

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА АДсорбЦИИ ЭРИТРОМИЦИНА В ЧАСТИЦЫ
ХИТОЗАНОВОГО АЭРОГЕЛЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ИЗДЕЛИЙ
МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ**

Комарова Д.С., Мочалова М.С., Зуи Н.В., Меньшутина Н.В.

Комарова Дарья Сергеевна (ORCID 0009-0001-1313-0141), Мочалова Мария Сергеевна (0000-0003-1200-8125), Зуи Нгуен Ван (0000-0003-4110-0035), Меньшутина Наталья Васильевна (0000-0001-7806-1426)
Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
г. Москва, Россия. 125480, Московская область, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 20.
E-mail: darya.komarowa2000@yandex.ru, mochalovamarie@yandex.ru, nguyenvanduylqd@gmail.com, chemcom@muctr.ru.

В данной работе исследован процесс сверхкритической адсорбции эритромицина в частицы аэрогеля на основе хитозана. Частицы аэрогеля с внедренным эритромицином были получены с использованием сверхкритического диоксида углерода. Внедрение проводилось при варьировании температуры и времени процесса. В данной работе представлены результаты экспериментальных исследований процесса сверхкритической адсорбции эритромицина. В ходе исследования были определены массовые загрузки для всех полученных образцов, проведен рентгенофазовый анализ кристаллического эритромицина и всех образцов, получены кривые высвобождения эритромицина. На основе результатов аналитических исследований были выбраны параметры проведения процесса сверхкритической адсорбции для достижения необходимого содержания антибиотика в порах частиц аэрогеля на основе хитозана, которые имеют потенциал применения в качестве местных гемостатических средств.

Ключевые слова: аэрогель, хитозан, эритромицин, сверхкритическая адсорбция, местное гемостатическое средство

**INVESTIGATION OF ERYTHROMYCIN ADSORPTION INTO CHITOSAN AEROGEL
PARTICLES FOR THE DEVELOPMENT OF MEDICAL DEVICES**

Komarova D.S., Mochalova M.S., Duy N.V., Menshutina N.V.

Komarova Darya Sergeevna (ORCID 0009-0001-1313-0141), Mochalova Maria Sergeevna (0000-0003-1200-8125), Duy Nguyen Van (0000-0003-4110-0035), Menshutina Natalia Vasilyevna (0000-0001-7806-1426)
Russian University of Chemical Technology DI. Mendelev, Moscow, Russia. 125480, Moscow region, Moscow, st. Geroev Panfilovtsev, 20.
E-mail: darya.komarowa2000@yandex.ru, mochalovamarie@yandex.ru, nguyenvanduylqd@gmail.com, chemcom@muctr.ru.

In this paper, the process of supercritical adsorption of erythromycin into chitosan-based aerogel particles was investigated. Aerogel particles with impregnated erythromycin were obtained using supercritical carbon dioxide. The adsorption was carried out with varying temperatures and process times. During the study, the mass loading of impregnated erythromycin for all obtained samples were determined, X-ray phase analysis of crystalline erythromycin and all samples was performed, and erythromycin release curves were obtained. Based on the results of analytical studies, the parameters of the supercritical adsorption process were selected to achieve the required amount of impregnated antibiotic in the pores of chitosan-based aerogel particles, which have the potential to be used as local hemostatic agents.

Key words: aerogel, chitosan, erythromycin, supercritical adsorption, local hemostatic agent

ВВЕДЕНИЕ

Разработка инновационных изделий медицинского назначения с терапевтическим действием, является одним из актуальных направлений в области производства медицинских изделий. В частности, в данный момент возрос интерес к исследованиям, посвященным разработке высокоэффективных местных гемостатических средств и систем доставки активных фармацевтических субстанций (АФС) [1–6]. Для получения эффективного местного гемостатического средства необходимо, чтобы оно обладало высокой пористостью, большим объемом пор, высокой удельной площадью поверхности и состояло из материала, который запускает каскад свертывания крови.

К группе инновационных материалов, имеющих потенциал применения в области разработки изделий медицинского назначения, относится аэрогель. Аэрогель – это наноструктурированный материал с пористостью до 99.9%. Аэрогель обладает низкой плотностью (0.003 – 0.15 кг/м³), развитой площадью удельной поверхности (100 – 1200 м²/г), высоким удельным объемом пор (до 1.5 см³/г) [1, 7–12]. Среди преимуществ аэрогеля необходимо выделить возможность получения материала с контролируемым размером пор (5 – 50 нм) [10, 13].

Аэрогели на основе биополимера хитозана являются наиболее перспективными для применения в области разработки изделий медицинского назначения [14]. Аэрогели на основе хитозана нетоксичны, биосовместимы и биоразлагаемы, характеризуются высокой сорбционной емкостью, проявляют гемостатическую, антибактериальную, регенеративную и антиоксидантную активности [15]. Доказано, аэрогели на основе хитозана могут успешно применяться для разработки систем доставки АФС и местных гемостатических средств [6, 10, 14, 16–18].

