. Bitkina, Anna V. Basevich – authors of the idea. Tatyana A. Bitkina – conducting experiments to develop the composition and technology of the combined drug. Tatyana A. Bitkina – data processing. Tatyana A. Bitkina, Anna V. Basevich – writing the text of the article and discussing the results.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to the Pharma Gene LLC company represented by the director Aleksander Aleksandrovich Rezyapkin for assistance in conducting research.

For citation: Bitkina T. A., Basevich A. V. Development of the composition and technology of a combined drug based on microspheres with doxorubicin hydrochloride and comenic acid. *Drug development & registration*. 2022;11(2):118–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-118-125>

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире наблюдается рост онкологических заболеваний. По оценке ученых к 2040 году количество ежегодных случаев заболевания раком возрастет на 47 процентов. При стабильности данной динамики смертность от онкологических заболеваний в скором времени может занять первое место, опередив сердечно-сосудистые заболевания¹.

За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике, лечении, повышении качества жизни больных в данной медицинской области. Но все же многие вопросы, связанные с терапией онкологических заболеваний, остаются недостаточно изученными.

Одним из наиболее перспективных направлений терапии злокачественных новообразований является химиоэмболизация микросферами, заключающаяся в локальном закупоривании артерий сферическими

частицами, насыщенными цитостатическим препаратом, в частности доксорубицина гидрохлоридом. Однако микросферы для проведения эмболизации в основном поставляются на отечественный рынок из других стран и имеют малое количество аналогов, вследствие чего для них характерна высокая стоимость [1–5].

Поскольку онкологические заболевания зачастую сопровождаются выраженными болевыми синдромами, одной из наиболее острых проблем в их лечении является обезболивание. Терапия злокачественных новообразований, как правило, включает применение анальгетиков «большой группы» (опиаты, опиоиды). Однако прием данных препаратов сопровождается серьезными побочными действиями и может вызывать лекарственную зависимость, что делает актуальным поиск новых ненаркотических анальгетических субстанций. Производные гамма-пирона изучались учеными с применением разных подходов, позволяя выявлять все новые и новые свойства данной группы соединений. Однако особый инте-

¹ World Health Organization. Available at: <https://www.who.int>. Accessed: 18.02.2022.

рес вызывает высокая анальгетическая активность 5-гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-карбоновой кислоты (коеновой кислоты), метод лечения с использованием которой приводит к долговременному снятию болевого синдрома, в том числе у онкологических пациентов [6–8].

Вышеизложенное позволяет рассматривать комбинацию для эмболизации на основе полимерных микросфер, содержащих цитостатический препарат, и эффективного анальгетика – коеновой кислоты, как перспективное направление исследования в области онкотерапии и технологии получения лекарств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реагенты и реактивы

Вода для инъекций (ФС.2.2.0019.18), «Натрия хлорид-СОЛОфарм» раствор для инфузий 0,9 % (ЛП-002485, ООО «ПРОТЕКС», Россия).

Объектами исследования стали:

- инъекционный раствор коеновой кислоты с концентрацией 20 мг/мл [9];
- лиофилизированные полимерные микросферы типоразмеров: 55–70 мкм, 80–105 мкм, 125–145 мкм, 160–200 мкм (в ненасыщенном виде);
- доксорубицина гидрохлорид в дозировке 50 мг [Доксорубицин-ЛЭНС® (Р N000005/01), АО «ВЕРО-ФАРМ», Россия].

Приборы и оборудование

Анализ внешнего вида полимерных микросфер и получение их фотографических изображений проводили методом микроскопии при помощи микроскопа Levenhuk D320L с цифровой камерой (Levenhuk, Inc., США). Количественное содержание активного компонента в растворе коеновой кислоты определяли при помощи хроматографа жидкостного/ионного «Стайер» (АО «Аквилон», Россия). Взвешивание реактивов осуществляли на весах MB 210-A (ООО «Сартorius», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ литературных данных показал перспективность создания комбинации на основе полимерных микросфер с доксорубицина гидрохлоридом и коеновой кислоты как лекарственного средства для химиоэмболизации.

