

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ЧАСТИЦ АЭРОГЕЛЯ
НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА С ВНЕДРЕННЫМ ГИДРОХЛОРИДОМ ЛИДОКАИНА
ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МЕСТНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ
С АНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ЭФФЕКТОМ**

Д.С. Комарова, К.М. Демкин, М.С. Мочалова, Д.Д. Ловская

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, ул. Героев Панфиловцев, 20, Москва, Российская Федерация, 125480

E-mail: darya.komarowa2000@yandex.ru, DemkinChem@yandex.ru, mochalovamarie@yandex.ru, daria.lovskaya@gmail.com

В представленной статье исследованы частицы аэрогеля на основе хитозана с гидрохлоридом лидокаина, внедренным методом сверхкритической адсорбции. В ходе исследовательской работы были получены частицы 1% хитозанового аэрогеля с использованием капельного метода. Сушка полученных гелей проводилась в среде сверхкритического флюида. Внедрение гидрохлорида лидокаина в поры аэрогеля на основе хитозана было проведено методом сверхкритической адсорбции с варьированием температуры процесса. В статье представлены схемы установок для проведения процесса сушки и сверхкритической адсорбции. С применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии была определена величина массовой загрузки активной фармацевтической субстанции в полученных образцах аэрогеля на основе хитозана. Определена сорбционная емкость полученных частиц с применением раствора, имитирующего кровь, Earle's Balanced Salt Solution. Было установлено, что образцы обладают сорбционной емкостью сравнимой с сорбционной емкостью частиц аэрогеля без внедренного гидрохлорида лидокаина. С помощью рентгенофазового анализа было исследовано состояние активной фармацевтической субстанции в порах аэрогеля на основе хитозана. В ходе исследовательской работы была получена кривая высвобождения гидрохлорида лидокаина из частиц аэрогеля на основе хитозана с применением тестера растворения Sotax AT 7 Smart, метод «лопастная мешалка». Результаты проведенных аналитических исследований демонстрируют, что при внедрении активной фармацевтической субстанции в частицы аэрогеля методом сверхкритической адсорбции возможно получение местного гемостатического средства с терапевтическим анестезирующим эффектом и контролируемой дозировкой активной фармацевтической субстанции для купирования болевого синдрома при применении.

Ключевые слова: аэрогель, хитозан, местное гемостатическое средство, гидрохлорид лидокаина, сверхкритическая адсорбция

**INVESTIGATION OF THE PROCESS
OF OBTAINING CHITOSAN-BASED AEROGEL PARTICLES
WITH IMPREGNEATED LIDOCAINE HYDROCHLORIDE FOR THE DEVELOPMENT
OF LOCAL HEMOSTATIC AGENTS WITH AN ANESTHETIC EFFECT**

D.S. Komarova, K.M. Demkin, M.S. Mochalova, D.D. Lovskaya

Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Geroev Panfilovtsev str., 20, Moscow, Russian Federation, 125047

E-mail: darya.komarowa2000@yandex.ru, DemkinChem@yandex.ru, mochalovamarie@yandex.ru, daria.lovskaya@gmail.com

In the present article, chitosan-based aerogel particles with the impregnated lidocaine hydrochloride via supercritical adsorption method were studied. During the research work, particles

of 1% chitosan aerogel were obtained by the dripping method. Drying of the obtained gels was carried out in a supercritical fluid. The impregnation of lidocaine hydrochloride into the pores of the chitosan-based aerogel was carried out by supercritical adsorption with varying process temperature. The article presents the schemes of installations for the drying process and supercritical adsorption. Using the method of high-performance liquid chromatography, the amount of impregnated drug in the obtained aerogel samples was determined. The sorption capacity of the obtained particles was determined using a solution simulating blood, Earle's Balanced Salt Solution. It was found that the samples have a sorption capacity comparable to the sorption capacity of aerogel particles without impregnated lidocaine hydrochloride. Using X-ray phase analysis, the state of the drug in the pores of the chitosan-based aerogel was investigated. In the course of the research work, a curve for the release of lidocaine hydrochloride from aerogel particles was also obtained using a dissolution tester Sotax AT 7 Smart, the "rotating paddle" method. The results of the conducted analytical studies demonstrate that when an active pharmaceutical substance is impregnated into aerogel particles by supercritical adsorption, it is possible to obtain a local hemostatic agent with a therapeutic anesthetic effect and a controlled dosage of the active pharmaceutical substance to relieve pain when used.

