

Sedativa a hypnotika

Jaromír Sova

Bakalářská práce
2011

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav inženýrství polymerů

akademický rok: 2010/2011

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jaromír SOVA**

Osobní číslo: **T08399**

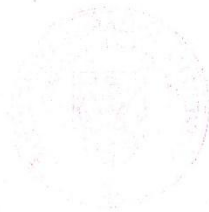
Studijní program: **B 2808 Chemie a technologie materiálů**

Studijní obor: **Chemie a technologie materiálů**

Téma práce: **Sedativa a hypnotika**

Zásady pro vypracování:

1. Provedte literární průzkum na dané téma bakalářské práce podle pokynů vedoucího práce.
2. Sestavte osnovu bakalářské práce dle pravidel UTB ve Zlíně.
3. Výsledky literárního průzkumu sestavte do konečné formy bakalářské práce dle pravidel UTB ve Zlíně.



Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

- 1.Farmakochemie. František Hampl, Jaroslav Paleček. 1.vyd. Praha : Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2002. ISBN 80-7080-495-5.
- 2.Farmakochemie. František Hampl, Stanislav Rádl, Jaroslav Paleček. 2.rozš.vyd. Praha : Vydavatelství VŠCHT, 2007. ISBN 978-80-7080-5.
- 3.Základní a aplikovaná farmakologie. Dagmar Lincová, Hassan Farghali et.al. 2.dopl. a přeprac. vyd. Praha : Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-373-0.
- 4.Výzkum a vývoj léčiv. Miroslav Kuchař. 1.vyd. Praha : Vydavatelství VŠCHT, 2008. ISBN 978-80-7080-677-7.
- 5.Primární prameny dle dispozic vedoucího práce.
- 6.Databáze dostupné na síti UTB ve Zlíně.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Michal Kovář**
Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **11. února 2011**

Termín odevzdání bakalářské práce: **30. května 2011**

Ve Zlíně dne 11. února 2011



doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan



doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: Sova Jaromír

Obor: CHTM

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 23.5.2011

.....


¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacího zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Tato práce se zabývá léčivý ze skupiny sedativa a hypnotika s důrazem na jejich chemickou syntézu. Práce také popisuje současný stav v používání jednotlivých látek z této skupiny v klinické praxi v ČR.

Klíčová slova: sedativa a hypnotika, ATC skupina N05C.

ABSTRACT

This work deals with a group of drugs and sedatives, hypnotics, with emphasis on their chemical synthesis. The thesis also describes the current status in the use of substances of this group in clinical practice in the country.

Keywords: sedatives and hypnotics, ATC group N05C.

Děkuji ing. Michalu Kovářovi za jeho čas a za jeho pomoc.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD	9
1 ÚVOD DO CHEMIE LÉČIV NERVOVÉHO SYSTÉMU	10
1.1 ZÁKLADNÍ POJMY	10
1.2 LÉČIVA NERVOVÉHO SYSTÉMU - ROZDĚLENÍ LÉČIV	11
1.3 NERVOVÝ SIGNÁL.....	14
2 SEDATIVA A HYPNOTIKA – LÉČIVA ZE SKUPINY N05C	20
2.1 SEDATIVA A HYPNOTIKA PRVNÍ GENERACE.....	20
2.1.1 Karbamáty	20
2.1.2 Alifatické acylmočoviny (alifatické ureidy).....	21
2.1.3 Klomethiazol	22
2.1.4 Barbituráty.....	22
2.2 SEDATIVA A HYPNOTIKA DRUHÉ GENERACE-BENZODIAZEPINY	26
2.3 SEDATIVA A HYPNOTIKA TŘETÍ GENERACE	34
2.4 AGONISTÉ MELATONINOVÝCH RECEPTORŮ.....	38
3 PŘEHLED REGISTROVANÝCH SEDATIV A HYPNOTIK	42
3.1 SPOTŘEBA SEDATIV A HYPNOTIK	45
ZÁVĚR	46
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	48
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	51
SEZNAM OBRÁZKŮ	52
SEZNAM TABULEK	53

ÚVOD

Mojí snahou bylo popsat alespoň část, alespoň jednu skupinu léčivých látek, a to především z pohledu chemické syntézy. Popsat tuto skupinu tak, aby bylo snadné určit jakou aktivní farmaceutickou substanci (aktivní látku) toto léčivo obsahuje, a především pak, jakým způsobem je možné tuto aktivní látku vyrobit. Některé látky již nejsou v dnešní terapeutické praxi používány a patří mezi léčiva historická. Mou prvotní snahou tak bylo, důsledně popsat ta léčiva, která jsou v ČR v dnešní době registrována pro terapeutické účely.

Tato práce obsahuje všechna Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) v současnosti v ČR registrovaná léčiva ze skupiny N05C (sedativa a hypnotika), identifikuje aktivní farmaceutickou substanci, kterou léčivo obsahuje a popisuje její možnou chemickou syntézu.

1 ÚVOD DO CHEMIE LÉČIV NERVOVÉHO SYSTÉMU

1.1 Základní pojmy

Sedativa (z latinského *sedare* = utišiti) jsou léčiva, která uklidňují podrážděnou centrální nervovou soustavu.

Hypnotika (z latinského *hypnos* = spánek) způsobují hlubší útlum centrální nervové soustavy a vyvolávají stav podobný přirozenému spánku.

Léčivo, farmakum (angl. drug – léčivo) je látka (substance), která svými chemickými nebo fyzikálními účinky vyvolává příznivé změny biologických funkcí organismu. Ve většině případů jsou účinky léčiva vyvolány působením léčiva na specifické molekuly organismu, označované jako **receptory**, které mají v biologických systémech regulační úlohu. V některých případech mohou ovšem léčiva vyvolat účinek i mechanismy nereceptorovými. Látky mohou být syntetizovány uvnitř organismu (např. hormony, neurotransmitery, autakoidy, cytokiny) nebo mohou být chemicky připraveny nebo syntetizovány mimo organismus.

Farmakologie je věda o léčivech, věda, která se zabývá studiem interakcí uskutečňovaných chemickými nebo fyzikálními procesy mezi chemickými látkami a živými organismy, jejichž důsledkem je modulace tělesných pochodů. Tyto látky mohou být podávány k dosažení příznivého terapeutického účinku na určité procesy u nemocných a také z důvodů preventivních a diagnostických. Dalším důvodem podání těchto látek mohou být jejich toxické účinky na některé regulační procesy v mikrobech a parazitech u infikovaných nemocných. Oborem farmakologie, která se zabývá nežádoucími účinky na živý organismus, je **toxikologie**. Toxikologie je věda o jedech.

Léčivá (aktivní, účinná, farmaceutická) **látka** (substance) je látka přírodního nebo syntetického původu s příznivým farmakologickým či imunologickým účinkem nebo látka příznivě ovlivňující metabolismus. Tedy látka vyvolávající příznivé biologické změny v živém organismu. Ve farmaceutické literatuře a zejména ve firemní a registrační literatuře se často používá zkratka **API** (Active Pharmaceutical Ingredient).

Léčivý přípravek je produkt získaný technologickým zpracováním léčivých (aktivních, účinných, farmaceutických) látek (substancí), které jsou nositeli léčivých vlastností a dalších (pomocných látek) do příslušné lékové formy. Humánní léčivý přípravek je určen k podání lidem, veterinární léčivý přípravek k podání zvířatům.

Pomocné látky jsou složky léčivých přípravků bez vlastního léčebného účinku. Tyto látky umožňují a usnadňují výrobu, uchovávání a aplikaci léčivých přípravků. Mohou též příznivě ovlivňovat farmakokinetické vlastnosti přítomných API.

Galenikum je léčivo připravené jednoduchými, většinou fyzikálními procesy a postupy (extrakce, míchání, rozpouštění, zahušťování) z přírodních materiálů.

Z hlediska původu se léčivo označuje jako **originální léčivo** nebo **generikum**. Originální léčivo je výsledkem dlouholetého výzkumu, vývoje a registrace inovativních farmaceutických společností. Pro originální léčivo platí až dvacetiletá patentová ochrana daná mezinárodními smlouvami. Až po vypršení patentové ochrany je léčivo „volné“ a mohou jej vyrábět i další farmaceutické firmy. Tyto kopie, které musí být svým složením naprosto shodné s originálem, se pak označují jako generické léčivo.

1.2 Léčiva nervového systému - rozdělení léčiv

Centrální nervový systém (CNS) je část nervové soustavy zahrnující mozek a část míchy. CNS zajišťuje neurony přenos signálů z periferního nervového systému do CNS, kde jsou zpracovány a mozek pak vydává povely k řízení motorických, sensorických, emočních a intelektuálních funkcí. Slouží tedy jako centrum smyslového vnímání, jehož prostřednictvím organismus komunikuje s okolím. Je také centrem paměti, myšlení, centrem vytváření emocí a nálady. CNS tak tvoří individualitu jedince. Léčiva, která CNS ovlivňují lze rozdělit podle svého účinku do několika skupin:

- **anestetika**
- **sedativa a hypnotika**
- **psychofarmaka**
- **antiepileptika**
- **antiparkinsonika**
- **antimigrenika**

Podobné rozdělení existuje téměř ve všech učebnicích farmakologie. Rozdíly, které existují v klasifikaci a zařazení léčiv do jednotlivých skupin, jsou dány tím, že neexistují ostré a jednoznačné hranice mezi jednotlivými léčivy (např. sedativa, hypnotika a anxiolytika). Léčivo tak může být zařazeno do více terapeutických skupin.

Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv (ATC-klasifikace) je mezinárodní systém třídění léčiv. Léčiva jsou tříděna do skupin podle účinků na jednotlivé orgány, farmakologického působení a chemické struktury. Na základě toho je jim přidělen jedinečný sedmimístný kód, který každé léčivo jednoznačně identifikuje. Pro skupinu léčiv sedativa a hypnotika, popisovaných v této práci, je pak odlišné rozdělení dle ATC-klasifikace a předchozího uvedeného rozdělení. Dle ATC-klasifikace jsou sedativa a hypnotika spolu s psychofarmaky řazena do společné skupiny označené jako psycholeptika.

- První úroveň se značí jedním písmenem a odpovídá příslušné anatomické soustavě, na niž léčiva působí:

A: Trávicí trakt a metabolismus

B: Krev a krevtovorné orgány

C: Kardiovaskulární systém

D: Dermatologika

G: Urogenitální trakt a pohlavní hormony

H: Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulinů

J: Antiinfektiva pro systémovou aplikaci

L: Cytostatika a imunomodulační léčiva

M: Muskuloskeletární systém

N: Nervový systém →

P: Antiparazitika, insekticidy a repelenty

Q: Veterinární přípravky

R: Respirační systém

S: Smyslové orgány

V: Různé přípravky

- Druhá úroveň vyjadřuje hlavní terapeutickou skupinu a označuje se dvěma číslicemi:

N01: Anestetika

N02: Analgetika

N03: Antiepileptika

N04: Antiparkinsonika

N05: Psycholeptika →

N06: Psychoanaleptika

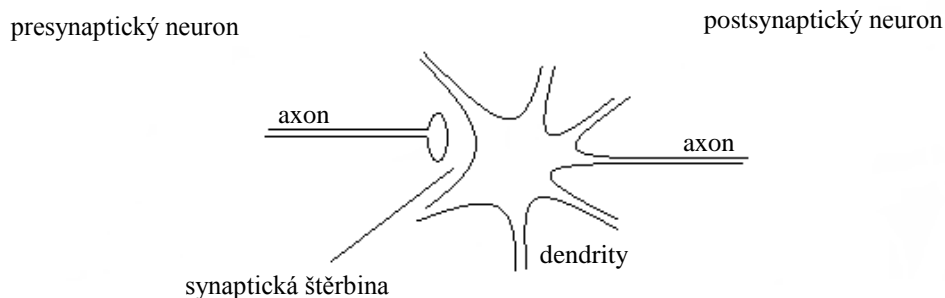
N07: Jiná léčiva nervového systému

- Další úroveň vyjadřuje terapeuticko-farmakologické podskupiny, které se označují dalšími dvěma písmeny:
 - N05A: Neuroleptika (dle prvního uvedeného rozdělení patří do psychofarmak)
 - N05AA: Fenothiaziny s alifatickým postranním řetězcem
 - N05AB: Fenothiaziny s piperazinovým jádrem
 - N05AC: Fenothiaziny s piperidinovým jádrem
 - N05AD: Deriváty butyrofenonu
 - N05AE: Indolové deriváty
 - N05AF: Deriváty thioxanthenu
 - N05AG: Deriváty difenylbutylpiperidinu
 - N05AH: Diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny
 - N05AL: Benzamidy
 - N05AN: Lithium
 - N05AX: Jiná antipsychotika
 - N05B: Anxiolytika (dle prvního uvedeného rozdělení patří do psychofarmak)
 - N05BA: Benzodiazepinové deriváty
 - N05BB: Deriváty difenylmethanu
 - N05BC: Karbamáty
 - N05BD: Deriváty dibenzo-bicyklo-oktadienu
 - N05BE: Deriváty azaspirodekandedionu
 - N05BX: Jiná anxiolytika
 - **N05C: Sedativa a hypnotika**
 - N05CA: Barbituráty, samotné
 - N05CB: Barbituráty, kombinace
 - N05CC: Aldehydy a deriváty
 - N05CD: Benzodiazepinové deriváty
 - N05CE: Deriváty piperidindionu
 - N05CF: Léčiva podobná benzodiazepinům
 - N05CH: Agonisté melatoninových receptorů
 - N05CM: Jiná hypnotika a sedativa
 - N05CX: Hypnotika a sedativa v kombinaci, kromě barbiturátů

Poslední úroveň odpovídá konkrétní účinné látce (nebo kombinaci) a je označena dvěma číslicemi. [1]

1.3 Nervový signál

Nervový systém je tvořen nervovými buňkami (neurony). Neurony se skládají z těla obsahujícího jádro a ostatní buněčné organely. Dále z axonu, který slouží k vedení nervových impulzů v podobě elektrických akčních potenciálů a dendritů, které vzájemně neurony spojují a zajišťují také zpětné vedení impulzů k buněčnému tělu. Komunikace mezi neurony je umožněna vzájemnými kontakty neuronů v místech nazývaných **synapse**. Neurony se však v synapsi nedotýkají a zůstává mezi nimi nepatrná štěrbiná – **synaptická štěrbiná**. Jednotlivý neuron může být funkčně napojen až na 1000 dalších nervových buněk a využívat k tomu 1000-100000 synapsí.

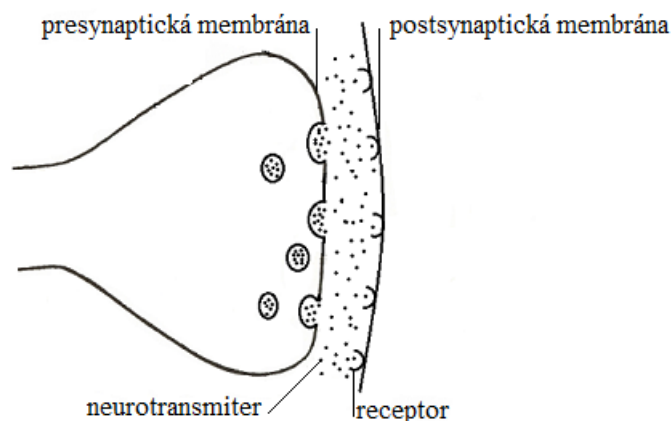


Obr. 1: Schematické znázornění spojení neuronů

Nervový signál v podobě elektrického impulzu je veden od centrální části neuronu (soma) ke konci axonu a v synapsích dochází k přenosu signálu z jednoho neuronu na druhý. Buněčné stěny protilehlých neuronů tvořené fosfolipidovou membránou představují bariéru bránící volné difuzi iontů z intracelulárního do extracelulárního prostoru a naopak. Rozdíl mezi koncentrací (resp. aktivitou) iontů uvnitř a vně membrány způsobuje existenci elektrického napětí mezi oběma povrchy membrány. Pouze však v menším množství nervových synapsí je přenos signálu z jednoho neuronu na druhý přes synaptickou štěrbinu možný elektrickým přenosem. V naprosté většině synapsí je přenos vzruchu přes synaptickou štěr-

binu z presynaptické nervové buňky na postsynaptickou buňku zprostředkován chemicky. Přenos signálu je tedy závislý na uvolnění specifické chemické látky (ligandu) nazvaného **neurotransmitter** (neuropřenašeč) z presynaptické nervové buňky. Tato látka difunduje synaptickou štěrbinou k postsynaptické nervové buňce, kde se naváže na místa v buněčné membráně, která jsou tvořena specifickými molekulami nazývanými **receptory**.