Ранее был разработан состав растворов коеновой кислоты и определена наибольшая концентрация, при которой они сохраняют свою стабильность в процессе хранения – 20 мг/мл [9].

На первом этапе исследования микросферы насыщали раствором коеновой кислоты, изучали надосадочную жидкость в течение трех месяцев, определяя количественное содержание коеновой кислоты и подлинность.

В ходе эксперимента наблюдали насыщение раствором микросфер, однако в процессе контроля надосадочной жидкости было установлено, что микросферы насыщены растворителем, но коеновая кислота микросферами не сорбируется.

При анализе данного процесса было сделано предположение о том, что функциональные группы микросфер и коеновой кислоты имеют одинаковый (отрицательный) ионный заряд, в следствие чего процесс сорбции не возможен (рисунок 1).

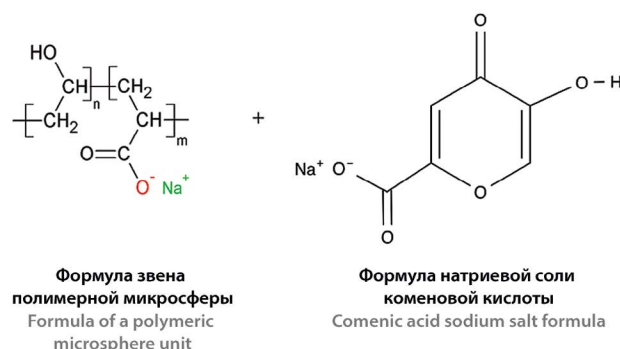


Рисунок 1. Структура коеновой кислоты и полимерных микросфер

Figure 1. Structure of comenic acid and polymeric microspheres

В связи с этим в составе комбинированного препарата раствор коеновой кислоты использовался в виде инъекционного раствора в ампулах.

Известно, что в химиоэмболизации для насыщения микросфер используют цитостатические лекарственные средства, в частности доксорубицина гидрохлорид [10]. Насыщение микросфер препаратом, как правило, производится специалистами в лечебных учреждениях непосредственно перед применением. Такая подготовка многостадийна (растворение лиофилизата доксорубицина гидрохлорида в физиологическом растворе, введение раствора доксорубицина гидрохлорида во флакон с микросферами, выдержка микросфер в растворе доксорубицина гидрохлорида для насыщения) и занимает не менее 2 часов. С целью оптимизации времени и стандартизации предоперационной подготовки была разработана готовая лекарственная форма, представляющая собой микросферы, насыщенные доксорубицина гидрохлоридом.

Для увеличения стабильности в процессе хранения микросферы, насыщенные доксорубицина гидрохлоридом в соотношении 1:2 (микросферы:доксорубицина гидрохлорид), сушили путем лиофилизации. В ходе исследования было получено четыре варианта исполнения сухих микросфер с доксорубицина гидрохлоридом в соответствии со схемой, изображенной на рисунке 2.

