Оригинальная статья / Research article

УДК 615.45

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2195

Check for updates

CC BY 4.0

Оптимизация технологических параметров получения липидных наночастиц как систем доставки лекарственных средств

Ю. М. Коцур✉, С. Д. Малков, К. О. Зарифи, К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов, Е. В . Флисюк, И. А. Наркевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

✉ **Контактное лицо:** Коцур Юлия Михайловна. **E-mail:** uliya.kocur@spcpu.ru

ORCID: Ю. М. Коцур – https://orcid.org/0000-0001-9292-4240;
С. Д. Малков – https://orcid.org/0009-0002-5678-672X;
К. О. Зарифи – https://orcid.org/0009-0001-1190-5839;
К. А. Гусев – https://orcid.org/0000-0003-1922-3282;
Д. Н. Маймистов – https://orcid.org/0000-0001-8070-1699;
Е. В. Флисюк – https://orcid.org/0000-0001-8077-2462;
И. А. Наркевич – https://orcid.org/0000-0002-5483-6626.

Статья поступила: 02.10.2025 **Статья принята в печать:** 22.10.2025 **Статья опубликована:** 24.10.2025

Резюме

Введение. Генная терапия активно развивается благодаря использованию мРНК-агентов для лечения и профилактики различных заболеваний. Для проявления терапевтического эффекта необходимо доставить мРНК в клетки-мишени и вызвать синтез целевых белков. Основные задачи включают разработку безопасных и эффективных систем доставки. Критическими показателями качества для липидных наночастиц (ЛНЧ) являются средний размер частиц, индекс полидисперсности и значение ζ-потенциала.

Цель. Изучение и оптимизация условий сборки липидных наночастиц для управления их основными характеристиками.

Материалы и методы. Ионизируемый липид гептадекан-9ил(Z)-N-((4-диметиламино)бутил)тио)карбонил)-N-(2-(нон-2-ен-1-илокси)-2-оксоэтил)глицинат (ИЛ) и хелперные липиды – дипальмитоилглицерофосфат (DPPC), холестерол и a-(3′-[1,2-ди(миристилокси)пропанокси]карбониламино}пропил)-w-метоксиполиоксиэтилен (DMG-PEG2000). Растворители: абсолютный спирт, вода очищенная. Буферные растворы: ацетатный буферный раствор (pH 4,5), фосфатный буферный раствор (pH 7,4). Оборудование: микрофлюидная установка Dolomite (Dolomite Microfluidics, Великобритания), Y-образный полимерный микрофлюидный чип с пассивным микромиксером типа «катушка Тесла», анализатор наноразмерных частиц Nanosizer Zeta Pro (ООО «Микротрак», Россия).

Результаты и обсуждение. В рамках исследования было изучено воздействие критических параметров процесса, таких как общая скорость потока (ОСП) и соотношение скоростей потоков (ССП) на свойства ЛНЧ. Были проанализированы такие характеристики, как гидродинамический диаметр (Z-average), средний диаметр частиц (D50), индекс полидисперсности (ИПД, PDI) и ζ-потенциал. Исследование подтверждает, что при увеличении ССП средний гидродинамический и медианный размер частиц уменьшается. Увеличение ОСП также уменьшает гидродинамический и медианный размер частиц за счет гидродинамической фокусировки, но при ОСП = 3200 мкл/мин размер частиц увеличивается из-за снижения стабильности наноэмульсии и агрегации мелких частиц. В исследовании не выявлена прямая зависимость между FRR и ИПД. Наноэмульсии с ССП 1 : 3 и 1 : 4 показали наибольшую однородность. При увеличении ОСП полидисперсность наночастиц снижается. В исследовании не обнаружена зависимость ζ-потенциала липидных наночастиц от оцениваемых параметров процесса. Однако с увеличением ОСП наблюдается тенденция к повышению ζ-потенциала.

Заключение. В исследовании были оптимизированы условия сборки липидных наночастиц (ЛНЧ) с помощью микрофлюидного метода. Предложены математические модели для управления характеристиками наночастиц. Оптимальные условия получения ЛНЧ: ССП = 1 : 3; 1 : 4; ОСП от 2000 до 3000 мкл/мин. При использовании ССП = 1 : 5 и/или ОСП > 3000 мкл/мин показатели могут выйти за пределы оптимального диапазона, что требует дополнительной оценки рисков.

