

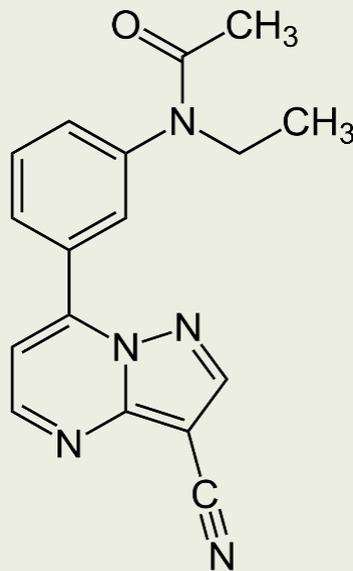


Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
ФГБУ «Российский центр судебно-  
медицинской экспертизы»

**ПЕРСПЕКТИВЫ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО  
И СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
ЗАЛЕПЛОНА КАК ПРЕПАРАТА  
НЕБЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА, НО С  
КЛИНИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ ОТРАВЛЕНИЯ  
БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ**

докладчик - А.А. Волкова, к.ф.н.

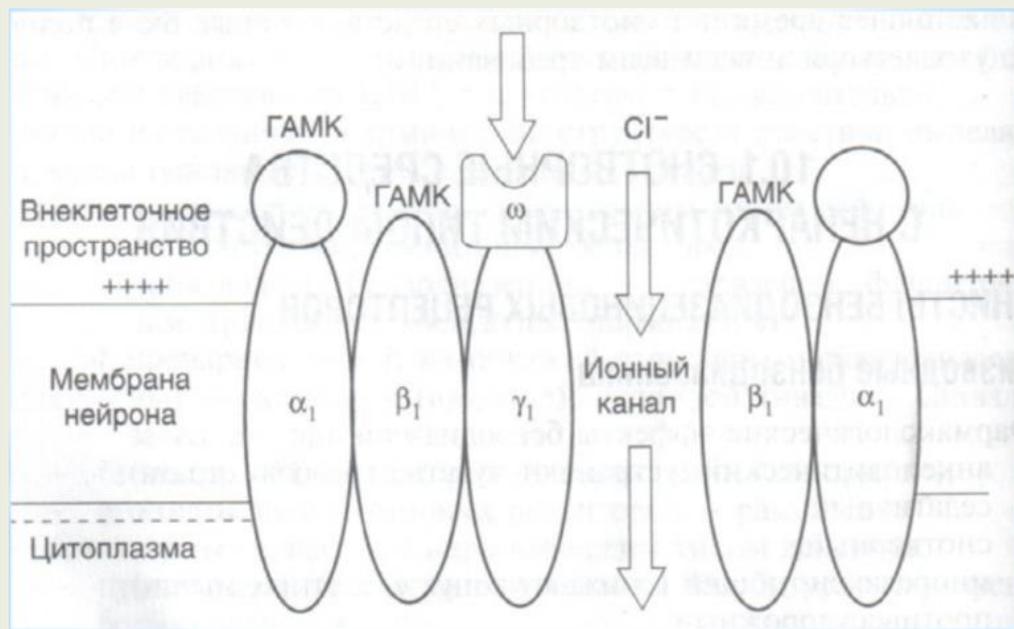
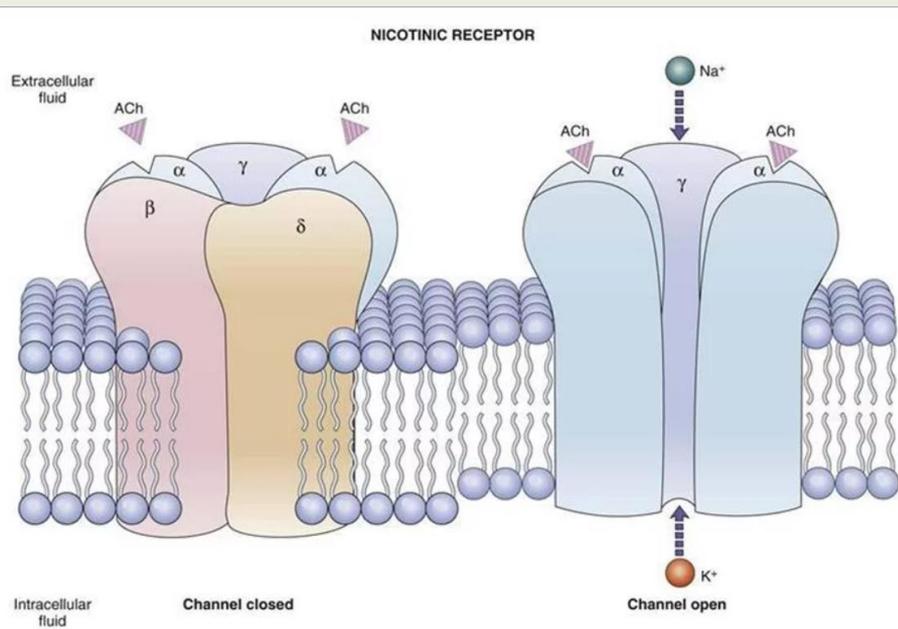
# Залеплон – структурная формула



