



Достижения в области применения наномицелл для повышения эффективности противоопухолевых субстанций (обзор)

Е. В. Санарова¹✉, Л. Л. Николаева^{1,2}, С. Д. Щеглов^{1,2}, Ж. М. Козлова²,
О. Л. Орлова¹, Н. А. Оборотова¹, А. В. Ланцова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России). 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ **Контактное лицо:** Санарова Екатерина Викторовна. **E-mail:** sanarova8686@mail.ru

ORCID: Е. В. Санарова – <https://orcid.org/0000-0002-5592-5137>;
Л. Л. Николаева – <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>;
С. Д. Щеглов – <https://orcid.org/0009-0002-0777-0422>;
Ж. М. Козлова – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>;
О. Л. Орлова – <https://orcid.org/0000-0002-4558-0083>;
Н. А. Оборотова – <https://orcid.org/0000-0002-6986-3942>;
А. В. Ланцова – <https://orcid.org/0000-0002-0650-2023>.

Статья поступила: 24.12.2024

Статья принята в печать: 06.05.2025

Статья опубликована: 07.05.2025

Резюме

Введение. О влиянии лекарственной формы на фармакологический эффект известно с древних времен. Стратегия получения мицеллярных лекарственных форм для активных противоопухолевых субстанций была сформулирована в прошлом веке. Однако широкое практическое распространение она получила в последние десятилетия. Это во многом связано с успехами в области синтеза новых структурных компонентов для формирования мицеллярного носителя, а также с получением более глубоких знаний о биохимических процессах, происходящих в опухолевой клетке.

Текст. Данный обзор посвящен достижениям в области применения наномицеллярных форм противоопухолевых препаратов с целью повышения эффективности терапии рака, которые охватывают период с 2019 по 2024 гг. С этой целью рассмотрены и проанализированы вспомогательные вещества, используемые для получения наномицеллярных форм противоопухолевых субстанций, на примере доцетаксела, паклитаксела, доксорубицина, фотосенсибилизаторов. Создание мицеллярных форм позволило по-новому взглянуть на эти известные в онкологической практике вещества.

Заключение. Имеющиеся достижения в области применения наномицелл для повышения эффективности противоопухолевых субстанций, несомненно, показывают перспективность развития этого технологического направления. Однако остается еще много нерешенных вопросов, связанных как со стабильностью наномицелл при введении в организм, так и с правовым регулированием в области создания и внедрения этой новой фармацевтической формы. Эти вопросы предстоит еще решить фармацевтической науке.

Ключевые слова: наномицеллы, противоопухолевые субстанции, полочкамеры, TPGS, противоопухолевая активность

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

Вклад авторов. Е. В. Санарова, Л. Л. Николаева, С. Д. Щеглов, А. В. Ланцова – проведение патентно-информационного и литературного поиска, анализ и обработка полученных баз данных, написание статьи. Ж. М. Козлова, О. Л. Орлова и Н. А. Оборотова – внесение значимых исправлений в содержание работы, поиск и обработка зарубежных научных исследований, окончательное утверждение публикуемой рукописи.

Финансирование. Грант РФФ 23-75-01026 «Разработка адресных комбинированных структур на основе фосфолипидных наносистем для терапии рака легкого».

Для цитирования: Санарова Е. В., Николаева Л. Л., Щеглов С. Д., Козлова Ж. М., Орлова О. Л., Оборотова Н. А., Ланцова А. В. Достижения в области применения наномицелл для повышения эффективности противоопухолевых субстанций. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2025;14(2):135–147. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-2007>

Advances in the use of nanomicelles to enhance the efficacy of antitumour substances (review)

Ekaterina V. Sanarova¹✉, Ludmila L. Nikolaeva^{1,2}, Stepan D. Shceglov^{1,2}, Zhanna M. Kozlova², Olga L. Orlova¹, Nataliya A. Oborotova¹, Anna V. Lantsova¹

¹ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

² I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ **Corresponding author:** Ekaterina V. Sanarova. **E-mail:** sanarova8686@mail.ru

ORCID: Ekaterina V. Sanarova – <https://orcid.org/0000-0002-5592-5137>;
Ludmila L. Nikolaeva – <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>;
Stepan D. Shceglov – <https://orcid.org/0009-0002-0777-0422>;
Zhanna M. Kozlova – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>;
Olga L. Orlova – <https://orcid.org/0000-0002-4558-0083>;
Nataliya A. Oborotova – <https://orcid.org/0000-0002-6986-3942>;
Anna V. Lantsova – <https://orcid.org/0000-0002-0650-2023>.

Received: 24.12.2024

Accepted: 06.05.2025

Published: 07.05.2025

Abstract

Introduction. The influence of the dosage form on the pharmacological effect has been known since ancient times. The strategy for the preparation of micellar dosage forms for active antitumour substances was formulated in the last century. However, it has become widespread in practice in recent decades. This is largely due to advances in the synthesis of new structural components for the formation of micellar carrier, as well as to the acquisition of better knowledge of biochemical processes occurring in the tumour cell.

Text. This review is devoted to the achievements in the field of application of nanomicellar forms of antitumor drugs to improve the effectiveness of cancer therapy, which cover the period from 2019 to 2024. For this purpose, excipients used to obtain nanomicellar forms of antitumor substances are considered and analyzed, using docetaxel, paclitaxel, doxorubicin, and photosensitizers as examples. The creation of micellar forms allowed us to take a new look at these substances known in oncological practice.

Conclusion. Available achievements in the field of nanomicelles application for increasing the effectiveness of antitumour substances undoubtedly show the promising development of this technological direction. However, there are still many unresolved issues related to the stability of nanomicelles when administered into the body, as well as legal regulation in the field of creation and introduction of this new pharmaceutical form. These questions still need to be resolved by pharmaceutical science.

Keywords: nanomicelles, antitumour substances, poloxamers, TPGS, antitumour activity

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. Ekaterina V. Sanarova, Ludmila L. Nikolaeva, Stepan D. Shceglov, Anna V. Lantsova – conducting patent information and literature search, analysis and processing of obtained databases, writing of the article. Zhanna M. Kozlova, Olga L. Orlova and Nataliya A. Oborotova – making significant corrections to the content of the work, searching for and processing foreign scientific studies, final approval of the published manuscript.

Funding. This study was supported by Russian Science Foundation grant No. 23-75-01026 «Development of targeted combined structures based on phospholipid nanosystems for lung cancer therapy».

For citation: Sanarova E. V., Nikolaeva L. L., Shceglov S. D., Kozlova Zh. M., Orlova O. L., Oborotova N. A., Lantsova A. V. Advances in the use of nanomicelles to enhance the efficacy of antitumour substances. *Drug development & registration.* 2025;14(2):135–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-2007>

ВВЕДЕНИЕ

Традиционные методы химиотерапии связаны с серьезными побочными эффектами из-за отсутствия точной нацеленности на опухоль, неспецифической токсичности и лекарственной устойчивости. Наноразмерные носители на основе биоразлагаемых полимеров, которым в последние годы уделяется значительное внимание, являются одним из подходов при решении проблем, связанных со стабильностью, растворимостью и токсичностью активных фармацевтических субстанций (АФС), обеспечивая их защиту от разложения, контролируемое высвобождение и биораспределение, а также повышая биодоступность. Такие наноносители, и в частности наномицеллы (НМ), обладают уникальным потенциалом в терапии рака за счет превращения в «интеллектуальные» структуры путем изменения их размера, свойств поверхности и состава [1]. НМ представляют собой самосборные наноразмерные структуры с гидрофобным ядром и гидрофильной оболочкой, обычно с размером частиц в диапазоне от 10 до 100 нм (рисунок 1) [2].

Эти структуры могут инкапсулировать терапевтические вещества и визуализирующие агенты, обладая при этом свойствами «невидимости». Кроме того, они могут быть адаптированы для доставки АФС в определенные ткани и терапии с контролируемым высвобождением. По сравнению с обычными препаратами НМ обладают рядом преимуществ, включая улучшение биодоступности плохо растворимых или нерастворимых субстанций, продление срока пребывания препарата *in vivo*, а также повышение эффективности и смягчение побочных эффектов, что крайне важно в лечении онкологии [3]. Кроме того, стоит отметить, что НМ – это носители, которые открывают новое направление комби-

нированной доставки лекарств, при этом, варьируя их состав, можно в значительной степени изменять фармакокинетические показатели.