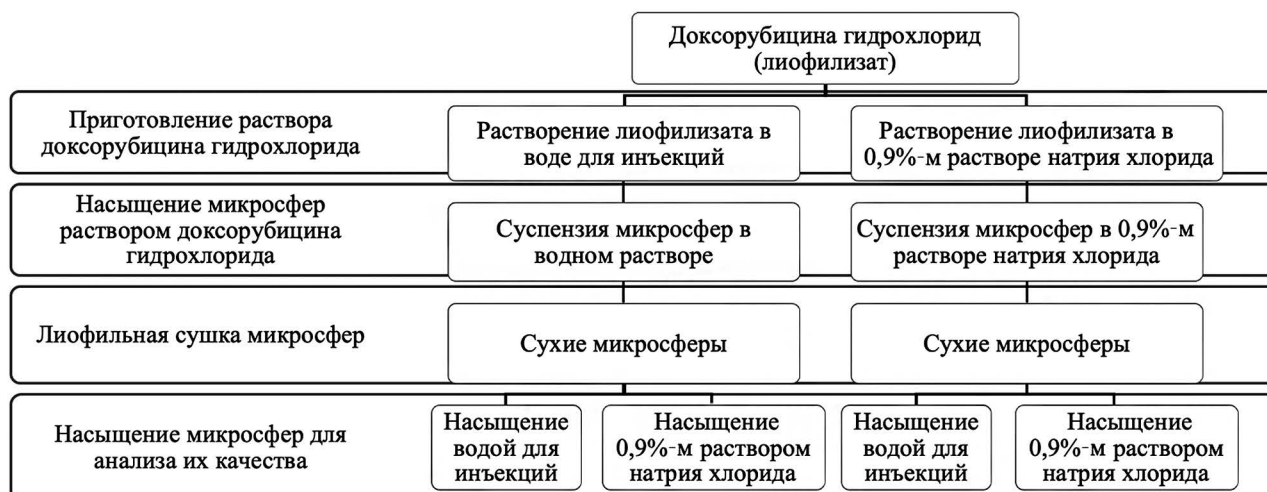


Рисунок 2. Схема получения микросфер с доксорубина гидрохлоридом

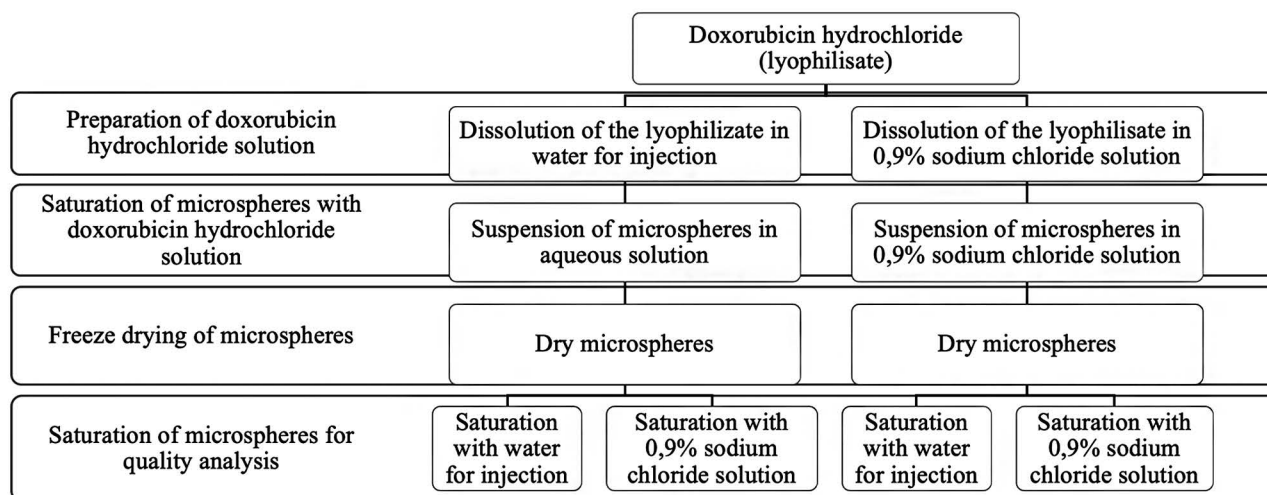


Figure 2. Scheme for obtaining microspheres with doxorubicin hydrochloride

Получение микросфер с доксорубина гидрохлоридом начинали с подготовки раствора доксорубина. Для этого лиофилизат препарата растворяли в воде для инъекций или физиологическом растворе. Затем проводили насыщение микросфер доксорубина гидрохлоридом, после чего осуществляли лиофильную сушку микросфер.

Для проверки качества полученные микросферы насыщали растворителями (водой для инъекций или физиологическим раствором) и анализировали внешний вид полученных частиц методом микроскопии (таблица 1).

Исследование высушенных после насыщения доксорубина гидрохлоридом микросфер показало, что в качестве раствора для насыщения предпочтительно использовать водный раствор доксорубина гидрохлорида для минимизации деформации поли-

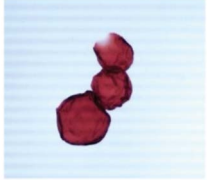
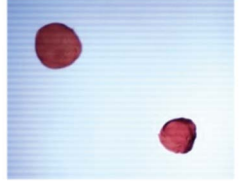
мера (таблица 1, вариант исполнения 3 и 4). Полученные таким образом микросферы при насыщении водой почти не отличались по внешнему виду от микросфер, насыщение которых производили 0,9%-м раствором натрия хлорида. Однако предпочтительным является 4 вариант исполнения, поскольку использование воды для инъекций в качестве «рабочего раствора» (раствора для насыщения микросфер перед введением) может приводить к изменению размера полимера, что приведет к его неконтрольному перемещению по кровеносным каналам.