(N-[3-(цианопиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)фенил]-N-этилацетамид)

производные пиразолпиримидина Азотсодержащими веществами основного характера, обладают гидрофобностью, т.к. содержат в своих структурах сложно-эфирные группы, атомы галогенов, циклы и другие гидрофобные фрагменты.

# Механизм действия



Подтип  $\omega 1$  расположен преимущественно в кортикальной и субкортикальной областях и ответственен за появление собственно гипнотического действия

# Метаболизм и выведение

1. В первичном метаболизме образуется 5-оксозалеплон (57% принятой дозы обнаруживается в моче)
2. Изоферментом CYP3A4 залеплон метаболизируется до образования дезэтилзалеплон, который в свою очередь с помощью альдегидоксидазы превращается в 5-оксодезэтилзалеплон (9% принятой дозы обнаруживается в моче)
3. Выводится в виде неактивных метаболитов мочой (71%) и каловыми массами (17% в виде 5-оксозалеплон)

# Побочные действия

Клиника побочных эффектов		
Залеплон	Феназепам	Клобазам
галлюцинации	сонливость	раздражительность
депрессия	головокружение	ажитация
сознание (спутанность)	суицидальная наклонность	депрессия
мышление (нарушение)	сознание (спутанность)	лекарственная зависимость
сонливость	память (снижение)	бессоница
движение (нарушение координации)	эпилептические припадки	тревожность
паросмия	дизартрия	бред
внимание (снижение концентрации)	галлюцинации	галлюцинации
дизартрия	походка (неустойчивость)	сонливость
апатия	тревожность	головокружение
раздражительность	подавленность настроения	тремор
сомнабулизм	лекарственная зависимость	дизартрия
бред	агрессия	седация
лекарственная зависимость	бред	движение (нарушение координации)
деперсонализация	усталость	возбуждение
агрессия	дезориентация	память (снижение)
парестезия	внимание (снижение концентрации)	внимание (снижение концентрации)
память (снижение)	реакция (замедление)	злость
гиперстезия	головная боль	навязчивые идеи
головокружение	движение (нарушение координации)	суицидальная наклонность
тревожность	астения	сознание (спутанность)
	миастения	головная боль
	раздражительность	агрессия
	депрессия	нистагм
	страх	
	возбуждение	
	мышечный спазм	
	бессоница	
	эйфория	

# **Методы идентификации и количественного определения залеплона**

**(по данным научно-практической литературы)**

- 1. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)**
- 2. Метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ)**
- 3. Метод ультрафиолетовой спектроскопии (УФ)**
- 4. Метод газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС анализ)**
- 5. Метод газовой хроматографии (ГХ)**
- 6. Метод тонкослойной хроматографии (ТСХ)**