Key words: aerogel, chitosan, local hemostatic agent, lidocaine hydrochloride, supercritical adsorption

Для цитирования:

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. *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва)*. 2023. Т. LXVII. № 2. С. 59–66. DOI: 10.6060/RCJ.2023672.7.

For citation:

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. Zh.* 2023. V. 67. N 2. P. 59–66. DOI: 10.6060/RCJ.2023672.7.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент одной из тенденций, наблюдаемых в медицинской и фармацевтической отраслях, является разработка инновационных изделий с терапевтическим действием. Чрезвычайно актуальной задачей является разработка изделий для оказания первой помощи, в частности, местных гемостатических средств (МГС).

Наибольший интерес вызывают исследования, посвященные разработке МГС на основе биополимерных аэрогелей. Аэрогель – это высокопористый материал (пористость до 99%), характеризующийся высокими значениями удельной площади поверхности. Малую часть объема материала занимает твердофазный каркас (от 0,2 до 15% всего объема), остальной объем приходится на поры [1–7].

Среди аэрогелей на основе биополимеров наибольший интерес вызывают аэрогели на основе хитозана [2, 6, 7]. Хитозан представляет собой природный катионный линейный полисахарид, состоящий из случайно связанных звеньев β -(1-4)-D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина, получаемый путем деацетилирования в щелочных растворах хитина [8]. Хитозан обладает совместимостью

с тканями человека, характеризуется высокой биологической активностью [9], широко используется в медицинской промышленности, поскольку проявляет регенеративные, антибактериальные, антиоксидантные, мукоадгезивные свойства [8–10]. Хитозан обладает свойством гемостатической активности, обусловленная усилением агрегации и адгезии эритроцитов, тромбоцитов и формированием трехмерной пространственной сети при взаимодействии -NH^{3+} иона на цепи хитозана с анионами на поверхности эритроцитов, лейкоцитов [11]. Уникальная совокупность свойств данного биополимера создает перспективу использования аэрогелей на основе хитозана в медицине.

Аэрогели на основе хитозана обладают следующими характеристиками и свойствами: высокая пористость (до 99%); высокая удельная поверхность (до $600 \text{ м}^2/\text{г}$); большой объем пор (до $1,3 \text{ см}^3/\text{г}$); низкая плотность (от $0,05 \text{ г}/\text{см}^3$); высокая сорбционная емкость по воде (сорбция до $60 \text{ г}/\text{г}$); гемостатическая активность; антибактериальная активность; отсутствие токсичности; биосовместимость; биоразлагаемость; регенеративная активность [2, 7, 8]. Свойства хитозановых аэрогелей создают перспективу применения данного материала для разработки МГС с терапевтическим действием.

Исследования на лабораторных животных (свиньях) доказывают эффективность применения хитозановых аэрогелей в качестве МГС для остановки массивных артериальных кровотечений [7].

Среди областей применения аэрогеля на основе хитозана большое внимание уделяется научным исследованиям в области доставки активных фармацевтических субстанций (АФС). Характеристики аэрогеля позволяют осуществлять успешное внедрение АФС в структуру и последующее высвобождение вещества [12]. Совокупность применения хитозановых аэрогелей в качестве эффективных МГС и систем доставки АФС открывает перспективу создания уникальных гемостатических средств с терапевтическим действием.

Кровотечения и повреждения тканей сопровождаются болевым синдромом, который без купирования может привести к болевому шоку и повышению вероятности летального исхода. На сегодняшний момент на рынке не представлено МГС имеющее анестезирующий эффект, поэтому разработки МГС с внедренным анестетиком особенно актуальны [13, 14].

