

Микроиглы в офтальмологии: минимально инвазивная альтернатива традиционным методам (Обзор литературы)

АВТОРЫ

Э. Хмеди¹, К.О. Семенов², И.А. Зернов², А.З. Дикинов², Д.А. Гараева³, К.А. Холкина⁴, Е.Д. Тиханович⁴, А.А. Ловушкина⁵, Э.Р. Гумерова⁴, К.А. Лиликов⁶, А.П. Фомина⁶, В.Е. Колосова⁷, Т.И. Мещерякова⁸, А.С. Бакалдин⁹, С.Д. Лазарева⁵

ОРГАНИЗАЦИИ

- ¹Первый Московский государственный медицинский университет им. акад. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
³ООО «Стоматологическая клиника «АРТ-стом», Набережные Челны, Российская Федерация
⁴Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация
⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Российская Федерация
⁶Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация
⁷Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация
⁸Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-На-Дону, Российская Федерация
⁹Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Современные методы доставки лекарственных средств в офтальмологии ограничены анатомо-физиологическими барьерами глаза, что снижает биодоступность препаратов и требует частых инвазивных вмешательств. Одним из наиболее перспективных направлений решения этих проблем являются микроиглы — инновационные системы, обеспечивающие таргетированную, минимально инвазивную и эффективную доставку лекарств в структуры глаза. В обзоре рассмотрены основные типы микроигл (полюе, растворяющиеся и с покрытием), их конструктивные особенности, механизмы действия, преимущества и ограничения. Описаны пути их введения в ткани глаза, включая роговицу, склеру и супрахориоидальное пространство, что позволяет выбрать оптимальную зону для терапии заболеваний переднего и заднего сегментов. Особое внимание уделено технологическим аспектам — методам производства (MEMS, 3D-печать, лазерная абляция), покрытия, стерилизации и механической валидации. Обзор охватывает широкий спектр *in vitro* и *in vivo* исследований, подтверждающих способность микроигл обеспечивать пролонгированное высвобождение препаратов, снижать риск системных побочных эффектов и повышать приверженность пациентов к терапии. Показано, что растворяющиеся и полюе микроиглы обладают высокой перспективностью при лечении глаукомы, кератита, макулярной дегенерации,

инфекционных и воспалительных заболеваний глаза. Рассматриваются также комбинированные платформы, объединяющие микроиглы с наночастицами и гидрогелями, расширяющие спектр возможных применений. Таким образом, микроиглы представляют собой революционную платформу в офтальмологии, способную значительно повысить эффективность фармакотерапии и улучшить качество жизни пациентов. Дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию конструкции, биосовместимости и контроля высвобождения, являются ключевыми для их клинического внедрения.

Ключевые слова: микроиглы; офтальмология; доставка лекарств; биодоступность; минимально инвазивные технологии; полые микроиглы; растворяющиеся микроиглы; офтальмологическая фармакотерапия.

Microneedles in Ophthalmology: A Minimally Invasive Alternative to Traditional Methods (Review)

AUTHORS

Emin Khmedi¹, Kirill O. Sementsov², Ilya A. Zernov², Amir Z. Dikinov², Dinara A. Garaeva³, Ksenia A. Kholkina⁴, Elizaveta D. Tikhanovich⁴, Anastasia A. Lovushkina⁵, Elvira R. Gumerova⁴, Kirill A. Lilikov⁶, Anastasia P. Fomina⁶, Valeria E. Kolosova⁷, Tatyana I. Mesheryakova⁸, Aleksey S. Bakaldin⁹, Svetlana D. Lazareva⁵

ORGANIZATIONS

¹First Moscow State Medical University named after Academician I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

³Dental Clinic ART-stom LLC, Naberezhnye Chelny, Russian Federation

⁴Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁵N.I. Pirogov Russian national research medical university (Pirogov university), Moscow, Russian Federation

⁶Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁷Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

⁸Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁹Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

ABSTRACT

Modern methods of drug delivery in ophthalmology are significantly limited by the anatomical and physiological barriers of the eye, leading to low bioavailability of medications and necessitating frequent invasive procedures. One of the most promising approaches to overcome these challenges is the use of microneedles—innovative systems that enable targeted, minimally invasive, and efficient delivery of drugs into ocular tissues. This review examines the main types of microneedles (hollow, dissolving, and coated), their structural features, mechanisms of action, advantages, and limitations. Various administration routes are discussed, including the cornea, sclera, and suprachoroidal space,

allowing for precise treatment of both anterior and posterior segment diseases.

Special attention is given to technological aspects such as manufacturing methods (MEMS, 3D printing, laser ablation), coating techniques, sterilization protocols, and mechanical validation. The review covers a wide range of in vitro and in vivo studies confirming the ability of microneedles to ensure prolonged drug release, reduce systemic side effects, and improve patient compliance. Dissolving and hollow microneedles, in particular, demonstrate high potential in treating glaucoma, keratitis, macular degeneration, and infectious or inflammatory eye diseases. The development of combined platforms integrating microneedles with nanoparticles and hydrogels further broadens the scope of therapeutic applications. Thus, microneedles represent a revolutionary platform in ophthalmology, offering the potential to significantly enhance the efficacy of pharmacotherapy and improve patients' quality of life. Further research aimed at optimizing microneedle design, improving biocompatibility, and developing controlled-release systems will be critical for their successful clinical implementation.

Keywords: *microneedles; ophthalmology; drug delivery; bioavailability; minimally invasive technologies; hollow microneedles; dissolving microneedles; ophthalmic pharmacotherapy.*

ВВЕДЕНИЕ

Человеческий глаз — высокоспециализированный сенсорный орган с анатомией, оптимизирующей оптические и биомеханические свойства (средний диаметр 23–24 мм) [1]. Он делится на передний (около трети объема глазного яблока) и задний сегменты [2–4]. Передний включает роговицу, конъюнктиву, переднюю камеру, радужку, хрусталик, водянистую влагу и ресничное тело [2,3]; задний — стекловидное тело, сетчатку, пигментный эпителий, сосудистую оболочку, склеру и зрительный нерв [4].

Офтальмопатологии поражают оба сегмента: заболевания переднего сегмента (катаракта, увеит, глаукома и др.) обычно реже приводят к полной потере зрения, но осложняются ограниченной доступностью препаратов из-за анатомо-физиологических барьеров [5–7]. Патологии заднего сегмента сопряжены с высоким риском потери зрения и трудностями лечения из-за необходимости инвазивных методов введения [8–10]. Для решения этих проблем разрабатываются инновационные системы доставки, обеспечивающие точное и пролонгированное воздействие [11,12].

Существуют различные пути введения препаратов: субконъюнктивальный, субтеноновый, ретробульбарный, интравитреальный, внутрикамерный и системный [13]. Наиболее распространено местное введение (капли, мази), охватывающее до 90 % рынка из-за простоты применения [7,14]. Однако его ограничивает низкая биодоступность, обусловленная анатомическими барьерами [15,16]: только около 5 % дозы достигает заднего сегмента, что стимулирует поиск новых методов доставки [17].

Проблемой местной терапии остаётся достижение терапевтических концентраций в заднем сегменте [18,19]. Альтернативы — системная терапия, периокулярные и интравитреальные инъекции, каждая с ограничениями [20–23]. Интравитреальное введение эффективно, но сопряжено с рисками (ретиальные отслоения, инфекции) и необходимостью регулярных процедур [20,21]. Перспективным считается транссклеральное введение, которое, обходя часть барьеров, остаётся ограниченным факторами, такими как васкуляризация и лимфоток [24].

Современные разработки включают липосомы, наночастицы, наносуспензии, наномицеллы, гидрогели, контактные линзы, имплантаты и микроиглы [25–28], что

повышает эффективность терапии, минимизирует инвазивность и улучшает удобство применения.

Микроиглы как инновационный метод доставки лекарственных средств в офтальмологии

Развитие технологий доставки офтальмологических препаратов направлено на преодоление анатомо-физиологических барьеров глаза и повышение эффективности терапии. Одним из перспективных направлений являются микроиглы, изначально разработанные для трансдермального введения [29–31], позднее применённые в сердечно-сосудистой хирургии [32] и офтальмологии [33,34]. Сегодня микроиглы рассматриваются как минимально инвазивный метод целенаправленной доставки с высокой биодоступностью и улучшенной приверженностью пациентов [35,36], хотя эта технология остаётся сравнительно новой и требует дальнейшей оптимизации [5,37].

Глазные микроиглы адаптированы под анатомию глаза и применяются индивидуально или в составе устройств для точечного введения. Основные области применения включают роговицу (доставка в передний сегмент, минуя слезную плёнку) и склеру/супрахориоидальное пространство (доставка в задний сегмент) [38]. Выбор области введения зависит от необходимости преодоления барьеров, таких как эпителий роговицы, гемато-ретиальный барьер и склера.

Преимущества микроигл — минимальная инвазивность и безопасная альтернатива традиционным методам [39]. В отличие от глазных капель с низкой биодоступностью, микроиглы обеспечивают прямое проникновение лекарства, уменьшая потери препарата, системные побочные эффекты и продлевая действие [40,41]. По сравнению с интравитреальными инъекциями микроиглы:

- не требуют глубокого проникновения в стекловидное тело, снижая риски эндофтальмита и других осложнений [38,42];
- позволяют доставлять препарат через супрахориоидальное пространство для целенаправленного накопления [38,42];
- сокращают частоту введений благодаря пролонгированной биодоступности [38,42].