Ключевые слова: липидные наночастицы, критические показатели качества, микрофлюидный метод

© Коцур Ю. М., Малков С. Д., Зарифи К. О., Гусев К. А., Маймистов Д. Н., Флисюк Е. В., Наркевич И. А., 2025
© Kotsur Yu. M., Malkov S. D., Zarifi K. O., Gusev K. A., Maimistov D. N., Flisyuk E. V., Narkevich I. A., 2025

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

Вклад авторов. Ю. М. Коцур, С. Д. Малков, К. О. Зарифи, К. А. Гусев и Д. Н. Маймистов участвовали в планировании и выполнении экспериментальных работ. Е. В. Флисюк и И. А. Наркевич участвовали в обсуждении результатов. Все авторы участвовали в подготовке статьи.

Финансирование. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 24-15-20026, https://rscf.ru/project/24-15-20026/, совместно с грантом Санкт-Петербургского научного фонда.

Для цитирования: Коцур Ю. М., Малков С. Д., Зарифи К. О., Гусев К. А., Маймистов Д. Н., Флисюк Е. В., Наркевич И. А. Оптимизация технологических параметров получения липидных наночастиц как систем доставки лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(4). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2195

Optimisation of technological parameters for production of lipid nanoparticles for delivery of mRNA

Yuliya M. Kotsur✉, Sergey D. Malkov, Kseniya O. Zarifi, Konstantin A. Gusev, Denis N. Maimistov, Elena V. Flisyuk, Igor A. Narkevich

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Professora Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Yuliya M. Kotsur. **E-mail:** uliya.kocur@spcpu.ru

ORCID: Yuliya M. Kotsur – https://orcid.org/0000-0001-9292-4240;
Sergey D. Malkov – https://orcid.org/0009-0002-5678-672X;
Kseniya O. Zarifi – https://orcid.org/0009-0001-1190-5839;
Konstantin A. Gusev – https://orcid.org/0000-0003-1922-3282;
Denis N. Maimistov – https://orcid.org/0000-0001-8070-1699;
Elena V. Flisyuk – https://orcid.org/0000-0001-8077-2462;
Igor A. Narkevich – https://orcid.org/0000-0002-5483-6626.

Received: 02.10.2025 **Accepted:** 22.10.2025 **Published:** 24.10.2025

Abstract

Introduction. Gene therapy is actively developing through the use of mRNA agents for the treatment and prevention of various diseases. To manifest a therapeutic effect, it is necessary to deliver mRNA to target cells and induce the synthesis of target proteins. Key challenges include developing safe and efficient delivery systems. The critical quality attributes for lipid nanoparticles are average particle size, polydispersity index, and ζ potential.

Aim. To study and optimize the assembly conditions of lipid nanoparticles to control their basic characteristics.

Materials and methods. Ionizable lipid heptadecan-9yl(Z)-N-((4-dimethylamino)butyl)thio)carbonyl)-N-(2-(non-2-en-1-yloxy)-2-oxoethyl)glycinate (IL) and helper lipids – dipalmitoylglierophosphate (DPPC), cholesterol, and a-(3"-[1,2-di (myristyloxy) propanoxy]carbonylamino}propyl)-w-methoxypolyoxyethylene (DMG-PEG2000). Solvents: absolute alcohol, purified water. Buffer solutions: acetate buffer solution (pH 4.5), phosphate buffer solution (pH 7.4). Equipment: microfluidic installation Dolomite (Dolomite Microfluidics, Великобритания), Y-shaped polymer microfluidic chip with passive micromixer type "tesla coil", Nanosizer Zeta Pro nanoscale particle analyzer (LLC "Microtrack", Russia).

Results and discussion. The study examined the effects of TFR and FRR parameters on LNF properties. Characteristics such as hydrodynamic diameter (Z-average), average particle diameter (D50), polydispersity index (PDI) and ζ potential were analyzed. The study confirms that with increasing FRR, the average hydrodynamic and median particle sizes decrease. Increasing TFR also decreases Z-average and D50 through hydrodynamic focusing, but at TFR = 3200 µl/min, particle size increases due to decreased nanoemulsion stability and fine particle aggregation. The study did not reveal a direct relationship between FRR and PDI. Nanoemulsions with FRRs of 1 : 3 and 1 : 4 showed the greatest homogeneity. As TFR increases, the polydispersity of the nanoparticles decreases. In the study, the dependence of the ζ potential of lipid nanoparticles on the estimated process parameters was not found. However, as TFR increases, the ζ potential tends to increase.

