



Современные подходы к разработке лекарственных форм паклитаксела: проблемы и перспективы (обзор)

А. С. Баразова¹ , С. В. Овсиенко¹ , Н. А. Беседина² ,
А. Ю. Савченко² , А. Я. Хайменов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ"». Инженерно-физический институт биомедицины. 115409, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31

✉ Контактное лицо: Баразова Анастасия Сергеевна. E-mail: Basbarazova@yandex.ru

Резюме

Введение. Паклитаксел – противоопухолевый препарат растительного происхождения, демонстрирующий высокий потенциал в лечении широкого спектра злокачественных новообразований. Однако свойства паклитаксела, такие как его низкая растворимость в воде, плохая пероральная биодоступность, а также высокая токсичность, создают значительные трудности в разработке стабильных препаратов, ограничивая его клиническое применение. В связи с этим в настоящее время активно ведется поиск новых технологий, которые позволят увеличить эффективность терапии препаратами паклитаксела и снизить влияние токсических эффектов на организм человека.

Текст. Паклитаксел считается одним из наиболее востребованных препаратов в современной онкологии. Механизм его противоопухолевого действия основан на способности воздействовать на тубулин, стимулируя сборку микротрубочек, стабилизировать их, таким образом мешая их диссоциации, что приводит к блокаде митоза и последующей гибели клеток. Паклитаксел обладает сложной химической структурой, которая включает различные функциональные группы: сложноэфирные связи, таксановое кольцо, ароматические фрагменты. Данные элементы молекулы определяют противоопухолевую активность паклитаксела и его физико-химические свойства. Согласно биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutics Classification System, BCS) паклитаксел относится к IV классу и характеризуется низкой растворимостью и низкой проницаемостью через стенки кишечника. Лекарственные вещества этого класса считаются самыми сложными для разработки препаратов и обладают крайне низкой биодоступностью. Низкая растворимость, плохая биодоступность и высокая токсичность паклитаксела создают сложности в фармацевтической разработке. Склонность паклитаксела к полиморфизму также может оказывать влияние на стабильность и биофармацевтические свойства готовых лекарственных форм. Например, выбор полиморфной формы может иметь принципиальное значение для эффективности и безопасности не только противоопухолевых препаратов, но и медицинских изделий с покрытием паклитаксела, используемых в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности рестеноза после ангиопластики. Несмотря на наличие ряда препаратов, которые успешно применяются в клинической практике, разработка новых лекарственных форм активно продолжается. Перед современными исследователями стоят задачи повышения биодоступности паклитаксела и снижения его токсического влияния на организм человека.

Заключение. Сложности, связанные с разработкой препаратов паклитаксела, носят комплексный характер. Исследуются новые стратегии лечения злокачественных опухолей с применением паклитаксела, изучаются новые составы препаратов и их комбинации. Настоящий обзор посвящен анализу современных исследований в области разработки новых лекарственных форм паклитаксела.

Ключевые слова: биодоступность, лекарственные формы, нанопрепараты, онкология, паклитаксел

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

Вклад авторов. А. С. Баразова – сбор литературных данных, подготовка текста статьи. С. В. Овсиенко – консультационная помощь при написании данной статьи, руководство практической частью исследования. Н. А. Беседина и А. Я. Хайменов – критический анализ литературных источников, редактирование рукописи. А. Ю. Савченко – концепция и дизайн работы, редактирование рукописи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

© Баразова А. С., Овсиенко С. В., Беседина Н. А., Савченко А. Ю., Хайменов А. Я., 2026

© Издатель ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», 2026

© Barazova A. S., Ovsienko S. V., Besedina N. A., Savchenko A. Yu., Khaymenov A. Ya., 2026

© Publisher LLC "Center of Pharmaceutical Analytics", 2026

Для цитирования: Баразова А. С., Овсиенко С. В., Беседина Н. А., Савченко А. Ю., Хайменов А. Я. Современные подходы к разработке лекарственных форм паклитаксела: проблемы и перспективы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(3):86–98. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2368>

Поступила в редакцию: 09.05.2026

Поступила после рецензирования: 25.06.2026

Принята к публикации: 07.08.2026

Current approaches to paclitaxel formulation development: challenges and future perspectives (review)

Anastasiia S. Barazova¹ , Sergey V. Ovsienko¹ , Nadezhda A. Besedina² ,
Alla Yu. Savchenko² , Alexander Ya. Khaymenov² 

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP). 8/2, Petrovsky bul'var, Moscow, 127051, Russia

² National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute). Institute of Engineering Physics for Biomedicine. 31, Kashirskoe shosse, Moscow, 115409, Russia

✉ **Corresponding author:** Anastasiia S. Barazova. **E-mail:** Basbarazova@yandex.ru

Abstract

Introduction. Paclitaxel is a plant-derived antineoplastic agent with high potential in the treatment a wide range of malignant neoplasms. However, the unique properties of paclitaxel – low aqueous solubility, poor oral bioavailability, and high toxicity – create considerable challenges in the development of stable formulations, substantially limiting its clinical application. Therefore, there is an active ongoing search for novel technologies capable of enhancing the therapeutic efficacy of paclitaxel while reducing the impact of toxic effects on the human body.

Text. Paclitaxel is one of the most widely used drugs for the treatment in modern oncology. Its antitumor mechanism of action is based on its ability to act on tubulin, stimulating the assembly of microtubules, stabilizing them, and thus preventing their dissociation, which leads to mitotic arrest and subsequent cell death. Paclitaxel possesses a complex structure comprising various functional groups, including ester linkages, a taxane ring, and aromatic moieties. These molecular elements determine paclitaxel's anticancer activity as well as its physicochemical properties. Paclitaxel belongs to Class IV according to the Biopharmaceutics Classification System (BCS) and has low solubility and low intestinal permeability. Drug substances of this class are the most challenging for formulation development and exhibit extremely low bioavailability. The low solubility, poor bioavailability, and high toxicity of paclitaxel pose significant challenges in pharmaceutical development. Furthermore, the polymorphism of paclitaxel can also have a significant influence on stability and biopharmaceutical properties of finished dosage forms. For example, the choice of polymorphic form can be of fundamental importance for the efficacy and safety not only of antitumor drugs but also of paclitaxel coated medical devices used in the treatment of cardiovascular diseases, in particular restenosis after angioplasty. Despite the availability of formulations successfully used in clinical practice, the development of new ones continues to this day. Nowadays, researchers face the task of enhancing paclitaxel's bioavailability while reducing its toxic effects on the human body.

Conclusion. The challenges in developing paclitaxel formulations are multifaceted. New strategies for treating malignant tumors using paclitaxel are in place, and novel drug compositions and combinations are under investigation. This work reviews contemporary studies focused on the development of new dosage forms of paclitaxel.

Keywords: bioavailability, dosage forms, nanopharmaceuticals, oncology, paclitaxel

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

Contribution of the authors. Anastasiia S. Barazova – literature data collection and manuscript preparation. Sergey V. Ovsienko – provided advisory support during manuscript writing and supervised the practical part of the study. Nadezhda A. Besedina and Aleksandr Ya. Khaymenov – conducted critical analysis of the literature sources and contributed to manuscript editing. Alla Yu. Savchenko – developed the concept, study design, and contributed to manuscript editing. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Barazova A. S., Ovsienko S. V., Besedina N. A., Savchenko A. Yu., Khaymenov A. Ya. Current approaches to paclitaxel formulation development: challenges and future perspectives. *Drug development & registration*. 2026;15(3):86–98. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2368>

Received: 09.05.2026

Revised: 25.06.2026

Accepted: 07.08.2026

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 году было зарегистрировано около 20 миллионов новых случаев рака, по оценкам прогнозируется, что к 2050 году эта цифра вырастет до 35 миллионов. Такой быстрый рост заболеваемости подтверждает высокую потребность в эффективных противоопухолевых препаратах [1–3].