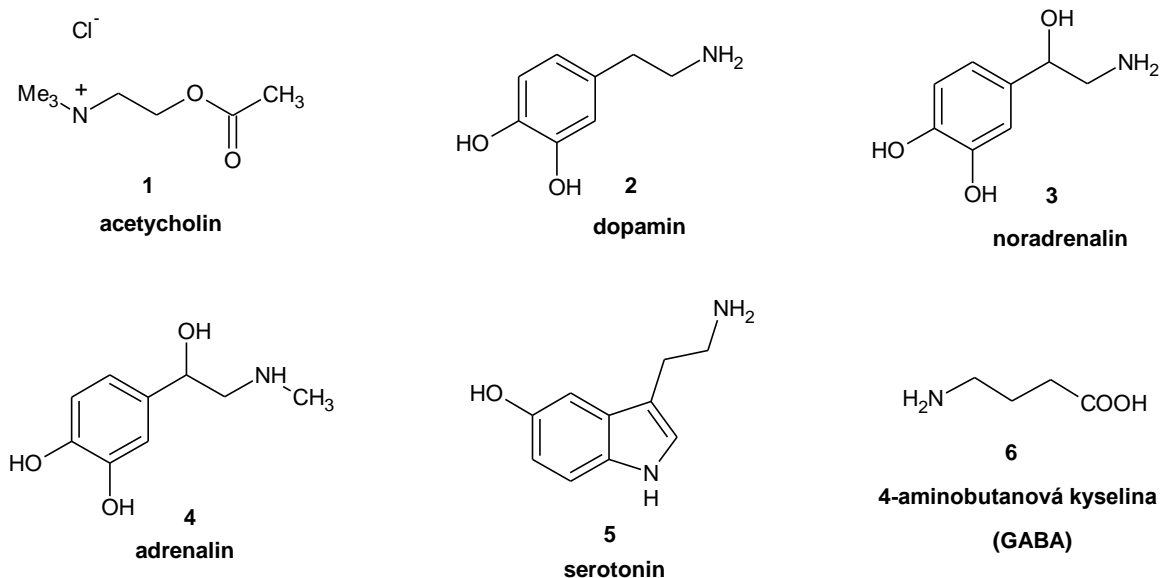
Napětí mezi povrchy membrány je v podstatě ovlivňováno koncentrací sodných, draselných a chloridových iontů. Koncentrace sodných a chloridových iontů je vyšší vně membrány v extracelulárním prostoru. Koncentrace draselných iontů je vyšší uvnitř membrány v intracelulárním prostoru. V buněčné membráně neuronu existují iontové kanály, které za určitých podmínek umožňují průchod sodných a draselných iontů. Otevírání těchto kanálů je řízeno **chemicky** nebo **potenciálem**. Uvolněním neurotransmiteru z presynaptického neuronu do synaptické štěrbiny, jeho volnou difuzí štěrbinou a navázáním na receptory v membráně postsynaptického neuronu, dochází ke konformační změně proteinu tvořícího iontový kanál, a tím k otevření tohoto chemicky řízeného kanálu. Příslušné ionty tak mohou pronikat na druhou stranu buněčné membrány. Tyto chemicky řízené kanály se většinou nalézají v synaptické štěrbině na postsynaptickém neuronu. Důsledkem volné difuze příslušných iontů buněčnou membránou je vyrovnání koncentrace těchto iontů na obou stranách membrány v blízkosti kanálu a pokles napětí na buněčné membráně postsynaptického neuronu. Tímto mechanismem vzniká elektrický impuls neuronální buňky.

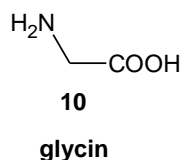
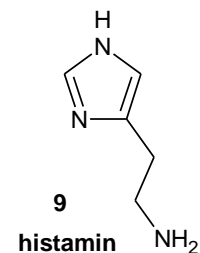
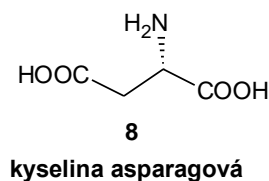
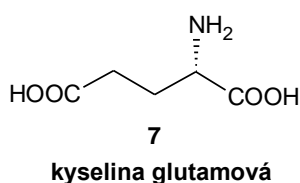


Obr. 2: Schéma chemické nervové synapse

Po celé délce axonu jsou umístěny potenciálem řízené kanály, umožňující průchod sodných a draselných iontů. Pokles napětí na membráně, způsobený otevřením chemicky řízených kanálů, způsobí otevření potenciálem řízených kanálů v blízkosti místa poklesu napětí a průchod sodných iontů membránou. Takto dochází k depolarizaci membrány i na místech vzdálenějších od místa navázání ligandu. Reakcí na to je lavinovitě otevírání dalších potenciálem řízených kanálů, které umožňují průchod sodných iontů. Dochází tak k šíření signálu po celé délce axonu od místa přenesení signálu neurotransmiterem. Se zpožděním, které je dáno odlišnou velikostí potřebného napětí, se otevírají potenciálem řízené kanály pro průchod draselných iontů a tím dochází k toku draselných iontů ven z neuronu. Nastává opačná polarizace membrány, než bylo při průchodu sodných iontů. Důsledkem toho je rychlá repolarizace a uzavření všech potenciálem řízených kanálů. Následně dojde činností sodíkových a draslíkových pump k vyrovnání koncentrací těchto iontů na původní stav a tím k obnovení klidového napětí na membráně.

Jako neurotransmitery jsou v různých částech nervového systému použity různé chemické sloučeniny, např.

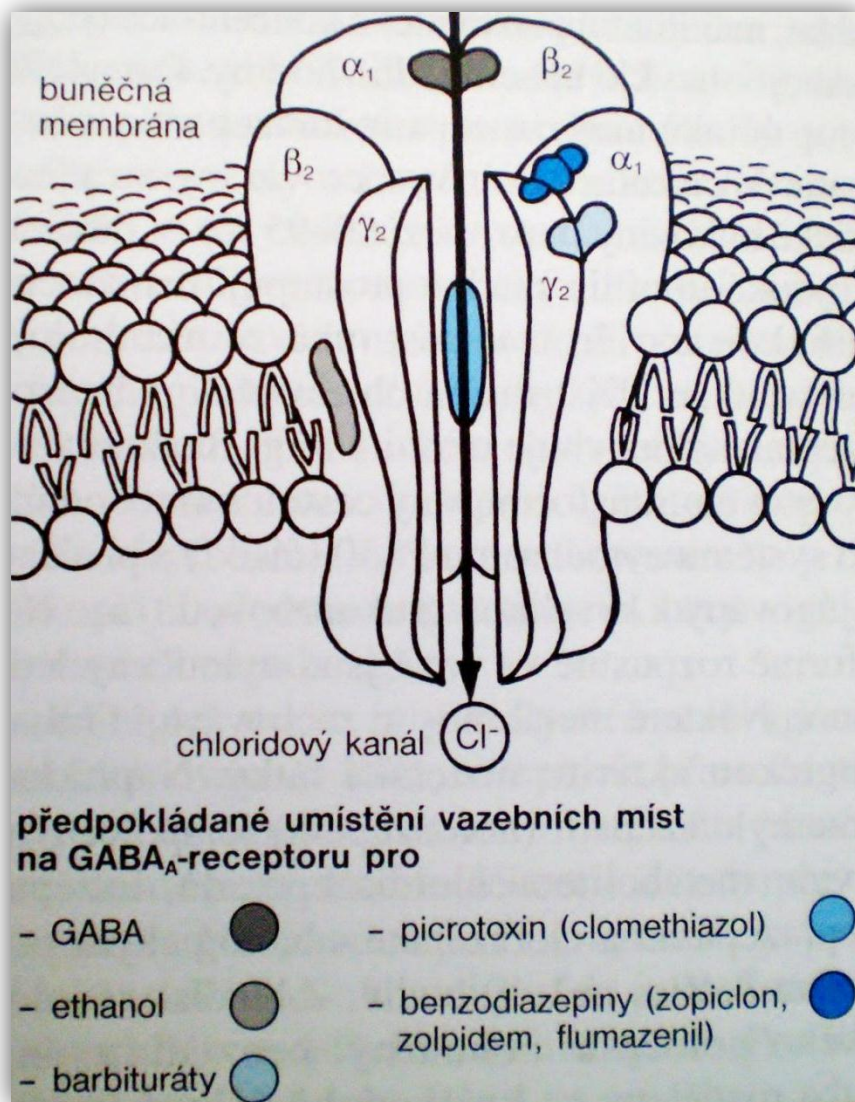




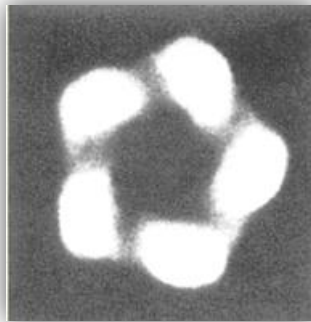
4-aminobutanová kyselina (GABA) je v CNS obratlovců hlavním inhibičním neurotransmiterem. CNS potřebuje ke své vyvážené funkci jak stimulační, tak i inhibiční mechanismy. Rozeznáváme tři druhy GABA-receptorů. GABA_A-receptory, GABA_B-receptory a GABA_C-receptory. **GABA_A-receptory** jsou součástí supramolekulárního receptorového komplexu (např. spolu s receptory pro alkohol, barbituráty, benzodiazepiny, neuroaktivní kortikosteroidy) tvořícího a regulujícího chloridový iontový kanál membrány neuronu. Aktivace GABA_A-receptorů vede ke konformačním změnám proteinu, tvořícího tento receptorový komplex, k otevření kanálu pro vstup chloridových iontů do buňky a tím k rychlé hyperpolarizaci její membrány. Výsledkem je, že k otevření potenciálem řízených sodíkových kanálů je pak nezbytný výraznější pokles napětí na membráně.

GABA_A-receptor (receptorový komplex) má kromě míst pro GABA i vysoce afinní místa pro navázání jiných látek (např. pro alkohol, barbituráty, benzodiazepiny, neuroaktivní kortikosteroidy). Aktivace ostatních receptorů, přítomných na tomto supramolekulárním receptorovém komplexu, tvořícím chloridový iontový kanál neuronální membrány, má obdobný účinek. Buďto facilitací působení GABA na GABA_A-receptorech (např. benzodiazepiny) nebo prodloužením doby otevření chloridového kanálu (např. barbituráty). Látky mající schopnost vázat se k receptoru a ovlivnit receptorový protein se označují jako **agonisté**. Opačné účinky mají **antagonisté**. Oslabují účinek agonistů, působí tedy antiagonisticky. Například kompetitivní antagonisté mají k receptoru afinitu. Naváží se na receptor a tím obsadí toto vazebné místo. Nevyvolávají však žádné změny na proteinu tvořícím receptorový komplex iontového kanálu.

Látky zvyšující účinek GABA a GABA-mimetika jsou využívány k navozování účinků sedativních, hypnotických, anestetických, anxiolytických, myorelaxačních a protikřečových (podrobnější informace lze nalézt v citované literatuře). [2-3]



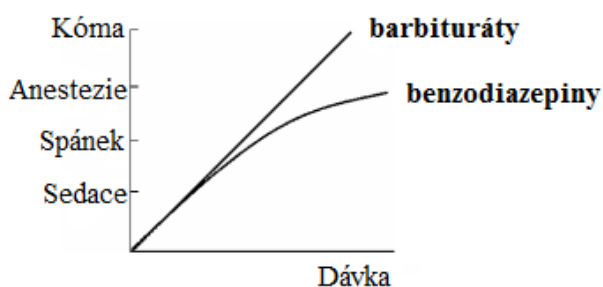
Obr. 3: Schéma GABA_A-receptorového komplexu postsynaptické membrány neuronu [2]



Obr. 4: GABA_A-receptorový komplex, pohled elektronovým mikroskopem [4]

2 SEDATIVA A HYPNOTIKA – LÉČIVA ZE SKUPINY N05C

Sedativa a hypnotika jsou látky, způsobující zklidnění (sedaci) CNS. Vyšší koncentrace těchto látek pak v mnoha případech způsobí další útlum CNS a navozují stav podobný spánku. Léčiva, mající schopnost navodit spánkový stav, jsou označována jako hypnotika. U některých těchto látek je závislost jejich účinku na velikosti dávky lineární. Při dalším zvyšování dávky tak dochází až k celkové anestezii organismu, v krajních případech až ke smrti. Dále mohou mít látky z této skupiny schopnost potlačovat stavy úzkosti. Tato léčiva pak patří zároveň do další skupiny léčiv, do skupiny označované jako anxiolytika (léčiva ze skupiny psychofarmak). Hranice mezi léčivy, která patří do výše vyjmenovaných skupin, není ostrá a závisí často na velikosti použité terapeutické dávky. Léčiva tak mohou být zařazena do více skupin (sedativa, hypnotika, anxiolytika, anestetika). [2-3]



Obr. 5: Příklad závislosti dávka-účinek [3]

2.1 Sedativa a hypnotika první generace

Sedativa a hypnotika první generace jsou nejstarší známé látky z této skupiny léčiv. Vůbec nejstaršími používanými a synteticky připravovanými látkami této skupiny jsou alkoholy, aldehydy a bromidy. ČsL 2 (Československý lékopis z roku 1954) obsahuje tyto látky: bromid sodný, bromid draselný, bromid amonný, bromid vápenatý, ethanol, chlorbutanol, chloralhydrát (hydrát trichloracetaldehydu).

2.1.1 Karbamáty

Nejznámějším představitelem této skupiny látek je **meprobamát** (15, 2-methyl-2-propylpropan-1,3-diolkarbamát MEPROBAMAT). Překročení terapeutické dávky u této látky může vést ke smrti a také hrozí vznik závislosti na této látce. V současné době patří

do seznamu psychotropních látek. Syntézu je možné realizovat aldolovou kondenzací propanalu **11** s následnou katalytickou hydrogenací. Syntéza pokračuje aldolizací s formaldehydem s následnou Cannizzarovou reakcí za vzniku diolu **14**. Tento diol reakcí s fosgenem a amoniakem poskytne meprobamát **15** (schéma 1).

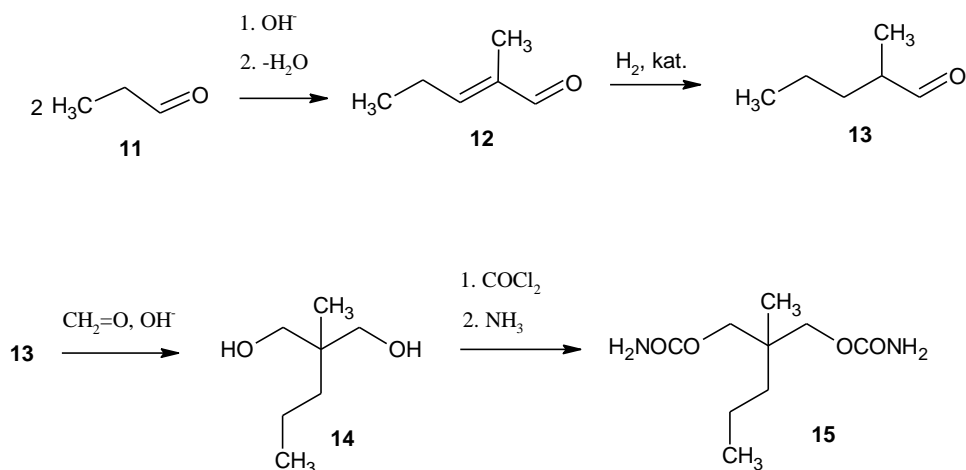


Schéma 1 Syntéza meprobamátu **15** [3]

2.1.2 Alifatické acylmočoviny (alifatické ureidy)

Nejznámější představitelé této skupiny látek jsou **karbromal** (**18a**, N-(aminokarbonyl)-2-brom-2-ethylbutanamid, SOMBEN, MIRFUDORM) a **bromisoval** (**18b**, N-(aminokarbonyl)-2-brom-3-methylbutanamid, BROMISOVAL). Bromisoval je také jednou ze složek léčivých přípravků VERALGIN a SPASMOVERALGIN. Tyto alifatické ureidy se připravují acylací močoviny příslušným brom-acylbromidem (schéma 2).

