

УДК 615.01

## НАНОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ МАТРИЦА МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ И ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ВИДЕ ЖЕЛАТИНОВЫХ ПЛЕНОК

**Ананьев В.Н.***ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН,  
Москва, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

Нами показано, что желатиновые пленки занимают промежуточное положение между гомеопатическими лекарствами и лекарствами в обычной дозе. В работе показано, что растворение обычных лекарственных средств в желатине по авторской технологии ведет к образованию наноструктур. В результате лекарственные пленки начинают обладать новыми свойствами лекарств, намного расширяются показания к применению, значительно уменьшается доза и увеличивается эффективность применения.

**Ключевые слова:** желатиновые пленки, нанотехнологии, лечение

## NANO PROCESS MATRIX MECHANISM OF ACTION AND DELIVERY OF DRUGS IN THE FORM OF MEDICINAL GELATINOUS CELLS

**Ananay V.N.***Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences,  
Moscow, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

We have shown that gelatin films are intermediate between homeopathic remedies and medications in the usual dose. It is shown that the dissolution of traditional medicines in the gelatin according to the author of technology leads to the formation of nanostructures. As a result, the film begin to possess medicinal properties of new drugs, much expanded indications for use, is significantly reduced dose and increase the efficiency of use.

**Keywords:** gelatin cells, nanotechnology, medical treatment

Среди наиболее вероятных научных прорывов эксперты называют значительное увеличение производительности компьютеров, восстановление человеческих органов с использованием вновь воссозданной ткани, получение новых материалов, созданных напрямую из заданных атомов и молекул, а также новые открытия в химии и физике [2]. Нанотехнология – ключевое понятие начала XXI века, символ новой, третьей, научно-технической революции. С позиций сегодняшнего дня цель нанотехнологий – создание наносистем, наноматериалов, наноустройств, способных оказать революционное воздействие на развитие цивилизации. Развитие нанотехнологий открывает большие перспективы при разработке новых материалов, совершенствовании связи, развитии биотехнологии, микроэлектроники, энергетики, здравоохранения и вооружения. Применение нанотехнологий в медицине – это очень перспективное направление, – считают многие ученые. В середине 70-х годов XX века ученые-ботаники Боннского университета (ФРГ) В. Бартлотт и К. Найнуис обнаружили, что листья и цветки некоторых растений почти не загрязняются, а также убедились,

что этот феномен протекает в их наноструктурированных поверхностных областях [8]. Издревле цветок лотоса считается в буддизме символом незапятнанной чистоты: как известно, листья и нежно-розовые цветки лотоса распускаются в грязной тине водоемов безупречно чистыми. После детального исследования этого феномена самоочистки открылись удивительные возможности природы защищаться не только от грязи, но и от различных микроорганизмов. Данный эффект наблюдается и у других растений (листья капусты, камыша, водосбора, тюльпана), а также у животных (крылья стрекоз и бабочек). Они наделены природным свойством защиты от различных загрязнений, в большей степени неорганического (пыль, сажа), а также биологического (споры грибов, микробов, водоросли и т.д.) происхождения [2]. В 60-е годы прошлого века были получены липосомы, способные доставлять в орган-мишень лекарственное вещество. Последние используются в качестве средства доставки активного лекарственного вещества. Наносферы представляют собой сплошные полимерные матрицы, на которых распределяется активное вещество. Нанокapsулы состоят из полимерной