Паклитаксел относится к ряду химиотерапевтических препаратов таксанового ряда, механизм действия которых обусловлен способностью прерывать митотический цикл путем связывания с тубулином. Препараты на основе паклитаксела широко применяются в клинической практике в терапии рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников и ряда других злокачественных новообразований, демонстрируя высокий клинический потенциал [4].

Однако свойства паклитаксела, такие как его низкая растворимость в воде, плохая пероральная биодоступность, а также высокая токсичность, создают значительные трудности в разработке стабильных препаратов, ограничивая его клиническое применение. Преодоление этих ограничений является актуальной задачей фармацевтической технологии, что обуславливает активный поиск новых подходов к созданию лекарственных форм паклитаксела с улучшенными фармакокинетическими характеристиками, более высокой эффективностью и меньшей токсичностью [5–8].

В данном обзоре рассмотрены физико-химические особенности паклитаксела, обуславливающие трудности в разработке лекарственных форм, основные формуляции паклитаксела, представленные на мировом фармацевтическом рынке, а также тенденции в современной разработке.

История получения паклитаксела

Впервые соединение паклитаксела было идентифицировано в рамках скрининговой программы по поиску новых соединений, обладающих противоопухолевой активностью. Данная программа была реализована Национальным сервисным центром по химиотерапии рака (Cancer Chemotherapy National Service Center, CCNSC, США), который занимался исследованием и разработкой новых лекарственных средств. Первый образец коры тихоокеанского тиса, из которого впоследствии был выделен паклитаксел, был собран в 1962 году [9, 10, 7]. Тис коротколистный, или тис тихоокеанский (*Taxus brevifolia* Nutt.), произрастает в лесах северо-западной части Тихого океана. В 1962 году было установлено, что экстракт из коры тиса тихоокеанского обладает цитостатической активностью в отношении опухолевых клеток. Затем в 1971 году удалось выделить активное вещество из коры, извлеченное соединение получило наименование паклитаксел [7, 11]. В 1977 году паклитаксел был

принят в качестве кандидата для разработки нового противоопухолевого лекарственного препарата. Последующие исследования продемонстрировали его значительную цитостатическую активность в отношении опухолей молочной железы. В 1979 году был установлен уникальный механизм действия препарата: стабилизация микротрубочек и блокада митоза, что отличало паклитаксел от известных противоопухолевых препаратов [12, 13].

Паклитаксел относится к дитерпеноидам с таксановым кольцом – группе природных соединений, выделяемых из представителей семейства тисовых (*Taxaceae*). Впоследствии все алкалоиды, выделенные из растений семейства тисовых, относили к общей группе таксанов.

Механизм действия паклитаксела

В клинической практике паклитаксел применяют для терапии широкого спектра онкологических заболеваний, включая рак яичников, молочной железы, легких (особенно его немелкоклеточная разновидность), шейки матки, поджелудочной железы, а также саркому Капоши.

Злокачественные новообразования представляют собой группу заболеваний, поражающих различные ткани, и каждое из них характеризуется неконтролируемым ростом клеток, которые могут проникать в другие области тела и формировать метастазы. В отличие от большинства противоопухолевых препаратов, которые направлены на повреждение ДНК или РНК, основным механизмом действия паклитаксела является стимулирование гибели клеток путем стабилизации микротрубочек, которые участвуют во многих важных клеточных процессах и состоят из многочисленных полимеров тубулина. Выработка тубулина и сборка микротрубочек происходят во время фазы G2 клеточного цикла. Паклитаксел связывается с β -субъединицей тубулина, инициируя сборку микротрубочек и их гиперстабилизацию, препятствуя их диссоциации, что приводит к остановке митоза и, как следствие, гибели клеток. Вместе с тем необходимо отметить, что клетки способны осуществлять преждевременный выход из митоза, известный как «митотическое проскальзывание» (mitotic slippage), который является основной ответной реакцией, формируя устойчивость к антимитотическим препаратам. Подобный механизм является одним из факторов, ограничивающих эффективность данного класса соединений [7, 10, 13–15].

Физико-химические свойства паклитаксела

Молекула паклитаксела имеет сложную химическую структуру с формулой $C_{47}H_{51}NO_{14}$ и молекулярной массой 853,9 г/моль. Соединение содержит ряд функциональных групп, определяющих его химическую реакционную способность и физико-химические свойства, включая сложноэфирные фрагменты, таксановое кольцо, ароматические фрагменты.

Свою противоопухолевую активность паклитаксел осуществляет за счет ацильных групп в положениях C-10 и C-2 таксанового кольца, амидной структуры в положении C-2' боковой цепи, которые обеспечивают связывание с тубулином. Оксетановое кольцо, которое является одним из элементов таксанового кольца, фиксирует пространственную структуру молекулы и также является важнейшим фармакофором, без которого паклитаксел полностью теряет биологическую активность [16].

Важнейшей характеристикой паклитаксела является его крайне низкая растворимость в воде, обусловленная его высокой липофильностью ввиду наличия в структуре молекулы комплекса из ароматических колец и ацильных групп. Растворимость зависит от полярности растворителя: паклитаксел значительно лучше растворяется в неполярных органических растворителях [17]. Данная особенность создает трудности при разработке и производстве препаратов на основе паклитаксела, так как повышение растворимости паклитаксела посредством изменения pH в препарате невозможно, поскольку в молекуле паклитаксела отсутствуют химические группы, которые можно ионизировать [18].

Установлено, что паклитаксел способен проявлять полиморфизм – явление, при котором вещество может существовать в двух или более кристаллических формах, отличающихся расположением или конформацией молекул в кристаллической решетке.

Вследствие полиморфизма молекулы по-разному расположены в элементарной ячейке кристалла, что обуславливает различные физические и физико-химические свойства, такие как температура плавления, размер кристаллов, плотность, растворимость и скорость растворения, удельная теплоемкость, электропроводность, угол смачивания, показатель преломления, коэффициент рассеяния света.

Таким образом, у паклитаксела различают следующие основные полиморфные модификации: аморфную, безводную кристаллическую и дигидратную кристаллическую. Более точной характеристикой, описывающей безводную и дигидратную формы, является понятие псевдополиморфизма.

При псевдополиморфизме кристаллические модификации формируются в результате включения молекулы растворителя в узлы кристаллической решетки твердого вещества, такие формы обозначают как сольваты. Если растворителем является вода, образующийся сольват называют гидратом. Как правило, безводная форма лекарственного средства обладает большей растворимостью в воде по сравнению с гидратами. Как и полиморфы, сольваты (псевдополиморфы) также отличаются друг от друга по своим физическим свойствам. Молекулы воды заполняют пустоты в структурах кристаллической решетки и образуют межмолекулярные водородные связи с органическими соединениями. Межмолекулярные водородные связи могут обеспечивать стабильность кристал-

лической решетки, повышая термодинамическую устойчивость гидратированной кристаллической формы по сравнению с безводной [19].

Полиморфные модификации паклитаксела отличаются по показателям растворимости: например, растворимость безводной формы паклитаксела составляет около 3 мкг/мл при температуре 37 °С, тогда как дигидратная форма обладает еще меньшей растворимостью – менее 1 мкг/мл. Несмотря на более высокую начальную скорость растворения безводной формы, под влиянием растворителей безводная форма конвертируется в дигидрат, что сопровождается понижением скорости растворения. Различные исследования показывают, что скорость растворения аморфной формы значительно выше, чем у кристаллических структур, однако она обладает меньшей термодинамической стабильностью и склонна к кристаллизации, что может оказывать существенное влияние на стабильность готовых лекарственных препаратов [20].

Из-за особенностей структуры кристаллических решеток безводная, аморфная и дигидратная модификации паклитаксела отличаются между собой и температурой плавления. У безводной формы показатель составляет 220 °С, дигидрат сначала теряет воду при температуре около 100 °С, затем начинает плавиться при температуре 168 °С с образованием полукристаллической формы. Температура плавления аморфного паклитаксела составляет 152 °С [20, 21].

