

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 19.04.01 Биотехнология, профиль Фармацевтическая биотехнология
 Отделение школы (НОЦ) Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

| Тема работы |
|--|
| Синтез 7-нитро-5-фенил-3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов |

УДК 547.53-047.84

Студент

| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------|--------------------------|---------|------|
| 4ДМ01 | Карамова Эльвира Юрьевна | | |

Руководитель ВКР

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|----------------------------|----------------------------|------------------------|---------|------|
| Профессор НОЦ Н.М. Кижнера | Павловский Виктор Иванович | д.х.н. | | |

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-------------|-----------------------------|------------------------|---------|------|
| Доцент ОСГН | Рыжакина Татьяна Гавриловна | к.э.н. | | |

По разделу «Социальная ответственность»

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|------------|----------------------------|------------------------|---------|------|
| Доцент ООД | Антоневич Ольга Алексеевна | к.б.н. | | |

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

| Руководитель ООП | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|---|-----------------------------------|------------------------|---------|------|
| Руководитель ООП 19.04.01 Биотехнология | Краснокутская Елена Александровна | д.х.н., профессор | | |

Томск – 2022 г.
Запланированные результаты обучения

| Код компетенции | Наименование компетенции |
|---|--|
| Универсальные компетенции | |
| УК(У)-1 | способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий |
| УК(У)-2 | способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла |
| УК(У)-3 | способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели |
| УК(У)-4 | способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном(ых) языке(ах), для академического и профессионального взаимодействия |
| УК(У)-5 | способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия |
| УК(У)-6 | способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки |
| Общепрофессиональные компетенции | |
| ОПК(У)-1 | способен к профессиональной эксплуатации современного биотехнологического оборудования и научных приборов |
| ОПК(У)-2 | готов к коммуникации в устной и письменной формах на государственном языке Российской Федерации и иностранном языке для решения задач профессиональной деятельности |
| ОПК(У)-3 | готов руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия |
| ОПК(У)-4 | готов использовать методы математического моделирования материалов и технологических процессов, готов к теоретическому анализу и экспериментальной проверке теоретических гипотез |
| ОПК(У)-5 | способен использовать современные информационные технологии для сбора, обработки и распространения научной информации в области биотехнологии и смежных отраслей, способен использовать базы данных, программные продукты и ресурсы информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" (далее - сеть "Интернет") для решения задач профессиональной деятельности |
| ОПК(У)-6 | готов к защите объектов интеллектуальной собственности и коммерциализации прав на объекты интеллектуальной собственности |
| Профессиональные компетенции | |
| ПК(У)-1 | готов к планированию, организации и проведению научно-исследовательских работ в области биотехнологии, способен проводить корректную обработку результатов экспериментов и делать обоснованные заключения и выводы |
| ПК(У)-2 | способен проводить анализ научной и технической информации в области биотехнологии и смежных дисциплин с целью научной, патентной и маркетинговой поддержки проводимых фундаментальных исследований и технологических разработок |
| ПК(У)-3 | способен представлять результаты выполненной работы в виде научно-технических отчетов, обзоров, научных докладов и публикаций с использованием современных возможностей информационных технологий и с учетом требований по защите интеллектуальной собственности |
| ПК(У)-13 | готов к организации, планированию и управлению действующими биотехнологическими процессами и производством |

| Код компетенции | Наименование компетенции |
|--|---|
| ПК(У)-14 | способен использовать типовые и разрабатывать новые методы инженерных расчетов технологических параметров и оборудования биотехнологических производств |
| ПК(У)-15 | готов обеспечить стабильность показателей производства и качества выпускаемой продукции |
| ПК(У)-16 | способен осуществлять эффективную работу средств контроля, автоматизации и автоматизированного управления производством, химико-технического, биохимического и микробиологического контроля |
| ПК(У)-17 | готов к проведению опытно-промышленной отработки технологии и масштабированию процессов |
| ПК(У)-18 | способен к выработке и научному обоснованию схем оптимальной комплексной аттестации биотехнологических продуктов |
| ПК(У)-19 | способен к анализу показателей технологического процесса на соответствие исходным научным разработкам |
| Профессиональные компетенции университета | |
| ДПК(У)-1 | готов к разработке учебно-методической документации для реализации образовательных программ, проведения занятий и обучения персонала |