Conclusion. In the study, the conditions for assembling lipid nanoparticles (LNP) using the microfluidic method were optimized. Mathematical models are proposed to control characteristics of nanoparticles. Optimal conditions for producing LNP: FRR = 1 : 3; 1 : 4; TFR 2000 to 3000 µL/min. If FRR = 1 : 5 and/or TFR > 3000 µL/min are used, the values may be outside the optimal range, which requires additional risk assessment.

Keywords: lipid nanoparticles, critical quality attributes, microfluidic method

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. Yuliya M. Kotsur, Sergey D. Malkov, Kseniya O. Zarifi, Konstantin A. Gusev and Denis N. Maimistov participated in the planning and implementation of experimental work. Elena V. Flisyuk, Igor A. Narkevich participated in the discussion of the results. All authors contributed to the paper.

Funding. The study was supported by grant No. 24-15-20026 from the Russian Science Foundation and the St. Petersburg Science Foundation, https://rscf.ru/project/24-15-20026/.

For citation: Kotsur Yu. M., Malkov S. D., Zarifi K. O., Gusev K. A., Maimistov D. N., Flisyuk E. V., Narkevich I. A. Optimisation of technological parameters for production of lipid nanoparticles for delivery of mRNA. *Drug development & registration*. 2025;14(4). (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2195

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из широко изучаемых областей генной терапии является применение мРНК-агентов для лечения и профилактики различных заболеваний. Для достижения терапевтического эффекта мРНК необходимо достигнуть клеток-мишеней и вызвать продукцию достаточного количества целевых белков. Обеспечение целенаправленной доставки мРНК, а также защита генотерапевтического агента от воздействия организма является важной задачей при разработке новых генотерапевтических лекарственных препаратов и требует создания безопасных и эффективных систем доставки [1].

Наиболее перспективными наноносителями, помимо вирусных векторов, являются липидные наночастицы (ЛНЧ), которые позволяют молекулам мРНК преодолевать биологические барьеры и защищают от воздействия внешних факторов, например нуклеаз. ЛНЧ способны осуществлять целенаправленную доставку терапевтических агентов в клетки-мишени с последующей ее интернализацией. Различные модификации, например включение ПЭГ-липидов, дополнительно позволяют снизить распознавание наноносителей мРНК иммунными клетками и клиренс при почечной фильтрации [2].

В настоящее время существуют разные способы получения ЛНЧ. Традиционными методами получения считаются: метод Бангхэма, метод инжекции растворителя, метод удаления детергента, обратнофазовое испарение и метод множественных/двойных эмульсий. К современным относятся микрофлюидные методы, сублимационная сушка, а также применение сверхкритических жидкостей [3].

Микрофлюидика – это технология управления потоками жидкости в каналах размером в десятки микрометров, при которой небольшие объемы жидкостей быстро смешиваются в микроканале, образуя наноразмерные везикулы с настраиваемой и воспроизводимой структурой, которые можно адаптировать для доставки лекарств [4]. Использование микрофлюидной технологии позволяет осуществлять получение наночастиц с помощью непрерывного процесса производства, используя только один тип оборудования. Данные преимущества в совокупности с возможностью контролировать критические показатели получаемых наночастиц за счет изменения параметров процесса открывают широкие возможности для оптимизации и масштабирования технологии, а также обеспечения устойчивого поведения наночастиц в процессе производства [4].

Несмотря на возросший интерес к использованию наноразмерных носителей в терапии различных заболеваний, технологические аспекты получения наночастиц при помощи микрофлюидных технологий остаются недостаточно изученными. Ряд исследователей освещает данный вопрос в научных работах, так, например, аналогичное исследование было проведено для нескольких ионизируемых липидов в разных композициях [5, 6]. Однако состав липидных смесей предполагает различия в условиях технологического процесса, что обуславливает необходимость проведения таких исследований для каждой новой композиции, которая будет использована в качестве носителя генотерапевтического лекарственного средства.

