

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Медичний факультет
Кафедра хімії та фармації

ВІДБІР ЗМІСТУ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ
АНТИБІОТИКІВ ТА АЛКАЛОЇДІВ В КУРСІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ХІМІЇ

Кваліфікаційна робота (проект)

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

Виконав: студент 2 курсу
Спеціальності 014 Середня освіта (хімія)
Освітня програма «Середня освіта (хімія)»
Сандіровський Володимир Сергійович

Керівниця: к.п.н., доцентка Решнова С.Ф.

Рецензентка: к.б.н., доцентка Карпукіна Ю.В.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. Загальні властивості і класифікація алкалоїдів та антибіотиків.....	7
1.1. Характеристика алкалоїдів.....	7
1.1.1. Будова, склад та класифікація.....	7
1.1.2. Загальні фізичні та хімічні властивості.....	10
1.2. Поняття про антибіотики.....	13
1.2.1. Будова, склад, та класифікація.....	13
1.2.2. Загальні фізичні та хімічні властивості	16
Висновки до першого розділу.....	19
РОЗДІЛ 2. Фармакокінетика алкалоїдів та антибіотиків.....	20
2.1. Фармакокінетичні властивості алкалоїдів	20
2.1.1. Шляхи введення препаратів в організм.....	20
2.1.2. Вивільнення ліків із лікарської форми.....	21
2.1.3. Адсорбція лікарського засобу.....	21
2.1.4. Розподіл лікарського засобу в органах, тканинах, рідинах.....	23
2.1.5. Біотрансформація (біохімічні процеси, перетворення)....	24
2.1.6. Виведення ліків або їх метаболітів.....	29
2.2. Фармакокінетичні властивості антибіотиків.....	31
2.2.1. Шляхи введення препаратів в організм	31
2.2.2. Вивільнення ліків із лікарської форми	33
2.2.3. Розподіл лікарського засобу в органах, тканинах, рідинах.....	34
2.2.4. Біотрансформація (біохімічні процеси, перетворення)....	34

2.2.5. Виведення ліків або їх метаболітів.....	43
Висновки до другого розділу	44
ВИСНОВКИ.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	47

ВСТУП

Актуальність. Фармакокінетика — це розділ фармакології, який вивчає шляхи введення, адсорбцію, біотрансформацію та виведення лікарських засобів в організмі людини, а також залежність ефективності та переносимості препаратів залежно від цих процесів.

Алкалоїди — це група органічних нітрогеновмісних речовин, переважно рослинного походження, що мають лужний характер та високий вплив на організм людини і тварини.

На живий організм алкалоїди мають складну і багатогранну дію. Вони активізують поділ клітин, посилюють загальний обмін речовин, підвищують артеріальний тиск, поліпшують секрецію травних залоз.

Антибіотики — продукти життєдіяльності живих клітин, які вибірково пригнічують діяльність мікроорганізмів, пухлин. Ця група включає сотні препаратів різної хімічної структури, що побічними ефектами і показаннями до застосування, вирізняються спектром і механізмом дії. Антибактеріальні речовини володіють вибірковою здатністю пригнічувати і затримувати ріст новоутворень.

Фармакокінетика включає шляхи введення, вивільнення, адсорбції, розподілу, біотрансформації та виведення ліків або їх метаболітів з організму. Найчастіше ці питання розкриті у різних джерелах у різному обсязі, що і зумовило актуальність вибору теми дослідження.

Зв'язок роботи з науковими темами. Дослідження виконано відповідно до теми наукової роботи кафедри хімії та фармації Херсонського державного університету з теми «Аналіз, синтез та біологічна активність лікарських препаратів».

Мета роботи: відібрати і систематизувати зміст для вивчення фармакокінетичного процесу алкалоїдів та антибіотиків.

Завдання:

1. На основі аналізу літературних джерел з'ясувати класифікацію, склад та будову алкалоїдів та антибіотиків.
2. Розглянути властивості алкалоїдів та антибіотиків.
3. Відібрати і систематизувати зміст для вивчення фармакокінетики алкалоїдів та антибіотиків.

Об'єкт дослідження: лікарські засоби.

Предмет дослідження: фармакокінетичний процес алкалоїдів та антибіотиків.

Методи дослідження: аналіз інформаційних джерел з фармакології, медичної та органічної хімії з метою систематизації відібраного матеріалу для вивчення фармакокінетики алкалоїдів та антибіотиків.

Наукова новизна результатів дослідження. Удосконалено навчально-методичний комплекс «Фармацевтична хімія» за рахунок відбору і систематизації матеріалу для розгляду фармакокінетики антибіотиків і алкалоїдів в лекційному курсі.

Практичне значення результатів дослідження становить систематизований зміст для вивчення фармакокінетики «Відбір змісту для вивчення фармакокінетики антибіотиків в курсі фармацевтичної хімії».

Публікації. Основні результати дослідження висвітлено у статті «Характеристика фармакокінетичних властивостей антибіотиків», опублікованій у журналі «Альманах науки» (№10 (43) жовтень 2020 р. – с. 33-35).

Структура роботи: робота складається зі вступу, двох розділів, висновків та списку використаних джерел з 32 найменувань.

Повний обсяг роботи – 44 сторінок комп'ютерного набору, з цього основного тексту – 39 сторінок, що містять 20 рисунків.

Перший розділ присвячено аналізу літературних джерел щодо літературного огляду, в якому розкриті класифікація, склад, будову та загальні властивості алкалоїдів та антибіотиків.

Другий розділ містить систематизований за певним алгоритмом матеріал для вивчення фармакокінетики алкалоїдів та антибіотиків.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ І КЛАСИФІКАЦІЯ АЛКАЛОЇДІВ ТА АНТИБІОТИКІВ

1.1. Характеристика алкалоїдів

1.1.1. Будова, склад та класифікація. Алкалоїди мають характер складних ефірів (атропін, кокаїн), розкладаються при тривалому нагріванні розчинів їх солей, що потрібно мати на увазі при приготуванні стерильних препаратів [20, 23].

Крім Карбону, Гідрогену і Нітрогену в молекули алкалоїдів можуть входити атоми Сульфуру, рідше – Хлору, Броду або Фосфору. Багато алкалоїдів володіють вираженою фізіологічною активністю. До алкалоїдів відносяться, наприклад, такі речовини, як морфін, кофеїн, кокаїн, стрихнін, хінін і нікотин. Велика кількість алкалоїдів, в малих дозах, надають лікувальну дію, а у великих дозах – отруйну. Алкалоїди різні за своїм фізіологічною дією: одні з них пригнічують або збуджують нервову систему, інші паралізують нервові закінчення, розширюють або звужують судини, а треті володіють знеболюючою дією і т. д [27].

Загальним для більшості алкалоїдів є поєднання цих простих гетероциклів з карбо- або іншими гетероциклами з утворенням складніших поліциклічних структур чи наявність гетероциклів (піролідин тощо).

Деякі універсальні риси має походження алкалоїдів. У більшості випадків початковими реакціями біосинтезу є декарбоксілювання, окислювальне дезамінування або переамінування амінокислот чи відповідних їм амінів. Відбувається циклізація аліфатичних ланцюгів

попередників у різні гетеро- і карбоциклічні структури, перед цим йде пряме трансметилування отриманих проміжних сполук, після чого [23].

Універсальне значення мають реакції, вони пов'язані з утворенням С-N-зв'язку, які ведуть до утворення N-гетероциклічних структур. До цього приводять різні реакції, серед яких найважливішими є реакція типу конденсації Манніха і реакція утворення азометинів (основ Шиффа) реакція типу конденсації Манніха.

Аміни синтезуються при декарбоксилуванні амінокислот, які беруть участь в утворенні основ Шиффа звичайно. Синтезуються карбонільні сполуки в багатьох випадках внаслідок переамінування та окислювального дезамінування. Проходить проміжне створення N-гідроксиметильного похідного або кислого аміну при конденсації Манніха утворення С-N-зв'язку з тих самих характеристичних груп в залежності від того, що використовують як карбонільну сполуку: альдегід чи ацетил-КоА. Процеси циклізації доповнюються процесами конденсації, а також утворення нових алкалоїдів поєднується з розщепленням раніше сформованих циклічних структур внаслідок розриву С-С-, С-N- чи С-O- зв'язків [24].

Таким чином, у рослині всі ці процеси загалом приводять до виникнення структурних типів алкалоїдів у природі різноманітних. Можуть бути покладені різні принципи в основу класифікації алкалоїдів, але на сьогодні можуть використовувати наступні види класифікацій [16]:

1. Ботанічна – в залежності від того, до якої родини чи роду відносяться рослини, що містять алкалоїди.
2. Фармакологічна – за характером фармакологічної дії.
3. Біогенетична (класифікація Хегнауера). В основу цієї класифікації покладено уявлення про характер попередників алкалоїдів та шляхи їх біосинтезу. Таких груп три: істинні алкалоїди – ті, які утворились з амінокислот і основою їх структури є нітрогеновмісні

гетероцикли; протоалкалоїди не містять гетероциклічного фрагмента, будучи в той же час рослинними амінами, утворюються вони ймовірно також з амінокислот; псевдоалкалоїди утворені іншими, відмінними від амінокислотних, біосинтетичними шляхами – до них відносяться терпенові і стероїдні алкалоїди.

4. Хімічна – за характером нітрогеновмісного гетероцикла. Заснована на особливостях молекулярного нітрогено–карбонового скелета, спільного для членів даної групи алкалоїдів [21].

В основу сучасної класифікації алкалоїдів покладена хімічна класифікація за Ореховим [20], яка поділяє алкалоїди на групи в залежності від будови основного нітрогено–карбонового циклу або від положення Нітрогену в молекулі алкалоїда. Причому переважна більшість алкалоїдів гетероциклічні сполуки (з нітрогеном в циклі).

Невелика кількість алкалоїдів – ациклічні сполуки або містять Нітроген у бічному ланцюгу:

1. Похідні піролідину (будова у вигляді гетероциклу): гігрін, гігролін, кускгігрін, стахідрін.

2. Похідні піролізидину: платифілін, саррацін.

3. Похідні піридину і піперидину, алкалоїди цієї групи зустрічаються у великій кількості лікарських рослин. Вони мають різну ступінь складності і поділяються на декілька груп:

a) прості похідні піридину та піперидину (коніїн, лобелін);

b) похідні біциклічних неконденсованих систем, які складаються з циклів піридину та піролідину (нікотін);

c) похідні біциклічних неконденсованих систем, які складаються з циклів піридину та піперидину (анабазін);

d) похідні біциклічних конденсованих систем піридину та піролідину (атропін, гиосциамін, скополамін, кокаїн, секурінін);

е) похідні біциклічних конденсованих систем, які складаються з двох циклів піперидину або піридину та піперидину (хінолизидину), (цитизін, пахикарпін).

4. Похідні хіноліну: хинін, хинидін, цинхонін, ехінопсін.
5. Похідні акридину: акридін.
6. Похідні ізохіноліну:
 - a) прості похідні ізохіноліну (сальсолін, сальсолідін);
 - b) похідні бензилізохіноліну (папаверін, наркотін);
 - c) похідні фенантренизохіноліну (морфін, кодеїн, тебаїн);
 - d) похідні фенантридинізохіноліну (галантамін);
 - e) похідні диізохіноліну (берберін);
7. Похідні індолу: ергометрин, ерготамін, ергокрисін.
8. Похідні імідазолу: пілокарпін.
9. Похідні хіназоліну: фебрифугін, изофебрифугін, пеганін.
10. Похідні пуріну: кофеїн, теобромін, теофілін.
11. Похідні циклопентанпергідрофенантрени (стероїдні алкалоїди): тирамін, горденін, ефедрін, псевдоефедрін, мескалін, катинон.
12. Похідні терпену: метіллакаконітін, елатін, дельсемін, аконітін, зонгорін.
13. З нітрогеном у бічному ланцюзі: ефедрін, колхіцин, колхамін.
14. Ациклічні алкалоїди: сферофизін [19, 22, 28].

1.1.2. Загальні фізичні та хімічні властивості.

Більшість алкалоїдів містять Оксиген в своїй молекулярній структурі; такі сполуки, як правило, безбарвні кристали в кімнатних умовах. Безоксигенові алкалоїди, такі як нікотин або коніїн, як правило, леткі, безбарвні, маслянисті рідини. Деякі алкалоїди забарвлені, як берберін (жовтий) і сангвінарін (помаранчевий). Більшість алкалоїдів є слабкими основами, а деякі, такі як теобромін і теофілін, є амфотерними. Багато

алкалоїдів погано розчиняються у воді, але легко розчиняються в органічних розчинниках, таких як діетиловий етер, хлороформ або 1,2-дихлоретан. Кофеїн, кокаїн, кодеїн і нікотин злегка розчинні у воді (з розчинністю ≥ 1 г/дм³), в той час як інші, включаючи морфін і йохимбін, дуже незначно водорозчинні (0,1-1 г/л).