Микроиглы также применяются в трансдермальной и трансмукозной доставке, однако их офтальмологическое применение требует доработки параметров (длина, диаметр, материал) для повышения эффективности и безопасности. Перспективно создание биодеградируемых микроигл, способных обеспечивать длительное высвобождение препарата без удаления устройства, что особенно актуально при терапии хронических заболеваний (макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, глаукома).

Дальнейшее развитие микроигл открывает новые возможности в лечении заболеваний переднего и заднего сегментов глаза, делая эту технологию одной из наиболее перспективных в офтальмологии.

Типы микроигл для офтальмологического применения

Микроиглы, используемые в офтальмологии, различаются по конструкции и механизму действия, что позволяет адаптировать их для конкретных терапевтических целей. В настоящее время выделяют три основных типа микроигл: полимерные с покрытием (Solid Coated Microneedles), полые (Hollow Microneedles) и растворяющиеся полимерные микроиглы (Dissolving Polymeric Microneedles). Каждая из этих разновидностей обладает уникальными свойствами, преимуществами и ограничениями, определяющими их клиническое применение. В таблице 1 приведены основные характеристики микроигл, используемых в офтальмологической практике.

Таблица 1. Основные характеристики микроигл, используемых в офтальмологической практике.

Тип микроиглы	Характеристика	Преимущества	Ограничения
---------------	----------------	--------------	-------------

<p>Полимерная микроигла с покрытием (<i>Solid Coated Microneedle</i>)</p>	<p>Покрыта слоем лекарственного вещества, которое растворяется при контакте с тканями глаза.</p>	<p>Минимально инвазивный метод, контролируемое высвобождение препарата.</p>	<p>Ограниченный объем доставки лекарства, возможны сложности с адгезией покрытия.</p>
<p>Полая микроигла (<i>Hollow Microneedle</i>)</p>	<p>Имеет внутренний канал для введения лекарственного раствора.</p>	<p>Обеспечивает точную дозировку жидких препаратов, подходит для регулируемого введения лекарственных средств.</p>	<p>Требует точного контроля дозирования и давления подачи препарата.</p>
<p>Растворяющаяся полимерная микроигла (<i>Dissolving Polymeric Microneedle</i>)</p>	<p>Полностью растворяется после введения, высвобождая лекарственное средство.</p>	<p>Не требует удаления, снижает риск механического повреждения тканей, пролонгированное высвобождение препарата.</p>	<p>Скорость растворения может варьироваться, требуется биосовместимость материалов с глазными тканями.</p>

Полимерные микроиглы с покрытием (Coated Microneedles)

Полимерные микроиглы с покрытием — инновационная технология офтальмологической доставки, обеспечивающая минимально инвазивное введение препаратов. Они проникают в роговицу или склеру, быстро растворяют покрытие и высвобождают лекарственное вещество, создавая микронные каналы для точного поступления препарата [43]. Ранее применялись нержавеющая сталь и кремний, но их жесткость, небиodeградируемость и сложность производства ограничивали использование, повышая риск воспалений и повреждений тканей [44]. Разработка биосовместимых полимерных покрытий позволила снизить риски и обеспечить быстрое высвобождение лекарства [44].

Преимущества микроигл с покрытием: высокая точность дозирования, минимальная инвазивность и локальное высвобождение препарата. Ограничения — малый объем доставки, необходимость улучшения адгезии покрытия и дальнейшие исследования по биосовместимости.

Y.S. Kim и соавт. сравнили интрастромальную доставку бевацизумаба с использованием покрытых микроигл с традиционными методами. Использовались стальные микроиглы длиной 400 мкм с бевацизумабом и специальный аппликатор для точного введения. Моделью служили кролики с индуцированной роговичной неоваскуляризацией. Метод показал меньше побочных эффектов и обеспечил таргетную доставку препарата, позволяя использовать меньшие дозы по сравнению с

местной терапией [45].

H.B. Song и соавт. разработали микроигльчатую ручку с пружинным механизмом для контролируемого введения 140-мкм микроигл. В экспериментах на мышцах устройство успешно доставляло родаминовый краситель в глубокие слои стромы роговицы, обеспечивая таргетированное и безопасное введение по сравнению с традиционными шприцами и иглами 30G [33].

Эти исследования подтверждают потенциал микроигл с покрытием для лечения роговичных заболеваний. Дальнейшее развитие технологии — создание новых биосовместимых покрытий и улучшение методов введения — откроет новые возможности для прецизионной и безопасной офтальмологической терапии.

Полые микроиглы (Hollow Microneedles)

Полые микроиглы — миниатюрные иглы с внутренним каналом для целенаправленного введения жидких препаратов (включая наночастицы и микрочастицы) в глазные ткани. Они изготавливаются из боросиликатных микропипеток или биodeградируемых полимеров, что делает их универсальными для офтальмологии, однако хрупкость остаётся серьёзной проблемой [46,47]. Основой их производства служит метод вытягивания микропипеток, формирующий канал для подачи лекарства после введения иглы [48]. Особенно перспективны они при лечении глаукомы, позволяя достигать супрациллиарного распределения препарата [48].

J.S. Jiang и соавт. показали, что боросиликатные микроиглы проникают в склеру и при частичном извлечении на 200–350 мкм обеспечивают введение 10–35 мкл жидкости без значительных колебаний давления; распространение наночастиц ограничивается коллагеном и гликозаминогликанами [49]. S.R. Patel и соавт. успешно применили микроиглы длиной 800–1000 мкм для введения растворов, микро- и наночастиц в супрахориоидальное пространство глаз кроликов, свиней и человека, обеспечив контролируемую инфузию при 250–300 кПа [50].

S.Y. Lee и соавт. разработали “башенную” микроиглу с меньшим диаметром, что снижало обратный отток препарата и дозу, необходимую для достижения эффекта (пример: введение фенилэфрина) [51]. R.R.S. Thakur и соавт. применили полые микроиглы для внутрисклерального имплантата на основе гидрогелей, показав влияние концентрации гидрогеля на загрузку лекарства, силу инъекции и пролонгированное высвобождение [52].

Для лечения заднего увеита В.С. Gilger и соавт. использовали супрахориоидальное введение триамцинолона ацетонида у свиней, показав эффективное снижение воспаления без токсичности или повышения внутриглазного давления [53]. В офтальмохирургии К. Kadonosono и соавт. ввели с помощью стальной микроиглы 10 мкл раствора при окклюзии сетчаточной вены, улучшив зрение, а позже применили микроиглы для введения tPA при субмакулярных кровоизлияниях, снизив осложнения [54,55].

S.Y. Yiu и соавт. успешно использовали полые микроиглы для супрахориоидального введения AAV у приматов, обеспечив экспрессию терапевтических белков в сетчатке в течение трёх месяцев [56]. S. Gade и соавт. создали термочувствительный гидрогель на основе поли(N-изопропилакриламида) с хитозаном, обеспечив пролонгированное высвобождение препарата в течение месяца [57].

Полые микроиглы — перспективный инструмент для лечения глаукомы, увеита, макулярной дегенерации, сосудистых патологий сетчатки и для генной терапии. Дальнейшие исследования направлены на повышение прочности микроигл, оптимизацию дозирования и изучение их долгосрочного воздействия на глазные ткани.

Растворяющиеся полимерные микроиглы (Dissolving Polymeric Microneedles)

Растворяющиеся полимерные микроиглы являются инновационной технологией, направленной на оптимизацию доставки лекарственных средств в глазные ткани. Они позволяют преодолеть ограничения традиционных твердых и

полых микроигл, устраняя сложности, связанные с производством, применением, инфузией и точностью доставки [1]. В отличие от других типов микроигл, растворяющиеся конструкции обеспечивают более высокую совместимость с глазными тканями и могут быть изготовлены из биосовместимых и биоразлагаемых полимеров, что делает их перспективным инструментом для таргетной офтальмологической терапии.

Механизм их действия заключается в наложении микроигльчатого пластыря на глазные структуры, после чего иглы растворяются, высвобождая лекарственное вещество в целевые ткани [58]. Производство растворяющихся микроигл включает несколько этапов: создание формы из биоразлагаемого полидиметилсилоксана (PDMS), заполнение формы полимерным раствором с лекарственным веществом, а затем сушка и формирование микроигл [59].

Исследования подтверждают эффективность данной технологии. R.R. Thakur и соавт. разработали систему внутрисклеральной доставки препаратов с использованием быстрорастворяющихся микроигл, загруженных флуоресцеином и декстраном. Результаты показали, что 87% массы микроиглы растворяется менее чем за 3 минуты, а проникновение препарата через склеру увеличивалось на 60%, что подтверждает перспективность этого метода для введения макромолекулярных лекарств [1].

Другие ученые представили методику глазного пластыря с отсоединяемыми микроиглами, которые после проникновения в ткани превращаются в микро-резервуары для лекарств. Двухслойная структура микроиглы обеспечивала двухфазное высвобождение препарата, что позволило достичь 90%-го уменьшения площади неоваскуляризации в модели патологии роговицы [46].

Разрабатываются также пролонгированные системы доставки, например, самофиксирующиеся микроиглы из поливинилового спирта (PVA), предложенные M. Amer и соавт. Их длина 1500 мкм, а специальная межмолекулярная структура позволяет устойчиво удерживаться в глазных тканях, обеспечивая длительное высвобождение препарата [36].

