

СОЛЮБИЛИЗАЦИЯ ГИДРОФОБНОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА БАКТЕРИОХЛОРИНОВОГО РЯДА В МИЦЕЛЛАХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Е.А. Плотникова¹, В.О. Страмова¹, Н.Б. Морозова¹, А.Д. Плютинская¹, П.В. Островерхов², М.А. Грин², А.Ф. Миронов², Р.И. Якубовская¹, А.Д. Каприн¹

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава РФ, Москва, Россия,

²МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия

Резюме

Целью настоящей работы являлось получение стабильной мицеллярной эмульсии перспективного фотосенсибилизатора (ФС) – метилового эфира *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимида, поглощающего в длинноволновой области спектра ($\lambda_{\max} = 800 \pm 2$ нм). В процессе работы были получены солюбилизаты красителя на основе поверхностно-активных веществ (ПАВ): Kolliphor ELP, Poloxamer 407, Эмукол 268. По физико-химическим параметрам отобрана и охарактеризована наиболее перспективная мицеллярная эмульсия ФС для парентерального введения. Выбранная эмульсия на основе Kolliphor ELP остается стабильной в течение 4 мес, в течение которых остаются неизменными спектр флуоресценции и поглощения и диаметр мицелл.

Ключевые слова: фотосенсибилизатор, фотодинамическая терапия, бактериохлорин, солюбилизатор, эмульсия.

Для цитирования: Плотникова Е.А., Страмова В.О., Морозова Н.Б., Плютинская А.Д., Островерхов П.В., Грин М.А., Миронов А.Ф., Якубовская Р.И., Каприн А.Д. Солюбилизация гидрофобного фотосенсибилизатора бактериохлоринового ряда в мицеллах поверхностно-активных веществ // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 18–23. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–1–18–23.

Контакты: Плотникова Е.А., e-mail: plotnikovaekaterina62@gmail.com

SOLUBILIZATION OF HYDROPHOBIC BACTERIOCHLORIN-BASED PHOTOSENSITIZER IN MICELLES OF SURFACTANTS

Plotnikova E.A.¹, Stramova V.O.¹, Morozova N.B.¹, Plyutinskaya A.D.¹, Ostroverkhov P.V.², Grin M.A.², Mironov A.F.², Yakubovskaya R.I.¹, Kaprin A.D.¹

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “MIREA – Moscow Technological University”, Moscow, Russia

Abstract

The aim of the paper was to obtain a stable micellar emulsion of potent photosensitizer (PS) – *O*-propyloxime-*N*-propoxybacteriopurpurinimide methyl ester absorbing light in long-wave region of the spectrum ($\lambda_{\max} = 800 \pm 2$ nm). Solubilizates of the dye based on different surfactants (Kolliphor ELP, Poloxamer 407, Emuxol 268) were obtained. Taking into account the physical and chemical parameters, the most potent micellar emulsion for injection was selected and characterized. The emulsion based on Kolliphor ELP remains stable for 4 months, with no changes in the fluorescence spectrum and absorption, as well as the particle diameter.

Keywords: photosensitizer, photodynamic therapy, bacteriochlorin, solubilizer, emulsion.

For citations: Plotnikova E.A., Stramova V.O., Morozova N.B., Plyutinskaya A.D., Ostroverkhov P.V., Grin M.A., Mironov A.F., Yakubovskaya R.I., Kaprin A.D. Solubilization of hydrophobic bacteriochlorin-based photosensitizers in micelles of surfactants, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 18–23. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–1–18–23.

Contacts: Plotnikova E.A., e-mail: plotnikovaekaterina62@gmail.com

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является динамично развивающимся методом лечения патологий различного характера, включая злокачественные новообразования. Обеспечивая высокую эффективность лечения, ФДТ получила широкое применение в клинической практике [1–3]. Преимуществами ФДТ являются малоинвазивность, селективность воздействия, многократное применение при необходимости, благоприятный косметический эффект, а также возможность использовать методику как в качестве самостоятельного способа лечения, так и в комплексе с другими методами противоопухолевой терапии [4–6].

