МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

УКРАИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

**КУРСОВАЯ РАБОТА**

**На тему: НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА. АНКСИОЛИТИКИ**

Днепропетровск 2006

СОДЕРЖАНИЕ

|  |  |
| --- | --- |
|  | Стр. |
| Введение |  |
| Общие положения |  |
| История вопроса |  |
| Классификация по группам, классам |  |
| Механизм биологической активности |  |
| Методы получения препаратов |  |
| Фармакопейный анализ препаратов |  |
| Таблица препаратов |  |
| Литература |  |
| Словарь терминов |  |

# Введение

Под психотропными препаратами подразумевают лекарственные средства, оказывающие специфическое, терапевтическое или профилактическое действие на психических больных.

То или иное влияние на психические функции могут оказывать средства, применяемые в разных областях медицины. Признаки возбуждения или угнетения ЦНС, нарушения внимания и умственные эффекты нередко отмечаются как побочные явления при использовании разных лекарств.

Отличительной особенностью психотропных препаратов является их специфическое положительное влияние на психические функции, обеспечивающие их лечебную активность при нарушении деятельности ЦНС.

Первые современные психотропные препараты были созданы в начале 50-х годов ХХ века. Для этого арсенал средств, применяемых для лечения психических заболеваний, был весьма ограниченным и малоспецифичным для этой цели, были снотворные и седативные средства, инсумен, кофеин; для судорожной терапии, шизофрении применялся коразол. При невростенических расстройствах использовали главным образом бромиды, седативные средства растительного происхождения, снотворные в малых дозах.

# Общие положения

Псхотропными называются вещества, которые оказывают действия на центральную нервную систему, и прежде всего на психические процессы. Терапевтическое использование концентрируется на нейролептиках, антидепрессантах и транквилизаторах. По сравнению с ними психостимуляторы имеют ограниченное применение в медицине.

Активность ЦНС не является постоянной, она изменяется как во время фазы бодрствования, так и в рамках ритмов день-ночь.

Ширина полосы частот нормальной активности ЦНС представляет собой только отрезок из последовательно возможных форм активности. Каждое отклонение, как в сторону угнетения обозначает возрастающее ограничение психомоторной и психической работы, независимо от того, лежит ли в его основе эндогенная (проявление заболевания) или экзогенная (алкоголь, наркотик) причина.

Термин “транквилизаторы” (от латинского делать спокойным, безмятежным) вошёл в медицинскую литературу в 1957 году для обозначения психотропных средств, применяемых главным образом при неврозах, состояниях психического напряжения и страха. В отличии от нейролептических веществ большинство транквилизаторов не оказывают антипсихического эффекта.

В современной литературе для обозначения препаратов этой группы используются термины “анксиометические средства” и “противотревожные средства”. Препараты этой группы обладают в разной степени четырьмя фармакодинамическими свойствами : анксиометическим, гипнотическим, миорелаксантным и проивосудорожным.

По строению транквилизаторы относятся к разным классам химимческих соединений. Основнными современными препаратами этой группы являются производные бензодиазетина. Кроме этого, сохранили значение карбаматы пропандиола (мепротан и др.), представители некоторых других химических групп.

Механизмы действия транквилизаторов до сих пор недостаточно ясны. Нейрофизиологические исследования свидетельствуют об уменьшении под влиянием транквилизаторов возбудимости подкорковых областей головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), ответственных за осущесвление эмоциональных реакций и торможении взаимодействия между этими структурами и корой большого мозга.

В нейрохимическом аспекте разные транквилизаторы различаются по особенностям действия. Влияние на порадренергические, дофаминергические, серотонинергические системы выражено у них в относительно слабой степени. Вместе с тем бенздиазетиновые транквилизаторы активно воздействуют на гамкергические системы, потенцируя центральное генгибиторное действие Y-амминомасляной кислоты.

Разные транквилизаторы эффективны при различных невротических и неврозоподобных состояниях. Широкое распространение получили транквилизаторы в амбулаторной практике.

В 60-х годах была открыта высокая транквилизаторная активность производных бенздиазепинов – препаратов хлордиазепоксид (мебриум) и диазепам (валиум).

В настоящее время, кроме хлордиазепоксида (хлозепид) и диазепама (седуксен, реланиум, сибазол). Широкое применение имеют нозепам, лоразепам, бромазепам, медазепам, альпрозолам и т.д.

Все бенздиазепиновые транквилизаторы оказывают в той или иной степени анксиолитические (противотревожные), успокаивающее (седативное), мышечнорасслабляющее (миорелаксантное) снотворное и противосудорожное действие. Вместе с тем, по выраженности того или иного вида действия разные препараты различаются между собой. Диазепам, позепам и особенно феназепам оказывают выраженное седативное и снотворное действие. Медазепам (мезапам, нобриум, рудотель) оказывает относительно мало выраженное снотворное и миорелаксантное действие и рассматривается как «дневной транквилизатор».

Мышечно-релакирующее действие позволяет применить их в системе спазмов и атетозов при органических повреждениях головного мозга, а также спазмах и миоклониях при столбнячной инфекции, при которой диазепам назначают в дозе 5-20 мг параинтерально каждые 4-8 часов.

## 

## Анестезия

Седативные и анксиолитические свойства транквилизаторов используют для премедикации перед наркозом. Успокоение и антеррадная амнезия при небольших диагностических вмешательствах, например эндоскопии, достигается приёмом транквилизаторов в комбинации с обезбаливающими средствами. Для этих целей лучше всего подходит мидазолам, с коротким периодом полувыведения (2ч) и лучшей локальной переносимостью при внутривенных инъекциях по сравнению с диазепамом и флунитразепамом. Однако при его применении может наблюдаться угнетение дыхания со смертельным исходом, особенно у пожилых больных[1].

# История вопроса

В 1952 году была обнаружена специфическая эффективность хлорпромазина (аминазина) и резепина при лечении психических больных. Вскоре были синтезированы и изучены многочисленные аналоги аминазина и резепина и было показано, что призводные этих и других классов химических соединений могут оказывать благоприятное действие при лечении шизофрении и других психозов, маниакальных синдромов, невротических расстройств, острых алкогольных психозов и других нарушений функций ЦНС.

В1957 году были открыты первые антидепрессанты (ипромазид, имипромин). Затем обнаружили транквилизирующие свойства мепробамата (мепротана) и производных бенздиазепина.

Новая группа психотропных препаратов: ноотропов, первым представителем которых был пирацетам , появилась в начале 70-х годов.

Раздел фармакологии, занимающийся изучением веществ, входящих в эти группы получил название «психофармакология», а препараты указанных видов действия стали называться психофармакологическими средствами. Эти средства были объединены в общую группу «психотропные препараты».

В настоящее время под психофармакологическими средствами подразумевают широкий круг веществ, оказывающих влияние на психические функции, эмоциональное состояние и поведение. Многие из них носили применение в качестве ценных лекарственных средств в психиатрической и неврологической практике, а также общесоматической медицине. Их назначают больным терапевтического, хирургического, онкологического и других профилей для лечения и профилактики психических расстройств пограничного уровня.

Вскоре после открытия первых психотропных препаратов была предпринята попытка их классификация.

В 1967 году Конгресс психиатров в Цюрихе предложил разделить эти препараты на 2 группы:

а) нейролептические вещества, применяемые преимущественно при тяжёлых нарушениях деятельности ЦНС (психозах);

б) транквилизирующие вещества, применяемые при менее выраженных нарушениях функций ЦНС, главным образом при неврозах с состоянием психического напряжения и страха.

К нейролептическим веществам по этой классификации относятся аминазин и другие производные фенатизина, резерпина; к транквилизаторам – производные пропандиола (мепротан и другие) и производные дифенилметана.

Термин «транквилизаторы» соответствует понятию «успокаивающие средства». Транквилизаторы обозначались также как «атарктики», «антифобические средства», «анксиометические вещества» и другие.

В1996 году научная группа ВОЗ предложила для психотропных препаратов следующую классификацию:

А. Нейролептики они же «антипсихотические средства», ранее обозначавшиеся как «большие транквилизаторы» или «атарактики», к ним относятся производные фентиазина, бутирофенола, тиоксантена, резерпин и подобные ему вещества. Эти вещества оказывают терапевтический эффект при психозах и других психических расстройствах.

Характерно вызываемое этими веществами побочное действие – экстрапирамидные симптомы.

Б. Анксиометические седативные средства, ранее называемые «малые транквилизаторы» понижающие патологический страх, напряжение, возбуждение; они обычно обладают противосудорожной активностью, не вызывают вегетативных и экстрапирамидных побочных эффектов. К ним относят мепробамат (мепротан) и его аналоги, производные диозеноксида (бензодиазепина), в том числе хлордиазеноксид (хлозепид), диазепам (сибазон) и другие.

В. Антидепрессанты – вещества, применяемы при лечении патологических депрессивных состояний. Эта группа включает тегибиторы МАО, имипромин (имизин) и другие трициклические антидепрессанты.

Г. психостимуляторы, к которым относятся фенамин и его аналоги, кофеин.

Д. Психодислептики (галлюциногены) называют также (психозамилетические вещества). К этой группе относятся диэтиламид лизергиновой кислоты, мескалин, псилацибин и другие.

С точки зрения практической медицины более целесообразно делить психотропные препараты на следующие основные группы:

1 . нейролептики;

2 . транквилизаторы;

3 . седативные средства;

4 . антидепрессанты;

5 . нормотимические средства;

6 . ноотропные средства;

7 . психостимулирующие средства.

Каждую из указанных групп психотропных средств делят на подгруппы в зависимиости от химического строения, механизма действия, фармакологических свойств и терапевтического применения.

50-е годы – это в первую очередь, начало психофармакологии, лечение больных психическими заболеваниями специфическими (психотропными) лекарственными средствами.

Способность фармакологических веществ влиять на психические функции известна давно. Ещё в далёкой древности индейцы Северной и Южной Америки жрецы африканских племён применяли для вызывания галлюцинаций «магические» грибы, листья и плоды растений. Известное применение для этих целей мухоморов, гриба Psyllsila, пейота, листьев кока и ката. Для стимуляции ЦНС применяли листья чая, зерна кофе, бобы и какао.

В начале 50-х годов появился первый высокоэффективный антипсихологический препарат хлорпромазин (аминазин).