Выбор полиморфной формы вещества является критически значимым фактором на этапах преформуляции и дизайна лекарственного препарата. Использование определенного полиморфа может оказывать влияние на конечные характеристики готовой лекарственной формы, в соответствии с этим необходимо тщательно исследовать свойства полиморфных модификаций фармацевтических субстанций на ранних этапах разработки [22].

Проблемы разработки препаратов паклитаксела

Сложности в разработке препаратов паклитаксела носят комплексный характер. В настоящее время традиционные препараты паклитаксела сталкиваются с тремя основными проблемами: плохой растворимостью (растворимость в воде составляет всего 10–20 мг/л), плохой абсорбцией (биодоступность при приеме внутрь составляет всего 10 % при пероральном приеме) и выраженной токсичностью.

Низкая растворимость в воде и высокая липофильность вещества значительно ограничивают возможности фармацевтической разработки. Повышение биодоступности достигается путем оптимизации состава лекарственного препарата с применением вспомогательных веществ либо повышением содержания самого действующего вещества, однако такой способ не рекомендуется ввиду высокого риска возникновения нежелательных реакций. Подбор вспомо-

гательных веществ должен осуществляться тщательным образом во избежание повышения токсичности препарата, как это случилось с первым препаратом на основе паклитаксела Taxol®, в состав которого входило вспомогательное вещество, обладающее собственной токсичностью.

Высокая токсичность препаратов паклитаксела является еще одной проблемой современной разработки. Некоторые препараты паклитаксела вызывают тяжелые нежелательные реакции, что затрудняет лечение. В связи с этим при решении данной проблемы необходимо соблюдать баланс между эффективностью и безопасностью.

Низкая пероральная биодоступность паклитаксела (около 10 %) обусловлена такими факторами, как низкие показатели абсорбции паклитаксела через стенки кишечника, интенсивный пресистемный метаболизм в печени и активное выведение обратно в просвет кишечника посредством Р-гликопротеина, расположенного на клетках кишечного эпителия.

Высокая липофильность паклитаксела обуславливает его хорошую пассивную проницаемость через мембраны энтероцитов кишечника, однако значительная часть вещества активно выводится обратно в просвет кишечника посредством Р-гликопротеина.

Р-гликопротеин является трансмембранным белком, который представляет собой АТФ-зависимый трансмембранный транспортер для выведения лекарств из клеток. Данный гликопротеин активно выводит паклитаксел из энтероцитов обратно в просвет кишечника, что значительно снижает абсорбцию препарата в кровоток. В исследованиях на мышах с ингибированным геном, кодирующим Р-гликопротеин, биодоступность паклитаксела возросла с 11 % до 35 % [23]. В клинических исследованиях совместное применение паклитаксела с циклоспорином А (ингибитором Р-гликопротеина) также подтверждает значительное повышение биодоступности паклитаксела у пациентов [24].

Также препараты паклитаксела подвергаются интенсивной трансформации в печени под действием ферментов цитохрома CYP450 (эффект первого прохождения через печень), из-за чего значительная часть препарата метаболизируется еще до попадания в системный кровоток. Метаболизм паклитаксела катализируется двумя изоферментами – CYP2C8 и CYP3A4. Под действием CYP2C8 паклитаксел преобразуется в основной метаболит 6 α -гидроксипаклитаксел, который обладает меньшей активностью. CYP3A4 катализирует образование неактивного метаболита 3'-гидроксипаклитаксела. Также под действием обоих изоферментов из данных метаболитов образуется 6 α ,3'-дигидроксипаклитаксел, не обладающий биологической активностью. В клинических исследованиях совместное применение паклитаксела с ингибиторами CYP3A4 (например, с циклоспорином А) приводило к значительному повышению значения AUC паклитаксела в 8 раз при перораль-

ном приеме, что подтверждает влияние пресистемного метаболизма на ограничение его биодоступности [24, 25].

Совокупность указанных факторов еще долгое время определяла внутривенный путь введения для препаратов паклитаксела [26].

Препараты паклитаксела, зарегистрированные в Российской Федерации

По состоянию на январь 2026 года в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС) в России зарегистрировано 25 наименований лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием «паклитаксел», включая паклитаксел, связанный с альбумином человека. Из них 23 препарата представлены в лекарственной форме концентрата для приготовления раствора для инфузий, один – в форме лиофилизата для приготовления суспензии для инфузий. Также в России зарегистрирован один нанопрепарат на основе паклитаксела, связанного с альбумином человека, в форме лиофилизата для приготовления суспензии для инфузий. Владельцами 12 регистрационных удостоверений являются российские организации, остальные 13 принадлежат держателям из Германии, Швеции, Швейцарии, США, Индии, Израиля, Аргентины, Исландии, Словении, Республики Беларусь и Республики Казахстан¹.

Начало фармацевтической разработки

Первым зарегистрированным препаратом паклитаксела является Таксол® (Taxol®, Bristol-Myers Squibb, США), одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 1992 году для лечения рака яичников. Основным препятствием для разработки являлась крайне низкая растворимость вещества в водных средах, для преодоления которой первая рецептура включала в себя Cremophor EL (CrEL) и абсолютированный этиловый спирт. CrEL – полиоксиэтилированное касторовое масло – гетерогенное неионное поверхностно-активное вещество, используемое в составах многих лекарственных препаратов. Паклитаксел с CrEL образует стабильную микроэмульсию, где размеры частиц имеют оптимальные размеры для того, чтобы беспрепятственно проникать в опухолевые ткани. В данной лекарственной форме паклитаксел существует в аморфной форме, которая характеризуется более высокой растворимостью в органических растворителях, однако требует строгого контроля стабильности [4, 10, 13].

Применение CrEL сопряжено с серьезными нежелательными эффектами. Различные исследования подтверждают, что CrEL может вызывать тяжелые ре-

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Ссылка активна на 09.05.2026.

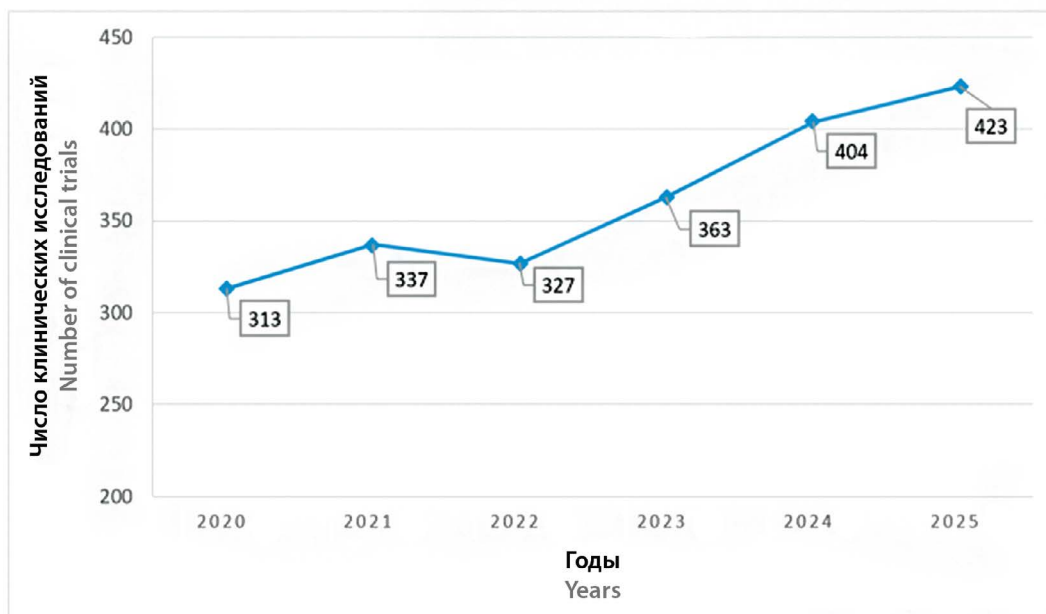


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 1. Число клинических исследований с применением препаратов паклитаксела за 2020–2025 годы по данным ClinicalTrials.gov

Figure 1. The number of clinical trials using paclitaxel drugs in 2020–2025 according to ClinicalTrials.gov

акции гиперчувствительности, гиперлипидемию, нарушать липопротеиновый профиль, агрегацию эритроцитов и вызывать периферическую нейропатию. Значительные ограничения использования CrEL послужили стимулом для разработки альтернативных рецептур. Таким образом, с 2000-х годов начали активно развиваться направления создания систем доставки на основе наноносителей [4, 10, 14, 27, 28].

