



Влияние способа получения и депонирования гемостатического препарата на физико-химические свойства биополимерных микрочастиц

А.В. Позднякова*✉, А.В. Муруева****, А.М. Шершнева***,
А.В. Шабанов****, Е.И. Шишачкая*****

*Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнёва,
Красноярск, Российская Федерация

**Институт биофизики СО РАН – обособленное подразделение
Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр СО РАН»,
Красноярск, Российская Федерация

***Сибирский федеральный университет, Красноярск, Российская Федерация

****Институт физики имени Л.В. Киренского СО РАН – обособленное подразделение
Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр СО РАН»,
Красноярск, Российская Федерация

Аннотация. Разработка эффективных гемостатических средств местного действия является одной из приоритетных задач современной регенеративной медицины. Особенно важным остается понимание того, как параметры получения влияют на структуру и функциональную активность биополимерного материала. Целью проведенного исследования являлось изучение физико-химических характеристик микрочастиц из биodeградируемого полимера поли(3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерата) в зависимости от способа получения и депонирования гемостатического препарата этамзилата. Были изучены морфология микрочастиц, размер, электрокинетический потенциал, а также высвобождение препарата с оценкой моделей кинетики. Результаты исследования показали, что способ получения существенно влияет на размер микрочастиц (85 и 18 мкм), электрокинетический потенциал (-27 и -19 мВ) и высвобождение лекарственного средства (около 80 и около 60%) для эмульсионного метода и для распылительного высушивания соответственно. Показано, что депонирование лекарственного препарата не оказало существенного влияния на средний диаметр микрочастиц (76–85 и 15–18 мкм), а также электрокинетический потенциал (около -26,5...-27,5 и -15,0...-22,3 мВ) для эмульсионного метода и для распылительного высушивания соответственно. Кинетика высвобождения препарата для микрочастиц, полученных эмульсионным методом и методом распылительного высушивания, соответствовала модели первого порядка со значением коэффициентов детерминации 0,7525 и 0,8389 соответственно. По результатам исследований этамзилат может быть включен в состав микрочастиц поли(3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерата) как эмульсионным методом, так и методом распылительного высушивания с удовлетворительными показателями эффективности депонирования, высвобождения препарата и стабильности в модельной среде.

Ключевые слова: поли(3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерат), микрочастицы, этамзилат, системы с пролонгированным высвобождением препарата

Благодарности. Исследование выполнено на оборудовании Сибирского федерального университета и Института физики им. Л.В. Киренского СО РАН (г. Красноярск, Россия).

Для цитирования: Позднякова А.В., Муруева А.В., Шершнева А.М., Шабанов А.В., Шишачкая Е.И. Влияние способа получения и депонирования гемостатического препарата на физико-химические свойства биополимерных микрочастиц // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2026. Т. 16. N 1. С. 92–100. DOI: 10.21285/achb.1020. EDN: MYEJTH.

Impact of hemostatic agent preparation and deposition methods on the physicochemical properties of biopolymer microparticles

Alexandra V. Pozdniakova*✉, Anastasiya V. Murueva****, Anna M. Shershneva***,
Alexander V. Shabanov****, Ekaterina I. Shishatskaya*****

*Reshetnev Siberian State University of Science and Technology, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Institute of Biophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, Russian Federation

***Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

****L.V. Kirensky Institute of Physics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. The development of effective topical hemostatic agents is a key priority of contemporary regenerative medicine. In this context, considerable attention is directed toward elucidating the relationship between preparation parameters and the resulting structure and functional activity of biopolymer materials. In this work, our aim was to study the physicochemical characteristics of microparticles of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) biodegradable polymer depending on the method of preparation and deposition of the etamsylate hemostatic agent. Microparticle morphology, size, zeta potential, and agent release were studied with the evaluation of kinetic models. We found that the preparation method has a significant effect of the size of microparticles (85 and 18 μm), zeta potential (-27 and -19 mV), and agent release (~80 and ~60%) for the emulsion and spray drying methods, respectively. The deposition of the agent was shown to have no significant effect on the average microparticle diameter (76–85 and 15–18 μm), as well as zeta potential (from about -26.5 to -27.5 and from -15.0 to -22.3 mV) for the emulsion and spray drying methods, respectively. The release kinetics of the agent for microparticles prepared by the emulsion and spray drying methods corresponded to the first-order model with a determination coefficient of 0.7525 and 0.8389, respectively. The results indicate that etamsylate can be successfully incorporated into poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) microparticles using either the emulsion method or spray drying with satisfactory deposition efficiency, agent release characteristics, and stability in the model medium.

Keywords: poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate), microparticles, etamsylate, extended-release systems

Acknowledgements: The authors thank the Siberian Federal University and L.V. Kirensky Institute of Physics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences for providing the equipment.

For citation: Pozdniakova A.V., Murueva A.V., Shershneva A.M., Shabanov A.V., Shishatskaya E.I. Impact of hemostatic agent preparation and deposition methods on the physicochemical properties of biopolymer microparticles. *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2026;16(1):92-100. (In Russian). DOI: 10.21285/achb.1020. EDN: MYEJTH.