Среди преимуществ применения хитозанового аэрогеля, как систем доставки АФС, необходимо выделить возможность получения материала с АФС в аморфной форме. Присутствие АФС в аморфной форме достигается из-за соизмеримого размера пор хитозанового аэрогеля и молекул АФС [19]. Аморфная форма АФС способствует ускоренному наступлению терапевтического эффекта в связи с большей скоростью растворения АФС в аморфной форме, чем в кристаллической [19]. Высокая пористость и удельная площадь поверхности хитозанового аэрогеля в совокупности с присутствием АФС в порах аэрогеля в аморфной форме способствует повышению

биодоступности АФС [17, 19]. Необходимо отметить, ускоренное наступление терапевтического эффекта особенно актуально при применении хитозанового аэрогеля в качестве изделий для остановки кровотечений. Существует зависимость между временем оказания первой помощи и выживаемостью пациентов, если первая помощь оказана пациенту в «золотой час», выживаемость пациентов значительно повышается [20].

Таким образом, аэрогели на основе хитозана могут быть использованы как основа изделий медицинского назначения, в частности, местных гемостатических средств с терапевтическим действием. Для адсорбции в хитозановый аэрогель в данной работе предлагается антибиотик эритромицин. Наиболее перспективным методом внедрения АФС в структуру аэрогеля является сверхкритическая адсорбция. Сверхкритическая адсорбция – процесс внедрения веществ в пористые структуры, в том числе в аэрогели, основанный на перераспределении внедряемого вещества между фазой сверхкритического флюида и поверхностью структуры [21, 22]. Данный метод внедрения АФС применяется для адсорбции веществ с высокой растворимостью в сверхкритических флюидах. В качестве сверхкритического флюида наиболее широко применяется сверхкритический диоксид углерода [22]. Растворимость эритромицина в сверхкритическом диоксиде углерода составляет 21.7 г/л при давлении 200 бар и температуре 60°C, следовательно, при данных условиях эритромицин является хорошо растворимым веществом (>1г/100г растворителя), таким образом адсорбция в среде сверхкритического диоксида углерода является эффективным методом внедрения эритромицина в структуру частиц хитозанового аэрогеля [23]. Внедрение АФС методом сверхкритической адсорбции позволяет получить аэрогели с различными терапевтическими концентрациями, что значительно расширяет область применения [24].

В данной работе представлены исследования, посвященные получению аэрогеля на основе хитозана с адсорбированным эритромицином, для дальнейшей разработки изделий медицинского назначения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Хитозан (Sigma-Aldrich, Япония), уксусная кислота химически чистая (РусХим, Россия), гидроксид натрия химически чистый (РусХим, Россия), дистиллированная вода, изопропиловый спирт химически чистый (РусХим, Россия), эритромицин (ABCR, Испания), концентрированная серная кислота (РусХим, Россия), ацетонитрил

(ХимМед, Россия), хлорид натрия (РусХим, Россия), натрий гидрокарбонат (Ленреактив, Россия), хлорид калия (РусХим, Россия), хлорид кальция (РусХим, Россия), сульфат магния (Ленреактив, Россия), дигидрофосфат натрия (Ленреактив, Россия), глюкоза (Ленреактив, Россия).

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Частицы хитозанового аэрогеля были получены капельным методом в соответствии с методикой, описанной в следующей статье [21]. Основными этапами процесса получения частиц хитозанового аэрогеля являются: получение исходных растворов биополимера и сшивающего агента, формирование частиц геля, отмывка частиц до нейтрального pH, ступенчатая замена растворителя, сверхкритическая сушка. В соответствии с методикой были наработаны частицы аэрогеля на основе хитозана.

В данной работе были получены образцы с внедренным методом сверхкритической адсорбции эритромицином при варьировании параметров проведения процесса (температуры, времени, перемешивания) по методике, описанной в статье [21]. Процесс внедрения эритромицина в хитозановый аэрогель проводился в аппарате оборудованном магнитной мешалкой.

В ходе исследования были получены образцы хитозанового аэрогеля с адсорбированным эритромицином при следующих параметрах проведения процесса внедрения:

- 1) с организованным перемешиванием, при давлении 200 бар, в течение 24 ч, при температурах от 25°C до 95°C;
- 2) без организованного перемешивания, при давлении 200 бар, в течение 24 ч, при температуре 70°C;
- 3) с организованным перемешиванием, при давлении 200 бар, в течение 24 ч, при температуре 70°C.

Массовая загрузка адсорбированного эритромицина определялась с применением УФ-спектрометрии по методике, описанной в статье [25]. Были определены массовые загрузки для всех полученных образцов. Был проведен рентгенофазовый анализ полученных образцов на установке Inel Equinox 2000 для определения наличия кристаллической формы АФС в порах хитозанового аэрогеля. Были получены представленные ниже кривые высвобождения эритромицина из частиц. Исследование проводилось на тестере растворения SOTAX AT 7smart. В качестве среды высвобождения был применен имитационный раствор крови (Earle's Balanced Salt Solution, EBSS), полученный по методике, описанной в следующей статье [26].

Объем имитационного раствора в ячейке равнялся 500 мл, скорость вращения лопастной мешалки составляла 80 об/мин, исследование проводилось при 37°C. После внесения навески частиц аэрогеля (0.4 г) в ячейку тестера растворения был произведен отбор проб через определенные отрезки времени (1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 мин). Данные временные отрезки были выбраны для изучения кинетики высвобождения АФС из пор хитозанового аэрогеля в «золотой час». Определение концентрации эритромицина проводилось методом УФ-спектрометрии [25]. Кривые высвобождения были построены на основе результатов 3 экспериментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования массовой загрузки образцов при варьировании температуры процесса в аппарате высокого давления представлены на рис. 1.