В ряде работ транслируются результаты изучения физико-химических свойств ЛНЧ для уже выбранных условий процесса, при этом порядок выбора и подробное изучение влияния технологических условий на свойства получаемых частиц не приводится [7, 8].

Данная проблема наиболее актуальна для новых методов получения наночастиц, в частности для микрофлюидного метода. Достижение и обеспечение оптимальных значений критических показателей качества (КПК) при разработке наноразмерных носителей оказывает значительное влияние на эффективность и безопасность лекарственных препаратов на их основе. Для ЛНЧ такими показателями являются средний размер частиц ≤300 нм, индекс полидисперсности (PDI) ≤0,3 и значение ζ-потенциала ≥|30| мВ [9].

Цель исследования: изучение и оптимизация условий сборки липидных наночастиц для управления их основными характеристиками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы ионизируемый липид гептадекан-9ил(Z)-N-((4-диметиламино)бутил)тио)карбонил)-N-(2-(нон-2-ен-1-илокси)-2-оксоэтил)глицинат (ИЛ) и хелперные липиды – дипальмитоилгли-

церофосфат (DPPC), холестерол и а-(3'-[1,2-ди(миристилокси)пропанокси]карбониламино}пропил)-w-метоксиполиоксиэтилен (DMG-PEG2000) (ShoChem Co., Ltd., Китай). Для приготовления липидной смеси ионизируемый и хелперные липиды растворяли в абсолютном спирте и смешивали в мольном соотношении 50:10:38,5:1,5 (ИЛ:DPPC:холестерин:DMG-PEG2000 соответственно). Соотношения липидов выбраны в качестве экспериментальных на основании данных литературы. В качестве компонентов водной фазы были использованы ацетатный буферный раствор (pH 4,5) и вода очищенная. Для нейтрализации pH получаемой наноэмульсии в приемник добавляли 100 мкл фосфатного буферного раствора (pH 7,4). В качестве липидной фазы использовали приготовленную ранее липидную смесь с концентрацией 4 мкг/мкл [14].

Для получения ЛНЧ микрофлюидным методом была использована микрофлюидная установка Dolomite (Dolomite Microfluidics, Великобритания). Смешивание жидких фаз проводилось на Y-образном полимерном микрофлюидном чипе с пассивным микромиксером типа «катушка Тесла».

Для оценки влияния параметров процесса на КПК при получении ЛНЧ использовали соотношения скоростей потоков (ССП, FRR) липидной и водной фаз 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 и следующие общие скорости потока (ОСП, TFR): 1200, 1700, 2200, 2700 и 3200 мкл/мин. Полученные ЛНЧ диализировали в течение 1 ч в фосфатном буферном растворе (pH = 7,4), затем образцы разбавляли до концентрации липидной фазы 0,3–0,4 мкг/мкл и анализировали по показателям «размер частиц» и PDI, ζ-потенциал. КПК оценивали с использованием анализатора наноразмерных частиц Nanosizer Zeta Pro (ООО «Микротрак», Россия). Для полученных данных рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение по каждому КПК, выборка составляла не менее 6 значений.

Построение математической регрессионной модели проводили с помощью Google Colab.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными преимуществами микрофлюидного метода являются высокая воспроизводимость от серии к серии и возможность проводить настройку параметров процесса таким образом, чтобы регулировать определенные показатели ЛНЧ [3]. В данном исследовании изучалось влияние критических показателей процесса (КПП), таких как ОСП и ССП, на критические показатели качества (КПК) ЛНЧ, а именно: гидродинамический размер частиц (Z-average), медианные значения размера частиц (D50), индекс полидисперсности (ИПД, PDI) и ζ-потенциал.

Полученные результаты по показателям Z-average и D50 представлены в таблицах 1 и 2.