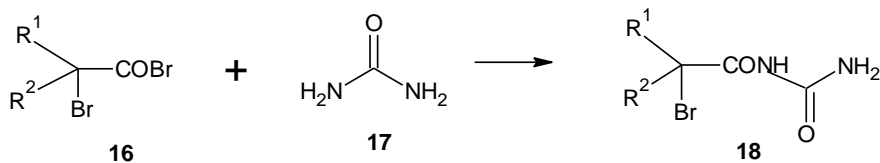


Schéma 2 Syntéza alifatických acylmočovín (alifatických ureidů) **18** [3]

	R¹	R²	
18a	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	karbromal
18b	H	(CH ₃) ₂ CH	bromisoval

2.1.3 Klomethiazol

Klomethiazol (24, 5-(2-chlorethyl)-4-methyl-1,3-thiazol, HEMINERVIN). Působí jako agonista $GABA_A$ -receptoru. Váže se však na jiná vazebná místa receptorového komplexu než všichni již dříve zmínění agonisté (obrázek 3). Klomethiazol se váže na **picrotoxinové** vazebné místo $GABA_A$ -receptorového komplexu. Tato látka je používána také při léčbě alkoholismu. [2]

Syntéza vychází z 5-hydroxypentan-2-onu **19** a thioamocoviny **20**. Kondenzací vzniká příslušně substituovaný 1,3-thiazol **21**. Syntéza pokračuje diazotací, následnou redukcí diazoniové soli a chlorací na výsledný produkt (schéma 3).

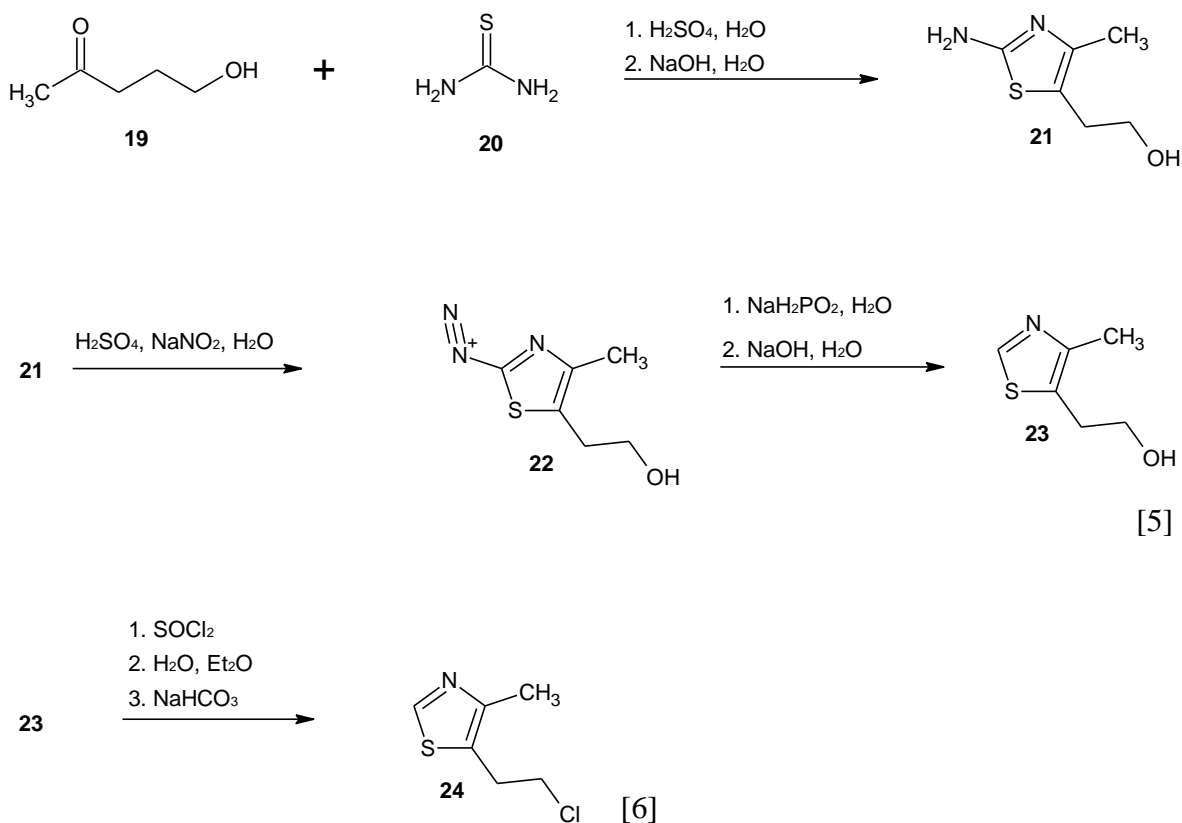


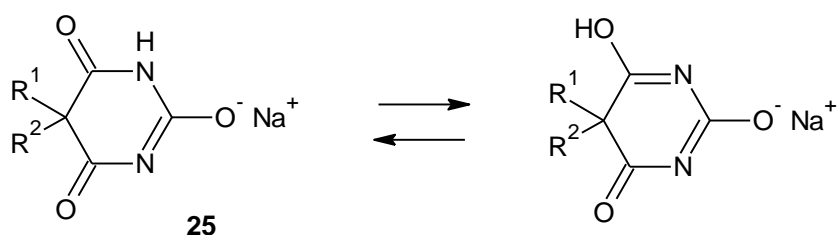
Schéma 3 Syntéza klomethiazolu **24**



2.1.4 Barbituráty

Jsou deriváty kyseliny barbiturové (cyklické ureidy). Jejich účinky byly objeveny na počátku 20. století. Barbituráty působí ovlivněním $GABA_A$ -receptorového komplexu, ale váží se na jiné vazebné místo receptorového komplexu než benzodiazepiny (obrázek 3). Zesilují

účinky GABA méně specificky než benzodiazepiny a tlumí účinnost CNS velmi účinně. Útlum CNS, způsobený barbituráty, roste téměř lineárně, v závislosti na použité dávce (obrázek 5). Mezi nevýhody barbiturátů patří riziko kardiovaskulárního a respiračního útlumu při předávkování, riziko vzniku závislosti a nebezpečí lékových interakcí. Při léčbě nespavosti potlačují barbituráty REM fázi spánku, vzniká na ně tolerance a při vysazení dochází k opětovné přestavbě architektiky spánkových fází. [2]

Nejvýznamnější představitelé této skupiny látek jsou **barbital (25a)**, 5,5-diethylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion, BARBITAL, VERONAL), **fenobarbital (25b)**, 5-ethyl-5-fenylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion, PHENOBARBITAL, LUMINAL, také jedna ze součástí léčivého přípravku HYSTEPS), **allobarbital (25c)**, 5,5-bis(2-propenyl)pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion, součást léčiva EUNALGIT), **amobarbital (25d)**, 5-ethyl-5-(3-methylbutyl)-pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion, AMOBARBITAL) a **cyklobarbital (25e)**, 5-(1-cyklohexenyl)-5-ethylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion, DORMIPHEN, PHANODORM).



	R¹	R²	
25a	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	barbital
25b	C ₂ H ₅ -		fenobarbital
25c	CH ₂ =CHCH ₂ -	CH ₂ =CHCH ₂ -	allobarbital
25d	C ₂ H ₅ -	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ -	amobarbital
25e	C ₂ H ₅ -		cyklobarbital

Diethyl-2,2-dialkylpropandioáty **30** potřebné pro syntézu barbiturátů lze připravit Knoevenagelovou kondenzací diethyl-propandioátů s aldehydem nebo ketonem v přítomnosti sekundárního aminu, následnou katalytickou hydrogenací dvojně vazby a příslušnou alkyací, (schéma 4).

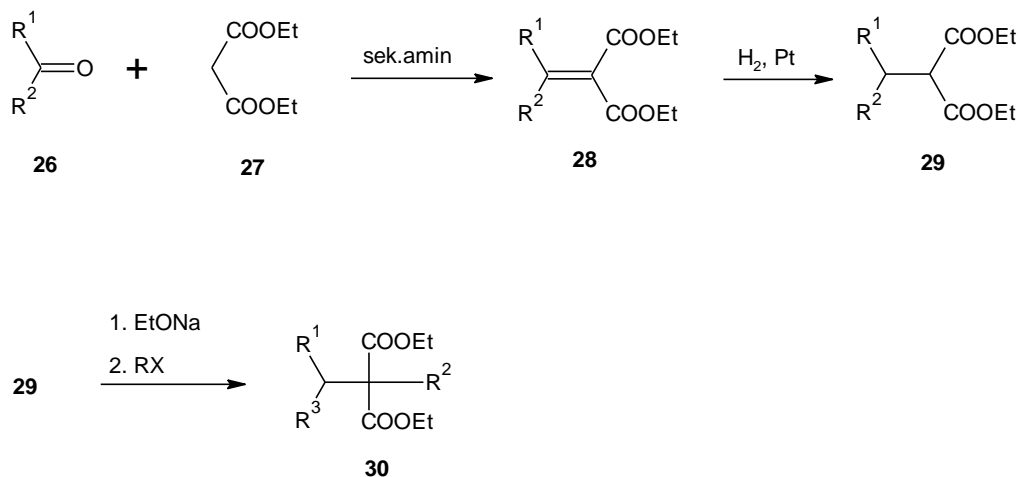


Schéma 4 Syntéza nesymetricky substituovaných diethyl-2,2-dialkylpropandioátů **30** ($\text{R}^1 = \text{alkyl}$, $\text{R}^2 = \text{alkyl}$ nebo alkenyl, $\text{R}^3 = \text{alkyl}$ nebo H) [3]

Barbituráty **25** nebo thiobarbituráty se poté připravují kondenzací močoviny nebo thiomčoviny s takto výše připravenými 2,2-dialkylovanými diestery kyseliny propandiové (malonové) v přítomnosti báze, nejčastěji ethoxidu sodného. Ke kondenzaci lze též použít dialkylované estery kyanoctové kyseliny **31**. Vzniklý iminoderivát se hydrolyzuje na barbiturát nebo thiobarbiturát (schéma 5).

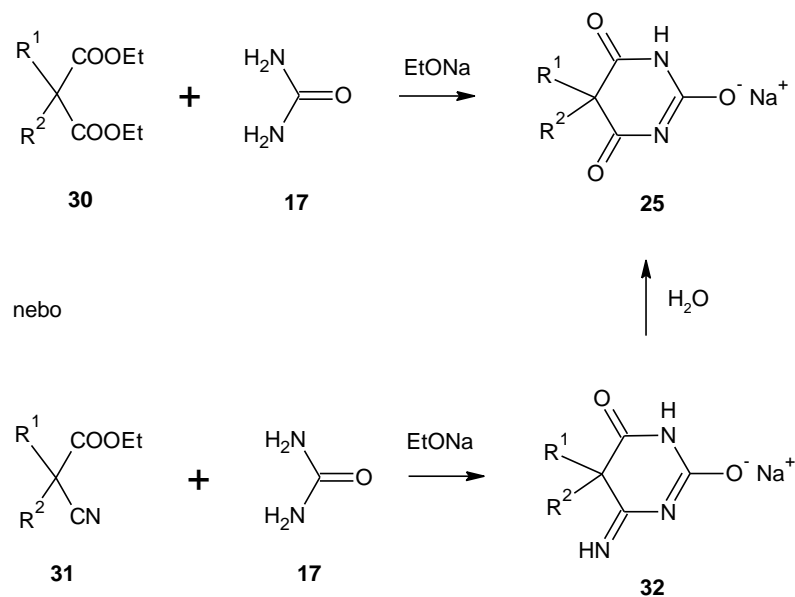
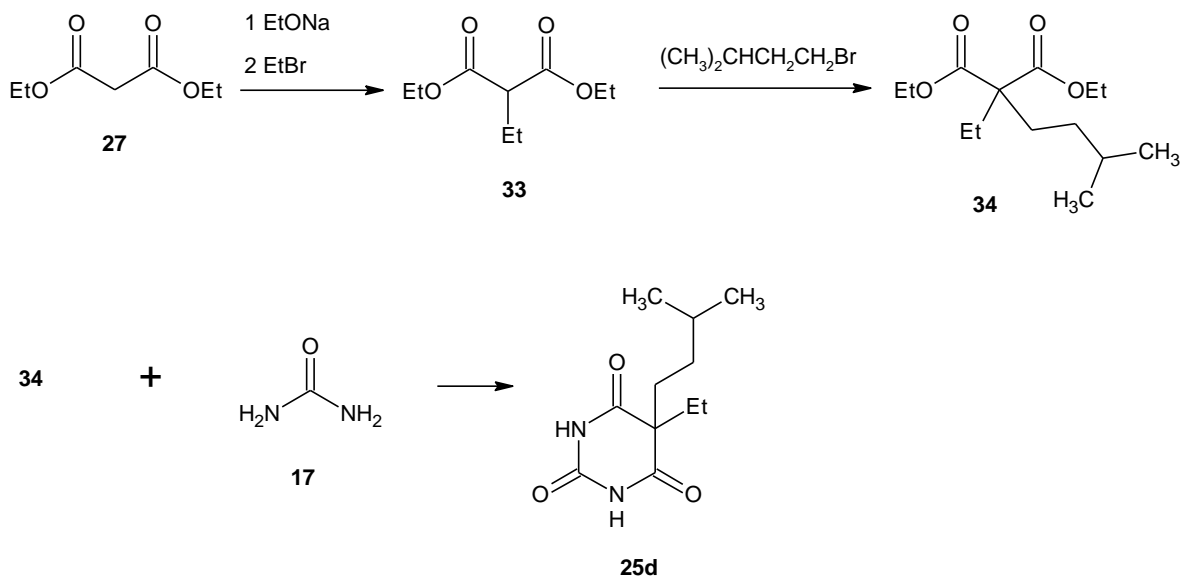
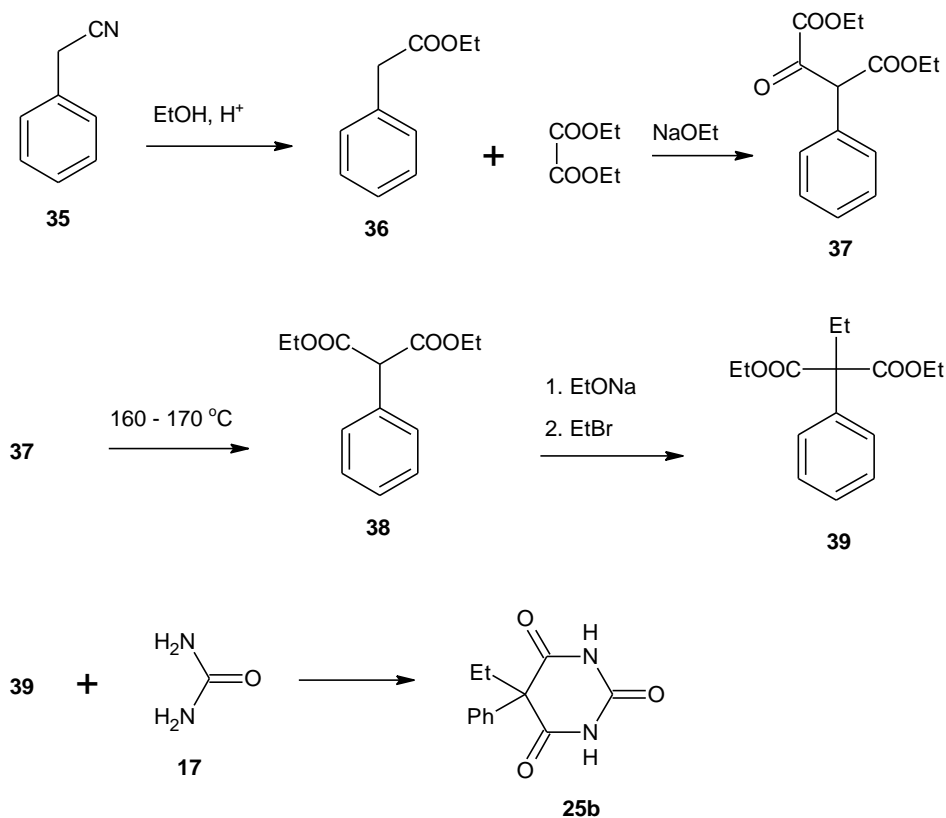


