

УДК 544.72.023.26

## МИНЕРАЛИЗАЦИЯ КАРБОНАТОМ КАЛЬЦИЯ ОБОЛОЧЕК ЭМУЛЬСИОННЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ МИКРОКАПСУЛ

© 2023 г. А. В. Бусленко<sup>1,\*</sup>, Т. В. Букреева<sup>1,2</sup>, А. П. Чистяков<sup>1</sup>, М. А. Ванцян<sup>1</sup>, Д. Б. Трушина<sup>2</sup>,  
Е. Д. Никольская<sup>3</sup>, М. Р. Моллаева<sup>3</sup>, Н. Г. Яббаров<sup>3</sup>, М. Б. Сокол<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

<sup>2</sup>Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН, Москва, Россия

<sup>3</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

\*E-mail: anyabuslenko@gmail.com

Поступила в редакцию 11.07.2023 г.

После доработки 15.09.2023 г.

Принята к публикации 15.09.2023 г.

Исследована минерализация карбонатом кальция многослойных оболочек эмульсионных капсул, сформированных методом послойной сборки полиэлектролитов. Найдены оптимальные условия создания микрокапсул с ядром из масла ши и органико-неорганической оболочкой из синтетических полиэлектролитов и карбоната кальция. Исследованы морфология оболочки, стабильность капсул в водной суспензии при нагревании, а также проведена оценка их цитотоксичности в отношении клеток фибробластов человека. Показано, что минерализация эмульсионных полиэлектролитных капсул карбонатом кальция в форме ватерита приводит к укреплению стенок капсул и повышению их биосовместимости.

DOI: 10.31857/S0023476123600490, EDN: HYYVHX

### ВВЕДЕНИЕ

Одними из наиболее перспективных носителей лекарственных веществ при различных способах их введения в организм считаются полимерные нано- и микрокапсулы [1–3]. Это обусловлено их высокой стабильностью, широким выбором материалов оболочки, в том числе биосовместимых и биоразлагаемых, а также возможностью высокой степени загрузки функциональным веществом. Особый интерес вызывают эмульсионные полимерные капсулы (т.е. капсулы с ядром из капель дисперсной фазы эмульсии) с характеристиками, контролируруемыми условиями синтеза. Такие системы перспективны прежде всего для доставки малорастворимых в воде соединений. Между тем до 40% новых фармакологически активных веществ обладают плохой растворимостью в воде, из-за чего снижается их биодоступность [4, 5].

Эмульсионные капсулы получают методами *in situ*-полимеризации поверхностно-активных веществ на границе раздела фаз, комплексной коацервации, выпаривания растворителя и другими [6]. При этом довольно простым и удобным способом создания и модификации поверхности оболочек эмульсионных капсул стала послойная сборка полиэлектролитов (так называемый метод “layer-by-layer”, LbL) [7–9]. Технология LbL поз-

воляет регулировать толщину и проницаемость многослойных оболочек, а также включать в их состав различные функциональные компоненты — наночастицы, красители, белки и т.д., благодаря чему этот подход обладает огромным потенциалом для разработки новых средств доставки терапевтических и диагностических агентов [10–12].

Несмотря на целый ряд работ по созданию эмульсионных капсул с использованием послойной сборки полиэлектролитов [8], проблемой остается механическая нестабильность оболочек таких капсул. Ранее было показано [13–15], что одним из способов повышения механической прочности полых полиэлектролитных оболочек является включение в их состав неорганического материала с помощью *in situ*-синтеза. Было продемонстрировано, что синтез наночастиц диоксида кремния [13] или диоксида титана [14], а также магнетита, гидроксипатита или фторида иттрия [15] на полиэлектролитных слоях, а точнее — в матрице полиэлектролитных слоев из-за их проницаемости — способствует укреплению стенок капсулы и сохранению формы оболочки при высыхании не только на воздухе, но и в вакууме. В [16] внутри многослойной полиэлектролитной плоской пленки синтезирован карбонат кальция и показано увеличение модуля Юнга по сравне-

нию с неминерализованной пленкой почти в 3 раза, а твердость повысилась примерно в 50 раз.

$\text{CaCO}_3$  обладает биосовместимостью и биоразлагаемостью (растворим в слабокислых средах человеческого организма), что наряду с доступностью и дешевизной делает его привлекательным материалом для создания средств доставки лекарств [17, 18]. Он также может служить источником кальция в живых системах. При этом среди наиболее распространенных кристаллических модификаций карбоната кальция ватерит характеризуется пористой морфологией и развитой внутренней структурой, что служит преимуществом для загрузки биологически активных веществ [18].