ВВЕДЕНИЕ

В последние несколько десятилетий значительное внимание уделяется разработке нано- и микроносителей с использованием биосовместимых и биоразлагаемых материалов для медицинского и биотехнологического применения. Как правило, размер носителя, форма, пористость, способность к разложению и электрокинетический потенциал (ζ -потенциал) могут влиять на скорость и эффективность высвобождения лекарственного средства [1–4]. В этом контексте полимерный материал и процесс микрокапсулирования являются решающими факторами, определяющими эффективность и стабильность таких систем. Бактериальные полигидроксиканоаты стали одними из основных биоразлагаемых

полимеров для разработки систем контролируемой и пролонгированной доставки лекарств [5]. Полигидроксиканоаты особенно привлекательны для использования в доставке лекарств благодаря таким свойствам, как нетоксичность, термopластичность и биоразлагаемость. Особое внимание следует уделить биосовместимости этих полимеров с точки зрения их потенциала в препаратах с контролируемым высвобождением [6–9]. Наиболее популярным методом получения микро- и наночастиц является эмульсионный метод. С помощью этого метода получены микро- и наночастицы полигидроксиканоатов, нагруженные различными лекарственными средствами (антибиотики, анестетики, стероиды, гормоны, противораковые и про-

тивовоспалительные средства) [10–14]. Другим простым, экономичным и легко масштабируемым процессом получения микросфер или микрокапсул для депонирования различных биологически активных веществ в фармацевтической, химической, косметической и пищевой промышленности является метод распылительного высушивания [15–19]. Одно из основных преимуществ метода – это возможность получать частицы с высокой эффективностью инкапсуляции лекарственных средств в отличие от эмульсионного метода, при котором лекарственное средство разделяется между фазами в эмульсии, в результате это может привести к снижению вышеуказанного показателя [20, 21]. Несмотря на перспективность данного метода, в литературе присутствует не так много исследований получения микрочастиц из полигидроксиалканоатов, нагруженных лекарственными средствами. С помощью метода распылительного высушивания были получены микрочастицы, содержащие различные противоопухолевые, противовоспалительные и антибактериальные препараты [22–24]. Были получены микрочастицы из полигидроксиалканоатов, содержащие парацетамол и паклитаксел [25, 26], а также цефтриаксон и 5-фторурацил [27].

Этамзилат – кровоостанавливающее средство, которое обладает также ангиопротекторным и проагрегантным действием. Применяется для лечения и профилактики пред-, пер- и послеоперационных капиллярных кровотечений. Рекомендуемый режим дозирования составляет 3–4 раза в сутки, что необходимо для поддержания концентрации этамзилата в плазме выше его минимальной эффективной концентрации [28]. В связи с этим представляется перспективной разработка пролонгированной формы этамзилата для снижения частоты введения и интенсивности побочных эффектов. Целью проведенной работы было получение микрочастиц из полигидроксиалканоатов, содержащих гемостатический препарат этамзилат, эмульсионным методом и методом распылительного высушивания, а также исследование их физико-химических свойств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для получения микрочастиц использовали высокоочищенный образец поли(3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерата) (П(ЗГВ)) (содержание звеньев 3-гидроксивалерата (ЗГВ) = 11%; средневесовая молекулярная масса $M_w = 479$ кДа; степень кристалличности $C_x = 72\%$; температура плавления $T_{пл} = 180$ °C), синтезированный методом микробной ферментации в лаборатории новых биоматериалов Сибирского федерального университета (г. Красноярск, Россия). В качестве препарата для депонирования использовали гемостатик и ангиопротектор – этамзилат (LEK d.d., Словения).

Полимерные микрочастицы получали двумя способами: эмульсионным методом и методом распылительного высушивания. Эмульсионный метод основан на выпаривании растворителя из двойной эмульсии. Для этого к 1%-му раствору П(ЗГВ) в дихлорметане («Экос-1», Россия) добавляли этамзилат в соотношении 20% от массы полимера. Полученную эмульсию постепенно вливали в 100 мл 0,5%-го водного раствора поливинилового спирта ($M_w = 67–72$ кДа, степень деацетилирования – 97–99%, Sigma-Aldrich, США) при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 750 об/мин.

Полученную двойную эмульсию оставляли на 24 ч при постоянном механическом перемешивании до полного испарения растворителя. Микрочастицы собирали центрифугированием (9000 об/мин, 5 мин), промывали дистиллированной водой и высушивали в термостате при 37 °C. Метод распылительного высушивания с использованием Mini Spray Dryer B290 (BUCHI Laboratory Equipment, Швейцария) осуществляли по ранее описанной методике [29]. Для загрузки микрочастиц этамзилатом использовали 1,5%-й раствор П(ЗГВ) в дихлорметане. В полученный раствор добавляли препарат в тех же соотношениях, что и для эмульсионного метода, и гомогенизировали с помощью ультразвука мощностью 5 Вт в течение 1 мин. Полученную гомогенную суспензию поддерживали при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке (700 об/мин) и распыляли через распылительную насадку при описанных выше параметрах установки [29].