Тенденции в разработке: нанопрепараты

Число клинических исследований препаратов паклитаксела увеличивается с каждым годом. Разрабатываются новые стратегии лечения злокачественных опухолей с применением паклитаксела, исследуются новые составы препаратов и их комбинации.

По информации базы данных клинических исследований ClinicalTrials.gov, за период с 01.01.2020 года по 01.01.2026 год наблюдается рост числа клинических испытаний с паклитакселом, что свидетельствует о высокой эффективности паклитаксела в лечении злокачественных образований, в связи с чем на постоянной основе разрабатываются новые формуляции для расширения списка показаний применения, улучшения профиля фармакокинетики, профиля безопасности (рисунок 1). Наибольшую часть исследований составляют нанопрепараты¹.

¹ ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/>
Accessed: 09.05.2026.

Нанопрепараты представляют собой одно из наиболее перспективных направлений современной медицины, основанное на применении нанотехнологий для создания лекарственных средств с особыми свойствами. Частицы в данных препаратах имеют размеры от 1 до 100 нанометров и обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными лекарственными формами. Формуляции с нанопрепаратами позволяют осуществлять направленную доставку лекарственных веществ к органам и тканям, разрабатывать системы с контролируемым высвобождением, а благодаря маленьким размерам частиц – увеличивать активность, улучшать фармакокинетический профиль и снижать токсичность. С развитием нанотехнологий стало возможным создание лекарственных форм, способных преодолевать биологические барьеры и обходить механизмы резистентности организма.

На сегодняшний день разработаны и внедрены в клиническую практику нанопрепараты паклитаксела на основе различных систем доставки, таких как наночастицы, связанные с альбумином, полимерные мицеллы, полимерные конъюгаты, липосомы и другие носители.

Были разработаны и одобрены такие технологические наноносители на основе сывороточного человеческого альбумина, как, например, Абраксан® (Abraxane®/nab-Paclitaxel, Bristol-Myers Squibb, США), одобренный FDA в 2006 году в качестве лекарствен-

ного средства для терапии рака молочной железы, а в 2013 – для лечения рака поджелудочной железы. Расширение терапевтического диапазона связано с улучшением фармакокинетических характеристик новой лекарственной формы и отсутствием CrEL. Человеческий альбумин является физиологически совместимым носителем и не имеет значительных побочных реакций, характерных для CrEL. Проведенные исследования показывают значительную эффективность данной рецептуры, так как в данной лекарственной форме максимальная дозировка может быть увеличена примерно на 50 % по сравнению с Таксолом®, при этом в клинических исследованиях наблюдалось меньшее число пациентов с нейропатией. Также концентрация действующего вещества в опухолевых тканях составила около 33 % в сравнении с эквивалентной дозировкой Таксола®, что говорит о результативности применения Абраксана® в терапии пациентов с опухолью молочной железы. По объему рынка и числу клинических испытаний Абраксан® и его аналоги занимают второе место после Таксола® [10, 14, 28, 29].

Согласно онлайн-базе данных по клиническим исследованиям ClinicalTrials.gov, исследования препаратов паклитаксела с альбумином составляют наибольшую часть от всего числа исследований паклитаксела, что говорит о перспективности данной формуляции. За период с 01.01.2020 по 01.01.2026 количество испытаний препаратов состава nab-Paclitaxel составило 675 от общего числа клинических исследований препаратов паклитаксела и его комбинаций с другими препаратами в количестве 2180 зарегистрированных испытаний, что составляет 1/3 от всех исследований¹.

Первый коммерчески доступный липосомальный препарат паклитаксела – Lipusu® (Nanjing Luye Sike Pharmaceutical Co., Ltd, КНР). Данный препарат впервые был одобрен в 2003 году Государственным управлением по контролю за лекарственными средствами и продуктами питания Китая (China Food and Drug Administration, CFDA), который в настоящее время преобразован в Национальное управление медицинской продукции (National Medical Products Administration, NMPA). В данной формуляции паклитаксел заключен в липосомы. Они обеспечивают подходящую среду, которая повышает растворимость и стабилизацию гидрофобной молекулы паклитаксела за счет связывания лекарственного средства с бислоями мембраны. Инкапсуляция паклитаксела в липосомы повышает терапевтическую эффективность препарата, таким образом, тот же терапевтический эффект может быть достигнут при уменьшении дозы действующего вещества. Липосомы сочетают холестерин и фосфолипиды в определенном соотношении, об-

разуя двухслойную структуру, аналогичную структуре мембран клеток кожи. Эта структура обладает сильным сродством к клеточным мембранам, что позволяет загружать паклитаксел и повышать его растворимость. Эффективность инкапсуляции у Lipusu® составляет до 99 %. По сравнению с Таксолом® значение его LD₅₀ удваивается, а период полувыведения увеличивается вдвое. Данная рецептура характеризуется меньшей токсичностью по сравнению с оригинальным Таксолом®, однако размеры липосом с заключенным в них паклитакселем (около 400 нм) больше, чем у наночастиц на основе альбумина (около 130 нм), в связи с чем Lipusu® обладает меньшей эффективностью по сравнению с Абраксаном®, однако сопоставим по эффективности с Таксолом® [10, 13, 14, 29–31].

Полимерные мицеллы представляют собой надмолекулярную структуру типа «ядро – оболочка» с размером частиц от 20 до 100 нм. Различные лекарственные средства могут быть инкапсулированы в область ядра химическим путем для повышения стабильности лекарственного средства. Genexol-PM® (Samyang Biopharmaceuticals Corporation, Республика Корея) является первым коммерчески доступным нанопрепаратом паклитаксела с полимерным носителем на основе метоксиполиэтиленгликоль-полилактида (mPEG-PLA). Впервые был одобрен для лечения немелкоклеточного рака легких (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) Управлением по безопасности пищевых продуктов и медикаментов Республики Корея (Ministry of Food and Drug Safety, MFDS) в 2007 году. Его преимущества отражаются в следующих аспектах: при использовании амфифильного полимера mPEG-PLA, который обладает сильным сродством к связыванию с паклитакселем, загрузка лекарственного средства может достигать 16,7 %, к тому же он обладает хорошей разлагаемостью и безопасностью. Применение синтетического полимерного носителя устраняет риски, связанные с использованием альбумина, полученного из крови человека (который подвержен контаминации, легко адсорбируется на инфузионных пакетах и катетерах, отличается длительностью растворения), что характерно для Абраксана®. В технологии получения Genexol-PM® не используется CrEL, и клиническая дозировка соответствует Таксолу® (260 мг/м²), при этом частота и выраженность нежелательных реакций ниже.

Далее были разработаны следующие препараты на основе полимерных наноносителей: Nanoxel® (Dabur Pharma Ltd., Индия), мицеллы которого состоят из pH-чувствительного сополимера мономеров N-изопропилакриламида и винилпирролидона и обладают хорошей стабильностью при физиологическом значении pH и диссоциацией при кислом значении pH в кислой среде опухоли с высвобождением паклитаксела. Однако исследования показали, что распространенность нейтропении среди пациентов,

¹ ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/>
Accessed: 09.05.2026.

проходивших терапию Nanoxel®, было выше (56,3 %) по сравнению с Таксолом® (50 %). Также после терапии Nanoxel® у пациентов наблюдался повышенный риск развития сенсорной нейропатии. Препарат был одобрен для лечения рака молочных желез и рака яичников Генеральным контролером по лекарственным средствам Индии (Drug Controller General of India, DCGI) в 2008 году [10, 13, 14, 32].