Синтез пористых микрочастиц ватерита для их использования в качестве носителей лекарств обычно проводят методом массовой кристаллизации в смеси водных растворов хлорида кальция и карбоната натрия [18]. Для минерализации плоских полиэлектролитных пленок использовали их инфильтрацию попеременно в растворах  $\text{CaCl}_2$  и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , в результате чего в пленке образовался преимущественно аморфный  $\text{CaCO}_3$  [16]. Цель настоящей работы – укрепление стенок многослойных полиэлектролитных эмульсионных капсул путем минерализации их оболочек карбонатом кальция. Для этого предлагаем использовать разработанный в [16] способ синтеза  $\text{CaCO}_3$  в плоских полиэлектролитных пленках, адаптируя его к полиэлектролитным оболочкам эмульсионных капсул. Кроме того, одна из задач настоящего исследования – показать возможность повышения биосовместимости оболочек эмульсионных капсул путем их модификации карбонатом кальция.

В качестве материала ядер капсул выбрали масло ши, которое в последнее время привлекает все большее внимание благодаря обнаруженным антиоксидантной активности и противовоспалительным свойствам [19]. Температура плавления масла ши, близкая температуре тела человека, с одной стороны, делает его перспективным компонентом медицинских и косметических средств, но с другой – усложняет технологию приготовления и манипуляции с эмульсионными системами на его основе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Материалы.** Для изготовления капсул использовали гуммиарабик (GA), гидрохлорид полиаллиламина (PAH, 120–200 кДа), полистиролсульфонат натрия (PSS, 70 кДа) (все – Sigma-Aldrich, Германия), масло ши (O&3, Великобритания), хлорид кальция  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Carl Roth, Германия), карбонат натрия  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , безводный (Th. Gey-

er, Германия). Воду очищали с помощью системы Millipore Direct-Q3 UV.

**Способ приготовления капсул.** Эмульсионные капсулы получали по методике, описанной в [20] и адаптированной к эмульгированию масла ши, поддерживая его в жидком состоянии (рис. 1). Эмульгирование 0.6 мл расплавленного масла ши в 6 мл водного раствора гуммиарабика (1 мас. %) проводили при 60°C в течение 3 мин с применением ультразвукового гомогенизатора Hielscher UP400S (максимальная мощность 400 Вт, рабочая частота 24 кГц, амплитуда 30%). После формирования эмульсии из системы удаляли избыток GA путем центрифугирования при 5500 г (1 мин), супернатант отбирали микропипеткой. Затем на поверхность стабилизированных гуммиарабиком капель масляной фазы последовательно наносили PAH и PSS методом послойной адсорбции, поддерживая в системе температуру ~60°C (рис. 1). Для этого в пробирки с отделенными центрифугированием капсулами заливали предварительно нагретый водный раствор PAH (2 мг/мл) в 0.15 М NaCl, систему выдерживали 7 мин при непрерывном встряхивании шейкером (700 об./мин). Затем избыток PAH удаляли, а систему дважды промывали предварительно нагретой деионизованной водой, используя центрифугирование при 5500 г (1 мин) и отбор супернатанта микропипеткой. Далее к капсулам добавляли предварительно нагретый водный раствор PSS (2 мг/мл) в 0.15 М NaCl, при этом перемешивание, центрифугирование и промывание проводили аналогично стадии нанесения PAH. Таким способом формировали один бислой полиэлектролитов, данную методику использовали при нанесении последующих бислоев.

Для минерализации полиэлектролитной оболочки к отделенным центрифугированием капсулам сначала добавляли водный раствор хлорида кальция (рис. 1) с концентрацией 1, 0.5, 0.1 или 0.05 М, время выдержки системы на шейкере варьировалось от 5 до 15 мин (интенсивность встряхивания 700 об./мин). Далее систему промывали деионизованной водой, используя центрифугирование при 5500 г (1 мин). Затем проводили такую же процедуру для раствора карбоната натрия (рис. 1), концентрация соли 1 : 1 соответствовала концентрации добавленного на предыдущей стадии раствора хлорида кальция и использовалось то же время выдержки системы на шейкере.

**Методы исследования.**  $\zeta$ -потенциал капсул измеряли методом электрофоретического рассеяния света с помощью анализатора частиц Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Оценку устойчивости оболочек к разрушению проводили, наблюдая за высвобождением свободного масла при выдержке водной суспензии капсул в пробирке типа Эппендорф

