

## **РОЗРОБКА КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ**

**Лещенко Т.М., Огар А.І., Качан Р.В.**

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, tanya16ol@ukr.net

---

У статті розглядаються особливості лікарських засобів місцевого застосування для лікування ран та бактеріальних захворювань ротової порожнини. Використання місцевих антисептиків у багатьох випадках є найбільш обґрунтоване. Адже призначення антибіотиків досить часто є нераціональним з огляду на можливий розвиток антибіотикорезистентності, суттєво підвищує ризик виникнення побічних реакцій та є не вигідним з економічної точки зору. Вибір препарату для місцевого лікування ґрунтується на: знанні показань для призначення того чи іншого лікарського засобу, механізму дії та спектра протимікробної активності. На сьогодні близько 70% фармацевтичного ринку України займають імпортовані препарати і лише 30% - вітчизняні. Проте, з кожним роком закордонні препарати стають все більш недоступними для українського споживача і головна причина – ціна імпортованого продукту. Тому виникає все більша потреба у виготовленні недорогого вітчизняного препарату, який би не поступався якістю закордонним аналогам і був доступним кожному українцю. В результаті чого нами було розроблено нові препарати на основі хлоргексидину, які мають антисептичну, антибактеріальну, протизапальну та протимікробну дію.

---

**Ключові слова:** бактеріальна інфекція, рана, хлоргексидин, антибактеріальні властивості, антисептик.

## **WORKING ON COMPOSITION FOR TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS**

**Leshchenko T.M., Ohar A.I., Kachan R.V.**

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, tanya16ol@ukr.net

---

The article considers the features of local medicines for the treatment of wounds and bacterial diseases of the oral cavity. The usage of local antiseptics in many cases is the most well-grounded. Because prescribing of antibiotics often irrational in view of the possible progression of antibiotic resistance, significantly increases the risk of unfavorable reactions and is economically unprofitable. The choice of the remedy for local treatment is based on: knowledge

of indications for the prescription of a medicinal product, mechanism of action and spectrum of antimicrobial activity. Nowadays about 70% of the pharmaceutical market of Ukraine is occupied by imported remedies and only 30% are domestic. However, every year, foreign products become increasingly unavailable to the Ukrainian consumer and the main reason is the price of the imported product. There is an increasing need for the production of an inexpensive domestic drug that would not be inferior to the quality of foreign analogues and was available to every Ukrainian. As a result, we have developed new drugs based on chlorhexidine, which have antiseptic, antibacterial, anti-inflammatory and antimicrobial effects.

---

**Keywords:** bacterial infection, wound, chlorhexidine, antibacterial properties, antiseptic.

**Мета дослідження:** вивчення та розробка композиції для лікування захворювань, викликаних бактеріальною інфекцією. Розроблена композиція повинна володіти широким спектром бактерицидної дії та бути безпечною для людини.

#### **Матеріали і методи дослідження.**

Системний аналіз, фізико-хімічні дослідження, мікробіологічні дослідження (визначення бактерицидної активності) та статистичні (обробка отриманих експериментальних даних).

#### **Результати дослідження.**

Бактеріальні інфекції викликають велику кількість різноманітних захворювань людини. Найчастіше, це бактеріальна контамінація ран, яка може призвести до тяжких наслідків та бактеріальні захворювання горла.

Раною називається будь яке механічне пошкодження організму, яке супроводжується порушенням цілісності покривних тканин – шкіри і слизових оболонок.

На перебіг ранового процесу та загоєння ран впливає ряд факторів, до яких слід віднести: вік хворого; стан харчування та вага тіла; наявність вторинного інфікування рани; стан кровопостачання в зоні ураження та організму в цілому; наявність порушень водно-електролітного балансу; стан імунної системи

організму; наявність супутніх хронічних захворювань (цукровий діабет, захворювання дихальної, серцево-судинної систем тощо); прийом протизапальних препаратів; вплив несприятливих факторів оточуючого середовища.