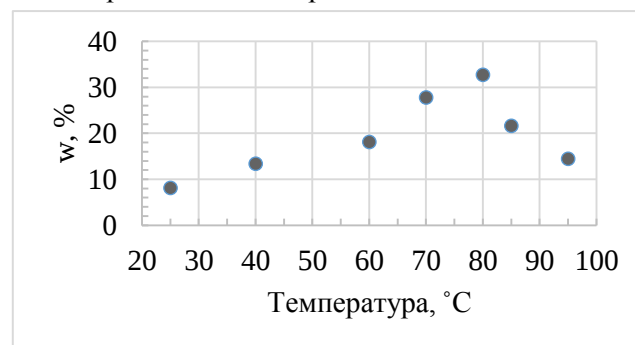


Рис. 1. Зависимость массовой загрузки от температуры проведения сверхкритической адсорбции в течение 24 часов

Fig. 1. Dependence of the mass loading on the temperature of supercritical adsorption during 24 hours

Анализируя полученные результаты, можно отметить рост массовой загрузки эритромицина при увеличении температуры в диапазоне 25 – 80°C при длительности проведения процесса 24 ч. Рост массовой загрузки можно объяснить увеличением растворимости эритромицина в сверхкритическом диоксиде углерода при увеличении температуры (12.3 г/л при 200 бар, 40°C; 21.7 г/л при 200 бар, 60°C) [23]. Снижение массовой загрузки при увеличении температуры в диапазоне 80 – 95°C может быть объяснено протеканием процесса разложения эритромицина. На основе литературных данных о терапевтической дозировке эритромицина для проведения антибактериальной терапии была определена соответствующая массовая загрузка эритромицина в хитозановом аэрогеле, которая составила 27 – 28% [27]. Наиболее приближенная массовая загрузка (27.8%) эритромицина была достигнута у образца, полученного

при организованном перемешивании, давлении 200 бар, температуре 70°C. Для того, чтобы уменьшить время проведения процесса сверхкритической адсорбции эритромицина в поры частиц хитозановых аэрогелей, были проведены исследования интенсификации данного процесса с помощью организации перемешивания в аппарате высокого давления. Для этого было проведено сравнение полученных массовых загрузок эритромицина в поры частиц хитозановых аэрогелей в заданные временные интервалы при организации перемешивания и без него. Полученные зависимости массовой загрузки от времени проведения сверхкритической адсорбции при 200 бар и 70°C без перемешивания и с перемешиванием представлены на рис. 2.

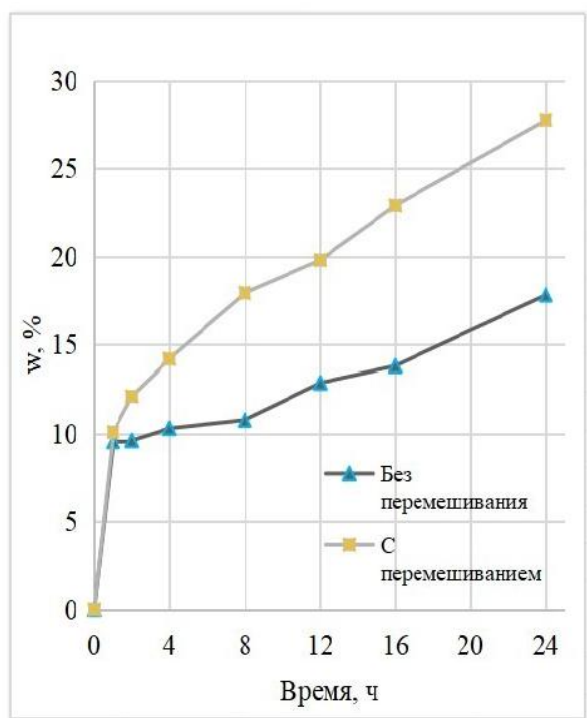


Рис. 2. Зависимость массовой загрузки от времени проведения сверхкритической адсорбции при 200 бар, 70°C без перемешивания и с перемешиванием

Fig. 2. Dependence of the mass loading on the time of supercritical adsorption at 200 bar, 70 °C without stirring and with stirring

При сравнении полученных зависимостей массовой загрузки эритромицина от времени проведения сверхкритической адсорбции можно сделать вывод о достижении большей массовой загрузки во временном диапазоне от 1 до 24 часов при организации перемешивания в аппарате высокого давления чем без него. Вследствие интенсификации массопереноса в процессе сверхкритической адсорбции, массовая загрузка повышается в среднем на 44.5%.

Таким образом, перемешивание может значительно уменьшить время проведения процесса адсорбции. Были проведены исследования адсорбированного в поры частиц аэрогеля эритромицина для установления его кристаллической или аморфной формы. Были получены дифрактограммы образцов, и кристаллического эритромицина. На рис. 3 представлена дифрактограмма кристаллического эритромицина и, в качестве примера, представлена дифрактограмма образца с массовой загрузкой 27.8%.