На основании данных о времени оказания первой помощи и летальных исходов среди пациентов было установлено, что оказание медицинской помощи в течение первого часа значительно повышает выживаемость пациентов, данные факторы привели к созданию концепции «золотого часа» [15]. В этот отрезок времени предполагается использование изделия для остановки массивных кровотечений. Временные рамки начала действия гидрохлорида лидокаина и продолжительность анестезирующего эффекта укладываются в «золотой час» [16]. Выбор гидрохлорида лидокаина обусловлен и другими характеристиками АФС: высокая анестезирующая активность, отсутствие раздражающего действия при местном применении, меньшая алергоопасность по сравнению с другими анестетиками, стабильность при высоких температурах, что является значительным преимуществом [16]. В данной работе представлены исследования, посвященные получению изделия медицинского назначения на основе хитозанового аэрогеля с внедренным гидрохлоридом лидокаина для быстрой остановки кровотечений с анестезирующим эффектом.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В ходе данного исследования были получены частицы аэрогеля на основе хитозана капельным методом, описанным в статье [7]. Процесс получения можно разделить на несколько этапов:

приготовление исходных растворов, гелеобразование частиц, отмывка частиц до нейтрального pH, ступенчатая замена растворителя, сверхкритическая сушка.

Для проведения процесса получения частиц были использованы: хитозан (Sigma-Aldrich, Япония), уксусная кислота химически чистая (РусХим, Россия), гидроксид натрия химически чистый (РусХим, Россия), дистиллированная вода, изопропиловый спирт химически чистый (РусХим, Россия).

Для приготовления исходного раствора 1% хитозана был подготовлен 0,1M раствор уксусной кислоты в который порционно был внесен порошок хитозана заданной массы при постоянном перемешивании. Полученный раствор был оставлен на 24 ч при постоянном перемешивании для обеспечения полного растворения хитозана.

Для формирования частиц геля хитозана был использован раствор 1M гидроксида натрия. Формирование капель осуществлялось с использованием шприцевого насоса Sono-Tek 12-05126 Dual Syringe Pump. Раствор хитозана подавался в раствор гидроксида натрия со скоростью 1 мл/мин. Полученные частицы гидрогеля выдерживались в растворе гидроксида натрия на протяжении 24 ч для обеспечения полного гелеобразования.

На следующем этапе получения аэрогеля, полученные частицы гидрогеля хитозана многократно выдерживались в дистиллированной воде для достижения нейтрального pH. Далее была проведена ступенчатая замена растворителя на изопропиловый спирт. В данной работе использовались растворы со следующими концентрациями спирта: 10%-30%-50%-70%-90%-100%-100%-100% (% масс.). Частицы геля выдерживались в каждом растворе изопропилового спирта не менее 2 ч.

Заключительным этапом процесса получения аэрогеля на основе хитозана является сверхкритическая сушка. Процесс сверхкритической сушки проводился в аппарате, схема которого представлена ниже (рис. 1).

По окончании процесса сверхкритической сушки аппарат разгерметизировался и полученные образцы частиц аэрогеля на основе хитозана извлекались из аппарата высокого давления.

Следующим шагом осуществлялось внедрение кристаллического порошка гидрохлорида лидокаина в структуру частиц аэрогеля на основе хитозана методом сверхкритической адсорбции. Сверхкритическая адсорбция – процесс внедрения веществ в аэрогель или иную структуру путем концентрирования, растворенного в сверхкритическом флюиде компонента на поверхности раздела

фаз (в данной работе использовался сверхкритический диоксид углерода) [17]. Сверхкритическая адсорбция была выбрана как способ внедрения в связи с достаточной растворимостью гидрохлорида лидокаина в сверхкритическом диоксиде углерода (0,48 - 1,24 г/л) [18]. Сверхкритическая адсорбция не разрушает структуру аэрогеля и применяется для широко спектра АФС. Значительным преимуществом сверхкритической адсорбции является возможность варьирования параметров процесса, следовательно, возможно получение изделий с различной массовой загрузкой вещества, что позволяет контролировать терапевтическую дозировку АФС [17].

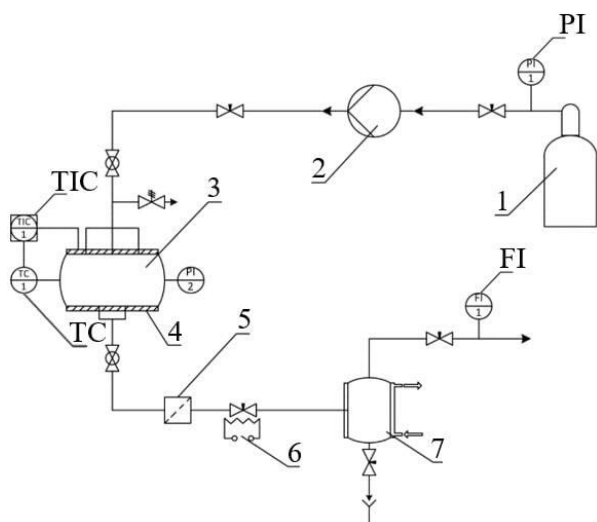


Рис. 1. Схема установки для проведения сверхкритической сушки:

