



Разработка технологии получения медицинской терапевтической биodeградируемой системы в виде полимерных микроигл для доставки белковых препаратов

М. С. Золотарева¹✉, В. В. Чуриков¹, А. В. Панов¹, С. А. Кедик^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА). 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 86

² Акционерное общество «Институт фармацевтических технологий» (АО «ИФТ»), 121353, Россия, г. Москва, Сколковское шоссе, д. 21, офис 1

✉ Контактное лицо: Золотарева Мария Сергеевна. E-mail: mariya.zolotareva2014@yandex.ru

ORCID: М. С. Золотарева – <https://orcid.org/0000-0002-1597-6992>;

В. В. Чуриков – <https://orcid.org/0000-0003-4095-8363>;

А. В. Панов – <https://orcid.org/0000-0002-1603-143X>;

С. А. Кедик – <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>.

Статья поступила: 16.07.2024

Статья принята в печать: 06.08.2024

Статья опубликована: 07.08.2024

Резюме

Введение. Растворяющиеся полимерные микроиглы являются перспективной системой доставки лекарственных препаратов, в частности вакцин. Однако до сих пор существуют проблемы при разработке оптимальной масштабируемой технологии их изготовления.

Цель. Разработать масштабируемую технологию изготовления полимерных растворяющихся микроигл, которая позволит максимально сохранить белковые препараты в производственном процессе.

Материалы и методы. Для изготовления микроигл использовался метод отлива из растворителя в мастер-формы из полиэтилентерефталата со сквозными микрополостями конической формы. В качестве материала микроигл использовался водный раствор, содержащий 20 % масс. об. пуллулана и 3 % масс. об. поливинилового спирта. В качестве модельного белка использовался препарат человеческого сывороточного альбумина.

Результаты и обсуждение. В ходе работы были подобраны оптимальные режимы заполнения мастер-формы и сушки микроигл, позволяющие максимально сохранить белковый препарат в составе микроигл в процессе производства.

Заключение. Разработанная технология изготовления полимерных растворяющихся микроигл может быть масштабирована, так как не содержит лимитирующих стадий производства, и использоваться для производства систем доставки вакцин.

Ключевые слова: полимерные микроиглы, растворяющиеся микроиглы, пластырь с микроиглами, система доставки, белковые препараты, технология получения, человеческий сывороточный альбумин

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

Вклад авторов. М. С. Золотарева составила план эксперимента и вместе с В. В. Чуриковым провела эксперименты. С. А. Кедик, А. В. Панов, В. В. Чуриков, М. С. Золотарева приняли участие в обсуждении и анализе полученных результатов. Все авторы участвовали в обсуждении и интерпретации полученных результатов, а также написании текста статьи.

Для цитирования: Золотарева М. С., Чуриков В. В., Панов А. В., Кедик С. А. Разработка технологии получения медицинской терапевтической биodeградируемой системы в виде полимерных микроигл для доставки белковых препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(3):75–84. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1877>

Design of scalable manufacturing process for the production of biodegradable polymeric microneedles for protein transdermal drug delivery

Mariia S. Zolotareva¹✉, Vladislav V. Churikov¹, Aleksey V. Panov¹, Stanislav A. Kedik^{1, 2}

¹ MIREA – Russian Technological University. 86, prospekt Vernadskogo, Moscow, 119571, Russia

² Joint Stock Company "Institute of Pharmaceutical Technologies". 21/1, Skolkovskoye highway, Moscow, 121353, Russia

✉ Corresponding author: Mariia S. Zolotareva. E-mail: mariya.zolotareva2014@yandex.ru

© Золотарева М. С., Чуриков В. В., Панов А. В., Кедик С. А., 2024

© Zolotareva M. S., Churikov V. V., Panov A. V., Kedik S. A., 2024

ORCID: Mariia S. Zolotareva – <https://orcid.org/0000-0002-1597-6992>;
Vladislav V. Churikov – <https://orcid.org/0000-0003-4095-8363>;
Aleksey V. Panov – <https://orcid.org/0000-0002-1603-143X>;
Stanislav A. Kedik – <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>.

Received: 16.07.2024

Accepted: 06.08.2024

Published: 07.08.2024

Abstract

Introduction. Dissolving polymeric microneedles are attractive drug delivery system especially for vaccine delivery. Still there are a lot of obstacles in developing scalable manufacturing process of them.

Aim. To develop a scalable manufacturing process for producing polymeric dissolving microneedles, which can enable keeping protein activity during manufacturing process.

Materials and methods. Microneedles were produced from aqua solution of 20 % w.v. pullulan and 3 % w.v. polyvinyl alcohol by casting in hollow negative polyethylene terephthalate mold. Human serum albumin was chosen as a model protein for this investigation.

Results and discussion. There were chosen the mode of mold filling and microneedle drying process, which can guarantee keeping of protein activity during manufacturing process.

Conclusion. The designed technology can be easily scaled up and used for producing vaccine drug delivery systems, because it doesn't contain any restraining processes.

Keywords: polymeric microneedles, dissolving microneedles, microneedle patch, drug delivery, protein delivery, manufacturing process, human serum albumin

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

Contribution of the authors. Mariia S. Zolotareva drew up an experiment plan. Mariia S. Zolotareva and Vladislav V. Churikov conducted an experiment. Stanislav A. Kedik, Aleksey V. Panov, Vladislav V. Churikov, Mariia S. Zolotareva took part in the discussion and analysis of the results. All authors took part in the discussion and analysis of the results. in writing and reviewing the text of the article.