Морфологию микрочастиц изучали с применением сканирующей электронной микроскопии на микроскопе TM-4000 (Hitachi, Япония). Напыление платины на образцы проводили на установке K575XD Turbo (Emitech, Англия). Анализатор частиц Zetasizer Nano ZS (Malvern, Великобритания) использовали для определения ζ -потенциала с помощью электрофоретического светорассеяния, а также для определения размерного распределения микрочастиц. Измерения проводились автоматически по стандартной методике, рекомендованной производителем, в трехкратной повторности. Для оценки высвобождения лекарственного средства в водной среде образцы стерильных сухих частиц помещали в фосфатно-солевой буфер («Росмедбио», Россия, pH 7,3–7,4) в небольшие пробирки ($n = 3$). Пробирки выдерживали в термостате при 37 °C в течение 24 дней. Высвобождение препарата из микрочастиц *in vitro* определяли спектрофотометрически по его исходной и остаточной концентрации в эмульсии при 301 нм на спектрофотометре Genesys 10S UV-Vis (Thermo Scientific, США).

Определяли высвобождение лекарственного средства DR в фосфатном буфере по следующей формуле:

$$DR = \frac{r}{e} \times 100\%,$$

где r – выход лекарственного препарата, мг/мл; e – количество лекарственного препарата, включаемое в полимерную матрицу, мг/мл.

Дополнительно рассчитывали кинетики выхода препарата из микрочастиц, полученных двумя методами, а также коэффициент корреляции R . Кинетическая модель с самым высоким значением R была признана более подходящей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Микрочастицы из биоразлагаемого П(ЗГВ) с депонированным гемостатическим препаратом этамзилатом были получены двумя способами: эмульсионным методом и методом распылительного высушивания. Полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа фотографии полимерных микроносителей представлены на рис. 1. Все микрочастицы, полученные эмульсионным методом, имели сферическую форму. Небольшие дефекты наблюдались на поверхности частиц

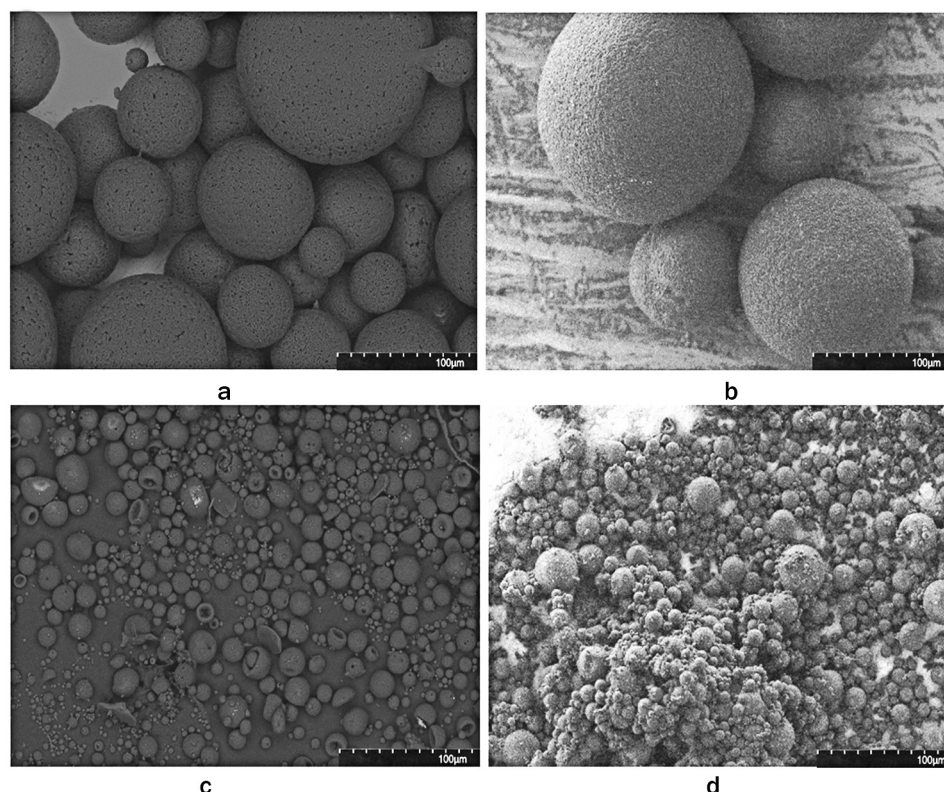


Рис. 1. Выполненные с помощью сканирующего электронного микроскопа фотографии микрочастиц поли(3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерата), полученных эмульсионным методом (а, b) и методом распылительного высушивания (с, d): а, с – микрочастицы без препарата; b, d – микрочастицы с депонированным этамзилатом

Fig. 1. Taken with a scanning electron microscope photos of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) microparticles obtained by the emulsion method (a, b) and spray drying (c, d): a, c – microparticles without the drug; b, d – microparticles with deposited ethamsylate

и свидетельствовали о возможных явлениях адгезии и агрегации микрочастиц в процессе формирования. Микрочастицы, полученные методом распылительного высушивания, также имели правильную сферическую форму, но были неоднородны по размеру, их средний диаметр варьировался от 5 до 30 мкм.