В офтальмологической фармакотерапии K. Saraswathy и соавт. предложили гидрогелевые микроиглы на основе гиалуроновой кислоты, которые содержат моксифлоксацин и обеспечивают его высвобождение в течение 7 дней, что делает их перспективным инструментом для пролонгированного лечения глазных инфекций [60].

Другие исследования сосредоточены на ускоренном высвобождении препаратов. S.H. Variya и соавт. создали растворяющиеся микроиглы с пористой структурой, которые моментально растворяются в глазных тканях и применимы для лечения глаукомы и кератита [44].

Перспективным направлением является разработка офтальмологических пластырей, аналогичных контактными линзами, с интегрированными растворяющимися микроиглами. В таких системах использовался пилокарпин, который демонстрировал улучшенную биодоступность по сравнению с традиционными глазными каплями [61].

Технология двухслойных микроигл, загруженных наночастицами, позволяет пролонгировано высвобождать белковые препараты в течение двух месяцев. Это открывает новые возможности для лечения хронических сосудистых заболеваний сетчатки [62].

В рамках исследований A.A. Albadr и соавт. растворяющиеся микроиглы применялись для доставки амфотерицина В, что обеспечило полное устранение инфекции *Candida Albicans* в течение 48 часов [63].

P. Suriyaamorn и соавт. представили микроиглы из гиалуроновой кислоты, которые увеличивали проницаемость флуоресцеина через склеру на 52% за 24 часа, а их полное растворение происходило за 2 минуты [64].

Другие исследования сфокусированы на лечении грибковых инфекций. Разработаны двухслойные растворяющиеся микроиглы с флуконазолом, которые

проникали глубоко в глазные ткани и обеспечивали высвобождение препарата в течение 3 месяцев [65].

Впервые были предложены фотореактивные гидрогелевые микроигльчатые массивы, которые фиксировались в глазных тканях и автоматически удалялись при воздействии света, что существенно упрощает процесс введения лекарств [66].

Еще одной инновацией стали двухслойные растворяющиеся микроиглы для доставки белковых препаратов в задний сегмент глаза, что делает их перспективным решением для лечения хронических сосудистых заболеваний сетчатки [67].

Растворяющиеся полимерные микроиглы являются прорывной технологией офтальмологической доставки лекарственных средств, сочетая высокую эффективность, безопасность и минимальную инвазивность. Широкий спектр применения, включающий лечение глаукомы, кератита, макулярной дегенерации и глазных инфекций, делает их перспективным направлением в фармакотерапии заболеваний глаз.

Производство офтальмологических микроигл

Современные прецизионные технологии существенно усовершенствовали производство офтальмологических микроигл. Разработка новых материалов и методов обработки критически важна для обеспечения безопасности, эффективности и биосовместимости микроигл, применяемых для доставки лекарств в структуры глаза. Исследовательские институты и фармацевтические компании разрабатывают микроиглы, соответствующие строгим требованиям: сохранение активности препаратов, контролируемое или быстрое высвобождение и достаточная механическая прочность для проникновения в глазные ткани [44,68].

Изначально использовалось боросиликатное стекло, но его хрупкость и склонность к разрушению ограничили применение в офтальмологии [49]. Впоследствии внимание сосредоточилось на биосовместимых металлах и полимерах с повышенной прочностью, гибкостью и контролируемой биодegradацией.

Материалы для офтальмологических микроигл

Металлические микроиглы обеспечивают высокую механическую прочность и стабильность, но при этом их использование связано с необходимостью утилизации биологических отходов и возможными рисками биосовместимости. К таким материалам относятся:

- Нержавеющая сталь – один из наиболее распространенных материалов, обладающий прочностью и устойчивостью к коррозии, но требующий дополнительной обработки перед применением [30,54].
- Никель – применяется в некоторых конструкциях микроигл, но требует осторожности из-за возможной токсичности и ограниченной биосовместимости [69].
- Комбинированные металлические микроиглы – обеспечивают повышенную прочность и сниженный риск поломки, но требуют сложной технологии производства [58,70,71].

В отличие от металлических, полимерные микроиглы обладают высокой биосовместимостью и гибкостью, что делает их идеальными для контролируемого высвобождения препаратов. Среди наиболее перспективных полимеров выделяются:

- PLGA (сополимер молочной и гликолевой кислот) – применяется для биодegradируемых микроигл, обеспечивающих пролонгированное высвобождение лекарств [62].
- PVA (поливиниловый спирт) – используется в растворяющихся микроиглах, отличается быстрой биодegradацией и высокой биосовместимостью [33,36,61].
- PVP (поливинилпирролидон) – активно применяется в быстрорастворяющихся микроиглах, обеспечивая эффективную доставку гидрофильных препаратов [1,61,62].

- Полксамер – используется для создания гидрогелевых микроигл, позволяющих контролировать высвобождение активного вещества [52].

Особое место среди материалов занимает гиалуроновая кислота, которая широко применяется для создания растворяющихся микроигл. Она отличается высокой биосовместимостью, способностью проникать в глазные ткани и естественной биодegradацией, что делает ее идеальной для использования в офтальмологии [46,60, 64, 72].

Современные методы производства микроигл

Создание микроигл требует высокой точности, воспроизводимости и прочности, что привело к разработке новых технологий производства. Среди наиболее перспективных методов выделяются:

- Литье под давлением – позволяет изготавливать полимерные микроиглы в большом количестве, обеспечивая точность и стабильность параметров.
- Фотолитография и микроэлектромеханические системы (MEMS) – применяются для создания наноструктурированных металлических и кремниевых микроигл, что повышает их точность и биосовместимость.
- 3D-печать и лазерная абляция – используются для производства индивидуализированных микроигл, позволяя гибко изменять форму и размер конструкции.

Методы производства офтальмологических микроигл

Современные методы изготовления позволяют создавать офтальмологические микроиглы с высокой точностью, прочностью и биосовместимостью. В зависимости от типа микроигл (полые, покрытые, растворяющиеся) используются различные технологии производства, каждая из которых обладает уникальными преимуществами. Ниже рассмотрены ключевые методы, применяемые в современной офтальмологии.

Микроэлектромеханические системы (MEMS)

Технология MEMS (Microelectromechanical Systems) активно применяется для создания полых и покрытых микроигл, а также матриц для формования растворяющихся микроигл. Данный метод включает несколько этапов: осаждение, структурирование и травление материалов. При производстве сложных трехмерных структур используются различия в селективности травления между слоями материалов, что позволяет формировать точные микроразмерные структуры. В начальной стадии на кремниевую подложку наносят покрытие толщиной от нескольких нанометров до 100 мкм методом химического или физического осаждения из паровой фазы. Затем проводится литографическое структурирование, при котором двумерный шаблон с фотомаски переносится на подложку с фоточувствительным покрытием. Чаще всего в качестве подложки используются кремниевые пластины, а процесс структурирования выполняется с помощью радиационного источника и фотолитографического метода [73].

Лазерная резка

Лазерная резка широко применяется для создания металлических микроигл, включая полые конструкции. Данный метод включает:

- 3D-лазерную резку [74];
- Лазерную абляцию;
- Электроосаждение и химическое осаждение металлов на формы микроигл.

Процесс изготовления покрытых микроигл включает вырезание титана или нержавеющей стали инфракрасным лазером, после чего конструкция подвергается термообработке, шлифовке и полировке. Компьютерное моделирование позволяет точно контролировать форму, геометрию и размеры микроигл. После лазерной резки микроиглы выгибаются в вертикальное положение, затем проходят этапы

электрополировки, промывки и сушки, что улучшает их механические свойства и уменьшает толщину игл [75].

Лазерная абляция

Данный метод применяется для работы с металлами, используя импульсный лазер, который нагревает и расширяет металл, формируя массивы микроигл. Однако лазерная абляция образует плазму из электронов и ионов, что делает сложным процесс точного синтеза микроигл [73].

Метод микроформования (Micro-molding)

Производство растворяющихся микроигл часто осуществляется путем заливки жидкой полимерной композиции в предварительно подготовленную форму. В качестве основы формы используется кремниевый пластинчатый субстрат, который подвергается окислению при 1000 °С. Затем с помощью литографии создается геометрия игл, проводится ионное реактивное травление и осаждение защитного покрытия. Полимерный раствор заливается в формы, а затем проводится вакуумная обработка для удаления воздушных включений. После высушивания при комнатной температуре микроиглы извлекаются из формы [76,77].

Метод распыления (Atomized Spraying)

Этот метод решает проблему массового производства растворяющихся микроигл, исключая сложности, связанные с поверхностным натяжением и вязкостью жидкостей. Распыленная смесь полимерного раствора подается через форсунку вместе с воздухом и заполняет формы из полидиметилсилоксана (PDMS). После сушки в течение 2 часов при 25°С формируются горизонтальные или многослойные микроиглы с высокой воспроизводимостью [73].

Метод воздушного вытягивания капель (Droplet-born air blowing method)

Данный метод исключает воздействие тепла и ультрафиолетового излучения, что позволяет сохранять активность фармакологических веществ. Полимерная капля вытягивается в форму микроиглы с помощью воздушного потока, затем оставшаяся влага испаряется, а капля затвердевает в форме микроиглы. Этот метод позволяет создавать структуры при комнатной температуре, что особенно важно для биоактивных препаратов [78].

Метод вытягивания микропипеток (Pulling pipettes)

Этот метод применяется эксклюзивно для производства полых стеклянных микроигл. Он включает нагревание боросиликатного стекла в микропипеточном вытягивателе, после чего проводится огневая полировка и фасетирование. Данный метод позволяет формировать тонкостенные полые иглы, которые могут доставлять миллилитры раствора в глаз, что делает их менее инвазивной альтернативой традиционным иглам [79,80].