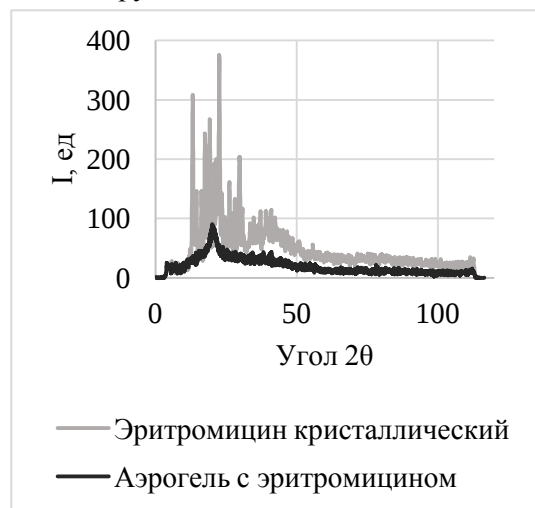


Рис. 3. Дифрактограммы образца (w=27.8%) и кристаллического эритромицина

Fig. 3. Diffractograms of the sample (w=27.8%) and crystalline erythromycin

На дифрактограмме кристаллического эритромицина отображены пики, соответствующие кристаллической форме вещества (пики соответствующие максимумам интенсивности). По полученным данным рентгенофазового анализа можно сделать вывод, на дифрактограмме образца с массовой загрузкой 27.8% отсутствуют пики характерные для кристаллической формы эритромицина, следовательно, адсорбированный эритромицин присутствует в порах частиц аэрогеля преимущественно в аморфном состоянии, что является значительным преимуществом.

Присутствие эритромицина в аморфном состоянии будет способствовать увеличению биодоступности АФС и ускорению наступления терапевтического эффекта при применении местных гемостатических средств на основе хитозанового аэрогеля. Были проведены исследования кинетики высвобождения адсорбированного в поры частиц хитозанового аэрогеля эритромицина в имитационном растворе. На рис. 4 представлена кривая высвобождения соответствующая образцу с массовой загрузкой 27.8% (давление 200 бар, темпе-

ратура 70°C, 24 часа, с организованным перемешиванием) и кривая высвобождения соответствующая образцу с массовой загрузкой 19.8% (давление 200 бар, температура 70°C, 12 ч., с организованным перемешиванием).

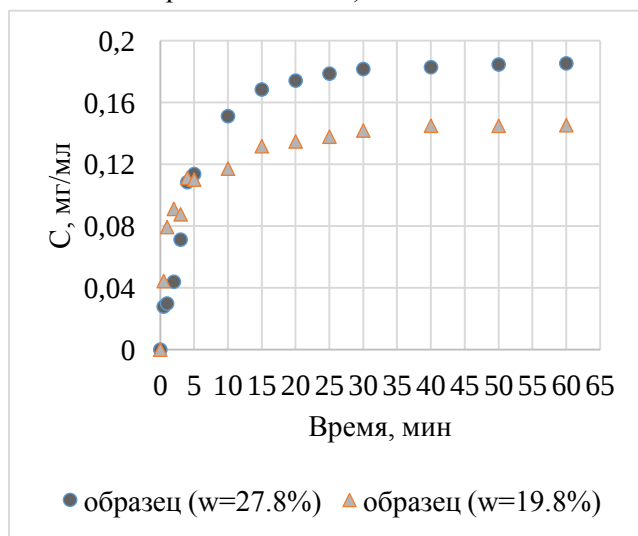


Рис. 4. Кривые высвобождения эритромицина из образцов с массовыми нагрузками 27.8% и 19.8%

Fig. 4. Erythromycin release curves from samples with mass loads of 27.8% and 19.8%

Анализируя полученные результаты можно сделать вывод о высокой скорости высвобождении эритромицина из пор частиц хитозанового аэрогеля в первые 5 минут после начала эксперимента, что связано с аморфной формой АФС.

Для частиц аэрогеля с адсорбированным эритромицином через 15 минут наблюдается высвобождение более 70% адсорбированного эритромицина, в сравнении с таблетированными формами эритромицина, для которых наблюдается высвобождение 30% АФС через 15 минут, что отражено на рис. 5 [28, 29].

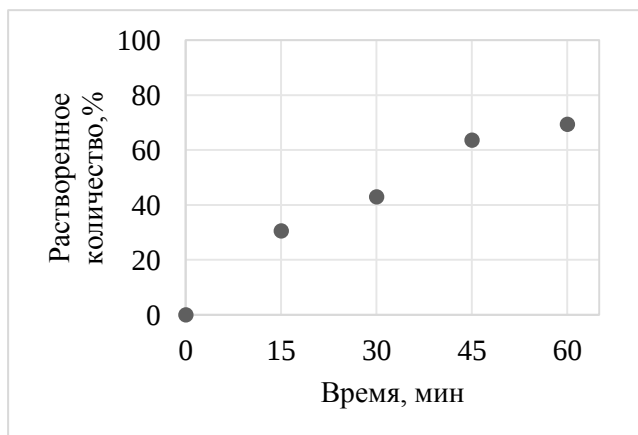


Рис. 5. Кривая растворения таблетированной формы эритромицина [28]

