

СОВРЕМЕННЫЕ ОНКОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

О.Л. Орлова¹, Л.Л. Николаева^{1,2}, Л.А. Король², М.В. Дмитриева¹,
А.П. Полозкова¹, А.В. Ланцова¹, И.Д. Гулякин², Н.А. Оборотова¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва,
Каширское ш., д. 24

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4
E-mail: orlovaol@mail.ru

Несмотря на развитие биотерапии, химиотерапия остается одним из основных методов лечения онкологических больных. В настоящее время существуют более 100 противоопухолевых лекарственных субстанций, однако ежегодно в клиническую практику входят новые лекарственные средства и апробируются различные терапевтические режимы, что расширяет возможности терапии и улучшает результаты лечения. Поэтому адекватное использование современной химиотерапии требует постоянного обновления информации о противоопухолевых препаратах и методах их использования. Пероральное применение лекарственных средств является самым естественным и удобным способом введения лекарств в организм человека. Перорально вводят около 75% препаратов, обладающих способностью всасываться в желудочно-кишечном тракте в течение 1–3 ч после приема. Пероральные лекарственные формы (ЛФ) наиболее распространены благодаря относительной простоте их производства, удобству пользования, точности дозирования и высокой стабильности. Поэтому фармацевтические компании чаще воспроизводят дженерики в виде таблеток и капсул для приема внутрь. Однако большинство лекарственных веществ (ЛВ) разрушаются под действием среды ЖКТ, что делает невозможным использование перорального пути введения. В данном обзоре литературы охарактеризованы основные группы противоопухолевых препаратов, которые эффективны при приеме внутрь. **Цель исследования** заключается в обобщении информации об основных группах противоопухолевых препаратов, используемых для внутреннего применения. **Материалы и методы.** Объектом исследования являлись известные противоопухолевые препараты, разрешенные для приема внутрь. Исследование проводилось с использованием поисково-информационных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных, а также в Государственном реестре лекарственных средств. **Результаты и обсуждение.** Анализируя арсенал цитотоксических препаратов, следует отметить, что противоопухолевые субстанции характеризуются высокой химической лабильностью, они фоточувствительны, термолабильны, гигроскопичны и гидролитически неустойчивы. Эти свойства осложняют как получение воспроизводимого терапевтического эффекта при приеме внутрь, так и технологические процессы при выпуске ЛФ. Кроме того, противоопухолевые препараты обладают мутагенным, тератогенным, сенсibiliзирующим и аллергизирующим действием. **Заключение.** Отсутствие достаточной избирательности противоопухолевого действия цитотоксических препаратов и небольшая широта фармакологического действия требуют использования ЛФ, обеспечивающих контроль доставки ЛВ в организм, в том числе точность дозировки и стандартную биодоступность. Очень важную роль в доставке ЛВ к месту поражения играет ЛФ. Учитывая высокую токсичность противоопухолевых препаратов, для избежания местнотканевых реакций при приеме внутрь, обязательно создаются капсулы и таблетки, покрытые оболочкой.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты, пероральный путь введения, алкилирующие препараты, противоопухолевые антибиотики, антиметаболиты

Для цитирования:

О.Л. Орлова, Л.Л. Николаева, Л.А. Король,
М.В. Дмитриева, А.П. Полозкова, А.В. Ланцова,
И.Д. Гулякин., Н.А. Оборотова
СОВРЕМЕННЫЕ ОНКОПРЕПАРАТЫ
ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ.
Фармация и фармакология. 2018;6(5):440-461.
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-440-461
© О.Л. Орлова, Л.Л. Николаева, Л.А. Король,
М.В. Дмитриева, А.П. Полозкова, А.В. Ланцова,
И.Д. Гулякин., Н.А. Оборотова

For citation:

O.L. Orlova, L.L. Nikolaeva, L.A. Korol,
M.V. Dmitrieva, A.P. Polozkova,
A.V. Lantsova, I.D. Gulyakin, N.A. Oborotova
MODERN ONCO DRUGS FOR INTERNAL USE.
Pharmacy & Pharmacology. 2018;6(5):440-461 (In Russ)
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-440-461

MODERN ONCO DRUG FOR INTERNAL USE

**O.L. Orlova¹, L.L. Nikolaeva^{1,2}, L.A. Korol², M.V. Dmitrieva¹, A.P. Polozkova¹,
A.V. Lantsova¹, I.D. Gulyakin², N.A. Oborotova¹**

¹Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Health of the Russian Federation
24, Kashirskoye sh., Moscow, Russia, 115478

²Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
2/4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, Russia, 119991
E-mail: orlovaol@mail.ru

Despite the development of biotherapy, chemotherapy remains one of the main methods of treatment of cancer patients. Currently, there are more than 100 anticancer drug substances, however, every year new drugs enter clinical practice and various therapeutic regimens are tested, expanding the possibilities of therapy and improving the results of treatment. Therefore, the adequate use of modern chemotherapy requires constant updating of information about anticancer drugs and methods of their use. Oral administration of drugs is the most natural and convenient way to introduce drugs into the human body. There are about 75% of orally administered drugs that have the ability to be absorbed in the gastrointestinal tract within 1–3 hours after administration. Oral dosage forms (DF) are most common due to the relative simplicity of their production, convenience of use, accuracy of dosing and high stability. Therefore, pharmaceutical companies often reproduce generics in the form of tablets and capsules for oral administration. However, most active pharmaceutical ingredient (API) are destroyed by the action of the gastrointestinal tract environment, which makes it impossible to use the oral administration. This review of the literature describes the main groups of anticancer drugs that are effective when taken orally. **The aim** of the study is to compile the information on the main groups of anticancer drugs used internally. **Materials and methods.** The object of the study was well-known anticancer drugs approved for oral administration. The study was conducted using search information and library databases (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate), as well as State Register of Medicinal Remedies. **Results and discussion.** Analyzing the arsenal of cytotoxic drugs, it should be noted that antitumor substances are characterized by high chemical lability, they are photosensitive, heat-labile, hygroscopic and hydrolytically unstable. These properties complicate both obtaining reproducible therapeutic effect when taken orally and technological in-processes. In addition, anticancer drugs have mutagenic, teratogenic, sensitizing and allergenic effects. **Conclusion.** Lack of sufficient selectivity of the antitumor effect of cytotoxic drugs and a small breadth of pharmacological action require the use of DF, ensuring control of drug delivery to the body, including dosage accuracy and standard bioavailability. DF plays a very important role in the delivery of drugs to the lesion site. Capsules and coated tablets are necessarily created to avoid high toxicity of anticancer drugs and local tissue reactions when taken orally.

Keywords: anticancer drugs, oral route of administration, alkylating agents, anticancer antibiotics, antimetabolites

ВВЕДЕНИЕ. Лекарственная терапия опухолей является актуальным разделом современной медицины. Несмотря на попытки биотерапии опухолей, химиотерапия остается одним из основных методов лечения онкологических больных. В настоящее время более 100 противоопухолевых субстанций вошли в клиническую практику. Так как создание оригинальных препаратов становится все дороже, большее внимание исследователи стали уделять улучшению свойств уже известных препаратов. Снижение эффективности научных исследований по созданию принципиально новых средств, высокий риск для долговременных инвестиций, а также большой ассортимент дешевых дженериков стимулируют разработки оригинальных оптимизированных лекарственных форм (ЛФ) известных лекарственных субстанций [1].

Возможность доставки лекарственного вещества (ЛВ) в очаг поражения, особенность его взаимодействия с организмом в основном определяются рациональным путем введения. В свою очередь тип ЛФ определяет порядок взаимодействия ЛВ с системами организма. Эффективность доставки активного пре-

парата к опухоли зависит от ряда его физико-химических и биологических свойств, которые ограничивают технологические возможности при создании инъекционной ЛФ из-за гидрофобности ЛВ, высокой токсичности или появления побочных осложнений типа местно-тканевых реакций. Противоопухолевые ЛВ являются высокорективными соединениями, поэтому в водных растворах они легко гидролизуются, окисляются, их эффект зависит от pH среды [2]. При попадании в организм ЛВ взаимодействуют с биологическими жидкостями и тканями, непосредственно контактирующими с ним при введении. Скорость появления ЛВ в кровеносной и лимфатической системах, распределение по органам и тканям напрямую зависит от пути введения ЛФ [3]. К созданным ЛФ для каждого пути введения предъявляются особые требования, которые заложены в специальные общие статьи, включенные в государственные фармакопеи и другие нормативные документы.

Пероральное применение лекарственных средств является самым естественным и удобным, наиболее распространенным способом введения ЛВ в организм

человека. Перорально вводят около 75% лекарств, обладающих способностью всасываться в желудочно-кишечном тракте в течение 1–3 ч после приема. Пероральный путь применения является одним из видов энтерального пути введения лекарственных средств, к которому также относятся сублингвальное, трансбуккальное и ректальное введения. Твердые ЛФ являются наиболее распространенными, благодаря относительной простоте их производства, удобству пользования, точности дозирования и высокой стабильности [4, 5]. Поэтому основные фармацевтические компании чаще воспроизводят дженерики в виде таблеток и капсул для приема внутрь.

При разработке пероральных ЛФ существует проблема низкой биодоступности ЛВ, которая зависит от ряда факторов: водорастворимость, проницаемость, скорость растворения, метаболизм и выведение. Также, как для парентеральных ЛФ, так и для энтеральных, растворимость ЛВ – это очень важный параметр, обеспечивающий достижение желаемой терапевтической концентрации в системной циркуляции и соответственно необходимый фармакологический эффект [6–8]. Эффективность перорального способа применения зависит как от фармакокинетических параметров препарата – физико-химических свойств, скорости всасывания и времени достижения максимальной концентрации, периода полувыведения препарата, так и от физиологических свойств организма – изменения рН в различных отделах пищеварительной системы, площади поверхности, с которой всасываются лекарственные средства, перфузии тканей пищеварительной системы, выделения желчи и слизи, свойств мембран клеток эпителия ЖКТ и других физиологических процессов, протекающих в пищеварительной системе.

Плохо растворимые ЛВ приходится вводить перорально в больших дозах, чтобы достичь терапевтической концентрации в крови, что является проблемой, осложняющей разработку ЛФ новых ЛВ. Для всасывания в кровоток ЛВ должно дойти до зоны абсорбции в виде раствора, поэтому вода является растворителем «выбора» для ЛФ. Плохо растворимые ЛВ плохо абсорбируются и отличаются нестабильной биодоступностью. Ввиду вариабельности биодоступности при приеме внутрь трудно рассчитать терапевтическую дозу, чтобы обеспечить требуемую концентрацию в крови. Поэтому проблема растворимости ЛВ является основной проблемой технологов [4, 9].

Существует научная биофармацевтическая классификационная система (БКС), которая разделяет ЛВ на 4 класса на основании их растворимости в воде и кишечной проницаемости. Плохая растворимость и низкая скорость растворения плохорастворимых

ЛВ в жидкостях ЖКТ значительно снижает их биодоступность. Однако для ЛВ II класса БКС (низкорастворимых с высокой проницаемостью) биодоступность можно увеличить, повысив растворимость и скорость растворения субстанции в жидкостях ЖКТ [10]. В настоящее время широко применяются технологические подходы для увеличения растворимости плохо растворимых или нерастворимых ЛВ [11–13].

Проблема создания высокоэффективных оригинальных противоопухолевых препаратов по-прежнему остается актуальным направлением научных исследований [14]. Известно, что внутривенный путь введения наиболее приемлем для активных противоопухолевых ЛВ [2]. Однако среди противоопухолевых препаратов АТХ L01 (анатомо-терапевтическо-химическая классификация) ЛФ для перорального применения занимают особое место.

ЦЕЛЬ нашего исследования заключается в обобщении информации об основных подгруппах противоопухолевых средств, используемых для внутреннего применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования являлись известные противоопухолевые препараты, разрешенные для приема внутрь. Исследование проводилось с использованием поисково-информационных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных, а также в Государственном реестре лекарственных средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Противоопухолевые препараты подразделяются на пять групп: L01A алкилирующие соединения, L01B антиметаболиты, L01C алкалоиды растительного происхождения, L01D антибиотики и L01X прочие антинеопластические препараты [15]. В натуральном эквиваленте значительная доля (почти треть) фармрынка России представлена алкилирующими соединениями (рис. 1).