Самой известной системой доставки в настоящее время являются липосомы [4–6]. В отличие от липосом НМ имеют гидрофобное ядро и гидрофильную оболочку. По сравнению с липосомами эти структуры обладают большей кинетической стабильностью, имеют меньший диапазон размеров и могут обеспечивать контролируемое высвобождение активного вещества, а значит, могут быть более эффективны в терапии рака [7]. Кроме того, было обнаружено, что некоторые наномицеллярные препараты позволяют частично преодолеть устойчивость к известным противоопухолевым препаратам за счет повышения биодоступности и чувствительности [8].

При формировании мицелл ключевыми показателями, позволяющими подобрать адекватный состав и технологию получения НМ, являются значения гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) и критической концентрации мицеллообразования (ККМ) полимера (таблица 1). ГЛБ – числовое отражение гидрофильности и липофильности оцениваемого вещества. Этот параметр широко используется для прогнозирования свойств ПАВ и позволяет оценить степень сродства солюбилизатора к дисперсной фазе и дисперсионной среде в НМ. Чем выше показатель ГЛБ, тем выше гидрофильность молекулы полимера. В свою очередь, ККМ в большей степени определяется длиной гидрофобного блока амфифильной молекулы структурного полимера: чем цепь длиннее, тем ниже ККМ и тем стабильнее мицеллы.

Самыми распространенными вспомогательными веществами, применяемыми для создания структуры НМ, являются полисорбаты, амфифильные плюроники (полоксамеры), полиэтиленгликоли (ПЭГ,

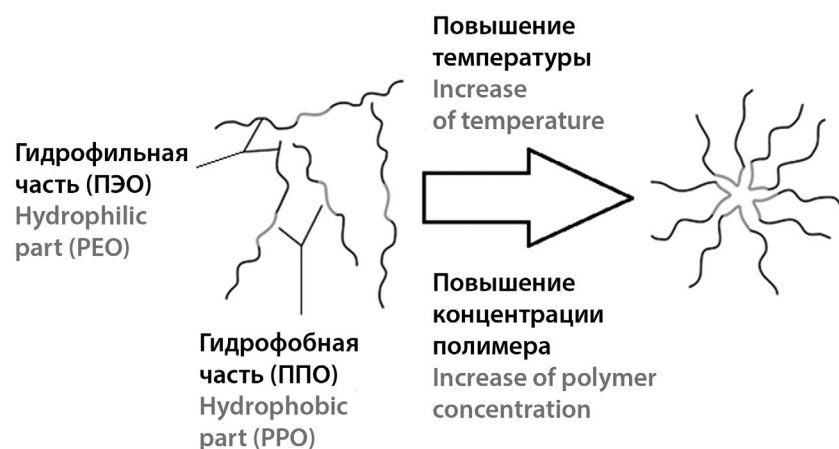


Рисунок 1. Схематическое изображение формирования «ненагруженных» мицелл в водном растворе на примере поллоксамера (ПЭО – полиэтиленоксид; ППО – полипропиленоксид)

Figure 1. Schematic representation of the formation of ‘unloaded’ micelles in aqueous solution, on the example of poloxamer (PEO – polyethylene oxide; PPO – polypropylene oxide)

«чистые» и модифицированные, например, сукцинатом с добавлением витамина Е, полимолочной кислоты, сополимерами молочной и гликолевой кислот, дистеароилфосфатидилэтаноламино), полиизопропилакриламид и др. Однако для парентерального применения одобрено ограниченное количество полимеров, основные из них представлены в таблице 1.

Самым известным из представленных веществ является полисорбат-80, который применяется в фармацевтической технологии уже многие годы. Однако это вспомогательное вещество крайне неиндифферентно и его необходимо вводить в состав ЛФ в самых низких эффективных концентрациях, преимущественно до 1,0% [9]. В клинической практике применяется, например, доцетаксел в мицеллярной форме на основе твина-80 – *Taxotere*, но введение этого препарата требует премедикации глюкокортикоидами с целью предупреждения реакций повышенной чувствительности, что обусловлено присутствием в его составе полисорбата [10].

Cremophor® ELP / Kolliphor® ELP – мицеллообразующее ПАВ, которое также нашло применение в области создания растворимых форм для гидрофобных субстанций как в разработке, так и в клинике [11].

Широкоизвестный препарат *Taxol* – это мицеллярная форма паклитаксела, где в качестве растворителя применяют смесь Cremophor ELP и этилового спирта с последующим разведением до нужной концентрации паклитаксела (от 0,3 до 1,2 мг/мл) [12]. Но, помимо обязательной премедикации, для данного раствора существуют ограничения, связанные с необходимостью пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из ПВХ, а также вводить раствор через систему со встроенным мембранным фильтром.

Все эти трудности делают данные ПАВ малопривлекательными для применения в составе современных НМ. И все большую популярность набирают полочсамеры. На рисунке 1 схематично показано, как в водном растворе формируются мицеллы полочсамера, при этом блок полиэтиленоксида (ПЭО) является гидрофильным и образует внешний слой наночастицы, в то время как блок полипропиленоксида (ППО) является гидрофобным и составляет внутреннее ядро [13]. Блок ППО создает надежный резервуар для гидрофобных молекул АФС, защищает их от инактивации в биологических средах и позволяет эффективно доставлять к злокачественному новообразованию, в то время как гидрофильная оболочка

Таблица 1. Полимеры промышленного производства, наиболее часто применяемые для создания НМ для парентерального введения, и их характеристики

Table 1. Industrial polymers most commonly used to create NMs for parenteral administration and their characteristics

Наименование полимера (источник) Polymer name (source)	Синонимы Synonyms	Молекулярная масса, г/моль Molecular weight, g/mol	ГЛБ HLB	ККМ, % CCM, %
Полиоксиэтилен (20) сорбитан монолеат (USP-NF) Polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (USP-NF)	Полисорбат-80, твин-80 Polysorbate 80, tween 80	429	15	~0,03
Рицинолеат макроглицерина (Ph. Eur.), полиоксил-35-касторовое масло (USP-NF) Macrogolglycerol ricinoleate (Ph. Eur.), polyoxyl-35 castor oil (USP-NF)	Cremophor ELP / Kolliphor ELP	Смесь: глицерин полиэтиленгликоль рицинолеат – 2500; эфиры жирных кислот полиэтиленгликоля – 1200 Mixture: glycerol polyethylene glycol ricinoleate – 2500; polyethylene glycol fatty acid esters – 1200	12–14	~0,02
Полочсамер 407 (P407, F127) (BP, PhEur, USP-NF) Poloxamer 407 (P407, F127) (BP, PhEur, USP-NF)	Сополимер полиоксиэтилен-полипропилен, плуроник, Lutrol Polyoxyethylene-polypropylene copolymer, pluronic, Lutrol	9840–14 600	22	~0,03
Полочсамер 188 (P188, F68) (BP, PhEur, USP-NF) Poloxamer 188 (P188, F68) (BP, PhEur, USP-NF)		7680–9510	29	~0,4
Витамин Е полиэтиленгликоль сукцинат (USP-NF) Vitamin E polyethylene glycol succinate (USP-NF)	Токоферол полиэтиленгликоль сукцинат; TPGS Tocopherol polyethylene glycol succinate; TPGS	1500	13	~0,02

ка способствует доставке лекарственного средства к клеткам-мишеням. Среди синтетических полимеров поллоксамеры нашли широкое применение благодаря своей триблочной структуре, в которой гидрофильные и гидрофобные сегменты присутствуют в структуре поллоксамера одновременно, что наделяет его уникальными свойствами, такими как термочувствительность и способность легко образовывать мицеллы. Изменение длины гидрофильных и гидрофобных блоков влияет на общую молекулярную массу и конечные свойства полимера, благодаря этому можно получить поллоксамеры разных марок. Наиболее распространенными марками поллоксамеров являются поллоксамеры 188 и 407 [14]. Применение поллоксамеров в системах доставки уже стало реальностью, и некоторые из этих препаратов были одобрены FDA [15]. Кроме того, известно, что поллоксамеры усиливают проапоптотическую передачу сигналов, тем самым сенсibiliзируют опухолевые клетки и делают их более уязвимыми к воздействию противоопухолевых препаратов [16].