Рана, в якій вегетують мікроорганізми, але не виникає інфекційний процес, називається бактеріально забрудненою або інфікованою (мікробне число до 10<sup>5</sup> мікроорганізмів на 1 грам тканини). Головними принципами лікування ран є: боротьба з інфекцією; раннє видалення некротичних тканин; прискорення репаративних процесів; скорочення термінів загоєння ран.

Місцеве лікування інфікованої рани направлене на боротьбу з інфекцією та на профілактику вторинного мікробного забруднення. При лікуванні інфікованих ран в перші 48 год. (рання стадія) призначається місцева антибактеріальна терапія.

Актуальною проблемою також є часті випадки контамінації горла патогенними бактеріями. Захворювання горла можуть бути викликані різними чинниками. Найчастіше нездужання є результатом бактеріальної інфекції, збудником якого, частіше за все є стрептокок і стафілокок. Загальні симптоми бактеріальних захворювань горла: слабкість, біль, першіння в горлі, набряклість гортані та мигдалин, висока температура – до 40°C. При бактеріальній інфекції горла, біль часто виникає раптово.

Основна відмінність бактеріальної інфекції від вірусної полягає в наступному: в першому випадку вогнище патології локальне, у другому – більш системне. Так, патогенні віруси вражають весь організм, різко погіршуючи загальне самопочуття. Що стосується бактерій, вони мають вузьку спеціалізацію, наприклад, стрімко розвивається ларингіт або тонзиліт.

Бактеріальні захворювання горла добре піддаються місцевому лікуванню. Відразу після появи перших симптомів болю у горлі, слід використати бактерицидний засіб. Полоскання бактерицидним засобом дозволяє досягти

таких результатів: прискорити процес відновлення верхнього і середнього шару епітелію; видалити вже існуючі гнійні пробки в горлі та продезінфікувати горло.

Тривалий час для профілактики, лікування інфекційних ускладнень бактеріальної етіології успішно застосовували антибіотики. Проте, їх широке використання призвело до корінних змін в етіологічній структурі інфекційних ускладнень – зросла роль асоціацій грам-позитивних і грам-негативних бактерій та грибів родини *Candida*, стійких до антибіотиків. Висока резистентність збудників інфекційних захворювань до антибіотиків стала головною причиною їх неефективного застосування, тому потребує внесення корективів у технологію профілактики та лікування інфекційних захворювань. Сучасний фармацевтичний ринок насичений десятками нових антимікробних препаратів, але проблема пошуку активних хіміотерапевтичних засобів щодо збудників інфекцій залишається актуальною. Недостатність арсеналу, токсичність існуючих лікарських препаратів, висока ймовірність формування резистентних форм збудників, обґрунтовують доцільність розробки нових лікарських засобів, які у своєму складі не будуть містити антибіотики. Особливу цінність набувають антисептики з широким спектром антибактеріальної дії, вони ефективно діють на резистентні збудники інфекційних захворювань, що розкриває можливість їх багатовекторного застосування.

Нашою метою було створення нового, сучасного бактерицидного засобу для лікування ран та лікування бактеріальних захворювань ротової порожнини. Засіб планується виготовлятися у двох модифікаціях: гель для лікування ран та розчин для полоскання ротової порожнини.

Розробку нового засобу починаємо з вивчення речовин, які володіють бактерицидною активністю. З аналітичного дослідження встановлено, що найбільш вираженою бактерицидною активністю володіють 3 речовини: феноксиетанол, бензалконій хлорид та хлоргексидин. Тому, в експериментальному дослідженні ми використали ці речовини. При визначенні бактерицидної дії даних речовин ми використовували метод дифузії в агар.

Метод дифузії в агар заснований на порівнянні ступеню пригнічення росту тест-мікроба в випробуваному матеріалі. Придушення росту тест-мікроба здійснюється за рахунок дифузії з досліджуваного матеріалу в щільне середовище. Робочими стандартами слугують спеціально виготовлені очищені зразки, активність яких встановлюють з міжнародних стандартних препаратів.