На сегодняшний день основными препаратами, применяемыми в ФДТ, являются фотосенсибилизаторы (ФС) на основе порфиринов, хлоринов и фталоцианинов [7, 8], которые интенсивно поглощают в области 630–685 нм, где проницаемость биологических тканей незначительна. Данную группу ФС характеризует высокая активность в отношении опухолей небольшого объема. Следует отметить, что ФС фталоцианинового ряда продолжительно циркулируют в организме, что приводит к длительной кожной токсичности [9]. В связи с вышеперечисленными причинами исследователями ведется направленный поиск новых высокоэффективных красителей, в том числе среди соединений бактериохлоринового ряда, поглощающих в области 700–900 нм [10–13]. ФС данного ряда преимущественно являются гидрофобными соединениями, поэтому для того, чтобы их внутривенное введение стало возможным, необходима разработка лекарственной формы красителя в виде стабильной эмульсии [14].

Для получения инъекционных форм гидрофобных субстанций наиболее широко применяют следующие поверхностно-активные вещества (ПАВ): полиэтиленгликоль, кремофор, плуроники и их водные растворы. Соразтворители данного ряда являются фармацевтическими вспомогательными веществами, которые способствуют повышению растворимости и стабильности лекарственных средств, увеличивают биодоступность и, следовательно, эффективность лечения методом фотодинамической терапии [14–17].

Целью настоящей работы являлось получение стабильной мицеллярной эмульсии метилового эфира *O*-пропилоксим-*N*-пропоксикабактериопурпуринимида,

Материалы и методы

Фотосенсибилизатор

Субстанция-фотосенсибилизатор представляет собой метиловый эфир *O*-пропилоксим-*N*-пропоксикабактериопурпуринимида, поглощающий в области 800 ± 2 нм [18].

Получение коллоидных растворов ПАВ

Для получения коллоидных растворов ПАВ с концентрацией 4% (масса/объем) навески солюбилизаторов Kolliphor ELP (BASF, Германия), Poloxamer 407 (Sigma-Aldrich, США), Эмукол 268 (ФГУП «ГНЦ «НИО-ПИК», Россия) растворяли в воде для инъекций (ООО «Гротекс», Solopharm, Россия) и перемешивали в течение 10 мин до полного растворения. Перемешивание проводили на магнитной мешалке (ThermoScientific, Великобритания) при температуре 25, 40, 50, 60, 70 и 80°C. Далее коллоидный раствор подвергали обработке ультразвуком в течение 10 или 20 мин. Эффективность образования коллоидных растворов оценивали по характеру формирования мицелл методом динамического рассеяния света, определяя диаметр частиц в растворе. Анализ проводили на анализаторе размера частиц, ξ -потенциала частиц и плоских поверхностей Delsa™Nano C (BeckmanCoulter, США). Источником света служил диодный лазер, работающий при фиксированной длине волны 658 нм. Каждое измерение проводили по меньшей мере 3 раза, далее высчитывали среднее значение диаметра мицелл.

Получение солюбилизатов на основе ПАВ

Для получения эмульсии ФС на основе различных ПАВ (Kolliphor ELP, Poloxamer 407, Эмукол 268) навеску красителя растворяли в хлористом метиле (дихлорметан, ХЧ, ООО «Химмед», Россия) и добавляли небольшими порциями в 4%-ый раствор ПАВ, нагретый на магнитной мешалке до 42°C, что соответствует температуре кипения хлористого метилена, при постоянном перемешивании и барботации аргоном. Процесс про-