For citation: Zolotareva M. S., Churikov V. V., Panov A. V., Kedik S. A. Design of scalable manufacturing process for the production of biodegradable polymeric microneedles for protein transdermal drug delivery. *Drug development & registration*. 2024;13(3):75–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1877>

ВВЕДЕНИЕ

Микроиглы чаще всего представляют собой выполненные из различных материалов конусы или пирамиды с шириной основания от 50 до 300 мкм и высотой от 500 до 900 мкм [1]. Использование микроигл в составе медицинских терапевтических систем позволяет преодолеть естественный барьер трансдермальных лекарственных форм – роговой слой кожи, а также осуществить безболезненную доставку препаратов за счет небольшой длины микроигл [2]. Использование в качестве материала для изготовления микроигл разрешенных для фармацевтической отрасли биodeградируемых полимеров позволяет не только уйти от образования эпидемиологически опасных острых отходов класса Б, но и стабилизировать белковые препараты, например вакцины, в полимерной матрице микроигл при хранении вне условий холодовой цепи [3–5].

Одной из основных проблем при производстве растворяющихся полимерных микроигл является проблема масштабирования процесса их изготовления. Традиционно такие микроиглы изготавливают методом отлива из растворителя в мастер-форму из полидиметилсилоксана: для заполнения микрополостей такого гидрофобного материала приходится использовать вакуумные камеры и центрифугирование в процессе высушивания, что затрудняет процесс масштабирования [6]. Помимо этого, трудоемким является и процесс изготовления самих мастер-форм. Небольшим улучшением данной ситуации стала разработка мастер-форм со сквозными микрополостями, которые заполняются при подаче вакуума с нижней стороны формы, однако это не решило проблему масштабирования процесса получения микроигл [7].

В данной работе для изготовления микроигл использовали мастер-формы, изготовленные из более гидрофильного и коммерчески доступного материала – полиэтилентерефталата (ПЭТФ), полученные легко масштабируемым и воспроизводимым методом лазерного прошивания [8]. Целью данной работы было разработать масштабируемую технологию изготовления полимерных растворяющихся микроигл, которая позволит максимально сохранить белковые препараты в производственном процессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Объектом исследования являлись растворяющиеся полимерные микроиглы из пуллулана и поливинилового спирта. В работе использовали: пуллулан (200 кДа, Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., cosmetic grade), поливиниловый спирт (ПВС) (BF-08, среднечисленная молекулярная масса 40 кДа, степень гидролиза более 98 %, Rasean LTD., Ph. Eur.), воду очищенную (ФС.2.2.0020), калия дигидрофосфат, династрия гидрофосфат, натрия хлорид (х.ч., ООО ТД «ХИМ-МЕД», Россия), хлористоводородную кислоту 0,1 М (ТУ 2642-001-56278322-2008, ООО «Русхим.ру», Россия). В качестве модельного белка для разработки технологии использовался препарат человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) (АО «НПО «Микроген», Россия. Сывороточный альбумин крови человека, раствор для инфузий 20 %).

Приготовление состава для изготовления микроигл

Сначала готовили 3 % масс. об. раствор ПВС в воде очищенной при нагревании при 60 °С и скорости перемешивания 1500 об/мин. Затем раствор охлаждали до 30 °С и в него постепенно вводили навеску пуллулана для получения 20 % масс. об. раствора при перемешивании со скоростью 1500 об/мин. Затем полученный состав дегазировали в вакуумной камере и использовали для заполнения мастер-форм. Для получения микроигл с ЧСА в состав раствора дополнительно вводили препарат ЧСА при 25 °С и скорости перемешивания 750 об/мин.

Определение динамической вязкости состава

Измерение проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0015 «Вязкость» Государственной фармакопеи (ГФ) РФ XV издания. Измерение значений динамической вязкости в диапазоне температур 25–50 °С проводили методом ротационной вискозиметрии с помощью вискозиметра Брукфильда DV2T (Brookfield Engineering Laboratories Inc., США), снабженного термостатируемой измерительной ячейкой типа коаксиальных цилиндров с использованием адаптера для малых образцов и шпинделем SC4-16, который имел следующие геометрические параметры: диаметр – 6,99 мм, высоту – 20,7 мм. Исследу-

емый образец объемом 5 мл помещали в измерительную ячейку и термостатировали в течение 20 мин. Измерения проводились в диапазоне скоростей сдвига от 0,28 до 58,0 с⁻¹, которые соответствовали крутящему моменту 10–90 %.

Получение микроигл

Растворяющиеся полимерные микроиглы изготавливали методом отлива в мастер-формы из ПЭТФ со сквозными микрополостями [8] (рисунок 1). Для этого 170 мкл полученного состава наносили на мастер-форму со стороны входных отверстий большего диаметра, а к выходным отверстиям меньшего диаметра подавали вакуум (не менее 0,02 МПа). После появления каплей состава со стороны выходных отверстий подачу вакуума прекращали, снимали излишки состава с помощью лезвия и высушивали. Для разработки технологии варьировали время заполнения мастер-форм, температуру и продолжительность режимов высушивания состава в мастер-формах.

Оптическая микроскопия

Оценку геометрии микроигл проводили методом оптической микроскопии в соответствии с ОФС.1.2.1.0009 «Оптическая микроскопия» ГФ РФ XV на микроскопе бинокулярном XSP-107E (ApexLab) с цифровой камерой TourCam UCMOS14000KPA. Для этого образец массива микроигл помещали на предметный столик, зафиксировав так, чтобы микроиглы находились перпендикулярно световому лучу. Размеры микроигл обсчитывали в программе TourView.

Оценка остаточного содержания влаги в микроиглах

Остаточное содержание влаги в образцах микроигл проводили методом потери в массе при высушивании в соответствии с ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» ГФ РФ XV. Для этого образец микроигл помещали в предварительно взвешенный бюкс, высушивали в нем с открытой крышкой в течение 2 ч в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С. Затем открытый бюкс вместе с крышкой помещали в эксикатор для охлаждения на 50 мин, после чего закрывали крышкой и взвешивали.