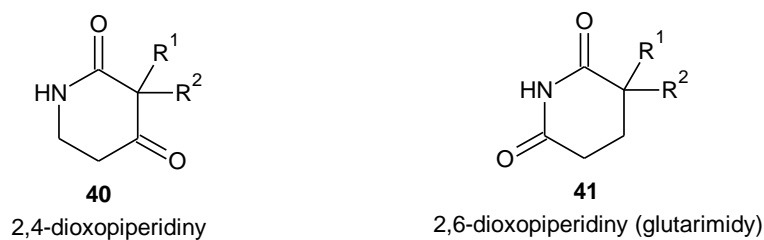
Schéma 5 Syntéza barbiturátů **25** [3]

Schéma 6 Syntéza amobarbitalu **25d** [7]

Fenobarbital 25b mající na pátém uhlíku aryl vyžaduje jiný postup syntézy. Na rozdíl od alkylace diethylesteru kyseliny malonové, není arylace možná. Syntéza tak vychází z fenylacetonitrilu, jeho převedením na ethyl-fenylacetát. Následuje Claisenova reakce s diethyloxalátem, dekarbonizace a alkylace. Vzniklý diethyl-2-ethyl-2-fenylpropandioát **39** kondenzuje s močovinou za vzniku fenobarbitalu **25b** (schéma 7).

Schéma 7 Syntéza fenobarbitalu **25b** [7]

Nebezpečné vlastnosti barbiturátů, to jsou jejich toxické vlastnosti při předávkování, návykovost a vznik tolerance k nim, vedli ke snaze vyvinout takové jejich strukturální varianty, které by tyto nežádoucí vlastnosti neměly. Výsledkem byly 3,3-disubstituované 2,4-dioxopiperidiny **40** a 3,3-disubstituované 2,6-dioxopiperidiny (glutarimidy) **41**. Tyto látky však nijak výrazně negativní vlastnosti barbiturátů neodstranily ani nezmírnily a dá se tak říci, že mají shodné vlastnosti jako barbituráty.



Glutethimid (44, 3-ethyl-3-fenylpiperidin-2,6-dion, DORIDEN, NOXYRON).

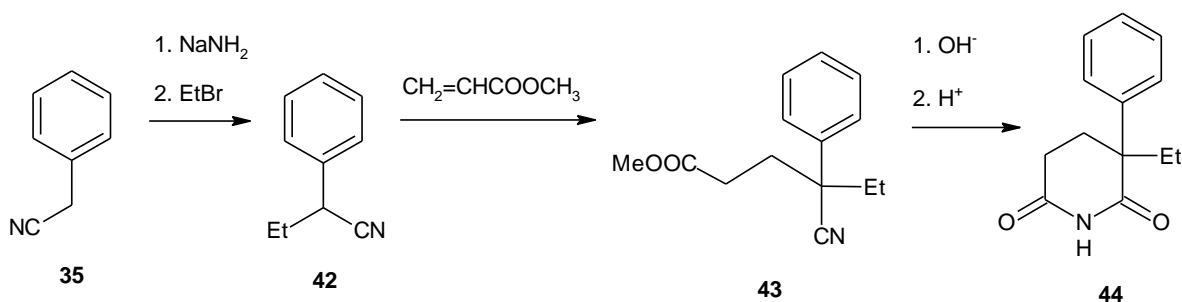


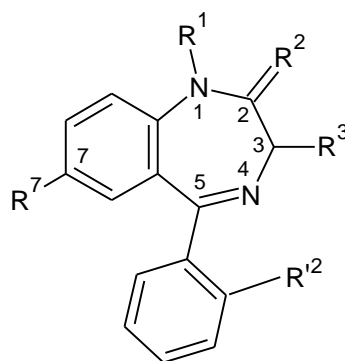
Schéma 8 Syntéza glutethimidu **44** [7]

2.2 Sedativa a hypnotika druhé generace-benzodiazepiny

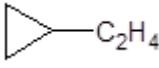
Do této skupiny patří látky nazývané **benzodiazepiny 45**, látky, které byly objeveny v šedesátých letech 20. století. Benzodiazepiny mají široké spektrum účinků a hranice pro jejich zařazení do určité terapeutické skupiny tak není ostrá. Mohou být pro svoje účinky řazeny do více skupin léčiv (to platí zejména pro skupinu sedativa-hypnotika a skupinu anxiolytika). V této práci se pak přidržují zařazení dle SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv).

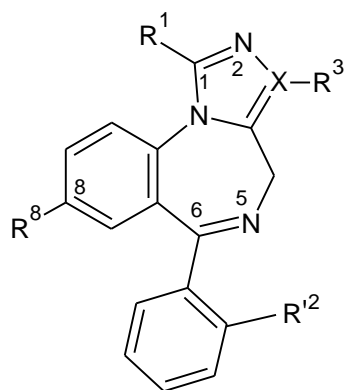
Benzodiazepiny se vyznačují širokým spektrem účinků: působí sedativně, navozují spánek, mají anxiolytický účinek, snižují tonus kosterního svalstva, potlačují pohotovost ke křečím a mohou se použít k indukci celkové anestezie. Obzvláště důležité je, že benzodiazepiny

v terapeutických dávkách neovlivňují ani vegetativní centra, jako např. centrum dechové, ani regulaci krevního tlaku. Benzodiazepiny tak nepředstavují riziko kardiovaskulárního a respiračního útlumu při předávkování jako barbituráty. Předávkování benzodiazepiny, vedoucí až ke smrti, je téměř nemožné (obrázek 5). Benzodiazepiny se váží na afinní vazebná místa $GABA_A$ -receptorového komplexu a alostericky zesilují vazbu i účinek GABA (obrázek 3). [2]



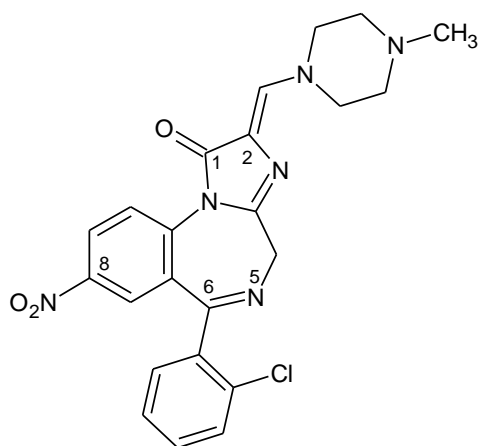
45

	R^1	R^2	R^3	R^7	R^{12}	
45a	CH ₃	O	H	Cl	F	fludiazepam
45b	H	O	H	NO ₂	H	nitrazepam
45c	CH ₃	O	H	NO ₂	F	flunitrazepam
45d	H	O	H	NO ₂	Cl	klonazepam
45e	CH ₃	O	H	NO ₂	H	nimetazepam
45f	(C ₂ H ₅) ₂ NC ₂ H ₄	O	H	Cl	F	flurazepam
45g		O	H	Cl	F	flutoprazepam
45h	CH ₃	O	OH	Cl	H	temazepam
45ch	CH ₃	O	OH	Cl	Cl	lormetazepam
45i	C ₂ H ₄ CN	O	OH	Cl	F	cinolazepam
45j	F ₃ C	S	H	Cl	F	quazepam

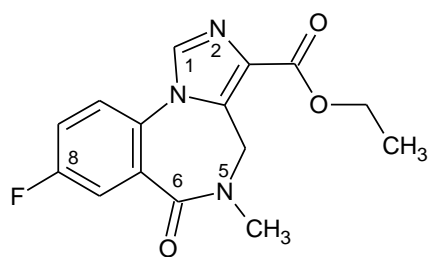


45

	X	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	
45k	N	CH ₃	-	Cl	Cl	triazolam
45l	N	H	-	Cl	H	estazolam
45m	C	CH ₃	H	Cl	F	midazolam



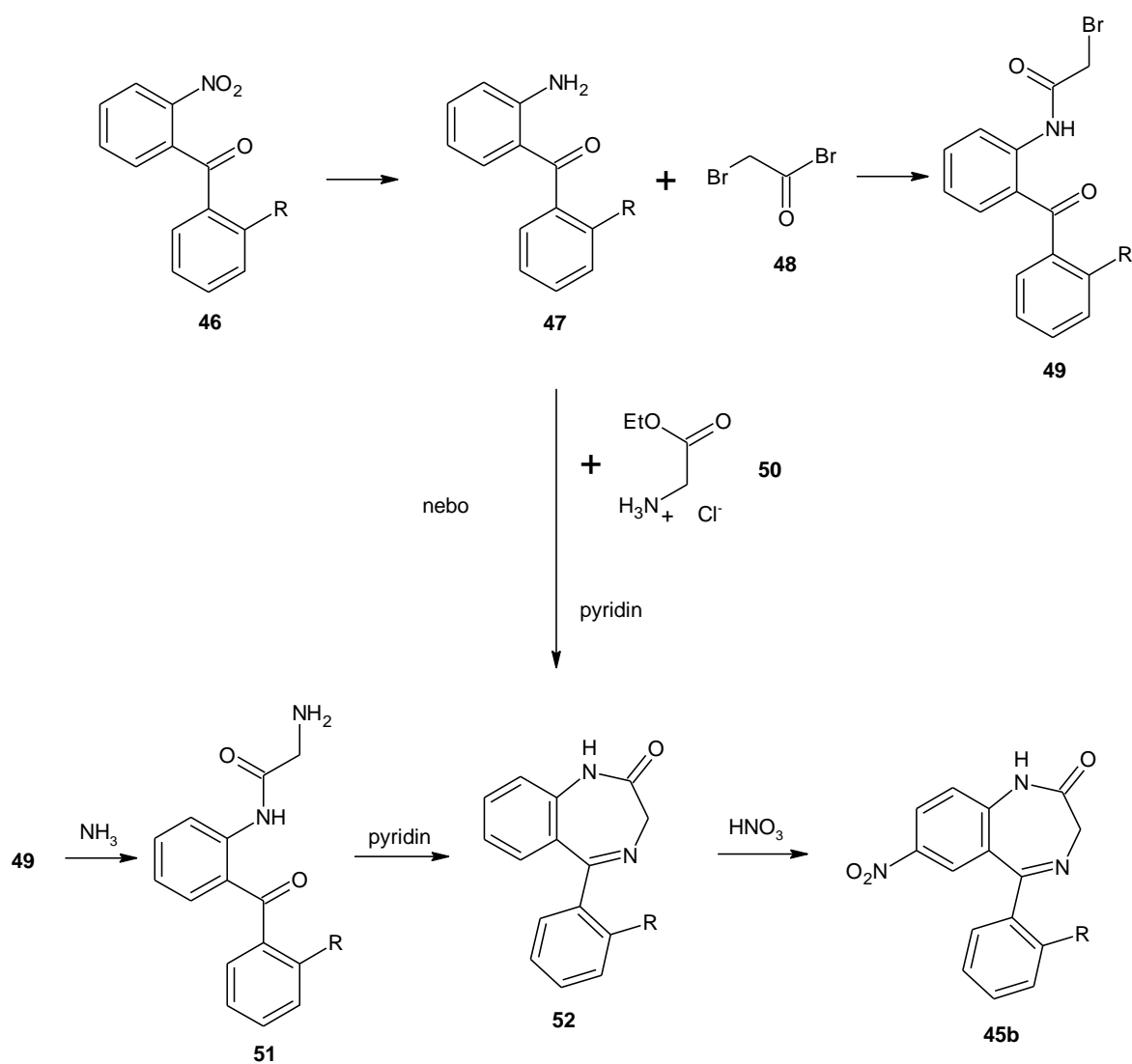
45n loprazolam



45o flumazenil

[3-7]

Nitrazepam (45b), 5-fenyl-1,3-dihydro-7-nitro-1,4-benzodiazepin-2(2H)-on, MOGADON, INSOMIN) a **flunitrazepam (45c)**, 5-(2-fluorofenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-1,4-benzodiazepin-2(2H)-on, ROHYPNOL, DARKENE). Jednoduché 1,4-benzodiazepiny lze s úspěchem syntetizovat více způsoby. Syntéza je možná redukcí (např. Clemmensova redukce) příslušného nitrobenzofenonu na příslušný amonibenzofenon. Tento je amidován 2-bromoacetyl bromidem na bromoacetamid, který je následně pomocí amoniaku přeměněn na aminoacetamid. Po reakci s pyridinem dochází k cyklizaci a vzniku meziprojektu 5-(2-chlorofenyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on. Následuje nitrace vzniklého diazepinu, která probíhá regioselektivně do polohy 7 a případná alkylace. Další možností přípravy jednoduchých 1,4-benzodiazepinů je pak kondenzace příslušného 2-aminobenzofenonu s hydrochloridem ethyl-glycinátu. (schéma 8). [7]



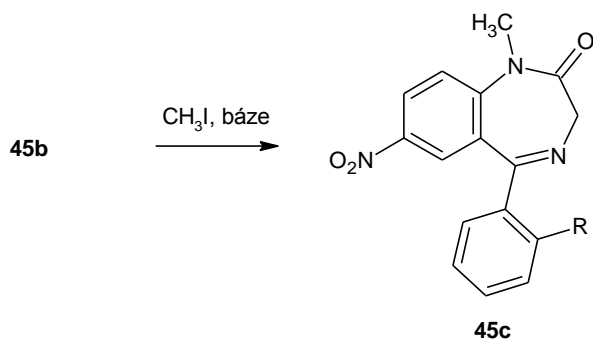


Schéma 9 Syntéza niztrazepamu (R = H) **45b** a flunitrazepamu (R = F) **45c** [7]

Cinolazepam (45i, 5-(2-fluorofenyl)-2,3-dihydro-1-propannitril-3-hydroxy-7-chloro-1,4-benzodiazepin-1H-2-on, GERODORM). Syntéza výchozího příslušně substituovaného 1,4-benzodiazepinu byla již popsána v předcházejícím schématu 9. Syntéza je realizována vytvořením jeho acetoxyderivátu, následnou reakcí s akrylonitrilem a převedením tohoto acetoxyderivátu na hydroxyderivát (schéma 10).