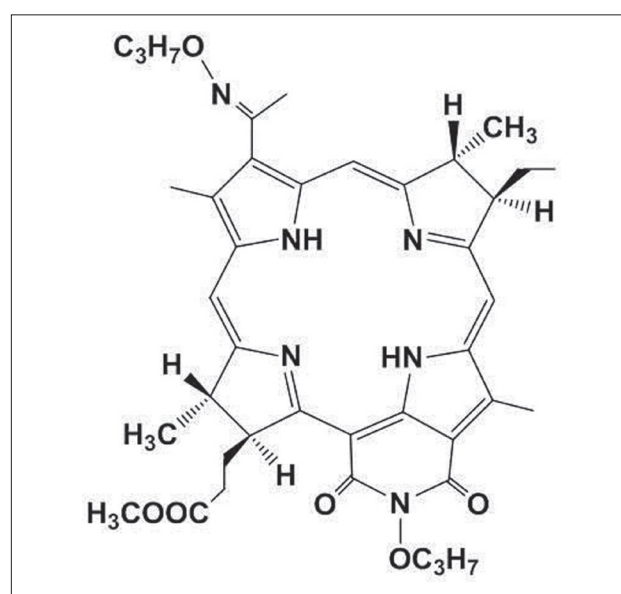


Рис. 1. Химическая формула фотосенсибилизатора
Fig. 1. Chemical formula of the photosensitizer

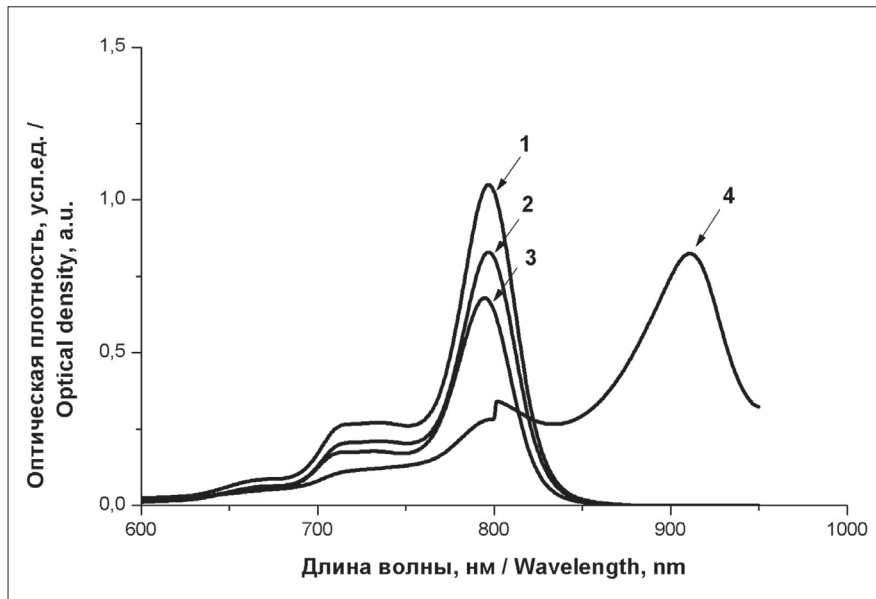


Рис. 2. Абсорбционные спектры ФС в хлористом метиле (1), в составе эмульсии на основе Kolliphor ELP (2), Poloxamer 407 (3) и Эмукол 268 (4)
Fig. 2. Absorption spectra of the PS in dichloromethane (1), in the emulsion based on Kolliphor ELP (2), Poloxamer 407 (3) and Emuxol 268 (4)

должали до полного испарения растворителя, затем охлажденную до комнатной температуры эмульсию подвергали стерилизации через мембранный фильтр Millipore (Corning, Германия) с размером пор 0,22 мкм.

Оценка стабильности солюбилизаторов на основе ПАВ

Оценка стабильности включала в себя анализ спектров поглощения и флуоресценции во времени и распределения по размерам частиц эмульсий фотосенсибилизатора на основе ПАВ.