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 19.04.01 Биотехнология, профиль Фармацевтическая биотехнология
 Отделение школы (НОЦ) Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 _____ Краснокутская Е.А.
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

| |
|--------------------------|
| Магистерской диссертации |
|--------------------------|

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

| Группа | ФИО |
|--------|--------------------------|
| 4ДМ01 | Карамова Эльвира Юрьевна |

Тема работы:

| | |
|--|---------------------------|
| Синтез 7-нитро-5-фенил-3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]дiazепин-2-онов | |
| Утверждена приказом директора (дата, номер) | 31 января 2022, № 31-73/с |

| | |
|--|------------|
| Срок сдачи студентом выполненной работы: | 01.06.2022 |
|--|------------|

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

| | |
|---|--|
| <p>Исходные данные к работе</p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p> | <p>Объект исследования – новые производные 1,4-бензодиазепин-2-она как потенциальные лекарственные средства.</p> <p>Исходное сырье – химические реактивы. Соблюдение правил безопасности в химической лаборатории.</p> |
|---|--|

| | |
|--|---|
| <p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p> | <p>Обзор литературы по методам синтеза и свойствам 1,4-бензодиазепинов.</p> <p>Составление плана проведения синтеза целевых соединений, изучение структуры синтезированных веществ физико-химическими методами анализа.</p> <p>Изучение аналгетических свойств одного из синтезированных веществ.</p> <p>Обсуждение результатов выполненной работы.</p> <p>Заключение по работе</p> |
| <p>Перечень графического материала</p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p> | <p>Представление полученных спектральных данных и их интерпретация.</p> |
| <p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</p> <p><i>(с указанием разделов)</i></p> | |
| <p>Раздел</p> | <p>Консультант</p> |
| <p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p> | <p>Рыжакина Татьяна Гавриловна</p> |
| <p>Социальная ответственность</p> | <p>Антоневич Ольга Алексеевна</p> |
| <p>Derivatives of 1,4-benzodiazepines</p> | <p>Рыманова Ирина Евгеньевна</p> |
| <p>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</p> | |
| <p>Производные 1,4-бензодиазепинов</p> | |

| | |
|--|--|
| <p>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</p> | |
|--|--|

Задание выдал руководитель:

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|---|-----------------------------------|------------------------|---------|------|
| <p>Профессор НОЦ Н.М. Кижнера</p> | <p>Павловский Виктор Иванович</p> | <p>д.х.н.</p> | | |

Задание принял к исполнению студент:

| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------------|---------------------------------|---------|------|
| <p>4ДМ01</p> | <p>Карамова Эльвира Юрьевна</p> | | |

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА

«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

| | |
|---------------|--------------------------|
| Группа | ФИО |
| 4ДМ01 | Карамова Эльвира Юрьевна |

| | | | |
|----------------------------|--------------|----------------------------------|--------------------------|
| Школа | ИШПР | Отделение | НОЦ Н. М. Кижнера |
| Уровень образования | Магистратура | Направление/специальность | 19.04.01 Биотехнология |

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

| | |
|--|---|
| Синтез 7-нитро-5-фенил-3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]дiazепин-2-онов | Работа с научной литературой, представленной в российских и иностранных научных публикациях, аналитических материалах |
|--|---|

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

| | |
|---|--|
| 1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив разработки проекта с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения | Проведение предпроектного анализа. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования. Выполнение SWOT-анализа проекта |
| 2. Планирование и формирование бюджета разработки | Определение целей и ожиданий, требований проекта. Определение бюджета научного исследования |
| 3. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности разработки | Проведение оценки экономической эффективности, ресурсоэффективности и сравнительной эффективности различных вариантов исполнения |

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Матрица SWOT
3. График проведения и бюджет проекта
4. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности разработки

| | |
|---|------------|
| Дата выдачи задания для раздела по линейному графику | 01.03.2022 |
|---|------------|

Задание выдал консультант:

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|---------|------------|
| Доцент | Рыжакина Татьяна Гавриловна | Кандидат экономических наук | | 01.03.2022 |

Задание принял к исполнению студент:

| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------|--------------------------|---------|------------|
| 4ДМ01 | Карамова Эльвира Юрьевна | | 01.03.2022 |