Согласно литературным данным, ССП оказывает значительное влияние на размер наночастиц [5, 10]. Результаты исследования подтверждают, что для ЛНЧ, полученных микрофлюидным методом, характерно снижение среднего гидродинамического и медианного размера частиц при увеличении ССП. Аномаль-

Таблица 1. Изменение гидродинамического размера частиц (нм) в зависимости от ОСП (мкл/мин) и ССП

Table 1. Z-average variation (nm) by TFR (µl/min) and FRR

ОСП TFR / ССП FRR	1200	1700	2200	2700	3200
1:1	160,63 ± 42,45	195,55 ± 12,79	180,95 ± 7,03	154,22 ± 7,41	167,33 ± 5,81
1:2	4586,68 ± 1802,39	632,93 ± 41,73	849,15 ± 338,86	441,75 ± 116,16	683,80 ± 30,13
1:3	456,08 ± 15,50	123,13 ± 3,43	171,67 ± 5,09	180,18 ± 6,29	184,68 ± 4,32
1:4	157,77 ± 17,04	168,25 ± 6,90	201,10 ± 11,26	146,97 ± 8,17	141,32 ± 3,74
1:5	211,27 ± 72,10	214,90 ± 97,98	161,42 ± 13,22	223,68 ± 8,80	182,07 ± 23,40

Таблица 2. Изменение медианного значения размера частиц (нм) в зависимости от ОСП (мкл/мин) и ССП

Table 2. D50 Variation (нм) by TFR (µl/min) and FRR

ОСП TFR / ССП FRR	1200	1700	2200	2700	3200
1:1	133,47 ± 17,24	186,03 ± 20,06	166,15 ± 11,03	134,47 ± 18,48	147,82 ± 13,80
1:2	198,62 ± 29,43	528,53 ± 107,96	299,87 ± 48,51	288,38 ± 59,28	767,73 ± 249,55
1:3	420,03 ± 47,33	125,13 ± 9,12	174,18 ± 8,72	177,37 ± 10,66	187,70 ± 14,52
1:4	149,17 ± 16,89	167,73 ± 11,43	160,28 ± 7,48	161,20 ± 19,11	138,32 ± 10,38
1:5	175,03 ± 37,10	169,73 ± 22,88	154,88 ± 19,39	203,73 ± 31,13	156,02 ± 34,63

ные значения, полученные при ССП = 1 : 2, могут быть объяснены нестабильностью наноэмульсии и неполным смешением фаз. Помимо этого, полученные данные демонстрируют, что увеличение ОСП также приводят к уменьшению значений гидродинамического размера частиц и медианного значения размера за счет усиления эффекта гидродинамической фокусировки потока. При этом по достижении значения ОСП = 3200 мкл/мин наблюдается увеличение размера получаемых ЛНЧ. Предполагается, что это может быть связано с уменьшением стабильности наноэмульсии за счет образования более мелкой дисперсии и агрегацией более мелких частиц.

Литературные данные указывают на то, что ССП также оказывает влияние и на значение ИПД, отражающее однородность распределения получаемых ЛНЧ по размерам [5, 10]. Тем не менее в нашем исследовании не было обнаружено зависимости между значениями ССП и ИПД. Однако при значениях ССП 1 : 3 и 1 : 4 получаемые наноэмульсии характеризовались наибольшей однородностью распределения. Также было обнаружено, что при увеличении ОСП наблюдается снижение полидисперсности образующихся ЛНЧ.

Результаты измерений по показателю ИПД представлены в таблице 3.

Контроль значений ζ-потенциала является важной задачей при разработке ЛНЧ, поскольку данный КПК влияет на проникновение частицы в клетку за счет электростатического взаимодействия [11]. Отрицательный ζ-потенциал затрудняет трансфекцию ЛНЧ из-за одноименного поверхностного заряда мембраны клеток, однако высокие положительные значения приводят к возникновению цитотоксичности у получаемых частиц. Согласно литературным данным, значение ζ-потенциала при получении ЛНЧ в большей степени зависит от молярного содержания заряженных липидов в составе [12, 13]. Однако в данном исследовании больший интерес представляет оценка влияния технологических параметров на данный КПК.

По результатам исследования зависимость ζ-потенциала от оцениваемых параметров процесса не была обнаружена, однако при повышении ОСП наблюдается тенденция к увеличению ζ-потенциала образовавшихся ЛНЧ, что может указывать на формирование более устойчивых частиц. Важно отметить, что большинство полученных значений не превышает ±30 мВ, что ставит под сомнение долгосрочную коллоидную стабильность наночастиц, однако при этом может способствовать лучшему проникновению наночастиц в исследованиях *in vitro* (таблица 4).