Спектрофотометрия образцов

Оценку содержания белка в образцах и индекса агрегации ЧСА проводили по результатам спектрофотометрии в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0003 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» ГФ РФ XV. Для проведения анализа образец микроигл растворяли в 2 мл буферного раствора pH 7,4 (ОФС.1.3.0003.15 «Буферные растворы» ГФ РФ XV), затем доводили объем раствора до 10 мл в мерной пробирке и проводили спектрофотометрию в диапазоне длин волн 190–400 нм, фиксируя величину поглощения раствора при 278 нм и 350 нм

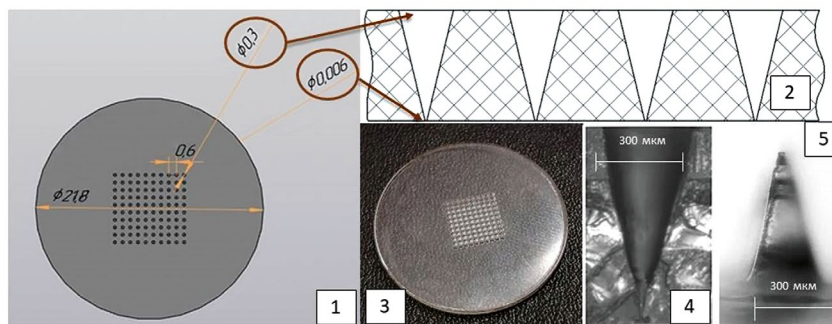


Рисунок 1. Визуализация внешнего вида МФ:

1 – вид сверху; 2 – разрез; 3 – фото образца МФ из ПЭТФ; 4 – фото разреза микрополости; 5 – фото микроиглы, полученной с ее использованием

Picture 1. The visualization of mold appearance:

1 – top view; 2 – sectional; 3 – photo of PETF-mold; 4 – of mold's microcavity sectional view; 5 – photo of microneedle made in it

(длина оптического пути – 1 см, базовая линия – буферный раствор pH 7,4).

Количественное содержание ЧСА в микроиглах определяли с использованием градуировочного графика по формуле 1.

$$m_{\text{ЧСА}} = \frac{D_{278}}{0,4808} \cdot 10, \quad (1)$$

где m – содержание ЧСА в РМИ, мг; D_{278} – поглощение раствора при 278 нм; 10 – объем растворения, мл.

Индекс агрегации ЧСА рассчитывали по формуле 2 [9]:

$$IA = \frac{D_{350}}{(D_{278} - D_{350})} \cdot 100, \quad (2)$$

где IA – индекс агрегации ЧСА; D_{350} – величина поглощения раствора ЧСА при 350 нм; D_{278} – величина поглощения раствора ЧСА при 278 нм.

Для расчета удельного поглощения и удельного индекса агрегации ЧСА величину поглощения раствора при 278 нм и индекс агрегации ЧСА в составе микроигл соответственно делили на массу микроигл.

Статистический анализ данных проводили в программе Microsoft Excel. Количественные данные в случае нормального распределения представлены в виде

$$M \pm \sigma,$$

где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании литературных данных для изготовления микроигл были выбраны следующие параметры, обеспечивающие необходимую глубину введе-

ния и прочность [1–7]: форма – коническая, высота – 600–700 мкм, диаметр основания – 300 мкм, расстояние между вершинами микроигл – 600 мкм, количество микроигл в массиве – 100 шт (10 × 10). При разработке технологии получения полимерных растворяющихся микроигл с человеческим сывороточным альбумином в качестве модельного белка учитывали такие факторы, как вязкость полимерного состава, режим заполнения мастер-формы, режим высушивания микроигл в форме (рисунок 2).

При разработке технологии получения полимерных микроигл для обеспечения эффективного заполнения мастер-форм со сквозными коническими микрополостями необходим выбор оптимальной температуры полимерного состава для облегчения процесса заполнения. Для этого при разных температурах определяли динамическую вязкость выбранного состава, который при комнатной температуре представляет собой вязкую жидкость (рисунок 3). Для данного состава наблюдается неньютоновское поведение: вязкость растворов очень медленно снижается с ростом скорости сдвига. Однако с ростом температуры динамическая вязкость раствора начинает снижаться и при температурах 45 и 50 °C практически перестает зависеть от скорости сдвига – наблюдается ньютоновское поведение. Таким образом, для облегчения заполнения микрополостей формы полимерным раствором его можно нагревать до температуры 45 °C в случае, если состав не содержит белковых компонентов. Для белковых составов рекомендуется использовать краткое нагревание до температуры не более 3 °C: это облегчит процесс заполнения и в то же время позволит сохранить активность белковых компонентов. Контроль полноты заполнения форм при данных температурах подтвердил 100 % заполнение микрополостей и получение воспроизводимых массивов микроигл, что в дальнейшем гарантирует однородность