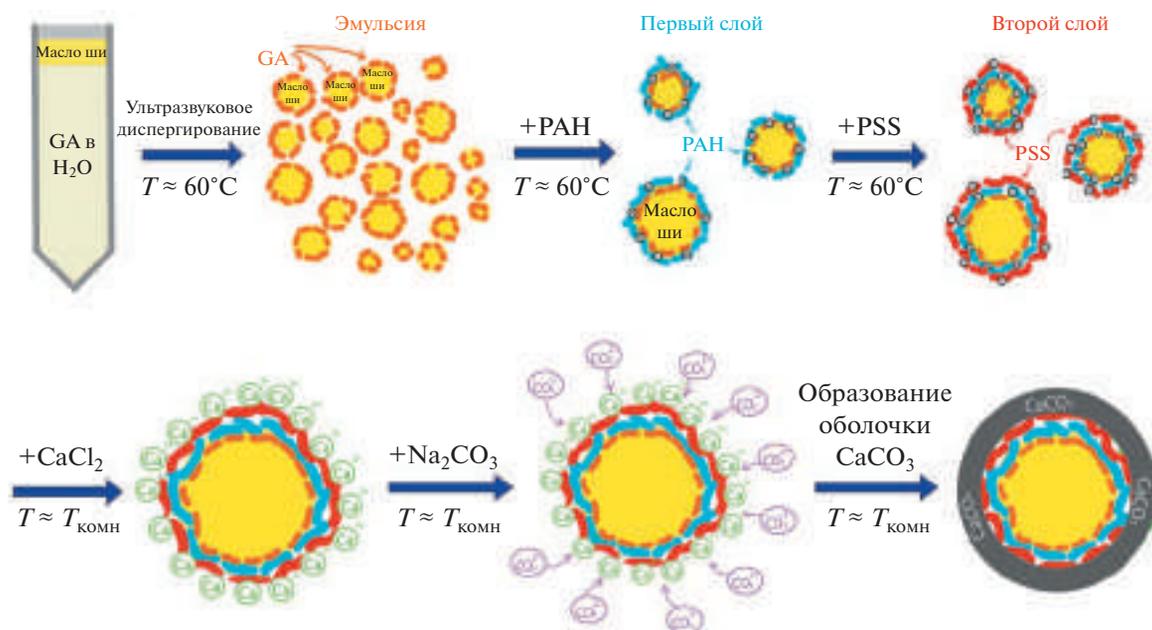


Рис. 1. Схема формирования эмульсионных капсул с одним полиэлектролитным бислоем и *in situ*-синтеза CaCO<sub>3</sub>.

при 50°C в течение 16 дней в сушильном шкафу (Binder FED 53, Германия).

Исследование морфологии и микроструктуры оболочек проводили методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с использованием установок Thermo-Fisher Scientific Phenom XL (Thermo Scientific, США) и JSM-7401F (JEOL, Япония).

Рентгенограмму порошка высушенных в сушильном шкафу капсул с минерализованной оболочкой получали с помощью дифрактометра Rigaku Miniflex 600, Япония ( $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ), размер шага 0.7 град/мин при 40 кВ и 15 мА. Фазовый состав определяли методом полнопрофильного анализа Ритвельда с использованием программного обеспечения HighScore Plus.

**Оценка цитотоксичности капсул.** Клетки иммортализованных фибробластов человека линии VJ-5ta культивировали в пластиковых культуральных матрасах в среде DMEM (Gibco, США), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco, США) и 40 мкг·мл<sup>-1</sup> гентамицина (ПанЭко, Россия), в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. По достижении 80% конфлюентного монослоя клетки рассевали с помощью раствора 0.25% трипсина – 0.02% этилендиаминтетрауксусной кислоты (Gibco, США). Жизнеспособность клеток после инкубации с РАН, неминерализованными эмульсионными капсулами и капсулами, модифицированными CaCO<sub>3</sub>, оценивали с помощью МТТ-теста [21]. Капсулы с маслом ши и оболочкой GA/(PАН/PSS)<sub>4</sub> (1% об./об.), такие же капсу-

лы, модифицированные CaCO<sub>3</sub> (1% об./об.), и раствор РАН добавляли к клеткам в трех повторях в диапазоне концентраций РАН 0.00078–0.1 мг/мл. Через 2 ч после инкубации проводили полную замену культуральной среды на свежую, поскольку известно, что обычно максимальное накопление веществ в клетках происходит в течение этого периода [22, 23]. Клетки инкубировали в стандартных условиях и фиксировали их состояние каждые 24 ч с помощью инвертированного микроскопа Nikon Diaphot, оснащенного камерой Levenhuk M1400Plus. Через 72 ч в каждую лунку вносили по 50 мкл раствора 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромида (МТТ) (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 1 мг/мл в среде для культивирования клеток и инкубировали в течение 4 ч. После развития окраски среду удаляли, выпавшие кристаллы формазана растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида (Amreso, США) и измеряли оптическую плотность раствора при 540 нм с помощью планшетного фотометра (Bio-Rad, США). Жизнеспособность клеток определяли в процентах от необработанного контроля.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В [20] было показано, что при эмульгировании растительного масла с витамином Е в водном растворе ГА на поверхности капель дисперсной фазы эмульсии под действием ультразвуковой кавитации образуется устойчивая оболочка из попеременно сшитого полимера. В данной работе для использования масла ши в виде жидкости такое