Растворы ФС готовили *ex tempore* последовательным разведением исходных эмульсий с известными концентрациями. Спектры поглощения и флуоресценции регистрировали на спектрофотометре Genesys 2 (ThermoSpectronic, США) и на лазерном анализаторе для флуоресцентной диагностики опухолей ЛЭСА (ООО «БИОСПЕК», Россия), соответственно. Измерения проводили *ex tempore*, а также через 2, 4, 24 ч, 7 сут, 1 и 4 мес хранения в затемненных условиях. Флуоресценцию возбуждали He-Ne лазером при длине волны генерации 632,8 нм при оптическом разрешении 2 нм в диапазоне длин волн от 400 до 1000 нм. При математической обработке из регистрируемых спектров вычитали спектр фоновой флуоресценции растворителя и интегрировали в пределах от 300 до 900 нм. Концентрация активного вещества в растворе составляла 20 мкг/мл. В ходе исследований оценивали положение максимумов на спектрах поглощения и флуоресценции, оптическую плотность, интенсивность флуоресценции, а также характер изменения профиля спектров ФС.

Для определения размера частиц в растворе использовали метод динамического лазерного светорассеяния (DLS). Анализ проводили на анализаторе размера частиц, ξ -потенциала частиц и плоских поверхностей Delsa™Nano C. Перед проведением эксперимента эмульсии стерилизовали через мембранный фильтр Millipore с размером пор 0,22 мкм. Растворы для проведения исследований готовили *ex tempore* путем последовательных разведений исходных эмульсий до конечной концентрации активного вещества 40 мкг/мл. Каждое измерение проводили по меньшей мере 3 раза, далее высчитывали среднее значение диаметра пустых мицелл и мицелл с включенным фотосенсибилизатором.

Оценка фотостабильности фотосенсибилизатора

Растворы готовили *ex tempore* путем последовательных разведений исходной эмульсии в культуральной среде Игла MEM (НПП «ПанЭко», Россия), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки до конечной концентрации активного вещества 25 мкг/мл. В лунки плоскодонного 96-луночного микропланшета (Corning, США) вносили по 150 мкл раствора ФС. В качестве источника оптического излучения использовали галогеновую лампу мощностью 500 Вт с широкополосным фильтром КС-19 ($\lambda \geq 720$ нм) и водным фильтром толщиной 5 см. Плотность мощности составляла $18 \pm 1,0$ мВт/см², а световая доза – 5, 10, 20, 50 и 100 Дж/см². Мощность излучения контролировали с помощью измерителя ИМПО (НПО «Полюс», Москва). Интенсивность флуоресценции оце-

Таблица

Физико-химические свойства солюбилизатов на основе различных ПАВ

Table

Physicochemical properties of solubilizates based on various surfactants

Название ПАВ Name of surfac- tant	$\omega_{\text{ПАВ}}\%$ $\omega_{\text{surfactants}}\%$	λ_{max}^f нм λ_{max}^f nm	ϵ_r $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ϵ_r $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	Диаметр частиц, нм Diameter of particles, nm		Стабильность Stability
				Без субстанции Without substance	С субстанцией With substance	
Kolliphor ELP	4	800±2	29285	10,7±0,3	10,5±0,40	4 мес 4 months
Emuxol 268	4	910±2	–	12,0±1,1	362±15 535 ±201	не стабилен not stable
Poloxamer 407	4	800±2	23492	28,5±2,0	27,5±2,5	2 ч 2 hours

нивали до и после облучения. При математической обработке из регистрируемых спектров вычитали спектр фоновой флуоресценции растворителя и интегрировали в пределах от 300 до 900 нм.

Результаты и обсуждение

Получение коллоидных растворов ПАВ

Для солюбилизации ФС в качестве соразтворителей использовали следующие поверхностно-активные вещества: Kolliphor ELP, Эмукол 268 и Poloxamer 407. Kolliphor ELP представляет собой неионный солюбилизатор, полученный путем смешивания касторового масла с окисью этилена в соотношении 1:35; Эмукол 268 – блоксополимер окиси этилена с окисью пропилена и пропиленгликолем; Poloxamer 407

– тройной блок-сополимер этиленоксида и пропиленоксида [19]. В процессе приготовления коллоидных растворов было установлено, что Kolliphor ELP эффективно образует мицеллы при комнатной температуре без применения ультразвука. Размер образующихся частиц при этом составляет 10,7±0,3 нм.