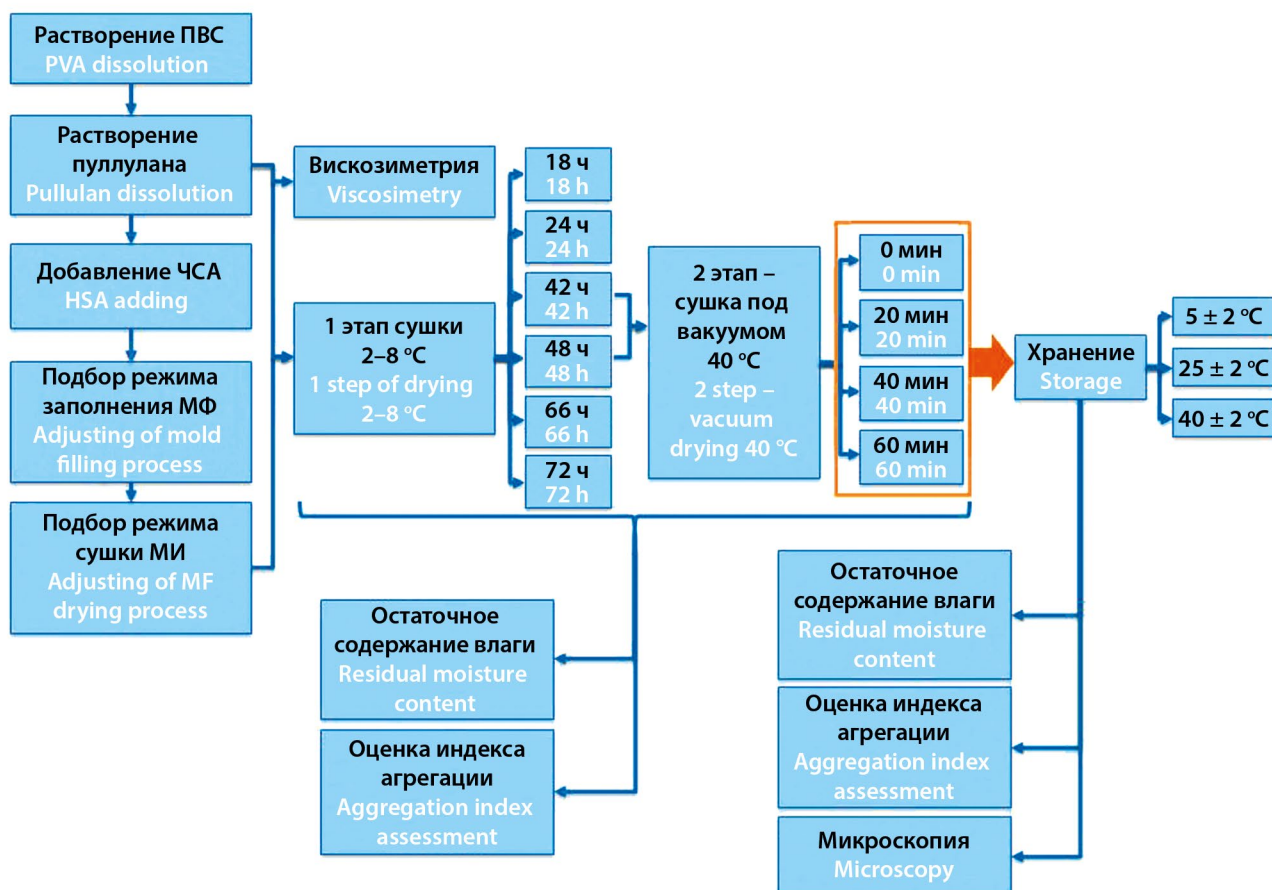


Рисунок 2. Блок-схема экспериментов по разработке технологии получения полимерных растворяющихся микроигл с белковым препаратом

Picture 2. Design of experiments for developing polymeric dissolving microneedle's manufacture process

дозирования фармацевтической субстанции в данной системе доставки и обеспечивает 100 % проникновение растворяющихся микроигл через роговой слой кожи.

Далее необходимо было подобрать оптимальное время заполнения микрополостей форм составом при температуре, подходящей для белковых препаратов, – 35 °C: важно подобрать такую продолжительность процесса, чтобы все микрополости успели полностью заполниться, но при этом не происходило полного вытекания состава через них, так как это приводит к образованию пустот при высыхании состава и неполному формированию массива микроигл. По результатам микроскопии образцов микроигл, полученных при разной продолжительности заполнения мастер-форм составом, в качестве оптимального выбран промежуток 20 с (рисунок 4).

Затем необходимо было подобрать продолжительность и температурный режим сушки полимерных составов внутри заполненных мастер-форм. Для того чтобы исключить вспенивание состава внутри мастер-форм и максимально сохранить структуру белка в готовом продукте, по результатам экспериментов предложен режим, в котором на 1 этапе

заполненные формы высушивают при температуре 5 ± 2 °C, а затем проводят досушивание в вакуумном сушильном шкафу при температуре 40 °C. На первом шаге в процессе разработки варьировали продолжительность 1 этапа от 18 до 72 ч, при этом 2 этап либо отсутствовал (X), либо занимал 60 мин (T) (рисунки 2, 5, 6). Для оценки стабильности белка в процессе изготовления контролировали величину удельного значения поглощения ЧСА при растворении микроигл в буферном растворе pH 7,4 при 278 нм, а контроль степени высушивания проводился по оценке остаточного содержания влаги в микроиглах. Также оценивали остаточное содержание влаги в микроиглах без ЧСА (П).

На основании полученных данных оптимальной продолжительностью высушивания при 5 ± 2 °C для микроигл с ЧСА можно считать 48 ч; стоит отметить, что в этом случае досушивание микроигл в вакуумном шкафу не вносит сильного вклада: остаточное содержание влаги остается примерно на одном уровне, так же как и удельное поглощение растворов при 278 нм, что говорит о возможном сохранении структуры белка в процессе изготовления. При необходимости можно сократить про-

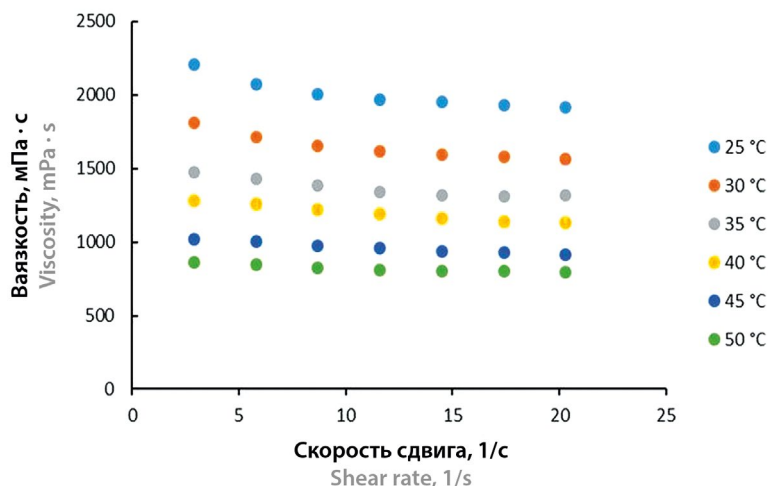


Рисунок 3. Зависимость динамической вязкости состава для изготовления микроигл (20 % пуллулана, 3 % ПВС) от скорости сдвига и температуры

Picture 3. Dependence of the dynamic viscosity of the microneedle solution (20 % w.v. pullulan and 3 % w.v. PVA) on shear rate at different temperatures