Пакликал® (Oasmia Pharmaceutical AB, в настоящее время – Vivesto AB, Швеция) – препарат с мицеллами на основе производных витамина А. Одобрен и зарегистрирован в Российской Федерации в 2015 году. В 2019 году получил одобрение Европейской комиссии (European Commission, EC) для терапии рака яичников на территории Евросоюза под наименованием Arealea® [10, 13, 14, 34]. В 2024 году Европейская комиссия отозвала разрешение на продажу препарата в Европейском союзе по просьбе владельца регистрационного удостоверения, так как было решено навсегда прекратить продажу препарата по коммерческим причинам. В настоящий момент препарат не разрешен к продаже на территории Европейского союза. В марте 2025 года Vivesto AB заключил соглашение с компанией Zhida Pharmaceutical Ltd. (КНР) о лицензировании препарата Arealea® на территории Китая¹.

Создание лекарственных средств на основе паклитаксела в виде нанопрепаратов частично решает существующие проблемы разработки. Сейчас активно ведутся исследования по улучшению уже существующих наночастиц и по поиску новых для получения препарата паклитаксела, который будет обладать достаточной эффективностью и безопасностью для пациентов.

Одним из принципиально новых подходов к разработке препаратов паклитаксела является NanoPac® от американской биотехнологической компании NanoOlogy, LLC. NanoPac® представляет собой наночастицы паклитаксела, изготовленные по технологии осаждения из сжатых антирастворителей (Precipitation With Compressed Antisolvent, PCA). В ходе данного процесса паклитаксел, растворенный в органическом растворителе, осаждается при подаче сжатого газа CO₂, выступающего в роли антирастворителя. Метод основан на резком понижении растворимости вещества в растворителе при введении сжатого газа [36, 37]. Преимущество данного метода заключается в образовании наночастиц, не содержащих следов растворителя и не требующих дополнительной очистки [38]. Было установлено, что за счет своей структуры NanoPac® создает депо в опухолевых клетках и задерживается в них значительно дольше других формуляций паклитаксела, обеспечивая тем самым пролонгированный эффект и воз-

можность использования меньшей концентрации в готовом препарате, из-за чего снижается риск возникновения нежелательных реакций [33].

Наряду с описанными системами активно исследуются наночастицы, где в качестве наночастицы выступают наночастицы золота. Сочетание паклитаксела с наночастицами золота значительно увеличивало цитотоксическое действие препарата в отношении опухолевых клеток при раке молочной железы [36, 37]. Также есть данные об исследованиях формуляций паклитаксела, где в качестве наночастицы выступает витамин Е для увеличения биодоступности паклитаксела при пероральном применении [26]. Эмульсия паклитаксела с витамином Е содержит ингибитор Р-гликопептида, который является одним из элементов резистентности организма, в частности, к таксановым препаратам. За счет присутствия такого ингибитора биодоступность препарата существенно возросла, что открывает новые перспективы в разработке [14].

Таким образом, разработка нанопрепаратов паклитаксела является актуальным направлением в современной онкофармацевтике. Применение различных наночастиц позволяет полностью или частично преодолеть ограничения, определяемые паклитакселем.

Влияние полиморфизма паклитаксела на фармацевтическую разработку

Паклитаксел существует как минимум в трех полиморфных формах: аморфной, безводной кристаллической и дигидратной кристаллической. Каждая из этих форм отличается различными физико-химическими характеристиками, что определяет их применимость в конкретных лекарственных формах.

Установлено, что полиморфные формы паклитаксела способны осуществлять переход друг в друга, и некоторые формы нестабильны при долгом хранении. Безводные кристаллы паклитаксела могут самопроизвольно переходить в гидратную форму под воздействием внешних факторов, главным образом повышенной влажности воздуха. Процесс представляет собой гидратацию кристаллов: молекулы воды внедряются в кристаллическую решетку, образуя термодинамически более стабильную структуру [38]. Аморфная форма, напротив, нестабильна и со временем кристаллизуется, из-за чего стабильность готовых лекарственных препаратов снижается. Лекарственные препараты паклитаксела преимущественно содержат аморфную форму, в которую может перейти безводный паклитаксел под влиянием условий хранения препарата или технологических операций.

Некоторые формуляции требуют использования безводного паклитаксела, так как только в таком случае возможно добиться наилучших показателей для конкретного состава. Например, в медицинских изделиях с контролируемым высвобождением, таких

¹ Arealea. European Medicines Agency (EMA). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arealea> Accessed: 09.05.2026.

как стенты с лекарственным покрытием (Drug-Eluting Stents, DES) и баллонные катетеры с лекарственным покрытием (Drug-Coated Balloons, DCB), низкая растворимость в водных средах и высокая липофильность паклитаксела рассматриваются как технологическое преимущество, поэтому для достижения оптимальных свойств в данных технологиях используют преимущественно безводную модификацию паклитаксела. Стенты и баллонные катетеры с паклитакселом представляют собой каркас, покрытый полимерной матрицей, содержащей паклитаксел, препарат высвобождается в течение нескольких недель после имплантации. Установлено, что покрытие с безводными кристаллами паклитаксела в составе легче наносить и действующее вещество дольше остается в стенках сосудов, обеспечивая ранний антипролиферативный эффект [39, 40]. Данное медицинское изделие используют для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности при рестенозе. За счет своего действия паклитаксел стабилизирует микротрубочки и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым предотвращая рестеноз сосудов после ангиопластики или стентирования [41, 42].

Несмотря на доказанную эффективность паклитакселсодержащих устройств, вопрос их безопасности все еще остается дискуссионным. По результатам проведенного метаанализа (Katsanos et al., 2018), в котором были проанализированы 28 рандомизированных клинических исследований (РКИ), было выявлено высокое число летальных исходов у пациентов, получавших лечение покрытыми паклитакселом устройствами, по сравнению со стандартной баллонной ангиопластикой [43]. Данное исследование вызвало серьезную обеспокоенность медицинского сообщества, после чего регулирующие органы начали проводить дополнительные проверки. Ключевым исследованием в этом вопросе стало многоцентровое открытое РКИ SWEDEPAD (Nordanstig et al., 2020), которое не подтвердило значимого повышения смертности в пределах 2,5 лет наблюдения [44]. Другие исследования установили, что устройства с низким содержанием паклитаксела демонстрировали более благоприятный профиль безопасности, подтверждая дозозависимый характер риска смертности [45, 46].

В настоящее время активно ведется разработка новых составов покрытий, изучаются альтернативные антипролиферативные агенты (в частности, сиролimus), исследуются новые показания к применению DCB, а также оцениваются долгосрочные результаты безопасности для различных популяций пациентов [8].

Альтернативные лекарственные формы паклитаксела

Существующие инъекционные лекарственные формы паклитаксела обладают рядом недостатков: невозможностью самостоятельного применения –

необходимостью участия медицинского персонала, значительной системной токсичностью. В связи с этим ведется разработка неинъекционных лекарственных форм паклитаксела. Многие пациенты предпочитают пероральный способ введения. Пероральные формы паклитаксела не используются в широкой клинической практике, тем не менее разработки и клинические испытания новых пероральных лекарственных форм продолжаются. Для обеспечения оптимальной биодоступности необходима эффективная концентрация препарата. Кроме того, лекарственные формы должны хорошо всасываться в желудочно-кишечном тракте и не вызывать его раздражения. Также существуют и другие критерии, например такие, как легкость проглатывания, приятный запах, приятный внешний вид. Всасывание лекарственного средства является важным процессом при пероральном приеме, на который влияют различные факторы. Применение пероральных лекарственных форм является перспективным методом лечения рака. Текущие задачи заключаются в преодолении низкой биодоступности при неинъекционном введении и разработке недорогих и биосовместимых материалов [14, 47].