1 – баллон с жидким CO₂; 2 – насос; 3 – аппарат высокого давления; 4 – нагревательная рубашка; 5 – фильтр; 6 – нагревательный элемент; 7 – сепаратор с охлаждающей рубашкой; PI – манометр; TIC – терморегулятор; TC – термопара; FI – расходомер

Применение сверхкритической адсорбции при внедрении АФС позволяет получать аэрогели с аморфной формой АФС [5]. Из-за отсутствия кристаллической структуры и, вследствие, большей скорости растворения, АФС может быстрее начать оказывать необходимый эффект, что сокращает время начала терапевтического эффекта. В научной литературе отмечено, что с течением времени в системах доставки лекарств на основе аэрогелей не наблюдается переход аморфной формы АФС в кристаллическую [5]. В ходе данной исследовательской работы были проведены экспериментальные исследования процесса внедрения гидрохлорида лидокаина в частицы аэрогеля на основе хитозана методом сверхкритической адсорбции при различных температурах (табл. 1).

Таблица 1

Параметры проведения сверхкритической адсорбции

Образец	P, атм	T, °C
O-1	200	25
O-2		60
O-3		75
O-4		95

В научно-исследовательской литературе описаны методики проведения сверхкритической адсорбции в широком диапазоне температур (30 °C – 100 °C) [19, 20]. На основании данных исследований и исследования растворимости гидрохлорида лидокаина при 25°C, был выбран диапазон температур от 25 °C до 95 °C [18]. Процесс внедрения вещества методом сверхкритической адсорбции осуществлялся на установке, схема которой представлена на рис. 2.

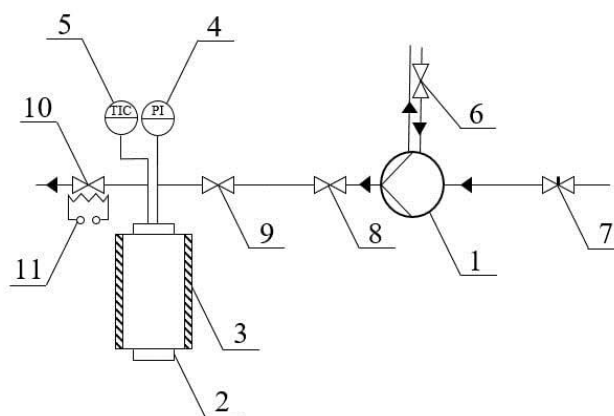


Рис. 2. Схема установки для сверхкритической адсорбции: 1 –насос; 2 – ячейка высокого давления; 3 – нагревательная рубашка; 4 – манометр; 5 – регулятор температуры с панелью оператора; 6 – запорный вентиль охлаждения насоса; 7, 8 – запорные вентили насоса; 9 – вентиль на входе в реактор; 10 – вентиль на выходе из реактора; 11 – нагревательный элемент

На подготовительном этапе навески частиц аэрогеля и гидрохлорида лидокаина выбранной массы (0,2 г) были упакованы в конверты из фильтровальной бумаги. Конверт с частицами и конверт с АФС помещались в ячейку высокого давления. Затем аппарат герметизировался, после чего осуществлялась подача диоксида углерода. Далее осуществлялось постепенное нагнетание давления жидкостным насосом и повышение температуры с помощью нагревательной рубашки. После приведения параметров к требуемым значениям давления и температуры, система герметизировалась и выдерживалась на протяжении 24 ч с поддержанием данных параметров. Затем осуществлялся по-

степенный сброс давления и понижение температуры с последующим извлечением частиц из ячейки высокого давления. Для улавливания неадсорбированной АФС использовалась емкость для сбора вещества наполненная водой потому что гидрохлорид лидокаина растворим в воде (1005 г/л) [21]. В ходе эксперимента было получено 4 образца частиц аэрогеля на основе хитозана с внедренным АФС. Каждый эксперимент был проведен трижды. Следующим этапом работы было проведение аналитических исследований полученных частиц.