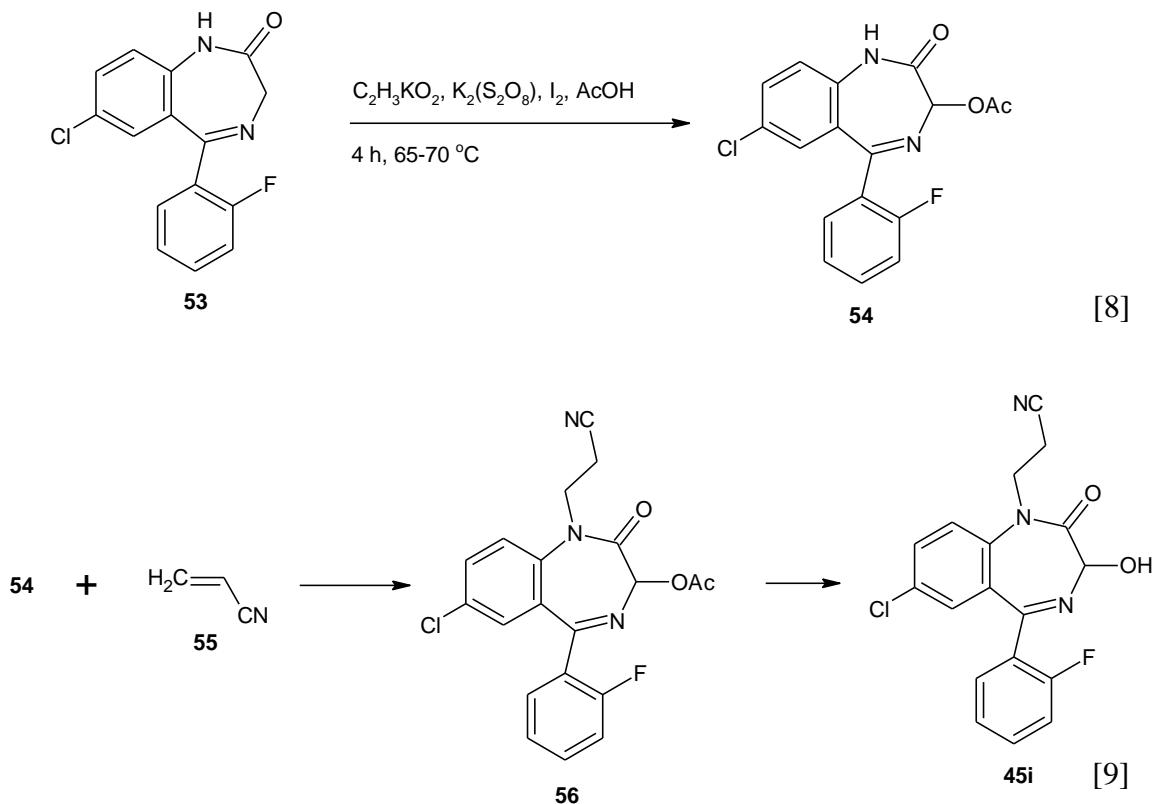


Schéma 10 Syntéza cinolazepamu **45i**

Triazolam (**45k**, 8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-metyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin, HALCION, SOMNITON) patří mezi triazolobenzodiazepiny. Jako i jiné tyto sloučeniny se dá připravit z příslušných benzodiazepinů připravených výše popsány způsoby. Syntéza pak dále spočívá v převedení na odpovídající derivát účinkem dekasulfidtetrafosforu a následnou kondenzací s acethydrazinem (schéma 11).

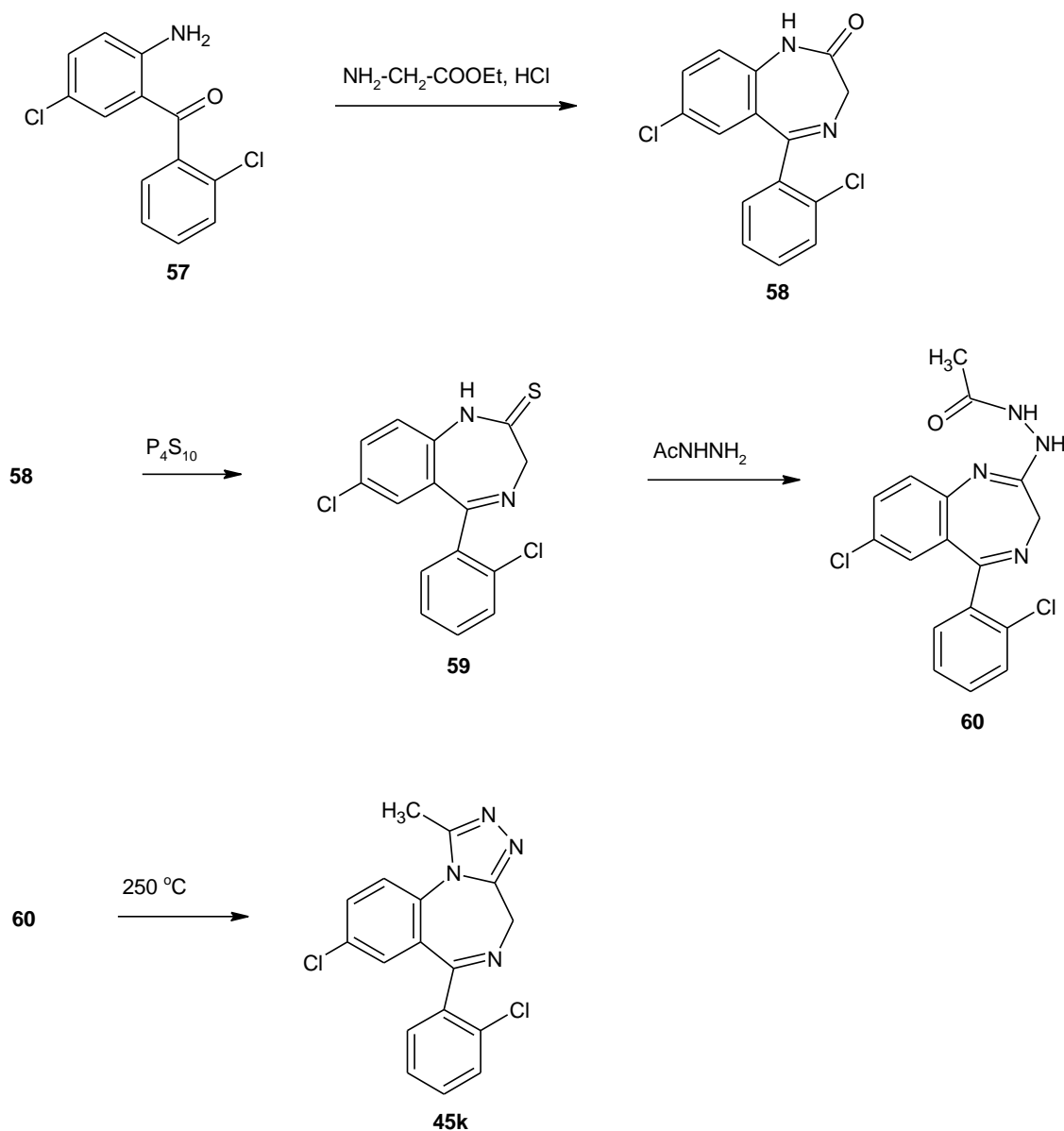
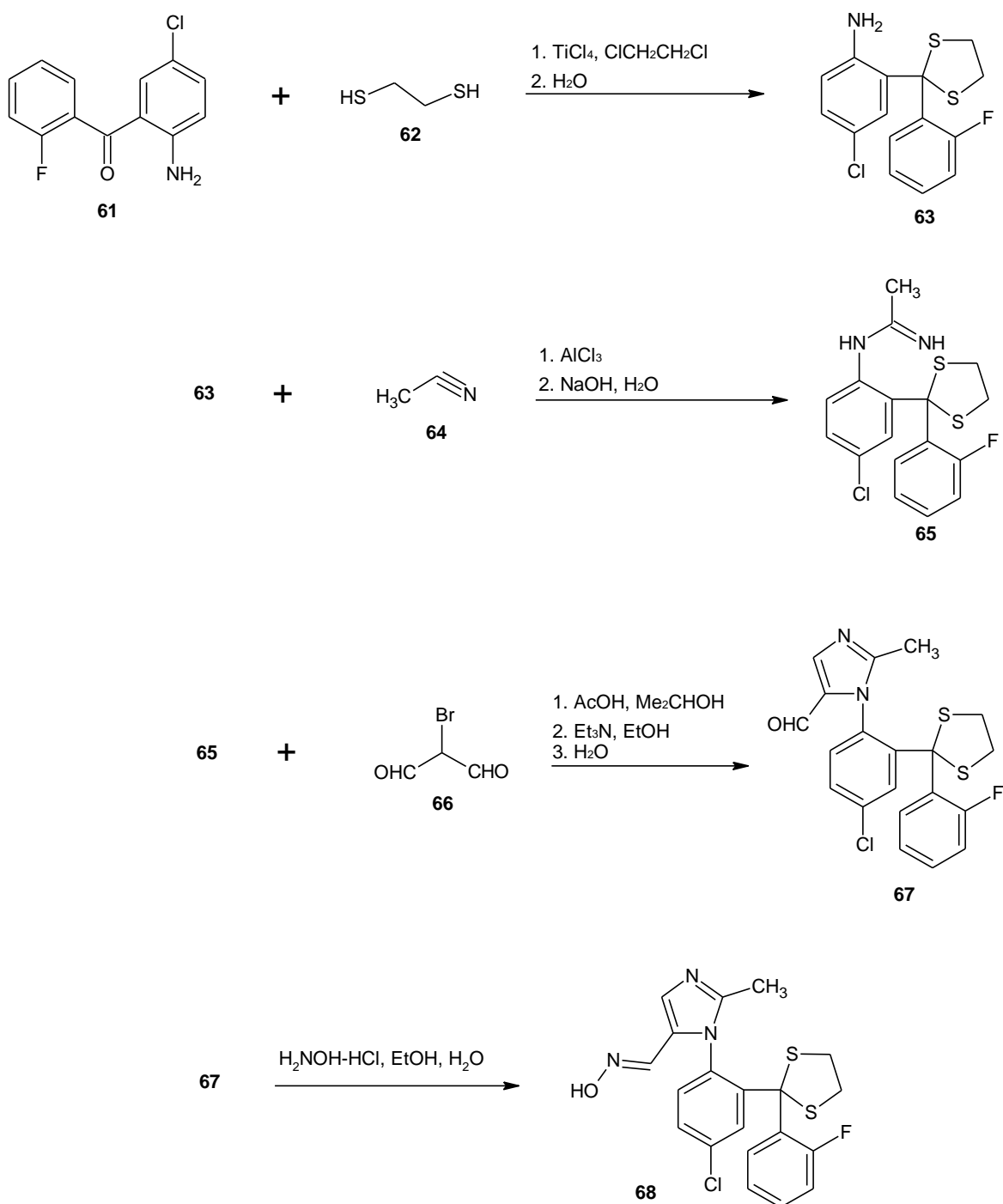


Schéma 11 Syntéza triazolamu **45k** [7]

Midazolam (45m, 8-chlor-6-(2-florfenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, DORMICUM, MIDAZOLAM), (schéma 12).



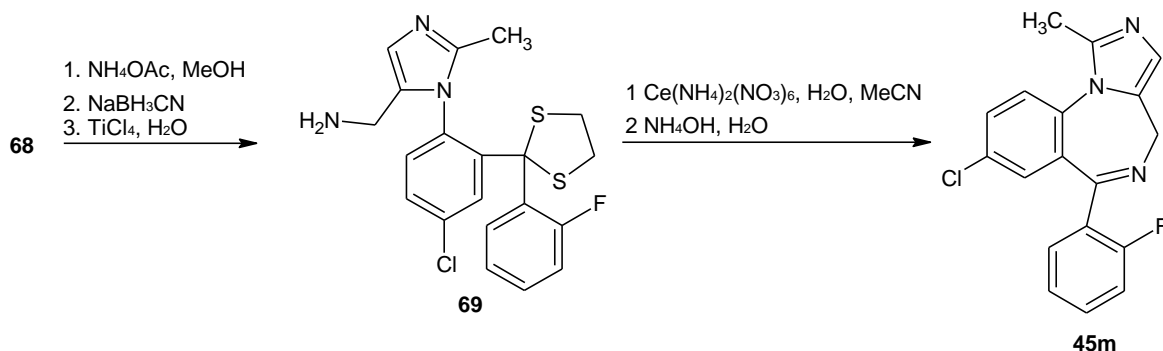


Schéma 12 Syntéza midazolamu 45m [10]

Flumazenil (45o, ethyl-8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5][1,4]-benzodiazepin-3-karboxylát, ANEXATE). Je kompetitivním antagonistou benzodiazepinů. Při intravenózním podání dokáže velmi rychle zrušit účinek benzodiazepinů. Je to tedy antidotum používané při předávkování benzodiazepiny. Existence této látky spolu s již popsanou nelineární závislostí ve vztahu dávka-účinek benzodiazepinů (obrázek 5), umožnila jejich široké použití. Organická syntéza vychází z 2-nitro-5-fluortoluenu **70**, který se oxidací metylové skupiny a redukcí nitroskupiny převede na kyselinu 5-fluoranthranilovou **71**. Následuje reakce s fosgenem, N-methylglycinem a etylisokyanacetátem na flumazenil **45o** (schéma 13). [3]

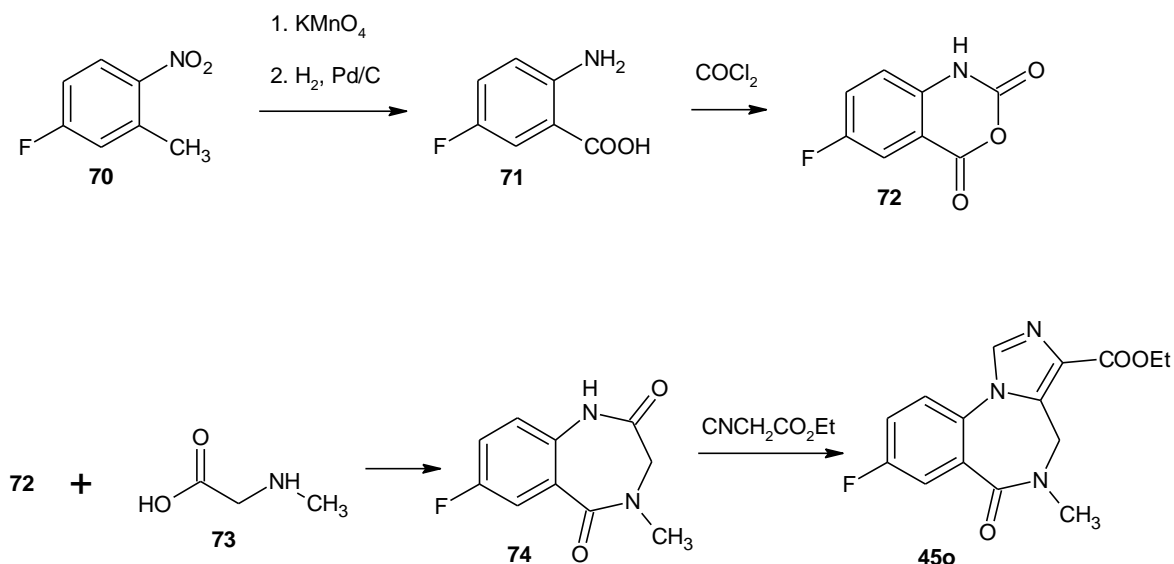
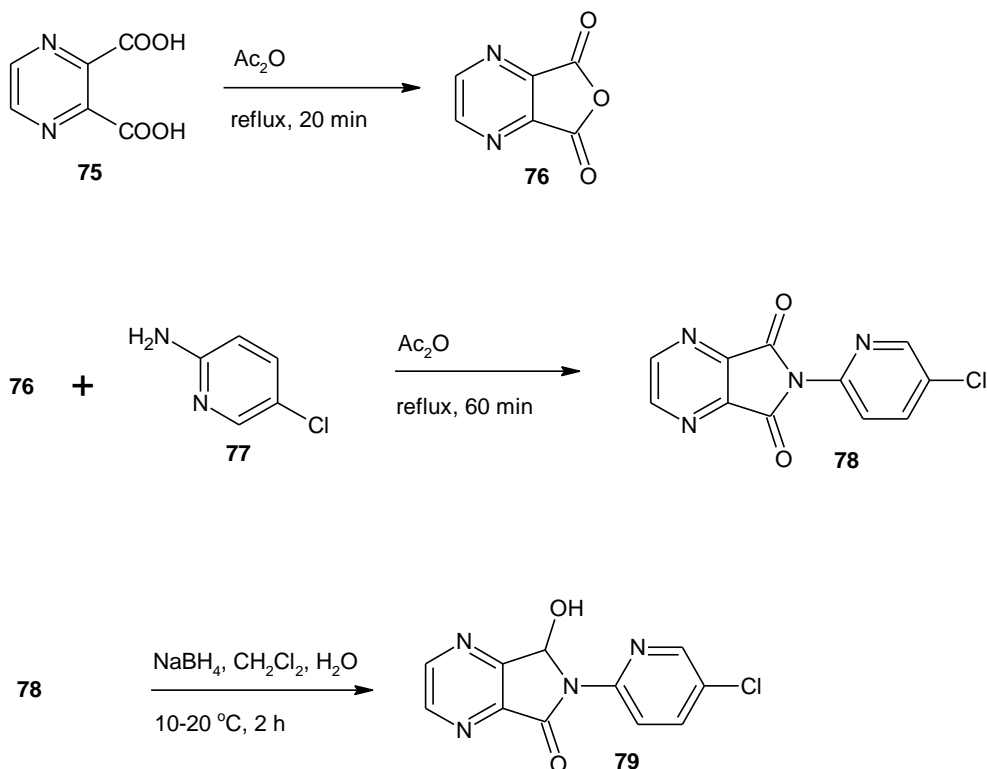