Наименьший размер частиц коллоидного раствора на основе Эмукол 268 наблюдали при нагревании до 40°C и обработке ультразвуком в течение 10 мин (12,0±1,1 нм). Образцы на основе Poloxamer 407, приготовленные при 40 и 50°C и обработке ультразвуком в течение 10 мин, имели диаметр частиц не более 30,0 нм. Таким образом, температура нагревания 40°C и время озвучивания 10 мин были выбраны наиболее оптимальными параметрами приготовления эмульсии.

Оценка физико-химических свойств солюбилизатов на основе ПАВ

Анализ полученных данных показал, что интенсивность главной полосы поглощения солюбилизатов на основе Kolliphor ELP (OD=0,810) и Poloxamer 407 (OD=0,635) оказалась наиболее высокой (рис. 2). Возможно, это связано с тем, что данные ПАВ имеют наиболее длинные гидрофобные участки, при этом объем гидрофобного ядра у Poloxamer 407 больше [20, 21]. Показано, что выбор того или иного солюбилизатора не влияет на вид электронного спектра поглощения субстанции (рис. 3). Максимум флуоресценции ФС в этих условиях регистрируется при 822±2 нм.

Солюбилизация субстанции в Эмукол 268 привела к ее моментальной агрегации, при этом наблюдалось расширение основной полосы поглощения и образование новой полосы с максимумом в области 910±2 нм, что соответствует образованию агрегированной формы красителя (рис. 2). Данные по определению диаметра частиц подтверждают агрегацию

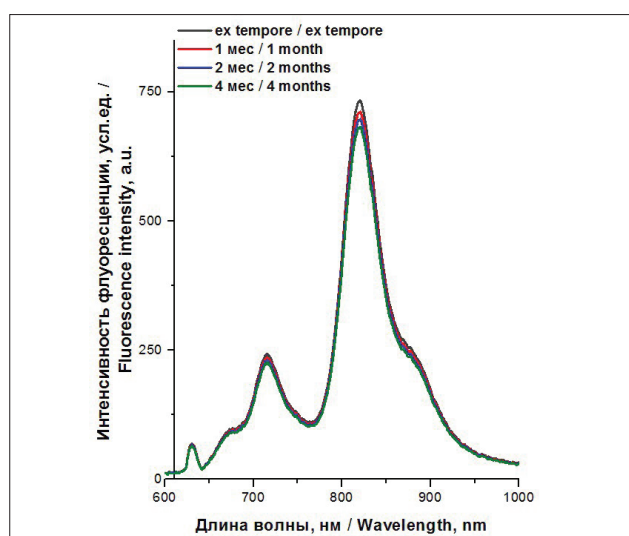


Рис. 3. Спектры флуоресценции ФС в составе эмульсии на основе 4% Kolliphor ELP во времени
Fig. 3. Fluorescence spectra of the PS in the 4% Kolliphor ELP-based emulsion in time

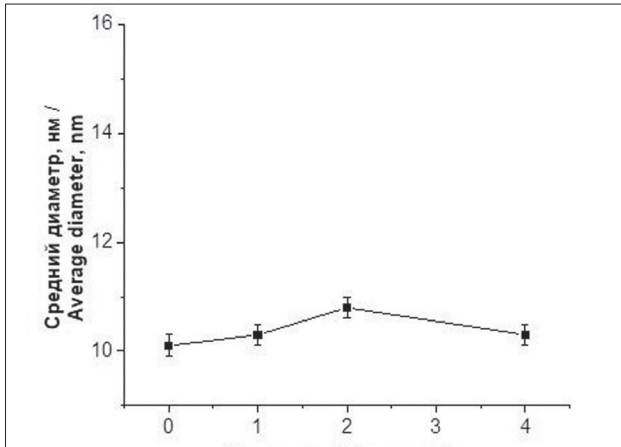


Рис. 4. Изменение диаметра частиц ФС в составе эмульсии на основе 4% Kolliphor ELP во времени

Fig. 4. Change in the diameter of the PS particles in the on 4% Kolliphor ELP-based emulsion in time