Была определена массовая загрузка АФС в аэрогели с использованием обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В рамках пробоподготовки, предварительно навеску аэрогеля с внедренным АФС помещали в заданный объем дистиллированной воды на 24 ч. Из полученного раствора отбиралась проба заданного объема для дальнейшего анализа.

В состав подвижной фазы входили метанол/вода/триэтиламин (58/42/0,4 об.), рН которой был скорректирован до 3 ортофосфорной кислотой [22]. Процесс осуществлялся на жидкостном хроматографе Agilent 1220 Infinity LC (колонка C18) при следующих параметрах: скорость потока – 1,0 мл/мин; объем закола – 20 мкл; УФ детектор – 240 нм; температура – 25 °С.

В данной работе была исследована сорбционная емкость частиц с использованием раствора имитирующего кровь (Earle's Balanced Salt Solution, EBSS), концентрации ионов в растворе приближены или повторяют концентрации в крови [23]. Для измерения сорбционной емкости к навеске аэрогеля добавлялся заданный объем EBSS полностью покрывающий частицы для увеличения площади контакта частиц аэрогеля с имитирующим раствором. Частицы выдерживали в растворе в течение 10 мин, а затем взвешивали повторно. Сорбционная емкость вычислялась как отношение массы поглощенного раствора EBSS к изначальной массе частиц.

Для определения наличия кристаллической формы АФС в полученных образцах был проведен рентгенофазовый анализ на установке Inel Equinox 2000. Рентгенофазовый анализ основан на дифракции рентгеновских лучей кристаллами и аморфными веществами. По картине рассеяния можно определить нахождение вещества в кристаллической или аморфной фазе.

Для исследования кинетики высвобождения АФС из пор хитозанового аэрогеля были проведены эксперименты с использованием тестера растворения SOTAX AT 7smart, работающего по

методу “лопастная мешалка”. Количество жидкости в ячейке составило 500 мл, далее помещалось заданное количество образца с наибольшей массовой загрузкой (О-4) массой 0,115 г. Скорость вращения мешалки составила 30 об. После отбора пробы в сосуд вносился объем жидкости равный отобранному. Для снятия кинетики высвобождения АФС были выбраны следующие временные промежутки: 1 мин, 2 мин, 3 мин, 4 мин, 5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 25 мин, 30 мин, 40 мин, 50 мин, 60 мин, 80 мин, 100 мин, 120 мин. Данные временные отрезки выбраны для оценки количества высвобожденной АФС в период времени, в который предположительно МГС с терапевтическим действием будет находиться в ране. Определение концентраций отобранных проб осуществлялось с использованием ВЭЖХ по методике, описанной выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Путем пересчета с использованием данных о площади пиков калибровочных растворов, полученных методом ВЭЖХ, массе навески частиц и объеме воды была вычислена массовая загрузка по формуле:

$$w = (m_{\text{АФС}} / (m_{\text{ЛС}} + m_{\text{аэрогель}})) \cdot 100\%,$$

где $m_{\text{АФС}}$ –масса гидрохлорида лидокаина (г), $m_{\text{аэрогель}}$ –масса аэрогеля (г).

При определении массовой загрузки АФС сумма $m_{\text{АФС}}$ и $m_{\text{аэрогель}}$ считалась равна массе используемой навески частиц. Полученные усредненные результаты массовой загрузки гидрохлорида лидокаина в структуру аэрогеля для каждого образца представлены в виде таблицы (табл. 2).

Таблица 2

Массовые загрузки частиц с внедренным гидрохлоридом лидокаина

Образец	w, %
О-1	0,26
О-2	0,73
О-3	2,60
О-4	3,51

На основании результатов аналитического исследования количественного содержания АФС в порах аэрогеля можно сделать вывод, что при повышении температуры наблюдалось увеличение количества адсорбируемого гидрохлорида лидокаина. Связь роста массовой загрузки при увеличении значения температуры в ходе процесса может быть обоснована повышением растворимости гидрохлорида лидокаина в сверхкритическом диок-

сиде углерода. Используемый гидрохлорид лидокаина содержал малый процент химически связанной воды, которая не образует со сверхкритическим диоксидом углерода гомогенной смеси, высокий процент загрузки полученный для образца О-4 может объясняться разрывом связей между молекулами воды и гидрохлоридом лидокаина, что повысило растворимость АФС. Возможность получения частиц аэрогеля с различным количеством внедренного гидрохлорида лидокаина открывает перспективы получения МГС с контролируемой дозировкой активной фармацевтической субстанции.