**Таблица 1.**  $\zeta$ -потенциал капсул с маслом ши до и после минерализации оболочки, а также в результате длительной выдержки суспензии при нагревании

Состав оболочки капсул	GA/PAH/PSS	GA/(PAH/PSS) <sub>2</sub>	GA/(PAH/PSS) <sub>2</sub> CaCO <sub>3</sub> , минерализация 5 мин	GA/(PAH/PSS) <sub>2</sub> CaCO <sub>3</sub> , минерализация 15 мин
$\zeta$ -потенциал свежеприготовленных капсул, мВ	$-36.4 \pm 1.2$	$-36.2 \pm 2.3$	$-53.3 \pm 2.2$	$-61.9 \pm 2.3$
$\zeta$ -потенциал после выдержки системы при 50°C 16 дней, мВ	$-23.2 \pm 1.1$	$-15.8 \pm 1.5$	$-58.0 \pm 8.6$	$-59.0 \pm 3.4$

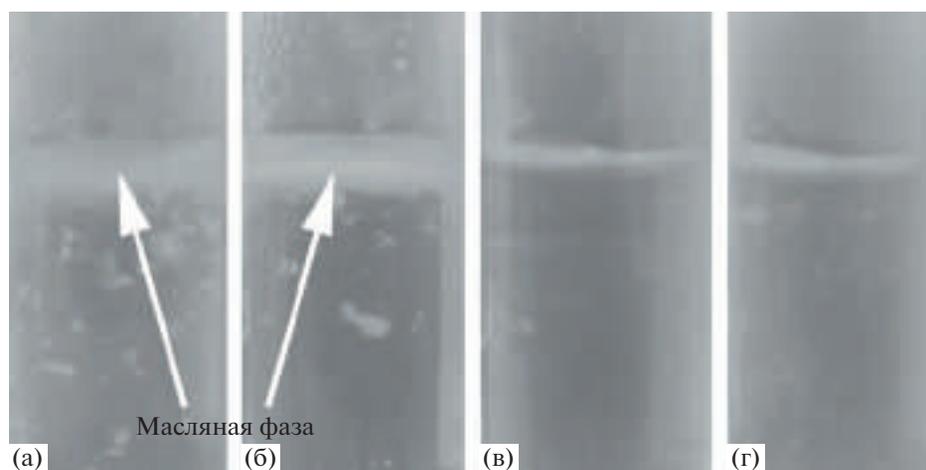
же эмульгирование проводили при 60°C. При охлаждении системы наблюдалась коагуляция капсул, поэтому последующие слои PAH и PSS также наносили при нагревании системы. В результате после формирования одного бислоя капсулы демонстрировали достаточно равномерное распределение в водной фазе при встряхивании.

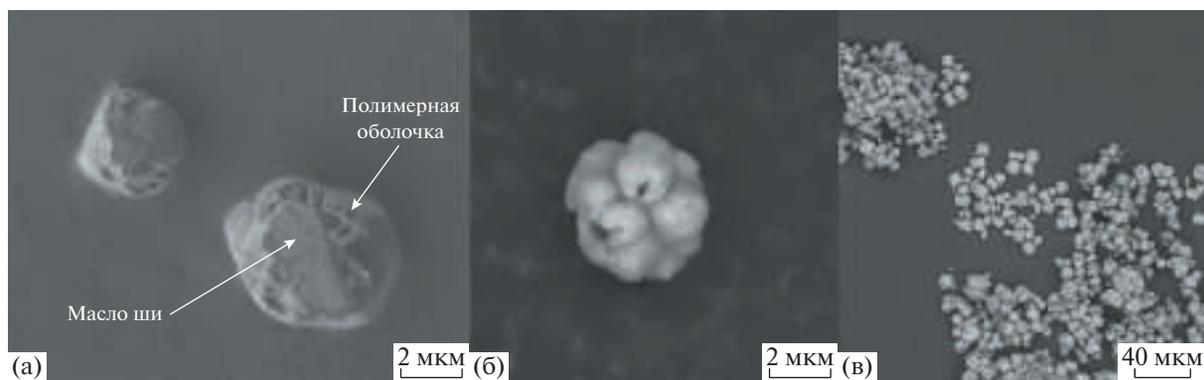
Минерализацию полиэлектролитных оболочек проводили, выдерживая капсулы в растворе CaCl<sub>2</sub> для адсорбции ионов Ca<sup>2+</sup> на нескомпенсированных отрицательно заряженных группах полианиона. Затем оболочки отмывали от несвязавшихся ионов, и капсулы помещали в раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> для осуществления взаимодействия ионов кальция с карбонат-ионами (рис. 1). В результате происходило образование карбоната кальция, и при всех использованных концентрациях солей и временах выдержки системы минерализованные капсулы равномерно распределялись в водной среде, не формируя видимых глазом крупных агрегатов. Агрегативная устойчивость капсул подтверждается их высоким по модулю значением  $\zeta$ -потенциала: если до минерализации  $\zeta$ -потенциал капсул составлял около -36 мВ, то после 5 мин выдержки оболочек в растворах со-