Также необходимо отметить, что при методе распылительного высушивания депонирование этамзилата повлияло на способность держать форму. Возможно, микрочастицы из П(ЗГВ) представляют собой полые сферы, которые могут схлопываться при отсутствии наполнителя внутри, как видно на рис. 1, с.

Образование агрегатов из микрочастиц может быть связано с возможным слиянием капель полимера в процессе распылительного высушивания.

Результаты исследования физико-химических свойств микроносителей представлены в табл. 1. ζ -Потенциал микрочастиц характеризует знак и величину поверхностного заряда: отрицательный знак указывает на преобладание отрицательно заряженных групп на поверхности, обеспечивая электростатическую стабилизацию коллоидной суспензии за счет отталкивания частиц. Величина $|\zeta|$ определяет коллоидную стабильность: $|\zeta| > 30$ мВ – высокая стабильность (сильное элек-

Таблица 1. Характеристики микрочастиц поли(3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерата) с депонированным этамзилатом в зависимости от способа получения

Table 1. Characteristics of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) microparticles with deposited ethamsylate depending on the production method

Образец	Средний диаметр, μm	Индекс полидисперсности	Электрокинетический потенциал, mV	Эффективность инкапсулирования, %	Выход, %
П(ЗГВ)-МЧ (эмульс.)	76 $\pm$ 0,613	0,420 $\pm$ 0,023	-27,5 $\pm$ 0,901	–	93
П(ЗГВ)+ этамзилат (эмульс.)	85 $\pm$ 0,546	0,387 $\pm$ 0,012	-26,5 $\pm$ 0,602	82,3 $\pm$ 0,102	92
П(ЗГВ)-МЧ (РВ)	15 $\pm$ 0,480	0,467 $\pm$ 0,031	-22,3 $\pm$ 0,400	–	90
П(ЗГВ)+ этамзилат (РВ)	18 $\pm$ 0,632	0,670 $\pm$ 0,016	-15,6 $\pm$ 0,412	74,5 $\pm$ 0,203	88

Примечание. Здесь и в табл. 2 РВ – метод распылительного высушивания. МЧ – микрочастицы; П(ЗГВ) – поли(3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерат).

тростатическое отталкивание), 10–30 мВ – умеренная, < 10 мВ – склонность к агрегации. Все полученные микро-частицы имели отрицательные значения ζ -потенциала. Микро-частицы, полученные эмульсионным методом, имели более высокие абсолютные значения ζ -потенциала (27,5 мВ), что подтверждает относительную физическую стабильность образцов без лекарственной нагрузки, и средний диаметр ($76 \pm 0,613$ мкм). При депонировании препарата отмечалось увеличение среднего диаметра микро-частиц до $85 \pm 0,546$ мкм и некоторое снижение абсолютного значения ζ -потенциала до 26,5 мВ.

Микро-частицы без лекарственной нагрузки, полученные методом распылительного высушивания, имели абсолютное значение ζ -потенциала 22,3 мВ. Средний диаметр микроносителей также несколько увеличился после включения препарата и составил $18 \pm 0,632$ мкм. Следует отметить, что абсолютные значения ζ -потенциала микроносителей П(ЗГВ), полученных методом распылительного высушивания, ниже, чем у микро-частиц, полученных эмульсионным методом, независимо от депонирования препарата. Это может быть связано с гидрофобностью самого полимера и отсутствием поверхностно-активных веществ, а именно поливинилового спирта, на поверхности частиц, используемых в эмульсионном методе. Похожий эффект был отмечен в работе [30]: стабилизатор эмульсии поливинилового спирта прочно закрепился на поверхности частиц. Анализ литературы показал, что опубликованные данные по размерам микро-частиц из полигидроксиалканоев различаются [10, 31]. В работе А.В. Муруевой и др. были получены микро-частицы из полигидроксиалканоев со средним диаметром от 0,8 до 65,0 мкм и значениями ζ -потенциала от -18 до -50 мВ [27].

Для выявления стабильности полимерных микро-частиц П(ЗГВ) в жидких средах исследовали изменение их характеристик при воздействии фосфатно-солевого буфера в течение 24 суток (рис. 2).

Динамика изменения ζ -потенциала микроносителей, нагруженных лекарственным средством, была различной при воздействии фосфатно-солевого буфера (рис. 2, а). К концу 24 ч микро-частицы, полученные эмульсионным методом, показали незначительное уменьшение абсолютного значения ζ -потенциала (до 20,1 мВ) при высвобождении препарата в среду. Однако к седьмым суткам абсолютное значение ζ -потенциала увеличилось практически до исходных значений и к концу эксперимента составило $25,95 \pm 0,40$ мВ.