На основе выбранной схемы получения насыщенных доксорубина гидрохлоридом микросфер была разработана технологическая схема их производства (рисунок 3).

В качестве первичной упаковки для насыщенных доксорубина гидрохлоридом микросфер выбра-

Таблица 1. Варианты исполнения полимерных микросфер, насыщенных доксорубицина гидрохлоридом

Table 1. Versions of polymer microspheres saturated with doxorubicin hydrochloride

Вариант исполнения Version	Фотографическое изображение, увеличение в 40 раз Photographic image, magnification 40 times	Наблюдения Observations
1. Доксорубицина гидрохлорид + 0,9%-й раствор натрия хлорида + микросферы ⇒ сушка ⇒ сухие микросферы с доксорубицина гидрохлоридом + 0,9%-й раствор натрия хлорида 1. Doxorubicin hydrochloride + 0,9 % sodium chloride solution + microspheres ⇒ drying ⇒ dry microspheres with doxorubicin hydrochloride + 0,9 % sodium chloride solution		Наблюдали значительную деформацию микросфер, сферичность частиц была нарушена, однако частицы при насыщении после сушки были эластичными и ярко окрашенными доксорубицина гидрохлоридом A significant deformation of the microspheres was observed, the sphericity of the particles was broken, however, the particles upon saturation after drying were elastic and brightly colored by doxorubicin hydrochloride
2. Доксорубицина гидрохлорид + 0,9%-й раствор натрия хлорида + микросферы ⇒ сушка ⇒ сухие микросферы с доксорубицина гидрохлоридом + вода для инъекций 2. Doxorubicin hydrochloride + 0,9 % sodium chloride solution + microspheres ⇒ drying ⇒ dry microspheres with doxorubicin hydrochloride + water for injections		
3. Доксорубицина гидрохлорид + вода для инъекций + микросферы ⇒ сушка ⇒ сухие микросферы с доксорубицина гидрохлоридом + вода для инъекций 3. Doxorubicin hydrochloride + water for injections + microspheres ⇒ drying ⇒ dry microspheres with doxorubicin hydrochloride + water for injections		Наблюдали небольшую деформацию микросфер, сферичность частиц менее нарушена в сравнении с вариантами исполнения 1 и 2. Микросферы эластичны, ярко окрашены доксорубицина гидрохлоридом A slight deformation of the microspheres was observed, the sphericity of the particles was less disturbed, in comparison with variants 1 and 2. The microspheres are elastic, brightly colored with doxorubicin hydrochloride
4. Доксорубицина гидрохлорид + вода для инъекций + микросферы ⇒ сушка ⇒ сухие микросферы с доксорубицина гидрохлоридом + 0,9%-й раствор натрия хлорида 4. Doxorubicin hydrochloride + water for injections + microspheres ⇒ drying ⇒ dry microspheres with doxorubicin hydrochloride + 0,9 % sodium chloride solution		

ны светлые стеклянные флаконы, резиновые пробки и быстросъемные колпачки flip-off. В качестве первичной упаковки для инъекционного раствора коленовой кислоты используются стеклянные ампулы из темного или светлого стекла.

Один флакон, содержащий 25 мг сухих микросфер размерного ряда 55–70 мкм или 80–105 мкм, или 125–145 мкм, или 160–200 мкм, насыщенных доксорубицина гидрохлоридом, и одну ампулу с раствором коленовой кислоты в дозировке 20 мг/мл объемом 10 мл помещают в пачку картонную с инструкцией. Варианты исполнения готовой лекарственной формы комбинированного препарата представлены в таблице 2.