оболочки, охватывающей наполненную жидкостью полость. Эти виды наночастиц различаются по высвобождению активного лекарственного вещества: из наносфер высвобождение протекает по экспоненте, а из микрокапсул – в течение длительного времени константно [2, 3, 4]. Успехи современной терапии в значительной мере связаны не только с созданием новых лекарственных средств, но и с оптимизацией существующих (традиционных) и разработкой принципиально новых лекарственных форм – терапевтических систем с регулируемым высвобождением лекарственных веществ и направленной доставкой их в определённые органы, ткани, клетки, компоненты клеток. Такая доставка позволяет значительно снизить разовые и курсовые дозы лекарственных веществ, а следовательно, уменьшить токсичность, вероятность и интенсивность проявления побочного действия и нарушения работы естественных защитных и компенсаторных механизмов организма [3, 4]. Кроме того, такие системы экономически более выгодны. Определяющая роль в терапевтической системе и в традиционной лекарственной форме принадлежит носителю. Именно от него зависят скорость и полнота высвобождения действующего вещества в организме, а следовательно, степень терапевтической эффективности препарата. Идеальный носитель должен отвечать следующим требованиям: отсутствие токсичности и аллергенности, биоразрушаемость его в организме или выведение из организма в неизменном виде, высокая ёмкость по отношению к большинству лекарственных веществ, аккумуляция лекарственного вещества в месте действия и высвобождение его в месте действия в терапевтической дозе, обеспечение защиты лекарственного вещества от разрушения в процессе транспорта к месту действия, возможность длительного хранения, не травматичный по возможности способ введения в организм, простота изготовления, экономическая доступность. Естественно, реальные носители не могут удовлетворять всем требованиям хотя бы потому, что ассортимент и свойства и лекарственных веществ очень разнообразны. Су-

ществует несколько классификаций носителей (таблица). Носители 1-го поколения представлены микрокапсулами – ёмкостями, ограниченными полимерной оболочкой, и микросферами – матричными системами, в которых диспергировано лекарственное вещество. При изготовлении микрокапсул и микросфер предпочтение отдаётся синтетическим и природным биоразрушаемым материалам, таким как производные лактозы, альбумины, фибриноген, декстран и др. Среди носителей 2-го поколения наиболее изучены липосомы, представляющие собой пузырьки, сформированные из фосфолипидных слоев. Липосомы могут быть нагружены молекулами как липофильных, так и гидрофильных веществ. В группу носителей 2-го поколения входят также наночастицы, изготовленные из различных полимерных материалов, в частности полиалкил- и изобутил-цианакрилатов, а также натуральных полимеров: желатина, альбумина сыворотки крови, липиды и др. Наночастицы получают полимеризацией мицелл. Различные лекарственные вещества включаются в частицы наноразмеров в процессе полимеризации или адсорбции. Скорость высвобождения лекарственных средств из наночастиц определяется скоростью их разрушения и, в частности, выбором полимера.

Носители 2-й группы могут осуществлять доставку двумя путями: пассивно и активно. При пассивной доставке распределение действующего вещества определяется в основном размерами и физико-химическими свойствами носителя. При активной доставке – внешними воздействиями (магнитное поле, локальная гипертермия и др.). Более высокий уровень избирательности действия лекарственного вещества может быть достигнут использованием носителей 3-го поколения, снабжённых элементом «узнавания». Наиболее часто в качестве элементов «узнавания» предлагаются различные антитела – например, антитела к клеткам злокачественной опухоли или тромба. Перспективны в качестве элементов «узнавания» бифункциональные молекулы-посредники, обладающие двумя типами сродства: к поражённому органу и к контейнеру.

Классификация носителей

Поколение носителей	Первое	Второе	Третье
Мишени	Органы	Ткани	Клетки
Размеры, мкм	Более 1	Менее 1	Менее 1
Носители	Микросферы Микрокапсулы Микроагрегаты	Липосомы Наносферы Нанокапсулы	Моноклональные антитела Молекулярная подложка Специальная подложка Гликопротеины и др.
Механизм	Эмболизация	Пассивная доставка: захват ретикулоэндотелиальной системой. Активная доставка; экстракорпоральное внедрение	Различные В стадии изучения