Алкалоїди та кислоти утворюють солі різної сили. Ці солі, як правило, добре розчиняються у воді і етанолі і погано розчиняються в більшості органічних розчинників. Винятки становлять скополамін гідробромід, який розчиняється в органічних розчинниках, а також водорозчинний хінін сульфат. Більшість алкалоїдів мають гіркий смак або отруйні при попаданні в організм. Рослини почали виробляти алкалоїди, мабуть, у відповідь на поїдання їх травоядними тваринами; тим не менш, деякі тварини розвинули здатність детоксифікувати алкалоїди. Деякі алкалоїди можуть викликати дефекти розвитку у нащадків тварин, які їх споживають, але не можуть детоксифікувати алкалоїди [29].

У рослинах алкалоїди містяться у формі солей органічних кислот: лимонної, щавлевої, янтарної, малінової, оцтової та ін. У лікарських препаратах це гідрохлориди, нітрати, фосфати, іноді тартрати [32].

Від форми знаходження їх у рослинній сировині залежать розчинність, екстракція та розділення алкалоїдів. Алкалоїдні основи розчинні в органічних розчинниках (спирті, ефірі, хлороформі, бензолі та ін.) і, як правило, мало розчинні у воді або нерозчинні. які розчинні у воді виняток становлять кофеїн, ефедрин, кодеїн, [30].

Солі алкалоїдів – розчинні у воді і нерозчинні в органічних розчинниках (крім спирту) білі кристалічні речовини. Розчинність у воді різна; наприклад, хінін сульфат – у співвідношенні 1:1000, а хінін гідроген хлорид – усього 1:1. Деякі солі алкалоїдів (наприклад, папаверин гідроген хлорид) розчинні в хлороформі [26].

Більшість алкалоїдів – тверді кристалічні сполуки, безбарвні або ледь забарвлені (наприклад, берберин жовтого кольору), гіркі на смак. До складу алкалоїдів входять атоми Карбону, Гідрогену, Оксигену, Нітрогену. Деякі алкалоїди не містять оксиген (наприклад, коніїн з болиголова, нікотин, пахікарпін) і є рідинами, що переганяються з водяною парою, зокрема солі цих алкалоїдів – тверді кристалічні сполуки [31].

Оптично алкалоїди активні. Ті, що обертають площину поляризованого променя ліворуч, більш активні фармакологічно. Мають характерну флуоресценцію ряд алкалоїдів в УФ-світлі [32].

Алкалоїди – досить слабкі основи. Варіюються у значних межах константи дисоціації відомих алкалоїдів, а їх солі мають різний ступінь стійкості. Алкалоїди з дуже малою величиною дисоціації не утворюють солей (кофеїн). До найсильніших основ відносять кодеїн ($K=9 \cdot 10^{-7}$), до найслабкіших – кофеїн ($K=4,1 \cdot 10^{-14}$). Алкалоїди у водних або водно-спиртових розчинах виявляють лужну реакцію. Звичайно рН водно-спиртових розчинів алкалоїдів не перевищує 8-8,5 [25].

Алкалоїди з кислотами утворюють солі, причому атом Нітрогену молекули приєднує один еквівалент одноосновної кислоти. По другому атому Нітрогену приєднання йде важче, і такі алкалоїди, як правило, приєднують також один еквівалент одноосновної кислоти (стрихнін). Луги й розчин амоніаку, а іноді магній карбонати й магній оксиди, розкладають солі алкалоїдів, витискуючи вільні основи [31].

Утворюють з лугами феноляти ті алкалоїди, які містять фенольний гідроксил. Так, морфін випадає в осад під дією лугів, а потім розчиняється в їх надлишку, що дає можливість визначити його серед інших алкалоїдів. Алкалоїди, що є складними ефірами (атропін, кокаїн), під дією лугів омилуються [25].

1.2. Поняття про антибіотики

1.2.1. Будова, склад та класифікація. Антибіотики – хіміотерапевтичні речовини, що продукуються мікроорганізмами, рослинами, тваринними клітинами, а також призупиняти розвиток злоякісних новоутворень, а також їх похідні і синтетичні продукти, які володіють виборчою здатністю пригнічувати і затримувати ріст мікроорганізмів [7].

За хімічною будовою антибіотики поділяють [5]:

1. Бета-лактамі антибіотики – основу з молекули становить бета-лактаміне кільце. До них відносяться:

1.1. Пеніциліни – це група природних і напівсинтетичних антибіотиків, молекула яких містить б-амінопеніциланової кислоти, що складається з двох кілець – тіазолідонового і бета-лактаміного.

Серед них виділяють: біосинтетичні (пеніцилін G – бензилпеніцилін), амінопеніцилінів (бекампіцилін); напівсинтетичні «антистафілококові» пеніциліни (оксацилін, метицилін, клоксацилін, діклоксацилін, флуклоксацилін). Основна перевага напівсинтетичних пеніцилінів – стійкість до мікробних бета-лактамаз, в першу чергу, стафілококовим.

1.2. Цефалоспорины – це природні і напівсинтетичні антибіотики, отримані на основі 7-аміноцефалоспоринової кислоти і містять цефемове (також бета-лактаміне) кільце, тобто за структурою вони близькі до пеніцилінів. Вони діляться на цефалоспорины 1-го покоління (цепорин, цефалотин, цефалексин); 2-го покоління (цефазолін (кефзол), цефамезін, цефамандол (мандол)); 3-го покоління (цефуроксим (кетоцеф), цефотаксим (клафоран). цефуроксим аксетил (зиннат),

цефтриаксон (лонгацеф), цефтазидим (фортум)); 4-го покоління (цефепім, цефпіром (цефром, Кейт)) та інші.

1.3. Монобактами – азтреонам (азактам, небактам).

1.4. Карбопенени – меропенем (Мерон) і іміпінем. Причому іміпінем застосовують тільки в комбінації зі специфічним інгібітором ниркової дегідропептидази циластатином – іміпінем / циластатин (Тіенам) [10].

2. Аміноглікозиди – вони містять аміноцукри, з'єднані глікозидним зв'язком з іншою частиною (агліконовим фрагментом) молекули. До них відносяться: стрептоміцин, гентаміцин (гарамицин), канаміцин, неоміцин, мономіцин, сізоміцин, тобраміцин (Тобр) і напівсинтетичні аміноглікозиди – спектиноміцин, амікацин (амікін), нетилміцин (нетіллін) [8].

3. Тетрацикліни – основу молекули становить поліфункціональне гідронафтаценове кільце з родовою назвою тетрациклін. Серед них є природні тетрацикліни – тетрациклін, окситетрациклін (клініміцин) і напівсинтетичні тетрацикліни – метациклин, хлортетрін, доксициклін (вібрамицин), міноціклін, ролітетраціклін [7].

4. Макроліди – препарати цієї групи містять у своїй молекулі зв'язане з одним або декількома вуглеводними залишками макроциклічне лактонове кільце. До них відносяться: азитроміцин (сумамед), еритроміцин, олеандоміцин, рокситроміцин (рулід), кларитроміцин (коаліціада), спіраміцин, диритромицин [10].

5. Лінкозаміди – до них лінкоміцин і кліндаміцин відносяться. Фармакологічні та біологічні властивості цих антибіотиків дуже близькі до макролідів, і, хоча в хімічному відношенні це зовсім інші препарати, фармацевтичні фірми та деякі медичні джерела – виробники хіміопрепаратів, делаціна С наприклад, , відносять лінкозаміни до групи макролідів [11].

6. Глікопептиди – препарати цієї групи в своїй молекулі містять заміщені пептидні сполуки. До них відносяться: ванкоміцин (ванкацин, діатрацін), тейкопланін (Таргоцид), даптоміцином [11].

7. Поліпептиди – препарати цієї групи в своїй молекулі містять залишки поліпептидних сполук, до них відносяться: граміцидин, поліміксини М і В, бацитрацин, колістин [9].

8. Полієни – препарати цієї групи в своїй молекулі містять кілька спряжених подвійних зв'язків. До них відносяться: амфотерицин В, ністатин, леворин, натаміцин [11].

9. Антраціклінові антибіотики – до них відносяться протипухлинні антибіотики – доксорубіцин, карміноміцин, рубомицин, акларубіцин [10].

Є ще кілька досить широко використовуваних в даний час в практиці антибіотиків, що не відносяться ні до однієї з перерахованих груп – фосфоміцин, фузидієва кислота (фузидин) рифампіцин [8].

В основі антимікробної дії антибіотиків, як і інших хіміотерапевтичних засобів, лежить порушення метаболізму мікробних клітин.

Залежно від джерела отримання розрізняють наступні групи антибіотиків [11]:

- антибіотики, отримані з грибів, наприклад роду *Penicillium* (пеніциліни, гризеофульвін), роду *Cephalosporium* (цефалоспоріни) і т.д.;
- антибіотики, отримані з актиноміцетів.

Найбільше відомі антибіотики актиноміцетного походження. Актиноміцети – ґрунтові мікроорганізми. В умовах великої кількості і різноманітності ґрунтових мікроорганізмів їх антагонізм, у тому числі за допомогою синтезу антибіотиків – один з механізмів їх виживання [13]. Ця група включає близько 80 % усіх антибіотиків. Серед актиноміцетів основне значення мають представники роду *Streptomyces* які є

продуцентами стрептоміцину, еритроміцину, левоміцетину, ністатину і багатьох інших антибіотиків [19].

В залежності від походження існує інша класифікація [11]:

1. Антибіотики, продуцентами яких є власне бактерії. Найчастіше з цією метою використовують представників родів *Bacillus* і *Pseudomonas*. Прикладами антибіотиків даної групи є полі міксини, бацитрацин.

2. Антибіотики тваринного походження – з риб'ячого жиру отримують ектерицид.

3. Антибіотики рослинного походження. До них можна віднести фітонциди, які виділяють цибуля, часник, інші рослини. У чистому вигляді вони не отримані, оскільки є надзвичайно нестійкими сполуками. Антимікробною дією володіють багато рослин, наприклад ромашка, шавлія, календула.

4. Синтетичні антибіотики (левоміцетин).

1.2.2. Загальні фізичні та хімічні властивості.

Антибіотики розрізняють за механізмом протимікробної дії – бактерицидні і бактеріостатичні. Бактерицидна дія проявляється внаслідок:

1. Порушення синтезу оболонки клітини і мікроорганізмів без оболонок гинуть (пеніциліни, цефаласпорини).

2. Порушення проникливості мембрани мікробної клітини, тому клітини гинуть (поліміксини, протигрибкові антибіотики), тому порушується транспорт в клітину і з неї,.

Розглянемо чому при введенні в організм антибіотики проявляють перш за все протимікробну дію. Справа в різниці інтенсивності поділу і життєдіяльності мікроорганізмів та клітин нашого організму. Всередині організму мікроби розмножуються швидше, а антибіотики діють на клітини, які швидко розмножуються, тому в цих

умовах антибіотики в першу чергу діють на мікроорганізми, а вже потім (при більш тривалій дії) на клітини нашого організму (рис. 1.1). Небезпека антибіотиків більша у дитячому віці (поділ клітин швидкий), вона знижується із збільшенням віку. Справа в тому, що зі збільшенням віку інтенсивність обміну і поділу клітин в організмі знижується [17].