лей – ниже -50 мВ, а после 15 мин – ниже -60 мВ (табл. 1). Высокий отрицательный заряд капсул можно объяснить возможным частичным вытеснением на поверхность оболочки полианиона, образующего верхний полимерный слой, и высвобождением его анионных групп в результате формирования твердого карбоната кальция.

Для оценки влияния минерализации оболочки на стабильность эмульсионных полиэлектролитных капсул водные суспензии капсул выдерживали при нагревании в течение 16 дней. В результате в случае оболочек с одним или двумя бислоями PAH/PSS происходило существенное снижение по модулю значения  $\zeta$ -потенциала капсул (табл. 1), их коагуляции и разрушения оболочек – в системе наблюдалось выделение масляной фазы (рис. 2а, 2б). Такое поведение системы можно объяснить увеличением подвижности полимерных цепей при нагревании, что приводит к структурным перестройкам оболочки, снижающим агрегативную стабильность капсул.

Для капсул, модифицированных CaCO<sub>3</sub> с использованием солевых растворов низких концентраций (0.05 и 0.1 М), после выдержки при нагревании также наблюдалось частично высвобож-

**Рис. 2.** Суспензии капсул с маслом ши после выдержки при 50°C в течение 16 дней, образцы с составом оболочки: а – GA/PAH/PSS, б – GA/(PAH/PSS)<sub>2</sub>, в – GA/(PAH/PSS)<sub>2</sub>CaCO<sub>3</sub> – 5 мин, г – GA/(PAH/PSS)<sub>2</sub>CaCO<sub>3</sub> – 15 мин, где 5 и 15 мин – время инкубации эмульсионных капсул в растворах солей CaCl<sub>2</sub> и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в процессе минерализации оболочки.



**Рис. 3.** СЭМ-изображения капсул с маслом ши и оболочкой состава: а –  $\text{GA}/(\text{PAH}/\text{PSS})_2$ , б –  $\text{GA}/(\text{PAH}/\text{PSS})_2\text{CaCO}_3$  (время минерализации 15 мин), в – общий вид минерализованных капсул.

денное масло ши (и при 5, и при 15 мин минерализации). Увеличение концентрации солей до 0.5 М предотвращает высвобождение масла ши независимо от времени инкубации капсул в растворах  $\text{CaCl}_2$  и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 или 15 мин) (рис. 2в, 2г). На рис. 2в, 2г видны скопление капсул на границе раздела воздух/вода и отсутствие выделившегося масла в отличие от поверхности суспензии неминерализованных капсул (рис. 2а, 2б).  $\zeta$ -потенциал капсул остается практически без изменения в результате длительной выдержки системы при нагревании и составляет примерно  $-50 \dots -60$  мВ (табл. 1). Такие высокие по модулю значения свидетельствуют о высокой агрегативной устойчивости системы, которая, по-видимому, обусловлена “замораживанием” структуры оболочки в результате минерализации.

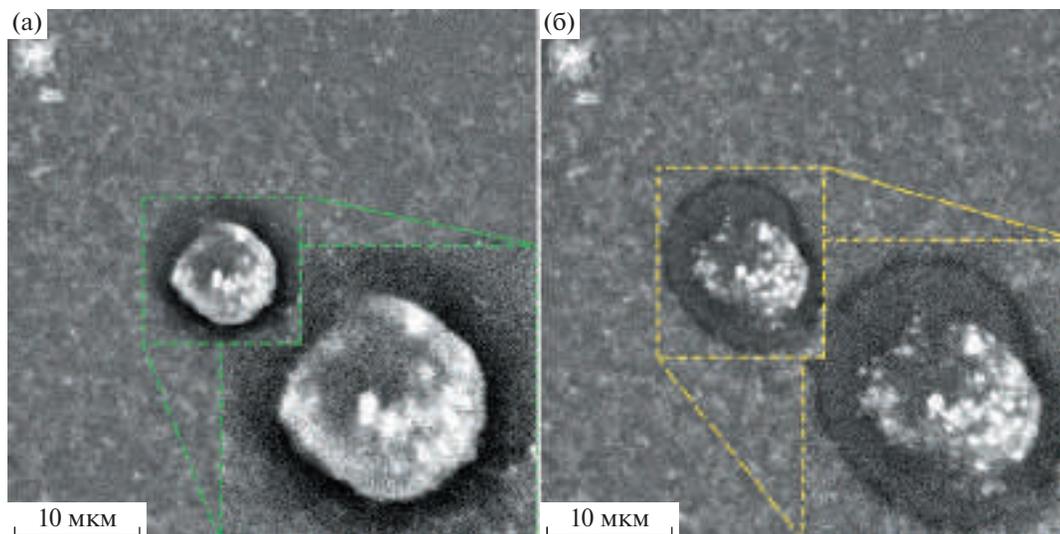
В соответствии с полученными результатами дальнейшее исследование было проведено для капсул с оболочкой, минерализованной с использованием 0.5 М растворов солей.