Одним из ключевых параметров оценки гемостатических средств является сорбционная емкость по крови, поскольку при поглощении жидкости повышается концентрация факторов свертывания и тромбоцитов, что способствует остановке кровотечения. Полученные результаты исследования сорбционной емкости приведены в таблице (табл. 3).

Таблица 3
Сорбционные емкости по EBSS частиц без ЛС и с внедренным гидрохлоридом лидокаина

Образец	Сорбционная емкость, г/г
Аэрогель без АФС	17,38
О-1	13,30
О-2	14,99
О-3	14,19
О-4	15,13

Исходя из полученных данных о сорбции EBSS частицами аэрогеля с внедренным гидрохлоридом лидокаина можно сделать вывод о том, что значение сорбционной ёмкости незначительно меняется при внедрении гидрохлорида лидокаина в поры хитозанового аэрогеля, что свидетельствует о том, что внедрение не оказало влияния на структурные и физико-химические характеристики МГС из аэрогеля на основе хитозана. Данный факт свидетельствует о том, что полученные композиции имеют перспективу для оказания своевременной первой помощи при кровотечениях в совокупности с купированием болевого синдрома.

Полученные значения сорбционной емкости частиц аэрогеля с внедренным гидрохлоридом лидокаина позволяют говорить о перспективности использования частиц для разработки МГС. Отсутствие зависимостей сорбционной емкости от варьированных параметров может быть объяснено влиянием встречающихся небольших отклонений параметров от заданных значений при осуществлении сверхкритической сушки различных образцов.

В ходе данной исследовательской работы была получена рентгенограмма для частиц аэрогеля с наибольшей массовой загрузкой (рис. 3).

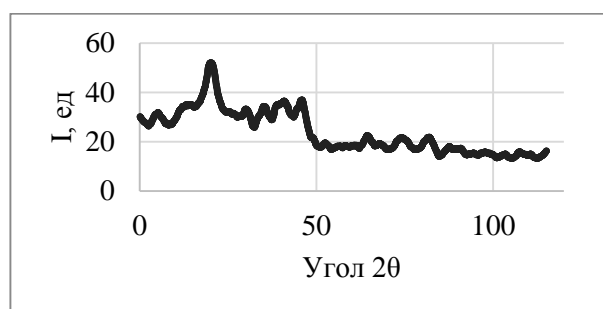


Рис. 3. Рентгенограмма образца О-4

По полученным данным рентгенофазового анализа можно сделать вывод об отсутствии пиков характерных для кристаллической формы веществ. По результатам рентгенофазового анализа можно сделать вывод о том, что гидрохлорид лидокаина находится в порах аэрогеля преимущественно в аморфной форме. Метод сверхкритической адсорбции является перспективным при разработке МГС с анестезирующим эффектом, т.к. возможно получение изделия с меньшим временем начала анестезирующего эффекта.

Кинетика высвобождения АФС из образца О-4 представлена на рис. 4.

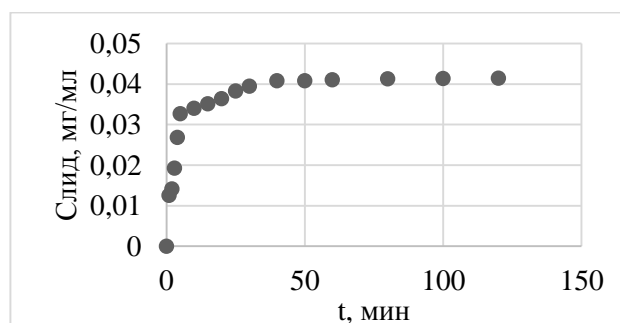


Рис. 4. Кривая высвобождения лекарственного средства из частиц О-4

По полученным результатам исследования высвобождения АФС из пор аэрогеля можно сделать вывод о протекании интенсивного высвобождения гидрохлорида лидокаина спустя 1 мин после контакта с жидкостью. На временном промежутке 1-5 мин наблюдалась высокая скорость высвобождения гидрохлорида лидокаина. Через 5 мин для исследуемого образца О-4 наблюдалось высвобождение 70% от массы, внедренной АФС. Полученные данные коррелируют с результатами рентгенофазового анализа частиц с внедренным гидрохлоридом лидокаина. Присутствие аморфной формы