3D-печать

Современные 3D-принтеры позволяют создавать сложные геометрические структуры микроигл и формы для их отливки. Процесс начинается с моделирования в системе автоматизированного проектирования (CAD), преобразования в формат STL и послойной печати. В зависимости от используемой технологии 3D-печати применяются:

- Моделирование наплавлением (FDM);
- Стереолитография (SLA);
- Цифровая обработка света (DLP);
- Двухфотонная полимеризация (TPP) [81,82].

Этот метод открывает новые перспективы для кастомизации микроигл, особенно при создании индивидуальных лекарственных форм.

Методы нанесения покрытия на микроиглы

Для обеспечения быстрого высвобождения лекарственного средства

микроиглы покрываются фармацевтическим активным слоем. Методы покрытия могут различаться:

- Локальное покрытие только стержня микроиглы, что минимизирует потерю препарата.
- Полное покрытие стержня и основания, что обеспечивает равномерное высвобождение.

Выбор метода покрытия микроигл зависит от нескольких факторов:

1. Качество покрытия – важен контроль толщины слоя.
2. Повторяемость метода – обеспечение однородности и стабильности дозировки.
3. Контроль высвобождения препарата – предотвращение потери активного вещества.

Недостатками технологии покрытия являются:

- Неравномерность нанесения покрытия, что может приводить к непредсказуемым дозам препарата.
- Проблемы с устойчивостью покрытия, что может привести к потере препарата перед введением [73,83].

Современные технологии производства микроигл охватывают широкий спектр методов, включая фотолитографию, лазерную обработку, литье, 3D-печать и микроформование. Эти методы позволяют адаптировать дизайн микроигл под конкретные офтальмологические задачи, обеспечивая высокую точность дозирования, биосовместимость и механическую прочность. В дальнейшем разработка более эффективных методов нанесения покрытий и автоматизированных производственных линий позволит значительно расширить клиническое применение микроигл в офтальмологии.

Методы стерилизации офтальмологических микроигл

Стерилизация является ключевым этапом в производстве офтальмологических микроигл, поскольку любые загрязнения могут привести к развитию инфекций при введении препаратов в ткани глаза. В офтальмологической фармакологии используются различные методы стерилизации, включая автоклавирование, фильтрацию, гамма-облучение, обработку газообразным оксидом этилена, высокогидростатическое давление, формальдегид, газовую плазму и другие способы обработки [84].

Для устранения эндотоксинов, которые могут вызывать воспалительные реакции, применяются следующие методы:

- Ультрафильтрация и обратный осмос для удаления микрочастиц и бактериальных загрязнений.
- Двухфазное разделение и аффинная хроматография для очистки лекарственных средств.
- Дистилляция и адсорбция для удаления загрязняющих примесей.
- Окисление и обработка плазмой для разрушения патогенных микроорганизмов.
- Гидролиз кислотами и щелочами для инактивации биологических загрязнений.
- Термическая стерилизация (влажное и сухое тепло) для уничтожения микроорганизмов на микроиглах и упаковке.

Однако выбор метода стерилизации должен учитывать влияние обработки на физико-химические свойства микроигл. Некоторые процедуры могут изменять структуру материалов, снижать стабильность активных веществ или приводить к агрегации частиц, что негативно сказывается на безопасности и эффективности

микроигл.

Оптимизация стерилизации офтальмологических микроигл

Так как разные типы микроигл (полые, покрытые, растворяющиеся) обладают разными физическими и химическими характеристиками, для них необходимо подбирать индивидуальные методы стерилизации.

- Фильтрация – минимально влияет на состав препаратов и используется, если формула позволяет восстановление стерилизованного препарата.
- Ультрафиолетовое (UV) облучение – не влияет на высвобождение лекарственного вещества, но может изменять физико-химические характеристики микроигл.
- Автоклавирование – вызывает агрегацию частиц, что может ухудшать биодоступность препарата.
- Формальдегид, оксид этилена и газовая плазма – не рекомендуются из-за ограниченных исследований их воздействия на микроиглы.
- Оксид этилена – вызывает значительное разрушение частиц, что делает его нежелательным для стерилизации офтальмологических микроигл.

Так как универсального метода стерилизации, подходящего для всех типов микроигл, не существует, небольшие различия в конструкции микроигл могут приводить к различным результатам стерилизации.

Критерии выбора метода стерилизации

Выбранная методика должна обеспечивать стерильность препарата, сохраняя стабильность активного вещества и физико-химические свойства микроигл. После стерилизации необходимо проводить контроль качества, включая:

- Тестирование токсичности для исключения побочных эффектов.
- Функциональное тестирование для проверки механических характеристик микроигл.
- Анализ стабильности для выявления химической деградации микроигл и препаратов в течение срока хранения [85].

Таким образом, процесс стерилизации офтальмологических микроигл требует детального изучения и оптимизации с учетом типа материала, лекарственного вещества и метода производства. Это необходимо для обеспечения максимальной безопасности, эффективности и стабильности микроигл в клиническом применении.

Характеризация офтальмологических микроигл

Развитие технологий микроигл привело к революционному подходу в доставке лекарственных средств, обеспечивая минимально инвазивное и эффективное введение препаратов в ткани глаза. Однако для их успешного клинического применения крайне важно гарантировать безопасность и эффективность микроигольчатых платформ. Это требует проведения комплексной характеристики, направленной на оценку механической прочности, устойчивости к внешним нагрузкам и эффективности проникновения в глазные структуры.

С учетом того, что микроиглы подвергаются силам, возникающим при введении и извлечении, они должны обладать достаточной прочностью и гибкостью, чтобы не разрушаться в процессе использования. В последние годы активно разрабатываются методы оценки структурной целостности микроигл, глубины их проникновения, механической устойчивости и профиля создаваемых отверстий, что позволяет прогнозировать их поведение при контакте с биологическими тканями.

Механическая характеристика микроигл

Проектирование микроигл начинается с выбора критически важных параметров, таких как длина иглы, ширина основания и расстояние между иглами. Эти характеристики определяют глубину проникновения, прочность конструкции и эффективность доставки препарата [86]. После изготовления оптическая и

сканирующая электронная микроскопия (SEM) используются для проверки финальных размеров, формы и гладкости поверхности, а также исключения агрегации лекарственных веществ.

Тесты на разрушаемость

Оценка прочности микроигл включает прикладывание возрастающей механической нагрузки до момента разрушения. Это позволяет определить:

- Предельную нагрузку, при которой происходит поломка.
- Жесткость и гибкость микроиглы.
- Способность материала выдерживать физиологические нагрузки в условиях глазного применения.

Офтальмологические микроиглы требуют более точной формы наконечника и высокой механической прочности, чем кожные аналоги, чтобы снизить риск повреждения тканей [60,61].

Тесты на осевую нагрузку

Этот тест оценивает устойчивость микроигл к осевой и поперечной нагрузке. Прикладываемая сила регистрируется в зависимости от деформации, после чего анализируется момент резкого падения нагрузки, указывающий на разрушение структуры микроиглы [87].

В ходе эксперимента:

- Массив микроигл прижимается к металлической поверхности, имитируя физиологическую нагрузку.
- Регистрация данных позволяет определить пороговое значение нагрузки, необходимой для разрушения иглы.
- Анализ с помощью микроскопии позволяет определить точку разрушения конструкции [62,64,88].

Тест на поперечное разрушение

Этот метод предназначен для оценки прочности микроигл при боковом смещении. Он может проводиться как для отдельной иглы, так и для ряда микроигл. Главным ограничением является необходимость точного ручного позиционирования образцов, что может приводить к вариативности результатов [60,61,89].

Тест на гибкость

При использовании микроигольчатых пластырей важно, чтобы основание не ломалось во время нанесения. Для проверки прочности основание микроигольчатой платформы размещают между алюминиевыми блоками и подвергают механическому воздействию. По характеру излома и степени деформации определяется гибкость основания, что критически важно для адаптации к поверхности глаза [60,61,89].

Тест на силу проникновения

Для прогнозирования оптимальной длины микроигл измеряется сила, необходимая для их введения в глазные ткани.

Методы анализа проникновения включают:

- Конфокальную лазерную сканирующую микроскопию – позволяет измерить глубину микроотверстий после прокола.
- Оптическую когерентную томографию – дает возможность без инвазивно определить диаметр микроотверстий.
- Компьютерную томографию с рентгеновской трансмиссией – создает 3D-модель микроигл для анализа их геометрии [1, 90].

Физическая характеристика микроигл

Физические параметры микроигл играют ключевую роль в их клиническом применении. Для оценки размера, формы, поверхности и точности доставки препарата применяются:

- Оптическая микроскопия – для визуального осмотра.
- Сканирующая электронная микроскопия (SEM) – для анализа деталей структуры поверхности.
- Стерео-микроскопия – используется для изучения морфологии и текстуры поверхности [63].

Дополнительно:

- Анализ формы капли и угла смачивания (*Drop Shape Analysis*) позволяет изучить поверхностные свойства материала и взаимодействие с лекарственным веществом [91].
- Флуоресцентная микроскопия помогает определить расположение активного вещества в микроигле (наконечник, стержень или основание).
- Фурье-спектроскопия используется для анализа молекулярного состава и стабильности покрытия микроиглы [92].