В 1952 году французские психиатры Деней, Деникер и другие изучили действие ларгактила у психических больных и обнаружении его высокую антипсихотическую активность. Таким образом, началась «эра» современной психофармантерапии, а в фармакологии стал формироваться новый раздел – психофармакология. [4]

## Хронологическая таблица

|  |  |
| --- | --- |
| Дата | Событие |
| 1952 г | обнаружена специфическая эффективность хлорпромазина (аминазина) и резенина |
| 1952 г. | французскими психиатрами Денеем и Деникером было изучено действие ларгактила и обнаружили его высокую антипсихотическую активность |
| 1957 г. | открытие первых антидепрессантов (ипрониазид, имипрамин). |
| 1957 г. | термин «транквилизаторы» вошёл в медицинскую литературу для обозначения психотропных средств. |
| 1960 г. | открыта высокая транквилизаторная активность производных бенздиазепинов. |
| 1962 г. | открыт диазепам (валиум). |
| 1967 г. | Конгресс психиатров в Цюрихе разделение препаратов на 2 группы: 1. Нейролептические вещества;  2. транквилизирующие вещества |

# Классификация по группам, классам

## 

## Производные бензодиазепина

1.Хлозепид (Chlozepidune)

7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепила-4-окись.



Синонимы: Напотон, Хлордиазеноксид, Элетизм, Ansiacal, Benzodiapin, Elenium, Equinbral, Labition, Librium, Lixin, Napoton, Novosed, Radepur, Sonimen, Timosin, Viansin и другие.

Белый или светло-жёлтый мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте.

Хлордиазеноксид (мебриум, хлорепид) был первым представителем транквилизаторов в группе бензодиазепинов. В настоящее время в эту группу входит ряд более эффективных препаратов, однако хлордиазеноксид своего значения полностью не потерял.

Хлозепид оказывает успокаивающее действие на ЦНС, вызывает мышечную релаксацию, обладает противосудорожной активностью, потенцирует действие снотворных и анальгетиков, оказывает умеренный снотворный эффект (обычно проявляющийся при непрерывном применении только в первые 3-5 дней).

Характерной особенностью хлозепида является способность подавлять чувство страха, тревоги, напряжения при невротических состояниях.

Антипсихического действия не оказывает. В больших дозах может уменьшать психомоторное возбуждение.

Фармакокинетически хлозепид (как и другие транквилизаторы этого ряда) характеризуется относительно быстрой всасываемостью после приёма внутрь. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 2-4 часа; период полусуществования 8-10 часов. Выделяется главным образом почками.

Применяют хлозепид при невротических состояниях, сопровождающихся тревогой, возбуждением, напряжённостью, повышенной раздражительностью, бессонницей. Может применяться при органных неврозах (функциональные неврозы сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта), мигрени, климактерических расстройств.

В анастезиологической практике может использоваться для предоперационной подготовки больных и в послеоперационном периоде.

В связи со способностью понижать мышечный тонус применяют также при спастических состояниях, связанных с поражением головного и спинного мозга.

Назначают также при экземе и других кожных заболеваниях, сопровождающихся зудом, раздражительностью.

Дозы хлозепида подбирают индивидуально: обычно назначают взрослым (внутрь), начиная с 0.005-0.01г (5-10мг) в день; при необходимости дозу постепенно увеличивают на 5-10мг в день до суточной дозы 30-50мг (в 3-4 приёма). Ослабленным и пожилым больным препарат назначают в меньших дозах, детям в зависимости от возраста – по 0.0025 – 0.005г (2.5 – 5мг) на приём.

Хлозепид обычно хоршо переносится. Иногда возможны сонливость, лёгкое головокружение, неуверенность походки, кожный зуд, тошнота, запор, нарушение менструального цикла, понижение либидо.

Препарат противопоказан приострых заболеваниях печени и почек, при миастении. Не следует одновременно назначать ингибиторы моноаминоксидазы и производных фенотиазина. Не назначают хлозепид во время беременности.

В период лечения хлозепидом и другими препаратами этой группы необходимо строго воздерживаться от употребления спиртных напитков.

Форма выпуска: таблетки, содержащие по 0.005г хлозепида, покрытые оболочкой жёлтого цвета, в упаковке по 50 штук.

2.Сибазон (Sibazonum)

7-хлор-2.3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1.4бензодиазепин-20Н;



Синонимы: Анаурин, Бенседин, Диазепам, Реланиум,

Седуксен, Ansidin, Apauren, Apozepam, Atilen, Bensedin, Diapam, Diazepam , Eridan, Lembrol, Pasitrian, Quetinil, Relanium, Saromet, Seduxen, Serenamin, Serensin, Sonacon, Stesolin, Ushamir, Valitran, Valium, Vatran, Vival и другие.

Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок, практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте.

Сибазон (диазепам) является одним из основных бенздиазепиновых транквилизаторов.

Препарат действует успокаивающе, снимает эмоциональное напряжение, уменьшает чувство тревоги, страха, беспокойство. Оказывает миорелаксантный и противосудоржный эффект. Усиливает действие снотворных, наркотических, нейролептических, анальгетических препаратов, алкоголя.

Препарат и его основные метаболиты выводятся главным образом с мочой.

Сибазон назначают при различных нервно-психических заболеваниях: неврозах, психопатиях, а также приневрозоподобных и психопатоподобных состояниях при шизофрении, органических поражениях головного мозга, в том числе при цереброваскулярных заболеваниях, при соматических болезнях, сопровождающихся признаками эмоционального напряжения, тревоги, страха, повышенной раздражительностью, сенестоипохондрическими, навязчивыми и фобическими расстройствами и тревожной ажитации при указанных заболеваниях.

В детской психоневрологической практике сибазон назначают при невротических и неврозоподобных состояниях, сопровождающихся перечисленными выше явлениями, а также головными болями, энурезом, расстройствами настроения и поведения.

Сибазон применяется при эпилепсии для лечения судорожных пароксизмов, психических эквивалентов, для купирования эпилептического статуса. В связи с миорелаксирующим действием препарат применяют также при разных стастических состояниях.

В анестезиологической практике используется для предоперационной подготовки больных.

В дерматологической практике применяется при зудящих дерматозах.

Препарат уменьшает ночную секрецию желудочного сока, что может играть важную роль при назначении его в качестве успокаивающего и снотворного средства больным с язвенной болезнью желудка; оказывает также антиаритмическое действие.

Принимают сибазон внутрь, внутривенно или внутримышечно.

При приёме внутрь рекомендуется назначать препарат взрослым, начиная с дозы 0.0025 – 0.005г (2.5 – 5мг) 1-2 раза в день, постепенно дозу увеличивая. Обычно разовая доза для взрослых составляет 0.005 – 0.01г (5 – 10мг). Максимальная суточная доза 0.06г (60мг). Суточную лечебную дозу дают в 2-3 приёма.

Внутривенно и внутримышечно препарат вводят взрослым главным образом при заболеваниях, сопровождающихся психотропным возбуждением, судорогами, при купировании эпилептического статуса, лечении острых тревожно-фобических, тревожно-депрессивных состояний, в том числе при алкогольных психозах и абетиненции.

Раствор сибазона не следует вводить в одном шприце с другими препаратами во избежание выпадения осадка.

Формы выпуска: таблетки по 0.005г (5мг) белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета в упаковке по 20 штук, а также таблетки для детей по 0.001 и 0.002г оранжевого или жёлтого цвета в упаковке по 20 штук, в банках оранжевого стекла.

3.Феназепам (Penazepanum)

7-бром-5-(орто-хлорфенил)-2.3-дигидро-1Н-1.4бензодиазетин-2-СН;



Синоним: Fenazepam.

Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Нерастворим в воде, мало растворим в спирте.

Феназепам является отечественным высокоактивным транквилизатором и анксиолитического действия, превосходит другие транквилизаторы; оказывает также выраженное противосудорожное, миорелаксантное и снотворное действие. При применении вместе со снотворными и наркотическими средствами происходит взаимное усиление влияния на ЦНС. Феназепам назначают при различных невротических и психатоподобных состояниях, сопровождающихся тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, эмоциональной лабильностью. Препарат эффективен при навязчивости, фобии, ипохондрических синдромах, показан также при психогенных психозах, панических реакциях и другие, так как снимает состояние тревоги и страха.

Феназепам применяют также для купирования алкогольной абстиненции. Кроме того, назначают как противосудорожное и снотворное средство. По силе снотворного действия приближается к митразепаму.

Назначают феназепам внутрь в виде таблеток. В амбулаторных условиях назначают взрослым по 0.00025 – 0.0005г (0.25 – 0.5мг) 2-3 раза в день. В условиях стационара суточная доза может быть увеличена до 0.003 – 0.005г (3 – 5мг); при лечении эпилепсии суточная доза составляет от 0.002 – 0.01г (2 – 10мг).

Возможные побочные явления и противопоказания такие же как для хлозепида и сибазона. Следует учитывать, что в связи с высокой активностью феназепама чаще могут наблюдаться атаксия, сонливость, мышечная слабость, головокружение.

Форма выпуска: таблетка белого цвета по 0.0005 и 0.001г (0.5 и 1мг) в упаковке по 50 штук и по 0.0025г (2.5мг) в упаковке по 20 штук. [5]

4.Нозепам (Nozepamum).

7-хлор-2.3-дигидро-3-окси-5-фенил-1Н-1.4бензодиазепин-2=ОН;



Синонимы: Тазепам, Adumbran, Oxazepam, Oxazepamum, Praxiten,

Pricopax, Rondar, Serax, Serenal, Tazepam и другие.

По строению и фармакологическим свойствам сходен с хлордиазепоксидом и диазепамом, однако оказывает менее резкое действие, чем диазепам. Нозепам несколько менее токсичен, его миорелаксантный эффект менее выражен, противосудорожные свойства слабее. В некоторых случаях переносится лучше, чем диазепам и хлордиазепоксид. Применяют при неврозах, психопатиях, неврозоподобных, а также при нарушениях сна и судорожных состояниях.

Назначают внутрь в виде таблеток. Начальная доза для взрослых 0.005 – 0.01г (5 – 10мг); средняя разовая доза для взрослых 0.02 – 0.03г (20 – 30мг). Суточная доза составляет 0.03 – 0.09г.

Форма выпуска: таблетки по 0.01г в упаковке по 50 штук. [5]

5.Лоразепам (Lorazepam)

7-хлор-5-(орто-хлорофенил)-2.3-дигидро-3-окси-1Н-1.4-бензодиазепин-2-ОН;



Синонимы: Ативан, Тавор, Ansilor, Ativan, Kalmalin, Lovax, Lorenin, Lorsedal, Lorsilan, Merlit, Sidenar, Tavor, Tenusta, Trapax.

По структуре близок к нозепаму, содержит дополнительный атом хлора в фенильном заместителе бензодиазепина. Обладает выраженной транквилизирующей активностью.

Показания к применению такие же, как для сибазона и других бензодиазепиновых транквилизаторов.

