МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

 Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

(повне найменування інституту/факультету)

 Кафедра промислової фармації

 (повна назва кафедри)

***РЕФЕРАТ***

до дипломної магістерської роботи (проєкту)

на тему

«Розроблення фармацевтичної композиції на основі гуанідінів для лікування та профілактики бактеріальних інфекцій»

Виконав: студент(ка) групи Мгхф19

спеціальності \_\_226 «Фармація»\_\_

(шифр і назва спеціальності)

 \_\_\_\_Завистівська Т. О.

 (прізвище та ініціали)

Керівник \_\_\_\_\_Качан Р. В.\_\_\_\_\_\_\_
 (прізвище та ініціали)

Рецензент Кузьміна Г. І.

 (прізвище та ініціали)

Київ – 2020

**Актуальність теми:** в наш час питання щодо лікування бактеріальних інфекцій та пов’язаних з ними захворювань є досить актуальним, оскільки наразі традиційним лікуванням такого роду захворювань є антибіотикотерапія. В свою чергу лікування антибіотиками має низку недоліків: швидке зростання резистентності, алергічні реакції, побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. В той же час лікарські засоби на основі гуанідину мають ряд переваг: широкий спектр дії щодо мікроорганізмів (бактерій, вірусів, грибків) і повільне формування резистентності, екологічна безпека та стабільність при транспортування і зберіганні, пролонгована активність та універсальність. Це робить їх конкурентноздатними на ринку України та цікавими для виробництва.

В ході експериментальної роботи підтверджено високу ефективність похідних гуанідину в боротьбі зі збудниками бактеріальних інфекцій, а зібрані дані дозволяють обґрунтувати вибір даних речовин як субстанцій для виготовлення вітчизняних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань викликаних бактеріями.

**Мета дослідження:** розроблення нової фармацевтичної композиції на основі гуанідінів для лікування та профілактики бактеріальних інфекцій.

**Об’єкт дослідження:** полігексаметиленгуанідину хлорид.

**Предмет дослідження:** вивчення ефективності похідних гуанідину в боротьбі зі збудниками бактеріальних інфекцій.

**Методи дослідження:**

1. Експериментальне дослідження властивостей ПГМГ хлориду у боротьбі з найпоширенішими збудниками бактеріальних інфекцій.
2. За допомогою маркетингових досліджень зібрати аналітичні дані ринку бактерицидних та дезінфікуючих засобів.
3. Вивчення факторів, що впливають на бактерицидну активність дезінфікуючих засобів та їх субстанцій.
4. Дослідження переваг і недоліків різних лікарських форм для розробки дезінфікуючих засобів.

**Сучасна терапія інфекцій шкіри та недоліки застосування системної антибіотикотерапії**

З 60-х років використання антибіотиків для перорального застосування було основним напрямком терапії інфекцій шкіри легкого та середнього ступеня тяжкості. У більшості країн сучасними препаратами вибору є еритроміцин, цефалексин та флуклоксацилін.

Незважаючи на те, що пероральна антибіотикотерапія ефективна в багатьох випадках, вона не позбавлена ​​недоліків. Антибіотики для перорального застосування внаслідок своєї системної активності часто викликають розвиток побічних реакцій з боку травного тракту, наприклад діарею або нудоту. Важливою умовою для підтримки відповідної концентрації антибіотика в крові є його регулярний і частий прийом. Будь-яке порушення режиму прийому або дозування препарату може значно вплинути на його ефективність. При використанні антибіотиків для системного застосування також можуть розвиватися алергічні реакції.

Ще одним недоліком лікування антибіотиками, застосовуваними перорально, є швидкий розвиток резистентності збудників до препаратів. Наприклад, стійкість *S. aureus*, обумовлена ​​застосуванням лактамних антибіотиків, досить поширена. За деякими даними, її рівень в світі досягає 90%. Так проведені дослідження по визначенні чутливості стафілококової мікрофлори до різних антибактеріальних препаратів встановили значну антибіотикорезистентність *штамів S. aureus.*

**Застосування антисептиків як альтернатива антибіотикам**

Раціональним для профілактики та місцевого лікування гнійних ран є застосування розчинів антисептиків, до яких не розвивається резистентність мікрофлори.Розчини повідон-йоду є визнаними у світі лікарськими засобами для обробки шкіри рук хірургів та операційного поля.

У ряді випадків антисептики заважають появі резистентних до антибіотиків штамів бактерій та переносу факторів резистентності, зокрема, плазмід.

Розчини різних катіонних антисептиків успішно застосовуються для профілактики гнійних ускладнень та їх місцевого лікування: для санації остеомієлітичних порожнин, для санації черевної порожнини при гострому розлитому перитоніті, для профілактики гнійних ускладнень і місцевого лікування гнійних ран у фазах запалення та регенерації, при операціях на товстій кишці, для санації порожнини емпієми, при місцевому лікуванні ран, інфікованих НАІ в асоціаціях з іншими мікроорганізмами, в комбінації з метронідазолом. Розчини антисептиків раціонально застосовувати для промивання ран, наприклад, у разі синдрому діабетичної стопи та використовувати разом з фізичними методами лікування, наприклад, з ультразвуковою кавітацією.