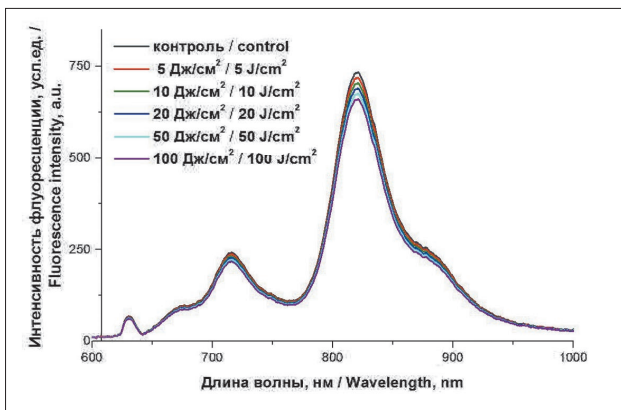


Рис. 5. Спектры флуоресценции ФС в составе эмульсии на основе 4% Kolliphor ELP до воздействия света и после облучения дозой света в 5, 10, 20, 50 и 100 Дж/см²

Fig. 5. Fluorescence spectra of the PS in the 4% Kolliphor ELP-based emulsion: before and after irradiation at a dose of 5, 10, 20, 50 and 100 J/cm²

красителя, диаметр мицелл солюбилизаторов превысил 5000 нм (см. табл.).

Солюбилизаты на основе Kolliphor ELP и Poloxamer 407 оказались моодисперсными со средним диаметром частиц $10,5 \pm 0,40$ и $27,5 \pm 2,5$ нм, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титова В.А. Роль и место фотодинамической терапии в мульти-модальных программах лечения злокачественных опухолей // Biomedical Photonics. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 3–5.
2. Dabrowski J.M., Arnaut L.G. Photodynamic Therapy (PDT) of Cancer: From a Local to a Systemic Treatment // Photochem. Photobiol. Sci. – 2015. – Vol. 14(10). – P. 1765–1780.
3. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic Therapy of Cancer: An Update // CA Cancer J Clin. – 2011. – Vol. 61(4). – P. 250–281.

Фотосенсибилизатор в составе эмульсии на основе Poloxamer 407 стабилен в течение 2 ч, по истечении которых происходит изменение формы электронного спектра с появлением высокоинтенсивного длинноволнового пика в области 895 ± 2 нм, а также исчезновение основной полосы поглощения в области 800 ± 2 нм, что свидетельствует об агрегации субстанции в растворе, в результате чего происходит затухание флуоресценции на 100%. Возможно, подобный эффект вызван тем, что большая гидрофильная часть из полиэтиленоксидных блоков Poloxamer 407 способна к гидратации, результатом которой является проникновение воды в ядра мицелл и их дальнейшая агрегация.

На основании полученных данных установлено, что солюбилизат на основе Kolliphor ELP остается стабильным в течение 4 мес, при этом на протяжении всего срока наблюдения не происходит изменения спектра флуоресценции и поглощения и диаметра частиц (табл., рис. 3–4).

Оценка фотостабильности фотосенсибилизатора в составе эмульсии на основе Kolliphor ELP

Показано, что при облучении исследуемого ФС в составе эмульсии на основе Kolliphor ELP до 100 Дж/см² краситель не подвержен фотовыцветанию: изменений в профиле спектра и интенсивности флуоресценции не отмечено (рис. 5).

Закключение

На основании данных по растворимости и стабильности отобрана мицеллярная эмульсия ФС на основе Kolliphor ELP, характеризующаяся стабильностью как при хранении (4 мес), так и облучении (до 100 Дж/см²). Мицеллярная эмульсия метилового эфира О-пропилноксим-N-пропоксикабактериопурпуринимида на основе Kolliphor ELP является перспективной субстанцией и представляет большой интерес для дальнейших исследований в области фотодинамической терапии злокачественных новообразований, поскольку применение данного красителя даст возможность проводить лечение пациентов с объемными и глубокозалегающими опухолевыми образованиями.