Одним из перспективных мицеллообразующих ПАВ является также витамин E TPGS – токоферол полиэтиленгликоль сукцинат. TPGS представляет собой амфифильное соединение с цепью PEG в качестве гидрофильной головки и витамином E в качестве липофильного хвоста. Это синтетическое производное природного альфа-токоферола является одобренным FDA фармацевтическим адьювантом, часто используемым при разработке систем доставки для улучшения фармакокинетики противоопухолевых препаратов и снижения множественной лекарственной устойчивости. Кроме того, было показано, что TPGS витамина E значительно улучшает характеристики наночастиц, что приводит к гораздо более высокому усвоению препарата клетками, а также к более рациональной фармакокинетике *in vivo*. Первые свойства TPGS, улучшающие всасывание, были описаны в 1992 году, и в то же время было объяснено влияние TPGS на повышение биодоступности витамина D. Для выбора оптимального ПЭГ было оценено подавление Р-гликопротеиновой помпы (P-gp) TPGS с различными размерами цепей ПЭГ. В ходе реализации этого исследования было обнаружено, что боковая цепь ПЭГ-1000 близка к идеальной. В связи с этим коммерческая форма TPGS содержит ПЭГ-1000 в своем структурном каркасе. Подавляя экспрессию P-gp и изменяя активность насосов, выводящих лекарства из организма, TPGS также может снижать лекарственную устойчивость [17–19]. Имеются сообщения о том, что TPGS способен сам проявлять противоопухолевый эффект за счет генерации активных форм кислорода (АФК), приводящей в последующем к апоптозу [20].

По информации базы данных *PubMed* (полученным 24.10.2024 г.), за последние 5 лет опубликовано более 2 тыс. статей, так или иначе связанных с применением мицелл для терапии рака. Часть публика-

ций описывает создание и изучение мицеллярных форм для неизвестных субстанций, другая часть представлена работами, посвященными оценке эффективности, безопасности и других параметров НМ, созданных для известных, применяемых в клинике противоопухолевых АФС (например, паклитаксела, доцетаксела, доксорубицина и др.). В то же время при обращении к менее специализированной базе *Science Direct* число только исследовательских статей по этой теме превышает 9 тыс., что, несомненно, говорит о неснижающемся интересе к этой теме, включающей в себя такие ключевые аспекты, как фармацевтическая технология и клиническая фармакология.

Наномицеллярные противоопухолевые препараты, применяемые в клинической медицине

В настоящее время существует ряд наномицеллярных противоопухолевых препаратов, одобренных для применения в клинической медицине. В качестве действующих веществ в них выступают субстанции доцетаксела (Taxotere) и паклитаксела (Nanoxel, Paclical, Genexol PM и Arealea). Taxotere был зарегистрирован в 1996 г. с целью повысить растворимость доцетаксела за счет получения мицеллярной структуры с помощью полисорбата, что, несомненно, удалось. Taxotere – это доцетаксел (DTX) в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий на основе полисорбата-80 с приложенным растворителем (13%-й водный раствор этилового спирта). Доцетаксел представляет собой противоопухолевый препарат растительного происхождения. Эффективность DTX была доказана при раке молочной железы, немелкоклеточном раке легкого, раке яичников, гормонорезистентном раке предстательной железы, раке желудка, раке головы и шеи. Хотя DTX успешно тормозит рост и распространение опухолей, он может вызывать неселективную токсичность, что ограничивает его применение в клинических целях. Однако включение DTX в различные наноносители может улучшить доставку лекарственного вещества (ЛВ), обеспечивая как повышенную противоопухолевую активность, так и снижение системной токсичности для пациентов. Доклинические и клинические исследования показали, что наноструктуры с DTX более эффективны против РМЖ, чем свободные препараты [21]. Nanoxel, Paclical, Genexol PM и Arealea – это наномицеллярные формы паклитаксела (PTX) [22, 23]. На фармацевтическом рынке имеется лекарственная форма PTX – Taxol, который является одним из наиболее часто используемых препаратов при лечении ряда заболеваний, таких как рак яичников, молочной железы и немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) [24]. Однако, чтобы преодолеть плохую растворимость PTX в воде, в состав Taxol ввели соразтворители – этанол и полиэтоксильрованное касторовое масло (ПКМ, Cremophor / Kolliphor® ELP) [25]. Однако это вещество не является инертным носителем и оказывает ряд биологиче-

ских эффектов, которые имеют нежелательные клинические последствия. Указанные выше наномицеллярные препараты не содержат ПКМ, а созданы на основе амфифильных полимеров, которые образуют мицеллы наноразмера при воздействии водной среды; область ядра мицелл состоит из гидрофобных групп, которые служат резервуаром для РТХ [26]. Препарат высвобождается медленно, когда поверхность полимера разрушается, а наноразмер частиц препарата приводит к избирательному проникновению (пассивное нацеливание) в опухолевые клетки, которые обладают высокой сосудистой проницаемостью по сравнению с нормальными клетками.

Наномицеллярные противоопухолевые препараты, находящиеся на различных стадиях исследований

Перспективность применения НМ не вызывает сомнения, и поэтому по всему миру ученые пытаются создать мицеллярные формы как для известных противоопухолевых препаратов, так и для вновь синтезированных субстанций с выявленным цитотоксическим эффектом. Далее приведены примеры включения различных АФС в наномицеллярные носители.

Паклитаксел

РТХ является эффективным химиотерапевтическим средством, однако, как было подробно описано выше, его клиническое применение ограничено плохой растворимостью в воде и высокой токсичностью, что приводит к низкой переносимости. Эти трудности преодолеваются с помощью подходящих фармакологических носителей. В настоящее время существуют различные системы доставки РТХ, такие как РТХ, связанный с альбумином, полимерные мицеллы, липосомы, пролекарства, циклодекстрины и др. Одними из наиболее перспективных в настоящее время считаются мицеллы, как на основе ПАВ, так и на основе полимеров. Различные варианты НМ, содержащих эту АФС, в настоящее время проходят доклинические и клинические испытания [27].

РТХ, как было сказано ранее, уже выпускается несколькими производителями в мицеллярной форме, однако ученые по всему миру продолжают совершенствовать его НМ. Эта субстанция является прекрасной моделью для создания мицелл в связи со своей высокой гидрофобностью. Например, для РТХ были разработаны НМ на основе Pluronic® F-68 с морфологией «ядро – оболочка» с использованием метода температурно-индуцированного фазового перехода. Присутствие ПЭО в полостях и его роль в поверхностном экранировании введенного в кровоток паклитаксела показали, что созданные НМ обладают возможностью длительной циркуляции в плазме (за счет небольшого размера мицелл (10–100 нм) они не захватываются системой макрофагальных фагоцитов) и усиленным эффектом проникновения и удерживания. Помимо этого, циркуляция

мицелл плюроника в плазме может быть продлена путем модификации их поверхности гидрофильными полимерами, такими как полиэтиленгликоль (ПЭГилирование) [28].

Особый интерес вызывают исследования, обеспечивающие селективность воздействия на опухоль. Так, известно, что высокий уровень внутриклеточных АФК характерен для опухолевых клеток и может служить мишенью для эффективной адресной доставки лекарств для лечения рака. Следовательно, медицине необходимы биоматериалы, реагирующие на избыточный уровень АФК. В недавнем исследовании китайских ученых был синтезирован новый полимер, реагирующий на АФК, на основе D-α-токоферилполиэтиленгликоля-1000 сукцината (TPGS) и поли(β-тиоэфира) – TPGS-PBTE – для адресной доставки РТХ. Полученные НМ – РТХ-TPGS-PBTE продемонстрировали хорошую способность реагировать на АФК, изменяя размер и высвобождая препарат. По сравнению со свободным РТХ наночастицы, нагруженные РТХ, показали повышенную цитотоксичность и более высокий уровень апоптоза в отношении клеток плоскоклеточной карциномы (SCC-7). Также наблюдалась избирательная доставка наночастиц к опухоли, в особенности после модификации пептидом, нацеленным на опухоль (cRGD) [29].