Fig. 5. Dissolution profile of erythromycin tablet [28]

Высокая скорость высвобождения АФС из пор частиц хитозанового аэрогеля в имитационном растворе предположительно обеспечит ускоренное антибактериальное действие при применении изделия медицинского назначения на основе аэрогеля. У исследуемых образцов наблюдалось высвобождение с высокой поддерживающей концентрацией АФС. На основе полученных результатов можно сделать вывод о перспективности применения частиц аэрогеля с внедренным методом сверхкритической адсорбции эритромицином для разработки изделий медицинского назначения. Внедрение эритромицина методом сверхкритической адсорбции позволяет достичь требуемых терапевтических концентраций для оказания антибактериального действия. Присутствие эритромицина в аэрогеле в аморфной форме позволит повысить биодоступность АФС и ускорит наступление антибактериального эффекта. Быстрое высвобождение АФС из пор хитозанового аэрогеля с момента контакта с имитационным раствором крови позволит своевременно останавливать кровотечения и обеззараживать рану, что значительно повысит выживаемость пациентов при оказании первой медицинской помощи.

ВЫВОДЫ

На основе полученных экспериментальных данных был сделан вывод о перспективности применения сверхкритической адсорбции для внедрения эритромицина в поры частиц хитозанового аэрогеля. Повышение температуры проведения процесса сверхкритической адсорбции в диапазоне 25 – 80°C приводит к повышению массовой загрузки эритромицина. Дальнейшее повышение температуры сопровождается уменьшением массовой загрузки по причине частичного разложения эритромицина. Были получены образцы с массовой загрузкой эритромицина в диапазоне от 8.1% до 32.7%. Образец с массовой загрузкой 27.8%, соответствующей необходимой терапевтической концентрации, является наиболее перспективным для применения в области разработки изделий медицинского назначения.

Для полученных образцов характерно присутствие эритромицина в аморфной форме, что способствует увеличению биодоступности эритромицина и высокой скорости высвобождения АФС из пор частиц хитозанового аэрогеля. Таким образом, в ходе работы были подобраны параметры проведения процесса сверхкритической адсорбции для получения частиц хитозанового аэрогеля с необходимой терапевтической концентрацией внедренного эритромицина.

Полученные результаты могут быть использованы для разработки изделий медицинского назначения с различной терапевтической концентрацией и быстрым высвобождением эритромицина, что значительно расширяет область применения данных изделий.

"Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ в рамках Соглашения № 23-13-00368 от 15.05.2023."

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Menshutina N.V., Uvarova A.A., Mochalova M.S., Lovskaya, D.D., Tsygankov P.Y., Gurina O.I., Zubkov E.A. & Abramova O.V. Biopolymer Aerogels as Nasal Drug Delivery Systems. *Russian Journal of Physical Chemistry*. 2023. V 17. N 7. P. 1507-1518. DOI: 10.1134/S1990793123070163.
2. Yahya E.B., Alzalouk M.M., Alfallos K.A., Abogmaza A.F. Antibacterial cellulose-based aerogels for wound healing application: A review. *Biomedical Research and Therapy*. 2020. V 7. N 10. P. 4032-4040. DOI: 10.15419/bmrat.v7i10.637.
3. Yahya E.B., Amirul A.A., Khalil A.H.P.S., Olaiya N.G., Iqbal M.O., Jummaat F. Adnan A.S., Adnan A.S. Insights into the Role of Biopolymer Aerogel Scaffolds in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Polymers*. 2021. V 13, N 10. P. 1612. DOI:10.3390/polym13101612.
4. Noman M.T., Amor N., Ali A., Petrik S., Coufal R., Adach K., Fijalkowski M. Aerogels for Biomedical, Energy and Sensing Applications. *Gels*. 2021. V 7, N 4. P. 264. DOI: 10.3390/gels7040264.
5. Roslan H.S., Mustapa A.N., Othman M.A., Him N.R.N., Hanipah S.H., Martin A., Cocero M.J. Characteristics of hybrid alginate/soy protein isolate wound dressing aerogels dried by supercritical carbon dioxide. *Materials Today: Proceedings*. 2023. DOI: 10.1016/j.matpr.2023.05.047.
6. Abdul Khalil H.P.S., Yahya E.B., Jummaat F., Adnan A.S., Olaiya N.G., Rizal S., Abdullah C.K., Pasquini D., Thomas S. Biopolymers based aerogels: A review on revolutionary solutions for smart therapeutics delivery. *Progress in Materials Science*. 2023. V 131. P. 101014. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2022.101014.
7. Лебедев И.В., Уварова А.А., Меньшутина Н.В. Информационно-аналитический комплекс для создания цифровых двойников структур пористых материалов с использованием клеточно-автоматного подхода. *Российский химический журнал*. 2023. Т 67. № 2. С. 52-58. DOI: 10.6060/rcj.2023672.6.
8. Шиндряев А.В., Лебедев А.Е., Меньшутина Н.В. Моделирование технологической схемы при получении теплоизоляционных материалов на основе аэрогелей. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2022. Т 65. № 12. С. 87-95. DOI: 10.6060/ivkkt.20226512.6646.
9. Ganesamoorthy R., Vadivel V.K., Kumar R., Kushwaha O.S., Mamane H. Aerogels for water treatment: A review. *Journal of Cleaner Production*. 2021. V 329. P. 129713. DOI: 10.1016/j.jclepro.2021.129713.
10. Karamikamkar S., Yalcintas E.P., Haghniaz R., de Barros N.R., Meehan M., Nasiri R., Davoodi E., Nasrollahi F., Erdem A., Kang H., Lee J., Zhu Y., Ahadian S., Jucaud V., Maleki H., Dokmeci M.R., Kim H.-J., Khademhosseini A. Aerogel-Based Biomaterials for Biomedical Applications: From Fabrication Methods to Disease-Targeting Applications. *Advanced Science*. 2023. V 10. N 23. P. 2204681. DOI: 10.1002/advs.202370154.