L 01A Алкилирующие соединения

Алкилирующие агенты – это синтетические молекулы, содержащие в своей структуре хлорэтиламиновые, эпоксидные, этилениминные группы, а также остатки метансульфоновой кислоты. Комплексы соединения платины и производные нитрозомочевины тоже относятся к этой категории. По данным официального сайта Группы компаний РЛС, список алкилирующих лекарственных соединений включает более 1000 ЛВ, которые выпускаются в виде порошков, таблеток, капсул, концентратов и лиофилизатов [16]. ЛФ противоопухолевых веществ из группы алкилирующих агентов, предназначенные для перорального введения, зарегистрированные в государственном реестре РФ, представлены в табл. 1.

Алкилирующие ЛВ обладают высокой цитотоксичностью [17, 18].

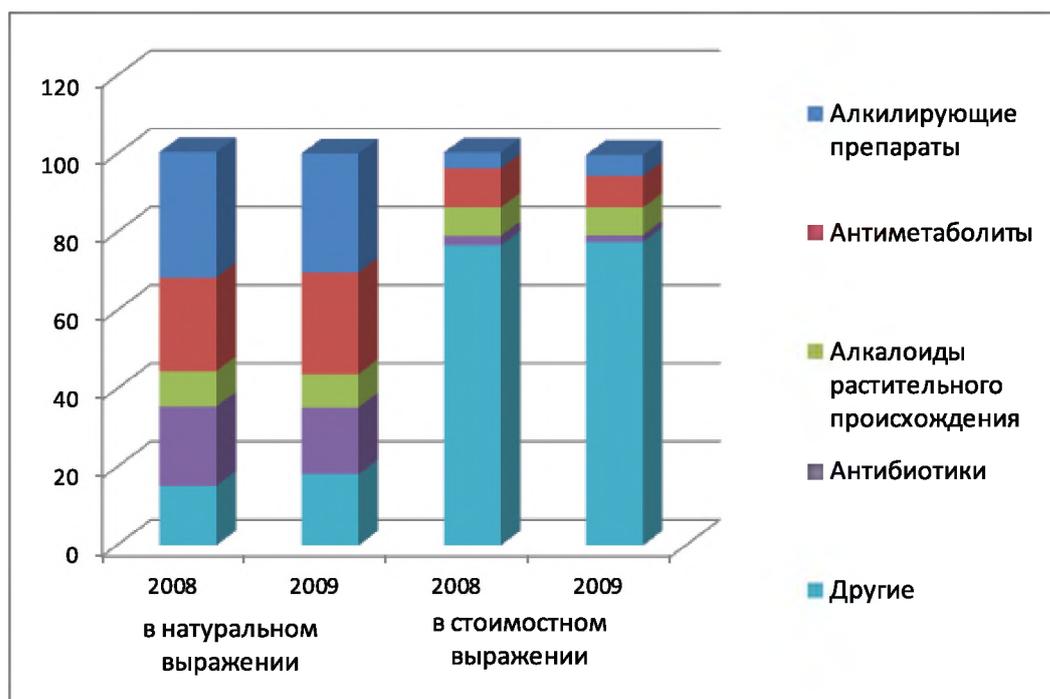


Рисунок 1 – Долевое соотношение различных групп противоопухолевых препаратов по объему продаж

Таблица 1 – Пероральные лекарственные формы из группы алкилирующих агентов, зарегистрированные в государственном реестре РФ

| Группа | Действующее вещество | Торговое наименование | Производитель | Форма выпуска |
|--|----------------------|-----------------------|---|--|
| L01AA Аналоги азотистого иприта хлорэтиламины | хлорамбуцил | Лейкеран | Аспен Фарма Трейдинг Лимитед (Ирландия); ЗАО ГласкоСмитКляйн Трейдинг (Великобритания) | таблетки, покрытые оболочкой |
| | мелфалан | Алкеран | Аспен Фарма Трейдинг Лимитед (Ирландия); ЗАО ГласкоСмитКляйн Трейдинг (Великобритания) | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| | циклофосфамид | Эндоксан | Бакстер Онкология ГмбХ (Германия) | таблетки, покрытые оболочкой |
| L01AB Алкилсульфонаты-эфиры дисульфоновых кислот | бусульфан | Милеран Миелосан | Аспен Фарма Трейдинг Лимитед (Ирландия); ЗАО ГласкоСмитКляйн Трейдинг (Великобритания) АйСиЭн (Россия) | таблетки, покрытые оболочкой |
| L01AD Производные нитрозомочевины | ломустин | Ломустин медак | Медак ГмбХ (Германия) | капсулы |
| | | СееNU | Бристол-Майерс Сквибб С.р.л. (Италия) | капсулы |
| L01AX Прочие алкилирующие препараты – метилгидразины-триазины | прокарбазин | Натулан | Сигма-Тау Объединенные фармацевтические Индустрии С.п.А. (Италия) | капсулы |

Продолжение таблицы 1

| Группа | Действующее вещество | Торговое наименование | Производитель | Форма выпуска |
|--|----------------------|-----------------------|---|---------------|
| L01AX Прочие алкилирующие препараты – метилгидразины-триазины | темозоломид | Темозоломид | ООО «НьюВак» (Россия); ЗАО «Биокад» (Россия); ООО «АРС» (Россия); ООО «Пси-Фарма» (Россия); М.Биотек Лимитед (Великобритания) | капсулы |
| | | Астроглиф | ОАО «ВЕРОФАРМ» (Россия) | капсулы |
| | | Темозоломид-ТЛ | ООО «Технология лекарств» (Россия) | капсулы |
| | | Тезалом | ООО «КРКА-РУС» (Россия) | капсулы |
| | | Темозоломид-РУС | ООО «Манас Мед» (Россия) | капсулы |
| | | Темозоломид-Тева | Тева Фармацевтические Предприятия Лтд. (Израиль) | капсулы |
| | | Темомид | ЗАО «Фармартис» (Россия); ООО «Санрайз» (Россия); ООО «Джодас Экспоим» (Россия) | капсулы |
| | | Темцитал | «Анстар АГ» (Швейцария) | капсулы |
| | | Темодак | Шеринг-Плау Лабо Н.В. (Бельгия) | капсулы |

L 01AA Аналоги азотистого иприта – препараты группы хлорэтиламинов

Изучение возможности применения хлорэтиламинов в качестве противоопухолевых препаратов началось в 40-х годах XX века после обнаружения цитотоксического действия азотистого иприта на лимфоидные ткани. В процессе скрининга химических агентов был получен целый ряд производных ди-(2-хлорэтил)-амина. За период 1961–1970 гг в результате интенсивных исследований в мире было выведено на рынок 755 новых лекарственных средств, из них – 27 противоопухолевых препаратов. Лидерами в этой области были зарубежные фирмы: США – 12 препаратов, Швейцария – 4, Япония – 3, Англия – 2, Франция – 2, остальные препараты – ФРГ и Италия.

Первые исследования по поиску противоопухолевых препаратов в нашей стране, начиная с 1950 года, проводились в Институте онкологии им. Н.Н. Петрова. Основоположителем экспериментальной химиотерапии злокачественных опухолей в СССР был академик АМН СССР Леонид Федорович Ларионов, работавший в области поиска алкилирующих препаратов, повреждающих метаболические пути опухолевых клеток за счет использования незаменимых метаболитов в качестве носителя цитотоксических групп [19].

С 1952 г. ведущим учреждением, разрабатывающим проблемы химиотерапии опухолей, стал Институт экспериментальной патологии и терапии рака АМН СССР (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), который возглавил академик Николай Николаевич Блохин. При его поддержке Л.Ф. Ларионов организовал единственную в стране лабораторию экспериментальной терапии опухолей. Первый отечественный препарат новоэмбихин [хлоргидрат-2-хлорпропил-ди-(хлорэтил)амина], производное хлорэтиламинов, проявил активность на некоторых лимфомах.

Английскими исследователями Бергелем и Стоком на фирме ГлаксоСмитКляйн синтезирован мелфалан (4-[Бис-(2-хлорэтил)амино]-L-фенилаланин), и его оптически активные изомеры, где L-изомер вошел в медицинскую практику под названием Алкеран [20]. В СССР в 1953 г. в лаборатории Е.Н. Шкодинской синтезирован 4-[ди-(2-хлорэтил)амино]-DL-фенилаланин гидрохлорид (сарколизин), который был изучен в отделе академика Л.Ф. Ларионова [21]. В основу синтеза этих соединений легло предположение, что входящий в их состав фенилаланин (с алкилирующей группой хлорэтиламина), предшественник меланина, будет способствовать избирательному поглощению препаратов клетками меланомы. Хотя полученные субстанции не оправдали этих надежд,

оба соединения остаются известными средствами в монотерапии множественной миеломы. Однако отечественный и зарубежный препараты имели разную судьбу.

Сарколизин был включен в Государственную фармакопею СССР X издания и Международную фармакопею, но из-за плохого качества таблеток и инъекционной ЛФ (сухая рассыпка) был снят с производства. Несмотря на преимущество использования сарколизина (DL-форма) в виде водорастворимой хлористоводородной соли для внутривенного введения, современная ЛФ была создана только спустя 40 лет [22].

Мелфалан (L-форма) – благодаря развитой фармацевтической промышленности и финансирования научных исследований фирмой ГлаксоСмитКляйн, были разработаны ЛФ для приема внутрь в виде таблеток (2 и 5 мг) и для внутривенного введения в виде стерильного порошка (50 мг) в ампуле и ампулы с растворителем. Препарат под названием Алкеран быстро внедрили в клиническую практику.

Молекула мелфалана, обладает свойствами слабого основания и практически нерастворима в воде. Его низкая биодоступность обусловлена плохим всасыванием в ЖКТ и зависит от кислотности желудочного сока конкретного больного, при этом 20–50% принятой дозы мелфалана в таблетках выводится кишечником в неизмененном виде [23]. Из-за нерастворимости субстанции мелфалана лиофилизированная ЛФ для внутривенного применения была разработана только в 1993 г. Фармакокинетические исследования при внутривенном введении в дозе 0,6 мг/кг массы тела подтвердили его высокую биодоступность в виде растворимой формы [24]. В настоящее время мелфалан – Алкеран применяют не только внутрь (таблетки), но и вводят внутривенно, внутриаартериально, внутривентриально, внутривенно, внутривенно, внутривенно.

Следующим препаратом фирма ГлаксоСмитКляйн выпустила хлорамбуцил – Лейкеран в таблетках, который, как и мелфалан, является ароматическим производным азотистого иприта. Следующий представитель этого класса синтетических ЛВ циклофосфамид – Эндоксан имеет сходную структуру. Большой специфичностью к этим препаратам обладают ядра клеток гиперплазированной и лимфоидной ткани, благодаря чему хлорэтиламины применяются при гемобластозах. Однако циклофосфамид в опухолевых клетках подвергается биологической трансформации под действием ферментов – фосфатаз, активный метаболит его имеет более широкий спектр противоопухолевого действия, поэтому препарат успешно используется в различных схемах комбинированной химиотерапии как при приеме внутрь (таблетки, покрытые оболочкой 0,05 г), так и в виде инъекции (0,1 и 0,2 г стерильного порошка во флаконах).

Избирательность биохимического транспорта метаболита, несущего реакционную цитотоксическую группу, подтвердила идею академика Л.Ф. Ларионова о возможности синтеза антиметаболитов. В

развитие этого направления синтезированы оригинальные отечественные субстанции: цифелин (дипептид сарколизина) и амирон. Цифелин по спектру противоопухолевого действия идентичен сарколизину, но из-за гидрофобности цитотоксическая активность проявлялась в увеличенных дозах [25, 26].

Амирон, производное тиронина, представляющий собой DL- α -амино- β {[n-ди(2-хлорэтил)аминофеноксифенил]-пропионовую кислоту, тоже практически нерастворим в воде. Для обеспечения биодоступности этих гидрофобных субстанций изучены разные составы ЛФ, как для приема внутрь (таблетки) [27] так и для инъекций в виде липосомальной дисперсии [28, 29].