Назначают внутрь в виде таблеток. При невростических состояниях принимают до 1.25 – 2.5мг; при психических расстройствах – по 5мг и более (до 15мг) в день.

Возможные побочные явления, меры предосторожности и противопоказания такие же, как при лечении другими препаратами бензодиазепинового ряда.

Форма выпуска: специальные таблетки по 2.5 мг.

6.Мезапам (Mezapamum)

7-хлор-2.3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1.4-бензодиазепин;



Синонимы: Нобриум, Рудотель, Ansilan, Anxitol, Benson, Emopan, Onobrin, Imozepam, Medaurin, Medazepam, Melmazepam, Medaurin, Medazepol, Medazedan, Merlit, Nivelton, Nobrium, Pazital, Rudotel, Stratium и другие.

Зеленовато-жёлтый мелкокристаллический порошок. Практически не растворим в воде, легко в спирте.

Как и другие транквилизаторы бензодиазепинового ряда, оказывает успокаивающее, анксиолитическое, миорелоксантное, противосудорожное действие, однако миорелаксантное и общеугнетающее влияние относительно менее выражено. Успокаивающее действие мезапама сочетается с некоторым активирующим эффектом. В связи с этим он рассматривается как «дневной» транквилизатор, меньше нарушающий работоспособность в течении дня.

Препарат потенцирует действие снотворных, наркотических, анальгетических препаратов.

Мезапам назначают больным неврозами, психопатиями и другими неврозоподобными и психоподобными нарушениями, сопровождающимися повышенной возбудимостью, раздражительностью, напряжением, тревогой , страхом, эмоциональной лабильностью, а также при абесинентном синдроме.

Мезапам принимают внутрь. Суточную дозу распределяют на 2-3 приёма. Повышение суточной дозы рекомендуется проводить за счёт увеличения вечерней дозы. Для взрослых средняя доза составляет 0.01 – 0.02г (10 – 20мг), средняя суточная доза 0.03 – 0.04г (30 – 40мг).

При лечении алкоголизма мезапам назначают в средних суточных дозах в течении 1-2 недель.

При лечении могут наблюдаться сонливость, головокружение, запор, нарушение аккомодации, тахикардия.

Формы выпуска: таблетки по 0.01г (10мг) и гранулы для приготовления суспензии. Гранулы мезапама для детей белого цвета с желтоватым оттенком; выпускают в банках оранжевого стекла вместимостью 150 мл с меткой, обозначающей 100мл. В каждой банке 20г гранул, в которых содержится 0.04г (40мг) мезапама.

7.Гидазепам (Gidazepamum)

7-бром-1-(гидразинокарбонил)метил-5-фенил-1.2-дигидро-3Н-

1.4-бензодиазепина-2-ОН ;



Белый или белый со слегка кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Практически не растворим в воде, мало растворим в спирте.

Транквилизатор, оказывающий анксиолитическое и противосудорожное действие. Отличается от других бензодиазепиновых транквилизаторов наличием активирующего эффекта, слабовыраженным миорелаксантным действием.

Гидазепам назначают взрослым в качестве «дневного» транквилизатора при невротических, неврозоподобных, психопатических и психопатоподобных астениях, мигрени, при состояниях, сопровождающихся тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, напряжённостью, навязчивостями, нарушениями сна, а также при эмоциональной лабильности, для купирования синдрома абетиненции при алкоголизме и поддерживающей терапии в период ремиссии больных хронического алкоголизма.

Назначают внутрь по 0.02 – 0.05г 3 раза в день, постепенно повышая дозу. Средняя суточная доза составляет 0.06 – 0.2г, при мигрени и логоневрозах – 0.04 – 0.06г.

Длительность курса лечения гидазепамом определяется состоянием больного и переносимостью препарата и составляет от нескольких дней до 3-4 месяцев.

Возможные побочные явления и противопоказания такие же, как для других бензодиазепиновых транквилизаторов.

Форма выпуска: таблетки по 0.02 и 0.05г (20 – 50мг).

8.Клобазам (Clobazam)

7-хлор-1-метил-5-фенил-1Н-1.5-бензодиазепин-2.4(3Н,5Н)-дион;



Синонимы: Фризиум, Castilium, Clarmyl, Fresin, Fresium, Maginol, Sentil, Urbanil и другие.

Транквилизатор, оказывающий анксиолитическое, а также противосудорожное действие. Рекомендован для применения при состояниях, сопровождающихся острым и хроническим чувством страха, и как дополнительное средство при лечении эпилепсии. Назначают внутрь при невротических состояниях в дозе 10 – 20мг, при чувстве страха в дозе 20 – 30мг. Детям в возрасте до 3-х лет препарат не назначают, старше 3-х лет и больным пожилого возраста рекомендуются уменьшенные дозы.

При эпилепсии начальная доза клобазама равна 5 – 15мг в день, затем дозу постепенно повышают до 80мг в день.

Форма выпуска: таблетки по 5 и 10мг.

9.Альпразолам (Alprazolam)

8-хлор-1-метил-6-фенил-4Н[1,2,4]-триазоло[4,3а] [1,4]безодиазепин ;



Синонимы: Альпракс, Кеанакс, Нейрол, Alprax, Cassadan, Frontal, Neurol, Prinax, Restil, Solanax, Tafil, Trankimazin, Trisea, Xanax, Xanor, Zotran.

По химческому строению близок к триазоламу, отличается отсутствием атома Cl при фениле в положении 6. У альпразолама менее выражен снотворный эффект. Применяется для кратковременного снятия чувства беспокойства, страха, тревоги.

Препарат быстро всасывается. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 1-2 часа после приёма внутрь.

Назначают внутрь взрослым в дозе 0.25 – 0.5мг 3 раза в сутки. Возможные отклонения, меры предосторожности и противопоказания см. хлозепид, сибазон.

Форма выпуска: таблетки по 0.25мг белого цвета (яйцевидные) и по 0.5мг желтовато-розового цвета. [5]

## Карбалиновые эфиры замещённого пропандиола. [7]

1. Мепротан (Meprotanum)

Дикарбамат 2-метил-2-пропилпропандиола-1.3;



Синонимы: Мепробанат, Andokin, Aneural, Biobamat, Equanil, Gadexyl, Harmonin, Mepavlon, Meprobamatum, Meprobamate, Meproban, Meprospan, Miltown, Nephentine, Pankalma, Quanil, Reatenil.

Белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, легко – в спирте. Мепротан (мепробанат) считается родоначальником транквилизаторов. Был синтезирован при поиске центральных миорелаксантов. Первым препаратом этой группы был 3-(орто-толокси)-1,2-пропандиол, или мианезин, однако в связи с коротким действием, малой эффективностью при приёме внутрь и относительно высокой токсичностью потерял значение как лекарственное средство.

Мепротан оказался более активным, эффективным при приёме внутрь и значительно менее токсичным. Наряду миорелаксирующим действием, связанным с торможением передачи возбуждения в области вставочных нейронов спинного мозга, таламуса и гипоталамуса, он оказывает общее успокаивающее действие на ЦНС, усиливает эффект снотворных и обезболивающих средств, обладает противосудорожной активностью.

На вегетативный отдел нервной системы мепротан выраженного влияния не оказывает; непосредственно не действует на сердечнососудистую систему, дыхание, гладкие мышцы; несколько понижает температуру тела.

Мепротан эффективен как успокаивающее средство главным образом при неврозах и неврозоподобных состояниях и нашёл широкое применение в медицинской практике.

Применяют мепротан при неврозах и неврозоподобных состояниях, проникающих с раздражительностью, возбуждением, тревогой, страхом, эффективной напряжённостью, нарушением сна, при психоневротических состояниях, связанных с тяжёлыми соматическими заболеваниями, а также при заболеваниях, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом, при болезнях суставов со спазмами мышц.

В хирургической практике мепротан используют при подготовке к оперативным вмешательствам для уменьшения чувства страха перед операцией, для некоторого понижения мышечного напряжения.

Назначают внутрь (после еды) в таблетках в дозе 0.2 – 0.4г на приём 2-3 раза в день. Суточная доза при необходимости может быть увеличена до 2-3г. при бессоннице принимают 0.2 - 0.4 - 0.6г перед сном.

Мепротан, как правило, хорошо переносится. В единичных случаях могут наблюдаться аллергические и диспепсические явления, повышенная сонливость, чувство тяжести в конечностях, нарушение координации движений. Эти явления проходят через 1-2 дня после отмены препарата.

Лица, принимающие мепротан, не должны допускаться к вождению транспорта и выполнению другой работы, требующей быстрой психической и двигательной реакций. В отдельных случаях при приёме мепротана наблюдается эйфория. Имеются сообщения о возможности привыкания к препарату и развития психологической зависимости.

Форма выпуска: таблетки по 0.2г в упаковке по 20 штук.

## Производные дифенилметана [5]

1.Амизил (Amizylum)

2-диэтиламиноэтлового эфира бензиновой кислоты гидрохлорид;



Синонимы: Бенактизтн, Actozine, Amitakon, Benactina, Benactyzinum, Cafron, Cevenol, Lucidil, Nervatil, Parasan, Phobex, Procalm, Suavitil, Tranquielune и другие.

Белый кристаллический порошок. По химическому строению и фармакологическим свойствам близок к сложным эфирам дифенилуксусной кислоты.

Амизил обладает разносторонней фармакологической активностью, оказывает умеренное спазмалитическое, прогистаминное, антисеротопиновое, местноанестезирующее действие. Наиболее выражены его холинометические свойства; он блокирует центральные и периферические коменорецепторы. В связи с сильным влиянием на центральные холинореактивные системы амизил относят к группе центральных холинометиков.

Влияние амизила на ЦНС выражается в угнетении судорожного и токсического действия антихолиноэстеразных и холиномиметических веществ, с успокаивающтм действием, усиление действия барбитуратов и других снотворных средств. Амизил угнетает также кашлевой рефлекс. Он блокирует эффекты возбуждения блуждающего нерва (расширяются зрачки, уменьшается секреция желез).

Как центральное холинометическое средство амизил эффективен при болезни Паркинсона и других экстрапирамидальных расстройствах.

В анестезиологической практике амизил можно использовать при подготовке больных к наркозу и в послеоперационном периоде. Как мидриотическое средство амизил удобен для диагностических целей: вызывает сильное, но непродолжительное расширение зрачка.

Для лечения нервно-психических заболеваний назначают амизил внутрь в таблетках по 0.001 – 0.002г 3-4 раза в день. Курс лечения 4-6 недель.

Препарат противопоказан при глаукоме.

Формы выпуска: таблетки белого цвета по 0.001- 0.002г (1-2мг) и порошок.

## 

## Производные фенотиазина

1. Аминазин.