Использование данной комбинации предполагает предварительное насыщение микросфер 0,9%-м раствором натрия хлорида с последующим введением полученной суспензии локально через катетер с целью эмболизации сосудов и проведения химиотерапии. Раствор коленовой кислоты вводится внутривенно до или после проведения процедуры эмболизации для купирования болевого синдрома. Содержание в растворе 200 мг коленовой кислоты будет обеспечивать высокое анальгетическое действие в течение

6 часов, что позволит проводить процедуру эмболизации, снижая болевые ощущения при проведении процедуры и/или после нее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что при насыщении микросфер раствором коленовой кислоты не возникает процесса сорбции.
2. Разработана технология получения насыщенных доксорубицина гидрохлоридом полимерных микросфер, представлена технологическая схема их производства.
3. Разработано комбинированное лекарственное средство, предназначенное для применения в области рентгенохирургии, содержащее:
 - флакон с лиофилизатом полимерных микросфер размерного ряда 55–70 мкм, 80–105 мкм, 125–145 мкм, 160–200 мкм, насыщенных доксорубицина гидрохлоридом в соотношении 1:2, предназначенных для проведения химиоэмболизации;
 - ампулу с раствором, содержащим 20 мг/мл коленовой кислоты, предназначенным для внутривенного введения с целью купирования болей.