REFERENCES

1. Titova V.A. The role and place of photodynamic therapy in multimodal treatment programs for malignant tumors, *Biomedical Photonics*, 2012, vol. 1, no. 1, pp. 3–5. (in Russian)
2. Dabrowski J.M., Arnaut L.G. Photodynamic Therapy (PDT) of Cancer: From a Local to a Systemic Treatment, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2015, vol. 14(10), pp. 1765–1780.
3. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., Korbek M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B.C., Golab J. Photody-

- Kimura M., Miyajima K., Kojika M., et al. Photodynamic Therapy (PDT) with Chemotherapy for Advanced Lung Cancer with Airway Stenosis // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16(10). – P. 25466–25475
- Obaid G., Huang H.-C., Hasan T. Targeted Photodynamic Therapy – An Assimilation of Successes, Challenges and Future Directions. In: *Photodynamic Medicine: From Bench to Clinic.* – London: RSC, 2016. – P. 137–160.
- Chilakamarthi U., Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future // *The Chemical Record.* – 2017. – Vol. 17(8). – P. 775–802.
- Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // *Biomedical Photonics.* – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 26–37.
- Ethirajan M., Chen Y., Joshi P., Pandey R.K. The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy // *Chem Soc Rev.* – 2011. – Vol. 40(1). – P. 340–362.
- Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // *Biomedical photonics.* – 2013. – Т. 2, № 4. – С. 28–33.
- Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // *Biomedical photonics* – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 3–16.
- Staron J., Boron B., Karcz D., et al. Progress in Chemical Modifications of Chlorophylls and Bacteriochlorophylls or the Applications in Photodynamic Therapy // *Curr. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 22(26). – P. 3054–3074.
- Suvorov N.V., Grin M.A., Popkov A.M., et al. Novel Photosensitizer Based on Bacteriopurpurinimide and Magnetite Nanoparticles // *Makrogeterotsikly.* – 2016. – Vol. 9(2). – P. 175–179.
- Huang Y., Luo D., Hamblin M.R. Stable synthetic bacteriochlorins: potent light activated anti-cancer drugs // *Curr. Org. chem.* – 2015. – Vol. 19(10). – P. 948–957.
- Kawakami K., Oda N., Miyoshi K., et al. Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents // *Eur J Pharm Sci.* – 2006. – Vol. 28(1–2). – P. 7–14.
- Соснов А.В., Иванов Р.В., Балакин К.В. и др. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро- и наночастиц // *Качественная клиническая практика.* – 2008. – № 2. – С. 4–12.
- Гулякин И.Д., Оборотова Н.А., Печениников В.М. Солюбилизация гидрофобных противоопухолевых препаратов // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2014. – Т. 48, № 3. – С. 46–50.
- Zhang Z., Cui C., Wei F., Lv H. Improved solubility and oral bioavailability of Apigenin via Soluplus®/Pluronic F127 binary mixed micelles system // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2017. – Vol. 43(8). – P. 1276–1282.
- Пантюшенко И.В., Грин М.А., Якубовская Р.И. и др. Новый высоко-эффективный ИК-фотосенсибилизатор в ряду бактериохлорофилла а для фотодинамической терапии рака // *Вестник МИТХТ.* – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 3–10.
- Ластовой А.П., Авраменко Г.В. Исследование ассоциации тетраметилтрибензотетраазахлорина в бинарных смесях полярных растворителей и в коллоидных растворах НПВАВ // *Макрогетероциклы.* – 2013. – Т. 6(1). – С. 98–105.
- Varela-Moreira A., Shi A., Fens M., et al. Clinical application of polymeric micelles for the treatment of cancer // *Mater. Chem. Front.* – 2017. – Vol. 1(8). – P. 1485–1501.