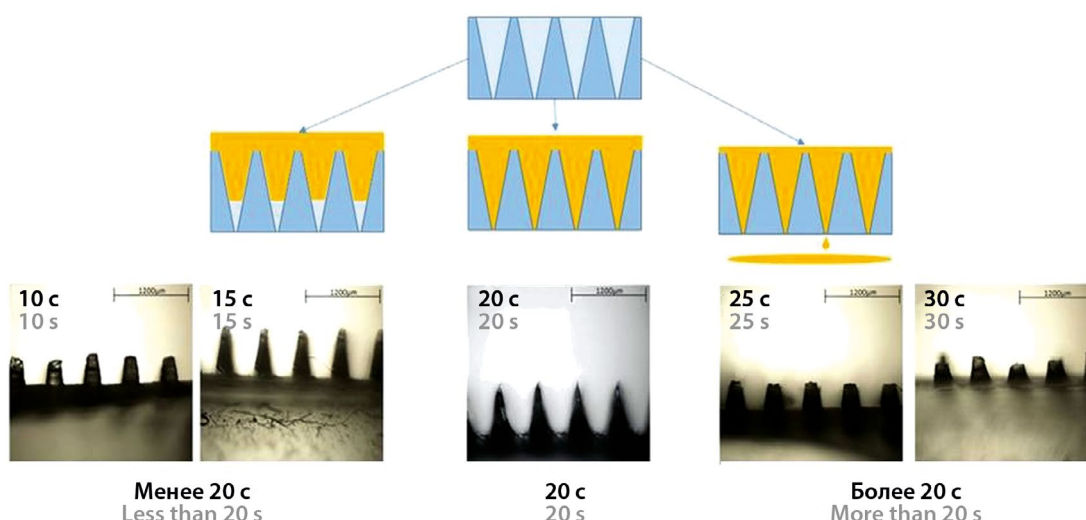


Рисунок 4. Фото микроигл, полученных при разной продолжительности заполнения мастер-форм

Picture 4. Photos of microneedles made by using different duration of mold filling

должительность первого этапа сушки с 48 до 42 ч с добавлением этапа досушивания в вакуумном шкафу при 40 °C в течение 1 ч – при этом наблюдается лишь незначительное увеличение удельного поглощения раствора при сохранении остаточного содержания влаги на том же уровне, что и при высушивании на 1 этапе в течение 48 ч.

Параллельно для режима с высушиванием на 1 этапе в течение 48 ч варьировали время досушивания в вакуумном сушильном шкафу от 20 до 60 мин (рисунок 7). Оценка остаточного содержания влаги после каждого из этапов показывает, что минимальное содержание влаги в готовом продукте и мак-

симальное удаление влаги на 2 этапе достигается при высушивании в вакуумном сушильном шкафу в течение минимум 40 мин. Помимо этого, образцы микроигл, полученные при разных режимах досушивания в вакуумном сушильном шкафу, были заложены на хранение при комнатной температуре, чтобы оценить, как остаточное содержание влаги и температурный режим могут повлиять на стабильность белка в процессе хранения. Для этого определяли удельное значение поглощения раствора микроигл при 278 нм после их хранения в течение 2, 5 и 9 месяцев, а также рассчитывали удельный индекс

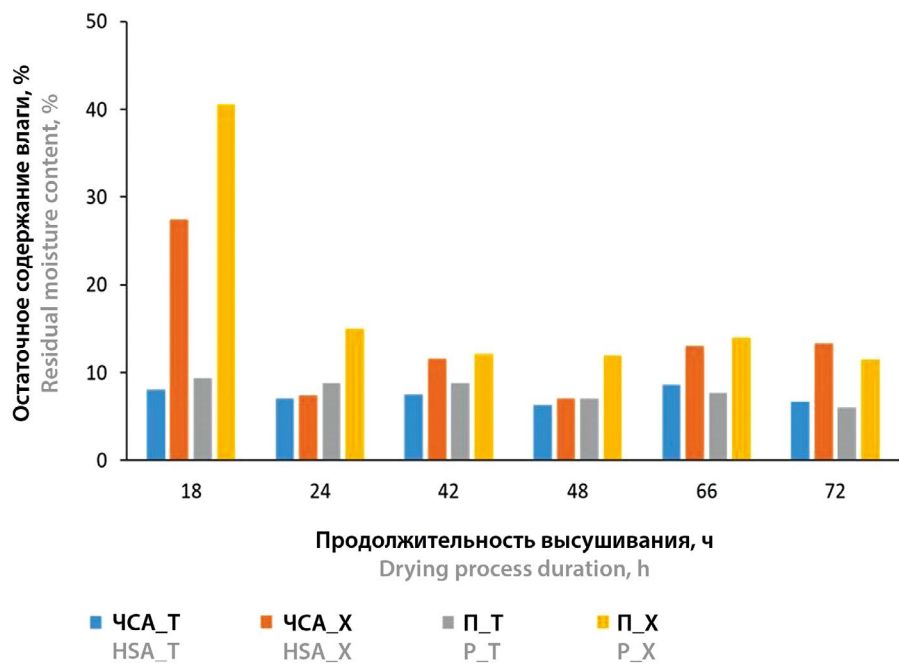


Рисунок 5. Зависимость остаточного содержания влаги в микроиглах от режима [с использованием вакуумного шкафа (Т) и без (Х)] и продолжительности высушивания при $5 \pm 2^\circ\text{C}$

Picture 5. Dependence of residual moisture in microneedles on mode [with (T) or without (X) vacuum drying] and duration of drying under $5 \pm 2^\circ\text{C}$