Швидкість дифузії розчинів в агар залежить від хімічної природи, складу і рН агарового середовища, буфера в якому готують робочі розчини стандарту, випробуваного матеріалу, температури і часу інкубації. Тому при визначенні концентрації в випробуваних субстратах підбирають оптимальні умови культивування тест-культури, оптимальні за складом і рН поживні середовища, буферні розчини, що забезпечують максимальну дифузію розчинів в середовище. Визначення проводять за загальною схемою, яка складається з декількох етапів.

1. Підготовка чашок із середовищами і тест-мікробами. З цією метою можна використовувати чашки Петрі з розлитими в один або два шари поживними середовищами. При цьому для нижнього шару використовують незасіяні середовища, для верхнього або одного шару агарове середовище засівають відповідними тест-мікробами.

2. Приготування робочих розчинів стандарту і дослідного матеріалу. Для приготування розчинів стандарту зважують точну наважку, яку розчиняють у відповідному розчиннику. Для стандарту кожного зразка визначають концентрацію розчину, що забезпечує утворення оптимальних зон затримки тест-культури. Розчини стандарту і дослідного зразка вносять в циліндрики або лунки, чергуючи стандартний і дослідний розчин. Чашки інкубують при 37,3° протягом 24-48 години, потім вимірюють діаметри зон затримки росту тест-мікроба, утвореними розчинами.

3. Розрахунок активності випробуваного препарату. Концентрацію активної речовини в випробуваному субстраті визначають за стандартною кривою. Для її побудови використовують 5 концентрацій стандартного

препарату. Одна з концентрацій, по якій вносять поправки для всіх інших, є контрольною. Після вимірювання зон затримки росту для кожної концентрації виводять середню величину зони на 3 чашках, потім знаходять середню величину зони для контрольної концентрації на всіх чашках. По різниці між середньою величиною зони контрольної концентрації, виведеної з усіх чашок, і середньою величиною зони контрольної концентрації знаходять поправку до величини зони даної концентрації.

Результати досліджень ймовірних активно-діючих речовин нових бактерицидних засобів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Визначення бактерицидної активності досліджуваних речовин.

Досліджувана речовина	Концентрація, %	Зона інгібування, см		
		<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
Хлоргексидин	1,000	3,3	3,2	3,4
	0,500	3,0	3,0	3,1
	0,250	2,7	2,6	2,8
	0,125	2,2	2,1	2,3
	0,060	1,7	1,6	1,8
	0,030	1,3	1,3	1,4
	0,015	1,1	1,1	1,3
Бензалконій хлорид	1,000	2,9	2,9	3,0
	0,500	2,3	2,3	2,4
	0,250	1,7	1,6	1,8
	0,125	1,5	1,5	1,6
	0,060	1,3	1,3	1,4
	0,030	1,1	1,1	1,2
	0,015	0,0	0,0	0,0
Феноксietанол	1,000	1,3	1,3	1,5
	0,500	0,9	0,9	1,2
	0,250	0,0	0,0	0,0

З отриманих результатів видно, що найбільш вираженою бактерицидною активністю володіє хлоргексидин. Він має найбільшу зону інгібування, тому хлоргексидин є найефективнішою антибактеріальною речовиною серед представлених, здатний інгібувати *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* при концентрації 1,000-0,015%.

Хлоргексидин – антисептик із групи біс-бігуанідів, має бактерицидну дію відносно широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій (стрептококи, стафілококи, пневмококи, коринебактерії тощо). Основною перевагою є його протимікробна дія, а також тривалість ефекту. Адже після використання залишається захисна плівка, яка перешкоджає життєдіяльності бактерій, вірусів і грибів.