гидрохлорида лидокаина предположительно обеспечит ускоренное купирование болевого синдрома. Кроме того, наблюдалось высвобождение с высокой поддерживающейся концентрацией АФС, что говорит о возможности оказания пролонгированного анестезирующего воздействия. В ходе сверхкритической адсорбции происходит адсорбция АФС как внутрь пористой структуры аэрогеля, так и на поверхности частиц. Характер кривой высвобождения АФС из пор хитозанового аэрогеля обусловлен тем, что в начальные моменты времени с высокой скоростью происходит высвобождение АФС, которое было адсорбировано преимущественно на поверхности хитозанового аэрогеля, а затем происходит постепенное высвобождение из пор, что создает пролонгирующий эффект и позволяет поддерживать концентрацию на период предположительного действия МГС. Поскольку кинетика высвобождения характеризуется быстрой скоростью высвобождения на начальном промежутке времени и длительным высвобождением с высокой поддерживающейся концентрацией, можно сделать вывод о перспективности применения метода сверхкритической адсорбции для осуществления внедрения АФС в аэрогель для разработки МГС.

ВЫВОДЫ

На основании полученных экспериментальных данных было установлено, что применение сверхкритической адсорбции позволяет успешно осуществлять внедрение гидрохлорида лидокаина в структуру частиц хитозанового аэрогеля. Повышение температуры при проведении сверхкритической адсорбции позволяет получить частицы с большей массовой загрузкой. В ходе исследования были получены образцы с различной

массовой загрузкой, поэтому существует возможность разработки местных гемостатических средств с различным содержанием гидрохлорида лидокаина для применения в случае болевых синдромов различной силы. Кроме того, внедренные методом сверхкритической адсорбции вещества характеризуются аморфным состоянием вещества, что является преимуществом при разработке изделий медицинского назначения. Полученные результаты измерения сорбционной емкости частиц с применением имитационного раствора крови позволяют говорить о перспективности использования частиц аэрогеля на основе хитозана с внедренной АФС для разработки МГС для эффективной остановки массивных кровотечений, т.к. значения сорбционной емкости образцов близки к значениям сорбционной емкости частиц аэрогеля хитозана с доказанной эффективностью. На основании данных о высвобождении гидрохлорида лидокаина из частиц аэрогеля, можно сделать вывод, что применение частиц аэрогеля с внедренным гидрохлоридом лидокаина для разработки МГС позволит получить изделие медицинского назначения с анестезирующим эффектом, действующим весь период применения МГС, а именно в «золотой час».

Работа выполнена при финансовой поддержке РХТУ им. Д.И. Менделеева, прикладной научно-исследовательский проект молодых итатных работников РХТУ им. Д.И. Менделеева в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» № ВИГ-2022-007.

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., Tsygankov P., Khudeev I., Lebedev A.* Drying Technology. 2020. P. 1-14. DOI: 10.1080/07373937.2020.1866005.
2. *Menshutina N., Majouga A., Uvarova A., Lovskaya D., Tsygankov P., Mochalova M., Abramova O., Ushakova V., Morozova A., Silantsev A.* Gels. 2022. V. 8. N 12. P. 796-812. DOI: 10.3390/gels8120796.
3. *Lovskaya D., Bezchasnyuk A., Mochalova M., Tsygankov P., Lebedev A., Zorkina Y., Zubkov E., Ochneva A., Gurina O., Silantsev A., Majouga A., Menshutina N.* Gels. 2022. V. 8. N 12. P. 765-783. DOI: 10.3390/gels8120765.
4. *Lebedev I., Uvarova A., Mochalova M., Menshutina N.* Computation. 2022. V. 10. N 8. P. 139-158. DOI: 10.3390/computation10080139.
5. *Lovskaya D., Menshutina N.* Materials. 2020. V. 13. N 2. P. 329-345. DOI: 10.3390/ma13020329.