гидрохлорид 10-(3-диэтиламинопропил)-2-хлорофенотиазина.



Гидроскопичекий мелкокристаллический порошок белого или кремового цвета. Легко растворим в воде.

Аминазин оказывает своеобразное действие на нервную систему, что отражается на многих её функциях. Под влиянием аминазина происходит снижение двигательной активности и понижается тонус скелетной мускулатуры. Он вызывает явный транквилизирующий и гипнотический эффект. Вместе с тем он значительно усиливает и удлиняет действие наркотических, снотворных и анальгетических веществ. В частности, он удлиняет и пролонгирует действие гексенала, тиопентала, лембутала, морфина. Противосудорожные свойства аминазина проявляются при судорогах разного происхождения неодинаков. Он предупреждает судороги при действии никотина, но неэффективен в отношении судорог, вызываемых атрихином и текротоксином. Холинолитические свойства аминазина в большей степени проявляются в отношении м-холинорецепторов. Можно считать, что он обладает атропиноподобны действием. Аминазин уменьшает проницаемость капилляров и обладает проивовосполительным действием.

Его назначают внутрь после еды в виде драже по 25-50мг 2-3 раза в день и внутримышечно по 5мл -0.5% раствора или внутривенно по 1мл 2.5% раствора и 10мл 40% раствора глюкозы .

Аминазин может вызывать побочные эффекты : сухость во рту, тошноту, потерю аппетита, боли в подложечной области, желтуху, миоз или мидриаз.

2.Метеразин.

Дималеат 10-[3-(1-метил-4-пиперазенил) пропил] 2 хлорфенотиазин.



Синонимы: Capazine, Compazine.

Белый кристаллический порошок, растворим в воде. По транквилизирующему и противорвотному эффекту он превосходит аминазин в 3-4 раза, по способности потенцировать действие наркотических веществ он не уступает аминазину.

Метеразин применяют при лечении психозов, которые сопровождаются состоянием беспокойства, напряжённости, агрессии, как противорвотное.

Препарат назначают внутрь по 5-10г 3-4 раза в день.

3. Этаперазин.

Дигидрохлорид 10-{3-[4-(2-оксиэтил) пинеразинил] пропил}-2-хлор-фенотиазина.



Синонимы: Perhenazine, Trilafon.

Этаперазин по химческому строению сходен с метеразином, отличаясь от него тем, что содержит в боковой цепи гидроксил. Этаперазин превосходит аминозин по транквилизирующему эффекту в 5 раз, а по влиянию на высшую нервную деятельность и противорвотному действию в 10 раз. По способности потенцировать действие наркотиков, адренолитическим и хоменолитическим свойствам этаперазин соответствует метеразину. Этаперазин в 2 раза менее токсичен, чем аминазин.

Этаперазин применяют при психоневрозах, которые сопровождаются состоянием тревоги, страха и напряжённости, при шизофрении и других душевных заболеваниях, когда необходимо иметь седативный эффект, а также как противоснотворное.

Его назначают внутрь, обычно по 10-12 мг в день.

## Транквилизаторы разных химических групп

1 . Оксилидин (Oxylidinum)

3-бензогилсихинуклидина гидрохлорид;



Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в спирте.

Оксилидин оказывает успокаивающее действие. Он уменьшает возбудимость ЦНС, усиливает эффект снотворных, наркотических, анальгезирующих и местноанестезирующих средств. Кроме того, оказывает умеренное антигинертензивное действие.

Оксилидин малотоксичен. Хорошо всасывается при парентеральном или пероральном применении.

Назначают оксилидин при не резко выраженных тревожно-депрессивных состояниях, особенно при заболеваниях связанных с расстройствами мозгового кровообращения, а также при невротических и нервозоподобных тревожно-депрессивных состояниях разного генеза.

Препарат применяют внутрь, под кожу или внутримышечно.

При лёгких формах болезни и в качестве поддерживающих терапии оксилидин назначают внутрь.

Оксилидин противопоказан при выраженной гипотензии и нарушении функции почек.

Формы выпуска: таблетки по 0.002 и 0.005г (20 и 50); 2% и 5% растворы в ампулах по 1мл.

2 . Мебикар . (Mebicarum)

2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазатицикло (3,3,0) октандиол-3,7;



Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде; растворим в спирте. Обладает умеренной транквилизирующей активностью; не оказывает миорелаксантного действия и не нарушает координации движений. Снотворным эффектом не обладает, но усиливает действие снотворных средств и улучшает течение сна при его нарушениях.

Применяют мебикар при неврозах и неврозоподобных состояниях, протекающих с явлениями раздражительности, эмоциональной возбудимости, тревоги, страха. Можно использовать в сочетании с нейролептиками и другими транквилизаторами.

При приёме мебикара возможны аллергические реакции (кожный зуд). В подобных случаях необходимо отменить препарат. Могут снижаться артериальное давление и температура тела, которые нормализуются самостоятельно.

Форма выпуска: таблетки по 0.3 и 0.5г в упаковке по 10 штук.

3. Триоксазин (Trioxazin)

4-(3,4,5-триметоксибензоил)-морфолин, или N-(3,4,5-триметоксибензоил)-тетрагидро-1,4-оксазин;



Синонимы: Триметозин, Sedoxazin, Trimetozinum, Trimetozine.

Оказывает умеренное транквилизирующее действие, сочетающееся с активизацией, некоторым повышением настроения без сонливости и интеллектуальной заторможенности. Не подавляет моно полисинаптические рефлексы, в связи с чем не оказывает миорелаксирующего действия.

Применяют при невротических расстройствах, проникающих с преобладанием гипостетических проявлений (адинамия, вялость, заторможенность).

Препарат назначают внутрь (после еды), обычно 0.3г (1 таблетка) 2 раза в день. При лёгких невротических состояниях суточная доза может составлять 0.6-0.9г (по 1 таблетке 2-3 раза в день).

Триоксазин обычно хорошо переносится и может использоваться в стационарных и амбулаторных условиях.

При длительном применении триоксазина возможно развитие психического привыкания.

Форма выпуска: таблетки по 0.3г в упаковке по 20 штук.

4. Грандаксин (Grandaxinum)

1(3,4-диметокси-фенил)-4-метил-5-этил-7,8-диметокси-5Н-2,3-бензодиазепин;



Синонимы: Tofizopam, Tofizapanum.

Белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте.

Препарат получен в результате «модификации» молекулы диазепама. Подобно диазепаму и другим веществам бензодиазепинового ряда обладает транквилизирующей активностью, но отличается рядом свойств: не вызывает сонливости, не оказывает миорелаксирующего и противосудорожного действия.

Применяют при неврозах и неврозопдобных состояниях, сопровождающихся напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженным страхом, а также при состояниях, характеризующихся апатией, пониженной активностью. Показан, также, при синдроме алкогольной абстиненции. Назначают внутрь по 0.005-0.1г (50-100мг) 1-3 раза в день.

При лечении грандаксином возможно развитие повышенной возбудимости, что требует отмены препарата или уменьшение дозы. Возможны диспепсические явления, аллергические реакции, что также требует отмены препарата. Не следует назначать препарат женщинам в первые 3 месяца беременности.

Форма выпуска: таблетки по 0.005г (50мг) в упаковке по 20 штук.

## Механизм действия транквилизаторов [8]

Механизм действия транквилизаторов сложный и не вполне выясненный. Как показали исследования многих авторов, они оказывают выраженное влияние на кору головного мозга, таламические образования, ретикулярную формацию стволовой части головного мозга, вегетативные центры гипоталамической области, лимбические структуры, гипофиз. Есть основания предполагать, что они подавляют активность ферментных систем и таким путём угнетают основные химические процессы в клетках, в частности те процессы, с которыми связана межнейронная передача возбуждения, особенно в области ретикулярной формации. По наблюдениям ряда исследований, большие транквилизаторы предупреждают реакцию «пробуждения», то есть десинхронизацию потенциалов коры головного мозга, возникающую в результате внешних раздражений. Поэтому можно считать, что существенным моментом в механизме действия больших транквилизаторов является их способность подавлять передачу импульсов с восходящих путей неспецифической активизирующей системы к коре головного мозга.

Транквилизаторы – производные 1,4-бензодиазепина – занимают особое место среди применяемых в настоящее время психотропных средств. Их спектр фармакологического действия характеризуется значительной широтой и многообразием терапевтических эффектов, что способствует применению этих препаратов в различных областях медицины.

Для действия транквилизаторов характерно устранение чувства страха, напряжённости, беспокойства, тревоги. Нервное беспокойство является наиболее общим показанием для применения бензодиазепина.

Беспокойство – это неуловимый синдром, отображающий психофизиологический ответ, напоминающий страх, но несоответствующий реальности осознанной угрозы. Беспокойство представляет собой фазовое или эпизодическое рассторойство со множественными ослаблениями и обострениями. Некоторые пациенты испытывают преждевременное беспокойство, связанное со специфическими случаями в жизни, другие – спонтанное. Иногда беспокойство приобретает форму отдельных панических атак.

Невроз, вызванный беспокойством, являющийся наиболее общим показанием к применению бензодиазепинов, трудно поддаётся учёту эффктивности лечений этими препаратами. Обычно в качестве сравнения используют площебо либо барбитураты или мепробомат. Обычно 1,4-бензодиазепины по своему действию превосходят барбитурат. Однако нет точных данных о их превосходстве над большими транквилизаторами, трициклическими антидепрессантами или их комбинациями.

Депрессия часто сопутствует неврозным беспокойствам. У пациентов с невротической или реактивной депрессией можно достичь желаемого эффекта также при лечении бензодиазепинами. При более серьёзных случаях эндогенной депрессии в терапевтическом лечении наиболее полезно использование трициклических антидепрессантов или электрошоковой терапии. Бензодиазепины не играют значительной роли при лечении шизофрении.

Имеются сообщения о том, что диазепам способен вызывать у здоровых людей потерю памяти (амнезию). Это явление практически не поддаётся изучению на животных, поэтому исследовано на анестезированных больных. До сих пор, остаётся неясным, вызывает ли диазепам ретроградную амнезию или она связана только с успокаивающим действием препарата. Также непонятно, почему только внутривенное введение диазепама вызывает амнезию. Хлордиазепоксид и другие препараты 1,4-бенздиазепинового рода такого действия не оказывает.

Практически, все препараты бенздиазепинового ряда обладают противосудорожным действием и являются антагонистами коразола, кордиамина, стрихнина. Они эффективно предотвращают припадки, вызванные электрошоком или систематическим введением агентов. Существует мнение, что клоникотонические судороги при действии коразола соответствуют малым эпилептиформным припадкам (petit mal), а электросудорожные – большим (grand mal). Механизм противосудорожного действия бенздиазепинов не установлен. В результате исследований на экспериментальных животных предполагается изменение кинетики некоторых нейропередатчиков. Диазепам и фенилгидантоин имеют близкие молекулярные конфигурации и могут, по-видимому, взаимодействовать со сходными рецепторными участками.