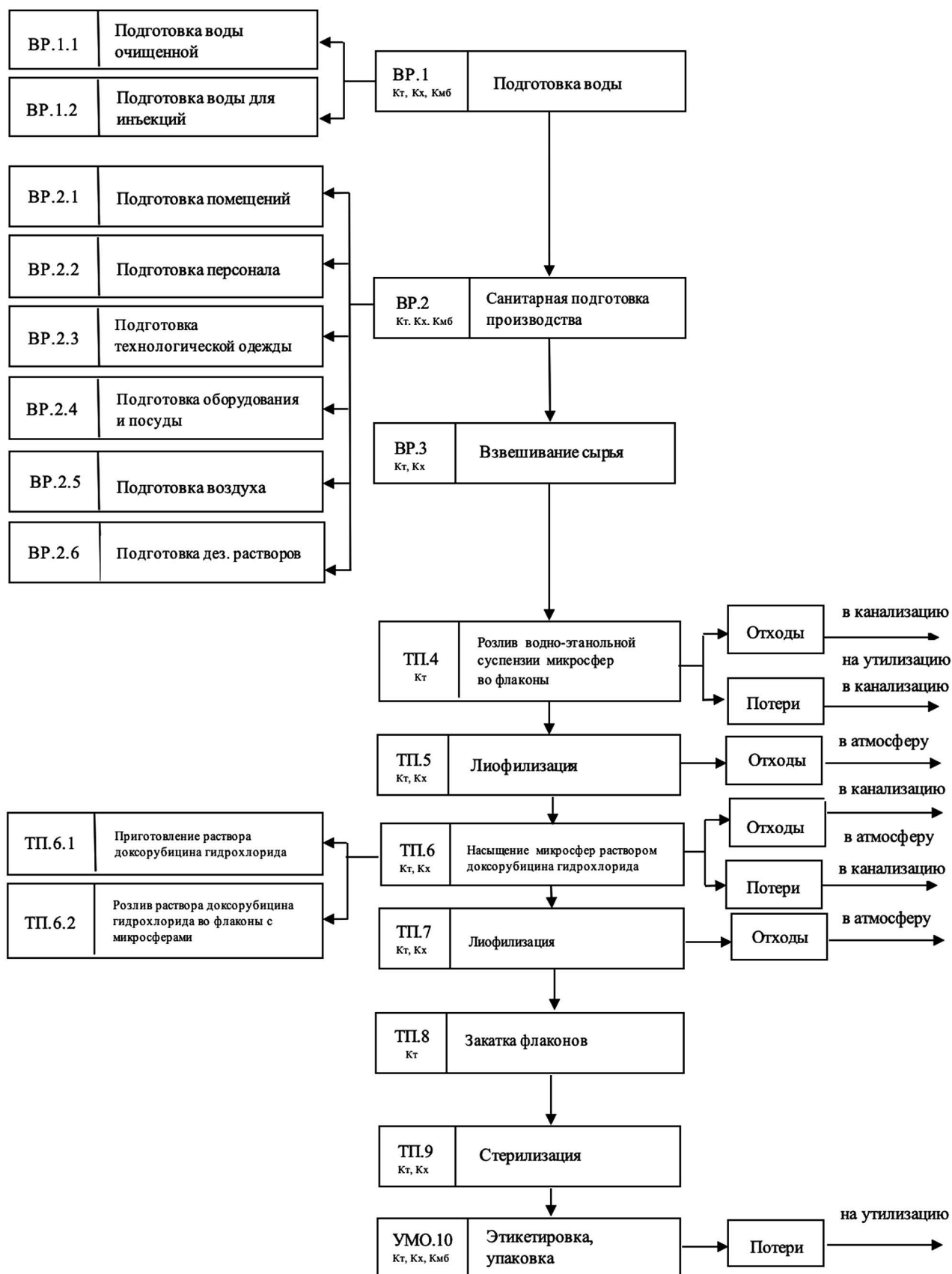


Рисунок 3. Технологическая схема производства полимерных микросфер, насыщенных доксорубина гидрохлоридом (Кт, Кх, Кмб – контроль технологический, химический, микробиологический)