Абсолютные значения ζ -потенциала микро-частиц, полученных методом распылительного высушивания, варьировались незначительно и к концу эксперимента составили 14,3 мВ. Некоторое увеличение размеров, наблюдаемое в течение первых суток, по-видимому, связано с относительно низкими абсолютными значениями ζ -потенциала микро-частиц, полученных методом распылительного высушивания, что и могло стать причиной их агрегации. Дальнейшее наблюдение (до 576 ч) не выявило существенных изменений в размерах.

В зависимости от способа получения микро-частиц выход препарата в модельную среду различался. В первый день наблюдения средний выход лекарственных препаратов составил около 45% (эмульсия П(ЗГВ)) и около 22% (распылительное высушивание П(ЗГВ)). В дальнейшем концентрация препарата в среде увели-

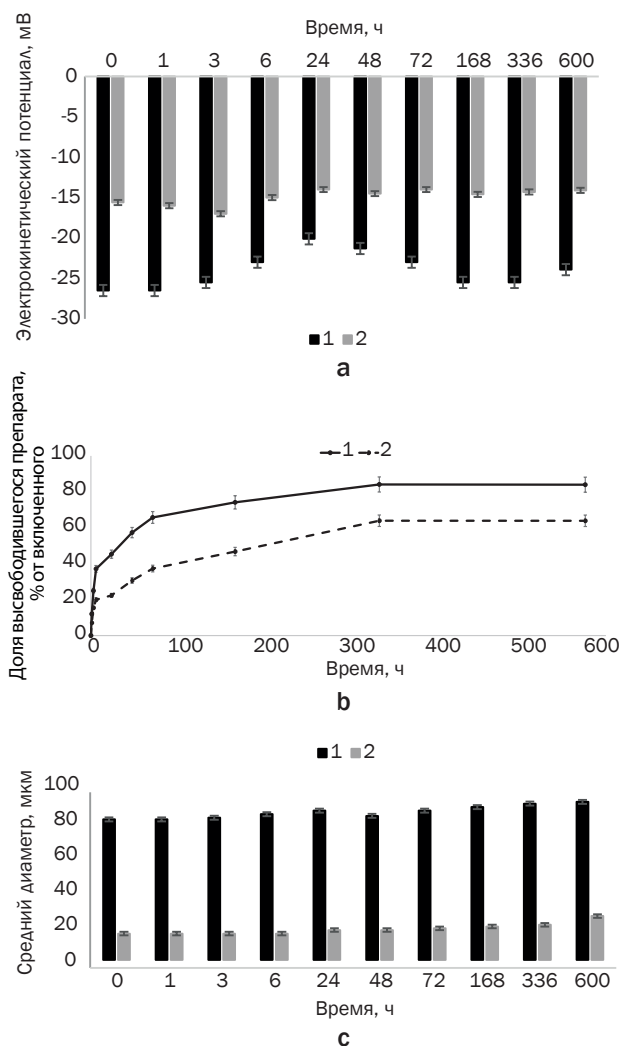


Рис. 2. Изменение электрокинетического потенциала (а) и среднего диаметра (с) микро-частиц поли(3-гидроксибутират-со-3-гидроксиивалерата), нагруженных этамзилатом: 1 – эмульсионный метод, 2 – метод распылительного высушивания при экспозиции в буферном растворе при 37 °С на фоне высвобождения препарата в среду (b)

Fig. 2. Change in the electrokinetic potential (a) and average diameter (c) of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) microparticles loaded with ethamsylate: 1 – emulsion method, 2 – spray drying method, during exposure in a buffer solution at 37 °C against the background of the release of the drug into the medium (b)

чивалась в среднем на 8–9% в сутки (рис. 2, b). Максимальный выход этамзилата составил: 83,9% для частиц, полученных из эмульсии, 63,8% для частиц, полученных методом распылительного высушивания. Следует отметить отсутствие «эффекта взрыва» при высвобождении препарата в системах, что является важным показателем качества производимой системы доставки.

Математические модели, такие как модель нулевого порядка, первого порядка, Хигучи и Корсмейера – Пеппаса, были изучены для определения профиля выхода препарата из микро-частиц. Для определения оптимальной модели были посчитаны значения коэф-

Таблица 2. Значения коэффициента детерминации для различных моделей кинетики выхода препарата

Table 2. Coefficient of determination values for different models of drug release kinetics

Образец	Кинетическая модель			
	Нулевого порядка	Первого порядка	Хигучи	Корсмейера – Пеппаса
П(ЗГВ) + этамзилат (эмульс.)	0,4460	0,7525	0,6416	0,2243
П(ЗГВ) + этамзилат (РВ)	0,2337	0,8389	0,6744	0,3255

фициентов детерминации R^2 (табл. 2). Исходя из этих данных, наиболее подходящей моделью для кинетики выхода этамзилата из микрокапсул, полученных двумя методами, была выбрана модель первого порядка.