Отмеченными особенностями противосудорожного действия транквилизаторов можно объяснить их эффективность в лечения ряда заболеваний. В частности, психомоторных, так при малых и больших эпилептиформных припадках. В некоторых случаях аналогичное действие достигается внутривенным введением хлордиазеноксида. Препараты обычно вводят через большую периферическую вену в дозе 5-10мг/мин до тех пор, пока активность припадка не уменьшается, либо их концентрация в крови пациента составит 0.5мг/кг. Возникающие при этом в клинике сердечно-сосудистые или респираторные депрессии не связаны с применяемым препаратом.

Пероральный приём диазепама пациентами с большим эпилептиформными припадками может использоваться только как профилактическое средство. Для устранения этих эпилептиформных припадков и спазм у детей рекомендуется принять внутрь нитрозепама и клонозепама.

Бенздиазепины, как и другие седативные или транквилизирующие средства, эффективны в подавлении алкогольных судорог. Более того, бенздиазепины не вызывают опасных последствий, свойственных фенотиазинам (припадки и гипотензия) и барбитуратам (респираторные депрессии). Особенно эффективны хлордиазепоксид, диазепам и оказепам, для которых пероральное или внутривенное введение пациентам наиболее благоприятное. Дозировка назначается и устанавливается врачами. При этом неоднократно отмечалось, что назначение фиксированных доз нерационально. При сильных алкогольных судорогах назначается 50-100мг диазепама и повторяется в течении 1 часа до наступления успокоения.

Большие дозы бензодиазепины вызывают центрогенное снижение тонуса скелетной мускулатуры и могут нарушать координацию движений. Миорелаксантный эффект сопровождается снижением температуры тела и понижением основного обмена. У здоровых и больных нейромышечными расстройствами людей миорелаксация может быть вызвана и обычными дозами бензодиазепина. Предполагается, что миорелаксантное действие связано не только с неспецифической депрессией ЦНС. Однако механизм проявления этого эффекта, также как и участок организма, ответственный за снижение тонуса скелетной мускулатуры при воздействии бензодиазепина, неизвестен. У некоторых экспериментальных животных бензодиазепины позволяют полисинантические рефлекторные пути значительно активны, чем моносинантические. Более того, миорелаксантное действие непосредственно связано и с ответственной реакцией на введённые вещества спинного мозга.

Исходя из противосудорожных и миорелаксантных свойств бензодиазепина, их с успехом используют при лечении таких миорелаксантных расстройств, как мозговой паралич, множественный склероз, паркинсонизм, черепомозговые и спиномозговые повреждения. У таких больных бензодиазепин вызывает частичное облегчение спазматического состояния. Однако дозы, принимаемые больными, сравнительно высоки и вызывают у многих из них чувство вялости и успокоения.

Диазепам приписывается для облегчения боли и спазм, вызванных растяжением спины, повреждением дисков и другие. Бенздиазепин в этом случае превосходит такие миорелаксантные средства, метокарбамол и хлормезапон.

В некоторых случаях осложнения и смертность при столбняке уменьшается, если бензодиазепин используется в качестве миорелаксантного средства. Диазепам обычно вводится внутривенно в очень больших дозах, (до 400мг в день в течении 50 суток). При местном столбняке, вызванного у крыс введением тетинотоксина, диазепам вызывает исчезновение фоновой электрической активности и снижает амплитуду, вызванную ею. При общем столбняке введение диазепама сопровождается миорелаксацией, снижением или исчезновением электрической активности в шейных или в межрёберных мышцах, диафрагме и мышцах интактной и столбнячной конечностях.

Наряду с транквилизирующим действием бензодиазепины оказывают отчётливое активирующее влияние на поведение животных, которое характеризуется усилением спонтанной двигательной активности, потенцированием стимулирующего поведения.

В урологической практики применяется дикамин хлоразенон, который в дозе 50-100г вводится с атропином (0.5мг) или атропином и пентазоцином (30-60мг). Больные после этого введения обычно спокойны и безразличны, но не засыпают.

При хирургических вмешательствах для премедикации в гинекологии и офтальмологии с успехом применяется флюнитразенам, лоразепам или комбинации смесей из различных бензодиазепинов.

Внутривенное введение бензодиазепина облегчает проведение бронхоскопии, лорингоскопии и эндоскопии желудочно-кишечного тракта.Обычно бензодиазепин вводится совместно с совместными анестетиками и наркотиками.

# Механизм биологической активности [6]

Биологическое действие 1,4-бензодиазепинов, как и других лекарственных средств определяется физико-химическим взаимодействием вещества со специфическими молекулярными компонентами в организме, называемыми рецепторами. Продолжительность и интенсивность действия лекарств определяется действующей концентрацией препарата в биофазе, то есть в той микросреде, где осуществляется непосредственный его контакт с рецептором. Уровень действующей концентрации находится в прямой зависимости от диффузии в плазме не всегда пропорционально интенсивности его действия, так как значительная часть его может взаимодействовать с белками крови. Такое взаимодействие имитирует нахождение соединения в кровяном русле и регулирует такие важные процессы, как метаболизм и распределение препарата в органах и тканях экспериментальных животных и человека. Только не связанный с белком препарат может взаимодействовать с рецептором.

Связывание лекарственных средств в плазме крови осуществляется преимущественно альбуминовой фракцией, составляющей 5% её состава . Наиболее изученными и часто применяемыми для исследований взаимодействия макромолекул с эндогенными и эндогенными веществами является бычий (БСА) и человеческий (ЧСА) сывороточные альбумины.

Молекула БСА образована из одной полепиптидной цепи с ассиметрией соответствующей элипсоиду, диаметром 40 и длиной 120А. Молекулярная масса этого белка составляет 66700 дальтон. Изоэлектрическая точка его находится в интервале 4.3-4.8 и зависит от метода её определения. Всего альбумин имеет 180 титруемых зарядов на молекулу, которые определяют его большую электрофоретическую подвижность и степень растворимости.

Молекулярная масса ЧСА несколько выше, чем у БСА и составляет 69000 дальтон. Изоэлектрическая точка его находится в интервале 4.3-4.8 (одинаковая). В состав ЧСА входят 20 аминокислот и 35-37 титруемых 8Н –групп. При рН 7.3 молекула альбумина несёт суммарный отрицательный заряд. Оба белка лабильны и их структура зависит от концентрации водородных ионов в среде и действия на них ультрафиолетового облучения, высоких температур и органических растворителей.

Взаимодействие между альбумином и лекарствами осуществляется за счёт действия межмолекулярных сил, которые проявляются в изменении некоторых физических и физико-химических свойств молекул, образующих комплекс. Величина энергии связи комплекса не превышает 8-10ккал/моль, что указывает на существование слабых связей между макромолекулами и лекарствами. К таким связям относятся водородные, гидрофобные и ионные.

Водородная связь образуется между полярными группами белка (-ОН, -NH и =NH) и неподелённой электронной парой электроотрицательных элементов (N,O,S,P) лекарств, если существуют достаточно благоприятные спирические условия. Это весьма прочная связь, поэтому для её возникновения не требуется тесного соприкосновения между белками и лекарственными веществами. Она возникает только в том случае, если участвующий в её образовании атом располагается на одной прямой с группой ОН или – NH и на определённом расстоянии от неё. Например, для связи О – Н … О такое расстояние должно быть равно 2.7А. Прочность водородной связи зависит от степени протонизаци атома водорода и донорных свойств атома лекарства.

Сывороточный альбумин и некоторые лекарственные средства, имеющие полярные группы, при взаимодействии образующие гидрофобные связи, которые обеспечивают создание комплекса, характеризующегося высокой стабильностью. При взаимодействии альбумина и лекарства гидрофобные связи начинают играть заметную роль в тех случаях, когда атомные массы пар реагирующих атомов достигают величин 12-16. При взаимодействии ароматических колец гидрофобная связь дополняется переносом электронов.

Это обусловлено тем, что в молекулах с двумя или более сопряжёнными двойными связями часть электронов оказывается делокализованной и образует π-электронное облако, охватывающее всю систему сопряжённых связей. В результате дальнейшей делокализации в π-электронном облаке может создаваться дефицитом π-электронов (нитробензол, пиридин) способы образовывать непрочные комплексы с молекулой, содержащей избыток π-электронов. В такой системе происходит почти такой же свободный обмен электронами, как между двумя конденсированными кольцами в одной и той же молекуле.

Ионные связи возникают между ионами, несущими разноимённые заряды. Наряду с ионными между атомами существует также взаимодействие за счёт короткодействующих сил, поэтому связь оказывается более прочной. Например, катионы всех атомов, за исключением четвертичных, образуют с атомами карбоновых кислот одновременно и водородные связи. Далее две молекулы могут быть связаны друг с другом ионными силами в одной точке и гидрофобными – в другой. При этом значительно возрастает прочность связи и время её существования.

Способность альбумина связывать лекарственные препараты за счёт образования тех или иных связей определяется химическими свойствами аминокислот и их расположением внутри макромолекулы. При рН 7.4 аминокислоты существуют в виде диполярных ионов и их заряды внутри таких молекул полностью разделены. Поэтому в плазме кислые и основные группы находятся в диссоциированном состоянии. В молекуле ЧСА имеется 120 катионных и 97 анионных групп. Молекула альбумина несёт суммарный отрицательный заряд, однако связывают белок предпочтительно анионы. Это означает, что катионные группы в нём гораздо более доступны.

# Методы получения

## 

## 1. Синтез клобазама

Синтезированы и исследованы 1R – 7-хлор-5-фенил 1Н-1,5-бензодиазепин-2,4 (3Н,5Н) дионы [I,R=Me(a,клобазам) и CD3(б) клобазам-d3], обладающие противосудорожным действием.

К раствору EtONa (из 0.11г Na) в 12мл абсолютного спирта прибавляют 1 = I (R=H норклобазам), перемешивают под N2, прибавляют 2.9г перегнанного над AgCD3 (99%-ная чистота), кипятят 7 часов, упаривают, остаток растирают с водой, трижды перекристаллизовывают из 95%-ного спирта и получают 0.34г Iб, Тпл. 182-4 .

Фармакологические испытания показали, что Ia и Iб проявляют почти одинаковою противосудорожную активность , но у Iб больше продолжительность действия . Бельгия. Dep of Pharmaceutical Chemistry and Technology, Lab of Medicinal Chemistry, Av.E Moumer 7340. B 1200.