Исследования раздражения и восстановления глазных тканей

При использовании офтальмологических микроигл возможно временное покраснение и отек, особенно при применении растворяющихся и покрытых микроигл.

Исследования безопасности включают:

- Оптический анализ поверхности глаза до и после введения микроигл.
- Микроскопическое сравнение изменений в тканях после процедуры.
- Оценку скорости восстановления тканей для прогнозирования риска длительных повреждений [1, 93].

Оценка офтальмологических микроигл требует комплексного подхода, включающего оценку механической прочности, геометрических характеристик, биосовместимости и безопасности.

- Механические тесты позволяют определить прочность конструкции и оптимальные параметры длины и гибкости иглы.
- Физическая характеристика микроигл помогает оптимизировать форму, распределение лекарственного вещества и взаимодействие с тканями.
- Исследования безопасности позволяют определить риск раздражения глазных тканей и скорость восстановления после применения микроигл.

Развитие новых методов стандартизации тестов поможет ускорить клиническое внедрение офтальмологических микроигл, обеспечивая их эффективность и безопасность для пациентов.

Исследования проницаемости офтальмологических микроигл

Одним из ключевых этапов оценки эффективности офтальмологических микроигл является изучение проницаемости лекарственных веществ через глазные ткани. Этот процесс определяет способность микроигл обеспечивать целенаправленную доставку препаратов, их биодоступность и распределение внутри глаза. Для этого используются два основных подхода: *in vitro* исследования на моделях тканей и *in vivo* эксперименты на животных.

In vitro исследования проницаемости

Лабораторные (*in vitro*) исследования позволяют изучить механизм транспорта лекарственного вещества через глазные ткани, что особенно важно на ранних этапах разработки микроигольчатых платформ. В большинстве случаев применяют диффузионные камеры, состоящие из донорного и рецепторного отсеков, разделенных биологической мембраной.

1. В донорную камеру вводится лекарственное вещество, которое начинает проникать через мембрану.

2. В рецепторной камере анализируется концентрация вещества методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, что позволяет количественно оценить скорость транспорта [94].

3. После проникновения препарата в глазные ткани проводят экстракционный анализ, позволяющий определить степень его распределения внутри модели глаза [1,63,94].

Этот метод позволяет сравнить различные конструкции микроигл, оценить влияние физических свойств микроигл на их проницаемость и оптимизировать состав лекарственного средства для офтальмологического применения.

In vivo исследования проницаемости

Исследования на животных моделях (*in vivo*) позволяют оценить реальное поведение лекарственных веществ в глазных структурах, их абсорбцию, проникновение и выведение. При выборе модели учитываются размер, эластичность и анатомические особенности глаза, поскольку они напрямую влияют на результаты тестирования.

Наиболее часто используемые животные модели:

- Глаз свиньи – является оптимальной моделью, так как по размеру и строению наиболее схож с человеческим глазом.
- Глаз крысы – используется в предварительных исследованиях, поскольку эта модель менее затратна, хотя имеет морфологические различия с глазом человека [1,95].

Исследования *in vivo* позволяют не только оценить эффективность микроигл, но и определить возможные побочные эффекты, такие как воспаление или раздражение тканей.

Проблемы в офтальмологической доставке лекарств

Доставка лекарственных средств в глаз сталкивается с анатомическими и физиологическими барьерами, которые существенно ограничивают эффективность терапии. Эти барьеры различаются в зависимости от переднего или заднего сегмента глаза, что требует индивидуального подхода к разработке лекарственных форм.

Барьеры переднего сегмента глаза

- Препорнеальная слезная пленка: Содержит ферменты, пептиды и белки, которые могут разрушать лекарственные молекулы или связывать их, снижая эффективность [96]. Обладает быстрым обменом, что приводит к вымыванию препарата в течение нескольких минут после введения.
- Роговица: Представляет собой непроницаемый барьер для гидрофильных молекул и крупных соединений, ограничивая их транспорт в передний сегмент глаза [97].
- Конъюнктивa: Обладает богатой капиллярной сетью, что может способствовать системному всасыванию препаратов и снижению их концентрации в тканях глаза [98].

Барьеры заднего сегмента глаза

- Склера: Имеет высокое содержание воды, что облегчает проникновение гидрофильных молекул, но затрудняет транспорт липофильных препаратов [99].
- Сосудистая оболочка (хориоидея): Снабжает сетчатку питательными веществами и кислородом, но с возрастом её кровоснабжение ухудшается, что снижает эффективность доставки лекарств.
- Гемато-ретиальный барьер: Состоит из пигментного эпителия сетчатки и эндотелиальных клеток капилляров, ограничивающих проникновение

крупных молекул [100].

- Внутренняя мембрана сетчатки: Содержит структурные белки, которые могут ограничивать диффузию лекарств, особенно крупных молекул [101].

Офтальмологические микроиглы представляют собой перспективное решение для преодоления анатомических и физиологических барьеров глаза, однако их эффективность зависит от правильного выбора материала, длины игл и механических характеристик.

Ключевые вызовы, требующие дальнейших исследований

- Оптимизация конструкции микроигл для наилучшего проникновения в ткани глаза.
- Улучшение методов стерилизации и покрытия для повышения стабильности препаратов.
- Разработка новых биосовместимых материалов с контролируемым высвобождением лекарственных средств.
- Комбинированные подходы, объединяющие микроиглы, нанотехнологии и биологические методы доставки.

Будущие перспективы включают стандартизацию характеристик микроигл и внедрение новых технологий контроля проницаемости, что позволит повысить безопасность и эффективность офтальмологической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение проблем барьеров глаза и недостатков традиционных методов доставки лекарств остаётся сложной задачей. Классические формы, такие как глазные капли и системные препараты, обладают низкой проницаемостью и требуют частых внутриглазных инъекций, что связано с рисками осложнений, низкой биодоступностью и дискомфортом.

Микроигольные системы открыли новые возможности в офтальмологии, позволяя преодолевать физиологические барьеры глаза и повышать точность доставки. Благодаря микронному размеру и минимальной инвазивности, микроиглы обеспечивают контролируемое высвобождение препарата прямо в целевые ткани, снижая системные побочные эффекты и улучшая биодоступность.

Различные типы микроигл (полые, растворяющиеся полимерные, с покрытием) показали высокую эффективность при лечении глаукомы, пигментного ретинита и других заболеваний сетчатки. Применение материалов (боросиликатное стекло, нержавеющая сталь, инженерные полимеры) и современных производственных методов (MEMS, 3D-печать) расширило возможности этих платформ.

Тем не менее технология микроигл нуждается в доработках: необходимо улучшить биосовместимость материалов, методы стерилизации, механическую прочность и стандартизацию характеристик. Также требуется развитие новых способов нанесения лекарственных веществ для повышения эффективности.

Будущее микроигольной терапии связано с комбинированными платформами, объединяющими наночастицы, биodeградируемые полимеры и системы пролонгированного высвобождения, что обеспечит более длительный терапевтический эффект и повысит комфорт пациентов.

Таким образом, микроиглы стали революционным инструментом в офтальмологии, повышая эффективность лечения и качество жизни пациентов. Однако дальнейшие исследования и совершенствование технологий необходимы для полного раскрытия их потенциала и интеграции в клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1) ВКЛАД АВТОРОВ / AUTHOR CONTRIBUTIONS

Вклад авторов. Э. Хмеди — концептуализация, методология, написание черновика, проверка литературных источников, редактирование; К.О. Семенцов — литературный анализ, проверка первоисточников, редактирование текста; И.А. Зернов — литературный поиск, визуализация, участие в составлении таблиц; А.З. Дикинов — литературный анализ, подготовка материалов разделов, участие в редактировании; Д.А. Гараева — проверка достоверности данных, структурирование рукописи, редактирование; К.А. Холкина — поиск литературы, участие в написании разделов о растворяющихся микроиглах; Е.Д. Тиханович — аналитическая работа с литературой, подготовка текстов, участие в редактуре; А.А. Ловушкина — разработка иллюстративного материала, оформление библиографического списка; Э.Р. Гумерова — проверка библиографических ссылок, подготовка графических элементов; К.А. Лиликов — оформление технической части рукописи, верификация данных, литературный поиск; А.П. Фомина — участие в написании раздела по стерилизации и механическим тестам микроигл; В.Е. Колосова — структурирование текста, проверка терминологии, стилистическая правка; Т.И. Мещерякова — обзор данных *in vitro* и *in vivo* исследований, аналитическая работа; А.С. Бакалдин — подготовка введения и заключения, редактирование ключевых разделов; С.Д. Лазарева — общая редактура текста, финальное форматирование, контроль соответствия требованиям журнала.

Authors contribution. E. Khmedi — conceptualization, methodology, drafting the manuscript, literature review, editing; K.O. Sementsov — literature analysis, source verification, text editing; I.A. Zernov — literature search, visualization, table preparation; A.Z. Dikinov — literature analysis, drafting of sections, manuscript editing; D.A. Garaeva — data validation, manuscript structuring, editing; K.A. Kholkina — literature search, contribution to sections on dissolving microneedles; E.D. Tikhanyovich — literature analysis, text preparation, editing; A.A. Lovushkina — development of illustrative material, reference list formatting; E.R. Gumerova — reference verification, preparation of graphical content; K.A. Lilikov — technical formatting of the manuscript, data verification, literature search; A.P. Fomina — contribution to the section on sterilization and mechanical testing of microneedles; V.E. Kolosova — text structuring, terminology verification, stylistic editing; T.I. Mesheryakova — review of *in vitro* and *in vivo* data, analytical contribution; A.S. Bakaldin — preparation of introduction and conclusion, editing of key sections; S.D. Lazareva — general manuscript editing, final formatting, compliance check with journal requirements.