Таким образом, было сформировано проектное поле оптимизации процесса получения с учетом влияния на характеристики образующихся ЛНЧ. Для достижения оптимальных значений КПК рекомендуется использовать ССП = 1 : 3 или 1 : 4 в сочетании с ОСП от 2700 до 3000 мкл/мин.

Для предсказания влияния оцениваемых параметров процесса на КПК за пределами проектного поля на основе полученных данных были построены ли-

Таблица 3. Изменение ИПД в зависимости от ОСП (мкл/мин) и ССП

Table 3. PDI change by TFR (μl/min) and FRR

ОСП TFR / ССП FRR	1200	1700	2200	2700	3200
1 : 1	0,287 ± 0,087	0,254 ± 0,037	0,181 ± 0,021	0,152 ± 0,045	0,175 ± 0,045
1 : 2	0,412 ± 0,058	0,250 ± 0,074	0,328 ± 0,009	0,361 ± 0,018	0,194 ± 0,103
1 : 3	0,088 ± 0,096	0,091 ± 0,014	0,090 ± 0,009	0,088 ± 0,018	0,095 ± 0,024
1 : 4	0,091 ± 0,080	0,115 ± 0,018	0,234 ± 0,037	0,165 ± 0,014	0,086 ± 0,021
1 : 5	0,300 ± 0,063	0,315 ± 0,058	0,264 ± 0,020	0,313 ± 0,018	0,294 ± 0,045

Таблица 4. Изменение ζ-потенциала (мВ) в зависимости от ОСП (мкл/мин) и ССП

Table 4. Change in ζ potential (mV) depending on TFR () and FRR

ОСП TFR / ССП FRR	1200	1700	2200	2700	3200
1 : 1	2,45 ± 2,97	–3,22 ± 7,06	–0,867 ± 12,79	–4,63 ± 7,97	13,68 ± 9,01
1 : 2	–3,05 ± 19,76	8,57 ± 13,39	16,07 ± 12,37	3,58 ± 15,94	12,55 ± 1,14
1 : 3	12,73 ± 9,26	24,28 ± 62,92	9,58 ± 2,41	14,92 ± 6,95	18,25 ± 14,99
1 : 4	14,82 ± 6,92	10,82 ± 6,48	13,33 ± 9,51	9,15 ± 5,61	8,65 ± 4,30
1 : 5	–0,67 ± 5,93	–2,67 ± 7,95	0,90 ± 6,03	–2,73 ± 6,32	–3,77 ± 4,15

нейные регрессионные математические модели зависимости рассматриваемых КПК от настраиваемых параметров процесса получения ЛНЧ микрофлюидным методом (1–3).

$$\text{Z-average} = 1925{,}7 - 139{,}9\ \text{FRR} - 0{,}5\ \text{TFR}, \quad (1)$$

$$\text{D50} = 290{,}3 - 12{,}8\ \text{FRR} - 0{,}02\ \text{TFR}, \quad (2)$$

$$\text{PDI} = 0{,}260 - 2{,}648\ \text{TFR}. \quad (3)$$

Графическое отображение полученных регрессионных моделей представлено на рисунках 1–3.

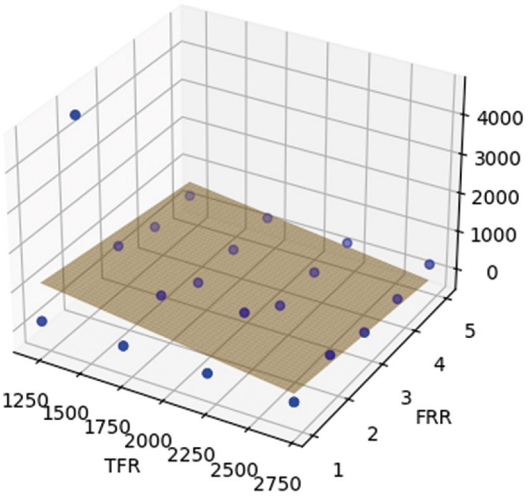

Рисунок 1. Графическая модель зависимости гидродинамического размера частиц от общей скорости потока и соотношения скоростей потоков