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

| | | | |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Группа | ФИО | | |
| 4ДМ01 | Карамова Эльвира Юрьевна | | |
| Школа | ИШНПТ | Отделение (НОЦ) | НОЦ Н.М. Кижнера |
| Уровень образования | Магистратура | Направление/ специальность | 19.04.01 Биотехнология |

Тема ВКР:

| | |
|--|---|
| Синтез 7-нитро-5-фенил-3-алкокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-онов | |
| Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»: | |
| <p>Введение</p> <ul style="list-style-type: none"> – Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика) и области его применения. – Описание рабочей зоны (рабочего места) при разработке проектного решения | <p><i>Объект исследования:</i> 1,4-бензодиазепины. <i>Область применения:</i> фармацевтическая промышленность, научно-исследовательские работы. <i>Рабочая зона:</i> лаборатория. <i>Размеры помещения:</i> 87,2 м² <i>Количество и наименование оборудования рабочей зоны:</i> вытяжной шкаф – 2, плита нагревательная – 1, весы лабораторные – 1, вакуумный насос – 1, УФ-лампа – 1, роторный испаритель – 1, раковина лабораторная – 2, компьютер – 2, стул – 6, стол – 6, МАСС-спектрометр – 1, ИК-спектрометр – 1, ЯМР-спектрометр – 1. <i>Рабочие процессы, связанные с объектом исследования, осуществляющиеся в рабочей зоне:</i> синтез и подтверждение структуры производных 1,4-бензодиазепинов.</p> |
| Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке: | |
| <p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при разработке проектного решения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Трудовой кодекс Российской Федерации" от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 20.04.2021) 2. ГОСТ 12.4.113-82 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Работы учебные лабораторные. Общие требования безопасности 3. ПНД Ф 12.13.1-03 Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения) |
| <p>2. Производственная безопасность при разработке проектного решения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Анализ выявленных вредных и опасных производственных факторов – Расчет уровня опасного или вредного производственного фактора | <p>Вредные производственные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> -отсутствие или недостаток необходимого искусственного освещения; -повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристиками шума; - факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего <p>Опасные производственные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - токсические (ядовитые) вещества; - факторы, связанные с |

| | |
|---|--|
| | <p>электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов;</p> <p>- факторы, связанные с чрезмерно высокой температурой материальных объектов производственной среды, могущих вызвать ожоги тканей организма человека;</p> <p>От воздействия вредных и опасных производственных факторов защищают специальная одежда, перчатки, респираторы, защитные очки, противошумные вкладыши, термозащитные перчатки и ознакомление с техникой безопасности.</p> <p>Расчет системы искусственного освещения.</p> |
| 3. Экологическая безопасность при разработке проектного решения | <p>Воздействие на селитебную зону: отсутствуют прямые факторы, влияющие на данную зону;</p> <p>Воздействие на атмосферу: возможность попадания летучих токсичных веществ в атмосферу;</p> <p>Воздействие на гидросферу: загрязнение бытовых стоков в результате попадания химических реагентов в хозяйственно-бытовую канализацию;</p> <p>Воздействие на литосферу: загрязнение литосферы из-за неправильной утилизации материала, содержащего токсические вещества.</p> |
| 4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях при разработке проектного решения | <p>Возможные ЧС: Техногенные аварии (пожар, отказ систем безопасности, обрушение зданий, прорыв системы отопления и водоснабжения)</p> <p>Наиболее типичная ЧС: возникновение пожара</p> |
| Дата выдачи задания для раздела по линейному графику | |

Задание выдал консультант:

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|----------------------------|------------------------|---------|------|
| Доцент | Антоневич Ольга Алексеевна | к.б.н. | | |

Задание принял к исполнению студент:

| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------|--------------------------|---------|------|
| 4ДМ01 | Карамова Эльвира Юрьевна | | |

Реферат

Выпускная квалификационная работа содержит: 117 страниц, 32 рисунка, 31 таблицу, 65 источников и 1 приложение.

Ключевые слова: синтез производных 1,4-бензодиазепинов, анксиолитические средства, лекарственные средства.

Объектом исследования являются производные 1,4-бензодиазеп-2-она.