## 

## 2. Метод получения лоразепама

Микробиологическое превращение бенздиазепинов. Greenspan, Ruellus, Hans. W., Alburn Harvey L . Microbiological modification of benzodiazepines. [American Home Products Corp. Inc .]. Пат. США, класс 195-51, (C12b, C07d), № 3453179, заявление 7.02.67, опубликовано 1.07.69.

Патентуется процесс микробиологического превращения диазепама и других производных бензодиазепина в присутствии некоторых штаммов грибов Pellicularia filamentosa в соединения, обладающие успокаивающим действием, а также являющихся промежуточными продуктами в синтезе фармакологически активных производных бенздиазнпина и хинозолина, которые находят применение в кинике в виде таблеток, желатиновых капсул, растворов и других лекарственных форм для перорального или парентерального употребления. Смытую с агара 5мл воды суспензию P. Filamentosa f. sp. Microsclerotia CBS переносят в 50мл питательной среды (ПС), содержащей в 1л воды в г: 5 кукурузного экстракта, 20 глюкозы и 20 пентона, инкубируют при 28° встряхиванием (250об/мин) 66 часов, 10% инокулята переносят в ПС того же состава, инкубируют 24 часа в тех же условиях, добавляют раствор 12.5мг диазепама в 0.5мл сп., по 5мл образца отбирают через 1,2,3 и 6 дней, подщёлочивают 2Н. NaOH до DH 10-11, добавляют по 1мл метилизобутилкетона и хроматографируют на бумаге в синтезе толуол-пропиленгликоль. Через 24 часа инкубации в испытуемых образцах обнаружены 7-хлор-1,3-дигидро-3-окси-1-метил-5-фенил-2Н-1, 4-бензодиазепинон-2 и 7-хлор-1,3дигидро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепинон-2.

С увеличением времени инкубации до 2-6 суток обнаруживается также 7-хлор-1,3дигидро-3-окси-5фенил-2Н-1,4-бензодиазепинон-2 и 6-хлор-4-фенил-1метил-2-(1Н)-хинозалинон. [11]

## 

## 3 . Метод получения производных бензодиазепина .

Морилма Хироаки, Ямамото Хшао, Инаба Сигео, Нагата Хидео. [Сумитомо Кагаку Когё Кабусики Кайся]. Японск. пат-,кл.16Е522, №223335, заявл. 24.10.66, опубл. 3.10.69.

Конденсацией (R-фенил)-(2-галоид-5R′-фенил-)-метилениминов с этилендиамином (I) получают 5-( R-фенил)-7- R′-2,3-дигидро-1Н-1,4бенздиазепины (R=H, низший алкил, низший алкоксил, ил NO2 и CF3) пригодные в качестве успокаивающих, снотворных, притивосудорожных и расслабляющих мускулатуру лекарственных веществ, 3.1г фенил-(2-хлорфенил)-метиленамина в 30мл PhNO2, Н5г I, 0.5г безводный (А3О)Cu и 4г безводный АсОК кипятят 15 часов, охлаждают, прибавляют 50мл воды, отгоняют с водой паром PhNO2, остаток извлекают эф. И получают 5-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин (II) , C15H14N2 , т. пл. 143-5°. Аналогично получают (дано вещество, т. пл. 6°): 7-хлор-II, 172-4; 7-нитро (II), 211-2 ; 7-трифторметил-II, 115-8; 7-метил-II, 130-2. [12]

## 4. Метод получения лоразепама

Получение 1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепинонов-2. McCaully Ronald I′. Process for the preparation of 1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ones [American Home Products Corp.]. Пат. США , кл. 260-293,6 (C07d , A 61 1), N 3446800, заявление 9.02.68. опубиковано 27.05.69.

Патентуется способ получения 7-R-1,3-дигидро-3-окси-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепинона-2 (I), обладающего успокаивающим действием при беспричинной тревоге, тоске. Раствор 3,4 моля 7-хлор-1,5-дигидро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепина-2 в 150мл гор. С6Н6 обрабатывают 3,68 моля N-бромсукцинимида и 50мг перекиси дибензоила, выдерживают 5,25 часа при 26°С и получают БГ (I), который растворяется в 4мл горячей воды и получают I, температура плавления 181-3°. [10]

**5.Получение альпразолама**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Синонимы: Алзолам, Золдак, Кассадан.  Т.пл.=227-230оС |

Стадия 1: Получение фторборат-2-бензоил-4-хлорбензолдиазония



Стадия 2: Получение 2-бензоил-4-хлорфенилэтилксантогената



Стадия 3: Получение 5-фенил-7-хлор-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепина гидрохлорида



Стадия 4: Получение 5-фенил-7-хлор-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепина



Стадия 5: Получение 5-фенил-7-хлор-2-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепина



Стадия 6: Получение 5-фенил-7-хлор-2-циан-3Н-1,4-бензодиазепина



Стадия 7: Получение субстанции альпразолама



**ТЕХНОЛОГИЯ**

К 450мл концентрированной серной кислоты прибавляют 1моль NaNO3 (10oC), нагревают при 80 oC, прибавляют раствор 200мл NaBF4 в 800мл воды и отделяют (2).

К р-ру 1,5 моля этилксантогената в 1,5 л воды прибавляют за 5минут (2) (75 oC), через 15 минут охлаждают, экстрагируют эфиром и из экстракта получают (3). В-во (3) прибавляют к р-ру 240г КОН в смеси 600мл воды с 600мл спирта, кипятят 15минут в присутствии 35г цинковой пыли, прибавляют 1л воды, фильтруют и к фильтрату прибавляют раствор 204г БГ бромэтиламина в 350мл воды (20 oC), через 15 минут экстрагируют CH2Cl2, экстракт подкисляют раствором HCl в МеОН, упаривают в вакууме, прибавляют 1л пиридина, кипятят 1ч, упаривают в вакууме, остаток растворяют в смеси CH2Cl2 с водой, органический слой подкислюяют спиртовым раствором HCl (газа). Разбавляют 300мл спирта, упаривают в вакууме и из остатка выделяют в-во (4) [1].

К смеси (4) прибавляем КОН и получаем (5). (от себя)

Смесь 300г MnO2 и 3л бензола кипятят 1 ч в приборе с насадкой «Дина-Старка», прибавляют 30г в-ва (5) и 85мл АсОН, кипятят 1ч, фильтруют, содержимое фильтрата промывают смесью CH2Cl2 – сп. (1:1), объединенный фильтрат промывают водным раствором Na2CO3 и водой, сушат и упаривают в вакууме, и получают в-во (6). К раствору маслянистого остатка в-ва (6) в 100мл ТГФ приливают раствор 19г КCN в 40мл воды, за 5 минут прибавляют раствор 22мл АсОН в 66мл МеОН и упаривают в вакууме. Остаток распределяют между водой и CH2Cl2, органический слой отделяют, экстрагируют 10% НCl, кислый экстракт подщелачивают водным раствором КОН и извлекают CH2Cl2. Вытяжку сушат, упаривают в вакууме и получают в-во(7). К р-ру 25г (7) в бензоле прибавляют 10г АсNH-NH2, кипятят 2 часа, отганяют бензол до конечного объема смеси 300мл и упаривают в вакууме, коричневую пасту растирают с эфиром, фильтруют, содержимое фильтрата промывают водой и эфиром и получают (8) Т.пл.=227-230оС.

6.Получение клобазама

|  |  |
| --- | --- |
|  | Синонимы: Фризиум.  Т.пл.=180-182оС |

Стадия 1: Получение N-фенил-N-(2-нитро-5-хлорфенил)-амина



Стадия 2: Получение амида ЭЭ N-фенил-N-(2-нитро-5-хлорфенил)-малоновой кислоты



Стадия 3: Получение амида ЭЭ N-фенил-N-(2-амино-5-хлорфенил)-малоновой кислоты



Стадия 4: Получение 7-хлор-5-фенил-1Н-1,5-бензодиазепина-2,4(3Н, 5Н)-диола



Стадия 5: Получение субстанции клобазама



**ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ**

При смешивании2,4-дихлор нитробензола и анилина получим (1)

Раствор 50г (1) и 35,5г хлорангидрида ЭЭ малоновой кислоты в 50 мл С6С6, кипятят 15 часов, промывают раствором NaHCO3, водой, упаривают в вакууме и получают 82% (2), т. пл. 83-5 oC (МеОН). Раствор последнего 52г (2) в МеОН гидрируют на Ni-Ренея при 20 oC и давлении 6 атм., фильтрируют, отганяют растворитель и получают 62% (3) т.пл. 108-9 oC. К раствору (3) в количестве 39 г.в 150 мл. МеОН при 20 oC добавляют 5мл. концентрированой HCl и 75мл. воды, и через 12 часов получают 60,5% (4) т. пл. 30-2 oC. К 5г. Раствора (4) в 250 мл. диоксана добавляют 1,5 гр. NaNH2, нагревают 3 часа при 60oC, вводят 5 гр.MeJ,натревают 6 часов при70 oC, добавляют МеОН и упаривают в вакууме, остаток растворяют в воде и экстрагируют СН2Cl2 3,2 г. (5).т.пл.=180-2 oC [3].

**7. Получение гидазепама**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Т.пл.=221 oC |

Стадия 1: Получение 7-бром-5- фенил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он



Стадия 2: Получение Na соли 7-бром-5- фенил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он



Стадия 3: Получение субстанции гидазепама



**ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ**

Из раствора 27 г. 5-бром-2-аминобензофенона (1) и 21г.хлоргидрата этилового эфира глицина (2) в 200мл. безводного пиридина при перемешивании в течении 12 ч. отгоняли 50 мл. пиридина. Одновременно добавляем к реакционной массе такое же количество пиридина. По окончании реакции пиридин отгоняют в вакууме при 40-50 oC. и к остатку прибавляют метиленхлорид и воду. Водный слой отделяют, подщелачивают и экстрагируют метиленхлоридом. Нерастворившуюся часть продукта отфильтровывают, промывают водой и сушат, а затем растворяют в кипящем бензоле. После охлаждения выпадают кристаллы вещества (4), которые присоединяем к основной массе продукта. Раствор вещества (4) в метиленхлориде промывают водой, сушат прокаленным сульфатом натрия и упаривают. Выход: (4) 14г. (65%),Т.пл.=221 oC (из этилацетата)[4].

После получения вещества (4), мы при помощи метилата натрия переводим его в вещество (5), а затем при помощи гидразид хлоруксусной кислоты получаем конечный продукт (6)

# Анализ ПРЕПАРАТОВ

## Методы анализа феназепама.

Работа выполнена на опытных и серийных образцах феназепама, синтезированных на опытном заводе Физико-химического института АН УССР. Всего изучено более 30 серий препарата.