Figure 1. Graphical model of hydrodynamic particle size dependence on total flow rate and flow rate ratio

Анализ линейных регрессионных моделей показал, что для составления полной картины влияния ОСП и ССП на КПК ЛНЧ необходимо построение более сложных математических моделей. Кроме того, затруднена оценка совместного влияния ОСП и ССП, поскольку оказываемые ими эффекты сильно коррелируют друг с другом и могут приводить к возникновению ошибок. Однако данные регрессионные модели способствуют пониманию общих закономерностей, возникающих при изменении параметров процесса при получении ЛНЧ с использованием микрофлюидного метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведенного исследования были изучены и оптимизированы условия сборки липидных наночастиц с использованием микрофлюидного метода, а также предложены математические модели для управления их основными характеристиками и прогнозирования поведения наночастиц при изменении

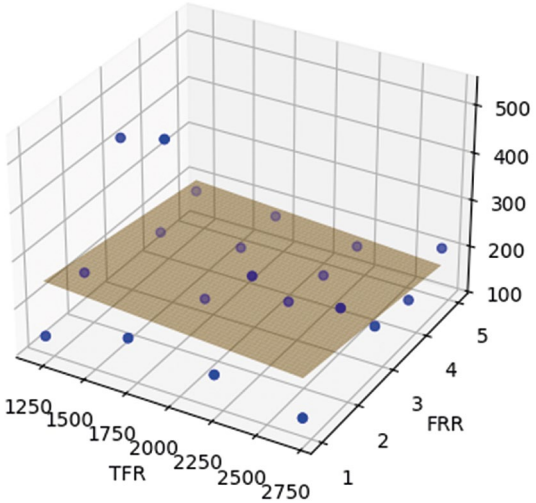

Рисунок 2. Графическая модель зависимости медианного размера частиц от общей скорости потока и соотношения скоростей потоков

Figure 2. Graphical model of median size dependence on total flow rate and flow rate ratio

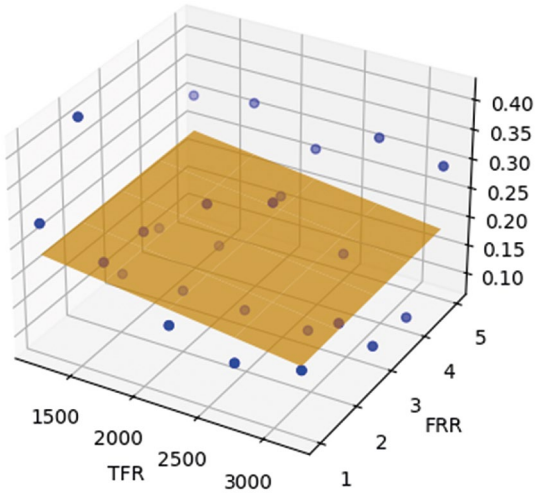

Рисунок 3. Графическая модель зависимости индекса полидисперсности от общей скорости потока и соотношения скоростей потоков

Figure 3. Graphical model of polydispersity index dependence on total flow rate and flow rate ratio