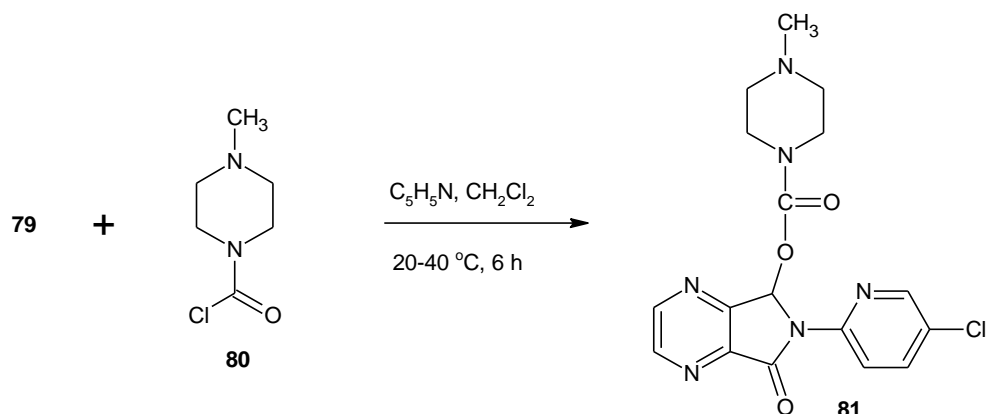
Schéma 13 Syntéza flumazenilu 45o [3]

2.3 Sedativa a hypnotika třetí generace

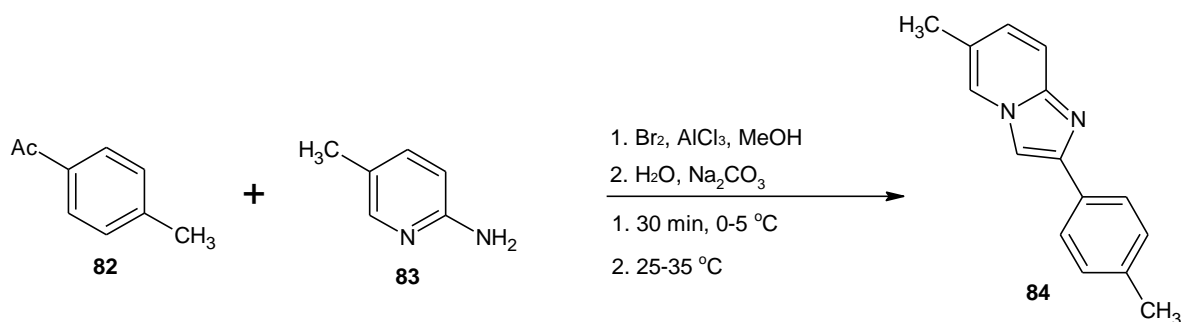
Do této skupiny patří léčiva zavedená do klinické praxe v posledních letech. Mají rychlejší nástup účinku a nižší toxicitu. Tyto látky také působí na GABA_A-receptorový komplex, jejich interakce s tímto komplexem je však více selektivnější. Spánek, navozený těmito látkami, se blíží stavu fyziologického spánku. Z hlediska chemické struktury je to skupina různorodých chemických látek. Někdy je možné se setkat s názvem Z-hypnotika, protože názvy těchto sloučenin začínají tímto písmenem.

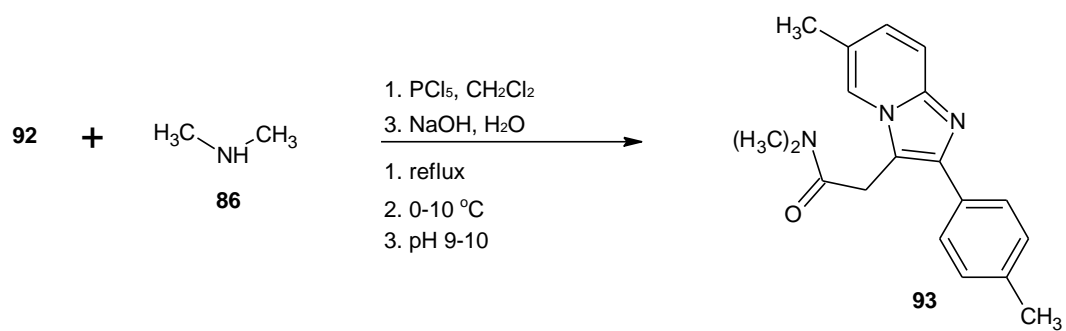
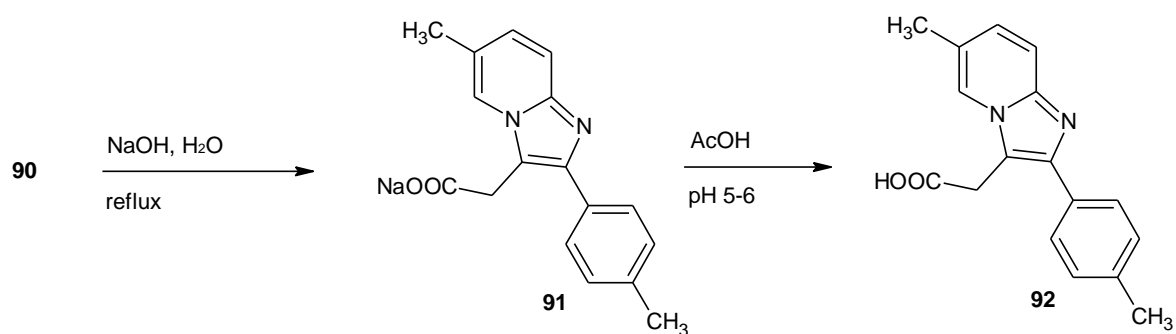
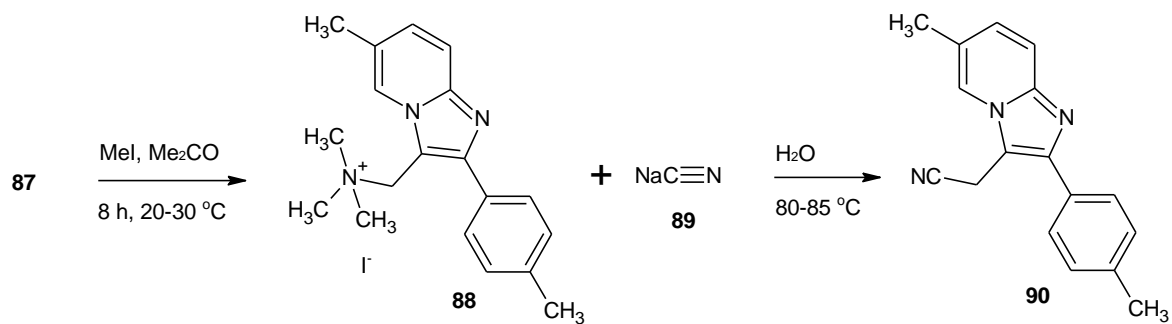
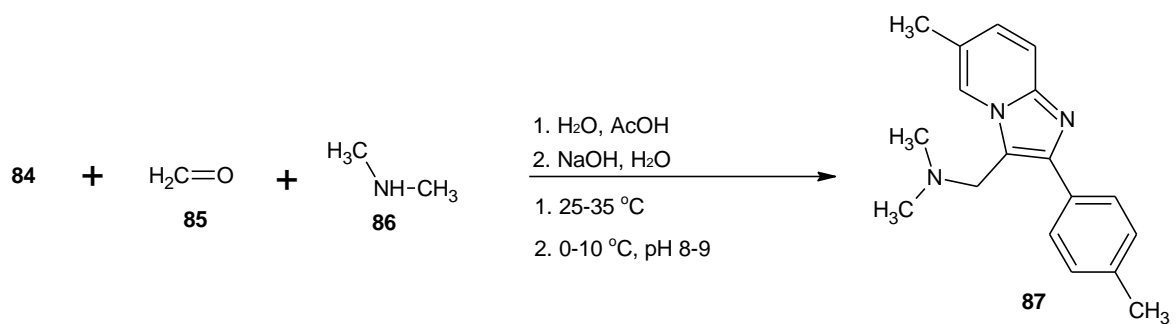
Zopiclon (81), 6-(5-chlorpyridin-2-yl)-6,7-dihydro-7-oxo-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-5-yl ester kyseliny 4-methylpiperazin-1-karboxylové, ZOPITIN, AMOBAN, IMOVAN, ZIMOVAN). Syntéza vychází z kyseliny pyrazin-2,3-dikarboxylové **75**, ta reakcí s acetanhydridem poskytne anhydrid kyseliny pyrazin-2,3-dikarboxylové **76**, následnou reakcí s 2-amino-5-chlorpyridinem **77** vzniká imid **78**. Následuje redukce tetrahydridoboritanem sodným. Vzniklý hydroxyderivát **79** reaguje s 1-chlorkarbonyl-4-methylpiperazinem **80** za vzniku zopiclonu **81** (schéma 14). [11]



Schéma 14 Syntéza zopiclonu **81** [11]

Zolpidem (**93**, [6-metyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-yl)-(N,N-dimethyl)acetamid (jako tartarát), STILNOX, ZOLPIDEM, HYPNOGEN, EANOX, AMBIEN, CEDROL, IVADAL, INSOM, ZOLPINOX, ZOLSANA). Syntéza vychází z 4-methylacetofenonu **82**, který bromací a kondenzací s 2-amino-5-methylpyridinem **83**, poskytne meziprodukt zolpidemu **84**. Následuje reakce s N,N-dimethylaminem (Mannichova reakce), a tím zavedení dimethylaminomethylové skupiny za vzniku dalšího meziproduktu, dimethylaminu **87**. Reakce pokračuje kvarterizací za vzniku kvartérní amoniové soli **88** a následnou nukleofilní substitucí s kyanidem za vzniku dalšího meziproduktu, nitrilu **90**. Syntéza pokračuje hydrolyzou s hydroxidem ve vodném prostředí (nitrilová syntéza) a následným okyselením za vzniku dalšího meziproduktu, karboxylové kyseliny **92**. Následuje chlorace (možná též odlišným postupem od zde popsané a to prostřednictvím chloridu thionylu). Vzniklý chlorid následně reaguje s dimethylaminem za vzniku zolpidemu **93** (schéma 15). [12]





Často vyráběný jako tartarát (s kyselinou L(+)) vinnou):

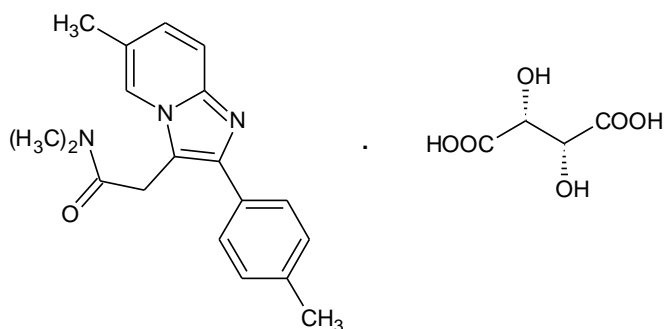


Schéma 15 Syntéza zolpidemu **93** [12]

Zaleplon (**100**, N-[3-(3-kyanopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)fenyl]-N-etylacetamid, SONATA). Syntéza vychází z N-(3-acetyfenyl) acetamidu **94**, který reaguje s dimethylacetalem N,N-dimethylformamidu **95** za vzniku acetamidu **96**. Reakce pokračuje alkyací ethyljodidem a reakcí s 3-amino-2H-pyrazol-4-karbonitrilem **98**. Meziprodukt syntézy **99** cyklizuje za vzniku zaleplonu **100** (schéma 16).

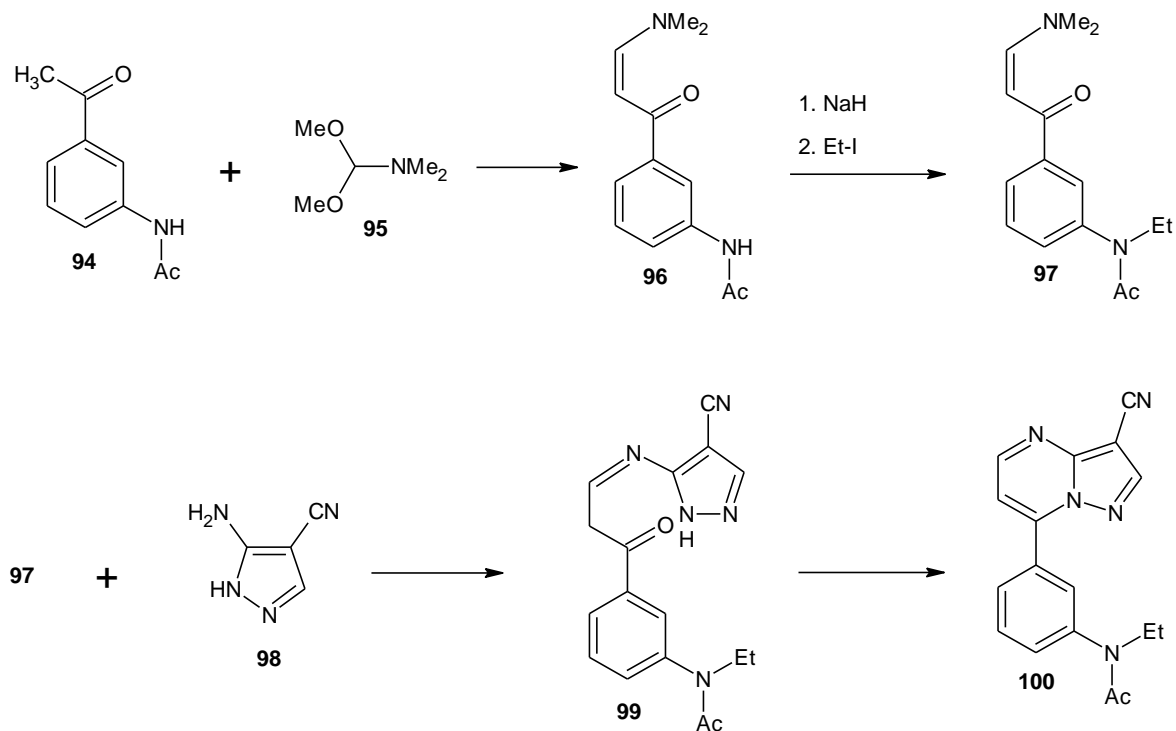
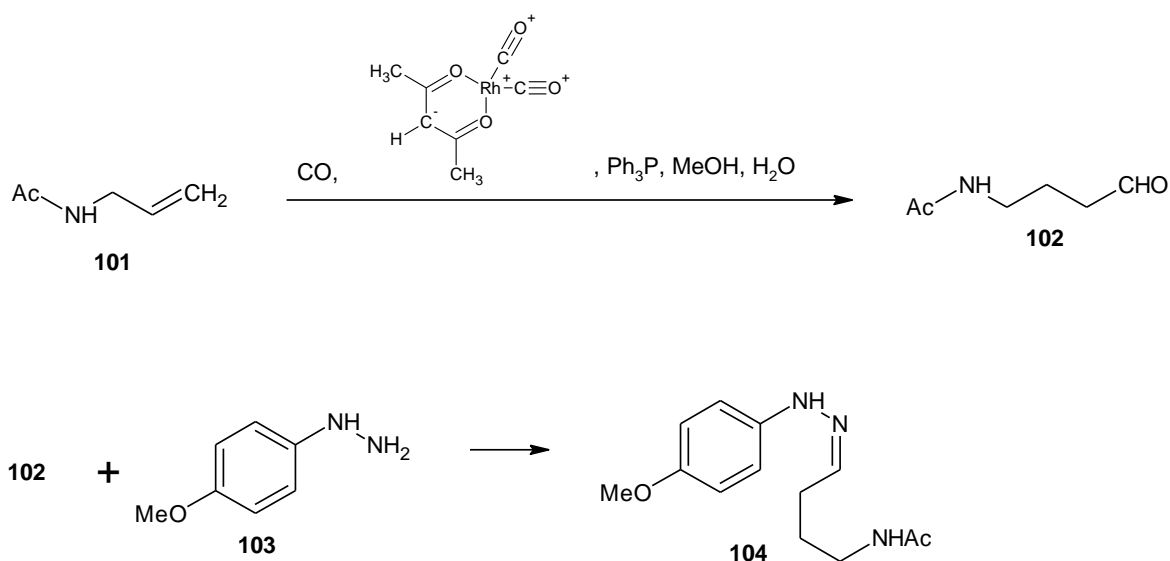