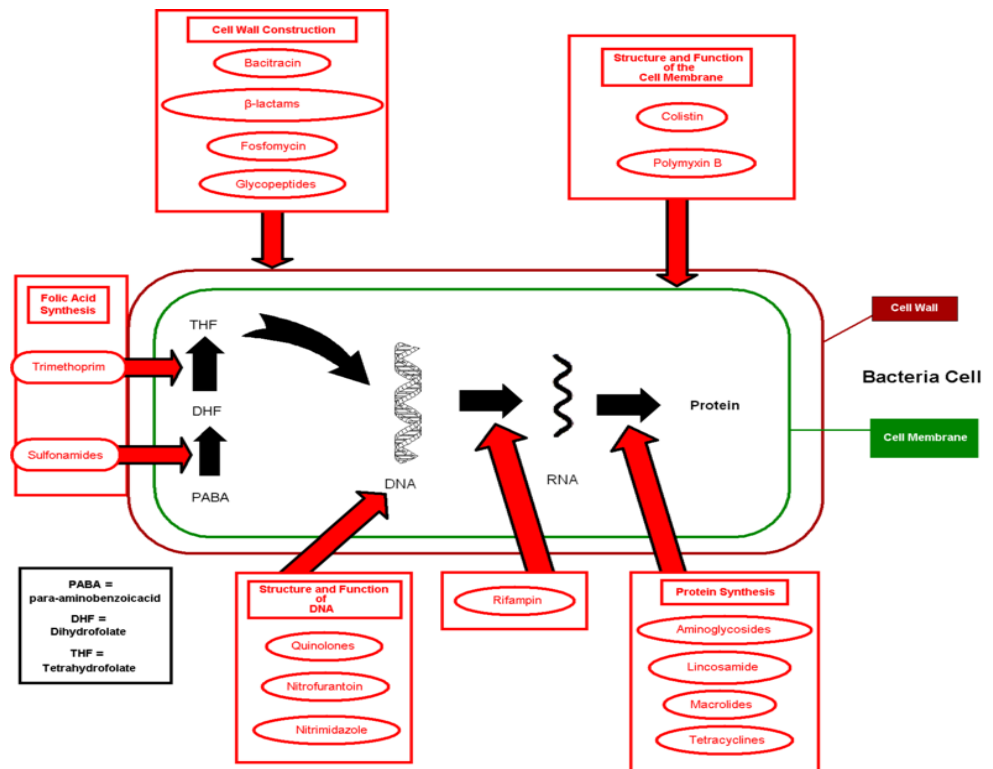


Рис. 1.1. Дія антибіотиків на бактерії

Антибіотики діють лише на певні види мікроорганізмів тому їх властивості відрізняються по спектру дії:

1. Вузького спектру дії (бензилпеніциліни, макроліти, поліміксини).
2. Широкого спектру дії (цефалоспорини, тетрацикліни, левоміцетини, аміноглікозиди) [9].

Але мікроорганізми гинуть не всі і зразу. Спори мікроорганізмів в присутності антибіотиків зберігають життєдіяльність (інтенсивність

розмноження знижена, повністю відсутнє ділення і тимчасова зупинка життєдіяльності) [19].

Антибіотики поступово сповільнюють розмноження мікроорганізмів, тобто в організмі вони поступово вироджуються. Причому цей процес далеко не завжди закінчується повним вимиранням колоній бактерій. Справа в тому, що вони мінливі і швидко пристосовуються до змінених умов. В зв'язку з цим в присутності антибіотиків мікроби здатні давати потомство із покоління в покоління мікроорганізмів, і дуже швидко всі мікроби можуть стати нечутливими до препарату, особливо тоді коли не дотримуватись правильних принципів хіміотерапії [17].

Як правило, в організмі людини для проявлення протимікробної дії антибіотика потрібна постійна безперервна дія на протязі декількох діб. Тривала дія на організм людини може привести до пригнічення росту клітин організму, які швидко діляться. Інтенсивність їх поділу менша, ніж у мікробів, тому, щоб антибіотики діяли, потрібний більш тривалий час (тижні). В червоному кістковому мозку антибіотики пригнічують утворення лейкоцитів і еритроцитів (частина лейкоцитів живе більше тижня, а еритроцити живуть біля 4-х місяців) [10].

Отже, при тривалій дії антибіотиків на організм людини зменшується кількість лейкоцитів в організмі. Тому тривале застосування антибіотиків зменшує захисні сили організму (послаблюється боротьба організму з інфекціями). Значення захисних сил нашого організму в боротьбі з інфекціями дуже велике. Ефективність захисних сил організму набагато більша протимікробної активності самого сильного антибіотику. Це легко перевірити на прикладі лікування СНІДу. Хворі СНІДом в результаті дії вірусу втрачають активність захисних сил і гинуть не від вірусу СНІДом, не дивлячись на насичення його тіла самими сучасними і сильними антибіотиками. Інакше кажучи, антибіотики в боротьбі з інфекцією у

відсутності захисних сил організму дуже слабкі союзники. Антибіотики лише допомагають нашим захисним силам в боротьбі з інфекціями, які не в силі справитись з ними самостійно. Найбільш виражено пригнічення кровотворення (лейкопоез) у левоміцетинів [8].

Висновки до першого розділу

Встановлено, що алкалоїди – це група органічних нітрогеновмісних речовин, переважно рослинного походження, що мають лужний характер та високий вплив на організм людини і тварини.

Алкалоїдам притаманні ботанічна, фармакологічна, біогенетична та хімічна класифікації.

Алкалоїди мають складну і багатогранну дію на живий організм. Вони активізують поділ клітин, підвищують артеріальний тиск, посилюють загальний обмін речовин та поліпшують секрецію травних залоз.

Встановлено, що антибіотики – це продукти життєдіяльності живих клітин, які вибірково пригнічують функціонування інших клітин – мікроорганізмів, пухлин.

Розкрито класифікації антибіотиків за хімічною будовою та в залежності від походження.

Охарактеризовано бактеріостатичну та бактерицидну дію антибіотиків.

РОЗДІЛ 2

ФАРМАКОКІНЕТИКА АЛКАЛОЇДІВ ТА АНТИБІОТИКІВ

2.1. Фармакокінетичні властивості алкалоїдів

2.1.1. Шляхи введення препаратів в організм. Морфін можна вводити внутрішньовенно, внутрішньо-м'язово та орально. При внутрішньовенному введенні морфін абсорбується в плазмі за 2-15 хв., при внутрішньо-м'язовому введенні морфін абсорбується в плазмі за 7,5-20 хв., при оральному введенні морфін абсорбується за 30-120 хв. Незалежно від шляху введення морфін швидко розподіляється і зв'язується з білками плазми (здебільшого з альбуміном) [24].

Кокаїн вводять чотирьома шляхами внутрішньовенно, перорально, інтраназально та інгаляційно. При різних введеннях біодоступність різна : при внутрішньовенному введенні біодоступність складає 100 %, при пероральному введенні біодоступність 20-40 %, при інтраназальному введенні біодоступність складає 20-40 %, при інгаляційному (куріння) введенні біодоступність складає 6-32 %.

Нікотин в організм вводять декількома шляхами: трансбуккально, інгаляційно, наскірно. При трансбуккальному введенні нікотин потрапляє до кровообігу через слизову оболонку ротової порожнини. При інгаляційному введенні нікотин потрапляє до кровообігу через альвеоли. При наскірному введенні нікотин потрапляє до кровообігу через шкіру. Біодоступність нікотину залежить від рН середовища [29].

2.1.2. Вивільнення ліків із лікарської форми. Біодоступність при внутрішньовенному та внутрішньо-м'язовому введенні морфіну становить 100 %, але для орального введення вона становить 30-40 % за рахунок метаболізму в стінках кишківника та печінки.

При потраплянні в організм кокаїн метаболізується у плазмі і печінці під час процесу гідролізу в присутності холінестерази плазми. Під час гідролізу кокаїну утворюється метилекгонін (рис. 2.3) [30].

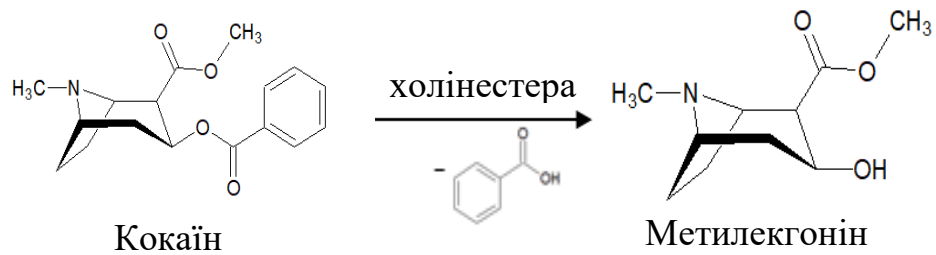


Рис. 2.3. Утворення метилекгоніну

Після того як метилекгонін утворився, він піддається дії гідролізу під час якого утворюється екгонін [30].

Нікотин при потраплянні в організму дуже швидко розповсюджується по крові. При інгаляційному введенні нікотину в організм людини, достатньо 7 секунд для того щоб він досяг мозку [28].

2.1.3. Адсорбція лікарського засобу. 90 % морфіна метаболізується у печінці шляхом глюкуронізації з утворенням неактивного морфін-3-глюкоронід та активного морфін-6-глюкоронід (рис. 2.1) [25].

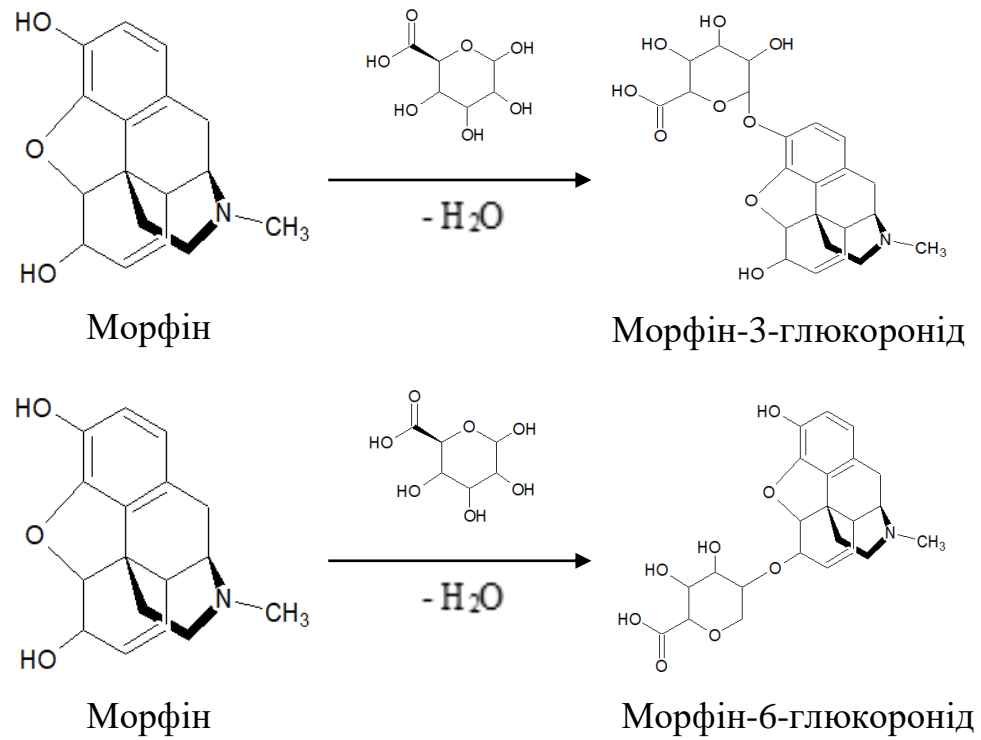


Рис 2.1. Утворення морфін-3-глюкоронід та морфін-6-глюкороніду

Частина морфіну метаболізується в результаті N-диметилування з утворенням норморфіну (рис 2.2) [22].

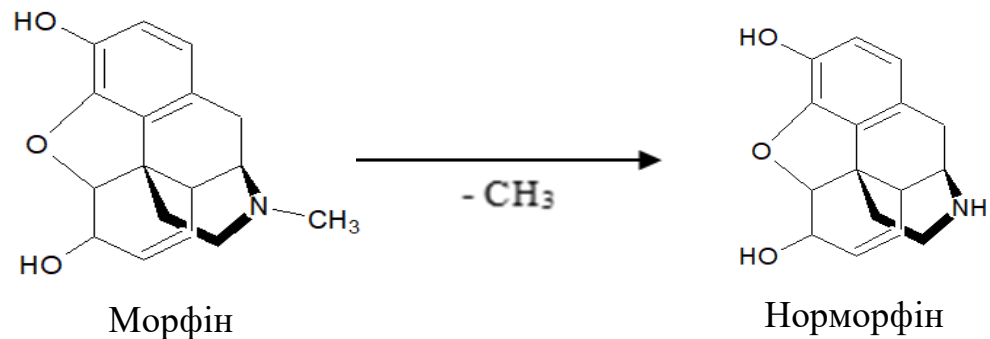


Рис. 2.2. Утворення норморфіну

Кокаїн швидко абсорбується плазмою крові, при цьому в залежності від способу введення кокаїну в організм, максимальна концентрація може досягати за різний проміжок часу. При внутрішньовенному та інгаляційному введенні вона становить 6-8 хв, при пероральному та інтраназальному введенні максимум настає протягом 30-60 хв [30].

2.1.4. Розподіл лікарського засобу в органах, тканинах, рідинах. Розподіляється морфін здебільшого у нирках, печінці, легенях, селезінці, та мозку. Процес проходить дуже швидко, вже через 5-7 хвилин після внутрішньовенного введення у системі циркуляції залишається тільки 7% введеної дози морфіна. За природою морфін амфотерний та помірно розчинний у ліпідах [32].

При одночасному вживанні кокаїну з етиловим спиртом може призвести до утворення в організмі токсичної речовини – кокаетилен. Кокаетилен є більш активною сполукою, ніж кокаїн та етанол, тому дуже легко долає бар'єр кров – мозок [30].