2) БЛАГОДАРНОСТИ / ACKNOWLEDGMENTS

-

3) ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА / ETHICS APPROVAL

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА НЕ ТРЕБУЕТСЯ Т.К. СТАТЬЯ ЯВЛЯЕТСЯ ОБЗОРОМ ЛИТЕРАТУРЫ.

4) СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ / CONSENT FOR PUBLICATION

Неприменимо

5) ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ / FUNDING SOURCES

Источники финансирования. Отсутствуют.

6) РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ / DISCLOSURE OF INTEREST

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

7) Оригинальность / STATEMENT OF ORIGINALITY

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей статьи авторы не использовали ранее полученные и опубликованные сведения (данные, текст, иллюстрации).

8) Доступ к данным / DATA AVAILABILITY STATEMENT

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, представлены в статье.

9) Генеративный искусственный интеллект / GENERATIVE AI USE STATEMENT

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

10) РАССМОТРЕНИЕ И РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ / PROVENANCE AND PEER-REVIEW

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Thakur RR, Tekko IA, Al-Shammari F, et al. Rapidly dissolving polymeric microneedles for minimally invasive intraocular drug delivery. *Drug Deliv Transl Res.* 2016;6(6):800–815. doi: 10.1007/s13346-016-0332-9 EDN: EZULHS
2. Gupta P, Yadav KS. Applications of microneedles in delivering drugs for various ocular diseases. *Life Sci.* 2019;237:116907. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116907
3. Lee K, Goudie MJ, Tebon P, et al. Non-transdermal microneedles for advanced drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;165–166:41–59. doi: 10.1016/j.addr.2019.11.010 EDN: JECJNU
4. Kurysheva N, Sharova G. Anatomical and topographical characteristics of the eye in the early stages of primary angle closure disease. *National Journal Glaucoma.* 2023;22(1):42–53. doi: 10.53432/2078-4104-2023-22-1-42-53 EDN: HUHDRQ
5. Thakur Singh RR, Tekko I, McAvoy K, et al. Minimally invasive microneedles for ocular drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(4):525–537. doi: 10.1080/17425247.2016.1218460

6. Ivanova E, Alam NM, Prusky GT, Sagdullaev BT. Blood-retina barrier failure and vision loss in neuron-specific degeneration. *JCI Insight*. 2019;5(8):e126747. doi: 10.1172/jci.insight.126747
7. Kuroyedov AV, Brzhesky VV, Krinitsyna EA. Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 1). *Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(2):83–95. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95 EDN: JLJHCG
8. Zhang X, Wang Y, Chi J, Zhao Y. Smart microneedles for therapy and diagnosis. *Research (Wash D C)*. 2020;2020:7462915. doi: 10.34133/2020/7462915 EDN: VJNHPF
9. Huang D, Chen YS, Rupenthal ID. Overcoming ocular drug delivery barriers through the use of physical forces. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;126:96–112. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.008 EDN: YEMAPR
10. Gorantla S, Rapalli VK, Waghule T, et al. Nanocarriers for ocular drug delivery: current status and translational opportunity. *RSC Adv*. 2020;10(46):27835–27855. doi: 10.1039/d0ra04971a EDN: ZZYYKR
11. Bakhrushina EO, Anurova MN, Demina NB, et al. Ophthalmic drug delivery systems (review). *Drug Dev Regist*. 2021;10(1):57–66. doi: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66 EDN: JIHVJG
12. Mandal A, Pal D, Agrahari V, et al. Ocular delivery of proteins and peptides: challenges and novel formulation approaches. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;126:67–95. doi: 10.1016/j.addr.2018.01.008
13. Bachu RD, Chowdhury P, Al-Saedi ZHF, et al. Ocular drug delivery barriers—role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases. *Pharmaceutics*. 2018;10(1):28. doi: 10.3390/pharmaceutics10010028 EDN: VFBJZS
14. Xu J, Xue Y, Hu G, et al. A comprehensive review on contact lens for ophthalmic drug delivery. *J Control Release*. 2018;281:97–118. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.05.020
15. Janagam DR, Wu L, Lowe TL. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;122:31–64. doi: 10.1016/j.addr.2017.04.001
16. Adelli GR, Balguri SP, Bhagav P, et al. Diclofenac sodium ion exchange resin complex loaded melt cast films for sustained release ocular delivery. *Drug Deliv*. 2017;24(1):370–379. doi: 10.1080/10717544.2016.1256000 EDN: YGEQVI
17. Novack GD. Ophthalmic drug delivery: development and regulatory considerations. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(5):539–543. doi: 10.1038/clpt.2008.297
18. Choi SW, Kim J. Therapeutic contact lenses with polymeric vehicles for ocular drug delivery: a review. *Materials (Basel)*. 2018;11(7):1125. doi: 10.3390/ma11071125

19. Kang-Mieler JJ, Osswald CR, Mieler WF. Advances in ocular drug delivery: emphasis on the posterior segment. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(10):1647–1660. doi: 10.1517/17425247.2014.935338 EDN: UQOLIP
20. Kaji H, Nagai N, Nishizawa M, Abe T. Drug delivery devices for retinal diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;128:148–157. doi: 10.1016/j.addr.2017.07.002
21. Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(3):292–297. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885
22. Maulvi FA, Soni TG, Shah DO. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery. *Drug Deliv.* 2016;23(8):3017–3026. doi: 10.3109/10717544.2016.1138342
23. Morrison PW, Khutoryanskiy VV. Advances in ophthalmic drug delivery. *Ther Deliv.* 2014;5(12):1297–1315. doi: 10.4155/tde.14.75 EDN: YFCVEN
24. Lee SJ, He W, Robinson SB, et al. Evaluation of clearance mechanisms with transscleral drug delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(10):5205–5212. doi: 10.1167/iovs.10-5337
25. Kurz D, Ciulla TA. Novel approaches for retinal drug delivery. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002;15(3):405–410. doi: 10.1016/s0896-1549(02)00034-2
26. Holgado MA, Anguiano-Domínguez A, Martín-Banderas L. Contact lenses as drug-delivery systems: a promising therapeutic tool. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2020;95(1):24–33. doi: 10.1016/j.oftal.2019.07.009 EDN: TPCIWK
27. Adelli GR, Balguri SP, Majumdar S. Effect of cyclodextrins on morphology and barrier characteristics of isolated rabbit corneas. *AAPS PharmSciTech.* 2015;16(5):1220–1226. doi: 10.1208/s12249-015-0315-z
28. Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular drug delivery systems: an overview. *World J Pharmacol.* 2013;2(2):47–64. doi: 10.5497/wjp.v2.i2.47
29. Tuan-Mahmood TM, McCrudden MT, Torrisi BM, et al. Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2013;50(5):623–637. doi: 10.1016/j.ejps.2013.05.005
30. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol.* 2008;26(11):1261–1268. doi: 10.1038/nbt.1504
31. Quinn HL, Kearney MC, Courtenay AJ, et al. The role of microneedles for drug and vaccine delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(11):1769–1780. doi: 10.1517/17425247.2014.938635
32. Lee KJ, Park SH, Lee JY, et al. Perivascular biodegradable microneedle cuff for reduction of neointima formation after vascular injury. *J Control Release.* 2014;192:174–181. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.07.007
33. Song HB, Lee KJ, Seo IH, et al. Impact insertion of transfer-molded microneedle for localized and minimally invasive ocular drug delivery. *J Control Release.* 2015;209:272–279. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.04.041

34. Panda A, Matadh VA, Suresh S, et al. Non-dermal applications of microneedle drug delivery systems. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(1):67–78. doi: 10.1007/s13346-021-00922-9 EDN: OAGKYH
 35. Kang-Mieler JJ, Dosmar E, Liu W, Mieler WF. Extended ocular drug delivery systems for the anterior and posterior segments: biomaterial options and applications. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(5):611–620. doi: 10.1080/17425247.2016.1227785
 36. Amer M, Chen RK. Self-adhesive microneedles with interlocking features for sustained ocular drug delivery. *Macromol Biosci.* 2020;20(6):e2000089. doi: 10.1002/mabi.202000089 EDN: LLLTRJ
 37. Sharma A, Mohan K, Nirankari VS. Management of nontraumatic corneal perforation with tectonic drape patch and cyanoacrylate glue. *Cornea.* 2012;31(4):465–466. doi: 10.1097/ICO.0b013e31821de358
 38. Moffatt K, Wang Y, Raj Singh TR, Donnelly RF. Microneedles for enhanced transdermal and intraocular drug delivery. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;36:14–21. doi: 10.1016/j.coph.2017.07.007
 39. Faizi HS, Nasiri MI, Wu Y, et al. Deferasirox nanosuspension loaded dissolving microneedles for ocular drug delivery. *Int J Pharm.* 2024;664:124614. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124614 EDN: YOQAWZ
 40. Kim HM, Woo SJ. Ocular drug delivery to the retina: current innovations and future perspectives. *Pharmaceutics.* 2021;13(1):108. doi: 10.3390/pharmaceutics13010108 EDN: TGVFQN
41. Ambekar R, Toussaint KC Jr, Wagoner Johnson A. The effect of keratoconus on the structural, mechanical, and optical properties of the cornea. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2011;4(3):223–236. doi: 10.1016/j.jmbbm.2010.09.014
 42. Rzhnevskiy AS, Singh TRR, Donnelly RF, Anissimov YG. Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues. *J Control Release.* 2018;270:184–202. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.11.048 EDN: XXPMPZ
 43. Jiang J, Gill HS, Ghate D, et al. Coated microneedles for drug delivery to the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(9):4038–4043. doi: 10.1167/iovs.07-0066
 44. Bariya SH, Gohel MC, Mehta TA, Sharma OP. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *J Pharm Pharmacol.* 2012;64(1):11–29. doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01369.x
 45. Kim YC, Grossniklaus HE, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Intrastromal delivery of bevacizumab using microneedles to treat corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(11):7376–7386. doi: 10.1167/iovs.14-15257