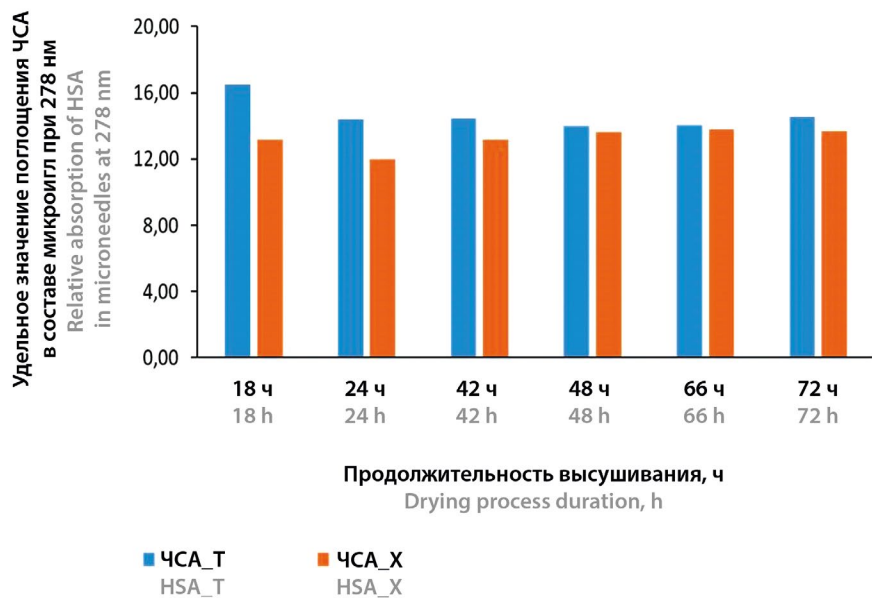


Рисунок 6. Зависимость удельного значения поглощения ЧСА в составе микроигл при 278 нм от режима [с использованием вакуумного шкафа (Т) и без (Х)] и продолжительности высушивания при $5 \pm 2^\circ\text{C}$

Picture 6. Dependence of relative absorption of HSA in microneedles (278 nm) on mode [with (T) or without (X) vacuum drying] and duration of drying under $5 \pm 2^\circ\text{C}$

агрегации (ИА) (рисунок 8). Результаты анализов не показали статистически значимой разницы в значениях удельного поглощения для образцов каждого из режимов в течение всего срока хранения, но на-

блюдается разница в удельных ИА. Наилучшая стабилизация ЧСА (минимальный ИА) наблюдается при досушивании микроигл на 2 этапе в вакуумном сушильном шкафу в течение 60 мин.

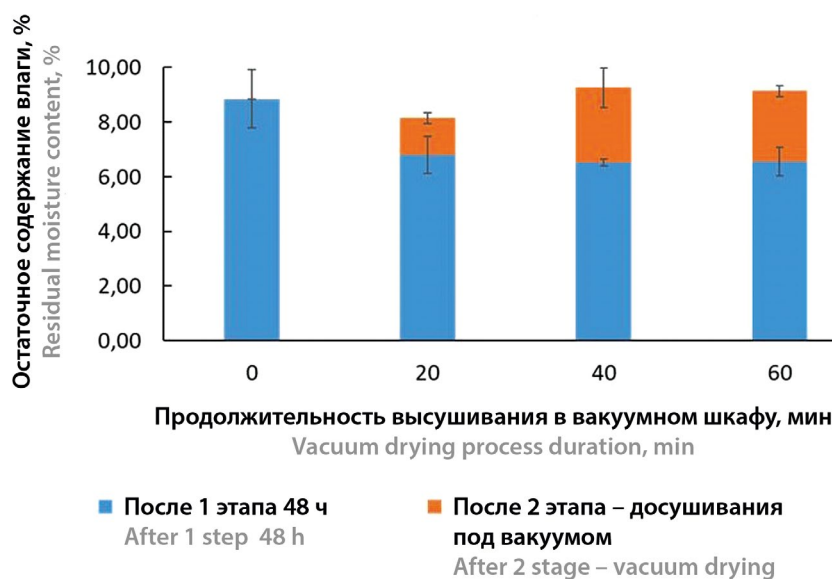


Рисунок 7. Зависимость остаточного содержания влаги в микроиглах с ЧСА от продолжительности досушивания в вакуумном сушильном шкафу при $40 \pm 2^\circ\text{C}$

Picture 7. Dependence of residual moisture in microneedles on duration of vacuum drying under $40 \pm 2^\circ\text{C}$