Формування стійкості мікроорганізмів до широко використовуваних раніше в клініках старим препаратам дійсно диктує необхідність розробки і впровадження нових груп лікарських засобів з об’ємним спектром активності не тільки по відношенню до аеробного, а і анаеробного компоненту.

Із впровадженням в широку медичну практику антибіотиків увага до розроблення місцевих антисептичних препаратів на певний час послабилась, а сфера їх застосування при великій кількості патологічних станів, особливо в лікуванні суто локальних гнійно-запальних захворювань безпідставно звузилась. Консолідується думка багатьох дослідників відносно лікування обмежених патологічних процесів бактерійної, вірусної чи грибкової природи (захворювання шкіри, порожнини рота, прямої кишки, жіночої статевої сфери і т.п.), раціонально застосовуючи місцеві антисептичні препарати, як більш ефективні і менш шкідливі.

Нині спостерігається зростання зацікавленості до розроблення і впровадження в клінічну практику місцевих антисептичних препаратів, як для окремого використання, так і в комплексі із специфічними засобами системної дії. Слід визнати, що значна частина місцевих антисептичних препаратів на даний час застаріла і не може розглядатись як раціональний варіант локальної терапії (анілінові барвники, риванол, фурацилін, ксероформ, розчин йоду і ін.). Найбільш результативним напрямом біофармакологічних досліджень деякі дослідники вважають розроблення і впровадження в клінічну практику комбінованих фармацевтичних систем, у яких відсутні допоміжні речовини і котрі мають тільки активні інгредієнти з їх участю у формуванні терапевтичної ефективності. Зокрема, це левосин, левомеколь, діоксидин, повідон-йод.

**Перспективи створення лікарських засобів, що володіють бактерицидною дією на основі гуанідину**

Аналіз літератури свідчить про широке застосування похідних гуанідину в медицині. На особливу увагу заслуговують сполуки гуанідину, що використовуються в якості лікарських засобів в клінічній практиці. Наявні відомості про токсичність сполук даної групи вказують на необхідність комплексної оцінки фармакотоксикологічних властивостей гуанідину і його препаратів.

Майже 70 % інфекцій викликають мікроорганізми, резистентні до одного чи декількох антибіотиків. Лікування інфекційних хвороб, викликаних резистентними мікроорганізмами, є важливою проблемою для охорони здоров’я в усьому світі. При лікуванні таких захворювань значно важче вибрати антибіотикотерапію, особливо емпіричну. Навіть після отримання результатів бактеріологічного діагнозу вибір антибіотика може бути важким завданням для лікаря. Важливо розуміти, що резистентність також впливає на лікування хворих, інфікованих нерезистентними мікроорганізмами.

Значний рівень резистентності мікроорганізмів до антибіотиків потребує пошуку нових сполук з антимікробною дією та розробки на їхній основі нових більш ефективних лікарських засобів. Катіонні біоциди понад півстоліття займають чільне місце серед агентів, які використовують для лікування перехресних інфекцій, що сприяло зниженню рівня внутрішньолікарняних інфекцій. Коректне застосування цих біоцидів відіграє важливу роль у ліквідації інфекцій у лікарнях та стоматологічних клініках.

До високомолекулярних катіонних поверхнево-активних речовин групи гуанідинів відноситься полігексаметилен гуанідин. Він має широкий спектр дії проти грампозитивних, грамнегативних бактерій, грибів, дріжджів та вірусів, включаючи вірус імунодефіциту людини.

Полігексаметиленгуанідин (ПГМГ) є перспективним для створення комбінованого антимікробного засобу, який би проявляв виражену антимікробну дію та сорбційні властивості.

Перевагами використання антибактеріальних засобів на основі гуанідину, зокрема полігексаметиленгуанідину, є:

* активність щодо широкого спектру мікроорганізмів (бактерицидна, віруліцидна, альгіцидна, інсектицидна, фунгіцидна);
* повільне формування резистентних форм мікроорганізмів;
* безпека для персоналу і тварин (не має запаху, не леткий, за параметрами гострої токсичності належить до 4-го класу безпеки, при потраплянні в середину організму – до 3-го класу безпеки, робочі розчини препарату не подразнюють шкіру і слизові оболонки);
* екологічна безпека;
* стабільність при зберіганні і транспортуванні;
* пролонгована активність (на оброблених ПГМГ поверхнях залишається малопомітна плівка полімеру, яка забезпечує тривалу дію препарату);
* універсальність (можливість дезінфекції широкого кола об’єктів різними способами – протирання, зрошення, обприскування, занурення, замочування, заливання тощо).