46. Than A, Liu C, Chang H, et al. Self-implantable double-layered micro-drug-reservoirs for efficient and controlled ocular drug delivery. *Nat Commun.* 2018;9(1):4433. doi: 10.1038/s41467-018-06981-w EDN: CBSGJL
47. Kim YC, Park JH, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64(14):1547–1568. doi: 10.1016/j.addr.2012.04.005
48. Edelhauser HF, Rowe-Rendleman CL, Robinson MR, et al. Ophthalmic drug delivery systems for the treatment of retinal diseases: basic research to clinical applications. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(11):5403–5420. doi: 10.1167/iovs.10-5392
49. Jiang J, Moore JS, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Intrasccleral drug delivery to the eye using hollow microneedles. *Pharm Res.* 2009;26(2):395–403. doi: 10.1007/s11095-008-9756-3 EDN: SUSEFU
50. Patel SR, Lin AS, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Suprachoroidal drug delivery to the back of the eye using hollow microneedles. *Pharm Res.* 2011;28(1):166–176. doi: 10.1007/s11095-010-0271-y EDN: OAIUSJ
51. Lee CY, You YS, Lee SH, Jung H. Tower microneedle minimizes vitreal reflux in intravitreal injection. *Biomed Microdevices.* 2013;15(5):841–848. doi: 10.1007/s10544-013-9771-y
52. Thakur RR, Fallows SJ, McMillan HL, et al. Microneedle-mediated intrasccleral delivery of in situ forming thermoresponsive implants for sustained ocular drug delivery. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(4):584–595. doi: 10.1111/jphp.12152 EDN: SRMZMZ
53. Gilger BC, Abarca EM, Salmon JH, Patel S. Treatment of acute posterior uveitis in a porcine model by injection of triamcinolone acetonide into the suprachoroidal space using microneedles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2483–2492. doi: 10.1167/iovs.13-11747
54. Kadonosono K, Yamane S, Arakawa A, et al. Endovascular cannulation with a microneedle for central retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(6):783–786. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2585
55. Kadonosono K, Arakawa A, Yamane S, et al. Displacement of submacular hemorrhages in age-related macular degeneration with subretinal tissue plasminogen

- activator and air. *Ophthalmology*. 2015;122(1):123–128. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.027
56. Yiu G, Chung SH, Mollhoff IN, et al. Suprachoroidal and subretinal injections of AAV using transscleral microneedles for retinal gene delivery in nonhuman primates. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;16:179–191. doi: 10.1016/j.omtm.2020.01.002 EDN: FLVHXG
57. Gade SS, Pentlavalli S, Mishra D, et al. Injectable depot forming thermoresponsive hydrogel for sustained intrascleral delivery of sunitinib using hollow microneedles. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2022;38(6):433–448. doi: 10.1089/jop.2022.0016
58. Park JH, Allen MG, Prausnitz MR. Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *J Control Release*. 2005;104(1):51–66. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.02.002 EDN: KIPZMT
59. Wang QL, Zhu DD, Chen Y, Guo XD. A fabrication method of microneedle molds with controlled microstructures. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;65:135–142. doi: 10.1016/j.msec.2016.03.097
60. Saraswathy K, Agarwal G, Srivastava A. Hyaluronic acid microneedles-laden collagen cryogel plugs for ocular drug delivery. *J Appl Polym Sci*. 2020;137(42):49285. doi: 10.1002/app.49285 EDN: BNXWKO
61. Roy G, Galigama RD, Thorat VS, et al. Microneedle ocular patch: fabrication, characterization, and ex-vivo evaluation using pilocarpine as model drug. *Drug Dev Ind Pharm*. 2020;46(7):1114–1122. doi: 10.1080/03639045.2020.1776317 EDN: HMNUVO
62. Wu Y, Vora LK, Wang Y, et al. Long-acting nanoparticle-loaded bilayer microneedles for protein delivery to the posterior segment of the eye. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021;165:306–318. doi: 10.1016/j.ejpb.2021.05.022 EDN: IYBIOV
63. Albadr AA, Tekko IA, Vora LK, et al. Rapidly dissolving microneedle patch of amphotericin B for intracorneal fungal infections. *Drug Deliv Transl Res*. 2022;12(4):931–943. doi: 10.1007/s13346-021-01032-2 EDN: JCOCRX
64. Suriyaamporn P, Opanasopit P, Ngawhirunpat T, Rangsimawong W. Computer-aided rational design for optimally Gantrez® S-97 and hyaluronic acid-based dissolving microneedles as a potential ocular delivery system. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2021;61:102319. doi: 10.1016/j.jddst.2020.102319 EDN: WSIBOO

65. Suriyaamporn P, Opanasopit P, Rangsimawong W, Ngawhirunpat T. Optimal design of novel microemulsions-based two-layered dissolving microneedles for delivering fluconazole in treatment of fungal eye infection. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):472. doi: 10.3390/pharmaceutics14030472 EDN: SMPMIO
66. Amer M, Ni X, Xian M, Chen RK. Photo-responsive hydrogel microneedles with interlocking control for easy extraction in sustained ocular drug delivery. *J Eng Sci Med Diagnostics Ther*. 2022;5(1):011001. doi: 10.1115/1.4052627 EDN: SIXHTQ
67. Wu Y, Vora LK, Donnelly RF, Singh TRR. Rapidly dissolving bilayer microneedles enabling minimally invasive and efficient protein delivery to the posterior segment of the eye. *Drug Deliv Transl Res*. 2023;13(8):2142–2158. doi: 10.1007/s13346-022-01190-x EDN: MNBGVZ
68. Ita K. Transdermal delivery of drugs with microneedles-potential and challenges. *Pharmaceutics*. 2015;7(3):90–105. doi: 10.3390/pharmaceutics7030090
69. Lee CY, Ma Y, You YS, et al. Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) antibody via Tower Microneedle. *Biochip J*. 2015;9(3):232–238. doi: 10.1007/s13206-015-9305-9
70. Cheung K, Das DB. Microneedles for drug delivery: trends and progress. *Drug Deliv*. 2016;23(7):2338–2354. doi: 10.3109/10717544.2014.986309
71. Park JH, Allen MG, Prausnitz MR. Polymer microneedles for controlled-release drug delivery. *Pharm Res*. 2006;23(5):1008–1019. doi: 10.1007/s11095-006-0028-9 EDN: TBWERZ
72. Tay JH, Lim YH, Zheng M, et al. Development of hyaluronic acid-silica composites via in situ precipitation for improved penetration efficiency in fast-dissolving microneedle systems. *Acta Biomater*. 2023;172:175–187. doi: 10.1016/j.actbio.2023.10.016 EDN: IMWJYQ
73. Tucak A, Sirbubalo M, Hindija L, et al. Microneedles: Characteristics, materials, production methods and commercial development. *Micromachines (Basel)*. 2020;11(11):961. doi: 10.3390/mi11110961 EDN: XWQPRE
74. Gill HS, Prausnitz MR. Coated microneedles for transdermal delivery. *J Control Release*. 2007;117(2):227–237. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.10.017 EDN: KIRDGF
75. Albarahmieh E, AbuAmmounh L, Kaddoura Z, et al. Fabrication of dissolvable microneedle patches using an innovative laser-cut mould design to shortlist potentially

- transungual delivery systems: In vitro evaluation. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(5):215. doi: 10.1208/s12249-019-1429-5 EDN: XSQGH8
76. Norman JJ, Choi SO, Tong NT, et al. Hollow microneedles for intradermal injection fabricated by sacrificial micromolding and selective electrodeposition. *Biomed Microdevices*. 2013;15(2):203–210. doi: 10.1007/s10544-012-9717-9 EDN: IXWLAE
77. McCrudden MT, Alkilani AZ, McCrudden CM, et al. Design and physicochemical characterisation of novel dissolving polymeric microneedle arrays for transdermal delivery of high dose, low molecular weight drugs. *J Control Release*. 2014;180(100):71–80. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.02.007
78. Kim JD, Kim M, Yang H, et al. Droplet-born air blowing: Novel dissolving microneedle fabrication. *J Control Release*. 2013;170(3):430–436. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.05.026
79. Martanto W, Moore JS, Kashlan O, et al. Microinfusion using hollow microneedles. *Pharm Res*. 2006;23(1):104–113. doi: 10.1007/s11095-005-8498-8 EDN: JAPIYE
80. Mahadevan G, Sheardown H, Selvaganapathy P. PDMS embedded microneedles as a controlled release system for the eye. *J Biomater Appl*. 2013;28(1):20–27. doi: 10.1177/0885328211433778
81. Caudill CL, Perry JL, Tian S, et al. Spatially controlled coating of continuous liquid interface production microneedles for transdermal protein delivery. *J Control Release*. 2018;284:122–132. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.05.042
82. Lim DJ, Vines JB, Park H, Lee SH. Microneedles: A versatile strategy for transdermal delivery of biological molecules. *Int J Biol Macromol*. 2018;110:30–38. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.027
83. Ingrole RSJ, Gill HS. Microneedle coating methods: A review with a perspective. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;370(3):555–569. doi: 10.1124/jpet.119.258707 EDN: TZYTYA
84. Zielińska A, Soles BB, Lopes AR, et al. Nanopharmaceuticals for eye administration: Sterilization, depyrogenation and clinical applications. *Biology (Basel)*. 2020;9(10):336. doi: 10.3390/biology9100336 EDN: IOGINE