**Материалы и методы исследования**

Нами предложен в качестве носителя лекарственных веществ желатин в виде лекарственных желатиновых плёнок – защёчных (суббуккальных), вагинальных, ректальных, а также в виде ушных трубочек, стоматологических шин и гранул. Плёнки изготавливаются на основе полимеров и, как иммобилизованные препараты преимущественно местного действия, выгодно отличаются от традиционных лекарственных форм. Плёнки позволяют значительно уменьшить разовые и курсовые дозы лекарственных веществ, т.к. действуют непосредственно на зону патологии или максимально близко к ней, и лекарственное вещество высвобождается в заданном месте. Лекарственные плёнки могут быть перспективными и для достижения общего действия на организм, т.к. слизистые оболочки полостей и органов имеют богатую сеть (регионарного) кровообращения. Нами разработана рецептура плёнок на основе желатина, который привлек наше внимание как полимерный препарат животного происхождения, лишённый видовой специфичности. Желатин совместим с большинством лекарственных веществ, обеспечивает практически полное высвобождение их в организме, имеет хорошие технологические свойства. Желатин (желатина) продукт гидролиза коллагена, биополимер, представляющий собой смесь полипептидов с относительной молекулярной массой 50 000–70 000 и их агрегатов с относительной молекулярной массой до 300 000. Макромолекулы желатина имеют

форму спирали при температуре 20–25 °С, что обуславливает структурную вязкость и застудневание раствора. С повышением температуры до 35–40 °С растворы приобретают свойства ньютоновской жидкости. Благодаря достаточной физиологической индифферентности, отсутствию видовой специфичности и высокой гелеобразующей способности, желатин широко используется в медицине и других отраслях. Желатин привлек наше внимание также хорошими технологическими свойствами: желатиновый гель легко формуется, хорошо воспринимает и высвобождает лекарственные вещества, имеющие различное агрегатное состояние и растворимость. Кроме того, при применении оказались полезными такие свойства, как гемостатическое и репаративное действие, способность сухих желатиновых плёнок впитывать экссудаты и прочно фиксироваться в месте аппликации за счёт собственной адгезии желатина. Нами были разработаны составы желатиновых плёнок для стоматологии, лечения ЛОР-заболеваний, гинекологических, проктологических и андрологических заболеваний, а также способы их применения [1, 5, 6, 7].

**Результаты исследования и их обсуждение**

В стоматологии использовались желатиновые плёнки, желатиновые шины и желатиновые гранулы с антибиотиками (линкомицин), растительными препаратами (мараславин. стоматофит, отвар коры дуба, мало облепиховое и др.), синтетически-

ми веществами (мексидол, трентал и др.). Была установлена высокая терапевтическая эффективность указанных препаратов, быстрота наступления улучшения состояния и выздоровления, «адресное» действие малых доз (1/10–1/20 средней терапевтической дозы в 1 плёнке). В ЛОР-практике применялись плёнки и ушные трубочки [7] с нитрофунгином, трихополом, эритромицином, метилурацилом, экстрактом сушеницы, а также с гомеопатическим препаратом «Отит» и «При гайморите» и др. Улучшение состояния больных наступало достаточно быстро – в 1-й или 2-й день лечения. Очень широко назначались пленки в акушерстве и гинекологии. Использовались прописи с гормональными препаратами (эстриол, прогестерон и др.), антибиотиками (тетрацилин, нистатин, эритромицин, гентамицин и др.), препаратами растительного происхождения (настойка шалфея, ромазулан, хлорофиллипт, чага, экстракт крапивы и др.). Пленки вводились вагинально или ректально. Пациентки отмечали их достоинства по сравнению с суппозиториями, удобство домашнего применения и доступную цену, последнее особенно важно при лечении сенильных кольпитов препаратами эстриола. В андрологии получены хорошие результаты в комплексном лечении простатита препаратами в виде плёнок. Разработаны и назначались желатиновые плёнки с гомеопатическими препаратами [6] «Антидавление», «Антистрах», «При описторхозе», «Антигриппин» и др. Полученные результаты демонстрируют эффективность гомеопатических препаратов в виде желатиновых пленок, как при лечении, так и при профилактике заболеваний, таких как грипп, бронхиальная астма, ожирение и др. «Адресное» применение малых доз лекарственных веществ в виде желатиновых плёнок снижает вероятность и /или интенсивность проявления токсического и побочного действия лекарственных веществ сужает круг противопоказаний, обеспечивает высокую терапевтическую эффективность. Терапевтический эффект достигался дозами, составляющими 1/10–1/20 средней терапевтической дозы. Прочная фиксация плёнок на слизистой рта позволяла пациен-