Genexol-PM (Samyang Co., Корея) – это новый препарат полимерного мицеллярного паклитаксела, в котором в качестве солюбилизатора используются нетоксичные и биоразлагаемые диблок-сополимеры. Один флакон Genexol-PM содержит 30 мг паклитаксела и 150 мг метоксиполиэтиленгликоля-поли(D,L-лактида) в качестве солюбилизатора (рисунок 2). Перед применением во флакон с Genexol-PM асептически добавляют 5 мл изотонического раствора, а полученный прозрачный бесцветный раствор дополнительно разбавляют 5 % декстрозой до конечной концентрации 0,6–3,0 мг/мл [30].

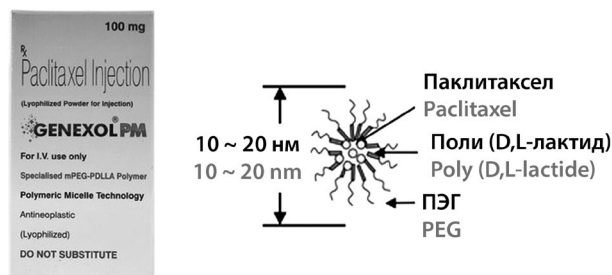


Рисунок 2. Схематическое изображение НМ в препарате Genexol-PM

Figure 2. Schematic representation of nanomicelles in the Genexol-PM

Исследование *in vivo* показало, что противоопухолевая активность Genexol-PM превосходит активность обычного паклитаксела, а его максимально переносимая доза в 3 раза выше [31]. Впоследствии

были проведены I и II фазы клинических испытаний с использованием препарата Genexol-PM, вводимого три раза в неделю, в сочетании с карбоплатином у пациентов с эпителиальным раком яичников [32]. В исследовании I фазы, несмотря на введение более высокой дозы паклитаксела с Genexol-PM, побочные эффекты, связанные с паклитакселом, были сопоставимы с побочными эффектами при использовании обычного паклитаксела [33]. При проведении II фазы исследования сообщалось, что эффективность трехнедельного приема Genexol-PM плюс карбоплатин не уступала эффективности стандартного режима приема паклитаксела при приемлемых профилях токсичности [34].

Доцетаксел

Известно, что DTX демонстрирует превосходящую эффективность по сравнению с РТХ при раке яичников – стойкой злокачественной опухоли с высоким уровнем смертности. Однако его клиническому применению также препятствует низкая биодоступность. На примере DTX можно продемонстрировать возможность создания однокомпонентных и комплексных мицелл для улучшения профилей эффективности и безопасности данного химиотерапевтического агента в эксперименте. Например, изучалось влияние мицелл различных ПАВ (ионогенных и неионогенных) на противоопухолевую активность DTX. Так, мицеллы на основе неионогенных полоксамеров продемонстрировали наилучшие профили высвобождения DTX и значительное увеличение его эффективности [15].

В исследовании, проведенном на базе фармацевтического факультета медицинского университета города Синьсян (КНР), была разработана новая самосборная наноплатформа для активного таргетирования тройного негативного рака молочной железы, сверхэкспрессирующего рецепторы фолиевой кислоты. Эта платформа была создана на основе модифицированных производных полоксамера 188, в результате чего были получены НМ соответствующего размера (<100 нм), обладающие хорошей стабильностью и удовлетворительной биосовместимостью. Изучение захвата данных НМ клетками и распределения их *in vivo* доказали возможность активного нацеливания на опухолевые клетки. Кроме того, показано, что НМ значительно снизили гепато- и нефротоксичность DTX [35].

Для создания НМ, чувствительных к окислительно-восстановительным процессам, группой индийских ученых был синтезирован глутатион (GSH), редокс-чувствительный тиолированный витамин-PEG-1000-сукцинат (TPGS-SH). Затем методом диализа были приготовлены НМ, конъюгированные с доцетакселом (DTX) и цетуксимабом, чувствительные к окислительно-восстановительным реакциям. В ходе оценки

ключевых характеристик полученных частиц установлено, что размер, поверхностный заряд и процентное содержание DTX находятся в диапазоне 183–227 нм, от +18 до +26 мВ и 68–71 % соответственно. Также методом электронной микроскопии показали сферическую и однородную форму наночастиц с гладкой поверхностью (рисунок 3).

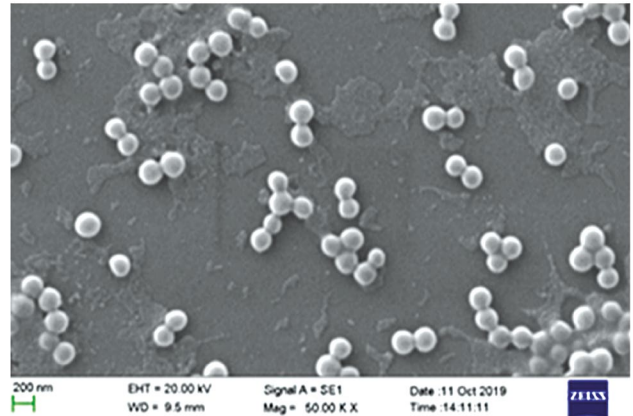


Рисунок 3. Изображение наномицелл DTX-TPGS-SH, полученное с помощью сканирующей электронной микроскопии [35]

Figure 3. Image of DTX-TPGS-SH nanomicelles using scanning electron microscopy

Изучение чувствительности НМ к рН/окислительно-восстановительным реакциям показало, что они более стабильны при высоком рН и низких концентрациях глутатиона. Проведенные *in vitro* исследования цитотоксичности, поглощения клетками, миграции и апоптоза на клетках A549 доказали, что НМ обеспечивают более высокую цитотоксичность. Результаты исследования *in vivo* эффективности на модели рака легкого у мышей позволили утверждать, что целенаправленное воздействие DTX-TPGS-SH значительно сократило количество опухолевых клеток по сравнению с контролем [36].

В исследовании H. Zhang с коллегами DTX был соединен с амфифильным диблочным полимером – метоксиполиэтиленгликоль-поли(ε-капролактоном) (mPEG-PCL), а в качестве линкера между DTX и mPEG-PCL использовалась чувствительная к окислительно-восстановительным реакциям дисульфидная связь. Доказано, что синтезированные конъюгаты mPEG-PCL-SS-DTX самособираются в мицеллы в водном растворе, которые демонстрируют устойчивый профиль высвобождения DTX. Тест на гемолитическую токсичность приготовленных мицелл mPEG-PCL-SS-DTX показал наличие незначительной гемолитической активности, что свидетельствует об их безопасности в качестве системы доставки лекарств. Анализ цитотоксичности этих НМ подтвердил их

высокую цитотоксичность по отношению к клеткам MCF-7/A и A549 и перспективность дальнейшего изучения [37, 38].

Доксорубицин

Разработка наночастиц с таргетным эффектом может решить проблему токсического воздействия доксорубина на нормальные ткани и клетки при лечении рака [39]. Группой европейских исследователей предложены мицеллы на основе сукцината токоферола (TOS) и D- α -токоферолполиэтиленгликоля-2000 (TPGS₂₀₀₀) в качестве системы доставки производного доксорубина (DOXC₁₂) при лечении глиобластомы. Мицеллы DOXC₁₂-TOS-TPGS₂₀₀₀ показали высокую концентрацию гидрофобного DOXC₁₂ (29%), размер менее 100 нм и чувствительность к pH. *In vitro* наблюдалось быстрое поглощение мицелл DOXC₁₂-TOS-TPGS₂₀₀₀ клетками глиобластомы GL261. Цитотоксичность мицелл DOXC₁₂-TOS-TPGS₂₀₀₀ оценивалась на двух клеточных линиях глиобластомы и показала синергизм между DOXC₁₂ и TOS-TPGS₂₀₀₀. Более высокая цитотоксичность мицелл DOXC₁₂-TOS-TPGS₂₀₀₀ была обусловлена в основном некрозом. Мицеллы DOXC₁₂-TOS-TPGS₂₀₀₀ могут стать многообещающей системой доставки для повышения противоопухолевой эффективности доксорубина при глиобластоме [40].