Первым пероральным препаратом паклитаксела, получившим регуляторное одобрение, является Lipo-raxel® (рабочее наименование DHP-107), разработанный компанией Daehwa Pharmaceutical Co., Ltd. (Республика Корея) совместно с Корейским институтом науки и технологий (Korea Institute of Science and Technology, KIST) и одобренный в Южной Корее в 2016 году для лечения рака желудка. Форма выпуска препарата – раствор для приема внутрь, состав представляет собой смесь моноолеатов, трикаприлина и твина-80, что облегчает всасывание без кремофора EL или ингибиторов Р-гликопротеина, и содержит 1 % паклитаксела по массе [6, 14]. Раствор действует как самоэмульгирующаяся система доставки лекарственных средств (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, SEDDS) [48]. При контакте с желудочно-кишечными жидкостями смесь самопроизвольно эмульгируется с образованием мелкодисперсных масляных капель. Технология SEDDS является одним из способов увеличения биодоступности гидрофобных лекарственных средств за счет растворения веществ в смеси масел и поверхностно-активных веществ. При контакте с желудочным соком данная смесь самопроизвольно эмульгируется, в кишечнике мелкие масляные капли проникают в лимфатическую систему, минуя эффект первого прохождения через печень, в таком состоянии абсорбция препарата увеличивается. Помимо улучшенного растворения, вспомогательные вещества, входящие в состав SEDDS, могут увеличивать биодоступность за счет ингибирования ферментов цитохрома CYP450 и Р-гликопротеина, которые являются важными факторами метаболизма пероральных лекарственных средств [49].

В клиническом исследовании III фазы DREAM (Kanget al., 2018) было установлено, что DHP-107 продемонстрировал эффективность, сопоставимую с внутривенным паклитакселом. Значимая разница в выраженности нежелательных эффектов отсутствовала, хотя DHP-107 реже вызывал нейропатии [50].

Другой пероральный препарат с паклитакселом, Oraxol®, разработанный в партнерстве Athenex, Inc. (США) и Hanmi Pharmaceuticals (Республика Корея), отличается наличием в составе ингибитора Р-гликопротеина – энцеквидара (Encequidar). Энцеквидар – это экспериментальный препарат, разработанный для совместного приема с таксанами и являющийся конкурентным ингибитором Р-гликопротеина [51]. За счет своего механизма действия энцеквидар увеличивает биодоступность паклитаксела. В клинических исследованиях среди пациентов с метастатическим раком молочной железы было выявлено, что частота объективного ответа на терапию Oraxol® составила 39,1 % против 24,8 % при инъекционном введении. Также пациенты, принимающие Oraxol®, имели более низкие показатели нейропатий (17 % против 57 %) и наблюдалось меньше случаев алопеции 2 степени (28,4 % против 48,1 %). Однако при приеме Oraxol® наблюдалась более высокая частота анемий, заболеваний инфекциями мочевыводящих путей и расстройств желудочно-кишечного тракта. Частота нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта была значительно выше по сравнению с инъекционным введением паклитаксела. Из-за сомнений в результатах профиля безопасности данная лекарственная форма паклитаксела не была одобрена FDA. Регуляторным органом было рекомендовано улучшить состав и провести дополнительные клинические исследования. В 2022 году компания Athenex, Inc. приостановила дальнейшие испытания [6].

Аморфные твердые дисперсии (Amorphous Solid Dispersions, ASD) представляют собой полимерную матрицу, в которую определенным образом встроены молекулы лекарственного вещества, которое находится в аморфном состоянии. Отсутствие кристаллической структуры соединения обеспечивает улучшенный профиль растворения паклитаксела, а полимерные носители (гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон и их производные) стабилизируют аморфное состояние фармацевтической субстанции посредством водородных связей, предотвращая рекристаллизацию вещества, тем самым обеспечивая стабильность готового препарата. Получают ASD различными способами, наиболее широкое применение получили методы распылительной сушки и метод экструзии горячего расплава [5]. Оба метода могут быть использованы для получения аморфных твердых дисперсий паклитаксела, хотя есть данные, что метод экструзии горячего расплава может приводить к деградации лекарственного вещества, что, ве-

роятно, также увеличивает содержание примесей в готовом препарате.

Под действием технологических операций лекарственное вещество полностью переходит в аморфное состояние и встраивается в полимерную матрицу, однако на начальной точке может быть предпочтительно использование безводной кристаллической формы. При использовании метода экструзии горячего расплава гидратная вода может переходить в пар внутри экструдера, что может привести к вспениванию полимерной матрицы и образованию пористого хрупкого экструдата. Кроме того, остатки кристаллизационной воды могут послужить центрами кристаллизации в готовом лекарственном препарате, что может снижать стабильность лекарственного средства. Для твердых дисперсий, состоящих из гидрофобного лекарственного средства, как паклитаксел, и гидрофильного полимера, присутствие воды может привести к несмешиванию системы, другими словами, к разделению аморфной фазы. В этом случае лекарственное средство и полимер, которые изначально были тщательно перемешаны, разделяются на аморфные области, богатые лекарственным средством, и области, богатые полимером [52]. Перекристаллизация готового аморфного лекарственного средства может происходить при высокой температуре или повышенной относительной влажности из-за увеличения подвижности молекул [19, 53, 54]. Также гидратированные формы действующих веществ могут изменять характер межмолекулярных взаимодействий в ASD. Вода может конкурировать с полимерными носителями за образование водородных связей, что может ослаблять стабилизирующие взаимодействия между полимерной матрицей и лекарственным веществом. Совокупность данных факторов обуславливает предпочтительность применения безводной кристаллической формы паклитаксела в качестве исходного сырья при производстве ASD.

Имеющиеся данные свидетельствуют, что ASD с паклитакселом имеют более стабильные показатели фармакокинетики и биодоступности по сравнению с другими пероральными формами, что определяет данное направление как одно из наиболее перспективных в разработке препаратов паклитаксела для перорального применения.

В 2016 году проводились исследования по разработке геля с паклитакселом для лечения рака кожи. В состав геля паклитаксел вводили в виде твердых липидных частиц (Solid Lipid Nanoparticle, SLN). SLN – это коллоидные системы для доставки препаратов, где в качестве масляной фазы присутствуют твердые липиды, внутри которых находится лекарственное вещество. Данная лекарственная форма обладает высокой стабильностью по сравнению с липосомами и мицеллами, также обладает хорошей биосовместимостью с организмом человека, за счет липидного ядра подходит для доставки гидрофобных веществ. Результаты исследования *in vitro* на мы-

шах показали, что гель с паклитакселем в форме SLN продемонстрировал противоопухолевую активность применительно к раку кожи [55, 56].

Другой наружной лекарственной формой с паклитакселем является разработка SOR007 (LLC "NanOlogy", США). SOR007 представляет собой мазь для местного применения на безводной основе, в которой содержатся наночастицы паклитаксела NanoPac®. В 2021 году были завершены клинические исследования I/II фазы, в которых изучалась безопасность и эффективность препарата SOR007 у пациентов с кожным метастатическим раком молочной железы. По полученным результатам было установлено, что у 63 % пациентов наблюдалась стабилизация заболевания и снижение болевых ощущений при использовании данной мази. В настоящий момент компания продолжает испытания лекарственной формы [57].