REFERENCES

1. *Menshutina N., Tsygankov P., Khudeev I., Lebedev A.* Drying Technology. 2020. P. 1-14. DOI: 10.1080/07373937.2020.1866005.
2. *Menshutina N., Majouga A., Uvarova A., Lovskaya D., Tsygankov P., Mochalova M., Abramova O., Ushakova V., Morozova A., Silantsev A.* Gels. 2022. V. 8. N 12. P. 796-812. DOI: 10.3390/gels8120796.
3. *Lovskaya D., Bezchasnyuk A., Mochalova M., Tsygankov P., Lebedev A., Zorkina Y., Zubkov E., Ochneva A., Gurina O., Silantsev A., Majouga A., Menshutina N.* Gels. 2022. V. 8. N 12. P. 765-783. DOI: 10.3390/gels8120765.
4. *Lebedev I., Uvarova A., Mochalova M., Menshutina N.* Computation. 2022. V. 10. N 8. P. 139-158. DOI: 10.3390/computation10080139.
5. *Lovskaya D., Menshutina N.* Materials. 2020. V. 13. N. 2. P. 329-345. DOI: 10.3390/ma13020329.

6. Lebedev I., Lovskaya D., Mochalova M., Mitrofanov I., Menshutina N. *Polymers*. 2021. V. 13. N 15. P. 2511-2530. DOI: 10.3390/polym13152511.
7. Lovskaya D., Menshutina N., Mochalova M., Nosov A., Grebenyuk A. *Polymers*. 2020. V. 12. N 9. P. 2055-2066. DOI: 10.3390/polym12092055.
8. Mura P., Maestrelli F., Cirri M., Mennini N. *Marine Drugs*. 2022. T. 20. № 5. C. 335-376. DOI: 10.3390/md20050335.
9. Sultankulov B., Berillo D., Sultankulova K., Tokay T., Saparov A. *Biomolecules*. 2019. V. 9. N 9. P. 470-485. DOI: 10.3390/biom9090470.
10. Ma J., Wang Y., Lu R. *Pharmaceuticals*. 2022. V. 15. N 4. P. 459-475. DOI: 10.3390/ph15040459.
11. Hu Z., Zhang D., Lu S., Li P., Li S. *Marine drugs*. 2018. V. 16. N 8. P. 273-297. DOI: 10.3390/md16080273.
12. López-Iglesias C., Barros J., Ardao I., Monteiro F. J., Alvarez-Lorenzo C., Gómez-Amoza J. L., García-González C. A. *Carbohydrate polymers*. 2019. V. 204. P. 223-231. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.10.012.
13. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Базаев С.Б., Крылов А.А. Журнал Неотложная медицинская помощь. 2021. Т. 10. № 2. С. 337-346. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-2-337-346.
14. Будко Е.В., Черникова Д.А., Ямпольский Л.М., Яцук В.Я. Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. 2019. Т. 27. № 2. С. 274-285. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272274-285.
15. Abhilash K.P.P., Sivanandan A. *Current Medical Issues*. 2020. V. 18. N 1. P. 36-39. DOI: 10.4103/cmi.cmi_61_19.
16. Морозов А.М., Минакова Ю.Е., Сергеев А.Н., Протченко П.Г., Пахомов М.А. Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27. № 1. С. 36-41. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16611.
17. Kéri M., Forgács A., Papp V., Bányai I., Veres P., Len A., Dudás Z., Fábíán I., Kalmár J. *Acta biomaterialia*. 2020. V. 105. P. 131-145. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.01.016.
18. Weinstein R.D., Muske K.R., Moriarty J., Schmidt E.K. *Journal of Chemical & Engineering Data*. 2004. V. 49. N 3. P. 547-552. DOI: 10.1021/je034163p.
19. Gurikov P., Smirnova I. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2018. V. 132. P. 105-125. DOI: 10.1016/j.supflu.2017.03.005.
20. Banchemo M., Mohamed S.S.Y., Leone F., Lopez F., Ronchetti S., Manna L., Onida B. *Pharmaceutics*. 2019. V. 11. N 7. P. 340-353. DOI: 10.3390/pharmaceutics11070340.
21. Miwa Y., Hamamoto H., Ishida T. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016. V. 102. P. 92-100. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.03.003.
22. Xu Y., Wong G.Y. *Journal of liquid chromatography & related technologies*. 1999. V. 22. N 13. P. 2071-2091. DOI: 10.1081/JLC-100101787.
23. Wilke B.M., Zhang L., Li W., Ning C., Chen C., Gu Y. *Applied Surface Science*. 2016. V. 363. P. 328-337. DOI: 10.1016/j.apsusc.2015.12.026.

Поступила в редакцию (Received) 28.03.23
Принята к опубликованию (Accepted) 05.06.23