REFERENCES

1. Menshutina N.V., Uvarova A.A., Mochalova M.S., Lovskaya, D.D., Tsygankov P.Y., Gurina O.I., Zubkov E.A. & Abramova O.V. Biopolymer Aerogels as Nasal Drug Delivery Systems. *Russian Journal of Physical Chemistry*. 2023. V 17. N 7. P. 1507-1518. DOI: 10.1134/S1990793123070163.
2. Yahya E.B., Alzalouk M.M., Alfallos K.A., Abogmaza A.F. Antibacterial cellulose-based aerogels for wound healing application: A review. *Biomedical Research and Therapy*. 2020. V 7. N 10. P. 4032-4040. DOI: 10.15419/bmrat.v7i10.637.
3. Yahya E.B., Amirul A.A., Khalil A.H.P.S., Olaiya N.G., Iqbal M.O., Jummaat F. Adnan A.S., Adnan A.S. Insights into the Role of Biopolymer Aerogel Scaffolds in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Polymers*. 2021. V 13. N 10. P. 1612. DOI:10.3390/polym13101612.
4. Noman M.T., Amor N., Ali A., Petrik S., Coufal R., Adach K., Fijalkowski M. Aerogels for Biomedical, Energy and Sensing Applications. *Gels*. 2021. V 7. N 4. P. 264. DOI: 10.3390/gels7040264.
5. Roslan H.S., Mustapa A.N., Othman M.A., Him N.R.N., Hanipah S.H., Martin A., Cocero M.J. Characteristics of hybrid alginate/soy protein isolate wound dressing aerogels dried by supercritical carbon dioxide. *Materials Today: Proceedings*. 2023. DOI: 10.1016/j.matpr.2023.05.047.
6. Abdul Khalil H.P.S., Yahya E.B., Jummaat F., Adnan A.S., Olaiya N.G., Rizal S., Abdullah C.K., Pasquini D., Thomas S. Biopolymers based aerogels: A review on revolutionary solutions for smart therapeutics delivery. *Progress in Materials Science*. 2023. V 131. P. 101014. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2022.101014.
7. Lebedev I.V., Uvarova A.A., Menshutina N.V. Information-analytical software for developing digital twinsof porous structuresmaterials using a cellular automata approach. *Ros. Khim. Zh*. 2023. V 67. N 2. P. 52-58. DOI: 10.6060/rcj.2023672.6.
8. Shindryaev A.V., Lebedev A.E., Menshutina N.V. Simulation of a technological scheme in obtaining heat-insulating materials on the basis of airogels. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V 65. N 12. P. 87-95. DOI: 10.6060/ivkkt.20226512.6646.
9. Ganesamoorthy R., Vadivel V.K., Kumar R., Kushwaha O.S., Mamane H. Aerogels for water treatment: A review. *Journal of Cleaner Production*. 2021. V 329. P. 129713. DOI: 10.1016/j.jclepro.2021.129713.
10. Karamikamkar S., Yalcintas E.P., Haghniaz R., de Barros N.R., Meehan M., Nasiri R., Davoodi E., Nasrollahi F., Erdem A., Kang H., Lee J., Zhu Y., Ahadian S., Jucaud V., Maleki H., Dokmeci M.R., Kim H.-J., Khademhosseini A. Aerogel-Based Biomaterials for Biomedical Applications: From Fabrication Methods to Disease-Targeting Applications. *Advanced Science*. 2023. V 10. N 23. P. 2204681. DOI: 10.1002/advs.202370154.