L01AB Алкилсульфонаты – эфиры дисульфоновых кислот

Начало современной терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) связано с применением в 1953 г. бусульфана. По химической структуре бусульфана относится к бифункциональным препаратам, угнетает гранулоцитопоез и применяется для паллиативного лечения хронического миелолейкоза, назначают при истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и миелофиброзе. Препарат нерастворим в воде. Экспериментально изучена его инъекционная форма в 40% растворе полиэтиленгликоля, которую *ex tempore* разводят физиологическим раствором. В клинике применяют таблетки Милеран и Миелосан (табл. 1). Однако благодаря успехам экспериментальной химиотерапии препарат уступил первенство гидроксимочевине и затем комплексному лечению интерфероном с цитозин – арабинозидом. В настоящее время ХМЛ лечат ингибиторами протеинкиназы (Гливек – иматиниб и аналоги) [17, 18]. Гливек выпускается в капсулах и таблетках, покрытых оболочкой.

L01AD Производные нитрозомочевин

Изучение производных нитрозомочевин в качестве потенциальных противоопухолевых соединений началось ещё с 60-х годов после того, как было обнаружено супермутагенное и противоопухолевое действие 1-метил-3-нитро-1-нитрозогуанидина. К настоящему моменту синтезировано более сотни различных производных нитрозоалкилмочевин (НАМ), изучена их противоопухолевая активность и токсичность [30, 31].

В результате активного поиска синтезированы, изучены и внедрены в клиническую практику Кармустин, Ломустин, Семустин, Стрептозоцин, Фемустин, Нимустин, Ранимустин, Урамустин, Флоксурин, а также два российских соединения – Араноза и Лизомустин. Эти субстанции отличаются высокой агрессивностью и химической нестабильностью, поэтому наибольшую активность они проявляют при внутривенном введении, а инъекционные формы выпускаются в виде лиофилизатов для приготовления растворов *ex tempore*. Из-за технологической сложности создания стабильных ЛФ для приема внутрь единственными препаратами данной группы, вводимыми перорально в виде капсул, являются Ломустин и Семустин [32, 33].

В литературе описан ряд случаев применения Ломустина в монотерапии или в комбинации для лечения метастатической меланомы с длительной выживаемостью пациентов. В случае применения комбинации с прокарбазином и винкристином у двоих из 40 пациентов в течение 6–6,5 лет наблюдалась полная ремиссия [33]. Кроме того, Ломустин показан в комбинации с другими препаратами для лечения рака желудка, толстой и прямой кишки, легкого [30].

Семустин по химической структуре очень близок к Ломустину и отличается от него всего одной дополнительной метильной группой, однако после обнаружения у него выраженных канцерогенных свойств он был снят с производства.

L01AX Прочие алкилирующие агенты. Триазины

Триазины относятся к неклассическим алкилирующим агентам, быстро всасываются и легко проходят через гематоэнцефалический барьер.

Представитель метилгидразинов – прокарбазин накапливается в опухолевой клетке и под его действием в организме происходит образование перекиси водорода, которая при взаимодействии с тканевыми белками влияет на плотность спирализации молекулы ДНК. Кроме того, прокарбазин блокируя активность моноаминоксидазы, способствует накоплению тирамина, увеличению норадреналина в симпатических нервных окончаниях и повышению артериального давления. Стабильность химической молекулы позволяет применять прокарбазин внутри в капсулах.

Темозоломид тоже легко всасывается из ЖКТ, проникает в спинномозговую жидкость, применяется в виде капсул при злокачественной глиоме и в первой линии терапии распространенной метастазирующей злокачественной меланомы. Препарат выпускается многими зарубежными и отечественными фармацевтическими фирмами.

L01B Антиметаболиты

С целью увеличить избирательность действия ЛВ проведен рациональный поиск цитотоксических соединений для повреждения метаболических процессов в опухолевой клетке. В качестве антиметаболитов синтезированы структурные аналоги фолиевой кислоты, пуринов и пиримидинов, цитостатическое действие которых связано с нарушением синтеза нуклеиновых кислот.

L01BA Структурные аналоги фолиевой кислоты

Широко применяемый в клинической практике метотрексат располагает широким спектром противоопухолевой активности как при инъекционном, так и при пероральном способе введения. Для приема внутрь выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой [34]. Новые препараты этого класса – Рал-

титрексид, Пеметрексид и Пралатрексат действенны только при внутривенном введении.

L01B В Антагонисты пуринов

Особенность механизма противоопухолевого действия меркаптопурина в том, что молекула ЛВ активизируется в тканях. Активный метаболит угнетает синтез нуклеиновых кислот особенно в быстро делящихся клетках опухолей и костного мозга. Препарат эффективен при приеме внутрь и выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой.

Структурный аналог меркаптопурина – тиогуанин, пероральная форма его Ланвис (Lanvis) – таблетки 40 мг выпускается ГлаксоСмитКляйн (Великобритания) [34].

Новые препараты применяются только в виде инфузий – клофарабин и неларабин. Наиболее стабильные субстанции кладрибин и флударабин вводят как инфузионно, так и внутрь в виде таблеток, покрытых оболочкой. Самым распространенным показанием для применения антагонистов пурина в онкологической практике является лечение лейкозов.

L01B C Аналоги пиримидинов

Широко известные ЛВ фторурацил, тегафур, цитарабин и др. являются антиметаболитами пиримидиновых оснований (цитозин, тимин, урацил), входящих в состав нуклеотидов. В опухолевых клетках эти ЛВ превращаются в активные ингибиторы ферментов – тимидилатсинтетазы (фторурацил и его аналоги, ралтитрексид и др.), ДНК-полимеразы (цитарабин), рибонуклеотидредуктазы (гидроксикарбамид и др.), участвующих в синтезе нуклеиновых кислот [35].

Из-за плохой биодоступности при приеме внутрь фторурацил вводят внутривенно. Аналог фторурацила тегафур тоже обладает свойствами пролекарства, но менее токсичен, а также эффективен при приеме внутрь в капсулах.

Представитель этого класса – капецитабин отличается высокой липофильностью, употребляется как пероральный цитостатик в таблетках. В печени под влиянием тимидинфосфорилазы ЛВ превращается в активный метаболит, который избирательно накапливается в тканях опухоли [34, 36].

ЛВ этой группы цитарабин обладает противолейкозной активностью. Однако вследствие химической лабильности этого соединения возможен выпуск только инъекционной ЛФ в виде лиофилизата для приготовления раствора.

Противоопухолевая активность гидроксикарбамида (гидроксимочевина) обусловлена ингибированием фермента рибонуклеотидредуктазы [34]. Преимуществом этого ЛВ является то, что препарат при приеме внутрь в виде капсул хорошо абсорбируется из ЖКТ и быстро проникает в ткани.

Таблица 2 – Пероральные лекарственные формы из группы антиметаболитов, зарегистрированные в государственном реестре РФ

| Группа | Действующее вещество | Торговое наименование | Производитель | Форма выпуска | |
|---|------------------------------|--|--|--------------------------------|--|
| L01BA Структурные аналоги фолиевой кислоты | Метотрексат | Метотрексат | ПАО «Валента Фарм» (Россия) | таблетки, покрытые оболочкой | |
| L01BB Структурные аналоги пуринов | Меркаптопурин | Меркаптопурин-натив | ООО «Натива» (Россия) | таблетки | |
| | | Пури-Нетол | Аспен Фарма Трейдинг Лимитед (Ирландия) ГлаксоСмитКляйн ГмбХ и Ко.КГ (Германия) | | |
| | | Меркаптопурин | ООО «Омела» (Россия) РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь) | | |
| | | Тиогуанин – Ланвис (Lanvis) таблетки 40 мг | ГлаксоСмитКляйн Трейдинг (Великобритания) | | |
| Структурные аналоги аденина | Флударабин | Дарбинес | АО «Фармасинтез-Норд» (Россия) | таблетки, покрытые оболочкой | |
| | | Флударабел | ПАО «Фармасинтез» (Россия) | | |
| | | Флидарин | ООО «Натива» (Россия) | | |
| | | Флударабин-ТЛ | ООО «Технология лекарств» (Россия) | | |
| | | Флугарда | ЗАО «БИОКАД» (Россия) | | |
| L01BC Структурные аналоги пиримидинов | Тегафур | ФТОРАФУР | АО «Гриндекс» (Латвия) | капсулы | |
| | Тегафур+[Урацил] | УФТ | Мерк КГаА (Германия) | | |
| | Тегафур+[Гимерацил+Отерацил] | Тейсуно | Нордик Груп Б.В. (Нидерланды) | | |
| | Капецитабин | Капецитабин | | ООО «Атолл» (Россия) | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| | | | | ООО «Джодас Экспоим» (Россия) | |
| | | | | ЗАО «АрСиАй Синтез» (Россия) | |
| | | | | АО «Фармасинтез-Норд» (Россия) | |
| | | | | ЗАО «БИОКАД» (Россия) | |
| | | Капаметин ФС | ООО «Натива» (Россия) | | |
| | | Ксалвобин | Альвоген ИПКо С.а.р.л. (Люксембург) | | |
| Гидроксикарбамид | Гидроксикарбамид | Гидроксикарбамид-натив | ООО «Натива» (Россия) | капсулы | |
| | | Гидроксикарбамид-ЛЭНС | ООО «ВЕРОФАРМ» (Россия) | | |
| | | | ООО «ЛЭНС-Фарм» (Россия) | | |
| | | Гидроксиуреа | Тева Фармацевтические Предприятия Лтд. (Израиль) | | |
| | | Гидроксикарбамид медак | Медак ГмбХ (Германия) | | |
| | | Гидреа | Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л. (Италия) | | |
| | | | ООО «Бристол-Майерс Сквибб» (США) | | |
| | | Гидреа | Бристол-Майерс Сквибб компании (США) | | |

В целом, антиметаболиты обладают как выраженным цитотоксическим противоопухолевым действием, так и иммуносупрессивными свойствами (метотрексат, цитарабин и др.).

L01C Противоопухолевые препараты растительного происхождения

L01CA Алкалоиды барвинка и их аналоги

Широкое применение в клинике нашли противоопухолевые ЛВ растительного происхождения. Известно, что аналогичные по химической структуре винкаалкалоиды (винбластин и винкристин) различаются по спектру противоопухолевого действия и обладают разными побочными эффектами. Оба препарата в виде водных растворов применяются только для внутривенного пути введения, так как субстанции разрушаются при приеме внутрь.

Новый препарат винорелбин является полусинтетическим производным винбластина, однако французской фирме Пьер Фабр удалось создать кроме инъекционных растворов пероральную ЛФ. Выпускается препарат в виде мягких желатиновых капсул, содержащих вязкий, прозрачный раствор. Для стабилизации действующего вещества в состав раствора введены безводный этанол, глицерин и макрогол 400. Пероральная ЛФ винорелбина обеспечивает быструю абсорбцию ЛВ из ЖКТ, абсолютная биодоступность (C_{max}) достигается в среднем за 3ч. Применение препарата внутрь в дозах 60 и 80 мг/м² соответствует внутривенному введению алкалоида в дозах 25 и 30 мг/м². При этом концентрация действующего вещества в легких в 300 раз превышает концентрацию в плазме. Избирательное накопление винорелбина в легких позволяет с успехом применять его при опухолях данной локализации.

L01CB Таксаны

Другим механизмом действия на микротрубоч-

ковый аппарат клетки обладают таксаны. ЛВ этой группы обладают очень низкой растворимостью как в воде, так и в липидах и, как следствие, слабой биодоступностью. ЛФ таксанов созданы с использованием органических растворителей, которые перед внутривенным введением разбавляют в 5% растворе глюкозы и вводятся капельно с премедикацией. Сделано много попыток улучшить имеющиеся ЛФ, но пока нет публикаций, в которых описаны препараты для приема внутрь.

Новой мишенью противоопухолевой лекарственной терапии стали в 1970-х гг стали ферменты топоизомеразы I и топоизомеразы II, контролирующие репликацию и транскрипцию ДНК. За этим открытием в результате широкого скрининга последовало появление ряда ЛВ ингибиторов топоизомеразы I: дериваты камптотецина и полусинтетические субстанции – иринотекан (активен при колоректальном раке) и топотекан (активен при резистентном к производным платины раке яичников). Препараты хорошо растворимы в воде, но неэффективны при приеме внутрь.