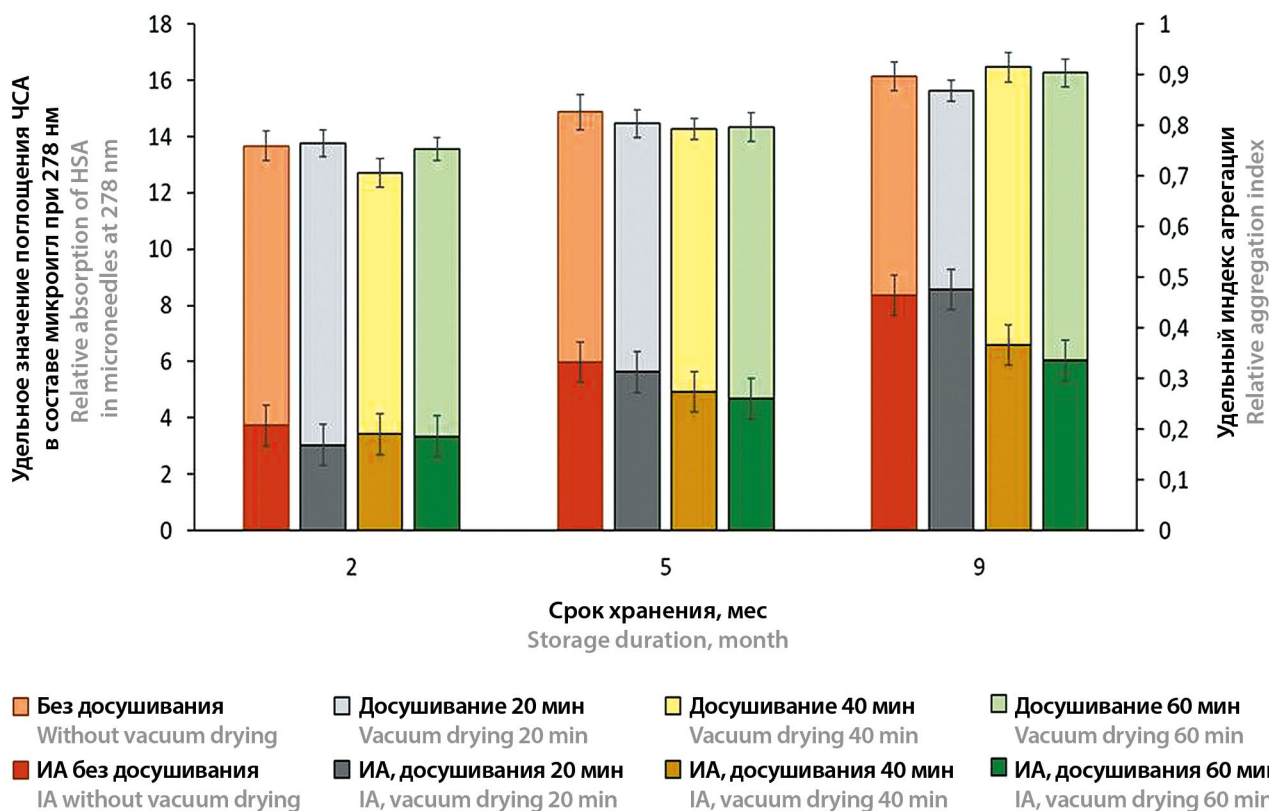


Рисунок 8. Зависимость удельного значения поглощения ЧСА в составе микроигл при 278 нм и удельного индекса агрегации от продолжительности досушивания в вакуумном сушильном шкафу при $40 \pm 2^\circ\text{C}$

Picture 8. Dependence of relative absorption of HSA in microneedles (278 nm) and relative aggregation index on duration of vacuum drying under $40 \pm 2^\circ\text{C}$

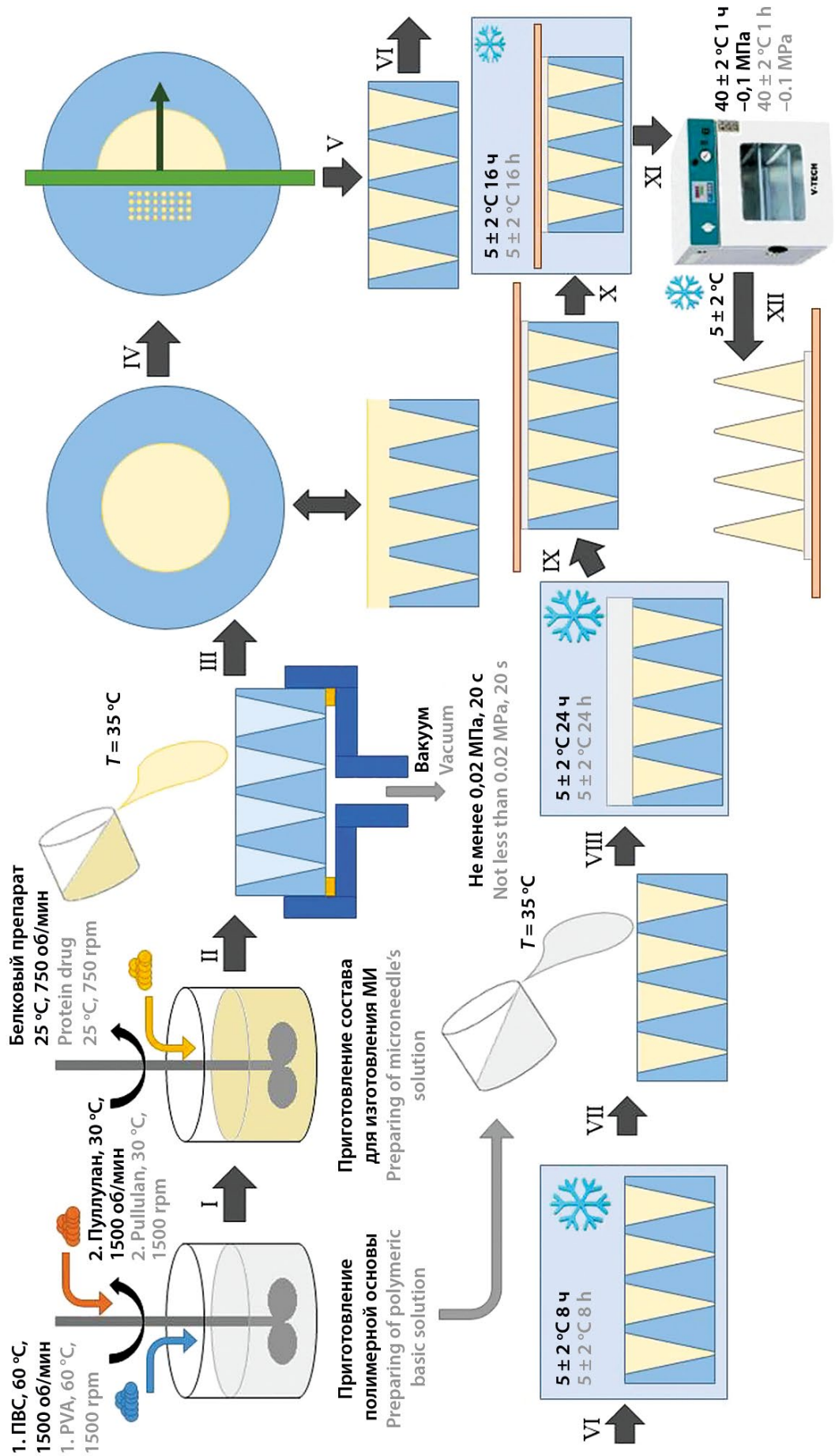


Рисунок 9. Визуализация процесса изготовления микроигл
Picture 9. The visualization of microneedle's manufacturing process

Таким образом, в качестве оптимального режима изготовления полимерных растворяющихся микроигл с белковыми препаратами предложен 2-этапный процесс получения: 1 этап – высушивание при 5 ± 2 °C в течение 48 ч, 2 этап – досушивание при 40 °C в течение 60 мин в вакуумном сушильном шкафу. Данный режим позволяет получать микроиглы с минимальным остаточным содержанием влаги, и при этом наблюдается максимальная стабилизация структуры белка в процессе изготовления и хранения.