# Степень экстракции

	Степень экстракции, %	
	залеплон	феназепам
Среднее значение степени экстракции, % (n=6)	62,12	72,38
Дисперсия ( $\sigma^2$ )	11,65158	8,24504
Среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ )	3,41344	2,87142
Коэффициент вариации (V), %	5,49	3,97
Отношение показателя асимметрии к его ошибке (A/ma)	0,02458	-0,16897
Отношение показателя эксцесса к его ошибке (E/me)	-1,78187	-2,26328
Среднее линейное отклонение ( $\bar{a}$ )	2,45444	2,40667

# Степень экстракции после солянокислого гидролиза

	Степень экстракции, %	
	залеплон	феназепам
Среднее значение степени экстракции, % (n=6)	60,01	70,39
Дисперсия ( $\sigma^2$ )	9,93792	4,74299
Среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ )	3,15245	2,17784
Коэффициент вариации (V), %	5,25	3,09
Отношение показателя асимметрии к его ошибке (A/ma)	-0,14496	0,39346
Отношение показателя эксцесса к его ошибке (E/me)	-1,84003	-2,09701
Среднее линейное отклонение ( $\bar{a}$ )	2,36667	1,70778

# ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ ЗАЛЕПЛОНА ИХА(М)

Отрицательный результат на терапевтические дозы

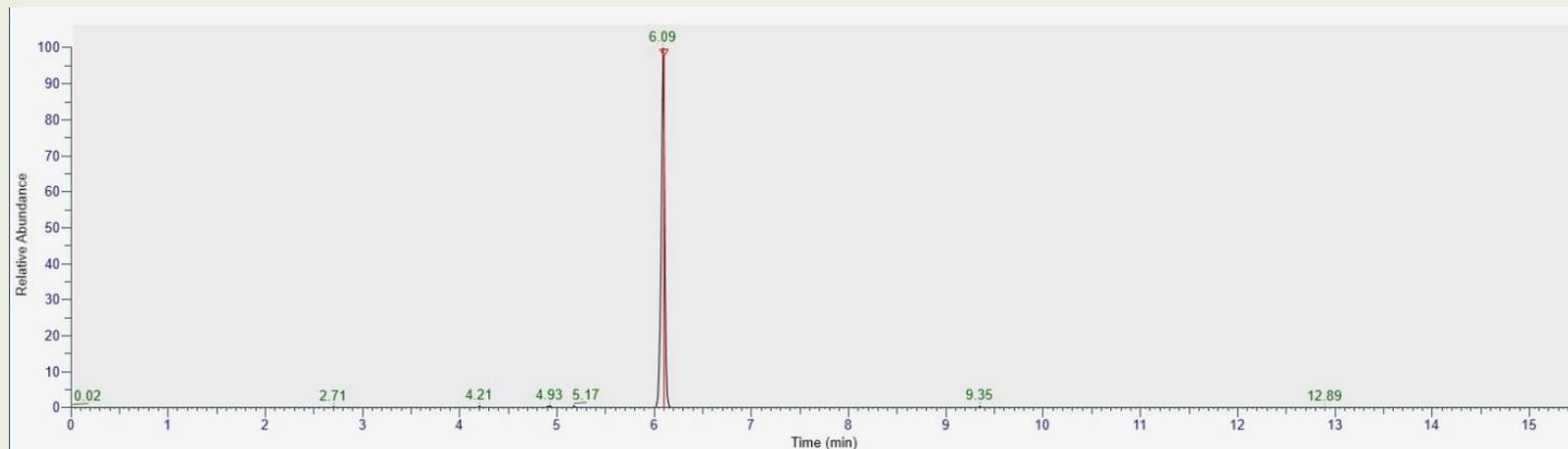


# ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ ЗАЛЕПЛОНА ТСХ

**Терапевтические концентрации (без концентрирования пробы) не обнаруживаются**

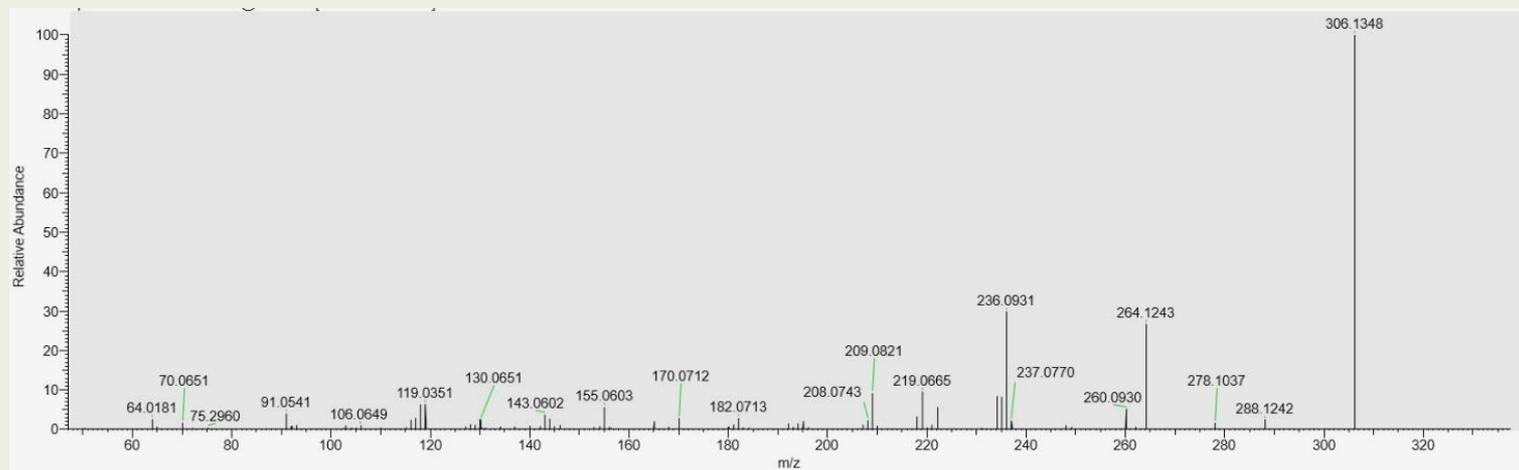
Растворитель	Rf залеplона
Ацетон	0,81
Ледяная уксусная кислота	0,55
Метанол	0,76
Этилацетат	0,51
Толуол	0,00
н-Гептан	0,00
33% раствор аммиака в воде	пятна размыты
Этилацетат:метанол:33% раствор аммиака в воде (8,5:1;0,5)	0,74