- Kabanov A.V., Batrakova E.V., Alakhov V.Y. Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery // *J Control Release.* – 2002. – Vol. 82(2–3). – P. 189–212.
- Photodynamic Therapy of Cancer: An Update, *CA Cancer J Clin*, 2011, vol. 61(4), pp. 250–281.
- Kimura M., Miyajima K., Kojika M., Kono T., Kato H. Photodynamic Therapy (PDT) with Chemotherapy for Advanced Lung Cancer with Airway Stenosis, *Int J Mol Sci*, 2015, vol. 16(10), pp. 25466–25475.
- Obaid G., Huang H.-C., Hasan T. Targeted Photodynamic Therapy – An Assimilation of Successes, Challenges and Future Directions. In: *Photodynamic Medicine: From Bench to Clinic.* London: RSC, 2016. pp. 137–160.
- Chilakamarthi U., Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future, *Chem Rec*, 2017, vol. 17(8), pp. 775–802.
- Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice, *Biomedical Photonics*, 2016, vol. 5, no. 2, pp. 26–37. (in Russian)
- Ethirajan M., Chen Y., Joshi P., Pandey R.K. The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy, *Chem Soc Rev*, 2011, vol. 40(1), pp. 340–362.
- Machinskaya E.A., Ivanova-Radkevich V.I. Review of the mechanisms of selective accumulation of photosensitizers of various chemical structures in tumor tissue, *Biomedical photonics*, 2013, vol. 2, no. 4, pp. 28–33. (in Russian)
- Lukyanets E.A. Search for new photosensitizers for photodynamic therapy, *Biomedical photonics*, 2013, vol. 2, no. 3, pp. 3–16. (in Russian)
- Staron J., Boron B., Karcz D., Szczygiel M., Fiedor L. Progress in Chemical Modifications of Chlorophylls and Bacteriochlorophylls or the Applications in Photodynamic Therapy, *Curr. Med. Chem.*, 2015, vol. 22(26), pp. 3054–3074.
- Suvorov N.V., Grin M.A., Popkov A.M., Gagarina A.S., Mironov A.F., Majouga A.G. Novel Photosensitizer Based on Bacteriopurpurinimide and Magnetite Nanoparticles, *Makrogeterotsikly*, 2016, vol. 9(2), pp. 175–179.
- Huang Y., Luo D., Hamblin M.R. Stable synthetic bacteriochlorins: potent light activated anti-cancer drugs, *Curr. Org. chem.*, 2015, vol. 19(10), pp. 948–957.
- Kawakami K., Oda N., Miyoshi K., Funaki T., Ida Y. Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents, *Eur J Pharm Sci*, 2006, vol. 28(1–2), pp. 7–14.
- Sosnov A.V., Ivanov R.V., Balakin K.V., Shobolov D.L., Fedotov Yu.A., Kalmykov Yu.M. Development of drug delivery systems using micro- and nanoparticles, *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 2008, no. 2, pp. 4–12. (in Russian)
- Gulyakin I.D., Oborotova N.A., Pechennikov V.M. Solubilization of hydrophobic anticancer drugs, *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 2014, vol. 48, no. 3, pp. 46–50. (in Russian)
- Zhang Z., Cui C., Wei F., Lv H. Improved solubility and oral bioavailability of Apigenin via Soluplus®/Pluronic F127 binary mixed micelles system, *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, vol. 43(8), pp. 1276–1282.
- Pantyushenko I.V., Grin M.A., Yakubovskaya R.I., Plotnikova E.A., Morozova N.B., Tsygankov A.A., Mironov A.F. New highly effective bacteriochlorophyll a series IR-photosensitizer for photodynamic cancer therapy, *Vestnik MITKhT*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. 3–10. (in Russian)
- Lastovoi A.P., Avramenko G.V. Study of the association of tetramethyltribenzotetraazachlorin in binary mixtures of polar solvents and in colloidal solutions of nonionic surfactants, *Makrogeterotsikly*, 2013, Vol. 6(1), pp. 98–105. (in Russian)
- Varela-Moreira A., Shi A., Fens M., Lammers T., Hennink W.E., Schiffelers R.M. Clinical application of polymeric micelles for the treatment of cancer, *Mater. Chem. Front.*, 2017, vol. 1(8), pp. 1485–1501.
- Kabanov A.V., Batrakova E.V., Alakhov V.Y. Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery, *J Control Release*, 2002, vol. 82(2–3), pp. 189–212.