Цель работы – синтез новых производных 1,4-бензодиазеп-2-она как потенциальных лекарственных средств.

В процессе исследования проведён синтез пяти 7-нитро-5-фенил-3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов и определена структура, полученных соединений.

В результате исследования обнаружено, что в данных условиях синтеза реакция соединения 1 (7-нитро-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил ацетата) с изопропиловым спиртом не проходит. В остальных случаях химическая структура подтверждена, полностью соответствует ожидаемой.

Использованный метод синтеза позволит расширить спектр фармакологически активных бензодиазепиновых соединений за счет 3-замещенных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов как потенциальных лекарственных средств, обладающих анальгетической активностью, регулирующих аппетит и вес, обладающих антигипоксическими, ноотропными, антидепрессивными и анксиолитическими свойствами.

Производные 1,4-бензодиазепинов широко используются в медицинской практике. Так, более 50 фармацевтических субстанций на основе 1,4-бензодиазепинов входят в состав лекарственных средств, которые используются для профилактики и лечения различных расстройств центральной нервной системы в качестве анксиолитиков (транквилизаторов), а также снотворных и противосудорожных средств.

За последние 20 лет в химии и фармакологии 1,4-бензодиазепинов достигнут значительный прогресс: синтезировано большое число новых соединений - лигандов бензодиазепиновых сайтов ГАМКА-рецепторов, некоторые из которых обладают не только анксиолитическими, но также и анальгетическими, анорексигенными, антидепрессантными, антигипоксическими, ноотропными и др. свойствами.

В будущем планируется провести сравнительный анализ анальгетической способности синтезируемых соединений методом " уксуснокислые корчи". Соединения, прошедшие доклинические и клинические исследований, возможно будет запуститься в производство с дальнейшей их регистрацией как лекарственных средств.

Определения, сокращения, нормативные ссылки

НОЦ. Н.М. Кижнера– Научно-образовательный центр Николая Матвеевича Кижнера

ИШНПТ – Инженерная школа новых производственных технологий

ТПУ – Томский политехнический университет

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ПСТК – парасульфотолуолкислота

ТСХ – тонкослойная хроматография

ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия

ЯМР-спектроскопия – Спектроскопия ядерного магнитного резонанса,

ВЭЖХ – Высокоэффективная жидкостная хроматография

РАV-0019 – 7-нитро-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4] diaзепин-3-ил ацетата

РАV-0261 – 7-нитро-5-фенил-3-метокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diaзепин-2-он

РАV-0263 – 7-нитро-5-фенил-3-изо-пропокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diaзепин-2-он

РАV-0264 – 7-нитро-5-фенил-3-бутоксид-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diaзепин-2-он

РАV-0265 – 7-нитро-5-фенил-3-бутоксид-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diaзепин-2-он

РАV-0022 – (7-нитро-5-фенил-3-пропокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diaзепин-2-она

Оглавление

| | |
|---|----|
| Введение..... | 14 |
| Раздел 1 Производные 1,4-бензодиазепинов | 15 |
| 1.1 Открытие и история..... | 15 |
| 1.2 Структурная формула..... | 18 |
| 1.3 Синтез | 18 |
| 1.4 Механизм действия..... | 23 |
| 1.5 Фармакокинетика и фармакодинамика | 24 |
| 1.6 Классификация..... | 25 |
| 1.7 Злоупотребление и привыкание | 26 |
| Раздел 2 Объект и методы исследования | 35 |
| Раздел 3 Экспериментальная часть..... | 37 |
| Раздел 4 Результаты проведенного исследования..... | 41 |
| Раздел 5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение | 55 |
| Введение | 55 |
| 5.1 Предпроектный анализ | 55 |
| 5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования..... | 55 |
| 5.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения | 56 |
| 5.1.3 SWOT-анализ..... | 57 |
| 5.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации | 59 |
| 5.1.5 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования | 60 |
| 5.2 Инициация проекта..... | 61 |
| 5.3 Планирование управления научно-техническим проектом..... | 62 |
| 5.3.1 Иерархическая структура работ проекта | 62 |
| 5.3.2 План проект | 63 |
| 5.4 Бюджет научного исследования..... | 65 |
| 5.4.1 Организационная структура проекта | 71 |
| 5.4.2 План управления коммуникациями проекта | 71 |
| 5.4.3 Реестр рисков проекта | 71 |
| 5.5 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности | 72 |
| 5.5.1 Оценка абсолютной эффективности исследования | 72 |
| 5.5.2 Оценка сравнительной эффективности исследования | 77 |
| Выводы..... | 79 |