ту свободно разговаривать и принимать небольшие количества жидкости, не опасаясь проглотить или смыть плёнку. Благодаря адгезии, ректальные и вагинальные плёнки не выпадают при движении пациента и при мочеиспускании, что выгодно отличает их от суппозиториев. Установлено выраженное гемостатическое действие желатина в плёнках при лечении обострений геморроя, при удалении зубов и др. Продолжительность полного растворения суббуккальных плёнок в дневное время суток – от 3 часов 52 минут до 4 часов. В ночное время растворение происходит гораздо медленнее.

Желатиновые плёнки обеспечивают более длительное лечебное действие по сравнению с другими средствами доставки, что способствует повышению терапевтической эффективности. Высвобождение происходит под действием градиента концентраций, эффект диффузии внутри плёнки выражен слабо ввиду малой толщины плёнки. Применение плёнок не требует помощи медицинского персонала и может проводиться амбулаторно, в домашних условиях, на рабочем месте, в полевых условиях. Врачи и пациенты отмечают удобство применения, сокращение времени и снижение трудоёмкости процедуры лечения, экономичность расхода лекарственного вещества и уменьшение стоимости лечения по сравнению с применением других лекарственных форм. Простота процедуры применения лекарственных форм на основе желатина позволяет осуществлять лечение в амбулаторных, домашних, стационарных, полевых и военно-полевых условиях. Проведенные нами исследования по использованию лекарственных желатиновых пленок позволяют нам обоснованно заключить, что лекарственные желатиновые пленки по своему механизму действия являются наноструктурами. Это доказывает и тот факт, что доза лекарственного вещества в наших пленках в 10–20 раз меньше, чем в обычной лекарственной форме, а терапевтический эффект может быть и больше. Эти необычные свойства лекарств в виде желатиновых пленок (значительное уменьшение дозы и увеличение эффективности), с нашей точки зрения, обеспечи-

ваются образованием наноструктур при растворении лекарств в желатине при изготовлении по нашей технологии желатиновых пленок [1, 5, 6, 7]. По нашему мнению, желатиновые пленки занимают промежуточное положение между гомеопатическими лекарствами и лекарствами в обычной дозе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьев В.Н., Новиков Ю.Т., Фурин В.А. Новая адресная иммобилизованная лекарственная форма – лекарственные желатиновые пленки. – М.: Медицинская книга, 2004. – 216 с.
2. Балабанов В.И. Нанотехнологии. Наука будущего. – М.: Эксмо, 2009. – 256 с.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум, 2000. – 540 с.
4. Кудрин А.Н. Фармакология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
5. Новиков Ю.Т., Ананьев В.Н., Фурин В.А. Способ лечения заболеваний слизистых оболочек: Патент РФ №2264817 от 23.06.2003 г.
6. Гомеопатическая композиция: патент РФ №2192846 от 23.06.2003 г. / Ю.Т. Новиков, В.А. Фурин, Н.Ю. Сулычева, В.Н. Ананьев.
7. Фурин В.А., Новиков Ю.Т., Ананьев В.Н. Ушные трубочки: патент РФ № 2314795 от 20.01.2003 г.
8. Barthlott W., Neinhuis C. The purity of sacred lotus or escape from contamination in biological surfaces // J. Planta. – №1997. – 202. – P. 1–8.