Більша частина нікотину при потраплянні в організм метаболізується у печінці, а також у нирках та легенях, з утворенням біологічно інертних речовин. Інша частина виводиться з організму в незмінену виді з сечею у перші 10-15 годин.

Після потрапляння нікотину в печінку, він починає метаболізуватися шляхом N-метилування та окиснення [29].

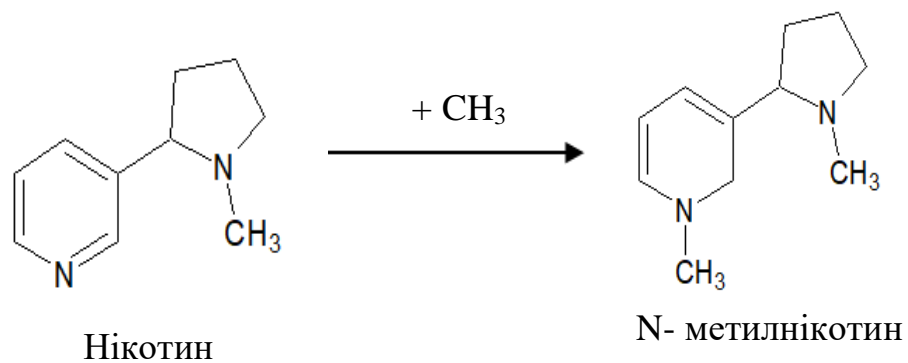


Рис. 2.5. Утворення N-метилнікотину

Під час N-метилування нікотину до атома Нітрогену приєднується метилова група з утворенням N-метилнікотину (рис. 2.5) [22].

Частина нікотину потрапляє в організм окиснюється з утворенням основного метаболіту котоніну та 3-Піридил-γ-метиламіномасляної кислоти. Котонін вступає у взаємодію з білком СYP2A6, який відноситься до оксидоредуктаз, з утворенням основного метаболіту *транс*-3-гідроксикотиніну [29].

При потраплянні котиніну та *транс*-3-гідроксикотиніну в сечу, вони за рахунок кислого середовища взаємодіють з глюкуроноювою кислотою з утворенням, відповідно, котинін глюкороніду та *транс*-3-гідроксикотинін глюкороніду (рис. 2.6) [30].

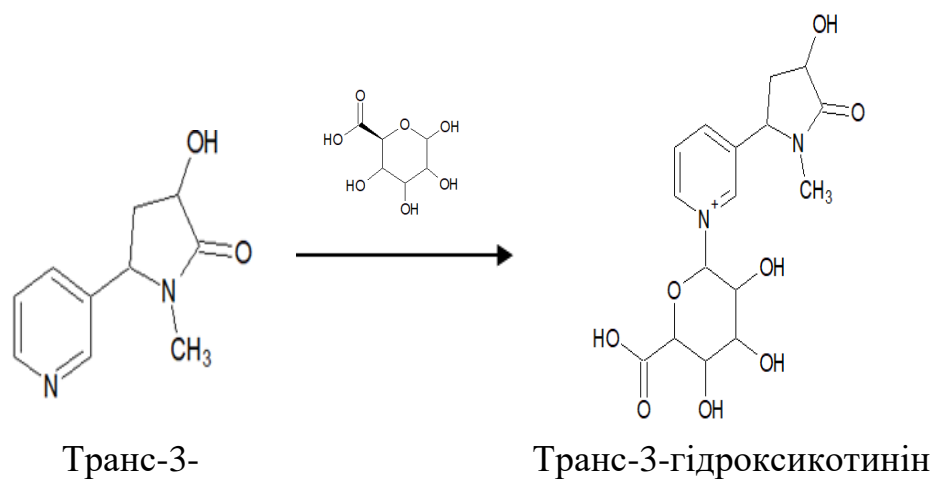


Рис. 2.6. Утворення *транс*-3-гідроксикотинін глюкороніду

3-Піридил-γ-метиламіномасляна кислота, який утворила через окиснення нікотину, метаболізується шляхом глюкуронізації з утворенням глюкоринід 3-піридил-γ-метиламіномасляної кислоти [31].

Також нікотин та конинін здатні до N-диметилування з утворенням норнікотину та норкотиніну [31].

2.1.5. Біотрансформація (біохімічні процеси, перетворення).

Біосинтез алкалоїдів вивчений в значно меншій мірі, ніж біосинтез інших з'єднань. Це пов'язано з тим, що дана група збірна. На відміну від ізопреноїдів, біосинтез яких йде від одного загального попередника, при

вивченні біосинтезу алкалоїдів доводиться стикатися з великою різноманітністю вихідних з'єднань. До того ж алкалоїди далі всіх інших класів природних сполук відстоять від початкових біосинтетических шляхів (реакції фотосинтезу) [7].

Проблема біосинтезу алкалоїдів початку успішно розроблятися тільки з появою ізотопної техніки. До теперішнього часу визначені первинні попередники великого числа алкалоїдів і розшифровані основні ключові етапи освіти найбільш поширених структурних типів цих сполук.

Незважаючи на виняткову різноманітність алкалоїдів, вивчення їх відбувається за рахунок одних і тих же первинних попередників через подібні проміжні реакції. Основу їх будови становить відносно невелике число структурних елементів. Дослідження шляхів їх утворення є основоположною завданням, рішення якої необхідно для глибокого розуміння процесів біосинтезу цього класу вторинних метаболітів.

Біогенетичними попередниками більшості алкалоїдів є амінокислоти: орнітин, лізин, фенілаланін, тирозин, триптофан, гістидин, аспарагінова кислота і антранілова кислота. Всі ці амінокислоти, крім антранилової кислоти, є протеїногенних. Нікотинова кислота може бути синтезована з триптофану або аспарагінової кислоти.

Основними реакціями при біосинтезі переважної більшості алкалоїдів є декарбоксилювання і окислювальне дезамінування або переамінування амінокислот і діамінов, первинне метилювання, трансметилювання, а також циклізація аліфатичних з'єднань-попередників до гетеро- і карбоцикліческих структур.

Особливу роль в утворенні алкалоїдів грають реакції метилювання. Воно часто відбувається на стадії ациклического з'єднання і передуює циклізації, направляючи її. Метальних групи, введені в молекулу алкалоїду, стабілізують її. Крім того, метилювані аналоги менш токсичні, ніж алкалоїди, що не мають метальних груп [4]. У молекулах алкалоїдів

метилірованої можуть кисень і азот, утворюючи групи $-OCH_3$ і $=N-CH_3$. Метальних групи переносяться за допомогою ферментів метилтрансфераза.

Реакції циклізації, що мають при утворенні алкалоїдів універсальне значення, дуже різноманітні і можуть відбуватися через азометинів з утворенням основи Шиффа, по типу конденсації манних, шляхом альдольної конденсації, через форму лактамам зв'язку і т. Д. [13].

Нижче представлені найбільш характерні реакції, які беруть участь в біосинтезі різних класів алкалоїдів.

Основи Шиффа можуть бути отримані в результаті реакції амінів з кетонами або альдегідами. Дана реакція є поширеним способом формування $C=N$ зв'язку. При біосинтезі алкалоїдів реакція освіти підстави може проходити також внутрішньо-молекулярні: наприклад, при синтезі піперидинового алкалоїдів (рис. 2.7).

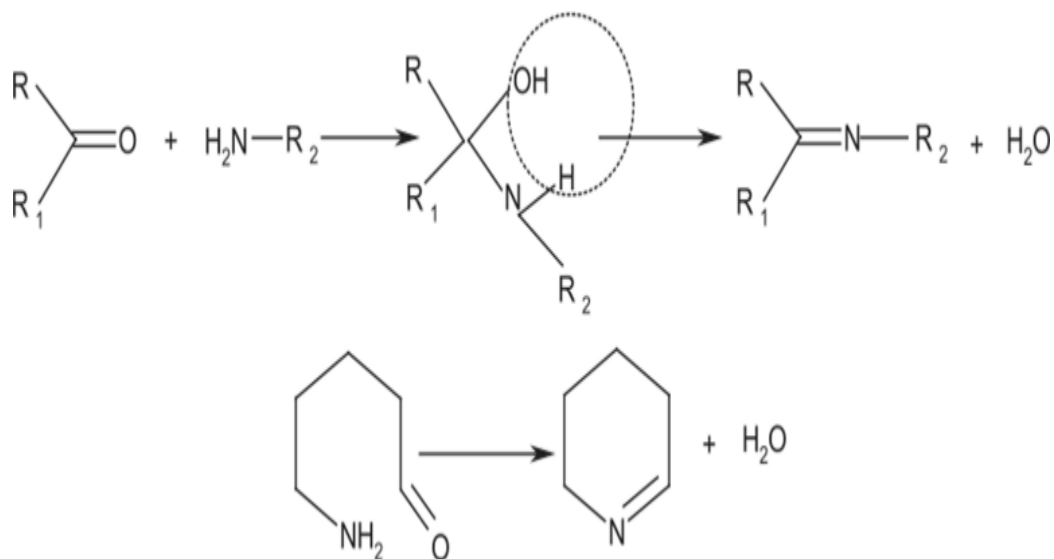


Рис. 2.7. Вивчення основ Шиффа

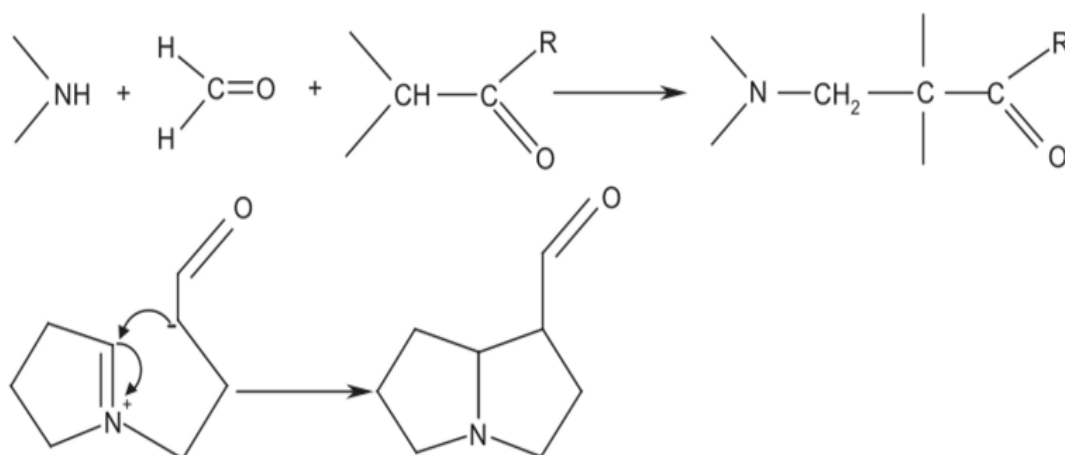


Рис.2.8. Реакція Манніха

В реакції Манніха (рис. 2.8), крім аміну і карбонільного з'єднання, бере участь також карбаніон, який грає роль нуклеофіла в процесі приєднання до іона, освіченої взаємодією аміну і карбонільного з'єднання.

Реакція Манніха також може здійснюватися як міжмолекулярної, так і внутрішньо-молекулярні. Прикладом внутрішньомолекулярної реакції Манніха служить синтез піролізидинового ядра.

Різновидом внутрішньомолекулярної реакції манних є реакція Пикте - Шпенглера - циклізація шіффових основ, утворених з Р-фенілетиламін з утворенням системи тетрагідроізохіноліну.

Процеси циклізації, що ведуть до замикання аліфатичних з'єднань-попередників в гетероцикли на перших етапах біосинтезу алкалоїдів, на наступних етапах в переважній більшості випадків доповнюються процесами конденсації, в ході яких окремі кільця, з'єднуючись один з одним, утворюють більш складні фігури [13].

При біосинтезі алкалоїдів постійно відбувається утворення активних центрів, які здатні приєднувати до себе як окремі фрагменти аліфатичних молекул, так і замкнуті гетероцикли. Виникнення цих центрів може бути пов'язано не тільки з декарбоксілюванням, але також з відщепленням інших функціональних груп.

У ряді випадків утворення алкалоїдів пов'язане з розщепленням (відстань між) циклічних структур, що настає в результаті розриву С-С, С-N або С-O зв'язків. Широко відома, наприклад, реакція окислювального розщеплення ароматичних кілець по сусідству з фенольної угрупованням, яка має місце при біосинтезі індольного алкалоїдів.

Крім циклізації і конденсації, ускладнення вуглецевого скелета алкалоїдів досягається також в ході внутрішньо молекулярних перегрупувань, при яких відбувається не тільки розрив, але і утворення нових С-С і С-N-зв'язків. Обмежене число варіантів циклізації і внутрішньо молекулярних перегрупувань при біосинтезі алкалоїдів, як правило, поєднується з різними варіантами локалізації функціональних груп в складі їх молекул, що, в свою чергу, також обумовлює різноманіття структурних типів цих сполук.