Процесс изготовления растворяющихся полимерных микроигл с белковым препаратом (см. рисунок 9) включает в себя приготовление полимерной основы для микроигл (будущая подложка микроигл), в часть которой вносят необходимое количество препарата – состав для изготовления самих микроигл (I). Далее состав кратковременно нагревают до температуры 35 °C, дегазируют и подают в мастер-формы (II). Для заполнения сквозных микрополостей состав подают со стороны больших отверстий, а со стороны меньших отверстий создают вакуум. После заполнения микрополостей излишки раствора сверху и снизу мастер-формы удаляют и возвращают обратно в технологический процесс (III–V), заполненные мастер-формы отправляют на высушивание при 5 ± 2 °C на 8 ч (VI). Затем сверху наносят еще слой нагретого до температуры 35 °C и дегазированного состава основы для формирования подложки микроигл (VII). Формы отправляют на высушивание при 5 ± 2 °C на 24 ч (VIII), сверху на подложку наносят клеевую основу (IX), высушивают еще 16 ч при 5 ± 2 °C (X), а затем досушивают при 40 ± 2 °C в течение 60 мин в вакуумном сушильном шкафу (XI). Далее вынимают готовый массив при охлаждении мастер-формы (XII), упаковывают, проводят стерилизацию γ -лучами [10] и затем контроль качества полученных микроигл.

Контроль качества изготовленных микроигл предлагается проводить по следующим параметрам: внешнему виду (размер массива, количество микроигл, геометрия микроигл), остаточному содержанию влаги, однородности дозирования, растворению, количественному содержанию ЧСА, стерильности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из основных ограничений, не позволяющих системам доставки на основе микроигл выйти на фармацевтический рынок, являются проблемы с масштабированием их производства. В данной работе была предложена технология получения полимерных растворяющихся микроигл с использованием комбинации мастер-форм из ПЭТФ и сквозных микрополостей в них, что решает проблему с полной заполнением форм и воспроизводимостью производственного процесса. Кроме того, данная технология позволяет сохранить белковые препараты в про-

цессе производства, а также может быть масштабирована, что делает ее перспективной для производства систем доставки вакцин на основе полимерных растворяющихся микроигл.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kulkarni D., Gadade D., Chapaitkar N., Shelke S., Pekamwar S., Aher R., Ahire A., Avhale M., Badgule R., Bansode R., Bobade B. Polymeric microneedles: an emerging paradigm for advanced biomedical applications. *Scientia Pharmaceutica*. 2023;91(2):27. DOI: 10.3390/scipharm91020027.
2. Nguyen H. X., Nguyen C. N. Microneedle-mediated transdermal delivery of biopharmaceuticals. *Pharmaceutics*. 2023;15(1):277. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010277.
3. Phoka T., Thanuthanakhun N., Visitchanakun P., Dueanphen N., Wanichwecharungruang N., Leelahavanichkul A., Palaga T., Ruxrungtham K., Wanichwecharungruang S. Detachable-dissolvable-microneedle as a potent subunit vaccine delivery device that requires no cold-chain. *Vaccine*. 2023;41(10):100398. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.100398.
4. Vander Straeten A., Sarmadi M., Daristotle J. L., Kanelli M., Tostanoski L. H., Collins J., Pardeshi A., Han J., Varshney D., Eshaghi B., Garcia J., Forster T. A., Li G., Menon N., Pyon S. L., Zhang L., Jacob-Dolan C., Powers O. C., Hall K., Alsaiahi S. K., Wolf M., Tibbitt M. W., Farra R., Barouch D. H., Langer R., Jaklenec A. A microneedle vaccine printer for thermostable COVID-19 mRNA vaccines. *Nature Biotechnology*. 2024;42(3):510–517. DOI: 10.1038/s41587-023-01774-z.
5. Feng Y.-X., Hu H., Wong Y.-Y., Yao X., He M.-L. Microneedles: an emerging vaccine delivery tool and a prospective solution to the challenges of SARS-CoV-2 mass vaccination. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1349. DOI: 10.3390/pharmaceutics15051349.
6. Lee I.-C., Lin W.-M., Shu J.-C., Tsai S.-W., Chen C.-H., Tsai M.-T. Formulation of two-layer dissolving polymeric microneedle patches for insulin transdermal delivery in diabetic mice. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2017;105(1):84–93. DOI: 10.1002/jbm.a.35869.
7. Chen H., Wu B., Zhang M., Yang P., Yang B., Qin W., Wang Q., Wen X., Chen M., Quan G., Pan X., Wu C. A novel scalable fabrication process for the production of dissolving microneedle arrays. *Drug Delivery and Translational Research*. 2019;9(1):240–248. DOI: 10.1007/s13346-018-00593-z.
8. Zolotareva M. S., Kedik S. A., Kobysheva N., Kondratenko V. S., Panov A. V., Shygapov A. E. Laser producing of microcavities for manufacturing dissolving polymeric microneedles. *Instruments*. 2022;4:37–41. (In Russ.)
9. Pignataro M. F., Herrera M. G., Dodero V. I. Evaluation of peptide/protein self-assembly and aggregation by spectroscopic methods. *Molecules*. 2020;25(20):4854. DOI: 10.3390/molecules25204854.
10. McCrudden M. T. C., Alkilani A. Z., Courtenay A. J., McCrudden C. M., McCloskey B., Walker C., Alshraideh N., Luton R. E. M., Gilmore B. F., Woolfson A. D., Donnelly R. F. Considerations in the sterile manufacture of polymeric microneedle arrays. *Drug Delivery and Translational Research*. 2015;5:3–14. DOI: 10.1007/s13346-014-0211-1.