Целью исследования ученых из Саудовской Аравии являлась разработка НМ для лютеолина и DOX в качестве комбинированной системы доставки для лечения рака. Наночастицы были приготовлены с использованием 2,5 % каждого из действующих веществ. НМ были успешно разработаны и оптимизированы с использованием 20 % TPGS. Наночастицы имели сферическую структуру размером примерно 50–90 нм, что было подтверждено с помощью сканирующей электронной микроскопии. ИК-спектры НМ, нагруженных лютеолином и DOX, были идентичными, что свидетельствует о постоянстве состава. При этом МТТ-тест показал, что лечение этими комбинированными НМ привело к снижению жизнеспособности клеток MCF-7 и HepG2 по сравнению с монотерапией [41].

Фотосенсибилизаторы

Попытки включения фотосенсибилизаторов (ФС) в состав мицелл осуществляются давно и достаточно успешно. Например, гидрофобный ФС производное хлорина е6 (Ce6) был загружен в мицеллы полксамера F127 для повышения растворимости и улучшения эффективности нацеливания на опухоль. Полученные мицеллы Ce6-F127 продемонстрировали значительное повышение растворимости и эффективности генерации синглетного кислорода в водной среде по сравнению со свободным Ce6. Конфокальная

микроскопия и анализ флуоресцентно-активированной клеточной сортировки подтвердили повышенную скорость интернализации Ce6-F127 в клеточных линиях меланомы мышей (B16F10) и клеточных линиях карциномы полости рта человека (FaDu). При лазерном облучении (666 нм) клеточная фототоксичность Ce6-F127 в отношении B16F10 и FaDu была примерно в три раза выше, чем при использовании свободного Ce6. Терапевтические исследования *in vivo*, проведенные на мышинной модели рака кожи, продемонстрировали способность Ce6-F127 в сочетании с лазерным облучением эффективно проникать в солидные опухоли, что привело к значительному уменьшению объема опухоли по сравнению со свободным Ce6. Кроме того, НМ продемонстрировал повышение уровня TUNEL-положительных клеток, снижение уровня маркеров пролиферации в опухолевых тканях и предотвращение метастазирования в легкие при незначительном уровне пролиферирующих клеток и коллагеназы, что было подтверждено с помощью иммуногистохимии. Последующий анализ сыворотки и компонентов крови подтвердил безопасность и эффективность Ce6-F127 у мышей. Следовательно, разработанные НМ обладают значительным потенциалом для одновременного лечения солидных опухолей и предотвращения метастазирования [42].

Будучи ФС второго поколения, фталоцианин цинка (ZnPc) обладает множеством преимуществ при противоопухолевой фотодинамической терапии, таких как сильное поглощение в красной и ближней инфракрасной областях спектра, высокая фото- и химическая стабильность и т. д. Однако ZnPc плохо растворяется в воде и склонен к агрегации из-за π - π -взаимодействия между молекулами, что ограничивает его применение. В связи с этим для данного ФС крайне актуально применение НМ, позволяющих обеспечить его мономерное существование в организме и избирательное накопление в опухолевых тканях. В исследовании голландских ученых были изучены мицеллы бензил-поли(ϵ -капролактона)-*b*-поли(этиленгликоля), инкапсулирующие ZnPc, с целью повышения его растворимости и специфичности в отношении раковых клеток. В ходе эксперимента определили, что НМ с наименьшим содержанием ZnPc (0,2 и 0,4 % ZnPc по массе) были наиболее стабильны в плазме, демонстрировали минимальную передачу ZnPc липопротеинам и вызывали наибольшую фототоксичность в трех линиях раковых клеток [клеточные линии карциномы внепеченочных желчных протоков человека TFK1 (ACC 344) и EG11 (ACC 385) и клеточная линия эпидермоидной карциномы A431 (CRL-1555)] [43].

Российскими учеными создана комплексная наномицеллярная конструкция, содержащая ФС второго поколения – алюминия фталоцианин – и таргетный противоопухолевый препарат – гефитиниб [44, 45].

Каркас этих мицелл сформирован Pluronic F68 с добавлением соевого фосфатидилхолина. Идея, послужившая началом этой работы, заключалась в повышении селективности высвобождения гефитиниба в опухоли за счет лазерного облучения комплексных мицелл, содержащих инфракрасный ФС. В ходе реализации проекта применяли несколько подходов, в том числе получение комплексных липосомальных носителей, твердых дисперсий, но именно мицеллярная доставка позволила обеспечить наибольший эффект в сравнении с монотерапией [46].

Конечно, применение НМ в терапии опухолевых заболеваний не ограничивается этими исследованиями. Существует множество других работ, как описывающих сами НМ, их свойства, применение, так и посвященных созданию НМ для новых субстанций, обладающих противоопухолевой активностью, фотодинамически активных агентов и многих других.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся на сегодняшний день достижения в области применения НМ для повышения эффективности противоопухолевых субстанций, несомненно, показывают перспективность развития этого технологического направления. Ученые различных стран успешно создают эффективные в отношении опухолевых леток НМ, содержащие такие активные фармацевтические субстанции, как доцетаксел, паклитаксел, доксорубицин, фотосенсибилизаторы, на основе имеющихся вспомогательных веществ, модифицированных или вновь синтезированных. Однако остается еще много нерешенных вопросов, связанных как со стабильностью НМ при введении в организм, так и с правовым регулированием в области создания и внедрения этой новой фармацевтической формы.

ЛИТЕРАТУРА

- Dechbumroong P., Hu R., Keaswejjareansuk W., Namdee K., Liang X.-J. Recent advanced lipid-based nanomedicines for overcoming cancer resistance. *Cancer Drug Resistance*. 2024;7:24. DOI: 10.20517/cdr.2024.19.
- Mahato R. Multifunctional Micro- and Nanoparticles. In: Mitra A. K., Cholkar K., Mandal A., editors. *Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices*. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2017. P. 21–43. DOI: 10.1016/b978-0-323-42978-8.00002-4.
- Trinh H. M., Joseph M., Cholkar K., Mitra R., Mitra A. K. Nanomicelles in Diagnosis and Drug Delivery. In: Mitra A. K., Cholkar K., Mandal A., editors. *Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices*. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2017. P. 45–58. DOI: 10.1016/b978-0-323-42978-8.00003-6.
- Санарова Е. В., Ланцова А. В., Николаева Л. Л., Дмитриева М. В., Орлова О. Л., Косоруков В. С. Создание липосомальных систем доставки для противоопухолевых субстанций. М.: Издательство «Перо»; 2023. 152 с.
- Sanarova E., Lantsova A., Oborotova N., Polozkova A., Dmitrieva M., Orlova O., Nikolaeva L., Borisova L., Shprakh Z. Development of a Liposomal Dosage Form for a New Somatostatin Analogue. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;81(1):146–149. DOI: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000490.
- Sanarova E., Lantsova A., Oborotova N., Orlova O., Polozkova A., Dmitrieva M., Nikolaeva N. Liposome drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019;11(3):1148–1155.
- Khan Z., Haider M. F., Naseem N., Siddiqui M. A., Ahmad U., Khan M. M. Nanocarrier for the treatment of liver cancer. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2022;14(11):944–957.
- Alshweiat A., Jaber M., Abuawad A., Athamneh T., Oqal M. Recent insights into nanoformulation delivery systems of flavonoids against glioblastoma. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024;91:105271. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.105271.
- Санарова Е. В., Ланцова А. В., Николаева Л. Л., Оборотова Н. А. Применение полисорбатов для создания парентеральных лекарственных форм гидрофобных веществ (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(7):35–39. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-7-35-39.
- Tang C., Zhao Y., Liu J., Zheng X., Guo X., Liu H., Chen L., Shi Y. Polysorbate 80 as a possible allergenic component in cross-allergy to docetaxel and fosaprepitant: A literature review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2023;29(8):1998–2006. DOI: 10.1177/10781552231203186.
- Санарова Е. В., Ланцова А. В., Николаева Л. Л., Осипов В. Н., Гусев Д. В., Борисова Л. М. Солюбилизация производного 3-гидроксихиназолина, обладающего противоопухолевой активностью. *Российский биотерапевтический журнал*. 2023;22(4):60–67. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-4-60-67.
- Gallego-Jara J., Lozano-Terol G., Sola-Martínez R. A., Cánovas-Díaz M., de Diego Puente T. A Compressive Review about Taxol®: History and Future Challenges. *Molecules*. 2020;25(24):5986. DOI: 10.3390/molecules25245986.
- Zarrintaj P., Ramsey J. D., Samadi A., Atoufi Z., Yazdi M. K., Ganjali M. R., Amirabad L. M., Zangene E., Farokhi M., Formela K., Saeb M. R., Mozafari M., Thomas S. Poloxamer: A versatile tri-block copolymer for biomedical applications. *Acta Biomaterialia*. 2020;110:37–67. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.04.028.
- Cappuccio de Castro K., Cedran Coco J., Mendes dos Santos É., Artem Ataíde J., Miliani Martinez R., Monteiro do Nascimento M. H., Prata J., Martins Lopes da Fonte P. R., Severino P., Gava Mazzola P., Rolim Baby A., Barbosa Souto E., Ribeiro de Araujo D., Moreni Lopes A. Pluronic® triblock copolymer-based nanoformulations for cancer therapy: A 10-year overview. *Journal of Controlled Release*. 2023;353:802–822. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.12.017.
- Бахрушина Е. О., Пыжов В. С., Сахарова П. С., Демина Н. Б., Чижова Д. А., Табанская Т. В., Лутфуллин М. Ф. Блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида: перспективы применения в отечественной медицине и фармации. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(2–1):333–344. DOI: 10.30895/1991-2919-2023-530.