Таким чином, на перших етапах біосинтезу алкалоїдів, коли попередник має ациклическу будову, здійснюються реакції, характерні для обміну амінокислот: дезамінування, переамінування, декарбоксилювання. Далі відбувається циклізація, а потім конденсація.

Первинними попередниками алкалоїдів є амінокислоти або споріднені з ними діаміни. Разом з тим єдині на перших етапах шляху біосинтезу різних азотистих з'єднань розходяться на заключних етапах. У рослин є значно більший, в порівнянні з тваринами тканинами, набір ферментів, що функціонують на заключних стадіях біогенезу. Саме це в кінцевому рахунку і є причиною виняткового різноманіття органічних форм азоту (в тому числі і алкалоїдний природи), яке відрізняє рослинний світ від тварини.

На прикладі алкалоїдів вперше розшифрований біосинтез піридинового кільця і показано, що його освіту у рослин відбувається інакше, ніж у людини, тварин і більшості мікроорганізмів. Оскільки піридинове кільце в якості основної структурної одиниці, крім

алкалоїдів, входить до складу найважливіших коферментів, пов'язаних з основними ланками обміну рослинної клітини, рішення цього питання становить значний загальнобіологічний інтерес [13].

Алкалоїди накопичуються, як правило, в вакуолях. В периплазматичне простір алкалоїди практично не надходять. Можливо, це є наслідком «дбайливого ставлення» рослини до азотовмісних сполук. Транспорт алкалоїдів в вакуолі проходить, мабуть, за участю специфічних переносників. У всякому разі, в ряді експериментів показано, що в ізольовані вакуолі ефективно надходять тільки «власні» алкалоїди, т. Е. Характерні для даної рослини. У вакуолях алкалоїди зазвичай знаходяться у вигляді солей. Синтез алкалоїдів проходить в пластидах або в цитоплазмі або ЕПР.

2.1.6. Виведення ліків або їх метаболітів. Виводиться морфін та його метаболіти з організму переважно з сечею: 9-12 % на протязі 12 годин в незмінній формі, 80 % - у вигляді кон'югатів не відомого складу; решта (7-10 %) виводиться з жовчу. Період напіввиведення приблизно 1,7-3,3 години [20].

Кокаїн виводиться із організму переважно нирками у вигляді метаболітів, та виводиться він протягом декількох днів. Від введеної дози кокаїну з організму виводиться близько 90-95 % у вигляді чистої речовини та її метаболітів. При оральному або інгаляційному введенні час напіввиведення складає 78 хвилин, при інтраназальному введенні 48 хвилин, при внутрішньовенному введенні кокаїну час напіввидення складає 90 хвилин [30].

При інгаляційному введенні кокаїн піддається дії піролізу. В залежності від складу вихідної речовини можуть бути різні продукти реакції. α -, β -, γ -, δ -карбометоксіциклогептатрієни (рис. 2.9) [30].

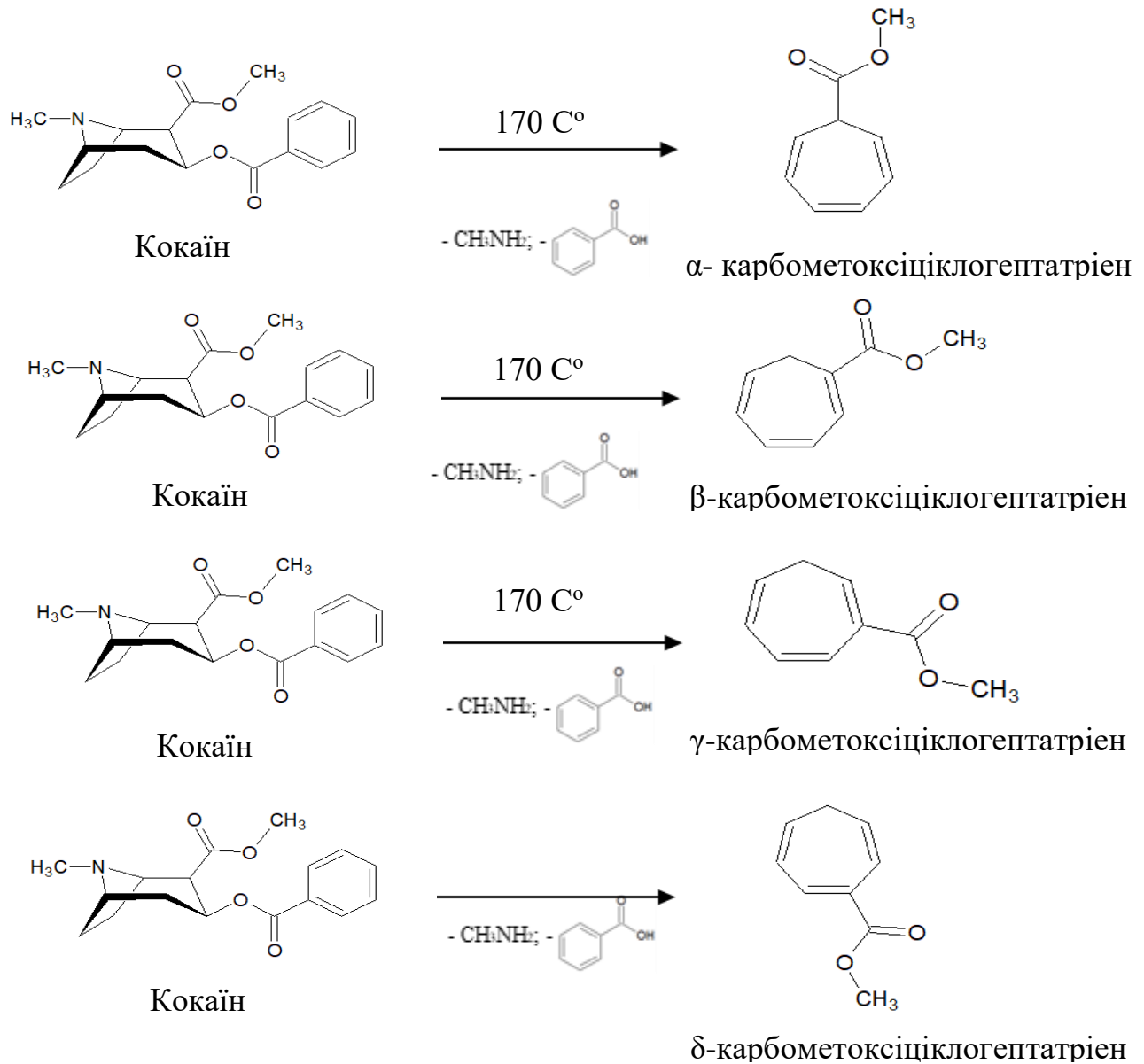


Рис. 2.9. Утворення α -, β -, γ -, δ -карбометоксіциклогептатрієнів

При інгаляційному введенні кокаїну, що складається з вільної основи, яку отримують шляхом лужної екстракції розчинниками, від неї відщеплюється бензоатна кислота та утворюється основний продукт даного піролізу – ангідроекгонінметиловий естер [32].

Але в залежності від шляху введення кокаїну в організм, він може мати різне значення часу напіввиведення. При оральному або

інгаляційному введенні час напіввиведення складає 78 хвилин, при інтраназальному введенні 48 хвилин, при внутрішньовенному введенні кокаїну час напіввиведення складає 90 хвилин [27].

Нікотин виводиться з організму переважно печінкою, а метаболіти нікотину виводяться нирками. І лише 10-15 % нікотину від загальної кількості виводиться з сечею в незміненій формі [23].

2.2. Фармакокінетичні властивості антибіотиків

2.2.1. Шляхи введення препаратів в організм. Антибіотики можуть вводитися орально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно [4].

Шляхи введення препарату можуть мати велике значення для ефективності дії, вибір зазвичай проводиться між оральним і парентеральним шляхами.

Оральне застосування антибактеріальних препаратів зазвичай використовуються при легких і амбулаторних інфекціях у зв'язку з коливаннями біодоступності, пов'язаними з першим проходженням через печінку при цьому шляху введення.

Серйозніші інфекції, а також, коли препарат погано всмоктується або руйнується в шлунково-кишковому тракті, лікуються парентеральними (внутрішньом'язовими або внутрішньовенними) введеннями для виключення абсорбції в шлунково-кишковому тракті, першого проходження через печінку і в зв'язку з швидким і надійним досягненням терапевтичної концентрації препарату в крові. У важких випадках інфекції переважно внутрішньовенне введення препаратів, так як при цьому надходження препаратів в кров не залежить від складних шляхів всмоктування і дія настає швидко. Особливо це важливо при дуже складних інфекціях [4].

Аміноглікозиди практично не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, а пеніцилін руйнується хлоридною кислотою шлункового соку. У зв'язку з цим ці препарати використовуються парентерально [7].

Внутрішньовенне введення антибіотиків може здійснюватися одномоментно (у вигляді болюса) або у вигляді безперервного введення протягом доби.

Локальне введення антибіотика в осередки інфекції рідко використовується. Так як препарат неможливо утримати на місці введення, він губиться, і концентрація антибіотика в крові може виявитися недостатньою.

Місцеве введення антибіотиків практично не застосовується клінічно, так як не дає гарантії досягнення терапевтичної концентрації і не замінює загального лікування, яке необхідно проводити, коли є септичні явища і існує небезпека генералізації інфекції, небезпека алергізації при місцевому застосуванні антибіотика вище, ніж при парентеральному.

Як правило, антибіотики добре поширюються в тканинах, і локальна їх концентрація в запалених тканинах мало відрізняється від концентрації в крові. Багато антибіотиків проходять гематоенцефалічний бар'єр при запаленні менінгіальних оболонок, потрапляють в ліквор при внутрішньовенному введенні і використовуються в лікуванні менінгіту [16].

При внутрішньовенному введенні концентрація антибіотика в крові і перитонеальному ексудаті однакова. У зв'язку з цим внутрішньочеревне введення антибіотика не дає переваг і не використовується, вибір шляху введення антибіотика також залежить від біодоступності препарату.

Антибактеріальні речовини з високою біодоступністю (понад 60%) можуть застосовуватися всередину, якщо пацієнт може ковтати, немає блювоти та порушення функції шлунково-кишкового тракту [13].

Антибіотики з біодоступністю від 30 до 60 %, як правило, не створюють високих концентрацій в тканинах і використовуються при дуже високій чутливості до них бактерій (наприклад, макроліди), а також при неважких формах інфекції.

Антибіотики з низькою біодоступністю (менше 30 %, наприклад, аміноглікозиди, цефалоспорини) використовуються парентерально для отримання резорбтивного ефекту.

2.2.2. Вивільнення ліків із лікарської форми. Антибактеріальні речовини відрізняються технологією виготовлення препаратів. Вивільнення може коливатись у значній мірі. Це зумовлено різними інгредієнтами, що входять в лікарську форму. Залежно від лікарської форми препарати мають різну біодоступність. Біодоступність визначається відносною кількістю лікарського засобу, який вивільняється з лікарської форми, надходить у загальне коло кровообігу і взаємодіє з тканинними рецепторами. Біодоступність виражена у відсотках [17].

Це відноситься до комплексу тетрациклін–кальцій карбонат, для якого не виявлено покращення розчинності, а також біодоступності. Аналогічна поведінка була описана для лікарських форм хлорпромазину, утвореним субстанцією і полісорбатом 80 з одного боку і натрій лаурилсульфатом з іншого.

Біодоступність лікарської речовини під час внутрішньовенного введення досягає 100 %. На біодоступність впливають: форма препарату (рідка або тверда, наявність наповнювачів, оболонки), хімічний склад, фізіологія організму (метаболізм печінки, захворювання травного каналу, печінки та нирок) [12].

2.2.3. Розподіл лікарського засобу в органах, тканинах, рідинах. Після введення антибіотики потрапляють, як правило, в кров, а потім разносяться до різних органів і тканин. Характер розподілу лікарського засобу визначається безліччю факторів, залежно від яких ліки розподіляються в організмі рівномірно або нерівномірно. Слід відзначити, що більшість лікарських засобів розподіляється нерівномірно і лише незначна частина – відносно рівномірно (наприклад, інгаляційні засоби для наркозу).

Естери гідролізуються в організмі за участю естераз, амілаз, фосфатаз.

2.2.4. Біотрансформація (біохімічні процеси, перетворення).

Біотрансформація (метаболізм) антибіотиків включає біохімічні процеси перетворення ліків зі зміною їх фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які можуть виводитися з організму. В результаті біотрансформації утворюються терапевтично активні, індиферентні чи токсичні продукти. При цьому речовини отримують більшу полярність і, як наслідок, вищу гідрофільність [11].