СЭМ-изображение капсул с двумя бислоями PAH/PSS представлено на рис. 3а. Хорошо видна структура “ядро–оболочка” с твердым ядром из масла ши. Морфология минерализованных  $\text{CaCO}_3$  полиэлектролитных капсул (рис. 3б) существенно отличается от исходной, видно формирование наноструктурированной развитой поверхности. В основном размер минерализованных капсул составляет примерно от 3 до 10 мкм (рис. 3в). Оценка изменения размера капсул в результате минерализации затруднена ввиду высокой полидисперсности образцов эмульсионных капсул.

СЭМ-исследование также подтвердило, что минерализованные капсулы по-прежнему содержат масло ши – под воздействием электронного пучка с ускоряющим напряжением 10 кВ из капсулы с составом оболочки  $\text{GA}/(\text{PAH}/\text{PSS})_2\text{CaCO}_3$  (время минерализации оболочки 15 мин) наблюдалось высвобождение масла (рис. 4).

Пористая структура минерализованной оболочки позволяет предположить, что карбонат кальция находится в виде структурной модификации ватерита. Для подтверждения этого эмульсионные микрокапсулы с оболочкой, содержащей два бислоя PAH/PSS и минерализованной инкубацией в 0.5 М растворах солей в течение 5 мин, были исследованы методом порошковой рентгеновской дифракции (рис. 5). Рентгенограмма демонстрирует пики, соответствующие кристаллическим фазам  $\text{CaCO}_3$  кальцита (№ 01-083-0578) и ватерита (№ 00-025-0127). Согласно базе данных JCPDS отражения 104 ( $2\theta = 29.41^\circ$ ) и 116 ( $2\theta = 48.52^\circ$ ) соответствуют наиболее интенсивным пикам тригональной кристаллической структуры кальцита, а 110 ( $2\theta = 24.92^\circ$ ), 112 ( $2\theta = 27.00^\circ$ ), 114 ( $2\theta = 32.78^\circ$ ), 300 ( $2\theta = 43.80^\circ$ ) и 118 ( $2\theta = 49.99^\circ$ ) – пикам гексагональной кристаллической структуры ватерита. Результаты обработки методом Ритвельда дают фазовый состав 98.4% ватерита и 1.6% кальцита. Таким образом, в отличие от плоских полиэлектролитных пленок, при минерализации которых происходило формирование в основном аморфного  $\text{CaCO}_3$  [16], на полиэлектролитных оболочках эмульсионных капсул преимущественно образуется ватерит. Возможно, это обусловлено существенно меньшей толщиной исходных полиэлектролитных оболочек по сравнению с пленками (1–4 бислоя PAH/PSS оболочек и 20–60 бислоев PAH/PSS в пленках), в результате чего в случае капсул рост  $\text{CaCO}_3$  с формированием кристаллического ватерита происходит преимущественно на поверхности полиэлектролитных слоев.

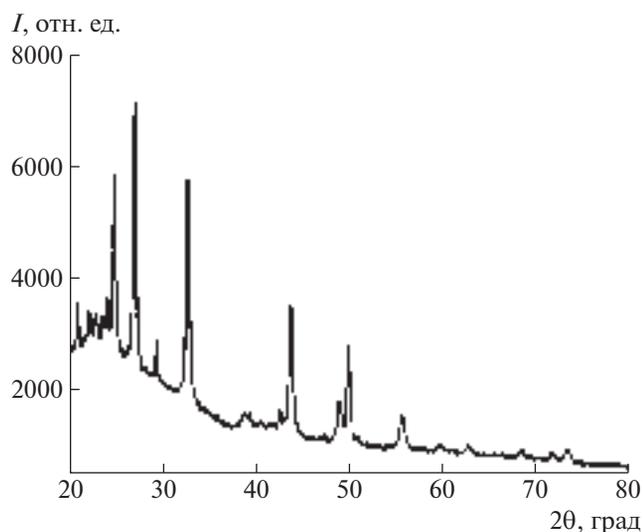
Выводы о влиянии на биосовместимость эмульсионных полиэлектролитных капсул минерализации их оболочки ватеритом делали на основании результатов МТТ-анализа капсул. Для сравнения также брали раствор PAH, так как известно, что среди полиэлектролитов именно поликатионы отличаются цитотоксичностью [24].