Полусинтетические производные подофиллотоксинов: этопозид – гликозидный дериват экстракта мандрегоры (*Podophyllum peltatum*) и тенипозид являются ингибиторами топоизомеразы II.

Нерастворимый в воде этопозид хорошо всасывается при приеме внутрь. Препарат выпускается как для внутривенного введения (раствор в органических растворителях), так и для приема внутрь в виде капсул.

Тенипозид тоже нерастворим в воде, но благодаря высокой липофильности, проникает через гематоэнцефалический барьер. Для внутривенного и внутрипузырного введения создана инъекционная ЛФ в виде раствора в органическом растворителе, перед применением которая разводится в 5% растворе глюкозы [39].

Таблица 3 – Пероральные ЛФ противоопухолевых препаратов растительного происхождения

| Группа | Действующее вещество | Торговое наименование | Производитель | Форма выпуска |
|--|----------------------|-----------------------|--|---------------|
| L01CA Алкалоиды барвинка | винорелбин | Навельбин | Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Франция | капсулы |
| L01CB Подофиллотоксины Синтетические производные подофиллотоксинов | этопозид | Этопозид | OKASA PHARMA Ltd. (Индия) | капсулы |
| | | Ластет | Ниппон Кайяку Ко. Лтд, Япония | |
| | | Вепезид | Bristol-Myers Squibb Company (США) | |

L01D Противоопухолевые антибиотики

Начиная с 1963 г. в результате скрининга продуктов жизнедеятельности микробов был открыт целый ряд эффективных химиотерапевтических противоопухолевых ЛВ [38]. Однако в современной химиотерапии практическое применение имеют антрациклины, блеомицин, дактиномицин и митомицин [39]. На сегодняшний день из всех антрациклинов для перорального применения выпускаются только капсулы

Идарубицина (Рубида, ОАО «ВЕРОФАРМ», Россия); Заведос, НерФарМа С.р.л., Италия).

В последние годы специалистами отмечается существенный прогресс в борьбе с онкологическими заболеваниями, который стал возможен вследствие целого ряда революционных открытий, связанных с молекулярной биологией. Благодаря успехам биотехнологии стало возможным создавать препараты для биологического метода лечения злокачественных за-

болеваний. Эти исследования бурно развиваются как за рубежом, так и в нашей стране [40–50]. Учитывая то, что препараты, предназначенные для биотерапии новообразований, в своей основе белкового происхождения, исключается возможность создания ЛФ для приема внутрь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом анализируя арсенал цитотоксических препаратов, принадлежащих к основным группам АТХ L01, следует отметить, что пероральные ЛФ для многих ЛВ не всегда актуальны из-за разрушения их в ЖКТ. Известно, что противоопухолевые субстанции характеризуются высокой химической лабильностью, они фоточувствительны, термолабильны, гигроскопичны и гидролитически неустойчивы. Эти свойства присущи ЛВ в разной степени и осложняют как получение воспроизводимого терапевтического эффекта при приеме внутрь, так и технологические процессы при выпуске ЛФ. Кроме того, противоопухолевые препараты обладают мутагенным, тератогенным, а также сенсibiliзирующим

и алергизирующим действием, отличающим их от остального арсенала ЛВ. Из-за отсутствия достаточной избирательности противоопухолевого действия указанных цитотоксических препаратов и небольшой широты фармакологического эффекта необходимо использование ЛФ, обеспечивающих контроль доставки ЛВ в организм, точность дозировки и стандартную биодоступность. Очень важную роль в доставке ЛВ к месту поражения играет ЛФ. Так как ЛВ только в виде раствора может абсорбироваться из ЖКТ, можно предположить, что биодоступность его должна уменьшаться в следующем порядке: раствор – суспензия – капсулы – таблетки – покрытые оболочкой таблетки. Поэтому большую роль в биодоступности ЛВ играет композиция ЛФ, использованные вспомогательные вещества, их количество и качественные характеристики. Учитывая высокую токсичность противоопухолевых препаратов, для снижения местнотканевых реакций при приеме внутрь, обязательно создаются капсулы и таблетки, покрытые оболочкой.

INTRODUCTION. Drug therapy of tumors is a relevant section of modern medicine. Despite numerous attempts of tumors biotherapy, chemotherapy remains one of the main methods of treating cancer patients. Currently, more than 100 antitumor substances have entered clinical practice. Since the creation of original drugs is becoming more expensive, researchers have begun to pay more attention to improving the properties of already known drugs. The decrease in the effectiveness of scientific research on the creation of fundamentally new drugs means a high risk for long-term investments, as well as a wide range of cheap generics stimulate the development of original optimized dosage forms (DF) of known medicinal substances [1].

The ability to deliver a active pharmaceutical ingredient (API) to the lesion, the peculiarity of its interaction with the body is mainly determined by a rational route of administration. In turn, the type of DF determines the order of drug interaction with the body systems. The effectiveness of the delivery of an active drug to a tumor depends on a number of its physicochemical and biological properties, which limit technological capabilities when creating injection DF due to the hydrophobicity of the drug, high toxicity or the appearance of side-effects such as local tissue reactions. Antitumor drugs are highly reactive compounds; therefore, they are easily hydrolyzed and oxidized in aqueous solutions, their effect depends on pH of the medium [2]. When ingested, the drug interacts with the biological fluids and tissues that are in direct contact with it upon administration. The rate of appearance of the drug in the circulatory and lymphatic systems, the distribution in organs and tissues is directly dependent on the route of administration of DF [3]. For the DF created for each route of administration, there are special requirements that are laid down in special general articles included into State Pharmacopoeias and other regulatory documents.

Oral administration of drugs is the most natural

and convenient, it is the most common method of drug administration in the human body. About 75% of drugs that have the ability to be absorbed in the gastrointestinal tract within 1–3 hours after administration are orally administered. The oral route is a type of an enteral route of drug administration, which also includes sublingual, buccal and rectal administrations. Solid DF are the most common due to the relative simplicity of their production, convenience of use, dosing accuracy and high stability [4, 5]. Therefore, the main pharmaceutical companies often reproduce generics in the form of tablets and capsules for oral administration.

When developing oral DF, there is a problem of low bioavailability of drugs, which depends on a number of factors: water solubility, permeability, dissolution rate, metabolism and excretion. Besides, for both parenteral and for enteral DF, the solubility of a drug substance is a very important parameter that ensures the achievement of the desired therapeutic concentration in the systemic circulation and, accordingly, the required pharmacological effect [6–8]. The effectiveness of the oral route of administration depends on both – the pharmacokinetic parameters of the drug (the physicochemical properties, the rate of absorption and the time to reach the maximum concentration, the half-life of the drug) and the physiological properties of the body: changes in pH in different parts of the digestive system, the surface area from which the drugs are absorbed, perfusion of tissues of the digestive system, excretion of bile and mucus, properties of the membranes of the cells of the epithelium of the gastrointestinal tract and other physiological processes occurring in the digestive system.

Poorly soluble drugs have to be administered orally in large doses in order to achieve therapeutic concentrations in the blood, which is a problem that complicates the development of DF for new drugs. In order for the drug to be absorbed into the bloodstream, the drug must

reach the absorption zone as a solution, therefore water is the solvent of “choice” for DF. Poorly soluble drugs are poorly absorbed and are characterized by unstable bioavailability. Due to the variability of bioavailability when administered orally, it is difficult to calculate the therapeutic dose to ensure the required concentration in the blood. Therefore, the problem of drug solubility is the main problem of technologists [4, 9].

There is a scientific biopharmaceutical classification system (BCS), which divides API into 4 classes basing on their solubility in water and intestinal permeability. Poor solubility and low dissolution rate of poorly soluble drugs in gastrointestinal fluids significantly reduces their bioavailability. However, for API II class (LSHP) (low soluble with high permeability), bioavailability can be increased by increasing the solubility and dissolution rate of the substance in gastrointestinal fluids [10]. Currently, technological approaches are widely used to increase the solubility of poorly soluble or insoluble drugs [11–13].

The problem of creating highly effective original anticancer drugs is still a topical area of research [14]. It

is known that the intravenous route of administration is most appropriate for active antitumor drugs [2]. However, among the anticancer drugs ATX L01 (anatomical, therapeutic and chemical classification) DF for oral administration occupy a special place.

THE AIM of the research is to compile information on the main subgroups of anticancer agents used for internal use.

MATERIALS AND METHODS. The object of the study was well-known anticancer drugs approved for oral administration. The study was conducted using search information and library databases (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate), as well as State Register of Medicinal Remedies.

RESULTS AND DISCUSSION. Antitumour drugs are divided into five groups: L01A alkylating compounds, L01B antimetabolites, L01C vegetable alkaloids, L01D antibiotics, and L01X other antineoplastic drugs [15]. In the natural equivalent, a significant proportion (almost a third) of the Russian pharmaceutical market is represented by alkylating compounds (Fig. 1).

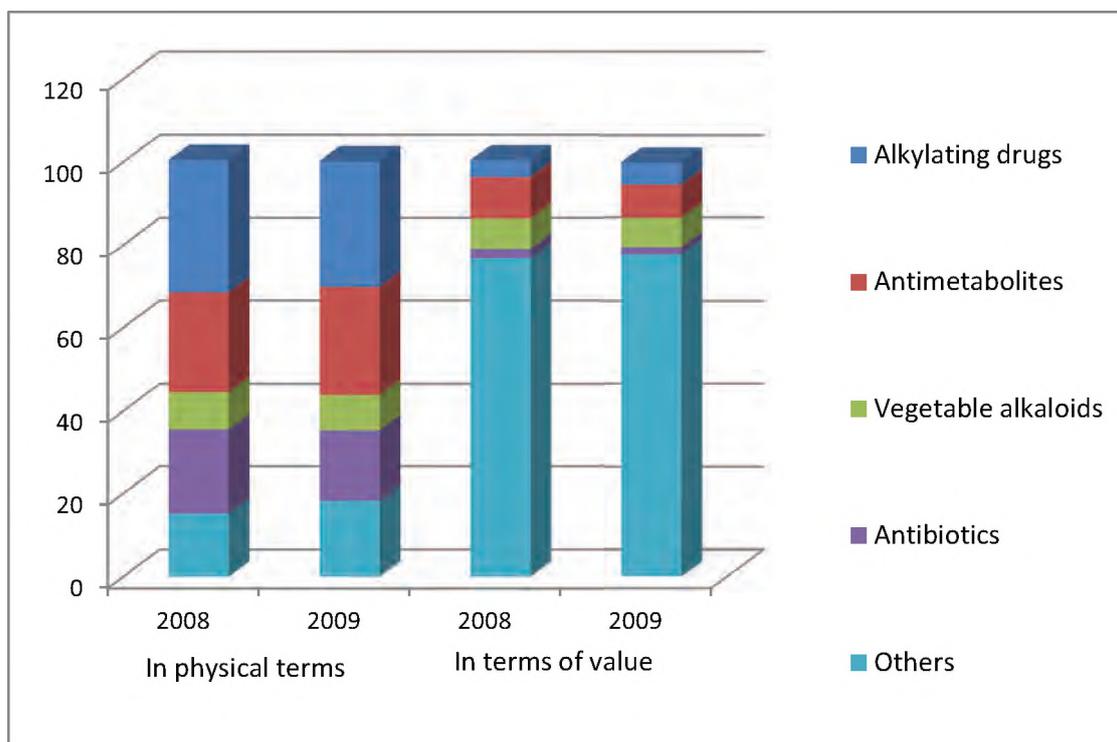


Figure 1 – Equity proportion of various groups of anticancer drugs in terms of sales

L 01A Alkylating compounds

Alkylating agents are synthetic molecules containing chloroethylamine, epoxy, ethyleneimine groups, as well as residues of methanesulfonic acid in their structure. Complex compounds of platinum and nitrosourea derivatives also fall into this category. According to the official website of the Radar Group of Companies, the list of alkylating drug compounds

includes more than 1000 drugs, which are available in the form of powders, tablets, capsules, concentrates and lyophilisates [16]. DF of anticancer substances from the group of alkylating agents are intended for oral administration, registered in the State Register of Medicinal Remedies of the Russian Federation and are presented in Table 1.