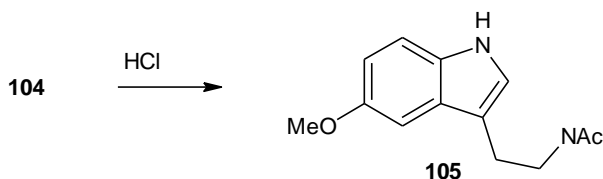
Schéma 16 Syntéza zaleplonu **100** [3]

2.4 Agonisté melatoninových receptorů

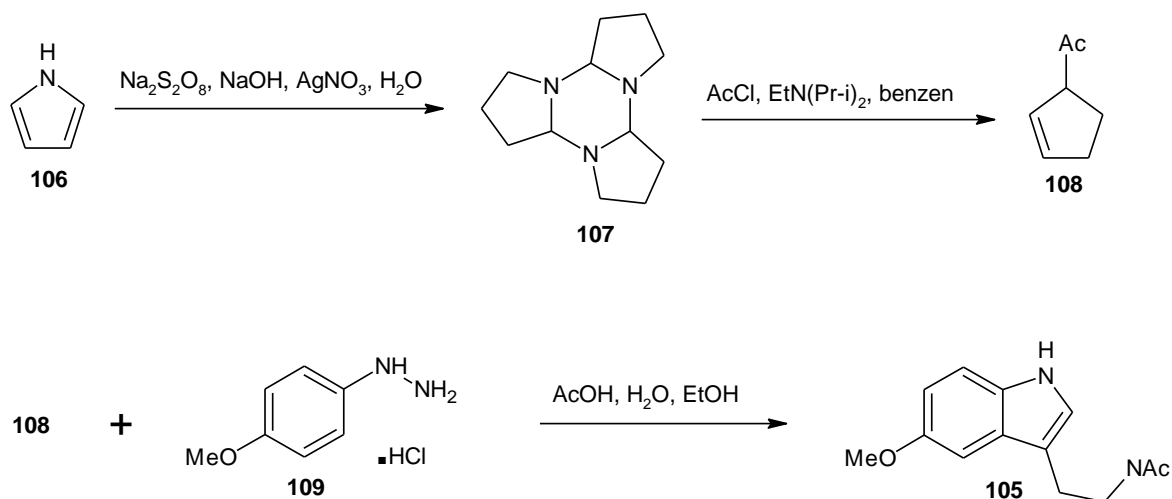
Melatonin (105, N-acetyl-5-metoxytryptamin, CIRCADIN). Melatonin je hormon tvořený v epifyze během tmavé (noční) periody. Jeho hlavním úkolem je přenos informace o rytmu světla a tmy do celého organismu. Aplikací melatoninu lze spánek navodit, resp. jeho začátek uspišit. Je tak možné léčit některé poruchy **cirkadiánního** (opakujícího se přibližně jednou denně, trvajícího přibližně den) rytmu a **insomnií** (nespavost). Melatonin se v živém organismu tvoří z tryptofanu. Nejdříve z tryptofanu vzniká hydroxylací a následnou dekarboxylací serotonin (5,5-hydroxytryptamin, 5-HT), který je prekurzorem syntézy melatoninu v živém organismu. Serotonin následně podléhá působení serotonin-N-acetyl transferázy, což je limitující enzym syntézy melatoninu, a posléze hydroxyindol-O-methyl transferázy, tedy acetylaci a metoxylaci za vzniku melatoninu. Melatonin působí prostřednictvím membránových receptorů MT1 a MT2. Melatonin předává celému organismu informaci, že je noc a je stabilizátorem biologických rytmů. Prostřednictvím receptorů MT1 tlumí aktivitu neuronů v CNS. Nejsou dlouhodobé studie účinků melatoninu, jsou ale reference o více než 10 letém používání bez nežádoucích účinků. Melatonin je v mnoha zemích k dispozici jako potravinový doplněk, proto není databáze nežádoucích účinků, ale obecně je snášení velmi dobré. [13]

Syntéza je možná katalytickou přípravou příslušného aldehydu **102** a následnou reakcí s příslušným derivátem arylhydrazinu **103** (Fischerova syntéza), (schéma 17).



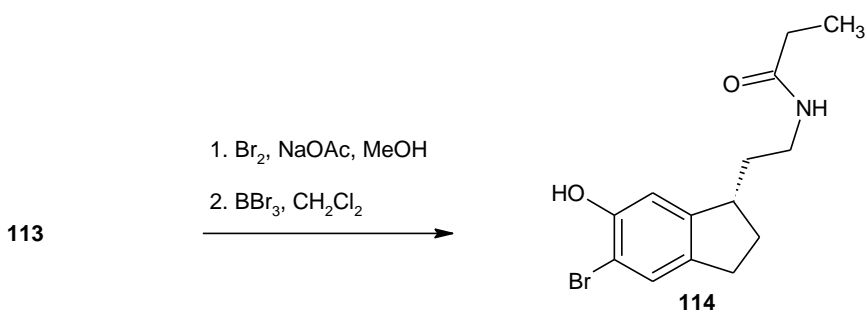
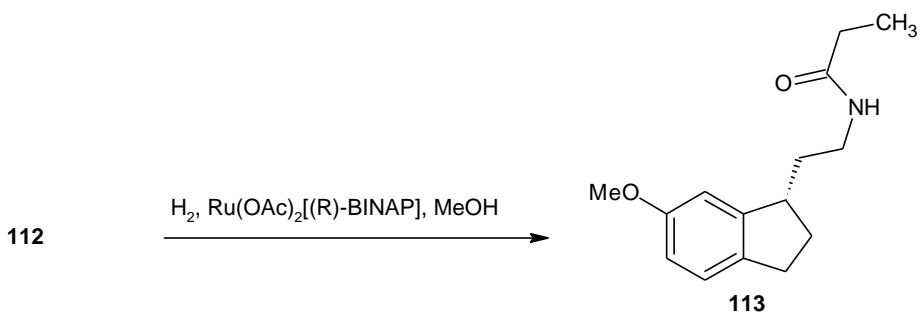
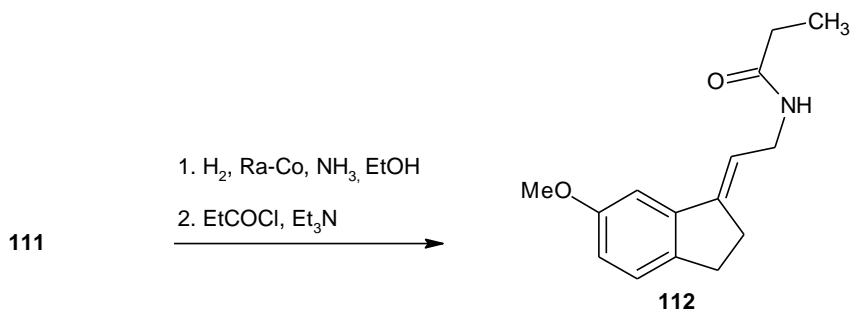
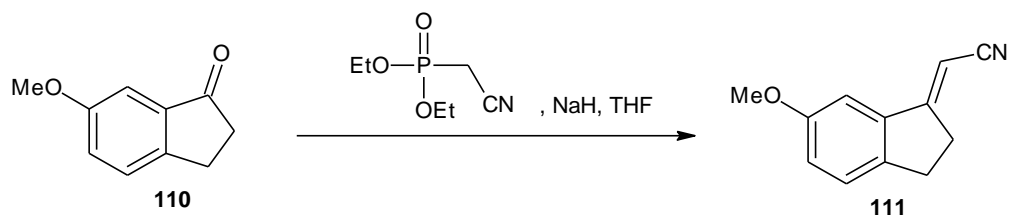
Schéma 17 Syntéza melatoninu **105** [14]

Další možná reakční cesta:

Schéma 18 Syntéza melatoninu **105** [15]

Ramelteon (**118**, N-[2-[(8S)-1,6,7,8-tetrahydro-2H-cyklopenta[e]benzofuran-8-yl]ethyl]propanbromid, ROZEREM). Je analogem melatoninu **105** a je specifickým agonistou **melatoninových receptorů MT1 a MT2**.

Syntéza vychází z derivátu 1-indanonu. Hornerova-Emonsova reakce s diethylkyanomethylfosfonátem poskytne nitril **111**. Reakce pokračuje redukcí nitrilové skupiny a následnou acylací za vzniku amidu **112**. Katalyzovanou hydrogenací vzniká (S)-izomer tohoto amidu **113** ve vysokém enantiomerním přebytku (až 99%). Reakce pokračuje ochráněním polohy 5 bromem, demethylací, alkylací allylbromidem a Claisenovým přesmykem za vzniku amidu **116**. Reakce dále pokračuje ozonolýzou dvojných vazeb allylové skupiny a následnou redukcí formylu. Posledním krokem je uzavření dihydrofuranového kruhu. (Schéma 19). [16]



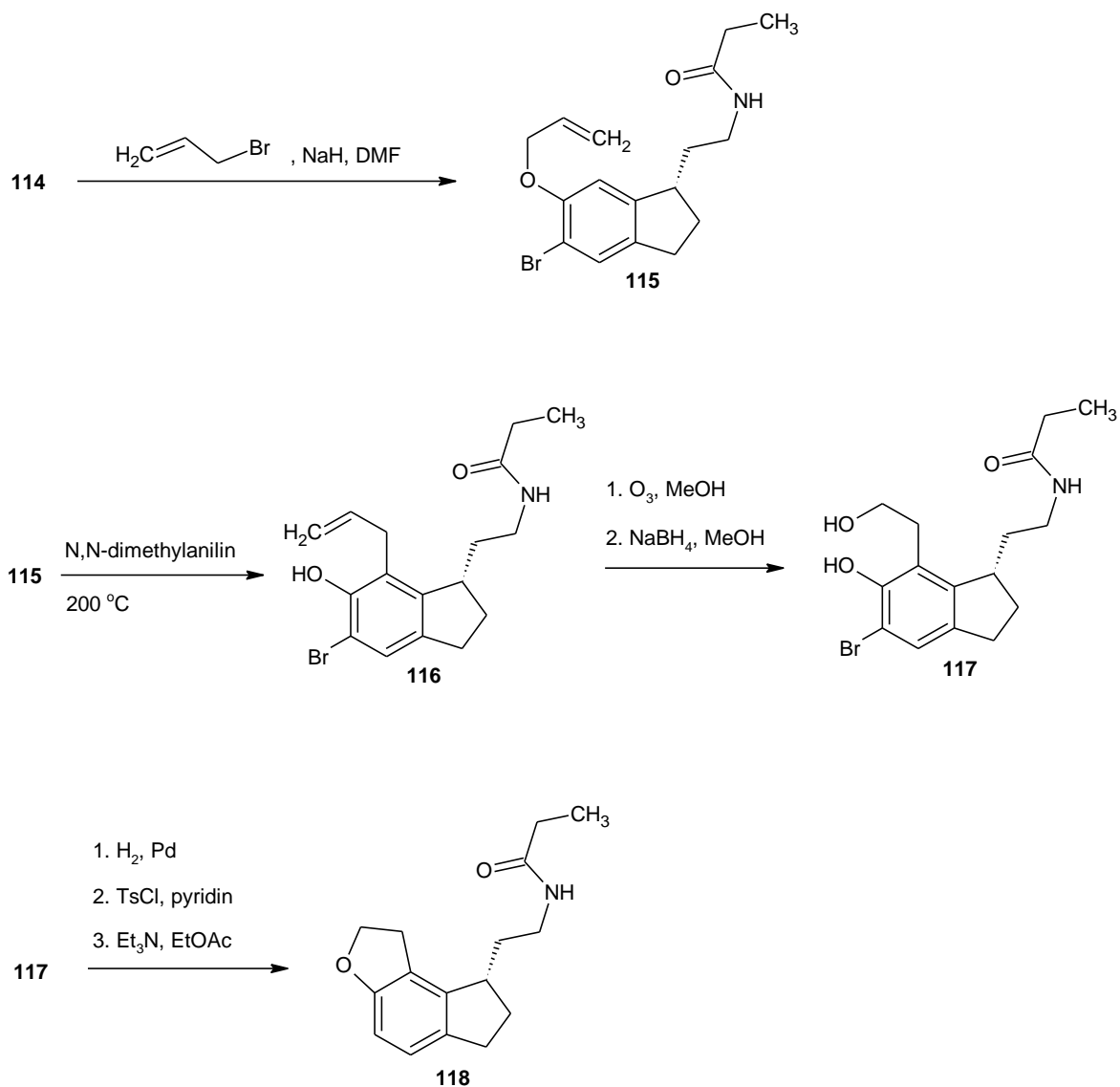


Schéma 19 Syntéza ramelteonu 118 [16]

3 PŘEHLED REGISTROVANÝCH SEDATIV A HYPNOTIK

Jak již bylo řečeno, nejsou ve skupině léčiv ovlivňujících CNS hranice pro zařazení jednotlivých látek do určité skupiny vždy jasné a ostré. Je to dáno tím, že jednotlivé látky mohou mít více účinků a jejich terapeutický účinek je také závislý na velikosti použité terapeutické dávky. Pro zařazení látky do skupiny léčiv majících sedativní nebo hypnotický účinek jsem v této práci vycházel z anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv (ATC-klasifikace) a dále z platné registrace léčiva u Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Seznam registrovaných synteticky připravovaných léčiv ze skupiny sedativa a hypnotika (ze skupiny N05C) v ČR (2011-03-03):

Klomethiazol, 24

HEMINEVRIN	CHEPLAPHARM, Arzneimittel GmbH, Mese-
(perorální podání)	kenhagen (Německo)

Cinolazepam, 45i

GERODORM	Gerot Pharmazeutika GmbH, Vídeň
(perorální podání)	(Rakousko)

Midazolam, 45m

DORMICUM	ROCHE s.r.o., Praha
(perorální podání)	(Česká republika)
MIDAZOLAM ACCORD	Accord Healthcare Limited, North Harrow, Middlesex
(parenterální podání)	(Velká Británie)
MIDAZOLAM B. BRAUN	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
(parenterální podání)	(Německo)
MIDAZOLAM INJECTION	Antigen Pharmaceuticals Ltd., Roscrea, Co. Tipperary
(parenterální podání)	(Irsko)

MIDAZOLAM PANPHARMA Panpharma S.A. , Fougères
(parenterální podání) (Francie)