Модель первого порядка описывает процесс высвобождения активного вещества на основе предположения о том, что скорость оттока зависит только от концентрации препарата в системе. Эта модель часто используется для анализа высвобождения веществ из пористых матриц, таких как полимерные микрокапсулы. Высвобождение происходит в основном за счет диффузии растворенного вещества к поверхности полимера и его последующего выхода в окружающую среду. Данный процесс может быть ограничен как диффузией, так и эрозией полимера.

Самые низкие значения R^2 были получены для модели Корсмейера – Пеппаса, которая учитывает растворимость лекарств в воде. Для микрокапсул, полученных эмульсионным методом, значение R^2 составило 0,2243, для микрокапсул, полученных методом распылительного высушивания – 0,3255.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для получения микрокапсул из П(ЗГВ) с депонированным гемостатическим препаратом этамзилатом были использованы эмульсионный метод и метод распылительного высушивания. В ходе работы были изучены морфология поверхности микрокапсул с помощью сканирующей электронной микроскопии, ζ -потенциал, а также высвобождение препарата с оценкой моделей кинетики высвобождения. Результаты исследования показали, что способ изготовления микрокапсул существенно влияет на величину высвобождения лекарственного средства и практически не влияет на величину ζ -потенциала. Также проиллюстрировано, что загрузка микрокапсул лекарственным средством не оказывает существенного влияния на размер и ζ -потенциал. По результатам исследований этамзилат может быть включен в состав микрокапсул П(ЗГВ) как эмульсионным методом, так и методом распылительного высушивания с удовлетворительными показателями эффективности депонирования, высвобождения препарата и стабильности в модельной среде.

REFERENCES

1. Delgado A.V., González-Caballero F., Hunter R.J., Koopal L.K., Lyklema J. Measurement and interpretation of electrokinetic phenomena. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2007;309(2):194-224. DOI: 10.1016/j.jcis.2006.12.075.
2. Kaasalainen M., Mäkilä E., Riikonen J., Kovalainen M., Järvinen K., Herzig K.-H., et al. Effect of isotonic solutions and peptide adsorption on zeta potential of porous silicon nanoparticle drug delivery formulations. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;431(1-2):230-236. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.059.
3. How C.W., Rasedee A., Manickam S., Rosli R. Tamoxifen-loaded nanostructured lipid carrier as a drug delivery system: Characterization, stability assessment and cytotoxicity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013;112:393-399. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.08.009.
4. Kovačević A.B., Müller R.H., Savić S.D., Vuleta G.M., Keck C.M. Solid lipid nanoparticles (SLN) stabilized with polyhydroxy surfactants: Preparation, characterization and physical stability investigation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2014;444:15-25. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2013.12.023.
5. Lizarraga-Valderrama L.R., Panchal B., Thomas C., Boccaccini A.R., Roy I. Biomedical applications of polyhydroxyalkanoates. In: Neves N.M., Reis R.L. (eds). *Biomaterials from nature for advanced devices and therapies*. John Wiley & Sons; 2016, p. 339-383. DOI: 10.1002/9781119126218.ch20.
6. Pryadko A., Surmeneva M.A., Surmenev R.A. Review of hybrid materials based on polyhydroxyalkanoates for tissue engineering applications. *Polymers*. 2021;13(11):1738. DOI: 10.3390/polym13111738.
7. Pulingam T., Appaturi J.N., Parumasivam T., Ahmad A., Sudesh K. Biomedical applications of polyhydroxyalkanoate in tissue engineering. *Polymers*. 2022;14(11):2141. DOI: 10.3390/polym14112141.
8. Gregory D.A., Taylor C.S., Fricker A.T.R., Asare E., Tetali S.S.V., Haycock J.W., et al. Polyhydroxyalkanoates and their advances for biomedical applications. *Molecular Medicine*. 2022;28(4):331-342. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.01.007.
9. Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Reshetov I.V., Kirpichnikov M.P., Shaitan K.V. Application of polyhydroxyalkanoates in medicine and the biological activity of natural poly(3-hydroxybutyrate). *Acta Naturae*. 2019;11(2):4-16. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-2-4-16. EDN: HQISMC.
10. Prakash P., Lee W.-H., Loo C.-Y., Wong H.S.J., Parumasivam T. Advances in polyhydroxyalkanoate nanocarriers for effective drug delivery: an overview and challenges. *Nanomaterials*. 2022;12(1):175. DOI: 10.3390/nano12010175.
11. Ladhari S., Vu N.-N., Boisvert C., Saidi A., Nguyen-Tri P. Recent development of polyhydroxyalkanoates (PHA)-based materials for antibacterial applications: a review. *ACS Applied Bio Materials*. 2023;6(4):1398-1430. DOI: 10.1021/acsabm.3c00078.
12. Kalia V.C., Patel S.K.S., Lee J.-K. Exploiting polyhydroxyalkanoates for biomedical applications. *Polymers*. 2023;15(8):1937. DOI: 10.3390/polym15081937.
13. Aguilar-Rabiela A.E., Homaeigohar S., González-Castillo E.I., Sánchez M.L., Boccaccini A.R. Comparison

between the astaxanthin release profile of mesoporous bioactive glass nanoparticles (MBGNs) and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV)/MBGN composite microspheres. *Polymers*. 2023;15(11):2432. DOI: 10.3390/polym15112432.