11. **Wu Y., Wang X., Shen J.** Metal oxide aerogels for high-temperature applications. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*. 2023. V 106. N 2. P. 360–380. DOI: 10.1007/s10971-021-05720-w.
12. **Izadi R., Mahinroosta M., Mohammadzadeh K., Ashrafizadeh S.N.** An inclusive review on inorganic gels: classifications, synthesis methods and applications. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2023. V 20. N 8. P. 1757–1779. DOI: 10.1007/s13738-023-02818-6.
13. **Yun T.G., Kim M.J., Noh J.Y., Song Z., Kim Y., Kang M.J., Park H.H., Pyun J.C.** Laser-Assisted Desorption/Ionization Mass Spectrometry Using Nanoporous SiO₂ Aerogels for the Diagnosis of Colon Cancer. *ACS Applied Nano Materials*. 2022. V 5. N 10. P. 14798–14810. DOI: 10.1021/acsanm.2c03084.
14. **Takeshita S., Zhao S., Malfait W. J., Koebel M.M.** Chemistry of Chitosan Aerogels: Three-Dimensional Pore Control for Tailored Applications. *Angewandte Chemie International Edition*. 2021. V 60. N 18. P. 9828–9851. DOI: 10.1002/anie.202003053.
15. **Zou F., Budtova T.** Polysaccharide-based aerogels for thermal insulation and superinsulation: An overview. *Carbohydrate Polymers*. 2021. V 266. P. 118130. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118130.
16. **Lovskaya D., Menshutina N., Mochalova M., Nosov A., Grebenyuk A.** Chitosan-based aerogel particles as highly effective local hemostatic agents. production process and in vivo evaluations. *Polymers*. 2020. V 12. N 9. P. 2055. DOI: 10.3390/polym12092055.
17. **Ferreira-Gonçalves T., Constantin C., Neagu M., Reis C. P., Sabri F., Simón-Vázquez R.** Safety and efficacy assessment of aerogels for biomedical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. V 144. P. 112356. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112356.
18. **Alsmadi M.T.M., Obaidat R.M., Alnaief M., Albiss B.A., Hailat N.** Development, In Vitro Characterization, and In Vivo Toxicity Evaluation of Chitosan-Alginate Nanoporous Carriers Loaded with Cisplatin for Lung Cancer Treatment. *AAPS PharmSciTech*. 2020. V 21. N 5. P. 191. DOI: 10.1208/s12249-020-01735-8.
19. **García-González C.A., Sosnik A., Kalmár J., De Marco I., Erkey C., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C.** Aerogels in drug delivery: From design to application. *Journal of Controlled Release*. 2021. V 332. P. 40–63. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.02.012.
20. **Sivanandan A., Abhilash K. P.** Early management of trauma: the golden hour. *Current Medical Issues*. 2020. V 18. N 1. P. 36 – 39. DOI: 10.4103/cmi.cmi_61_19.
21. **Комарова Д.С., Демкин К.М., Мочалова М.С., Ловская Д.Д.** Исследование процесса получения частиц аэрогеля на основе хитозана с внедренным гидрохлоридом лидокаина для разработки местных гемостатических средств с анестезирующим эффектом. *Российский химический журнал*. 2023. Т 67. № 2. С. 59-66. DOI: 10.6060/rcj.2023672.7.
22. **Tabernero A., Martín del Valle E., Galán M.** Supercritical fluids for pharmaceutical particle engineering: Methods, basic fundamentals and modelling. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. 2012. V 60. P. 9–25. DOI: 10.1016/j.cep.2012.06.004.
23. **Burgos-Solórzano G.I., Brennecke J.F., Stadtherr M.A.** Solubility measurements and modeling of molecules of biological and pharmaceutical interest with supercritical CO₂. *Fluid Phase Equilibria*. 2004. V 220. N 1. P. 57–69. DOI: 10.1016/j.fluid.2004.01.036.
11. **Wu Y., Wang X., Shen J.** Metal oxide aerogels for high-temperature applications. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*. 2023. V 106. N 2. P. 360–380. DOI: 10.1007/s10971-021-05720-w.
12. **Izadi R., Mahinroosta M., Mohammadzadeh K., Ashrafizadeh S.N.** An inclusive review on inorganic gels: classifications, synthesis methods and applications. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2023. V 20. N 8. P. 1757–1779. DOI: 10.1007/s13738-023-02818-6.
13. **Yun T.G., Kim M.J., Noh J.Y., Song Z., Kim Y., Kang M.J., Park H.H., Pyun J.C.** Laser-Assisted Desorption/Ionization Mass Spectrometry Using Nanoporous SiO₂ Aerogels for the Diagnosis of Colon Cancer. *ACS Applied Nano Materials*. 2022. V 5. N 10. P. 14798–14810. DOI: 10.1021/acsanm.2c03084.
14. **Takeshita S., Zhao S., Malfait W. J., Koebel M.M.** Chemistry of Chitosan Aerogels: Three-Dimensional Pore Control for Tailored Applications. *Angewandte Chemie International Edition*. 2021. V 60. N 18. P. 9828–9851. DOI: 10.1002/anie.202003053.
15. **Zou F., Budtova T.** Polysaccharide-based aerogels for thermal insulation and superinsulation: An overview. *Carbohydrate Polymers*. 2021. V 266. P. 118130. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118130.
16. **Lovskaya D., Menshutina N., Mochalova M., Nosov A., Grebenyuk A.** Chitosan-based aerogel particles as highly effective local hemostatic agents. production process and in vivo evaluations. *Polymers*. 2020. V 12. N 9. P. 2055. DOI: 10.3390/polym12092055.
17. **Ferreira-Gonçalves T., Constantin C., Neagu M., Reis C. P., Sabri F., Simón-Vázquez R.** Safety and efficacy assessment of aerogels for biomedical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. V 144. P. 112356. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112356.
18. **Alsmadi M.T.M., Obaidat R.M., Alnaief M., Albiss B.A., Hailat N.** Development, In Vitro Characterization, and In Vivo Toxicity Evaluation of Chitosan-Alginate Nanoporous Carriers Loaded with Cisplatin for Lung Cancer Treatment. *AAPS PharmSciTech*. 2020. V 21. N 5. P. 191. DOI: 10.1208/s12249-020-01735-8.
19. **García-González C.A., Sosnik A., Kalmár J., De Marco I., Erkey C., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C.** Aerogels in drug delivery: From design to application. *Journal of Controlled Release*. 2021. V 332. P. 40–63. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.02.012.
20. **Sivanandan A., Abhilash K. P.** Early management of trauma: the golden hour. *Current Medical Issues*. 2020. V 18. N 1. P. 36 – 39. DOI: 10.4103/cmi.cmi_61_19.
21. **Komarova D.S., Demkin K.M., Mochalova M.S., Lovskaya D.D.** Investigation of the process of obtaining chitosan-based aerogel particles with impregnated lidocaine hydrochloride for the development of local hemostatic agents with an anesthetic effect. *Ros. Khim. Zhs*. 2023. V 67. N 2. P. 59-66. DOI: 10.6060/rcj.2023672.7.
22. **Tabernero A., Martín del Valle E., Galán M.** Supercritical fluids for pharmaceutical particle engineering: Methods, basic fundamentals and modelling. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. 2012. V 60. P. 9–25. DOI: 10.1016/j.cep.2012.06.004.
23. **Burgos-Solórzano G.I., Brennecke J.F., Stadtherr M.A.** Solubility measurements and modeling of molecules of biological and pharmaceutical interest with supercritical CO₂. *Fluid Phase Equilibria*. 2004. V 220. N 1. P. 57–69. DOI: 10.1016/j.fluid.2004.01.036.