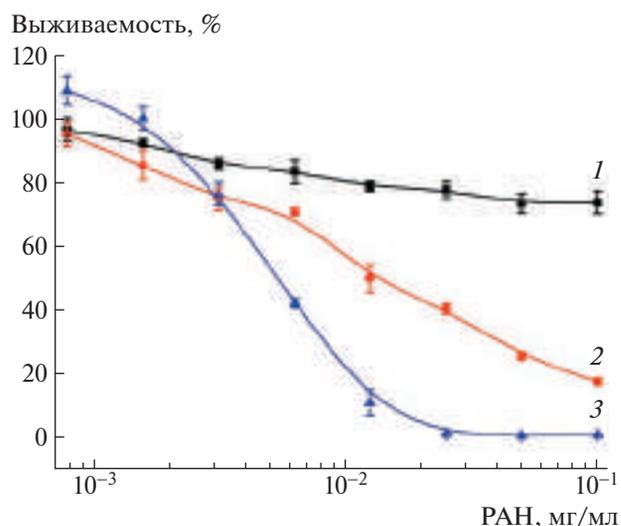
**Рис. 4.** СЭМ-изображение высвобождения масла из минерализованной карбонатом кальция полиэлектролитной микрокапсулы под воздействием электронного пучка: капсула после выдержки под пучком в течение 5 (а) и 15 с (б).

По результатам МТТ-теста выявлено, что РАН и капсулы с четырьмя бислоями РАН/РSS обладают цитотоксической активностью в отношении клеток линии ВJ-5ta: IC50 РАН – 0.0061 мг/мл, а капсул с (РАН/РSS)<sub>4</sub> – 0.014 мг/мл (рис. 6). В случае РАН отмечалось существенное увеличение количества живых клеток в диапазоне 0.0008–0.004 мг/мл, что свидетельствует о биосовместимости поликатиона в данном интервале концентраций. Минерализованные капсулы не проявляли значительной токсичности: при концентрации 0.1 мг/мл (по РАН) капсул выживало 74% клеток,

а при уменьшении концентрации и полиэлектролитных, и модифицированных CaCO<sub>3</sub> капсул до 0.002 мг/мл РАН наблюдалась выживаемость >90% клеток. То есть эксперименты на фибробластах человека показали, что в результате минерализации ватеритом капсулы становятся биосовместимыми во всем диапазоне исследуемых концентраций.



**Рис. 5.** Порошковая рентгенограмма образца эмульсионных полиэлектролитных микрокапсул, минерализованных карбонатом кальция.



**Рис. 6.** Значения выживаемости клеток линии ВJ-5ta после инкубации с капсулами состава оболочки GA/(РАН/РSS)<sub>4</sub>CaCO<sub>3</sub>, 1 об. % (1), GA/(РАН/РSS)<sub>4</sub>, 1 об. % (2) и раствором РАН (3) в диапазоне концентраций РАН 0.0008–0.1 мг/мл, выраженные в об. %, в сравнении со средним значением выживаемости контрольных клеток, инкубированных без добавления образцов. Данные представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение (n = 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе показано, что полиэлектролитные капсулы с ядром из масла ши могут быть получены ультразвуковым эмульгированием с формированием оболочки из поперечно сшитого гуммиарабика и последующим нанесением бислоев PAA/PSS методом послойной сборки. При этом все стадии синтеза эмульсионных капсул должны проводиться при нагревании системы выше температуры плавления масла для поддержания его в жидком состоянии.

Инкубация эмульсионных полиэлектролитных капсул поочередно в растворах хлорида кальция и карбоната натрия приводит к минерализации оболочек, способствующей их укреплению. Показано, что в отличие от исходных полимерных капсул с маслом ши оболочки с одним или двумя бислоями PAA/PSS, минерализованными 0.5 М растворами солей, устойчивы к длительной выдержке водной суспензии капсул при нагревании выше температуры плавления масла. Так как масло ши плавится вблизи температуры тела человека, выбранные условия можно рассматривать в качестве модельной системы нахождения капсул внутри организма. Кроме того, устойчивость разработанных оболочек открывает перспективы их применения для модификации нитей нетканых медицинских материалов.