14. Alregib A.H., Tan H.Y., Wong Y.H., Kasbollah A., Wong E.H., Abdullah B.J.J., et al. Development and physicochemical characterization of a biodegradable microspheres formulation loaded with samarium-153 and doxorubicin for chemo radioembolization of liver tumors. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals*. 2023;66(10):308-320. DOI: 10.1002/jlcr.4046.

15. Lucas J., Ralaivao M., Estevinho B.N., Rocha F. A new approach for the microencapsulation of curcumin by a spray drying method, in order to value food products. *Powder Technology*. 2020;362:428-435. DOI: 10.1016/j.powtec.2019.11.095.

16. Baltrusch K.L., Torres M.D., Domínguez H., Flórez-Fernández N. Spray-drying microencapsulation of tea extracts using green starch, alginate or carrageenan as carrier materials. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022;203:417-429. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.129.

17. Burhan A.M., Abdel-Hamid S.M., Soliman M.E., Sammour O.A. Optimisation of the microencapsulation of lavender oil by spray drying. *Journal of Microencapsulation*. 2019;36(3):250-266. DOI: 10.1080/02652048.2019.1620355.

18. Yang M., Liang Z., Wang L., Qi M., Luo Z., Li L. Microencapsulation delivery system in food industry – challenge and the way forward. *Advances in Polymer Technology*. 2020;2020(1):7531810. DOI: 10.1155/2020/7531810.

19. Shi N.-Q., Zhou J., Walker J., Li L., Hong J.K.Y., Olsen K.F., et al. Microencapsulation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist in poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres by spray-drying. *Journal of Controlled Release*. 2020;321:756-772. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.01.023.

20. Zimmermann R., Leal B.B.J., Braghirolli D.I., Pranke P. Production of nanostructured systems: main and innovative techniques. *Drug Discovery Today*. 2023;28(2):103454. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.103454.

21. Strojewski D., Krupa A. Spray drying and nano spray drying as manufacturing methods of drug-loaded polymeric particles. *Polymers in Medicine*. 2022;52(2):101-111. DOI: 10.17219/pim/152230.

22. Kumar M., Chawla P.A., Faruk A., Chawla V. Spray drying as an effective method in the development of solid

self-emulsifying drug delivery systems. *Current Drug Delivery*. 2022;20(5):508-525. DOI: 10.2174/156720181966620516103042.

23. Malamataris M., Charisi A., Malamataris S., Kachrimanis K., Nikolakakis I. Spray drying for the preparation of nanoparticle-based drug formulations as dry powders for inhalation. *Processes*. 2020;8(7):788. DOI: 10.3390/pr8070788.

24. Díaz-Montes E. Wall materials for encapsulating bioactive compounds via spray-drying: a review. *Polymers*. 2023;15(12):2659. DOI: 10.3390/polym15122659.

25. Re M.-I. Formulating drug delivery systems by spray drying. *Drying Technology*. 2006;24(4):433-446. DOI: 10.1080/07373930600611877.

26. Zernov A.L., Bonartsev A.P., Yakovlev S.G., Myshkina V.L., Makhina T.K., Parshina E.S., et al. Low molecular weight poly(3-hydroxybutyrate) microparticles synthesized by piezoelectric spray drying for the sustained release of paclitaxel. *Nanotechnologies in Russia*. 2017;12:218-225. DOI: 10.1134/S1995078017020136.

27. Murueva A.V., Shershneva A.M., Shishatskaya E.I., Volova T.G. Characteristics of microparticles based on resorbable polyhydroxyalkanoates loaded with antibacterial and cytostatic drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(19):14983. DOI: 10.3390/ijms241914983.

28. Garay R.P., Chiavaroli C., Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of ethamsylate, a long-standing hemostatic agent. *American Journal of Therapeutics*. 2006;13(3):236-247. DOI: 10.1097/01.mjt.0000158336.62740.54.

29. Shershneva A.M., Murueva A.V., Shishatskaya E.I., Shishatskaya E.I., Volova T.G. Study of electrokinetic potential of drug micro-carriers prepared from resorbable polymers bioplastotan. *Biophysics*. 2014;59:561-567. DOI: 10.1134/S000635091404023X.

30. Francis L., Meng D., Knowles J., Keshavarz T., Boccaccini A.R., Roy I. Controlled delivery of gentamicin using poly (3-hydroxybutyrate) microspheres. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011;12(7):4294-4314. DOI: 10.3390/ijms12074294.