Реакции идентификации. Согласно требованиям ГФХ и ОСТов для идентификации препаратов подбираются реакции, при помощи которых можно доказать функциональные группы изучаемого соединения и отличить его от других лекарственных средств, близких по химическому строению. Для идентификации феназепама мы разработали следующие реакции:

1) Реакция на блокированную ароматическую аминогруппу. Феназепам гидролизовали при кипячении с разведенной соляной кислотой. На образовавшийся ароматический амин проводили реакцию диазотирования с нитритом натрия. Соль диазония сочетали с резорцином в щелочной среде и получали азокраситель красного цвета. При использовании β-нафтола вместо резорцина получали азокраситель оранжевого цвета.

Реакция образования азокрасителя используется для идентификации лекарственных средств бенздиазепинового ряда. Так, Британская фармакопея в 1973г. рекомендует ее для идентификации нитразепама и хлордиазепоксида, но для получения азокрасителя применяется другой реагент — гидрохлорид N-(1-нафтил)-этилендиамина.

2) Флуоресцентная реакция. С концентрированными кислотами (серной, хлорной и др.) феназепам образует соли зеленовато-желтого цвета, которые в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм имеют яркую зеленую флуоресценцию. В связи с тем что феназепам практически не растворим в воде, реакцию с 57%-ным водным раствором хлорной кислоты мы проводили с раствором препарата в смеси хлороформа и 95%-ного спирта (1:1).

Структурные аналоги – (диазепам, нитразепам, медазепам) с указанными выше кислотами образуют соли, у которых в ультрафиолетовом свете флуоресценции иного цвета (зеленовато-голубая, голубая и голубовато-фиолетовая). Следовательно, реакцией с хлорной кислотой феназепам можно отличить от соединений, близких по химическому строению.

3) Специфическая реакция. При изучении физико-химических свойств феназепама мы обратили внимание на то, что при осторожном нагревании в сухой пробирке над пламенем горелки препарат плавится с образованием плава фиолетового или красно-фиолетового цвета.

Известно, что из многочисленного ассортимента лекарственных препаратов аналогичного цвета плавы образуются только при плавлении белого стрептоцида, сульгина и уросульфана. Поэтому было интересно изучить свойства плава феназепама и получить плавы соединений, близких по строению. Изучение показало, что плав феназепама имеет особенность: его окраска изменяется в зависимости от рН среды. Так, при добавлении раствора едкого натра красно-фиолетовая окраска раствора плава в 95%-ном спирте переходит в сине-фиолетовую, а при добавлении разведенной серной кислоты — в сине-зеленую, зеленую и желтую. По-видимому, при плавлении феназепама образуется соединение, имеющее свойства кислотно-основного индикатора.

У структурных аналогов феназепама (диазепама, нитразепама, медазепама) при плавлении образуются плавы преимущественно зеленого цвета и окраска спиртовых растворов этих плавов не изменяется в зависимости от рН среды.

Изложенное выше позволяет сделать вывод, что получение плава может быть использовано в качестве специфической реакции на феназепам, отличающей его от многих лекарственных средств, в том числе и от его структурных аналогов: диазепама, нитразепама и медазепама.

Методы определения примесей. Метод количественного определения. А. В. Богатский с сотрудниками изучил основные свойства бенздиазепинов и выявил, что группа С = N гетероциклической части молекулы сопряжена с кольцом бензола. Поэтому бенздиазепины являются слабыми основаниями, близкими по основности к пиридину и анилину. Феназепам как слабое основание не удается количественно определить ацидиметрическим методом в водной и спирто-водной средах. Нами разработана методика количественного определения феназепама путем неводного титрования 0,1-н. раствором хлорной кислоты в среде хлороформа и уксусного ангидрида (1:1). В качестве индикатора мы использовали кристаллический фиолетовый.

В уксусном ангидриде феназепам не растворяется, поэтому для его растворения использовали хлороформ. Кроме того, в присутствии хлороформа улучшается титрование. Как апротонный растворитель он уменьшает ионное произведение среды. Правильность перехода окраски индикатора в эквивалентной точке подтверждена потенциометрическим титрованием с применением хлорсеребряного и стеклянного электродов. Хлорсеребряный электрод заполняли 0,1-н. раствором перхлората лития в ледяной уксусной кислоте. Скачок потенциала совпадал с переходом окраски индикатора в желтый цвет.

Анализируемые образцы феназепама имели содержание не ниже 99%.

При помощи приведенных выше методов анализа мы установили, что феназепам устойчив при хранении в условиях комнатной температуры в защищенном от света месте в течение двух лет (срок наблюдения)[10].

По анализам проведенным с феназепамом, мы можем предположить что они подходят и к альпразоламу, гидазепаму, клобазаму и тофизопаму.

## 

## Анализ оксазепама. [12]

Оксазепам содержит не меньше 98,5% и не больше 101,0% 7-хлор-3-гидрокси-5-фенил-2,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она, в пересчете на сухое вещество.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень мало растворимый в воде , растворим в 96% спирте и метиленхлориде.

**Идентификация:**

А. Растворы готовят в защищенном от яркого света месте и измеряют оптическое поглощение растворов сразу после приготовления.

10мг субстанции растворяют в 96% спирте и доводят объём раствора тем самым растворителем до 100,0мл. 10,0мл полученного раствора доводят 96% спиртом до объёма 50,0мл.(раствор А). 10мл раствора А доводят 96% спиртом до объёма 100,мл (раствор В). Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора А в области от 300нм до 350нм должен иметь два максимума по длине волн 316нм. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора В в области от 220нм до 250нм должен иметь два максимума по длине волн 229нм. Удельный показатель поглощения в максимуме по длине волны 229нм должен быть приблизительно 1220 до 1300.

В. Инфрокрасный спектр поглощения субстанции, полученной в дисках должен соответствовать спектру ФСЗ оксазепема.

С. Хроматограммы полученные при испытании «Сопровождающие примеси» пересматривают в УФ-свете при длине волны 254нм. На хроматограмме испытуемого раствора (б) должно проявляться основное пятно на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответственное ему по размеру.

Д. Около 20мг субстанции растворяют в смеси 5мл кислоты хлористоводородной и 10мл воды. Кипятят на протяжении 5 минут и охлождают. К полученному раствору добавляют 2мл раствора 1г/л натрия нитрита и выдерживают на протяжении 1 минуты. Добавляют 1мл раствора 5г/л сульфаминовой кислоты, перемешивают выдерживают на протяжении 1 минуты и добавляют 1мл раствора 1г/л нафтилендиамина дигидрохлорида, раствор окрашивается в красный цвет.

**Испытание на чистоту:**

**Сопровождающиеся примеси.**

Испытание проводят в защищенном от яркого света месте. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии, используя как тонкий слой подхожий силикагель с флуоресцентным индикатором с оптимальной интенсивностью поглощения по длине волны 254нм. Перед использованием пластинку промывают метанолом. Когда фронт растворителя пройдёт 17см от линии старта, пластинку вытягивают из камеры и сушат на воздухе, потом при температуре от 100 до 105°С на протяжении 30 минут.

Испытываемый раствор. (а) 50 мг субстанции растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же самым раствором до 10мл.

Испытываемый раствор. (б) 2 мл испытуемого раствора (а) доводят ацетоном до объёма 10мл.

Раствор сравнения. (а) 10мг ФСЗ оксазепама растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же самым растворителем до 10,мл..

Раствор сравнения. (б) 10мг ФСЗ оксазепама и 10мг ФСЗ бромазепама растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же самым растворителем до 10,мл..

Раствор сравнения.(с) 1мл раствора сравнения (б) доводят ацетоном до объёма 100мл.

Раствор сравнения.(д) 5мл раствора сравнения (с) доводят ацетоном до объёма 100мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 100мкл (100мкг) испытуемого раствора (а), 20мкл (20мкг) испытуемого раствора (б), 20мкл (20мкг) раствора сравнения (а) и 20мкл (20мкг оксазепама и 20мкг бромазепама) раствора сравнения (б), 20мкл (0,2мкг) раствора сравнения (с), 20мкл (0,1мкг) раствора сравнения (д). Пластинку помещают в камеру с смесью растворителей объемов метанол – метиленхлорид. Когда фронт растворителей пройдёт 15см от линии старта, пластинку вытягивают из камеры, сушат на воздухе и пересматривают в УФ-свете по длине волны 254нм.

На хроматограме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивней пятна на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,2%), и только одно пятно может быть интенсивней, чем пятно на хроматограмме раствора сравнения (д) (0,1%).

Результаты анализа являются вероятными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) проявляются два чётко разделённых пятна.

Потеря массы при высушивании. Не более 0,5% 1,000г субстанции сушат при температуре от 100°С до 125°С при остаточном давлении не больше 0,7кПа.

Сульфатная зола. Не больше 0,1%. Определение проводят с 1,0г субстанции.

**Количественное определение:**

250г субстанции растворяют в смеси 10мл ледяной уксусной кислоты и 90мл уксусного ангидрида и титруют 0,1М раствором кислоты хлорной потенциометрически.

1мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 28,67мг С15Н11ClN2O2

Хранение. В плотно укупоренном контейнере, в защищенном от света месте.

## Анализ мепротана и его лекарственных форм. [13]

Описание: белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом.

Растворимость: мало растворим в воде и эфире, легко растворим в 95% спирте и ацетоне.

Подлинность: 1. 0,1г препарата помещают в пробирку, прибавляют 3мл раствора едкого натрия и кипятят. Выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

2. К 0,2г препарата прибавляют 5мл разведенной серной кислоты нагревают на сетке и выделяющийся газ пропускают через известковую воду, появляется муть.

3. 0,5г препарата помещают в небольшой стакан, прибавляют 1мл уксусного ангидрида и 1 каплю концентрированной серной кислоты. Выдерживают раствор при помешивании 15 минут, а затем постепенно выливают в 50мл воды при сильном помешивании. Оставляют стоять при охлаждении льдом 1 час, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до отсутствия запаха уксусной кислоты и сушат при 95°С 2 часа. Температура плавления осадка 123-125°С.

Температура плавления: 103-107°С (препарат предварительно сушат в вакуум-эксикаторе или при 60°С).

Кислотность и щелочность: К 0,6г препарата прибавляют 12мл свежепрокипяченой и охлажденной воды, хорошо встряхивают и фильтруют. К 10мл фильтрата прибавляют 1 каплю раствора метилового красного. Окраска раствора должна изменится от прибавления не более 0,1мл 0,05н. раствора едкого натрия или соляной кислоты.