Alkylating drugs have high cytotoxicity [17, 18].

Table 1 – Oral DF from the group of alkylating agents registered in the State Register of Medicinal Remedies in the Russian Federation

| Group | Active substance | Trade name | Manufacturer | Release form |
|--|------------------|---------------------|---|---------------------|
| L01AA Analogues of nitrogen mustard chloroethylamine | Chlorambucil | Leukeran | Aspen Pharma Trading Limited (Ireland); CJSC GlaxoSmithKline Trading (Great Britain) | Coated tablets |
| | Melphalan | Alkeran | Aspen Pharma Trading Limited (Ireland); CJSC GlaxoSmithKline Trading (Great Britain) | Film coated tablets |
| | Cyclophosphamide | Endoxan | Baxter Oncology GmbH (Germany) | Coated tablets |
| L01AB Alkylsulfonate-disulfonic esters | Busulfan | Mileran Mielosan | Aspen Pharma Trading Limited (Ireland); CJSC GlaxoSmithKline Trading (Russia) ICN (Russia) | Coated tablets |
| L01ad Nitrosourea derivatives | Lomustine | Lomustine medak | Medak GmbH (Germany) | Capsules |
| | | CeeNU | Bristol-Myers Squibb S.R.L. (Italy) | Capsules |
| L01AX Other alkylating agents – methyl hydrazines-triazines | Procarbazine | Natulan | Sigma-Tau United Pharmaceutical Industries S.p.A. (Italy) | Capsules |
| | Temozolomide | Temozolomide | New Vac LLC (Russia); ZAO Biocad (Russia); LLCARS (Russia); Psi-Pharma LLC (Russia); M. Biotech Limited (UK) | Capsules |
| | | Astroglyph | OJSC "VEROPHARM" (Russia) | Capsules |
| | | Temozolomid-TL | Drug Technology LLC (Russia) | Capsules |
| | | Tesalom | KRKA-RUS LLC (Russia) | Capsules |
| | | Tesmozolomid- RUS | Manas Med LLC (Russia) | Capsules |
| | | Temozolomid-Teva a | Teva Pharmaceutical Enterprises Ltd. (Israel) | Capsules |
| | | Temomide | ZAO Farmartis (Russia); Sunrise LLC (Russia); Jodas Expoin LLC (Russia) | Capsules |
| | | Temzital | Anstar AG" (Switzerland) | Capsules |
| | | Temodal | Schering-Plow Labo N.V. (Belgium) | Capsules |

L 01AA Analogues of nitrogenous mustard – drugs of the chloroethylamine group

The study of the possibility of using chloroethylamines as anticancer drugs began in the 40s of the 20th century after the discovery of the cytotoxic effect of nitrogen mustard on lymphoid tissues. In the process of screening

chemical agents, a number of di-(2-chloroethyl)-amine derivatives were obtained. For the period from 1961 to 1970, as a result of the intensive research in the world, 755 new medicines were launched to the market, and 27 of them were anticancer drugs. The leaders in this field were foreign companies: the United States – 12 drugs,

Switzerland – 4, Japan – 3, England – 2, France – 2, the rest of the drugs – Germany and Italy.

The first studies on the search for anticancer drugs in our country, since 1950, were conducted at the N.N. Petrov Institute of Oncology. The founder of experimental chemotherapy of malignant tumors in the USSR was Leonid Fedorovich Larionov, Academician of the Academy of Medical Sciences of the USSR, who worked in the search for alkylating drugs that damage the metabolic pathways of tumor cells by using irreplaceable metabolites as a carrier of cytotoxic groups [19].

Since 1952, the Institute of Experimental Pathology and Cancer Therapy of the Academy of Medical Sciences of the USSR (now Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation) of the Russian Ministry of Health, headed by academician Nikolai Nikolayevich Blokhin, has become the leading institution developing the problems of tumor chemotherapy. With his support L.F. Larionov organized the country’s only laboratory for the experimental treatment of tumors. The first domestic drug, Novoembichin [chlorohydrate-2-chloropropyl-di-(chloroethyl) amine], a derivative of chloroethylamines, was active on several lymphomas.

At the firm of “Beecham Research Laboratories” (currently, the company GlaxoSmithKline by combining Glaxo Wellcome and SmithKline Beecham) english researchers Bergel and Stock synthesized melphalan (4-[Bis-(2-chloroethyl) amino]-L-phenylalanine) and its optically active isomers, where the L-isomer, called Alkeran, went into medical practice [20]. In the USSR in 1953 in the laboratory of E.N. Shkodinskaya 4-[di-(2-chloroethyl)amino]-DL-phenylalanine hydrochloride (sarcolysin) was synthesized. It was studied in the department of academician L.F. Larionov [21]. The basis for the synthesis of these compounds was the assumption that phenylalanine (with the alkylating group of chloroethylamine), a precursor of melanin which is a part of them, will contribute to the selective absorption of drugs by melanoma cells. Although the substances obtained did not meet these expectations, both compounds remain known agents in the monotherapy of multiple myeloma. However, domestic and foreign drugs had a different fate.

Sarcolysine was included into the USSR State Pharmacopoeia, X-th edition, and the International Pharmacopoeia, but due to the poor quality of the tablets and injectable DF (dry wastage) it was discontinued. Despite the advantage of using Sarcolysin (DL-form) as a water-soluble hydrochloride salt for intravenous administration, modern DF was created only 40 years later [22].

Melphalan (L-form): thanks to advanced pharmaceutical industry and research funding by GlaxoSmithKline, this DF was developed for oral administration in the form of tablets (2 and 5 mg) and for intravenous administration in the form of sterile powder (50 mg) in an ampoule and ampoules with a solvent. A drug called Alkeran was quickly introduced into clinical practice.

Melphalan molecule has properties of a weak base

and is practically insoluble in water. Its low bioavailability is due to poor absorption in the gastrointestinal tract and depends on the acidity of the gastric juice of a particular patient, while 20–50% of the accepted dose of melphalan in tablets is excreted by the intestine unchanged [23]. Due to the insolubility of the substance melphalan, lyophilized DF for intravenous use was developed only in 1993. Pharmacokinetic studies for intravenous administration at the dose of 0.6 mg/kg body weight confirmed its high bioavailability in the form of a soluble form [24]. Currently, melphalan – Alkeran is used not only inside (tablets), but it is also administered intravenously, intraarterially, intraperitoneally, intrapleurally.

The following drug the company GlaxoSmithKline released was chlorambucil – Leikaran in tablets, which, like melphalan, is an aromatic derivative of nitrogen mustard. The next representative of this class of synthetic drugs, cyclophosphamide – Endoxan, has a similar structure. The nucleus of the cells of the hyperplastic and lymphoid tissues possess great specificity for these preparations, due to which chloroethylamines are used in hemoblastosis. However, cyclophosphamide in tumor cells undergoes biological transformation under the action of enzymes – phosphatases, its active metabolite has a wider range of antitumor action, therefore the drug has been successfully used in various schemes of combination chemotherapy both for ingestion (coated tablets 0.05 g) and as an injection (0.1 and 0.2 g of sterile powder in vials).

The selectivity of the biochemical transport of the metabolite carrying a reactive cytotoxic group confirmed the idea of Academician L.F. Larionov about the possibility of the synthesis of antimetabolites. In the development of this direction, the original domestic substances have been synthesized: Cyphelin (sarcolysin dipeptide) and amiron. According to the spectrum of the antitumor activity, Cyphelin is identical to sarcolysin, but due to its hydrophobicity, cytotoxic activity was manifested in increased doses [25, 26].

Amiron, a derivative of tyronine, which is DL- α -amino – β {[n-di(2-chloroethyl) aminophenoxy] phenyl}-propionic acid, is also practically insoluble in water. To ensure the bioavailability of these hydrophobic substances, various formulations of DF have been studied, both for oral administration (tablets) [27] and for injection in the form of a liposomal dispersion [28, 29].

L01AB Alkylsulfonates – disulfonic acid esters

The beginning of modern therapy of chronic myeloid leukemia (CML) is associated with the use of busulfan in 1953. According to the chemical structure, busulfan belongs to bifunctional drugs, inhibits granulocytopenia and is used for the palliative treatment of chronic myeloid leukemia, prescribed for true polycythemia, essential thrombocythemia and myelofibrosis. The drug is insoluble in water. Its injection form in 40% solution of polyethylene glycol, which is diluted with saline *ex tempore*, has been experimentally studied. The clinic used Mileran and Mielosan tablets (Table 1). However, due to the success of experimental chemotherapy, the drug yielded primacy to hydroxyurea and then combined

treatment with interferon with cytosine arabinoside. Currently, CML is treated with protein kinase inhibitors (Glivec-imatinib and its analogues) [17, 18]. Glivec is available in coated tablets and capsules.

L01AD Nitrosourea derivatives

The study of nitrosourea derivatives as potential antitumor compounds began as early as the 60s after the super-mutagenic and antitumor effect of 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine had been discovered. To date, more than a hundred different nitrosoalkylurea derivatives (NAU) have been synthesized, their antitumor activity and toxicity have been studied [30, 31].

As a result of an active search, Carmustine, Lomustine, Semustine, Streptozotocin, Femustine, Nimustine, Ranimustine, Uramustine, Floksuridine, and also two other Russian compounds, Aranoza and Lizomustine, were synthesized, studied and introduced into clinical practice. These substances are distinguished by high aggressiveness and chemical instability; therefore, they are most active when administered intravenously, and the injection forms are produced in the form of lyophilisates for the preparation of *ex tempore* solutions. Due to the technological complexity of creating stable DF for oral administration, the only drugs of this group, administered orally in the form of capsules, are Lomustine and Semustine [32, 33].

The literature describes a number of cases of Lomustine used in monotherapy or in combination for the treatment of metastatic melanoma with a long-term patient survival. In the case of the use of the combination with procarbazine and vincristine, two out of 40 patients experienced complete remission within 6–6.5 years [33]. In addition, Lomustine is indicated in combination with other drugs for the treatment of gastric, colon and rectal, lung cancer [30].

The chemical structure of Semustine is very close to that of Lomustine and differs from it by only one additional methyl group, but after finding pronounced carcinogenic properties in it, it was discontinued.

L01AX Other alkylating agents. Triazines

Triazines, non-classical alkylating agents, are rapidly absorbed and easily pass through the blood-brain barrier.

The representative of methylhydrazines – procarbazine – accumulates in the tumor cell and in the body, under its action, hydrogen peroxide is formed, which, when interacting with tissue proteins, affects the density of the spiraling of the DNA molecule. In addition, blocking the activity of monoamine oxidase, procarbazine promotes the accumulation of tyramine, increase in norepinephrine in the sympathetic nerve endings and increase in blood pressure. The stability of the chemical molecule makes it possible to apply procarbazine inside the capsules.

Temozolomide is also easily absorbed from the gastrointestinal tract, it penetrates into the cerebrospinal fluid, is used in the form of capsules for malignant glioma. It is in the first line of treatment of common metastatic malignant melanoma. The drug is manufactured by many foreign and domestic pharmaceutical companies.

L01B Antimetabolites

In order to increase the selectivity of the action of

drugs, a rational search for cytotoxic compounds for damage to metabolic processes in the tumor cells was conducted. Structural analogues of folic acid, purines and pyrimidines were synthesized as antimetabolites, the cytostatic effect of which is associated with a violation of the synthesis of nucleic acids.

L01BA Structural Analogues of Folic Acid

Methotrexate, which is widely used in clinical practice, has a wide range of antitumor activity in both injection and oral administration. For oral administration it is available in the form of coated tablets [34]. New drugs of this class – Raltitrexid, Pemetrexide and Pralatrexate – are effective only when administered intravenously.

L01BB Purine Antagonists

The peculiarity of the mechanism of the Mercaptopurine antitumor action is that the drug molecule is activated in the tissues. The active metabolite inhibits the synthesis of nucleic acids, especially in rapidly dividing cells of tumors and bone marrow. The drug is effective when taken orally and is released in the form of coated tablets.