31. Luciano B. Polyhydroxyalkanoates based systems: the future of drug delivery and tissue engineering devices. In: Mishra A.K., Hussain C.M. (eds). *Bio-based nanomaterials: synthesis protocols, mechanisms and applications*. Elsevier: Amsterdam; 2022, p. 133-169. DOI: 10.1016/B978-0-323-85148-0.00004-X.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Позднякова Александра Валерьевна,
младший научный сотрудник,
Сибирский государственный университет науки
и технологий имени академика М.Ф. Решетнёва,
660049, г. Красноярск, ул. Семафорная, 433/1,
Российская Федерация,
✉ pozdniakovaav@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0007-0989-9285>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexandra V. Pozdniakova,
Junior Researcher,
Reshetnev Siberian State University
of Science and Technology,
433/1, Semaforная St., Krasnoyarsk, 660049,
Russian Federation,
✉ pozdniakovaav@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0007-0989-9285>

Муруева Анастасия Владимировна,

к.б.н.,
научный сотрудник,
Институт биофизики СО РАН –
обособленное подразделение
Федерального исследовательского центра
«Красноярский научный центр СО РАН»,
660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50/50,
Российская Федерация,
научный сотрудник,
Сибирский федеральный университет,
660041, г. Красноярск, пр. Свободный, 79,
Российская Федерация,
goreva_a@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0006-5423-6002>

Шершнева Анна Михайловна,

к.б.н., научный сотрудник,
Сибирский федеральный университет,
660041, г. Красноярск, пр. Свободный, 79,
Российская Федерация,
sheranna@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9259-2041>

Шабанов Александр Васильевич,

к.ф.-м.н., старший научный сотрудник,
Институт физики имени Л.В. Киренского СО РАН –
обособленное подразделение
Федерального исследовательского центра
«Красноярский научный центр СО РАН»,
660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50/38,
Российская Федерация,
alexch_syb@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2389-4698>

Шишацкая Екатерина Игоревна,

д.б.н.,
главный научный сотрудник,
Институт биофизики СО РАН –
обособленное подразделение
Федерального исследовательского центра
«Красноярский научный центр СО РАН»,
660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50/50,
Российская Федерация,
заведующий кафедрой,
Сибирский федеральный университет,
660041, г. Красноярск, пр. Свободный, 79,
Российская Федерация,
EShishatskaya@sfu-kras.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7967-243X>

Anastasiya V. Murueva,

Cand. Sci. (Biology), Researcher,
Institute of Biophysics of the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences,
Federal Research Center “Krasnoyarsk
Science Center of the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences”,
50/50, Akademgorodok St., Krasnoyarsk, 660036,
Russian Federation,
Researcher,
Siberian Federal University,
79, Svobodny Ave., Krasnoyarsk, 660041,
Russian Federation,
goreva_a@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0006-5423-6002>

Anna M. Shershneva,

Cand. Sci. (Biology), Researcher,
Siberian Federal University,
79, Svobodny Ave., Krasnoyarsk, 660041,
Russian Federation,
sheranna@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9259-2041>

Alexander V. Shabanov,

Cand. Sci. (Physics and Mathematics),
Senior Researcher,
L.V. Kirensky Institute of Physics of the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences, Federal Research
Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian
Branch of the Russian Academy of Sciences”,
50/38, Akademgorodok St., Krasnoyarsk, 660036,
Russian Federation,
alexch_syb@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2389-4698>

Ekaterina I. Shishatskaya,

Dr. Sci. (Biology),
Chief Researcher,
Institute of Biophysics of the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences,
Federal Research Center “Krasnoyarsk
Science Center of the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences”,
50/50, Akademgorodok St., Krasnoyarsk, 660036,
Russian Federation,
Head of Department,
Siberian Federal University,
79, Svobodny Ave., Krasnoyarsk, 660041,
Russian Federation,
EShishatskaya@sfu-kras.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7967-243X>

Вклад авторов

А.В. Позднякова – проведение исследования, формальный анализ, валидация результатов, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.
А.В. Муруева – разработка методологии, валидация результатов.
А.М. Шершнева – разработка методологии, валидация результатов.
А.В. Шабанов – проведение исследования, визуализация.
Е.И. Шишацкая – разработка концепции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Информация о статье

Поступила в редакцию 25.03.2025.
Одобрена после рецензирования 24.10.2025.
Принята к публикации 02.03.2026.

Contribution of the authors

Alexandra V. Pozdniakova – investigation, formal analysis, validation, writing – original draft, editing.
Anastasiya V. Murueva – methodology, validation.
Anna M. Shershneva – methodology, validation.
Alexander V. Shabanov – investigation, visualization.
Ekaterina I. Shishatskaya – conceptualization.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

The final manuscript has been read and approved by all the co-authors.

Information about the article

The article was submitted 25.03.2025.
Approved after reviewing 24.10.2025.
Accepted for publication 02.03.2026.