Выявлено, что минерализация оболочек эмульсионных полиэлектролитных капсул в выбранных условиях приводит к формированию карбоната кальция структурной модификации ватерита. При этом развитая поверхность минерализованных капсул может способствовать адсорбции водорастворимых лекарств на оболочке, в то время как масляное ядро будет содержать липофильные соединения. Таким образом, разработанная система перспективна в качестве комплексного носителя лекарственных веществ различной природы. Кроме того, существуют подходы для получения исходных эмульсионных капсул субмикронных размеров [20]. Такие модифицированные ватеритом биосовместимые капсулы могут быть рассмотрены в качестве потенциальных носителей противораковых препаратов за счет пассивной адресной доставки посредством эффекта повышенной проницаемости и удержания. При этом растворение ватерита в области раковой опухоли, обладающей пониженным значением pH, будет способствовать локальному высвобождению инкапсулированного препарата.

Авторы выражают благодарность В.В. Артемову за получение СЭМ-изображений.

Оптимизация синтеза эмульсионных капсул и разработка способа минерализации полиэлектролитных эмульсионных капсул карбонатом кальция проведены в рамках Государственного задания

НИЦ “Курчатовский институт”, структурные исследования систем – Государственного задания ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН. Работа выполнена с использованием оборудования РЦ НИЦ “Курчатовский институт” (Центра оптической микроскопии и спектроскопии), а также оборудования ЦКП ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gao J., Karp J.M., Langer R., Joshi. N. // Chem. Mater. 2023. V. 35 (2). P. 359.
2. Li Z., Xu K., Qin L. et al. // Adv. Mater. 2023. V. 35. P. 1.
3. Sindhwani S., Chan W.C.W. // J. Intern. Med. 2021. V. 290 (3). P. 486.
4. Блынская Е.В., Юдина Д.В., Алексеев К.В., Марасова А.И. // Фармация. 2017. Т. 66. С. 15.
5. Rahman A., Haider Md. F., Naseem N., Rahman N. // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2023. V. 79 (2). P. 78.
6. Gouin S. // Trends Food Sci. Technol. 2004. V. 15 (7–8). P. 330.
7. Grigoriev D.O., Bukreeva T., Möhwald H., Shchukin D.G. // Langmuir. 2008. V. 24. P. 999.
8. Shchukina E.M., Shchukin D.G. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2011. V. 63 (9). P. 837.
9. Bukreeva T.V., Borodina T.N., Trushina D.B. // Colloid J. 2022. V. 84 (5). P. 621.
10. Ariga K., Lvov Y., Decher G. // Phys. Chem. Chem. Phys. Royal Soc. Chem. 2022. V. 24 (7). P. 4097.
11. Mateos-Maroto A., Fernández-Peña L., Abelenda-Núñez I. et al. // Polymers. 2022. V. 14 (3). P. 479.
12. Boehnke N., Correa S., Hao L. et al. // Angew. Chem. Int. Ed Engl. 2020. V. 59 (7). P. 2776.
13. Gao H., Wen D., Sukhorukov G.B. // J. Mater. Chem. B. Royal Soc. Chem. 2015. V. 3 (9). P. 1888.
14. Gao H., Wen D., Tarakina N.V. et al. // Nanoscale. 2016. V. 8 (9). P. 5170.
15. Shchukin D.G., Sukhorukov G.B., Möhwald H. // Angew. Chem. Int. Ed. 2003. V. 42 (37). P. 4472.
16. Patel I.F., Kiryukhin M.V., Yakovlev N.L. et al. // J. Mater. Chem. B. 2015. V. 3 (24). P. 4821.
17. Trofimov A.D., Ivanova A.A., Zyuzin M.V. et al. // Pharmaceutics. 2018. V. 10 (4). P. 167.
18. Trushina D.B., Borodina T.N., Belyakov S. et al. // Mater. Today Adv. 2022. V. 14. P. 100214.
19. Honfo F.G., Akissoe N., Linnemann A.R. et al. // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2014. V. 54 (5). P. 673.
20. Borodina T., Grigoriev D., Markvicheva E. et al. // Adv. Eng. Mater. 2011. V. 13 (3). P. B123.
21. Garfias A.F.P., Jardim K.V., Ruiz-Ortega L.I. et al. // Colloid Polym. Sci. 2022. V. 300 (12) P. 1327.
22. Yang Y., Guo L., Wang Z. et al. // Biomater. 2021. V. 264. P. 120390.
23. Mollaeva M.R., Nikolskaya E., Beganovskaya V. et al. // Antioxidants. MDPI. 2021. V. 10 (12). P. 1985.
24. Fischer D., Li Y., Ahlemeyer B. et al. // Biomater. 2003. V. 24 (7). P. 1121.