The structural analogue of Mercaptopurine is Thioguanine, its oral form is Lanvis – 40 mg tablets produced by GlaxoSmithKline (Great Britain) [34].

New drugs – Clofarabine and Nelarabin – are used only in the form of infusions. The most stable substances, Cladribine and Fludarabine, are administered both infusionally and orally in the form of coated tablets. The most common indication for the use of purine antagonists in oncological practice is the treatment of leukemia.

L01B C Pyrimidine Analogues

Well-known Fluorouracil, Tegafur, Cytarabine, etc., are antimetabolites of pyrimidine bases (Cytosine, Thymine, Uracil), which are parts of nucleotides. In tumor cells, these API are converted into active enzyme inhibitors – thymidylate synthetase (Fluorouracil and its analogues, Raltitrexide, etc.), DNA-polymerase (Cytarabine), ribonucleotide reductase (Hydroxycarbamide, etc.) involved in the synthesis of nucleic acids [35].

Due to poor bioavailability when administered, Fluorouracil is administered intravenously. The analogue of Fluorouracil, Tegafur, has also the properties of prodrugs, but it is less toxic and though also effective when taken orally in capsules.

A representative of this class, Capecitabine, is highly lipophilic and used as an oral cytostatic in tablets. In the liver, under the influence of thymidine phosphorylase, this API is converted into an active metabolite, which selectively accumulates in tumor tissues [34, 36].

The API of this group Cytarabine has the anti-leukemic activity. However, due to the chemical lability of this compound, only an injection DF can be released as lyophilisate for solution preparation.

The antitumor activity of Hydroxycarbamide (hydroxyurea) is due to the inhibition of the enzyme ribonucleotide reductase [34]. The advantage of this drug is that when taken orally in the capsule form, the drug is well absorbed from the gastrointestinal tract and quickly penetrates the tissues.

Table 2 – Oral DF from the group of antimetabolites registered in the State Register of Medicinal Remedies of the Russian Federation

| Group | Active substance | Trade name | Manufacturer | Release form | | | | |
|--|----------------------------------|----------------------|---|--|---|------------------------------------|---|----------|
| L01BA Structural analogues of folic acid | Methotrexate | Methotrexate | PC Valenta Farm (Russia) | Coated tablets | | | | |
| L01BB Structural analogues purines | Mercaptopurine | Mercaptopurin-native | Nativa LLC (Russia) | Tablets | | | | |
| | | Puri-Netol | Aspen Pharma Trading Limited (Ireland) GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (Germany) | | | | | |
| | | Mercaptopurine | Omela LLC (Russia) RUE "Belmedpreparaty" (Republic of Belarus) | | | | | |
| | | | Tioguanine - Lanvis (Lanvis) pills 40 mg | | GlaxoSmithKline (Great Britain) | | | |
| Structural analogues of Adenine | Fludarabine | Darbines | JSC "Pharmasintez-Nord" (Russia) | Film coated Tablets LLC | | | | |
| | | Fludarabel | PJSC "Pharmsintez" (Russia) | | | | | |
| | | Flidarin | Nativa LLC (Russia) | | | | | |
| | | Fludarabin-TL | "Technology of drugs" (Russia) | | | | | |
| | | Fluguarda | JSC "BIOKAD" (Russia) | | | | | |
| L01BC Structural analogues of pyrimidines | Tegafur | Ftorafur | JSC "Grindex" (Latvia) | Capsules | | | | |
| | Tegafur + [Uracil] | UST | Merck KGaA (Germany) | | | | | |
| | Tegafur + [Himeracil + Oteracil] | Teysuno | Nordic Group B.V. (Netherlands) | | | | | |
| | Capecitabine | Capecitabine | | Atoll LLC (Russia) Jodas Expoim LLC (Russia) CJSC "RCI Sintez" (Russia) JSC "Pharmasintez-Nord" (Russia) JSC "BIOKAD" (Russia) | Film coated tablets | | | |
| | | | Kapametin FS | Nativa LLC (Russia) | | | | |
| | | | Xalvobin | Alvogen Balkans Luxembourg S.à r.l. | | | | |
| | | | Hydroxycarbamide | Hydroxycarbamide-Native | | | Nativa LLC (Russia) LENS-Farm LLC (Russia) | Capsules |
| | | | | | | Hydroxycarbamide-LENS | VEROPHARM LLC (Russia) LENS-Pharm LLC (Russia) | |
| | | | | | | Hydroxyurea | Teva Pharmaceutical Enterprises Ltd. (Israel) | |
| | | | | | | Hydroxycarbamide Medak | Medak GmbH (Germany) | |
| | Hydrea | Hydrea | | | Bristol-Myers Squibb S.R.L. (Italy) Bristol-Myers LLC Squibb (USA) | | | |
| | | | | | Hydrea | Bristol-Myers Squibb Company (USA) | | |

In general, antimetabolites have both pronounced cytotoxic antitumor activity and immunosuppressive properties (methotrexate, cytarabine, etc.).

L01C Antitumor herbal drugs

L01CA Vinca alkaloids and their analogues

Antitumor API of plant origin are widely-spread in the clinic. Vinca alkaloids (vinblastine and vincristine) are known to be similar in their chemical structure but different in the spectrum of antitumor action. Besides, they have different side effects. The both drugs in the form of aqueous solutions are used only for the intravenous route of administration, since the substances are destroyed when taken orally.

A new drug Vinorelbine is a semi-synthetic derivative of Vinblastine, but the French company of Pierre Fabre was able to create oral DF in addition to injection solutions. The preparation is released in the form of soft gelatin capsules containing a viscous, transparent solution. To stabilize the active substance, anhydrous ethanol, glycerin and macrogol 400 are added to the solution. The oral DF of Vinorelbine provides rapid absorption of the API from the gastrointestinal tract, absolute bioavailability (C_{max}) is achieved in an average of 3 hours. The use of the drug inside in the doses of 60 and 80 mg/m² corresponds to intravenous alkaloid in the doses of 25 and 30 mg/m². The concentration of the active substance in the lungs is 300 times higher than the concentration in plasma. Selective accumulation of Vinorelbine in the lungs allows it to be successfully used for tumors of this localization.

L01CB Taxanes

Taxanes have another mechanism of action on the

microtubule cell. The API of this group have very low solubility both in water and in lipids and, as a consequence, poor bioavailability. Taxanes DF are created using organic solvents, which, before intravenous administration, are diluted in 5% glucose solution and administered drop by drop with premedication. Many attempts have been made to improve the existing DF, but so far there are no publications describing oral medications.

Enzymes of Topoisomerase I and Topoisomerase II, controlling the replication and transcription of DNA, became a new target for antitumor drug therapy. Their study began in the 1970s. This discovery as a result of wide screening was followed by the appearance of a number of API inhibitors of Topoisomerase I: derivatives of Camptothecin and semi-synthetic substances – Irinotecan (active in colorectal cancer) and Topotecan (active in platinum-resistant ovarian cancer). The drugs are well soluble in water, but ineffective when taken orally.

Semisynthetic derivatives of Podophyllotoxins: Etoposide, a glycosidic derivative of mandegore extract (*Podophyllum peltatum*) and Teniposide, are inhibitors of topoisomerase II.

Water-insoluble Etoposide is well absorbed when taken orally. The drug is available for intravenous administration (solution in organic solvents), and for oral administration in the form of capsules.

Teniposide is also insoluble in water, but due to its high lipophilicity, it penetrates the blood-brain barrier. For intravenous and intravesical administration, an injection DF was created as a solution in an organic solvent, which is diluted in 5% glucose solution before use [39].

Table 3 – Oral DF of anticancer drugs of herbal origin

| Group | Active substance | Trade name | Manufacturer | Release form |
|---|------------------|------------|---|--------------|
| L01CA Vinca alkaloids | Vinorelbine | Navelbin | Pierre Fabre Medicament Production, France | Capsules |
| L01CB Podophyllotoxins Synthetic derivatives of podophyllotoxins | Etoposide | Etoposide | OKASA PHARMA Ltd.(India) | Capsules |
| | | Lastet | Nippon Kayaku Co. Co., Ltd., Japan | |
| | | Vepezid | Bristol-Myers Squibb Company (USA) | |

L01D Antitumor antibiotics

As a result of screening of microbes waste products, since 1963 a number of effective chemotherapeutic antitumor drugs have been discovered [38]. However, in modern chemotherapy, Anthracyclines, Bleomycin, Dactinomycin and Mitomycin have practical applications [39]. Today, out of all Anthracyclines for oral administration, only Idarubicin capsules are available (Rubida, VEROPHARM, Russia); Zavedos, NerFarma S.R.L., Italy).

In recent years, experts have noted significant progress in the struggle against cancer, which has become possible due to a number of revolutionary discoveries related to molecular biology. Thanks to the success of biotechnology, it has become possible to create drugs for the biological

method of treating malignant diseases. These studies are booming both abroad and in our country [40–50]. Considering the fact that the drugs intended for biotherapy of tumors, are of the protein origin, the possibility of creating DF for oral administration is excluded.

CONCLUSION. Thus, analyzing the arsenal of cytotoxic drugs belonging to the main groups of ATX L01, it should be noted that oral DF is not always relevant for many API because of their destruction in the gastrointestinal tract. It is known that antitumor substances are characterized by high chemical lability, they are photosensitive, thermo labile, hygroscopic and hydrolytically unstable. These properties are inherent in drugs to varying degrees and complicate both obtaining reproducible therapeutic effect by ingestion

and technological processes connected with the release of DF. In addition, anticancer drugs have a mutagenic, teratogenic, as well as sensitizing and allergenic effect, distinguishing them from the rest of the arsenal of API. Due to the lack of sufficient selectivity of the antitumor effect of these cytotoxic drugs and a small breadth of the pharmacological effect, it is necessary to use DF, ensuring control of drug delivery to the body, dosage accuracy and standard bioavailability. DF plays a very important role in the delivery of drugs to the lesion site.

Since API can be absorbed from the gastrointestinal tract only in the form of a solution, it can be assumed that its bioavailability should decrease in the following order: solution – suspension – capsules – tablets – coated tablets. Therefore, the composition of DF, the used excipients, their quantity and qualitative characteristics play a large role in the bioavailability of the drug. Taking into consideration high toxicity of anticancer drugs, capsules and coated tablets are manufactured to reduce the local tissue reactions when taken orally.