В процесі біотрансформації активність антибактеріальної речовини, зазвичай, втрачається, що лімітує час її дії. При захворюваннях печінки або блокаді метаболізуючих ферментів тривалість дії лікарської речовини збільшується. В окремих випадках хімічні перетворення лікарських речовин в організмі можуть призводити до підвищення активності сполук, що утворюються в процесі метаболізму.

Розрізняють два типи реакцій метаболізму антибіотиків в організмі: несинтетичні (реакції I фази) і синтетичні (реакції II фази). Усі несинтетичні реакції метаболізму лікарських препаратів можна розділити на дві групи: реакції, що каталізуються ферментами ендоплазматичного ретикулуму (мікросомні), і реакції, що

каталізуються ферментами, локалізованими в інших місцях (немікросомні). Несинтетичні реакції (I фаза) обумовлюють специфічну перебудову в молекулі субстрату з утворенням характеристичних груп з активним атомом гідрогену, первинних чи вторинних аміногруп, карбоксигруп тощо. У синтетичних реакціях (II фаза) по характеристичних угрупованнях, що утворилися, проходить кон'югація з високополярними кислотними залишками [10].

У II-й фазі метаболізму відбувається кон'югація – приєднання до лікарської речовини або до її метаболіту хімічних угруповань й молекул ендогенних сполук. Може відбуватися метилювання речовин, ацилювання (сульфаніламідів), сульфатами (левоміцетин). Кон'югація може бути єдиним шляхом перетворення речовин або відбуватися за метаболічною трансформацією. Результатом біотрансформації є утворення більш полярних і водорозчинних сполук, які легко видаляються з організму [15].

Розглянемо метаболізм пеніцилінів, інгібіторів β -лактамаз в печінці. Клінічно значущої біотрансформації в печінці можуть піддаватися оксацилін (до 45 %) і уреїдопеніциліни (до 30 %). Інші пеніциліни практично не метаболізуються і виводяться з організму в незміненому вигляді. Серед інгібіторів β -лактамаз найбільш інтенсивно метаболізується клавуланат (близько 50 %), а в меншій мірі – сульбактам (близько 25%), ще слабше – тазобактам [6].

Метаболізм цефалоспоринів, карбапенемів і монобактамамів в печінці дещо інший. Більшість цефалоспоринів і все карбапенеми практично не метаболізується, метаболічно нестабільними є лише цефалотин, цефотаксим, цефтриаксон і азтреонам. Цефотаксим біотрансформується з утворенням активного метаболіту дезацетилцефотаксиму, який виявляє синергічну дію з основним препаратом [7].

Більшість антибіотиків виводиться з сечею в незмінному вигляді, тому при нирковій недостатності можливе значне уповільнення їх елімінації. Однак оксацилін, уреїдопеніциліни, цефтриаксон і цефоперазон мають подвійний шлях виведення – нирками і через біліарну систему. Саме тому їх період напіввиведення в меншій мірі змінюється при порушенні функції нирок. Період напіввиведення пеніциліну в середньому близько 1 год (крім депо-пеніцилінів), а більшості цефалоспоринів – 1-2 год. Більш тривалий період напіввиведення мають цефіксим, цефтибутен, цефотетан (3-4 год) і цефтриаксон (до 8,5 год), що забезпечує можливість їх призначення 1-2 рази на добу [2].

Все різноманіття хімічних перетворень антибіотиків можна об'єднати в кілька груп, кожна з яких характеризується загальними прийомами біотрансформації:

- 1) перетворення наявних в молекулі замісників;
- 2) введення нових замісників;
- 3) елімінування замісників;
- 4) циклізація;
- 5) перегрупування;
- 6) проведення регіо- і енантіоселективних реакцій [13].

У межах кожної групи зазвичай використовують кілька типових процесів:

1. Нітрування. Нітросполуками називають органічні речовини, що містять в молекулі нітрогрупу. Розрізняють С-, О- і N-нітрування. Субстратом в реакціях нітрування служать карбоциклічні і гетероциклічні ароматичні сполуки [6]. Процес нітрування зображений схемою (рис. 2.10).

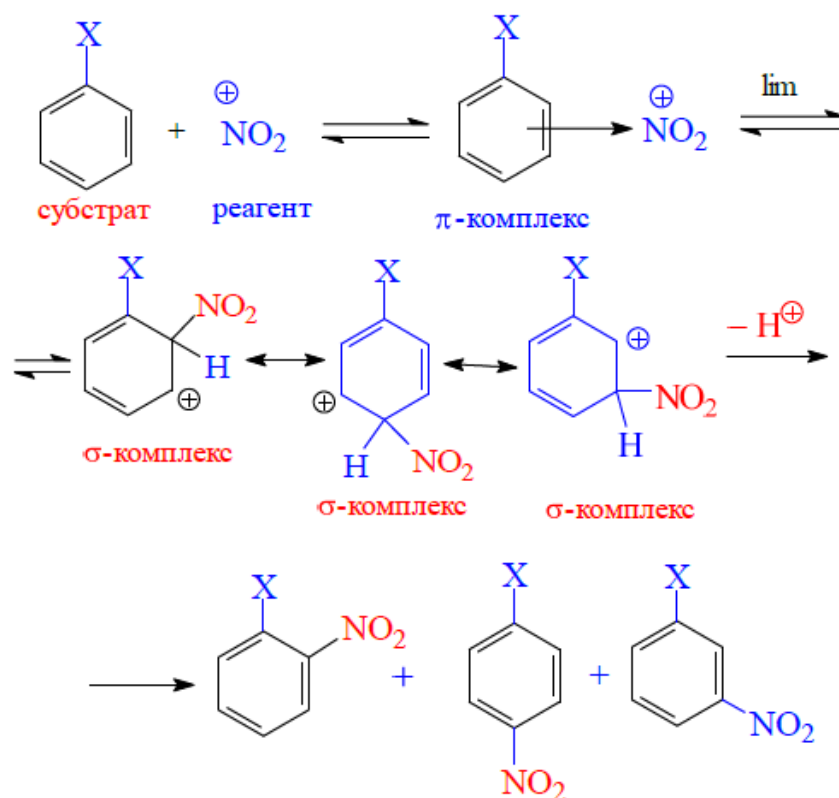


Рис. 2.10. Схема нітрування

2. Сульфування – процес введення в молекулу органічної сполуки сульфогрупи SO_3H з утворенням сульфонової кислоти [4]. Розрізняють С-, N- і О-сульфування. Сульфо кислоти гігроскопічні кристалічні речовини, добре розчинні у воді. За силою близькі до мінеральних. У розбавлених водних розчинах вони практично повністю дисоційовані. Сульфування сполук є реакцією електрофільного заміщення і зазвичай протікає за схемою зображеною на рисунку 2.11.

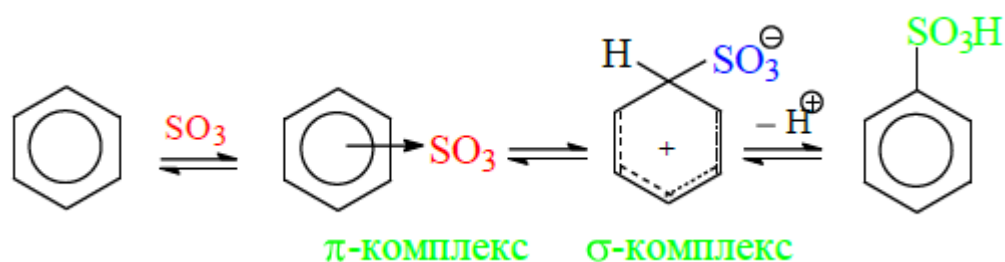


Рис 2.11. Схема сульфування

3. Галогенування. Галогенування аренів це, як правило, електрофільне заміщення атома гідрогену (Se) (рис. 2.12).

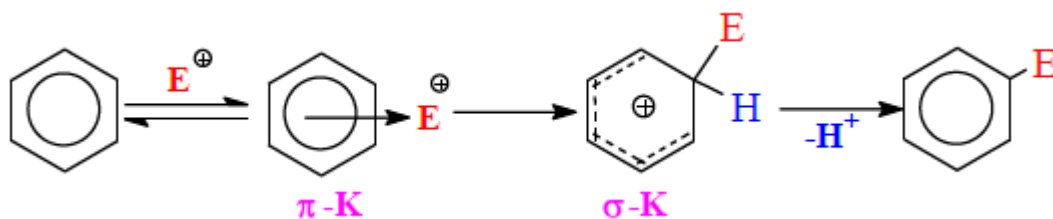


Рис 2.12. Схема галогенування

Практичне значення в основному мають реакції прямого хлорування і бромовання аренів. Пряме фторування не використовується внаслідок дуже високої екзотермічності процесу. Йодування йде дуже повільно і вимагає активації [13].

4. Процеси заміщення характеристичних груп в молекулі органічної сполуки.

4.1. Нуклеофільне заміщення галогену (рис. 2.13).

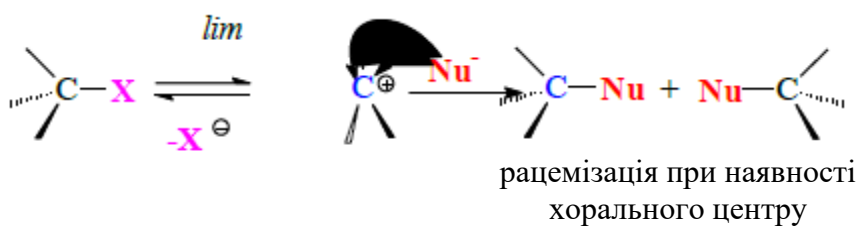


Рис. 2.13. Схема нуклеофільного заміщення

4.2. Заміщення атома галогену на гідроксильну групу (рис. 2.14).

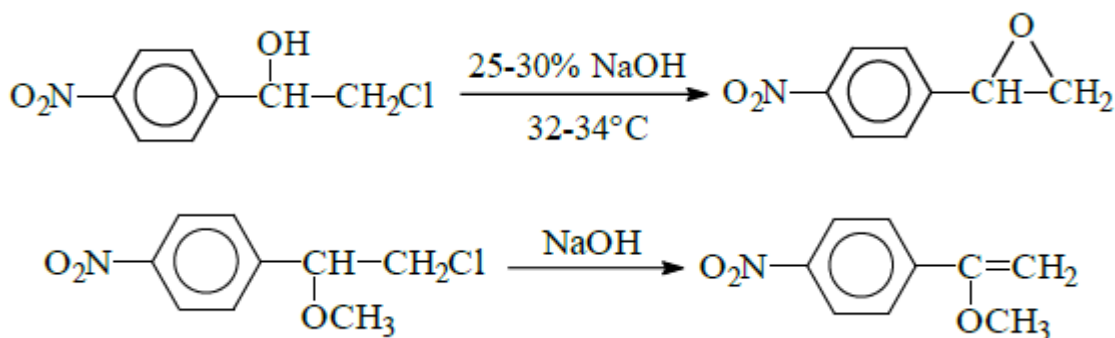


Рис. 2.14. Схема заміщення атома галогену

4.3. Заміщення атома галогену на алкокси- або феноксігрупу (-OR, OAr) (рис. 2.15).

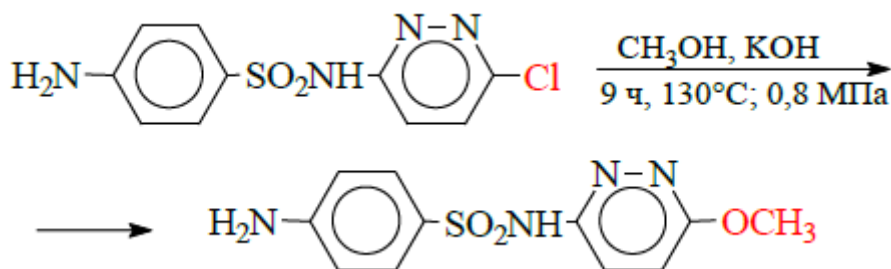


Рис 2.15. Схема заміщення атома галогену на алкокси- або феноксігрупу

4.4. Заміщення атома галогену на меркапто- і алкіл (арил) тіо-групи (рис. 2.16).