Хлориды: к 0,5г препарата прибавляют 25мл воды, хорошо встряхивают и фильтруют. 10мл полученного фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты: 10мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Сульфатная зола и тяжелые металлы: сульфатная зола из 0,5г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Мышьяк: 0,25г препарата должны выдерживать испытание на мышьяк (не более 0,0002% в препарате).

Количественное определение: Около 0,1г препарата (точная навеска) помещают в колбу Кьельдаля емкостью 250мл и далее определяют наличие азота. Хранение: список Б в хорошо укупоренной таре.

1мл 0,1н. раствора соляной кислоты соответствует 0,01091г С9Н18N2O4, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Высшая разовая доза внутрь 0,8г. Высшая суточная доза внутрь 3,0г.

Таблетки мепротана 0,2г или 0,4г.

Состав на одну таблетку:

Мепротана0,2г или 0,4г

Вспомогательных веществ…..до получения табл. весом 0,3г или 0,6г

Описание: таблетки белого цвета.

Подлинность: 0,1г. порошка растертых таблеток дает первую реакцию подлинности из статьи.

0,2г порошка растирают встряхивают в течении 1 мин с 10мл безводного хлороформа и фильтруют. Фильтрат выпаривают на кипящей водяной бане досуха. Остаток промывают 10 мл эфира. Температура плавления остатка 102-106°С.

Количественное определение: В порошке растертых таблеток в количестве около 0,1г (точная навеска) проводят определение азота.

1мл 0,05н. р-ра соляной кислоты соответственно 0,005456г С9Н18N2O4 которого соответственно должно быть 0,190-0,210г или 0,380–0,420г считая на средний вес одной таблетки.

## Разделение слабых транквилизаторов бенздиазепинового ряда методом хроматографии в тонком слое с обращенными фазами [14]

Метод ТСХ с обращенными фазами применяется для разделения 12 лекарственных препаратов бенздиазепина (ПБД) (бензодиазепин, медазепам, хлордиазепксид, этазолам, триазолам, хлоксозозолам, флюразепам, диазепам, хлордиазепам, ниметазепам, лоразепам, нитрозепам).

В качестве НФ применяют силанизированные СГ 60F254–диметилсилил СГ (I) и октадецилсилил – СГ (II).

Наносят растворы ПБД и МеОН и проявляют смесь МеОН-Н2О (2:1) для (I) и МеОН-Н2О-NН4ОН для (II).

Открывают ПДБ по гашению флуорисценции (Фл) при 254нм и последующим действием паров йода или опрыскиванием 10%-ным раствором H2SO4, последующим нагреванием при 110ºС в течении 10 минут и облучением УФ-светом при 365нм ОМ 0,03-0,1мкг. Приведены величины Rf, ОМ и окраски Фл для ПБД.

# Таблица всех препаратов

| № п/п | Структурная формула | Название, синонимы | Систематическое название | анализ | получение |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 |  | Хлозепид, нанотон, хлордиазоноксид, элепиум, ansiacal, chlordiazepoxidum, chlordiazepoxide, pekadil, droxol, lixin, napoton, novosed, vianzin. | 7-хлор-2-метил-амино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепина-4-окись |  |  |
| 2 |  | Сибазон, анаурин, бенседин, диазепам, реланиум, седуксен, ansidin, aposepam, atilen, bensedin, diapam, diazepam, eridan, seduxen, valium, vival. | 7-хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1н-1,4-бензодиазепин-2-он |  |  |
| 3 |  | Феназепам, fenazepam. | 7-бром-5-(ортохлорфенил)-2,3-дигидро-1н-1,4-бензодиазепин-2-он |  |  |
| 4 |  | Нозепам, газепам, адумбран, oxazepam, praxiten, pcicopax, serenal, tazepam. | 7-хлор-2,3-дигидро-3-окси-5-фенил-1н-бензодиазепин-2-он |  |  |
| 5 |  | Лоразепам, ативан, тавор, ansilor, ativan, kalmalin, lorax, lorenin, sidenar, tavor, trapax. | 7-хлор-5-(ортохлорфенил)-2,3-дигидро-3-окси-1н-1,4-бензодиазепин-2-он |  |  |
| 6 |  | Мезапам, нобриум, рудотель, ansilan, anxitol, benson, emopan, enobrin, medaurin, melmazepam, nivelton, pasital, rudotel. | 7-хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1н-1,4-бензодиазепин |  |  |
| 7 |  | гидазепам | 7-бром-1-(гидразинокарбонил) метил-5-фенил-1,2-дигидро-3н-1,4-бензодиазепина-2-он |  |  |
| 8 |  | Хлобазам, фризиум, castilium, frisin, frisium, madinol, sentil, urbanil. | 7-хлор-1-метил-5-фенил-1н-1,5-бнзодиазепин-2,4 (3н,5н)-дион |  |  |
| 9 |  | Альпразолам, альпракс, ксапакс, нейрол, alprax, neurol, prinax, restil, solanax, tafil, xanax, xanor. | 8-хлор-1-метил-6-фенил-4н [1,2,4]-триазоло[4,3а] [1,4]-бензо- диазепин |  |  |
| 10 |  | Мепротан, мепробамат, andaxin, biobamate, gadexul, mepavlon, meprobamatum, meproban, miltown, restenil | Дикарбамат 2-метил-2-пропилпропандиола-1,3 |  |  |
| 11 |  | Амизил, бенактизин, actozine, anutaron, benactina, benactyzimum, cafron, lucidil, nervatil, parazan, tranguiline. | 2-диэтиламино-этилового эфира близиловой кислоты гидрохлорид |  |  |
| 12 |  | Аминазин, kiberual, medaphen, pledomazine, promazil | Гидрохлорид 10-(3-диметиламино-пропанил)-2-хлорфенотиазина |  |  |
| 13 |  | Метеразин, capazine, comprazine | Дитимат 10-[3-(1-метил-4׳-пиперазинил) пропил]-2-хлорфенотиазин |  |  |
| 14 |  | Этаперазин, perphenazine, trilafon | Дигидрохлорид 10-[-3-[4-(2-оксиэтил)- пиперазинил]- пропил]-2-хлор-фенотиазина |  |  |
| 15 |  | Оксилидин, benzoclidine, hydrochloridune. | 3-бензоил-силинуклидина гидрохлорид |  |  |
| 16 |  | Мебикар | 2,4,6,8-тетраметил, 2,4,6,8-тетраазо-бицикло(3,3,0) октандион-3,7 |  |  |
| 17 |  | Триоксазин, триметозин, sedoxazin, trimetizinum, trimetizim. | 4-(3,4,5-триметоксибензоил)-морфолин, или N-(3,4,5-триметоксибензоил)-тетрагидро-1,4-оксазин |  |  |
| 18 |  | Грандаксин, tofizopam, tofizopanum. | 1-(3,4-диметоксифенил)-4-метил-5-этил-7,8-диметокси-5н-2,3-бензодиазе-пин |  |  | |

# Литература

1. А.В. Богатский, С.А. Андронати, Н.Я. Головенко «Транквилизаторы», К.-1980г.
2. В.В. Закусов «Фармакология», М.-1966г.
3. М.Д. Машковсий «Лекарственные средства», М.-1993г.
4. М.Д. Машковский «Лекарства ХХ века», М.-1998г., стр.116.
5. А.Г. Шантуров «Врач-больной-лекарство», К.-1986г.
6. С.Н. Орехов «Транквилизаторы»//Мед.сестра, 1989г., стр.40-44.
7. М.В. Игнатьев «Транквилизирующие медикаментозные средства» // Фельдшер и акушерка 1989г. стр.46.
8. Р.Ж. 12Н717П, 1970г.

11. Р.Ж. 12Н716, 1970г.

12.Р.Ж. 16Н492, 1970г.

1. Способ получения полупродуктов синтеза 1,4 – бензодиазепинов. Reeder Earl, Sternbach Leo Henryk. Process for prodycink certain intermediates for 1,4 – benzodiazepins. [Hoffman – La Roche Inc.]. Пат. США. кл. 260 – 2948, (с 07 с 87/28, с 07 d31/50), w3530139, заявл.22. 11.67, опубл. 22. 09. 70. РЖХ 11Н408П. 1973 г.
2. Способ получения триазолобензодиазепинов Coffen David Lewelyn, Eryer Rodney Ian. Process for preparing triazolobenzodiazpines. [Hoffman – La Roche Inc.] Патент США кл. 260 – 308 R, (c 07 d53/06), w3849434, заявление 27.07.73, опубл. 19. 11. 74. РЖХ 190189П 1975 г.
3. Способ получения новых 5–фенил–1Н–1,5 бензодиазепинов–2,4. Hauptman Karl Heinz, Weber Karl Heinz, Zeile Jarl. Sposob wytwarzania nowych 5–fenylo–1H–1,5 benzodiazepino–dianow–2,4. [C.H.Behringer Sohn, Ingelheim n/Renem]. Пат. ПНР, кл. 10/01 (с 07 d53/04), w67972, заявление 7.02.68, опубл. 31.10.73. РЖХ 1О143П 1974 г.
4. 29. Фармакопея Украины.- Киев 2002г- 450с.
5. Государственная Фармакопея СССР Х выпуск – М.:Медицина,1990.-630с
6. Okumura T., Nadaoka T. «Бунсеки кагаку, Bunseki kagadoku», 1979, 28, №10, 84-87. РЖ Химия 1980г 6Г201

# Словарь терминов

|  |  |
| --- | --- |
| γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) | медиатор торможения в центральной нервной системе. |
| Антагонизм | взаимодействие лекарственных средств, приводящее к ослаблению или исчезновению части или всех фармакологических свойств одного или нескольких лекарственных средств. |
| Антидепрессанты | средства, купирующие уменьшающие явление психической депрессии, сопровождающиеся улучшения общего психического состояния. |
| Ларгактил | (синоним аминазина)- препарат группы нейролептиков. |
| Мутагенность | токсичность, характеризующая способность вещества вызывать изменения генетического кода. |
| Нейролептик | (от греч neuros-нерв,leptos-нежный, тонкий)- препарат устраняющий продуктивную симптоматику психозов (бред, галлюцинации ) и задерживает их дальнейшее развитие. |
| Психофармакология | (от греч. psyche – душа, дух, сознание; pharmakon – лекарство и logos - учение) – это раздел фармакологии, посвященный изучению влияния лекарственных веществ на высшую нервную деятельность и применению в психиатрии так называемых психотропных веществ, влияющих на высшие отделы и функции центральной нервной системы. |
| Седативные средства | лекарственный препарат, нормализующий психическую и эмоциональную деятельность больных, у которых преобладают процессы возбуждения. |
| Транквилизатор | лекарственный препарат, нормализующий психическую и эмоциональную деятельность больных, у которых преобладают процессы возбуждения. |