**Лікарські форми характерні для антибактеріальних та дезінфікуючих засобів**

Для створення ефективного і безпечного лікарського засобу для зовнішнього застосування, на етапі фармацевтичної розробки необхідно врахувати медико-біологічні вимоги до лікарського засобу, особливості проникнення діючої речовини через шкіру та провести експериментальні дослідження, результати яких будуть свідчити, що вибрана лікарська форма є оптимальною для його передбачуваного застосування.

При розробці антисептичних та дезініфікуючих засобів слід враховувати фактори, що впливають на їх активність, а саме : концентрація, температура, ступінь дисоціації, розчинність у ліпідах та воді, присутність білка та інших органічних речовин, тривалість дії.

Для вибору оптимальної лікарської форми розроблюваного лікарського засобу розглянемо найпопулярніші лікарські форми сере засобів, наявних на ринку України.

*Кислота саліцилова* володіє антисептичними, відволікаючими, подразнюючими та кератолітичними властивостями. Входить до складу лініменту "Калефоцин" (ревматизм, артрити), присипки "Гальманин" (підвищена пітливість), мозольного лейкопластирю "Саліпод". Широко застосовується в дерматології.

Спектр антимікробної дії *фурациліну*: Гр+ та Гр– мікроби (стафіло-, стрептококи, кишкова та дизентерійна палички, збудник газової гангрени та ін.). Сильний антисептик, чинить подразнюючу дію на тканини, сприяє процесам грануляції та загоєння ран. Використовується у вигляді 0,02% водного розчину (1:5 000) для лікування гнійних ран, виразок, опіків, остеомієліту, плеври, гаймориту, кон’юнктивіту, 0,066% спиртовий розчин фурациліну (1: 1500) при хронічному гнійному отиті, Блефарит (0,2% мазь).

Найбільш активний антисептик серед барвників – *діамантовий зелений*, має широкий спектр антимікробної дії. Застосовують як антисептик у вигляді 1-2 % водного або спиртового розчину.

Протимікробна дія Риванолу (*етакридину лактат*) проявляється головним чином при інфекціях викликаних коками, особливо стрептококами. Препарат не подразнює, малотоксичний. Застосовують у вигляді 0,05-0,1-0,2% водних розчинів як антисептичний засіб в хірургії, урології, дерматології, гінекології, отоларингології, офтальмології, стоматології

*Хлоргексидин* є одним з найбільш активних місцевих антисептичних засобів. У хімічному відношенні є дихлорвмісним бігуанідом; за структурою близький до бігумаля (протипротозойний, протималярійний препарат). Чинить бактерицидний вплив на Гр+ та Гр– бактерії, він ефективний у відношенні до збудників венеричних захворювань.

*Етоній* володіє бактеріостатичним та бактерицидним ефектом, активний у відношенні стрептококів, стафілококів та інших мікроорганізмів. Чинить детоксикуючий вплив на стафілококовий токсин. Володіє місцево-анестезуючою активністю, стимулює загоювання ран. Форма випуску: порошок, паста по 20, мазь 0,5% по 25,0, мазь 1% по 25,0.

Комбінований лікарський препарат Діоксизоль-Дарниця застосовують місцево. Він містить діоксидин (1,2%), лідокаїн (6%), проксанол 268, 1,2-пропіленгліколь і воду очищену. Діоксизоль має сильну анестезуючу і помірну гіперосмолярну дію, знімає перифокальне запалення рани, стимулює процеси репарації й активність фагоцитів у рані.

Декасан – 0,02% розчин декаметоксину, ізотонований натрію хлоридом, виявляє протибактерійні, противірусні, десенсибілізуючі та протизапальні властивості.

**Наукова новизна роботи:** вперше досліджено дезинфікуючі властивості засобу, створеного на основі 0,12 %-вого розчину ПГМГ хлориду.

**Практична значущість роботи:** в ході експериментальної роботи підтверджено високу ефективність похідних гуанідину в боротьбі зі збудниками бактеріальних інфекцій, що дозволяє вибирати дані речовини як субстанції для виготовлення вітчизняних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань, викликаних бактеріями.

**Рекомендації щодо використання одержаних результатів:** результати дослідження можуть бути використані підприємствами для виготовлення дезинфікуючих засобів, створених на основі 0,12 %-вого розчину ПГМГ хлориду.

Дипломна магістерська робота (проєкт) складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел (126 найменувань) та додатків. Загальний обсяг магістерської роботи (проєкту) 110 сторінок комп’ютерного тексту (без додатків). Додатків 1 на 12 стор, 3 рис., 8 табл.

**Публікації.**

Основні результати дипломної магістерської роботи:

- опубліковані у статті: «Антимікробні засоби для лікування та профілактики інфекцій» редакція наукового журналу «Технології та дизайну» , яка буде опублікована в №4 з 2020 рік.

**Ключові слова:** полігексаметиленгуанідин хлорид, дезинфікуючі властивості, бактеріальні інфекції.