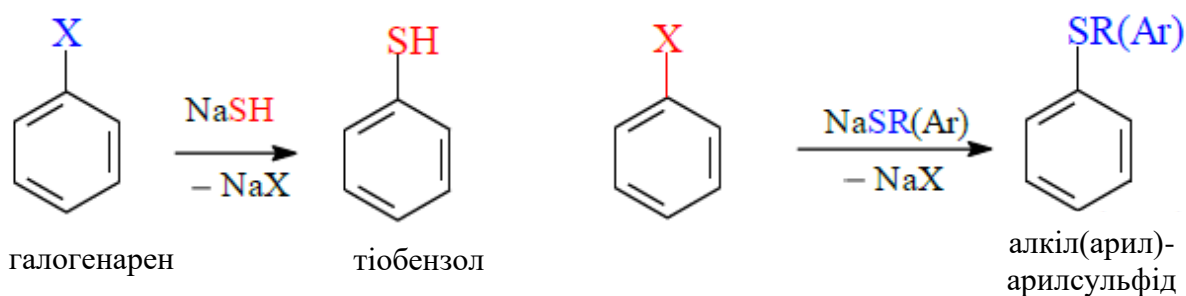


Рис 2.16. Схема заміщення атома галогену на меркапто- і алкіл (арил) тіо-групи

4.5. Заміщення атома галогену на аміногрупи -NH₂, -NHR,

-NR₂ (2.17).

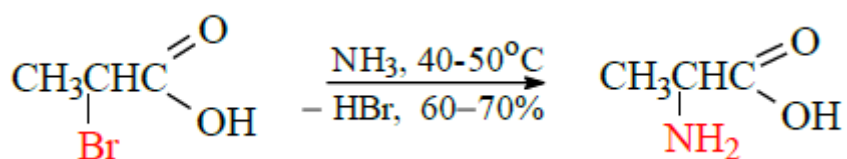


Рис. 2.17. Схема заміщення атома галогену на аміногрупи

4.6. Заміщення атома галогену на CN-групу (рис. 2.18).

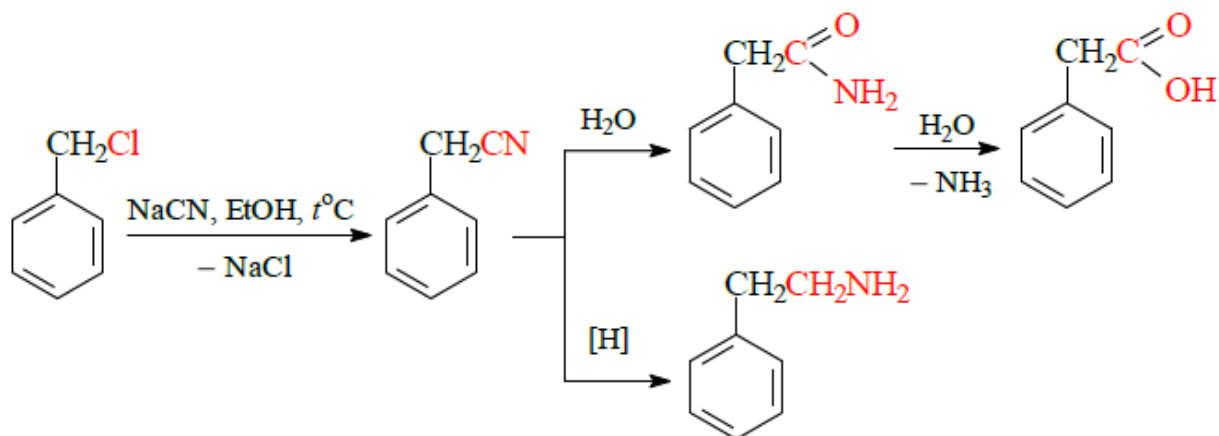


Рис 2.18. Схема заміщення атома галогену на CN-групу

4.7. Заміщення атома галогену на -SO₃Na групу (реакція Штреккера) (2.19).

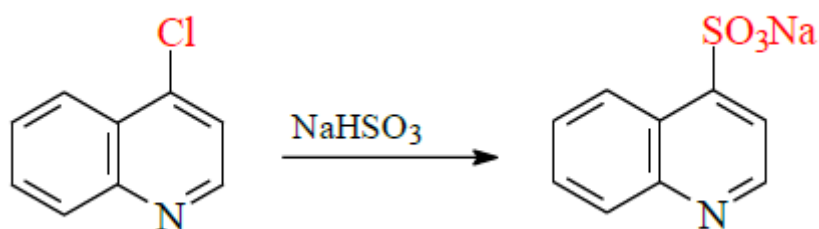


Рис 2.19. Схема Заміщення атома галогену

5. Алкілювання. Процес заміщення атома гідрогену або атома металевого елемента в молекулі реагенту на алкільні замісники. Розрізняють С-, N- і О-алкілювання, які відрізняються за умовами проведення. Якщо в молекулу вводиться арил, реакція називається арилювання (рис. 2.20).

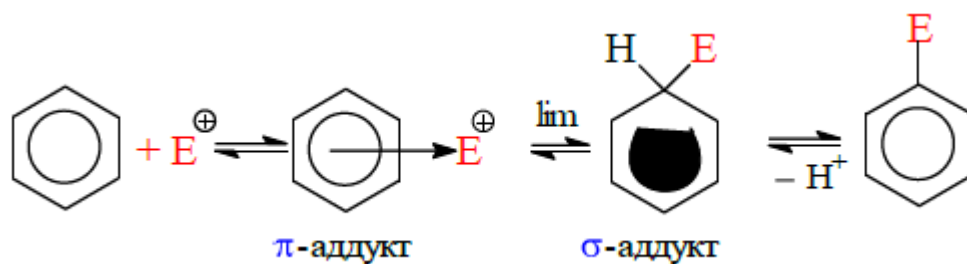


Рис. 2.20. Схема реакції арилювання

6. Ацилювання. Процес введення ацильної групи в молекулу органічної сполуки замість атома гідрогену або йона металевого елемента. Розрізняють С-, N- і О-ацилювання. Ацилюючими агентами є галогенангідриди кислот, ангідриди, кислоти, складні ефіри, аміді. Ацильна група вводиться в молекулу органічної речовини як з метою тимчасового захисту лабільною групи (найчастіше $-\text{NH}_2$), так і з метою зміни вуглецевого скелета молекули і додання речовині нових властивостей (рис. 2.21).

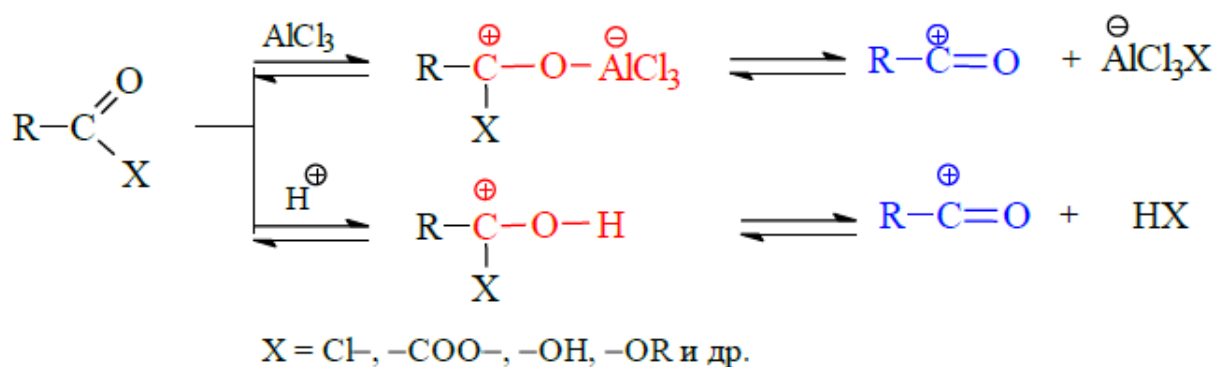


Рис. 2.21. Схема реакції ацилювання

Таким чином, антибіотики піддаються інтенсивній біотрансформації в печінці людини. Основними метаболітами, які визначаються в плазмі крові, є лактамні похідні (Ro 12-8095), що утворюється в процесі окислення частини молекули, і N-оксид (Ro12-

5637), який має слабку фармакологічну активність як інгібітор MAO-A. Два метаболіти, які утворюються після розкриття лактамного циклу, проявили фармакологічну активність щодо MAO-B [5].

Антибіотики метаболізуються в печінці в ході окислювальних реакцій із ферментами CYP2 C19, CYP2 D6 і CYP1 A2. Основними метаболітами є N-оксид (Ro 12-5637) і лактамне похідне (Ro 12-8095). На рисунку 2.22 наведено приклад біотрансформації β -лактамних антибіотиків [8].

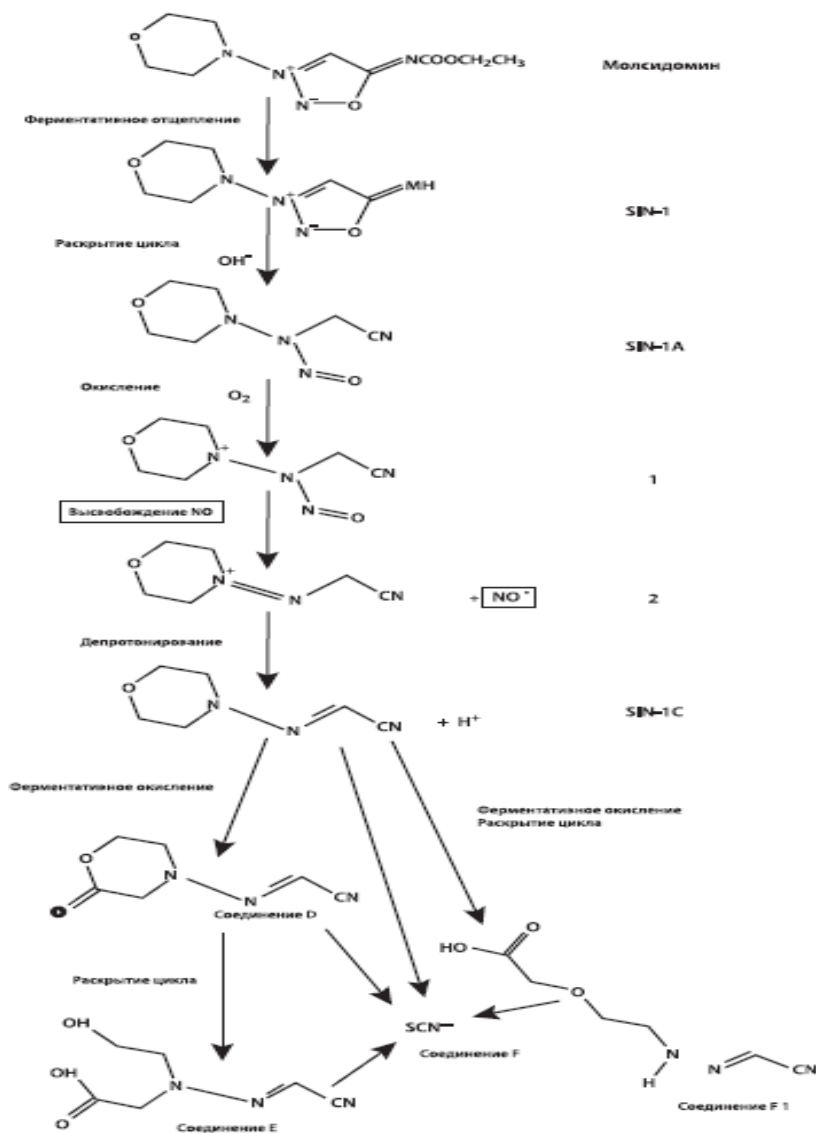


Рис. 2.22. Біотрансформація β -лактамних антибіотиків

2.2.5. Виведення ліків або їх метаболітів. Печінкою з жовчю у дванадцятипалу кишку екскретуються антибіотики та їхні метаболіти шляхом фільтрації або активної секреції. При цьому на процес виділення речовин впливає їхня молекулярна маса, зі зниженням якої (менше 300) екскреція утруднюється та фізико-хімічні властивості (наприклад, здатність розчинятися у воді й ліпідах).

Високополярні речовини активніше виводяться з жовчю, ліпофільні частіше реабсорбуються в кишках, здійснюючи кишково-печінковий кругообіг (кишково-печінкова, або ентеропатична, циркуляція). На процесі печінкової екскреції значною мірою впливають функціональний стан гепатоцитів і жовчних шляхів, а також ступінь фіксації лікарських речовин та їхніх метаболітів у печінці [30].

Через кишки виводяться речовини, що не абсорбувалися з їх просвіту, а також ті, що виділені печінкою (з жовчю) і слизовою оболонкою кишок.

Транспорт антибіотиків і їхніх метаболітів через стінку кишок відбуваються тільки шляхом пасивної дифузії, при цьому особливо активно виділяються ліпофільні речовини.

Легенями виводяться з організму леткі і газоподібні речовини. Цей процес здійснюється переважно шляхом пасивної дифузії і залежить від глибини і частоти дихання. Деякі леткі речовини, що мають місцевоподрознювальні властивості, проходячи крізь легені, можуть викликати їх запалення чи набряк [18].