MIDAZOLAM TORREX Torrex Chiesi CZ s.r.o., Praha
(parenterální podání) (Česká republika)

Zopiclon, 81

ZOPITIN OY, Hämeenlinna Vitabalans
(perorální podání) (Finsko)

Zolpidem, 93

APO-ZOLPIDEM Apotex Europe BV, Leiden
(perorální podání) (Nizozemsko)

EANOX Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg
(perorální podání) (Německo)

HYPNOGEN Nycomed GmbH, Konstanz
(perorální podání) (Německo)

INSOM VULM CZ, a.s., Říčany
(perorální podání) (Česká republika)

STILNOX sanofi-aventis, s.r.o., Praha
(perorální podání) (Česká republika)

ZOLPIDEM MYLAN Generics [UK] Ltd., Potters Bar, Hertfordshire
(perorální podání) (Velká Británie)

ZOLPIDEM ORION Orion Corporation, Espoo
(perorální podání) (Finsko)

ZOLPIDEM TEVA Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha
(perorální podání) (Česká republika)

ZOLPIDEM WALMARK WALMARK, a.s., Třinec
(perorální podání) (Česká republika)

ZOLPIDEM-RATIOPHARM (perorální podání)	ratiopharm GmbH, Ulm (Německo)
ZOLPIMERCK (perorální podání)	Generics [UK] Ltd., Potters Bar, Hertfordshire (Velká Británie)
ZOLPINOX (perorální podání)	SVUS Pharma a.s., Hradec Králové (Česká republika)
ZOLSANA (perorální podání)	Krka, d.d., Novo mesto (Slovinsko)

Zaleplon, 100

SONATA (perorální podání)	Meda AB, Solna (Švédsko)
ZALEPLON-RICHTER (perorální podání)	Gedeon Richter Plc., Budapešť (Maďarsko)
ZERENE (perorální podání)	Meda AB, Solna (Švédsko)

Melatonin, 105

CIRCADIN (perorální podání)	RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, Alder- maston (Velká Británie) [17]
--------------------------------	---

3.1 Spotřeba sedativ a hypnotik

ATC	NÁZEV	CESTA PODÁNÍ	Počet balení	Finanční vyjádření (Kč)	Počet DDD celkem	DDD /1000obyv/den
N05CD08	Midazolam	Parenterální	23309	11023226	198490	0,20703
N05CD08	Midazolam	Perorální	78977	6473955	625085	0,65198
N05CD13	Cinolazepam	Perorální	2553	405030	0	0,00000
N05CF01	Zopiklon	Perorální	11296	1065134	284330	0,29656
N05CF02	Zolpidem	Perorální	503290	75756987	12603758	13,14608
N05CH01	Melatonin	Perorální	2242	1000067	47082	0,04911
N05CM02	Klomethiazol	Perorální	1181	531226	23620	0,02464
N05CM	Jiná hypnotika a sedativa	Perorální	1279	136943	0	0,00000
N05CX	Hypnotika a sedativa v kombinaci, kromě barbiturátů	Perorální	12113	1185984	0	0,00000
N05CM09	Kozlíkový kořen	Perorální	3727	818896	0	0,00000

Tabulka 1: Spotřeba sedativ a hypnotik v ČR za třetí čtvrtletí roku 2010 [18]

Použijeme-li z tabulky údaje o celkové spotřebě denní doporučené dávky (DDD) a velikost denní doporučené dávky, dojdeme k těmto údajům o spotřebě sedativ a hypnotik v ČR za třetí čtvrtletí roku 2010 (přibližné údaje):

Zolpidem, 93	126 000 g
Klomethiazol, 24	35 000 g
Midazolam, 45m	12 000 g
Cinolazepam, 45i	3 000 g
Zopiclón, 81	2 000 g
Melatonin, 105	100 g

ZÁVĚR

Ze statistických údajů o registrovaných léčivých přípravcích (léčivech) a o jejich spotřebě vyplývá několik skutečností. Opět musím připomenout, že se v této práci přidržuji ATC-klasifikace léčiv a platné registrace SÚKL, a že se tedy zabývám léčivou ze skupiny N05C.

Především je zřejmé absolutně dominantní postavení **zolpidemu 93** v této skupině léčiv. Podíváme-li se na poslední sloupec tabulky 1, to jsou údaje o spotřebě denní doporučené dávky na tisíc obyvatel a den, je to velmi názorný a přesvědčivý důkaz. Třináct lidí z tisíce usíná každý den s pomocí zolpidemu. To znamená, že v ČR usíná každý den s použitím zolpidemu asi 130 tisíc lidí. Spotřeba ostatních látek v této skupině je pak mnohonásobně menší.

Dále z těchto údajů vyplývá, že dnes jsou látky z této skupiny léčiv (N05C) využívány téměř výhradně jako hypnotika, což také ukazuje dominantní postavení zolpidemu. Dle mého názoru je spojený název sedativa a hypnotika dnes již trochu zavádějící, samozřejmě pokud máme na mysli látky dnes registrované a využívané. Pro látky starší toto pojmenování vyhovuje mnohem lépe. Je to dáno tím, jak u dříve používaných látek v této skupině úzce souvisel jejich terapeutický účinek s velikostí použité terapeutické dávky (obrázek 6) a jak byly tyto látky využívány pro účel jak sedativní, tak i hypnotický.

Hypnotika třetí generace mají navodit stav co nejpodobnější přirozenému spánku, bez nepříznivých účinků po probuzení v podobě utlumení CNS. S nástupem těchto látek došlo k vytlačení starších látek ze skupiny sedativa a hypnotika. **Benzodiazepiny 45**, které byly v různých velikých terapeutických dávkách používány buď jako sedativa nebo jako hypnotika, byly nahrazeny těmito látkami. Benzodiazepiny však překračují neostré hranice mezi jednotlivými skupinami léčiv. Spektrum jejich účinků je široké. Mají své zástupce ve skupině psychofarmak, a to konkrétně ve skupině zvané anxiolytika (dříve antineurotika). Jak z tohoto staršího názvu vyplývá, jedná se o léčiva potlačující neurotické představy a zklidňující CNS. Dle chemicko-anatomicko-terapeutické klasifikace léčiv (ATC-klasifikace) se jedná o skupinu léčiv N05B. Benzodiazepiny z této skupiny jsou dnes dle mého názoru také často využívány pro zklidnění nervové soustavy pacientů, tedy jako sedativa. To i přes to, že jejich primární terapeutický účinek je jiný a do skupiny N05C nejsou řazeny. Pro tento svůj názor mám pak dva argumenty. První je ten, že pokud se zeptám někoho ze zdravotnického personálu, čím tiší neklidné, nezvladatelné, sebe a okolí ohrožující pacien-

ty. Odpovědí je velice často název látky za skupiny N05B (anxiolytika). Druhým argumentem je pak tabulka o spotřebě léčiv ze skupiny N05B, kde dominují látky ze skupiny benzodiazepinů: **alprazolam** (ALPRAZOLAM, NEUROL, XANAX), **bromazepam** (LEXAURIN), **diazepam** (VALIUM, DIAZEPAM, APAURIN), **oxazepam** (OXAZEPAM).

Látky, které se dnes využívají v běžné terapeutické praxi pro zklidnění centrální nervové soustavy pacientů, je tak třeba hledat nejen ve skupině léčiv označovaných jako sedativa a hypnotika (tedy ve skupině N05C). Tyto látky je nutno hledat i ve skupině léčiv označovaných jako psychofarmaka. A to v podskupině anxiolytika, tedy N05B. Je to samozřejmě úsudek můj, vycházející z výše popsaného stavu.

A tak musíme mít na paměti, že aktivní farmaceutické substance představují mnohdy kombinace více farmakologických účinků. A jejich zařazení do určitých skupin není tedy vždy jednoznačné a přesné.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2011-02-09]. Dostupné z WWW: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php
- [2] LINCOVÁ, Dagmar; FARGHALI, Hassan. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha : Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
- [3] HAMPL, František; PALEČEK, Jaroslav. *Farmakochemie*. 1. vyd. Praha : Vysoká škola chemicko-technologická, 2002. 413 s. ISBN 80-7080-495-5.
- [4] NAYEEM, N., GREEN, T. P., MARTIN, J. L., et al. Quaternary Structure of the Native GABA_A Receptor Determined by Electron Microscopic Image Analysis. *Journal of Neurochemistry*. 2004, vol. 62, issue 2, s. 815-818. Dostupné také z WWW: <http://bjp.rcpsych.org/cgi/content/full/179/5/390>
- [5] Nanchang University, Peop. Rep. China. *Process for preparation of 4-methyl-5-thiazoleethanol from 3-acetopropanol*. Zhang, Xiaolin; Hu, Yanlei; Gao, Yan. IPC: C07D277/24. Dostupné také z WWW: https://scifinder.cas.org/scifinder/view/link_v1/reaction.jsf?l=T5OKcO0Ri0Vxs5SgbYOjGtKgM_7BFuCIyOV-hE1BERzGvjfZxLg7-y3MRie0WgVF
Dostupné také z WWW: http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20091021&CC=CN&NR=101560195A&KC=A
- [6] VAN DEN HOVEN, Bernard G.; ALPER, Howard. Remarkable Synthesis of 2-(Z)-6-(E)-4H-[1,4]-Thiazepin-5-ones by Zwitterionic Rhodium-Catalyzed Chemo- and Regioselective Cyclohydrocarbonylative Ring Expansion of Acetylenic Thiazoles. *Journal of the American Chemical Society*. 2001, volume 123, issue 6, pages 1017-1022. ISSN: 0002-7863. Dostupné také z WWW: https://scifinder.cas.org/scifinder/view/link_v1/reaction.jsf?l=T5OKcO0Ri0Vxs5SgbYOjGgNbEPzUI_kYyOV-hE1BERzGvjfZxLg7-1_1kb09I2PC
- [7] VARDANYAN, Ruben, S; HRUBY, Victor, J. *Synthesis of essential drugs*. 1st ed. Amsterdam ; Boston : Elsevier, 2006. ISBN 9780444521668.

- [8] Cheng, Pi; Zhang, Quan; Ma, Yun-Bao; Jiang, Zhi-Yong; Zhang, Xue-Mei; Zhang, Feng-Xue; Chen, Ji-Jun. Synthesis and in vitro anti-hepatitis B virus activities of 4-aryl-6-chloroquinolin-2-one and 5-aryl-7-chloro-1,4-benzodiazepine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008, volume 18, issue 13, pages 3787-3789. ISSN : 0960-894X. Dostupné také z WWW:
https://scifinder.cas.org/scifinder/view/link_v1/reaction.jsf?l=T5OKcO0Ri0Vxs5SgbYOjGkW2TXfF2IOmyOV-hE1BErx7IQfnwVaTTySryrc6kLIY
- [9] Gerot Pharmazeutika. *Verfahren zur herstellung cyanaethylierter benzodiazepine*. Schalger Ludvig. IPC: C07D243/24, C07D243/26, C07D243/00.
Dostupné také z WWW:
https://scifinder.cas.org/scifinder/view/link_v1/reaction.jsf?l=T5OKcO0Ri0Vxs5SgbYOjGnMRkJWeo_QYyOV-hE1BErwrXazwMbNhhBym8R-t7HKY
- [10] Ranbaxy Laboratories, Ltd., New Delhi, India. *Proces for the manufacture of 8-chloro-6 (2-fluorophenyl)-1 methyl-4H-imidazo[1,5A][1,4]benzodiazepine (midazolam)*. Khanna Jag Mohan et al. United States Patent, number 5,756,729. May 26, 1998. Dostupné také z WWW:
https://scifinder.cas.org/scifinder/view/link_v1/reaction.jsf?l=T5OKcO0Ri0Vxs5SgbYOjGgx3gvKWjei2yOV-hE1BErwrXazwMbNhhIB8-alYaODm
Dostupné také z WWW:
http://www.google.com/patents?id=YyAeAAAAEBAJ&printsec=abstract&zoom=4&source=gbs_overview_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- [11] Calyx Chemicals & Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India. *Improved process for zopiclone synthesis*. Vidyesh, Maharao Anagha. Indian Patent, IN 2004MU00645.
Dostupné také z WWW:
https://scifinder.cas.org/scifinder/view/link_v1/reaction.jsf?l=T5OKcO0Ri0Vxs5SgbYOjGmM9t6CGCrk-yOV-hE1BErwrXazwMbNhhDHhTGjm7mzY
Dostupné také z WWW:
http://www.tmpsearchers.com/Patdatabase/2006June16/pg_0162.htm
- [12] Sumalatha, Yasareni; Reddy, Tamma Ranga; Reddy, Padi Pratap; Satyanarayana, Bollikonda. A simple, efficient and scalable synthesis of hypnotic agent, zolpidem. *ARKIVOC*. 2009, issue 2. ISSN: 1551-7004. Dostupné také z WWW:

https://scifinder.cas.org/scifinder/view/link_v1/reaction.jsf?l=T5OKcO0Ri0Vxs5SgbYOjGotS5IPj71yZyOV-hE1BErwrXazwMbNhhC5pd1U4RRQr

- [13] ŠONKA, Karel; NEVŠÍMALOVÁ Soňa. Melatonin známe 50 let. Co o něm víme a jak jej můžeme použít. *Neurologie pro praxi*. 2008, roč. 9, č. 2, s. 104-108. Dostupné také z WWW:
<http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200802-0012.php>
- [14] VERSPUI, Goran; ELBERTSE, Guido; SHELDON, Frank A.; HACKING, Michiel A. P. J.; SHELDON, Roger A. Selective hydroformylation of N-allylacetamide in an inverted aqueous two-phase catalytic system, enabling a short synthesis of melatonin. *Chemical Communications*. 2000, issue 15, pages 1363-1364. ISSN: 1359-7345. Dostupné také z WWW:
https://scifinder.cas.org/scifinder/view/link_v1/reaction.jsf?l=T5OKcO0Ri0Vxs5SgbYOjGqizHCQiQd8QyOV-hE1BErzGvjfZxLg7-w630qkujAaY
Dostupné také z WWW:
<http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleHtml/2000%2FCC%2Fb003715j>
- [15] MARAIS, Wilhelmina; HOLZAPFEL, Cedric, W. On a facile synthesis of melatonin and other related indoles. *Synthetic Communications*. 1998, vol. 28, issue 19, pages 3681-3691. ISSN: 0039-7911. Dostupné také z WWW:
https://scifinder.cas.org/scifinder/view/link_v1/reaction.jsf?l=T5OKcO0Ri0Vxs5SgbYOjGqWWj1QZPYCeyOV-hE1BErzGvjfZxLg7-you7D0gDuxK
- [16] HAMPL, František; RÁDL, Stanislav; PALEČEK, Jaroslav. *Farmakochemie*. 2., rozš. vyd. Praha : Vydavatelství VŠCHT, 2007. 448 s. ISBN 978-80-7080-639-5.
- [17] Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2011-03-03]. Dostupné z WWW:
http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N05#N05
- [18] Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2011-03-09]. Dostupné z WWW:
<http://www.sukl.cz/spotreba-lecivych-latek-podle-cesty-podani>

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac	Acetyl
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
DDD	Denní doporučená terapeutická dávka
DMF	Dimethylformamid
Et	Ethyl
Kat.	Katalyzátor
Me	Methyl
Ph	Fenyl
Pr-i	Izopropyl
R	Alkyl
THF	Tetrahydrofuran
Ts	p-toluensulfonyl
X	Halogen

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1. Schematické znázornění neuronů a jejich propojení.....	14
Obr. 2. Schematické znázornění chemické nervové synapse.....	15
Obr. 3. Schema GABA _A -receptorového komplexu postsynaptické membrány neuronu....	18
Obr. 4. GABA _A -receptorový komplex, pohled elektronovým mikroskopem.....	19
Obr. 5. Příklad závislosti dávka-účinek.....	20

SEZNAM TABULEK

Tab. 1. Spotřeba sedativ a hypnotik v ČR za třetí čtvrtletí roku 2010.....	45
--	----