Библиографический список

1. Широкова И., Сидорова И. Фарминновации – опыт BigPharma и российские инициативы. Режим доступа: <http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=69472> (дата обращения: 05.07.2018).
2. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В., Ланцова А.В., Оборотова Н.А. Особенности создания лекарственных форм противоопухолевых препаратов для парентерального применения // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – Т. 2, №11. – С. 96–110.
3. Фармакокинетика. Часть II: всасывание, распределение, выведение. URL: <http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=16886> (дата обращения 05.07.2018).
4. Krishnaiah Y.S.R. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs // J. of Bioequivalence Bioavailability. – 2010. – Т. 2, №2. – С. 28–36. doi:10.4172/jbb.1000027
5. Vidal 2015. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России / под ред. Е. Толмачева. М.: Изд. «Видаль Рус», 2015. С. 1480.
6. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В., Ланцова А.В., Оборотова Н.А. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 3. С. 101–108.
7. Kerns E.H., Di Li. Solubility in Drug Like Properties: Concept, Structure, Design and Methods to Toxicity Optimization / E.H. Kerns, Li Di. USA: Academic Press; 2008. С. 55–85.
8. Vemula V.R., Lagishetty V., Lingala S. Solubility enhancement techniques // Int. J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2010. – Т. 5, №1. – С. 41–51.
9. Kumar A., Sahoo S.K., Padhee K., Kochar P.P.S., Sathapathy A., Pathak N. Review on: Solubility enhancement techniques for hydrophobic drugs // Pharmacie Globale. – 2011. – Т. 3, №3. – С. 1–7.
10. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Савченко А.Ю., Кулинич Ю.И., Давыдова К.С. Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств по их растворимости, метаболизму и элиминации (BDDCS) // Биомедицина. – 2011. – №2. С. 50–57.
11. Sharma D., Soni V., Kumar S., Gupta G.D. Solubility enhancement- eminent role in poorly soluble drugs // Research J. of Pharmacy and Technology. – 2009. – Т. 2, №2. – С. 220–224.
12. Oborotova N.A., Sanarova E.V. Role of New Pharmaceutical Technologies in Enhancing the Selectivity of Antitumor Drugs // Russian Journal of General Chemistry. – 2013. – Т. 83, № 12. – С. 2541–47. DOI: 10.1134/S1070363213120529.
13. Gulyakin I.D., Oborotova N.A., Pechennikov V.M. Solubilization of Hydrophobic Antitumor Drugs (Review) // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2014. – Т. 48, № 3. – С. 209–13. DOI: 10.1007/s11094-014-1078–7.
14. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018.
15. Рынок препаратов для лечения онкологических заболеваний. Режим доступа: <http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=41110> (дата обращения 08.09.2017 г.).
16. Фармакологическая группа – Алкилирующие средства. Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_268.htm (дата обращения 08.09.2017).
17. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. М.: Практическая медицина, 2015. 688 с.
18. Алкилирующие агенты. URL: <http://www.bionco.ru/drugs/alkil/> (дата обращения 08.09.2017).
19. Ларионов Л.Ф. Сложные алкилирующие метаболиты как новый класс противоопухолевых соединений // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1961. № 2. – С. 3.
20. Bergel F., Stock J.A. Cyto-active amino-acid and peptide derivatives, part I: substituted phenylalanines // J. Chem. Soc. – 1954. – Т. 76. – С. 2409–17.
21. Ларионов Л.Ф., Хохлов А.С., Шкодинская Е.Н., Васина О.С. О противоопухолевой активности п-ди(2-хлорэтил)аминофенилаланина (сарколизина) // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1955. – №1. – С. 48.
22. Смирнова Л.И., Оборотова Н.А., Шпрах З.С. Сарколизин-лио для внутривенного применения // Вестник РОНЦ РАМН. – 2001. – №4. – С. 22–27.

23. Alberts D.S., Chang S.Y., Chen H-SG. Oral melphalan kinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1979. – Т. 26, №6. – С. 737–45.
24. Bosanquet A.G., Gilby E.D. Pharmacokinetics of oral and intravenous melphalan during routine treatment of multiple myeloma // *Eur.J.Canc.Clin.Oncol.* – 1982. – Т. 18. – С. 355–62.
25. Смирнова Л.И., Оборотова Н.А., Зимакова Н.И. Доклиническое и клиническое исследования нового противоопухолевого препарата – таблетки цифетрилина // *Российский онкологический журнал.* – 2001. №5. – С.46–48.
26. Arzamastsev A.P., Valova N.V., Oborotova N.A. Increasing Bioaccessibility of a Poorly Soluble Antitumor Drug Ciphelin // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2001. – Т. 35, №8. – С.458–460.
27. Барышникова М.А., Орлова О.Л., Полозкова А.П., Голубева И.С., Яворская Н.П., Оборотова Н.А., Смирнова Л.И., Партолина С.А. Разработка лекарственной формы амирона в виде таблеток // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2006. – Т.5, №4. – С. 89–93.
28. Chikineva N.A., Yavorskaya N.P., Golubeva I.S., Smirnova L.I., Oborotova N.A., Baryshnikov A.Yu. Study of the Antitumor Activity of the New Chloroethylamine Derivative Amiron and Related Compounds // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2001. – Т. 35, №9. – С. 471–73.
29. Kotova E.A., Polozkova A.P., Denisova T.V., Krasnyuk I.I., Oborotova N.A. Optimization of the composition and production technology of cifelin stealth liposomes // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2011. – Т. 45, №12. С. 746–749. DOI: 10.1007/s11094-012-0716-1.
30. Ланцова А.В., Санарова Е.В., Оборотова Н.А. Противоопухолевые препараты, производные нитрозоалкилмочевины, применяемые для лечения новообразований различного генеза // *Биофармацевтический журнал.* – 2014. – Т. 6, №5. – С. 38–51.
31. Lantsova A., Kotova E.A., Sanarova K., Oborotova N., Baryshnikov A., Orlova O. Biopharmaceutical study of nanostructured formulation of the anticancer drug derivative of nitrosoalkylurea lysomustine // *J.DRUG DEL. SCI. TECH.* – 2012. – Т. 22, №6. – С. 469–472. DOI: 10.1016/S1773-2247(12)50082-1.
32. Стуков А.Н., Тарасенкова А.А., Гершанович М.Л., Филатова Л.В., Семиглазова Т.Ю., Лапитова Д.Х., Варшнина С.Ф. Изучение комбинированного действия гемцитабина и ломустина у мышей с лимфосаркомой Лио-1 // *Вопросы онкологии.* – 2011. – Т. 57, №2. – С. 221–224.
33. Tanis J.B., Mason S.L., Maddox T.W., Blackwood L., Amores-Fuster I., Harper A., Finotello R. Evaluation of a multi-agents chemotherapy protocol combining lomustine, procarbazine, prednisolone (LPP) for the treatment of relapsed canine non-Hodgkin high-grade lymphomas // *Veterinary and comparative oncology.* – 2018. – Т. 16, №3. – С. 361–369. DOI: 10.1111/vco.12387.
34. Вышковский Г.Л. Антиметаболиты. Описание фармакологической группы // *Регистр лекарственных средств России. М.: РЛС-МЕДИА; 2007. 224 с.*
35. Блохин Д.Ю., Чмутин Е.Ф., Иванов П.К. Молекулярные мишени для противоопухолевой терапии: пути передачи сигнала и эпигенетические модуляторы // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2011. – Т. 10, №4. – С.81–88.
36. Онкология: национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова., М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.
37. Xu Y. and Her Ch. Inhibition of Topoisomerase (DNA) I (TOP1): DNA Damage Repair and Anticancer Therapy // *Biomolecules.* – 2015. – Т. 5, №3. – С. 1652–1670. DOI: 10.3390/biom5031652.
38. Иванова Д.Н., Абдуллин Ш.М. Сравнение противоопухолевых средств растительного происхождения и противоопухолевых антибиотиков // *Материалы VIII Международной студенческой электронной научной конференции «Студенческий научный форум».* Режим доступа: <https://www.scienceforum.ru/2017/2593/33239>. (дата обращения 29.08.2018).
39. Стуков А.Н., Гермашанович М.Л., Бланк М.А. и др. Противоопухолевые лекарственные средства / под ред. М.Л. Гершановича, М.А. Бланка. СПб.: NIRA; 2011.
40. Основные аспекты фармакотерапии злокачественных новообразований. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/articles_446.htm. (дата обращения 12.05.2018).
41. Барышников А.Ю. Биотерапия злокачественных образований. В кн. Экспериментальная онкология на рубеже веков / под ред. М.И. Давыдова и А.Ю.Барышникова. М., 2003. С. 547–549.
42. Переводчикова Н.И. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний // – *Клиническая онкогематология.* – 2009. – Т. 2, №4. – С. 367–373.
43. Pikman Y. Targeted therapy for fusion-driven high-risk acute leukemia / Y. Pikman, K. Stegmaier // *Blood.* – 2018. – Т. 132, №12. – С. 1241–1247. DOI: 10.1182/blood-2018-04-784157.
44. Helleday T., Petermann E., Lundin C., Hodgson B., Sharma R.A. DNA repair pathways as targets for cancer therapy // *Nat. Rev. Cancer.* 2008. Т.8. С.193–204. PMID: 18256616, DOI: 10.1038/nrc2342.
45. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: The next generation // *Cell.* – 2011. – Т. 144. С. 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
46. Shtil A.A. Signal transduction pathways and transcriptional mechanisms as targets for prevention of emergence of multidrug resistance in human cancer cells (invited review) // *Current Drug Targets.* – 2001. №2. С. 57–77.

47. Блохин Д.Ю., Чмутин Е.Ф., Иванов П.К. Молекулярные мишени для противоопухолевой терапии: факторы роста, ангиогенеза, апоптоза // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, №3. – С. 25–30.
48. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей // Онкопедиатрия. – 2017. – Т. 4, №1. – С. 49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684.
49. Барышникова М.А., Кособокова Е.Н., Косоруков В.С. Неоантигены в иммунотерапии опухолей // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17, №2. – С.6–14.
50. Осипова Т.В., Бухман В.М. Биомаркеры трансляционной медицины // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 6–13. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-6-13.

References

1. Shirokova I, Sidorova I. Farminnovatsii – opyt BigPharma i rossiyskiye initsiativy. [Pharminnovations – the experience of BigPharma and the Russian average]. Available from: <http://www.remEDIUM.ru/state/detail.php?ID=69472> (accessed: 05.07.2018).
2. Gulyakin ID, Nikolayeva LL, Sanarova EV, Lantsova AV, Oborotova NA. Osobennosti sozdaniya lekarstvennykh form protivopukholevykh preparatov dlya parenteralnogo primeneniya [Features of the creation of dosage forms of anticancer drugs for parenteral use]. Development and registration of medicines. 2015; 2(11):96–110. Russian.
3. Farmakokinetika. Chast II: vsasyvaniye. raspredeleniye. vyvedeniye. [Pharmacokinetics. Part II: absorption, distribution, elimination.] Available from: <http://www.remEDIUM.ru/doctor/detail.php?ID=16886> (accessed: 05.07.2018). Russian.
4. Krishnaiah YSR. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. J. of Bioequivalence Bioavailability. 2010; 2(2): 28–36. DOI:10.4172/jbb.1000027.
5. Spravochnik Vidal. Lekarstvennyye preparaty v Rossii [Vidal Handbook. Drugs in Russia]. Moscow: «Vidal Rus»; 2015. 1480 p. Russian.
6. Gulyakin ID, Nikolayeva LL, Sanarova EV, Lantsova AV, Oborotova NA. Primeneniye farmatsevticheskoy tekhnologii dlya povysheniya biodostupnosti lekarstvennykh veshchestv [The use of pharmaceutical technology to improve the bioavailability of drugs]. Russian Biotherapeutic Journal. 2014; 13(3):101–108.
7. Kerns EH, Di Li. Solubility in Drug Like Properties: Concept, Structure, Design and Methods to Toxicity Optimization / E.H. Kerns, Li Di. USA: Academic Press; 2008; 55–85 p.
8. Vemula VR, Lagishetty V, Lingala S. Solubility enhancement techniques. Int. J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2010; 5(1):41–51.
9. Kumar A, Sahoo SK, Padhee K, Kochar PPS, Sathapathy A, Pathak N. Review on: Solubility enhancement techniques for hydrophobic drugs. Pharmacie Globale. 2011; 3(3):1–7.
10. Ramenskaya GV, Shokhin IE, Savchenko AYU, Kulinich YuI, Davydova KS. Biofarmatsevticheskaya model otsenki vzaimozamenyayemosti vosproizvedennykh lekarstvennykh sredstv po ikh rastvorimosti. metabolizmu i eliminatsii (BDDCS) [Biopharmaceutical model for assessing the interchangeability of reproducible drugs by their solubility, metabolism and elimination (BDDCS)]. Biomedicine. 2011; (2):50–57. Russian.
11. Sharma D, Soni V, Kumar S, Gupta GD. Solubility enhancement-eminent role in poorly soluble drugs. Research J. of Pharmacy and Technology. 2009; 2(2):220–24.
12. Oborotova NA, Sanarova EV. Role of New Pharmaceutical Technologies in Enhancing the Selectivity of Antitumor Drugs. Russian Journal of General Chemistry. 2013; 83(12):2541–2547. DOI: 10.1134/S1070363213120529.
13. Gulyakin ID, Oborotova NA, Pechennikov VM. Solubilization of Hydrophobic Antitumor Drugs (Review). Pharmaceutical Chemistry Journal. 2014; 48(3):209–213. DOI: 10.1007/s11094-014-1078-7.
14. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevayemost i smertnost) [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)]. Moscow; 2018. Russian.
15. Rynok preparatov dlya lecheniya onkologicheskikh zabolevaniy. [Market drugs for the treatment of cancer]. Available from: <http://www.remEDIUM.ru/state/detail.php?ID=41110> (accessed: 08.09.2017).
16. Farmakologicheskaya gruppy – Alkilyruyushchiye sredstva. [Pharmacological group – Alkylating agents]. Available from: http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_268.htm (accessed: 08.09.2017).
17. Perevodchikova NI, Gorbunova VA. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy [Guidelines for chemotherapy of tumor diseases]. Moscow: Practical medicine; 2015; 688 p. Russian.
18. Alkilyruyushchiye agenty. [Alkylating agents]. Available from: <http://www.bionco.ru/drugs/alkil/>. (accessed: 08.09.2017).
19. Larionov LF. Slozhnyye alkilyruyushchiye metabolity kak novyy klass protivopukholevykh soyedineniy. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. [Complex alkylating metabolites as a new class of anticancer compounds]. Pathological physiology and experimental therapy. 1961; №2, p. 3.
20. Bergel F, Stock JA. Cyto-active amino-acid and peptide derivatives, part I: substituted phenylalanines. J. Chem. Soc. 1954; 76:2409–17.
21. Larionov LF, Khokhlov AS, Shkodinskaya EN, Vasina OS. O protivopukholevoy aktivnosti p-di(2-khloretily)