Сльозовими залозами екскретуються деякі антибіотики, сульфаніламід, що призначають у випадках бактеріального ураження очей.

Молочними залозами в період лактації шляхом пасивної дифузії виділяються антибактеріальні речовини у невеликій кількості. Проте концентрація речовин, які мають властивості слабких основ, у молоці

матері може досягати значного рівня, небезпечного для здоров'я немовляти. Це зумовлено тим, що реакція молока дещо кисліша (рН 6,4-7) порівняно з реакцією плазми крові (рН 7,4), що призводить до підвищення йонізації основ і екскреції їх у процесі лактації. На виділення молочними залозами лікарських речовин, які не є електролітами, рН середовища не впливає.

Виведення антибіотиків та їхніх метаболітів через різні системи є заключним етапом фармакокінетичного процесу, що забезпечує повну елімінацію їх з організму [18].

Висновки до другого розділу

Систематизовані фармакокінетичні процеси антибіотиків та алкалоїдів, а саме: шляхи введення в організм, вивільнення з лікарської форми, адсорбція ліків, розподіл в тканинах, рідинах, органах та біотрансформація і виведення з ліків або їх метаболітів з організму.

ВИСНОВКИ

1. На основі аналізу літературних джерел з'ясовано класифікацію, склад і будову алкалоїдів та антибіотиків. Алкалоїдам властиві ботанічна, фармакологічна, біогенетична та хімічна класифікації. За складом алкалоїди крім карбону, гідрогену і нітрогену можуть містити атоми сульфуру, рідше – хлору, бромю або фосфору. Загальним для більшості алкалоїдів є наявність гетероциклів (піролідин тощо) чи поєднання цих простих гетероциклів з карбо- або іншими гетероциклами з утворенням складніших поліциклічних структур. За хімічною будовою алкалоїди поділяються на такі групи: справжні, протоалкалоїди, поліамінні, пептидні та псевдоалкалоїди.

Встановлено, що антибіотики класифікуються за хімічною будовою, в залежності від джерела одержання. За складом молекули антибіотиків складаються із атомів карбону, кисню, гідрогену та нітрогену, а також можуть містити атоми сульфуру, фосфору і галогенів. У молекулах антибіотиків представлені майже усі характеристичні групи. За хімічною будовою антибіотики поділяються на такі групи: бета-лактамі, аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди, лінкозаміди, глікопептиди, поліпептиди, полієни та антраціклінові антибіотики.

2. Розглянуто властивості алкалоїдів та антибіотиків. Алкалоїди — це група органічних нітрогеновмісних речовин, переважно рослинного походження, що мають лужний характер та високий вплив на організм людини і тварини, які активізують поділ клітин, підвищують артеріальний тиск, посилюють загальний обмін речовин, поліпшують секрецію травних залоз. Алкалоїди за властивостями є слабкими основами. Багато алкалоїдів погано розчиняються у воді, але легко розчиняються в органічних розчинниках. Антибіотики — продукти життєдіяльності живих клітин, які володіють вибірковою здатністю

пригнічувати і затримувати ріст новоутворень. За властивостями антибіотики можуть бути бактерицидні і бактеріостатичні.

3. Відібрано і систематизовано зміст для вивчення фармакокінетики алкалоїдів та антибіотиків (нікотин, морфін, кокаїн), за певним алгоритмом: шляхи введення, вивільнення, адсорбції, розподілу в тканинах, рідинах, органах, біотрансформацію і виведення ліків або їх метаболітів з організму.

4. Розкрита біотрансформація деяких алкалоїдів (морфін, кокаїн, нікотин) та антибіотиків. 90 % морфіну метаболізується у печінці шляхом глюкуронізації з утворенням неактивного морфін-3-глюкоронід та неактивного морфін-6-глюкоронід. При потраплянні в організм кокаїн швидко метаболізується у плазмі і печінці під час процесу гідролізу в присутності холістерази плазми. Під час такого гідролізу кокаїну утворюється метилекгонін. Нікотин потрапляючи в організм окислюється з утворенням основного метаболіту котоніну та 3-піридил-γ-метиламіномасляної кислоти. Біотрансформація антибіотиків включає біохімічні процеси перетворення ліків зі зміною їх фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які можуть виводитися з організму. В результаті біотрансформації утворюються активні, індіферентні чи токсичні продукти.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Базисная и клиническая фармакология / Бертрам Г. Катцунг – М.; СПб. : Бином-Невский Диалект, 1998. – Т.1. – 612 с.
2. Метелиця В.І. Довідник з клінічної фармакології серцево судинних лікарських засобів / В.І. Метелиця – М. : Медицина, 1996. – С. – 16–33.
3. Виноградов В.М. Фармакология с рецептурой / В.М. Виноградов, Е.Б. Каткова, Мухин Е.А. – Санкт-Петербург: Спецлит, 2000. – 831 с.
4. Гаєвий М.Д. Фармакотерапія з основами клінічної фармакології / М.Д. Гаєвий – Волгоград, 1996 с. 6–22.
5. Кивман Г.Я. Фармакокінетика хіміко-терапевтичних препаратів / Г.Я. Кивман, Э.А Рудзит, В.П. Яковлев – М. : Медицина, 1982. – 255 с.
6. Климов А.Н. Пенициллины и цефалоспорины / А.Н. Климов – Л. : Медицина, 1973. –198 с.
7. Компендіум 1999/2000 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. – К. : МОРІОН, 1999. – 1200 с.
8. Лакин К.М. Фармакокінетика. Біотрансформація лікарських речовин / К.М. Лакин, Ю.М Крилов, 1981. – 247 с.
9. Майчук Ю.Ф. Антибиотики в офтальмологии / Ю.Ф. Майчук – М. : Медицина, 1973. – 214 с.
10. Навашин С.М. Полусинтетические пенициллины / С.М. Навашин, И.П. Фомина – Л. : Медицина, 1974. – 263 с.

11. Навашин С.М. Антибиотики группы аминогликозидов / С.М. Навашин, И.П. Фомина Ю.О. Сазыкин – М. : Медицина, 1977. – 169 с.
12. Соловйов В.Н. Фармакокінетика / В.Н. Соловйов, А. А. Фірсов, В.А. Філов – М., 1980.
13. Фармакологія / Под ред.В.М. Виноградова. – Л., 1985. – 515 с.
14. В.В. Бабак. / Фармакологія с общей рецептурой / В.В. Бабак, В.В. Бондур, И.А. Борзенко и др. / Под ред. И.С. Чекмана. – К., 1999. – 456 с.
15. І.С. Чекман. Фармакологія / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін. / За ред. І.С. Чекмана. – К. : Вища школа, 2001. – 598 с.
16. Харкевич Д.А. Фармакологія / Д.А. Харкевич – М. : ГЭОТАР Медицина, 2000. – 664 с.
17. Холодов Л.Е. Клінічна фармакокінетика / Л.Е. Холод, В.П. Яковлев – М. , 1985. – 127 с.
18. Алкалоиды, общая характеристика [Электронный ресурс] // Зеленая аптека. – 2015. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.fito.nnov.ru/special/alkaloids/>
19. Венгеровский А.И. Фармакологія. Курс лекцій / А. И. Венгеровский. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2015. – 736 с.
20. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия / Т. Х. Вергейчик. – Москва: МЕДпресс – информ, 2009. – 432 с.
21. Веселовская Н.В. Наркотики / Н. В. Веселовская, А.Е. Коваленко. – Москва: Триада–Х, 2000. – 204 с.
22. КОДЕІН [Электронный ресурс] // Фармацевтична енциклопедія. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2704/alkaloidi>

23. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия. – Київ: Вища шк., 1989. – 447с.
24. Маркова И.В. Клиническая токсикология детей и подростков / И.В. Маркова, В.В. Афанасьев, Э.К. Цыбулькин. – Санкт-Петербург: ИНТЕРМЕДИКА, 1998. – 304 с.
25. МОРФИН [Электронный ресурс] // Большая Медицинская Энциклопедия – Режим доступа до ресурсу:
<http://бмэ.орг/index.php/МОРФИН>
26. Никотин (Nicotine) [Электронный ресурс] // Регистр лекарственных средств России – Режим доступа до ресурсу:
https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2007.htm#farmakologiya.
27. Никотин [Электронный ресурс] // Википедия. – 2018. – Режим доступа до ресурсу:
<https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BD>.
28. Опиоидные анальгетики, применяемые в современной анестезиологии-реаниматологии [Электронный ресурс] // ViB.Social – Режим доступа до ресурсу: http://bib.social/anesteziologiya-reanimatologiya_1078/opioidnyie-analgetiki-primenyaemyie-84254.html.
29. Орехов А.П. Химия алкалоидов / А.П. Орехов. – Москва: Академия Наук СССР, 1955. – 859 с.
30. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений / В.В. Племенков. – Казань, 2001. – 376 с.
31. Садыков А.С. Химия алкалоидов / А.С. Садыков. – Ташкент: Академия Наук Узбекской ССР, 1956. – 226 с.
32. Солдатенко А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенко, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. – Москва: Химия, 2001. – 192 с.

**КОДЕКС АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ
ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ ХЕРСОНЬСЬКОГО
ДЕРЖАВНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

Я, _____, учасник(ця) освітнього процесу Херсонського державного університету, **УСВІДОМЛЮЮ**, що академічна доброчесність – це фундаментальна етична цінність усієї академічної спільноти світу.

ЗАЯВЛЯЮ, що у своїй освітній і науковій діяльності **ЗОБОВ'ЯЗУЮСЯ**:

– дотримуватися:

- вимог законодавства України та внутрішніх нормативних документів університету, зокрема Статуту Університету;
- принципів та правил академічної доброчесності;
- нульової толерантності до академічного плагіату;
- моральних норм та правил етичної поведінки;
- толерантного ставлення до інших;
- дотримуватися високого рівня культури спілкування;

– надавати згоду на:

- безпосередню перевірку курсових, кваліфікаційних робіт тощо на ознаки наявності академічного плагіату за допомогою спеціалізованих програмних продуктів;
- оброблення, збереження й розміщення кваліфікаційних робіт у відкритому доступі в інституційному репозитарії;
- використання робіт для перевірки на ознаки наявності академічного плагіату в інших роботах виключно з метою виявлення можливих ознак академічного плагіату;

– самостійно виконувати навчальні завдання, завдання поточного й підсумкового контролю результатів навчання;

– надавати достовірну інформацію щодо результатів власної навчальної (наукової, творчої) діяльності, використаних методик досліджень та джерел інформації;

– не використовувати результати досліджень інших авторів без використання покликань на їхню роботу;

– своєю діяльністю сприяти збереженню та примноженню традицій університету, формуванню його позитивного іміджу;

– не чинити правопорушень і не сприяти їхньому скоєнню іншими особами;

– підтримувати атмосферу довіри, взаємної відповідальності та співпраці в освітньому середовищі;

– поважати честь, гідність та особисту недоторканність особи, незважаючи на її стать, вік, матеріальний стан, соціальне становище, расову належність, релігійні й політичні переконання;

– не дискримінувати людей на підставі академічного статусу, а також за національною, расовою, статевою чи іншою належністю;

– відповідально ставитися до своїх обов'язків, вчасно та сумлінно виконувати необхідні навчальні та науково-дослідницькі завдання;

– запобігати виникненню у своїй діяльності конфлікту інтересів, зокрема не використовувати службових і родинних зв'язків з метою отримання нечесної переваги в навчальній, науковій і трудовій діяльності;

– не брати участі в будь-якій діяльності, пов'язаній із обманом, нечесністю, списуванням, фабрикацією;

– не підроблювати документи;

– не поширювати неправдиву та компрометуючу інформацію про інших здобувачів вищої освіти, викладачів і співробітників;

– не отримувати і не пропонувати винагород за несправедливе отримання будь-яких переваг або здійснення впливу на зміну отриманої академічної оцінки;

– не залякувати й не проявляти агресії та насильства проти інших, сексуальні домагання;

– не завдавати шкоди матеріальним цінностям, матеріально-технічній базі університету та особистій власності інших студентів та/або працівників;

– не використовувати без дозволу ректорату (деканату) символіки університету в заходах, не пов'язаних з діяльністю університету;

– не здійснювати і не заохочувати будь-яких спроб, спрямованих на те, щоб за допомогою нечесних і негідних методів досягати власних корисних цілей;

– не завдавати загрози власному здоров'ю або безпеці іншим студентам та/або працівникам.

УСВІДОМЛЮЮ, що відповідно до чинного законодавства у разі недотримання Кодексу академічної доброчесності буду нести академічну та/або інші види відповідальності й до мене можуть бути застосовані заходи дисциплінарного характеру за порушення принципів академічної доброчесності.

_____ (дата)

_____ (підпис)

_____ (ім'я, прізвище)