24. **Lovskaya D., Menshutina N.** Alginate-Based Aerogel Particles as Drug Delivery Systems: Investigation of the Supercritical Adsorption and In Vitro Evaluations. *Materials*. 2020. V 13. N 2. P. 329. DOI: 10.3390/ma13020329.
25. **Devi C.S., Saini A., Rastogi S., Naine S.J., Mohanasrinivasan V.** Strain improvement and optimization studies for enhanced production of erythromycin in bagasse based medium using *Saccharopolyspora erythraea* MTCC 1103. *Biotech*. 2013. V 5. N 1. P. 23–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13205-013-0186-5>.
26. **Wilke B.M., Zhang L., Li W.** Corrosion performance of MAO coatings on AZ31 Mg alloy in simulated body fluid vs. Earle's Balance Salt Solution. *Applied Surface Science*. 2016. V 363. P. 328–337. DOI: 10.1016/j.apsusc.2015.12.026.
27. **Alavi T., Rezvanian M., Ahmad N., Mohamad N., Ng S.F.** Pluronic-F127 composite film loaded with erythromycin for wound application: formulation, physicochemical and in vitro evaluations. *Drug Delivery and Translational Research*. 2019. V 9. N 2. P. 508–519. DOI: 10.1007/s13346-017-0450-z.
28. **Obarisiagbon J.A., Airemwen C.O., Isa A.K.** Citrus sinensis peel pectin: A novel binder in erythromycin tablet formulation. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2022. V 10. N 10. P. 188–202. DOI: 10.20959/wjpps202110-20241.
29. **Насраи М., Урванов С.А., Филимонов И.С., Мордкович В.З.** Гибридные углеродные материалы для анодов натрий-ионных аккумуляторов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2023. Т. 66. Вып. 10. С. 89–96. DOI: 10.6060/ivkkt.20236610.4y.
24. **Lovskaya D., Menshutina N.** Alginate-Based Aerogel Particles as Drug Delivery Systems: Investigation of the Supercritical Adsorption and In Vitro Evaluations. *Materials*. 2020. V 13. N 2. P. 329. DOI: 10.3390/ma13020329.
25. **Devi C.S., Saini A., Rastogi S., Naine S.J., Mohanasrinivasan V.** Strain improvement and optimization studies for enhanced production of erythromycin in bagasse based medium using *Saccharopolyspora erythraea* MTCC 1103. *Biotech*. 2013. V 5. N 1. P. 23–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13205-013-0186-5>.
26. **Wilke B.M., Zhang L., Li W.** Corrosion performance of MAO coatings on AZ31 Mg alloy in simulated body fluid vs. Earle's Balance Salt Solution. *Applied Surface Science*. 2016. V 363. P. 328–337. DOI: 10.1016/j.apsusc.2015.12.026.
27. **Alavi T., Rezvanian M., Ahmad N., Mohamad N., Ng S.F.** Pluronic-F127 composite film loaded with erythromycin for wound application: formulation, physicochemical and in vitro evaluations. *Drug Delivery and Translational Research*. 2019. V 9. N 2. P. 508–519. DOI: 10.1007/s13346-017-0450-z.
28. **Obarisiagbon J.A., Airemwen C.O., Isa A.K.** Citrus sinensis peel pectin: A novel binder in erythromycin tablet formulation. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2022. V 10. N 10. P. 188–202. DOI: 10.20959/wjpps202110-20241.
29. **Nasraoui M., Urvanov S.A., Filimonenkov I.S., Mordkovich V.Z.** Hybrid carbon materials for sodium-ion battery anodes. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 10. P. 89–96. DOI: 10.6060/ivkkt.20236610.4y.

Поступила в редакцию(Received) 15.05.2025
Принята к опубликованию (Accepted) 27.06.2025