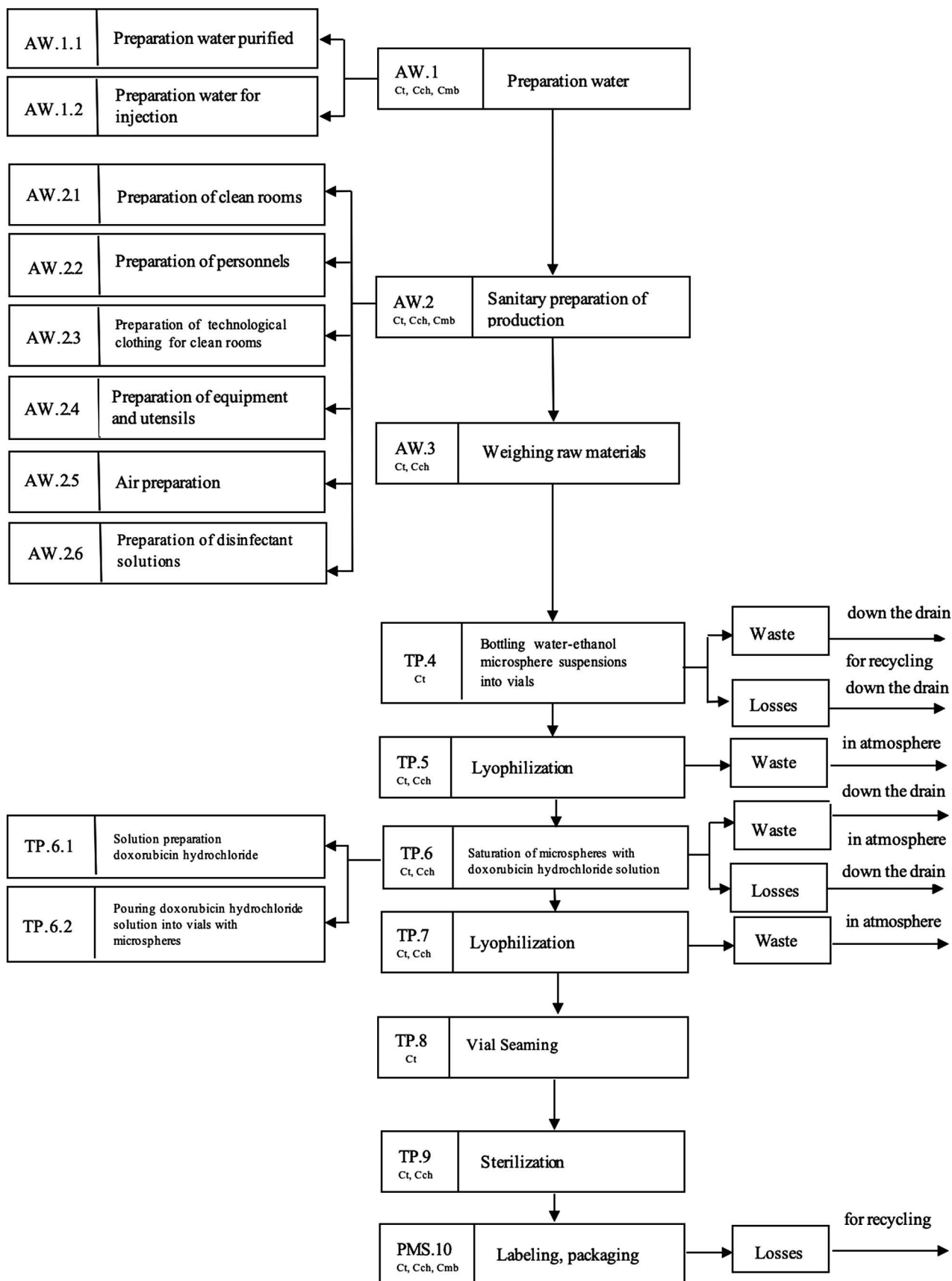


Figure 3. Technological scheme for the production of polymer microspheres saturated with doxorubicin hydrochloride (Ct, Cch, Cmb – technological, chemical, microbiological control)

Таблица 2. Варианты исполнения готовой лекарственной формы

Table 2. Options for the finished dosage form

Характеристики готовой лекарственной формы Characteristics of the finished dosage form	Варианты исполнения готовой лекарственной формы Options for the finished dosage form
Флакон с лиофилизатом полимерных микросфер с доксорубицина гидрохлоридом <i>Bottle with lyophilisate of polymeric microspheres with doxorubicin hydrochloride</i>	
Типоразмеры полимерных микросфер Standard sizes of polymeric microspheres	Типоразмер 1: 55–70 мкм Типоразмер 2: 80–105 мкм Типоразмер 3: 125–145 мкм Типоразмер 4: 160–200 мкм Size 1: 55–70 µm Size 2: 80–105 µm Size 3: 125–145 µm Size 4: 160–200 µm
Масса полимерных микросфер Mass of polymeric microspheres	25 мг 25 mg
Содержание доксорубицина гидрохлорида в микросферах The content of doxorubicin hydrochloride in microspheres	50 мг 50 mg
Ампула с инъекционным раствором коеновой кислоты <i>Ampoule with an injection solution of Comenic acid</i>	
Концентрация раствора коеновой кислоты Concentration of Comenic acid solution	20 мг/мл 20 mg/ml
Объем раствора в ампуле The volume of the solution in the ampoule	10 мл 10 ml

ЛИТЕРАТУРА

- Mikhail A.S., Negussie A.H., Mauda-Havakuk M., Owen J.W., Pritchard W.F., Lewis A.L., Wood B.J. Drug-eluting embolic microspheres: State-of-the-art and emerging clinical applications. *Expert Opin Drug Deliv.* 2021;18(3):383–398. DOI: 10.1080/17425247.2021.1835858.
- Delicque J., Guiu B., Boulin M., Schwanz H., Piron L., Cassinotto C. Liver chemoembolization of hepatocellular carcinoma using TANDEM® microspheres. *Future Oncol.* 2018;14(26):2761–2772. DOI: 10.2217/fo-2018-0237.
- Li J., Zhang B., Yue C., Wu J., Zhao L., Sun D., Wang R. Strategies to release doxorubicin from doxorubicin delivery vehicles. *Journal of drug targeting.* 2018;26(1):9–26. DOI: 10.1080/1061186X.2017.1363209.
- Биткина Т. А., Басевич А. В., Родин В. М. Критические точки производства полимерных микросфер, используемых в рентгенохирургии. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(3):28–35. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-28-35.
- Nouri Y.M., Kim J.H., Yoon H.K., Ko H.K., Shin J.H., Gwon D.I. Update on Transarterial Chemoembolization with Drug-Eluting Microspheres for Hepatocellular Carcinoma. *Korean Journal of Radiology.* 2019;20(1):34–49. DOI: 10.3348/kjr.2018.0088.
- Penniyaynen V. A., Plakhova V. B., Rogachevskii I. V., Terekhin S. G., Podzorova S. A., Krylov B. V. Molecular mechanisms and signaling by comenic acid in nociceptive neurons influence the pathophysiology of neuropathic pain. *Pathophysiology.* 2019;26(3–4):245–252. DOI: 10.1016/j.pathophys.2019.06.003.
- Rogachevskii I. V., Plakhova V. B., Penniyaynen V. A., Terekhin S. G., Podzorova S. A., Krylov B. V. New approaches to the design of analgesic medicinal substances. *Canadian journal of physiology and pharmacology.* 2022;100(1):43–52. DOI: 10.1139/cjpp-2021-0286.