Наночастицы NanoPac® также исследовались в форме порошка для ингаляций применительно к лечению метастатических опухолей легких. Результаты исследования в 2019 году показывают, что данная форма паклитаксела пролонгированно задерживается в легочных тканях по сравнению с системным введением, что создает предпосылки для таргетного воздействия на опухолевые очаги в легких. Тем не менее необходимы дополнительные подтверждающие исследования эффективности и безопасности применения ингаляционного введения паклитаксела [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Паклитаксел остается одним из наиболее клинически значимых противоопухолевых препаратов, однако совокупность его физико-химических и фармакокинетических характеристик ограничивает возможности его применения и определяет необходимость разработки новых составов и технологий. В обзоре проанализированы различные технологии, направленные на повышение эффективности препаратов паклитаксела. Особый интерес представляет разработка систем нанодоставки, которые показывают многообещающий результат: возможность терапии различных видов рака, улучшенные фармакокинетические параметры по сравнению с традиционными формами паклитаксела и снижение токсических эффектов. Также актуальным вопросом остается создание неинъекционных форм паклитаксела, способных существенно расширить зону клинического применения паклитаксела и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Gu H., Wang R., Beeraka N. M., Lu P., Zhao X., Li L., Liu Y., Kandula D. R., Fan R., Gayathri T., Nikolenko V. N., Nagalakshmi A., Basappa B., Liu J. Global burden and trends of breast cancer: GLOBOCAN 2022 estimates of incidence and mortality in 185 countries. *Chinese Medical Journal*. 2026;139(3):404–414. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003921>
3. Li Z., Liu P., Yin A., Zhang B., Xu J., Chen Z., Zhang Z., Zhang Y., Wang S., Tang L., Kong B., Song K. Global landscape of cervical cancer incidence and mortality in 2022 and predictions to 2030: The urgent need to address inequalities in cervical cancer. *International Journal of Cancer*. 2025;157(2):288–297. <https://doi.org/10.1002/ijc.35369>
4. Huang Z. Paclitaxel Anti-Tumor: Mechanism, Model Optimization and Drug Resistance Response. *MedScien*. 2025;1(6):81924. <https://doi.org/10.61173/ghv81924>
5. Alwossabi A. M., Al-Ghani A. M. S., Alnamer R., Osman W., Ashour A., Sherif A., Sweilam S. H., Abdelrahman M. Advancements in Solid Dispersions for Enhancing Drug Solubility and Bioavailability: Insights on Anticancer and Herbal Medicines. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2025;5:2481. <https://doi.org/10.56294/saludcyt20252481>
6. Lei L., Wang X.-J., Tang S.-C. Novel taxanes in development: Hopes or hypes? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2022;176:103727. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103727>
7. Sharifi-Rad J., Quispe C., Patra J. K., Singh Y. D., Panda M. K., Das G., Adetunji C. O., Michael O. S., Sytar O., Polito L., Živković J., Cruz-Martins N., Klimek-Szczykutowicz M., Ekiert H., Choudhary M. I., Ayatollahi S. A., Tynybekov B., Kobarfard F., Muntean A. C., Grozea I., Daştan S. D., Butnariu M., Szopa A., Calina D. Paclitaxel: Application in Modern Oncology and Nanomedicine-Based Cancer Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:3687700. <https://doi.org/10.1155/2021/3687700>
8. Ejeta B. M., Das M. K., Das S. Recent Advances in Paclitaxel Drug Delivery: Challenges, Innovations, and Future Directions. *Journal of Angiotherapy*. 2024;8(8):1–13. <https://doi.org/10.25163/angiotherapy.889867>
9. Cech N. B., Oberlies N. H. From plant to cancer drug: lessons learned from the discovery of taxol. *Natural Product Reports*. 2023;40(7):1153–1157. <https://doi.org/10.1039/D3NP00017F>
10. 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. <https://doi.org/10.3390/molecules25245986>
11. Żwawiak J., Zaprutko L. A brief history of taxol. *Journal of Medical Science*. 2014;83(1):47–52. <https://doi.org/10.20883/medical.e43>
12. Howat S., Park B., Oh I. S., Jin Y.-W., Lee E.-K., Loake G. J. Paclitaxel: biosynthesis, production and future prospects. *New Biotechnology*. 2014;31(3):242–245. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2014.02.010>
13. Alqahtani F. Y., Aleanizy F. S., Tahir E. E., Alkahtani H. M., AlQuadeib B. T. Paclitaxel. In: Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. Volume 44. Amsterdam: Elsevier; 2019. P. 205–238. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2018.11.001>

14. Harshita, Barkat M. A., Beg S., Pottoo F. H., Ahmad F. J. Nanopaclitaxel Therapy: An Evidence Based Review on the Battle for Next-Generation Formulation Challenges. *Nanomedicine*. 2019;14(10):1323–1341. <https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0313>
15. Zhu L., Chen L. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2019;24:40. <https://doi.org/10.1186/s11658-019-0164-y>
16. Boge T. C., Hepperle M., Vander Velde D. G., Gunn C. W., Grunewald G. L., Georg G. I. The oxetane conformational lock of paclitaxel: Structural analysis of D-secopaclitaxel. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1999;9(20):3041–3046. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00521-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00521-1)
17. Balasubramanian S. V., Alderfer J. L., Straubinger R. M. Solvent- and Concentration-Dependent Molecular Interactions of Taxol (Paclitaxel $\dagger$). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1994;83(10):1470–1476. <https://doi.org/10.1002/jps.2600831021>
18. Surapaneni M. S., Das S. K., Das N. G. Designing Paclitaxel Drug Delivery Systems Aimed at Improved Patient Outcomes: Current Status and Challenges. *ISRN Pharmacology*. 2012;2012:1–15. <https://doi.org/10.5402/2012/623139>
19. Healy A. M., Worku Z. A., Kumar D., Madi A. M. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017;117:25–46. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.03.002>
20. Liggins R. T., Hunter W. L., Burt H. M. Solid-State Characterization of Paclitaxel. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1997;86(12):1458–1463. <https://doi.org/10.1021/js9605226>
21. Que C., Gao Y., Raina S. A., Zhang G. G. Z., Taylor L. S. Paclitaxel Crystal Seeds with Different Intrinsic Properties and Their Impact on Dissolution of Paclitaxel-HPM-CAS Amorphous Solid Dispersions. *Crystal Growth & Design*. 2018;18(3):1548–1559. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01521>
22. Javadzadeh Y., Hamedeyazdan S., Asnaashari S. Recrystallization of Drugs: Significance on Pharmaceutical Processing. In: Sztwiernia K. M., editor. Recrystallization. London: IntechOpen; 2012. P. 425–446. <https://doi.org/10.5772/33156>
23. Sparreboom A., Van Asperen J., Mayer U., Schinkel A. H., Smit J. W., Meijer D. K. F., Borst P., Nooijen W. J., Beijnen J. H., Van Tellingen O. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(5):2031–2035. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.5.2031>
24. Malingré M. M., Schellens J. H., Van Tellingen O., Rosing H., Koopman F. J., Duchin K., Ten Bokkel Huinink W. W., Swart M., Beijnen J. H. Metabolism and excretion of paclitaxel after oral administration in combination with cyclosporin A and after i.v. administration. *Anti-Cancer Drugs*. 2000;11(10):813–820. <https://doi.org/10.1097/00001813-200011000-00004>
25. Terwogt J. M. M., Beijnen J. H., ten Bokkel Huinink W. W., Rosing H., Schellens J. H. Co-administration of cyclosporin enables oral therapy with paclitaxel. *The Lancet*. 1998;352(9124):285. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)24030-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)24030-X)
26. Binkhathlan Z., Ali R., Yusuf O., Alomrani A. H., Badran M. M., Alshememry A. K., Alshamsan A., Alqahtani F., Qamar W., Attwa M. W. Polycaprolactone—Vitamin E TPGS Micellar Formulation for Oral Delivery of Paclitaxel. *Polymers*. 2024;16(15):2232. <https://doi.org/10.3390/polym16152232>
27. Gelderblom H., Verweij J., Nooter K., Sparreboom A. Cremophor EL. *European Journal of Cancer*. 2001;37(13):1590–1598. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00171-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00171-X)
28. Sadeghi-Oroumihyeh A., Valizadeh H., Zakeri-Milani P. Determination of Paclitaxel Solubility and Stability in the Presence of Injectable Excipients. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55:983–987. <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02526-6>
29. Wang F., Porter M., Konstantopoulos A., Zhang P., Cui H. Preclinical development of drug delivery systems for paclitaxel-based cancer chemotherapy. *Journal of Controlled Release*. 2017;267:100–118. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.026>
30. Holvoet C., Vander Heyden Y., Lories G., Plaizier-Vercammen J. Preparation and evaluation of paclitaxel-containing liposomes. *Pharmazie*. 2007;62:126–132. <https://doi.org/10.1691/ph.2007.2.6093>
31. Koudelka Š., Turánek J. Liposomal paclitaxel formulations. *Journal of Controlled Release*. 2012;163(3):322–334. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.09.006>
32. Soni A., Jaiswal V. Polymeric Micelles in Targeted Breast Cancer Therapy: Recent Advances and Future Trends. *Nano Biomedicine and Engineering*. 2025;17(2):212–231. <https://doi.org/10.26599/NBE.2025.9290122>
33. Verco S., Maulhardt H., Baltezar M., Williams E., Iacobucci M., Wendt A., Verco J., Marin A., Campbell S., Dorman P., diZerega G. Local administration of submicron particle paclitaxel to solid carcinomas induces direct cytotoxicity and immune-mediated tumoricidal effects without local or systemic toxicity: preclinical and clinical studies. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021;11:1806–1817. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00868-4>
34. Baltezar M., Farthing J., Sittenauer J., Espinosa J., Campbell S., McClorey M., Fischer J. K., Williams M. D., Clapp G. E. Taxane particles and their use. Patent USA № 9814685 B2. 14.11.2017. Available at: <https://patents.google.com/patent/US9814685B2/en> Accessed: 25.06.2026.
35. Lin C., Ng K. M., Wibowo C. Producing Nanoparticles Using Precipitation with Compressed Antisolvent. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2007;46(11):3580–3589. <https://doi.org/10.1021/ie0611204>
36. Velhal K., Sah P., Raut R., Yamgar R., Naidu R., Kalra P., Barge S., Lakkakula J., Uddin I. A novel approach: inclusion complex-capped gold nanoparticles for paclitaxel delivery in triple-negative breast cancer. *Medical Oncology*. 2025;42:243. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02805-2>
37. Vemuri S. K., Banala R. R., Mukherjee S., Uppula P., Gpv S., Gurava Reddy A. V., Malarvilli T. Novel biosynthesized gold nanoparticles as anti-cancer agents against breast cancer: Synthesis, biological evaluation, molecular modelling studies. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;99:417–429. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.123>
38. Vella-zarb L., Baisch U., Dinnebie R. E. Small Molecule, Big Difference: The Role of Water in the Crystallization of Paclitaxel. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;102(2):674–683. <https://doi.org/10.1002/jps.23404>