Проте, до недоліків застосування хлоргексидину у новому засобі є те, що хлоргексидин досить часто використовується у багатьох засобах, тому до нього виникла резистентність мікроорганізмів. З метою мінімізації негативного впливу резистентності мікроорганізмів на новий засіб, нами було запропоновано ввести другий компонент, який володіє бактерицидною дією. З цією метою ми досліджували дві речовини: нітрат срібла та хлорофіліпт (розчин спиртовий). Фармакологічні властивості препаратів аргентуму визначаються специфічною біологічною активністю іонів  $Ag^+$ , котрі утворюються при дисоціації його сполук. Однією з головних фармакологічних властивостей таких препаратів є антимікробна дія. Він виявляє антимікробну дію як до грам-позитивних, так і грам-негативних мікроорганізмів. Це свідчить про перспективність використання сполук срібла у складі антимікробних препаратів м'якої та рідкої форми випуску. Фармакологічні властивості нітрату срібла: антисептична дія, бактерицидна дія, протизапальна дія, в'яжуча дія, протимікробна дія. Застосування хлорофіліпту, як антисептика обумовлено його знезаражуючою дією, хлорофіліпт є дуже надійним засобом, яким можемо знищити стафілокок. Хлорофіліпт відрізняється тим, що це препарат рослинного походження, а не створений хімічним шляхом, тому його можна застосовувати вагітним та дітям. Хлорофіліпт є універсальним дезінфікуючим засобом, він знеболює і знімає запалення слизової горла, одночасно стимулюючи імунні реакції на місцевому рівні. Бактерицидні властивості наведених вище речовин вказані в таблиці 2.

Таблиця 2. Визначення бактерицидної активності досліджуваних речовин.

Досліджувана речовина	Концентрація, %	Зона інгібування, см		
		<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
Нітрат срібла	1,000	1,6	1,5	1,6
	0,500	1,4	1,3	1,4
	0,250	1,2	1,1	1,2
	0,125	0,0	0,0	0,0
Хлорофіліпт розчин спиртовий	100,0	2,1	2,1	2,2
	50,0	1,4	1,4	1,5
	25,0	1,3	1,3	1,4
	12,5	1,2	1,2	1,3
	6,0	0,0	0,0	0,0

Як ми бачимо з результатів таблиці 2, дані речовини володіють вираженою бактерицидною здатністю. Тому, нами було вирішено підсилити композиції для лікування ран, до хлоргексидину додати нітрат срібла у кількості 0,5%, а до композиції для лікування бактеріальних захворювань ротової порожнини додати спиртовий розчин хлорофіліпту у кількості 12,5%. Це забезпечить мінімізацію резистентності до нового засобу, підвищить бактерицидний ефект та сприятиме загальному процесу лікування інфекції.

### **Висновки.**

Нами було обрано речовини, які проявляють найбільш виражений бактерицидний ефект, а саме хлоргексидин, нітрат срібла та хлорофіліпт. В експериментальній частині даної роботи, була проведена порівняльна характеристика досліджуваних речовин. З отриманих результатів ми визначили, що найбільш вираженою бактерицидною активністю володіє хлоргексидин. Він має найбільшу зону інгібування, тому є найефективнішою антибактеріальною речовиною серед представлених, здатний інгібувати *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* при концентрації 1,000-0,015%. Тому, нами було розроблено ефективний бактерицидний засіб в двох модифікаціях: гель хлоргексидину з додаванням нітрату срібла для лікування ран та розчин хлоргексидину з додаванням спиртового розчину хлорофіліпту для лікування бактеріальних інфекцій горла.



## Список літератури.

1. Аничков Н. Н. Морфология заживления ран – 1951. – С. 125.
2. Абаев Ю. К. Эффективность антисептиков и значение микрофлоры в процессе раневого заживления. – 2008. – С. 25-29.
3. Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Широбоков В.П.. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: методичні рекомендації МОЗ України. – 2004. – С. 38.
4. Данилейченко В.В, Федечко Й.М., Станіславська О.С. та ін. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія. Львів, 2002 // Підручник для вищих фармацевтичних навчальних закладів. – С. 64-67.
5. Казанцев А. П., Матковский В.С. Справочник по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 1986.– С. 129-131.
6. Тромбелі Л. Пародонтологічні захворювання: сучасні та майбутні показання для місцевої протимікробної терапії. . – 2003. – С. 5-11.

Стаття надійшла до редакції в листопаді 2018 року.