- Dick O.E., Krylov B.V., Nozdachev A.D. Possible mechanism of bursting suppression in nociceptive neurons. *Doklady. Biochemistry and biophysics.* 2017;473(1):137–140. DOI: 10.1134/S1607672917020120.
- Биткина Т. А., Басевич А. В. Разработка и изучение стабильности растворов коеновой кислоты. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(4):108–114. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-108-114.
- Lakkakula J. R., Gujarathi P., Pansare P., Tripathi S. A comprehensive review on alginate-based delivery systems for the delivery of chemotherapeutic agent: Doxorubicin. *Carbohydrate polymers.* 2021;259:117696. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.117696.

REFERENCES

- Mikhail A.S., Negussie A.H., Mauda-Havakuk M., Owen J.W., Pritchard W.F., Lewis A.L., Wood B.J. Drug-eluting embolic microspheres: State-of-the-art and emerging clinical applications. *Expert Opin Drug Deliv.* 2021;18(3):383–398. DOI: 10.1080/17425247.2021.1835858.
- Delicque J., Guiu B., Boulin M., Schwanz H., Piron L., Cassinotto C. Liver chemoembolization of hepatocellular carcinoma using TANDEM® microspheres. *Future Oncol.* 2018;14(26):2761–2772. DOI: 10.2217/fo-2018-0237.
- Li J., Zhang B., Yue C., Wu J., Zhao L., Sun D., Wang R. Strategies to release doxorubicin from doxorubicin delivery vehicles. *Journal of drug targeting.* 2018;26(1):9–26. DOI: 10.1080/1061186X.2017.1363209.
- Биткина Т. А., Басевич А. В., Родин В. М. Critical points for the production of polymeric microspheres used in X-Ray surgery. *Drug development & registration.* 2020;9(3):28–35. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-28-35.
- Nouri Y.M., Kim J.H., Yoon H.K., Ko H.K., Shin J.H., Gwon D.I. Update on Transarterial Chemoembolization with Drug-Eluting Microspheres for Hepatocellular Carcinoma. *Korean Journal of Radiology.* 2019;20(1):34–49. DOI: 10.3348/kjr.2018.0088.
- Penniyaynen V. A., Plakhova V. B., Rogachevskii I. V., Terekhin S. G., Podzorova S. A., Krylov B. V. Molecular mechanisms and signaling by comenic acid in nociceptive neurons influence the pathophysiology of neuropathic pain. *Pathophysiology.* 2019;26(3–4):245–252. DOI: 10.1016/j.pathophys.2019.06.003.
- Rogachevskii I. V., Plakhova V. B., Penniyaynen V. A., Terekhin S. G., Podzorova S. A., Krylov B. V. New approaches to the design of analgesic medicinal substances. *Canadian journal of physiology and pharmacology.* 2022;100(1):43–52. DOI: 10.1139/cjpp-2021-0286.
- Dick O.E., Krylov B.V., Nozdachev A.D. Possible mechanism of bursting suppression in nociceptive neurons. *Doklady. Biochemistry and biophysics.* 2017;473(1):137–140. DOI: 10.1134/S1607672917020120.
- Биткина Т. А., Басевич А. В. Development and study of the stability of comenic acid solutions. *Drug development & registration.* 2021;10(4):108–114. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-108-114.
- Lakkakula J. R., Gujarathi P., Pansare P., Tripathi S. A comprehensive review on alginate-based delivery systems for the delivery of chemotherapeutic agent: Doxorubicin. *Carbohydrate polymers.* 2021;259:117696. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.117696.