- aminofenilalanina (sarkolizina) [On antitumor activity of p-di (2-chloroethyl) aminophenylalanine (sarcosylsin)]. *Experimental Biology Bulletin*. 1955; № 1. P. 48. Russian.
22. Smirnova LI, Oborotova NA, Shprakh ZS. Sarkolizin-lio dlya vnutrivennogo primeniya [Sarkolizin-lyo for intravenous administration]. *Vestnik RONTs RAMS*. 2001. №4. p. 22–27. Russian.
 23. Alberts DS, Chang SY, Chen HSG. Oral melphalan kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979; 26(6):737–45.
 24. Bosanquet AG, Gilby ED. Pharmacokinetics of oral and intravenous melphalan during routine treatment of multiple myeloma. *Eur.J.Canc.Clin.Oncol.* 1982; 18:355–362. PMID: 6889512.
 25. Smirnova LI, Oborotova NA, Zimakova NI. Doklinicheskoye i klinicheskoye issledovaniya novogo protivopukholevogo preparata – tabletki tsifetrilina [Preclinical and clinical studies of a new anticancer drug – tsifetrilin tablets]. *Russian Oncological Journal*. 2001; №5:46-48. Russian.
 26. Arzamastsev AP, Valova NV, Oborotova NA. Increasing Bioaccessibility of a Poorly Soluble Antitumor Drug Ciphelin. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2001; 35(8):458–460.
 27. Baryshnikova MA, Orlova OL, Polozkova AP, Golubeva IS, Yavorskaya NP, Oborotova NA, Smirnova LI, Partolina SA. Razrabotka lekarstvennoy formy amirona v vide tabletok [Development of the dosage form of amiron in the form of tablets]. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2006; 5(4):89–93. Russian.
 28. Chikineva NA, Yavorskaya NP, Golubeva IS, Smirnova LI, Oborotova NA, Baryshnikov AYU. Study of the Antitumor Activity of the New Chloroethylamine Derivative Amiron and Related Compounds. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2001; 35(9):471–473.
 29. Kotova EA, Polozkova AP, Denisova TV, Krasnyuk II, Oborotova NA. Optimization of the composition and production technology of cifelin stealth liposomes. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011; 45(12):746-49. DOI: 10.1007/s11094-012-0716-1.
 30. Lantsova AV, Sanarova EV, Oborotova NA. Protivopukholevyye preparaty. proizvodnyye nitrozoalkilmocheviny. primenyayemye dlya lecheniya novoobrazovaniy razlichnogo geneza [Antineoplastic drugs, nitrosoalkylurea derivatives, used to treat tumors of various origins]. *Biopharmaceutical journal*. 2014; 6(5):38–51. Russian.
 31. Lantsova A, Kotova EA, Sanarova K, Oborotova N, Baryshnikov A, Orlova O. Biopharmaceutical study of nanostructured formulation of the anticancer drug derivative of nitrosoalkylurea lysomustine. *J.DRUG DEL. SCI. TECH.* 2012; 22(6): 469–72. DOI: 10.1016/S1773-2247(12)50082-1. Russian.
 32. Stukov AN, Tarasenkova AA, Gershanovich ML, Filatova LV, Semiglazova TYu, Lapitova DKh, Varshinina SF. Izucheniye kombinirovannogo deystviya gemtsitabina i lomustina u myshey s limfosarkomoy Lio-1 [Study of the combined action of gemcitabine and lomustine in mice with lymphosarcoma Lyo-1]. *Questions of Oncology*. 2011; 57(2):221–24. Russian.
 33. Tanis JB, Mason SL, Maddox TW, Blackwood L, Amores-Fuster I, Harper A, Finotello R. Evaluation of a multi-agents chemotherapy protocol combining lomustine, procarbazine, prednisolone (LPP) for the treatment of relapsed canine non-Hodgkin high-grade lymphomas. *Veterinary and comparative oncology*. 2018; 16(3):361–69. DOI: 10.1111/vco.12387.
 34. Vyshkovskiy GL. Antimetabolity. Opisanie farmakologicheskoy gruppy [Antimetabolites Description of the pharmacological group]. Register of funds. Moscow, RLS MEDIA. 2007; 224 p. Russian.
 35. Blokhin DYu, Chmutin EF, Ivanov PK. Molekulyarnyye misheni dlya protivopukholevoy terapii: puti peredachi signala i epigeneticheskiye modulyatory [Molecular targets for anticancer therapy: signal transduction pathways and epigenetic modulators]. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2011; 10(4):81–88. Russian.
 36. Chissov VI, Davydov MI. Onkologiya: natsionalnoye rukovodstvo [Oncology: national leadership]. Moscow, GEOTAR-Media. 2008; 1072 p. Russian.
 37. Xu Y. and Her Ch. Inhibition of Topoisomerase (DNA) I (TOP1): DNA Damage Repair and Anticancer Therapy. *Biomolecules*. 2015; 5(3):1652–70. DOI: 10.3390/biom5031652.
 38. Ivanova DN, Abdullin ShM. Sravneniye protivopukholevykh sredstv rastitelnogo proiskhozhdeniya i protivopukholevykh antibiotikov [Comparison of antitumor drugs of plant origin and anticancer antibiotics]. Proceedings of the VIII International Student e-Scientific Conference “Student Scientific Forum” Available from: <https://www.scienceforum.ru/2017/2593/33239> (accessed: 29.08.2018).
 39. Stukov AN, Germashanovich ML, Blank MA. and etc. Protivopukholevyye lekarstvennyye sredstva [Antineoplastic drugs]. Saint Petersburg, NIRA, 2011.
 40. Osnovnyye aspekty farmakoterapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy. [The main aspects of pharmacotherapy of malignant neoplasms]. Available from: https://www.rlsnet.ru/articles_446.htm (accessed: 12.05.2018).
 41. Baryshnikov AYU. Bioterapiya zlokachestvennykh obrazovaniy. [Biotherapy of malignant tumors.]. In the book «Experimental Oncology at the turn of the century». Moscow, 2003; p. 547–49. Russian.
 42. Perevodchikova NI. Targetnyye preparaty i ikh mesto v sovremennoy terapii opukholevykh zabolevaniy [Targeted drugs and their place in modern therapy of tumor diseases]. *Clinical oncohematology*. 2009; 2(4):367–73.
 43. Pikman Y. Targeted therapy for fusion-driven high-risk acute leukemia / Y. Pikman, K. Stegmaier. *Blood*. 2018; 132(12):1241-47. DOI: 10.1182/blood-2018-04-784157. Russian.
 44. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2008; 8(3):193–204. PMID: 18256616, DOI: 10.1038/nrc2342.

45. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011; 144(5):646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
46. Shtil A.A. Signal transduction pathways and transcriptional mechanisms as targets for prevention of emergence of multidrug resistance in human cancer cells (invited review). *Current Drug Targets*. 2001; 40(2):57–77. PMID: 11465539.
47. Blokhin DYu, Chmutin EF, Ivanov PK. Molekulyarnyye misheni dlya protivopukholevoy terapii: faktory rosta, angiogeneza, apoptoza [Molecular targets for antitumor therapy: growth factors, angiogenesis, apoptosis]. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2011; 10(3):25–30. Russian.
48. Klyuchagina YuI, Sokolova ZA, Baryshnikova MA. Rol retseptora PD1 i ego ligandov PDL1 i PDL2 v immunoterapii opukholey [The role of the PD1 receptor and its ligands PDL1 and PDL2 in tumor immunotherapy]. *Oncopediatrics*. 2017; 4(1):49–55. DOI: 10.15690 / onco.v4i1.1684. Russian.
49. Baryshnikova MA, Kosobokova EN, Kosorukov VS. Neoantigeny v immunoterapii opukholey [Neoantigens in Tumor Immunotherapy]. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2018; 17(2):6–14. Russian.
50. Osipova TV, Bukhman VM. Biomarkery translyatsionnoy meditsiny [Biomarkers of translational medicine]. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2018; 17(1): 6–13. DOI: 10.17650 / 1726-9784-2018-17-1-6-13. Russian.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Ольга Львовна Орлова – ведущий научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук. ResearcherID H-7310-2018. E-mail: orlovaol@mail.ru

Людмила Леонидовна Николаева – младший научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ассистент кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кандидат фармацевтических наук. ResearcherID C-8929-2018. E-mail: alima91@yandex.ru

Людмила Анатольевна Король – заместитель директора Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кандидат фармацевтических наук, доцент. E-mail: lakor_1510@mail.ru

Мария Вячеславовна Дмитриева – научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук. ResearcherID H-7433-2018. E-mail: dmitrieva.m@ronc.ru

Алевтина Павловна Полозкова – научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экс-

Authors

Olga Lvovna Orlova – Candidate of Sciences (Pharmacy), Leading Researcher of the Laboratory for the Development of Dosage Forms of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher ID H-7310-2018. E-mail: orlovaol@mail.ru

Ludmila Leonidovna Nikolayeva – Candidate of Sciences (Pharmacy), Junior Researcher of the Laboratory for the Development of Dosage Forms of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Assistant of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology of the Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ResearcherID C-8929-2018. E-mail: alima91@yandex.ru

Lyudmila Anatolyevna Korol – Candidate of Sciences (Pharmacy), Associate Professor, Deputy Director of the Institute of Pharmacy, First Moscow State Medical University, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: lakor_1510@mail.ru

Maria Vyacheslavovna Dmitrieva – Candidate of Sciences (Pharmacy), Research Associate in the Laboratory for the Development of Dosage Forms of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, ResearcherID H-7433-2018. E-mail: dmitrieva.m@ronc.ru

Alevtina Pavlovna Polozkova – Research Associate in the Laboratory for the Development of Dosage Forms

периментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ResearcherID H-7354-2018.

Анна Владимировна Ланцова – старший научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук. ResearcherID H-7337-2018. E-mail: lantsova1979@mail.ru

Илья Дмитриевич Гулякин – преподаватель кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кандидат фармацевтических наук. ResearcherID H-7366-2018. E-mail: ilya.gulyakin@yandex.ru

Наталья Александровна Оборотова – ведущий научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, профессор. ResearcherID H-7299-2018. E-mail: oborotova@mail.ru

of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Researcher ID H-7354-2018.

Anna Vladimirovna Lantsova – Candidate of Sciences (Pharmacy), Senior Research Associate of the Laboratory for Development of Dosage Forms of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. ResearcherID H-7337-2018. E-mail: lantsova1979@mail.ru

Ilya Dmitrievich Gulyakin – Candidate of Sciences (Pharmacy), Lecturer, Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry, Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Researcher ID H-7366-2018. E-mail: ilya.gulyakin@yandex.ru

Natalia Aleksandrovna Oborotova – Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Leading Researcher of the Laboratory for the Development of Dosage Forms of the Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Federal State Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher ID H-7299-2018. E-mail: oborotova@mail.ru

Поступила в редакцию: 01.10.2018

Принята к печати: 22.10.2018

Received: 01.10.2018

Accepted for publication: 22.10.2018