16. Bakhrushina E. O., Khodenok A. I., Pyzhov V. S., Solomatina P. G., Demina N. B., Korochkina T. V., Krasnyuk I. I. Study of the effect of active pharmaceutical ingredients of various classes of BCS on the parameters of thermosensitive systems based on poloxamers. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2023;31(10):101780. DOI: 10.1016/j.jsps.2023.101780.
17. Mirzaei S., Gholami M. H., Hashemi F., Zabolian A., Farahani M. V., Hushmandi K., Zarrabi A., Goldman A., Ashrafizadeh M., Orive G. Advances in understanding the role of P-gp in doxorubicin resistance: Molecular pathways, therapeutic strategies, and prospects. *Drug Discovery Today*. 2022;27(2):436–455. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.09.020.
18. Mehata A. K., Setia A., Vikas V., Malik A. K., Hassani R., Dailah H. G., Alhazmi H. A., Albarraq A. A., Mohan S., Muthu M. S. Vitamin E TPGS-Based Nanomedicine, Nanotheranostics, and Targeted Drug Delivery: Past, Present, and Future. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):722. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030722.
19. Yan H., Du X., Wang R., Zhai G. Progress in the study of D- α -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) reversing multidrug resistance. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021;205:111914. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.111914.
20. Chen Y., Mo L., Wang X., Chen B., Hua Y., Gong L., Yang F., Li Y., Chen F., Zhu G., Ni W., Zhang C., Cheng Y., Luo Y., Shi J., Qiu M., Wu S., Tan Z., Wang K. TPGS-1000 exhibits potent anticancer activity for hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Aging*. 2020;12(2):1624–1642. DOI: 10.18632/aging.102704.
21. Kumar Panthi V., Bashyal S., Raj Paudel K., Docetaxel-loaded nanoformulations delivery for breast cancer management: Challenges, recent advances, and future perspectives. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024;92:105314. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.105314.
22. Dashputre N. L., Kadam J. D., Laddha U. D., Patil S. B., Udayant P. B., Kakad S. P. Targeting breast cancer using phytoconstituents: Nanomedicine-based drug deliver. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2023;9:100116. DOI: 10.1016/j.ejmcr.2023.100116.
23. Zhang P., Xiao Y., Sun X., Lin X., Koo S., Yaremenko A. V., Qin D., Kong N., Farokhzad O. C., Tao W. Cancer nanomedicine toward clinical translation: Obstacles, opportunities, and future prospects. *Med*. 2023;4(3):147–167. DOI: 10.1016/j.medj.2022.12.001.
24. Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ препаратов Пакликал® и Таксол® в условиях Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*. 2016;(1):14–24.
25. Lim W. T., Tan E. H., Toh C. K., Hee S. W., Leong S. S., Ang P. C. S., Wong N. S., Chowbay B. Phase I pharmacokinetic study of a weekly liposomal paclitaxel formulation (Genexol®-PM) in patients with solid tumors. *Annals of Oncology*. 2010;21(2):382–388. DOI: 10.1093/annonc/mdp315.
26. Nam S. H., Lee S.-W., Lee Y.-J., Kim Y. M. Safety and Tolerability of Weekly Genexol-PM, a Cremophor-Free Polymeric Micelle Formulation of Paclitaxel, with Carboplatin in Gynecologic Cancer: A Phase I Study. *Cancer Research and Treatment*. 2023;55(4):1346–1354. DOI: 10.4143/crt.2022.1436.
27. Wileński S., Koper A., Śledzińska P., Bebyn M., Koper K. Innovative strategies for effective paclitaxel delivery: Recent developments and prospects. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2024;30(2):367–384. DOI: 10.1177/10781552231208978.
28. Pei Q., Jiang B., Hao D., Xie Z. Self-assembled nanoformulations of paclitaxel for enhanced cancer theranostics. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023;13(8):3252–3276. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.02.021.
29. Tu Y., Zhang W., Fan G., Zou C., Zhang J., Wu N., Ding J., Zou W. Q., Xiao H., Tan S. Paclitaxel-loaded ROS-responsive nanoparticles for head and neck cancer therapy. *Drug Delivery*. 2023;30(1):2189106. DOI: 10.1080/10717544.2023.2189106.
30. Kim T.-Y., Kim D.-W., Chung J.-Y., Shin S. G., Kim S.-C., Heo D. S., Kim N. K., Bang Y.-J. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(11):3708–3716. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0655.
31. Kim S. C., Kim D. W., Shim Y. H., Bang J. S., Oh H. S., Kim S. W., Seo M. H. In vivo evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy. *Journal of Controlled Release*. 2001;72(1–3):191–202. DOI: 10.1016/s0168-3659(01)00275-9.
32. Lee S.-W., Kim Y.-M., Cho C.-H., Kim Y. T., Kim S. M., Hur S. Y., Kim J.-H., Kim B.-G., Kim S.-C., Ryu H.-S., Kang S. B. An Open-Label, Randomized, Parallel, Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Cremophor-Free Polymeric Micelle Formulation of Paclitaxel as First-Line Treatment for Ovarian Cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG-3021). *Cancer Research and Treatment*. 2018;50(1):195–203. DOI: 10.4143/crt.2016.376.
33. Lee S.-W., Kim Y.-M., Kim Y. T., Kang S. B. An open-label, multicenter, phase I trial of a cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel combined with carboplatin as a first-line treatment for advanced ovarian cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG-3016). *Journal of Gynecologic Oncology*. 2017;28(3):e26. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e26.
34. Hou X., Guan Y., He S., Wu Z., Bai J., Xu J., Wang J., Xu S., Zhu H., Yin Y., Yang X., Shi Y. A novel self-assembled nanoplatform based on retrofitting poloxamer 188 for triple-negative breast cancer targeting treatment. *Chemico-Biological Interactions*. 2023;384:110710. DOI: 10.1016/j.cbi.2023.110710.
35. Hu Y., Ran M., Wang B., Lin Y., Cheng Y., Zheng S. Co-Delivery of Docetaxel and Curcumin via Nanomicelles for Enhancing Anti-Ovarian Cancer Treatment. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:9703–9715. DOI: 10.2147/IJN.S274083.
36. Viswanadh M. K., Agrawal N., Azad S., Jha A., Poddar S., Mahto S. K., Muthu M. S. Novel redox-sensitive thiolated TPGS based nanoparticles for EGFR targeted lung cancer therapy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;602:120652. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120652.
37. Zhang H., Wang K., Zhang P., He W., Song A, Luan Y. Redox-sensitive micelles assembled from amphiphilic mPEG-PCL-SS-DTX conjugates for the delivery of docetaxel. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016;142:89–97. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.02.045.