# Обнаружения залеплона и его метаболитов методом ВЭЖХ-ТМС с ВР

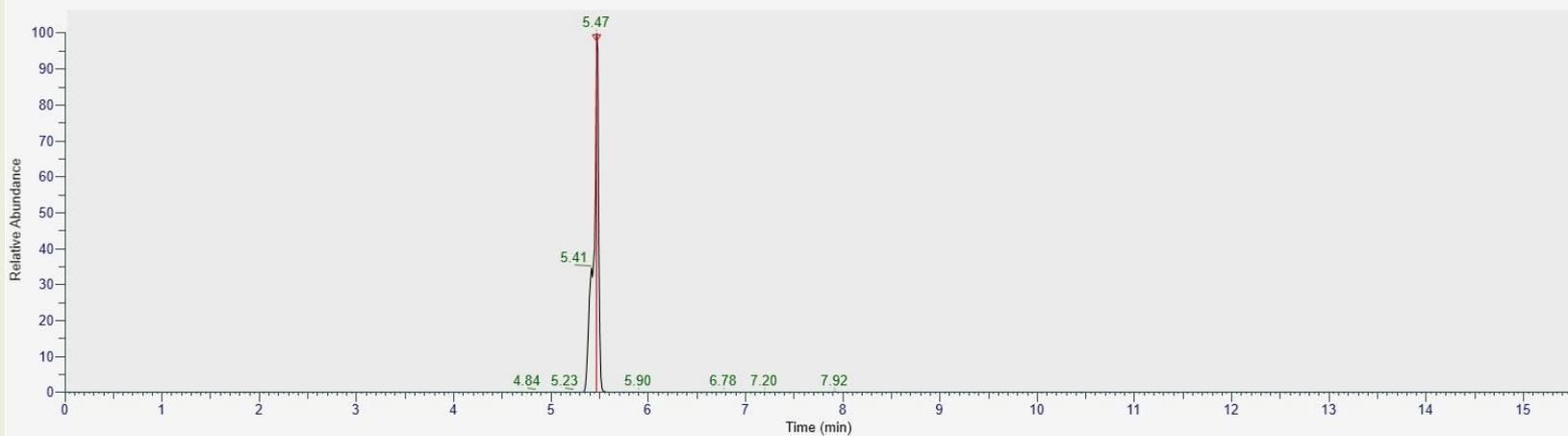


Хроматограмма из мочи залеплона

Масс-спектр залеплона

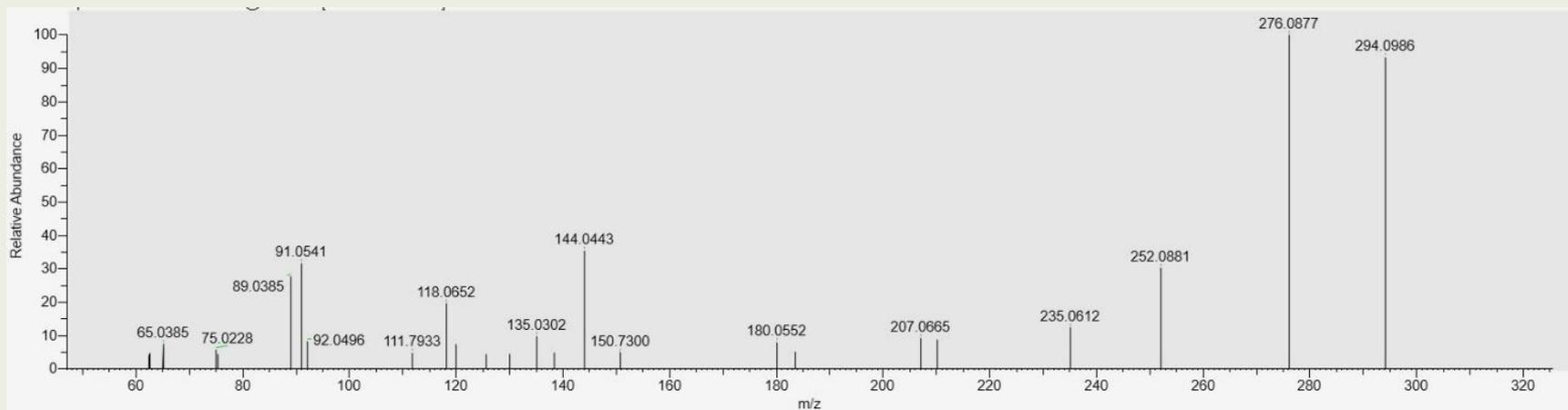


# Обнаружения залеплона и его метаболитов методом ВЭЖХ-ТМС с ВР



Хроматограмма из мочи 5-оксозалеплона

Масс-спектр залеплона



# Перспектива АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ НА залеплон

Метаболит	Экспериментально	Теоретически
Залеплон	0,3-3,6%	<1%
5-оксозалеплон	94,0-97,8%	57-60%
5-оксодезэтилзалеплон	0,1-3,9%	3-9%
5-оксозелеплон глюкуронид	1,0-1,8%	нет данных
Дезэтилзалеплон	Менее 0,1%	нет данных

# **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

- 1. Экспериментальными установлено, что для предварительного анализа агонистов бензодиазепиновых рецепторов небензодиазепинового ряда возможно использовать методы общепринятые для бензодиазепинов**
- 2. Для достоверного обнаружения агонистов бензодиазепиновых рецепторов небензодиазепинового ряда после приема терапевтической дозы, необходимо проводить концентрирование пробы и проведение подтверждающих методов**
- 3. Изучено наличие метаболитов залеплона для целей и задач судебно-химических и химико-токсикологических исследований**



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
ФГБУ «Российский центр судебно-  
медицинской экспертизы»

**СПАСИБО**

**ЗА**

**ВНИМАНИЕ!**