параметров процесса. Условиями получения ЛНЧ, позволяющими достигать целевых значений КПК, являются сочетания ССП = 1:3; 1:4 и ОСП от 2000 до 3000 мкл/мин. В случае использования при получении ЛНЧ ССП = 1:5 и/или ОСП > 3000 мкл/мин увеличивается вероятность выхода показателей за пределы оптимального диапазона КПК образующихся наноносителей, что требует дополнительной оценки рисков и мониторинга при разработке.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hou X., Zaks T., Langer R. Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nature Reviews Materials*. 2021;6:1078–1094. DOI: 10.1038/s41578-021-00358-0.
2. Zhu X., Tao W., Liu D., Wu J., Guo Z., Ji X., Bharwani Z., Zhao L., Zhao X., Farokhzad O. C., Shi J. Surface De-PEGylation Controls Nanoparticle-Mediated siRNA Delivery *In Vitro* and *In Vivo*. *Theranostics*. 2017;7(7):1990–2002. DOI: 10.7150/thno.18136.
3. Осочук С. С., Коцур Ю. М., Пожарицкая О. Н., Флисюк Е. В., Смехова И. Е., Малков С. Д., Зарифи К. О., Титович И. А., Красова Е. К., Шиков А. Н. Липосомы – метаболически активные транспортные системы лекарственных средств: классификация, составные компоненты, способы изготовления и стабилизации. Часть 1. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):60–77. DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1867. [Osochuk S. S., Kotsur Yu. M., Pozharitskaya O. N., Flisyuk E. V., Smekhova I. E., Malkov S. D., Zarifi K. O., Titovich I. A., Krasova E. K., Shikov A. N. Liposomes – metabolically active drug transport systems: classification, components, preparation methods, and stabilization. Part 1. *Drug development & registration*. 2024;13(4):60–77. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1867.]
4. Osouli-Bostanabad K., Pulig S., Serrano D. R., Bucchi A., Halbert G., Lalatsa A. Microfluidic Manufacture of Lipid-Based Nanomedicines. *Pharmaceutics*. 2022;14(9):1940. DOI: 10.3390/pharmaceutics14091940.
5. Roces C. B., Lou G., Jain N., Abraham S., Thomas A., Halber G. W., Perrie Y. Manufacturing Consideration for the Development of Lipid Nanoparticles Using Microfluidics. *Pharmaceutics*. 2020;12(11):1095. DOI: 10.3390/pharmaceutics12111095.
6. Ripoll M., Martin E., Enot M., Robbe O., Rapisarda C., Nicolai M.-C., Deliot A., Tabeling P., Authelin J.-R., Nakach M., Wils P. Optimal self-assembly of lipid nanoparticles (LNP) in a ring micromicser. *Scientific Reports*. 2022;12:9483. DOI: 10.1038/s41598-022-13112-5.
7. Guimaraes P. P. G., Zhang R., Spektor R., Tan M., Chung A., Billingsley M. M., El-Mayta R., Riley R. S., Wang L., Wilson J. M., Mitchell M. J. Ionizable Lipid Nanoparticles Encapsulating Barcoded mRNA for Accelerated in Vivo Delivery Screening. *Journal of Controlled Release*. 2019;316;404–417. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.10.028.
8. Palanki R., Han E. L., Murray A. M., Maganti R., Tang S., Swingle K. L., Kim D., Yamagata H., Safford H. C., Mrksich K., Peranteau W. H., Mitchell M. J. Optimized microfluidic formulation and organic excipients for improved lipid nanoparticlemediated genome editing. *Lab on a Chip*. 2024;24:3790–3801. DOI: 10.1039/D4LC00283K.
9. Hidayat A. F., Wardhana Y. W., Suwendar S., Mohammed A. F. A., Mahmoud S. A., Elamin K. M., Wathoni N. A Review on QbD-Driven Optimization of Lipid Nanoparticles for Oral Drug Delivery: From Framework to Formulation. *International Journal of Nanomedicine*. 2025;20:8611–8651. DOI: 10.2147/IJN.S534137.
10. Gimondi S., Ferreira H., Reis R. L., Neves N. M. Microfluidic Devices: A Tool for Nanoparticle Synthesis and Performance Evaluation. *ACS Nano*. 2023;17(15):14205–14228. DOI: 10.1021/acsnano.3c01117.
11. Nel A. E., Mädler L., Velegol D., Xia T., Hoek E. M. V., Somasundaran P., Klaessig F., Castranova V., Thompson M. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nature Materials*. 2009;8(7):543–557. DOI: 10.1038/nmat2442.
12. Smith M. C., Crist R. M., Clogston J. D., McNeil S. E. Zeta potential: a case study of cationic, anionic, and neutral liposomes. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2017;409(24):5779–5787. DOI: 10.1007/s00216-017-0527-z.
13. Ефремова У. А., Чугунова П. А., Поникаровская Е. С., Тернинко И. И. Подходы к контролю качества носителей лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(3):108–122. DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-3-2075. [Efremova U. A., Chugunova P. A., Ponikarovskaya E. S., Terninko I. I. Approaches to quality control of drug carriers. *Drug development & registration*. 2025;14(3):108–122. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-3-2075.]
14. Schoenmaker L., Witzigmann D., Kulkarni J. A., Verbeke R., Kersten G., Jiskoot W., Crommelin D. J. A. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;601:120586. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.20586.