38. Zhang E., Xing R., Liu S., Li P. Current advances in development of new docetaxel formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2019;16(3):301–312. DOI: 10.1080/17425247.2019.1583644.
39. Zeng W., Luo Y., Gan D., Zhang Y., Deng H., Liu G. Advances in Doxorubicin-based nano-drug delivery system in triple negative breast cancer. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11:1271420. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1271420.
40. Wang M., Malfanti A., Bastiancich C., Pr at V. Synergistic effect of doxorubicin lauroyl hydrazone derivative delivered by α -tocopherol succinate micelles for the treatment of glioblastoma. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023;5:100147. DOI: 10.1016/j.ijpx.2022.100147.
41. Alshamrani S., Kumar A., Aldughaim M. S., Alghamdi K. M., Hussain M. D., Alanazi F. K., Kazi M. Development of Polymeric Micelles for Combined Delivery of Luteolin and Doxorubicin for Cancer Therapy. *Journal of Cancer*. 2024;15(14):4717–4730. DOI: 10.7150/jca.96402.
42. Paul M., Ghosh B., Biswas S. F127/chlorin e6-nanomicelles to enhance Ce6 solubility and PDT-efficacy mitigating lung metastasis in melanoma. *Drug Delivery and Translational Research*. 2025;15:621–637. DOI: 10.1007/s13346-024-01619-5.
43. Mesquita B., Singh A., Prats Masdeu C., Lokhorst N., Hehels E. R., van Steenberg M., Mastrobattista E., Heger M., van Nostrum C. F., Oliveira S. Nanobody-mediated targeting of zinc phthalocyanine with polymer micelles as nanocarriers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;655:124004. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124004.
44. Николаева Л. Л., Санарова Е. В., Ланцова А. В. Гефитиниб: комбинированная терапия и комплексные системы доставки (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):26–33. DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1615.
45. Санарова Е. В., Ланцова А. В., Николаева Л. Л., Оборотова Н. А., Литвиненко Я. Е., Соловьева Н. Л. Создание модели комплексной наносистемы доставки, содержащей ингибитор тирозинкиназы и фотосенсибилизатор. *Химико-фармацевтический журнал*. 2023;57(7):43–46. DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-7-43-46.
46. Nikolaeva L. L., Sanarova E. V., Kolpaksidi A. P., Shcheglov S. D., Rudakova A. A., Baryshnikova M. A., Lantsova A. V. Effect of the composition of combined solid lipid particles with gefitinib and a photosensitizer on their size, stability and cytotoxic activity. *Biomedical Photonics*. 2024;13(2):19–25. DOI: 10.24931/2413-9432-2023-13-1-19-25.
47. technologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2017. P. 45–58. DOI: 10.1016/B978-0-323-42978-8.00003-6.
48. Sanarova E. V., Lantsova A. V., Nikolaeva L. L., Dmitrieva M. V., Orlova O. L., Kosorukov V. S. Creation of liposomal delivery systems for antitumour substances. Moscow: "Petro" Publishing House; 2023. 152 p. (In Russ.)
49. Sanarova E., Lantsova A., Oborotova N., Polozkova A., Dmitrieva M., Orlova O., Nikolaeva L., Borisova L., Shprakh Z. Development of a Liposomal Dosage Form for a New Somatostatin Analogue. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;81(1):146–149. DOI: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000490.
50. Sanarova E., Lantsova A., Oborotova N., Orlova O., Polozkova A., Dmitrieva M., Nikolaeva N. Liposome drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019;11(3):1148–1155.
51. Khan Z., Haider M. F., Naseem N., Siddiqui M. A., Ahmad U., Khan M. M. Nanocarrier for the treatment of liver cancer. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2022;14(11):944–957.
52. Alshweiat A., Jaber M., Abuawad A., Athamneh T., Oqal M. Recent insights into nanoformulation delivery systems of flavonoids against glioblastoma. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024;91:105271. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.105271.
53. Sanarova E. V., Lantsova A. V., Nikolaeva L. L., Oborotova N. A. Using polysorbates for the creation of parenteral dosage forms of hydrophobic substances (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(7):35–39. (In Russ.) DOI 10.30906/0023-1134-2022-56-7-35-39.
54. Tang C., Zhao Y., Liu J., Zheng X., Guo X., Liu H., Chen L., Shi Y. Polysorbate 80 as a possible allergenic component in cross-allergy to docetaxel and fosaprepitant: A literature review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2023;29(8):1998–2006. DOI: 10.1177/10781552231203186.
55. Sanarova E. V., Lantsova A. V., Nikolaeva L. L., Osipov V. N., Gusev D. V., Borisova L. M. Solubilization of 3-hydroxyquinazoline derivative with antitumor activity. *Russian Journal of Biotherapy*. 2023;22(4):60–67. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-4-60-67.
56. Gallego-Jara J., Lozano-Terol G., Sola-Martínez R. A., C novas-Díaz M., de Diego Puente T. A Compressive Review about Taxol[®]: History and Future Challenges. *Molecules*. 2020;25(24):5986. DOI: 10.3390/molecules25245986.
57. Zarrintaj P., Ramsey J. D., Samadi A., Atoufi Z., Yazdi M. K., Ganjali M. R., Amirabad L. M., Zangene E., Farokhi M., Formela K., Saeb M. R., Mozafari M., Thomas S. Poloxamer: A versatile tri-block copolymer for biomedical applications. *Acta Biomaterialia*. 2020;110:37–67. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.04.028.
58. Cappuccio de Castro K., Cedran Coco J., Mendes dos Santos  ., Artem Ataide J., Miliani Martinez R., Monteiro do Nascimento M. H., Prata J., Martins Lopes da Fonte P. R., Severino P., Gava Mazzola P., Rolim Baby A., Barbosa Souto E., Ribeiro de Araujo D., Moreni Lopes A. Pluronic[®] triblock copolymer-based nanoformulations for cancer therapy: A 10-year overview. *Journal of Controlled Release*. 2023;353:802–822. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.12.017.

REFERENCES

1. Dechbumroong P., Hu R., Keaswejjareansuk W., Namdee K., Liang X.-J. Recent advanced lipid-based nanomedicines for overcoming cancer resistance. *Cancer Drug Resistance*. 2024;7:24. DOI: 10.20517/cdr.2024.19.
2. Mahato R. Multifunctional Micro- and Nanoparticles. In: Mitra A. K., Cholkar K., Mandal A., editors. *Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices*. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2017. P. 21–43. DOI: 10.1016/B978-0-323-42978-8.00002-4.
3. Trinh H. M., Joseph M., Cholkar K., Mitra R., Mitra A. K. Nanomicelles in Diagnosis and Drug Delivery. In: Mitra A. K., Cholkar K., Mandal A., editors. *Emerging Nano-*