39. Farah S., Domb A.J. Crystalline paclitaxel coated DES with bioactive protective layer development. *Journal of Controlled Release*. 2018;271:107–117. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.030>
40. Tzafiriri A.R., Parikh S.A., Edelman E.R. Taking paclitaxel coated balloons to a higher level: Predicting coating dissolution kinetics, tissue retention and dosing dynamics. *Journal of Controlled Release*. 2019;310:94–102. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.08.019>
41. Kipshidze N., Moses J.W., Leon M.B. Paclitaxel-coated stent: is there a light at the end of the tunnel? *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(1):292. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01357-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01357-2)
42. Laarman G.J., Suttrop M.J., Dirksen M.T., Van Heerebeek L., Kiemeneij F., Slagboom T., Van Der Wieken L.R., Tijssen J.G.P., Rensing B.J., Patterson M. Paclitaxel-Eluting versus Uncoated Stents in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(11):1105–1113. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062598>
43. Katsanos K., Spiliopoulos S., Kitrou P., Krokidis M., Karnabatidis D. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(24):e011245. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011245>
44. Nordanstig J., James S., Andersson M., Andersson M., Danielsson P., Gillgren P., Delle M., Engström J., Fransson T., Hamoud M., Hilbertson A., Johansson P., Karlsson L., Kragsterman B., Lindgren H., Ludwigs K., Mellander S., Nyman N., Renlund H., Sigvant B., Skoog P., Starck J., Tegler G., Toivola A., Truedson M., Wahlgren C.-M., Walinder J., Öfersjö A., Falkenberg M. Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:2538–2546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005206>
45. Kuno T., Ueyama H., Mikami T., Takagi H., Numasawa Y., Anzai H., Bangalore S. Mortality in patients undergoing revascularization with paclitaxel eluting devices for infringuinal peripheral artery disease: Insights from a network meta-analysis of randomized trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2020;96(4):E467–E478. <https://doi.org/10.1002/ccd.29125>
46. Schneider P.A., Varcoe R.L., Secemsky E., Schermerhorn M., Holden A. Update on paclitaxel for femoral-popliteal occlusive disease in the 15 months following a summary level meta-analysis demonstrated increased risk of late mortality and dose response to paclitaxel. *Journal of Vascular Surgery*. 2021;73(1):311–322. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.07.093>
47. Du X., Khan A.R., Fu M., Ji J., Yu A., Zhai G. Current development in the formulations of non-injection administration of paclitaxel. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;542(1–2):242–252. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.030>
48. Xie B., Liu Y., Li X., Yang P., He W. Solubilization techniques used for poorly water-soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2024;14(11):4683–4716. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.08.027>
49. Singh B., Bandopadhyay S., Kapil R., Singh R., Katarre O.P. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): Formulation Development, Characterization, and Applications. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2009;26(5):427–451. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v26.i5.10>
50. Kang Y.-K., Ryu M.-H., Park S.-H., Kim J.-G., Kim J.-W., Cho S.-H., Park Y.-I., Park S.-R., Rha S.-Y., Kang M.-J., Cho J.-Y., Kang S.-Y., Roh S.-Y., Ryoo B.-Y., Nam B.-H., Jo Y.-W., Yoon K.-E., Oh S.-C. Efficacy and safety findings from DREAM: a phase III study of DHP107 (oral paclitaxel) versus i.v. paclitaxel in patients with advanced gastric cancer after failure of first-line chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2018;29(5):1220–1226. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy055>
51. Smolinski M.P., Urgaonkar S., Pitzonka L., Cutler M., Lee G., Suh K. H., Lau J.Y.N. Discovery of Encequidar, First-in-Class Intestine Specific P-glycoprotein Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;64(7):3677–3693. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01826>
52. Rumondor A.C.F., Marsac P.J., Stanford L.A., Taylor L.S. Phase Behavior of Poly(vinylpyrrolidone) Containing Amorphous Solid Dispersions in the Presence of Moisture. *Molecular Pharmaceutics*. 2009;6(5):1492–1505. <https://doi.org/10.1021/mp900050c>
53. Guo Y., Shalae E., Smith S. Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersions. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2013;49:137–144. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.06.002>
54. Janssens S., Roberts C., Smith E.F., Van Den Mooter G. Physical stability of ternary solid dispersions of itraconazole in polyethyleneglycol 6000/hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 blends. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;355(1–2):100–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.11.054>
55. Bharadwaj R., Das P.J., Pal P., Mazumder B. Topical delivery of paclitaxel for treatment of skin cancer. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2016;42(9):1482–1494. <https://doi.org/10.3109/03639045.2016.1151028>
56. Mihai M.M., Holban A.M., Călugăreanu A., Orzan O.A. Recent advances in diagnosis and therapy of skin cancers through nanotechnological approaches. In: Fica A., Grumezescu A.M., editors. *Nanostructures for Cancer Therapy*. Amsterdam: Elsevier; 2017. P. 285–306. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46144-3.00011-8>
57. Lacouture M.E., Goldfarb S.B., Markova A., Chawla S.P., Dewnani K., Iacobucci M., Lang J.E. Phase 1/2 study of topical submicron particle paclitaxel for cutaneous metastases of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2022;194:57–64. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06584-6>
58. Verco J., Johnston W., Baltezar M., Kuehl P.J., Gigliotti A., Belinsky S.A., Lopez A., Wolff R., Hylle L., diZerega G. Pharmacokinetic Profile of Inhaled Submicron Particle Paclitaxel (NanoPac®) in a Rodent Model. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2019;32(2):99–109. <https://doi.org/10.1089/jamp.2018.1467>