85. Swathi HP, Anusha Matadh V, Paul Guin J, et al. Effect of gamma sterilization on the properties of microneedle array transdermal patch system. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020;46(4):606–620. doi: 10.1080/03639045.2020.1742144 EDN: DJDUAW
86. Glover K, Mishra D, Gade S, et al. Microneedles for advanced ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2023;201:115082. doi: 10.1016/j.addr.2023.115082 EDN: OGUGXJ
87. Park JH, Allen MG, Prausnitz MR. Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004;2004:2654–2657. doi: 10.1109/IEMBS.2004.1403761
88. Machekposhti SA, Soltani M, Najafizadeh P, et al. Biocompatible polymer microneedle for topical/dermal delivery of tranexamic acid. *J Control Release.* 2017;261:87–92. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.06.016
89. Donnelly RF, Majithiya R, Singh TR, et al. Design, optimization and characterisation of polymeric microneedle arrays prepared by a novel laser-based micromoulding technique. *Pharm Res.* 2011;28(1):41–57. doi: 10.1007/s11095-010-0169-8 EDN: OAIUTN
90. Loizidou EZ, Inoue NT, Ashton-Barnett J, et al. Evaluation of geometrical effects of microneedles on skin penetration by CT scan and finite element analysis. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;107:1–6. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.06.023
91. Xenikakis I, Tsongas K, Tzimtzimis EK, et al. Fabrication of hollow microneedles using liquid crystal display (LCD) vat polymerization 3D printing technology for transdermal macromolecular delivery. *Int J Pharm.* 2021;597:120303. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120303 EDN: MLDRXX
92. Sabri AH, Kim Y, Marlow M, et al. Intradermal and transdermal drug delivery using microneedles - Fabrication, performance evaluation and application to lymphatic delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;153:195–215. doi: 10.1016/j.addr.2019.10.004 EDN: JVAWSH
93. Kusamori K, Katsumi H, Sakai R, et al. Development of a drug-coated microneedle array and its application for transdermal delivery of interferon alpha. *Biofabrication.* 2016;8(1):015006. doi: 10.1088/1758-5090/8/1/015006

94. Gupta J, Gupta R, Vanshita. Microneedle technology: An insight into recent advancements and future trends in drug and vaccine delivery. *Assay Drug Dev Technol.* 2021;19(2):97–114. doi: 10.1089/adt.2020.1022 EDN: FHXDAU
95. Cao Y, Tao Y, Zhou Y, Gui S. Development of sinomenine hydrochloride-loaded polyvinylalcohol/maltose microneedle for transdermal delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2016;35:1–7. doi: 10.1016/j.jddst.2016.06.007
96. Flaten GE, Palac Z, Engesland A, et al. In vitro skin models as a tool in optimization of drug formulation. *Eur J Pharm Sci.* 2015;75:10–24. doi: 10.1016/j.ejps.2015.02.018
97. Mohammed AA, Ali MM, Zenebe MH. Bacterial etiology of ocular and periocular infections, antimicrobial susceptibility profile and associated factors among patients attending eye unit of Shashemene comprehensive specialized hospital, Shashemene, Ethiopia. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):124. doi: 10.1186/s12886-020-01398-w EDN: LRTBQA
98. Novack GD, Robin AL. Ocular pharmacology. *J Clin Pharmacol.* 2024;64(9):1068–1082. doi: 10.1002/jcph.2451 EDN: BMLNJC
99. Chang JN. CHAPTER 7 - Recent advances in ophthalmic drug delivery. In: *Drug Delivery Systems.* 2010. P. 165–192. doi: 10.1016/b978-0-8155-2025-2.10007-1
100. Gote V, Ansong M, Pal D. Prodrugs and nanomicelles to overcome ocular barriers for drug penetration. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(10):885–906. doi: 10.1080/17425255.2020.1803278 EDN: ZHLIYF
101. Wang WJ, Snider N. Discovery and potential utility of a novel non-invasive ocular delivery platform. *Pharmaceutics.* 2023;15(9):2344. doi: 10.3390/pharmaceutics15092344 EDN: ZPBSJS

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
Автор, ответственный за переписку:	The author responsible for the correspondence:
Семенов Кирилл Олегович; студент; адрес: 197022, город Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID: 0009-0002-0029-1023; e-mail: kirillsemencov95@gmail.com	Kirill O. Sementsov; student; address: 6-8 Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022; ORCID: 0009-0002-0029-1023; e-mail: kirillsemencov95@gmail.com
Соавторы:	Co-authors:

<p>Хмеди Эмин; Аспирант второго года кафедры глазных болезней Института клинической медицины ; ORCID: 0009-0003-9164-2825; e-mail: hmaidi96@yandex.com</p>	<p>Emin Khmedi; Second-year postgraduate student of the Department of Eye Diseases at the Institute of Clinical Medicine; ORCID: 0009-0003-9164-2825; e-mail: hmaidi96@yandex.com</p>
<p>Зернов Илья Андреевич; студент; ORCID: 0009-0008-1007-4560; e-mail: ilya.zernov.1994@mail.ru</p>	<p>Ilya A. Zernov; student; ORCID: 0009-0008-1007-4560; e-mail: ilya.zernov.1994@mail</p>
<p>Дикинов Амир Залимович; студент; ORCID: 0009-0007-8232-7240; e-mail: Rex014032@mail.ru</p>	<p>Amir Z. Dikinov; student; ORCID: 0009-0007-8232-7240; e-mail: Rex014032@mail.ru</p>
<p>Гараева Динара Азатовна; врач; ORCID: 0009-0009-4759-9376; e-mail: d_zai@mail.ru</p>	<p>Dinara A. Garaeva; MD; ORCID: 0009-0009-4759-9376; e-mail: d_zai@mail.ru</p>
<p>Холкина Ксения Андреевна; студент; ORCID: 0009-0006-1101-0222; e-mail: Kholkina_2001@mail.ru</p>	<p>Ksenia A, Kholkina; student; ORCID: 0009-0006-1101-0222; e-mail: Kholkina_2001@mail.ru</p>
<p>Тиханович Елизавета Денисовна; студент; ORCID: 0009-0001-5343-5118; e-mail: tixanovich.elizaveta@bk.ru</p>	<p>Elizaveta D. Tikhanovich; student; ORCID: 0009-0001-5343-5118; e-mail: tixanovich.elizaveta@bk.ru</p>
<p>Ловушкина Анастасия Алексеевна; студент; ORCID: 0009-0005-0933-3893; e-mail: alovushkina@mail.ru</p>	<p>Anastasia A. Lovushkina; student; ORCID: 0009-0005-0933-3893; e-mail: alovushkina@mail.ru</p>
<p>Гумерова Эльвира Робертовна; студент; ORCID: 0009-0006-0044-9790; e-mail: El_vir_ka002@mail.ru</p>	<p>Elvira R. Gumerova; student; ORCID: 0009-0006-0044-9790; e-mail: El_vir_ka002@mail.ru</p>

<p>Лиликов Кирилл Александрович; студент; ORCID: 0009-0009-0798-6822; e-mail: kirill-lilikov@mail.ru</p>	<p>Kirill A. Lilikov; student; ORCID: 0009-0009-0798-6822; e-mail: kirill-lilikov@mail.ru</p>
<p>Фомина Анастасия Павловна; студент; ORCID: 0009-0005-1023-3697; e-mail: anastasiyafomina2001@mail.ru</p>	<p>Anastasia P. Fomina; student; ORCID: 0009-0005-1023-3697; e-mail: anastasiyafomina2001@mail.ru</p>
<p>Колосова Валерия Евгеньевна; студент; ORCID: 0009-0009-7675-8153; e-mail: lera.kolosova.2001@mail.ru</p>	<p>Valeria E. Kolosova; student; ORCID: 0009-0009-7675-8153; e-mail: lera.kolosova.2001@mail.ru.ru</p>
<p>Мещерякова Татьяна Игоревна; студент; ORCID: 0009-0006-4546-6922; e-mail: mesheryakova717@gmail.com</p>	<p>Tatyana I. Mesheryakova; student; ORCID: 0009-0006-4546-6922; e-mail: mesheryakova717@gmail.com</p>
<p>Бакалдин Алексей Сергеевич; студент; ORCID: 0009-0009-7628-025X; e-mail: barinl@bk.ru</p>	<p>Aleksey S. Bakaldin; student; ORCID: 0009-0009-7628-025X; e-mail: barinl@bk.ru</p>
<p>Лазарева Светлана Дмитриевна; студент; ORCID: 0009-0007-8209-7430; e-mail: sveta-laz01@mail.ru</p>	<p>Svetlana D. Lazareva; student; ORCID: 0009-0007-8209-7430; e-mail: sveta-laz01@mail.ru</p>