15. Bakhrushina E.O., Pyzhov V.S., Sakharova P.S., Demina N.B., Chizhova D.A., Tabanskaya T.V., Lutfullin M.F. Block Copolymers of Ethylene Oxide and Propylene Oxide: Prospects for Medical and Pharmaceutical Application in Russia. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(2-1):333-344. (In Russ.) DOI: 10.30895/1991-2919-2023-530.
16. Bakhrushina E.O., Khodenok A.I., Pyzhov V.S., Solomatina P.G., Demina N.B., Korochkina T.V., Krasnyuk I.I. Study of the effect of active pharmaceutical ingredients of various classes of BCS on the parameters of thermosensitive systems based on poloxamers. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2023;31(10):101780. DOI: 10.1016/j.jsps.2023.101780.
17. Mirzaei S., Gholami M.H., Hashemi F., Zabolian A., Farahani M.V., Hushmandi K., Zarrabi A., Goldman A., Ashrafizadeh M., Orive G. Advances in understanding the role of P-gp in doxorubicin resistance: Molecular pathways, therapeutic strategies, and prospects. *Drug Discovery Today*. 2022;27(2):436-455. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.09.020.
18. Mehata A.K., Setia A., Vikas V., Malik A.K., Hassani R., Dailah H.G., Alhazmi H.A., Albarraq A.A., Mohan S., Muthu M.S. Vitamin E TPGS-Based Nanomedicine, Nanotheranostics, and Targeted Drug Delivery: Past, Present, and Future. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):722. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030722.
19. Yan H., Du X., Wang R., Zhai G. Progress in the study of D- α -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) reversing multidrug resistance. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021;205:111914. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.111914.
20. Chen Y., Mo L., Wang X., Chen B., Hua Y., Gong L., Yang F., Li Y., Chen F., Zhu G., Ni W., Zhang C., Cheng Y., Luo Y., Shi J., Qiu M., Wu S., Tan Z., Wang K. TPGS-1000 exhibits potent anticancer activity for hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Aging*. 2020;12(2):1624-1642. DOI: 10.18632/aging.102704.
21. Kumar Panthi V., Bashyal S., Raj Paudel K., Docetaxel-loaded nanoformulations delivery for breast cancer management: Challenges, recent advances, and future perspectives. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024;92:105314. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.105314.
22. Dashputre N.L., Kadam J.D., Laddha U.D., Patil S.B., Udayant P.B., Kakad S.P. Targeting breast cancer using phytoconstituents: Nanomedicine-based drug deliver. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2023;9:100116. DOI: 10.1016/j.ejmcr.2023.100116.
23. Zhang P., Xiao Y., Sun X., Lin X., Koo S., Yaremenko A.V., Qin D., Kong N., Farokhzad O.C., Tao W. Cancer nanomedicine toward clinical translation: Obstacles, opportunities, and future prospects. *Med*. 2023;4(3):147-167. DOI: 10.1016/j.medj.2022.12.001.
24. Cheberda A.E., Belousov D.Yu. Comparative pharmacoeconomic analysis of Paclical® and Taxol® in Russian Federation. *Good Clinical Practice*. 2016;(1):14-24. (In Russ.)
25. Lim W.T., Tan E.H., Toh C.K., Hee S.W., Leong S.S., Ang P.C.S., Wong N.S., Chowbay B. Phase I pharmacokinetic study of a weekly liposomal paclitaxel formulation (Genexol®-PM) in patients with solid tumors. *Annals of Oncology*. 2010;21(2):382-388. DOI: 10.1093/annonc/mdp315.
26. Nam S.H., Lee S.-W., Lee Y.-J., Kim Y.M. Safety and Tolerability of Weekly Genexol-PM, a Cremophor-Free Polymeric Micelle Formulation of Paclitaxel, with Carboplatin in Gynecologic Cancer: A Phase I Study. *Cancer Research and Treatment*. 2023;55(4):1346-1354. DOI: 10.4143/crt.2022.1436.
27. Wileński S., Koper A., Śledzińska P., Bebyn M., Koper K. Innovative strategies for effective paclitaxel delivery: Recent developments and prospects. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2024;30(2):367-384. DOI: 10.1177/10781552231208978.
28. Pei Q., Jiang B., Hao D., Xie Z. Self-assembled nanoformulations of paclitaxel for enhanced cancer theranostics. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023;13(8):3252-3276. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.02.021.
29. Tu Y., Zhang W., Fan G., Zou C., Zhang J., Wu N., Ding J., Zou W.Q., Xiao H., Tan S. Paclitaxel-loaded ROS-responsive nanoparticles for head and neck cancer therapy. *Drug Delivery*. 2023;30(1):2189106. DOI: 10.1080/10717544.2023.2189106.
30. Kim T.-Y., Kim D.-W., Chung J.-Y., Shin S.G., Kim S.-C., Heo D.S., Kim N.K., Bang Y.-J. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(11):3708-3716. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0655.
31. Kim S.C., Kim D.W., Shim Y.H., Bang J.S., Oh H.S., Kim S.W., Seo M.H. In vivo evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy. *Journal of Controlled Release*. 2001;72(1-3):191-202. DOI: 10.1016/s0168-3659(01)00275-9.
32. Lee S.-W., Kim Y.-M., Cho C.-H., Kim Y.T., Kim S.M., Hur S.Y., Kim J.-H., Kim B.-G., Kim S.-C., Ryu H.-S., Kang S.B. An Open-Label, Randomized, Parallel, Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Cremophor-Free Polymeric Micelle Formulation of Paclitaxel as First-Line Treatment for Ovarian Cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG-3021). *Cancer Research and Treatment*. 2018;50(1):195-203. DOI: 10.4143/crt.2016.376.
33. Lee S.-W., Kim Y.-M., Kim Y.T., Kang S.B. An open-label, multicenter, phase I trial of a cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel combined with carboplatin as a first-line treatment for advanced ovarian cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG-3016). *Journal of Gynecologic Oncology*. 2017;28(3):e26. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e26.
34. Hou X., Guan Y., He S., Wu Z., Bai J., Xu J., Wang J., Xu S., Zhu H., Yin Y., Yang X., Shi Y. A novel self-assembled nanoplatform based on retrofitting poloxamer 188 for triple-negative breast cancer targeting treatment. *Chemico-Biological Interactions*. 2023;384:110710. DOI: 10.1016/j.cbi.2023.110710.
35. Hu Y., Ran M., Wang B., Lin Y., Cheng Y., Zheng S. Co-Delivery of Docetaxel and Curcumin via Nanomicelles for Enhancing Anti-Ovarian Cancer Treatment. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:9703-9715. DOI: 10.2147/IJN.S274083.
36. Viswanadh M.K., Agrawal N., Azad S., Jha A., Poddar S., Mahto S.K., Muthu M.S. Novel redox-sensitive thiolated TPGS based nanoparticles for EGFR targeted lung cancer therapy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;602:120652. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120652.

37. Zhang H., Wang K., Zhang P., He W., Song A., Luan Y. Redox-sensitive micelles assembled from amphiphilic mPEG-PCL-SS-DTX conjugates for the delivery of docetaxel. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016;142:89–97. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.02.045.
38. Zhang E., Xing R., Liu S., Li P. Current advances in development of new docetaxel formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2019;16(3):301–312. DOI: 10.1080/17425247.2019.1583644.
39. Zeng W., Luo Y., Gan D., Zhang Y., Deng H., Liu G. Advances in Doxorubicin-based nano-drug delivery system in triple negative breast cancer. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11:1271420. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1271420.
40. Wang M., Malfanti A., Bastiancich C., Pr at V. Synergistic effect of doxorubicin lauroyl hydrazone derivative delivered by α -tocopherol succinate micelles for the treatment of glioblastoma. *International Journal of Pharmaceutics: X*. 2023;5:100147. DOI: 10.1016/j.ijpx.2022.100147.
41. Alshamrani S., Kumar A., Aldughaim M. S., Alghamdi K. M., Hussain M. D., Alanazi F. K., Kazi M. Development of Polymeric Micelles for Combined Delivery of Luteolin and Doxorubicin for Cancer Therapy. *Journal of Cancer*. 2024;15(14):4717–4730. DOI: 10.7150/jca.96402.
42. Paul M., Ghosh B., Biswas S. F127/chlorin e6-nanomicelles to enhance Ce6 solubility and PDT-efficacy mitigating lung metastasis in melanoma. *Drug Delivery and Translational Research*. 2025;15:621–637. DOI: 10.1007/s13346-024-01619-5.
43. Mesquita B., Singh A., Prats Masdeu C., Lokhorst N., Hebbels E. R., van Steenbergen M., Mastrobattista E., Heeger M., van Nostrum C. F., Oliveira S. Nanobody-mediated targeting of zinc phthalocyanine with polymer micelles as nanocarriers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;655:124004. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124004.
44. Nikolaeva L. L., Sanarova E. V., Lantsova A. V. Gefitinib: Combination Therapy and Complex Delivery Systems (Review). *Drug development & registration*. 2024;13(1):26–33. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1615.
45. Sanarova E. V., Lantsova A. V., Nikolaeva L. L., Oborotova N. A., Litvinenko Y. E., Solovieva N. L. Creation of a model of complex nanodelivery systems containing a tyrosine kinase inhibitor and a photosensitizer. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;57(7):43–46. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-7-43-46.
46. Nikolaeva L. L., Sanarova E. V., Kolpaksidi A. P., Shcheglov S. D., Rudakova A. A., Baryshnikova M. A., Lantsova A. V. Effect of the composition of combined solid lipid particles with gefitinib and a photosensitizer on their size, stability and cytotoxic activity. *Biomedical Photonics*. 2024;13(2):19–25. DOI: 10.24931/2413-9432-2023-13-1-19-25.