| | |
|--|-----|
| Раздел 6 Социальная ответственность | 80 |
| Введение | 80 |
| 6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности..... | 81 |
| 6.2 Производственная безопасность | 84 |
| 6.2.1 Отсутствие или недостаток необходимого искусственного освещения | 85 |
| 6.2.2 Повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристики шума | 87 |
| 6.2.3 Факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего | 88 |
| 6.2.4 Токсические (ядовитые) вещества | 88 |
| 6.2.5 Факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов | 89 |
| 6.2.6 Факторы, связанные с чрезмерно высокой температурой материальных объектов производственной среды, могущих вызвать ожоги тканей организма человека | 90 |
| 6.3 Экологическая безопасность | 90 |
| 6.3.1 Защита селитебной зоны..... | 90 |
| 6.3.2 Защита атмосферы..... | 91 |
| 6.3.3 Защита гидросферы..... | 91 |
| 6.3.4 Защита литосферы..... | 91 |
| 6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях | 92 |
| Заключение..... | 93 |
| Список используемой литературы..... | 95 |
| Приложение А..... | 102 |
| 1.1 Discovery and history | 103 |
| 1.2 Benzodiazepines (BZDs) | 103 |
| 1.3 Synthesis of benzodiazepines | 104 |
| 1.4 Mechanism of action..... | 107 |
| 1.5 Pharmacokinetics and pharmacodynamics | 108 |
| 1.6 Classification of BZDs..... | 109 |
| 1.7 Abuse and dependence: problem presentation..... | 109 |
| 1.8 Adverse effects | 110 |
| 1.9 Traditional uses and new discoveries | 111 |
| 1.10 Anxiolitics..... | 111 |
| 1.11. Hypnotics | 112 |
| 1.12 Muscle relaxant..... | 113 |
| 1.13 Anticonvulsive | 113 |

| | |
|---|-----|
| 1.14 Amnesics..... | 113 |
| 1.15 Other uses | 114 |
| 1.16 Tolerance, dependence, and withdrawal syndrome | 114 |
| 1.16.1 Intoxication and antidote | 115 |
| 1.16.2 Possible treatment of dependence to avoid withdrawal symptoms..... | 115 |
| 1.16.3 Dose tapering..... | 116 |
| 1.16.4 Switching to a long-acting BZD | 116 |

Введение

Производные 1,4-бензодиазепинов широко используются в фармакологии и медицине, поскольку обладают: анксиолитическим, седативным, снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным действием. Более 50 фармацевтических субстанций бензодиазепинового ряда входят в состав лекарственных средств, которые используются для профилактики и лечения болевых синдромов (анальгетики), регуляции веса, лечения психических расстройств, навязчивых состояний, страха и других нарушений функций центральной нервной системы [1].

Хронические боли различного генеза, а также сопровождающие их депрессия, тревога, бессонница, представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Современные анальгетические препараты или недостаточно эффективны (в случае применения нестероидных противовоспалительных средств), или имеют опасные побочные эффекты, особенно выраженные при применении наркотических анальгетиков [1].

Высоко актуальной остается проблема лечения депрессий. Наблюдается количественный рост распространенности депрессивных расстройств в популяции, рост «стертых» форм с соматовегетативной окраской. По данным ВОЗ, в мире у более чем 110 млн. человек (3-6% популяции) выявлены те или иные клинически значимые проявления депрессии.

Синтез новых производных 1,4-бензодиазепинов открывает перспективы создания новых лекарственных средств, позволяющих с большей эффективностью решать актуальные медицинские проблемы.

Цель выпускной квалификационной работы – синтез новых производных 1,4-бензодиазеп-2-она как потенциальных лекарственных средств.

Для достижения вышеуказанной цели определены следующие задачи:

1. Осуществить синтез пяти 7-нитро-5-фенил-3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов;
2. Подтвердить структуры синтезируемых веществ.

Задачи реализованы в химической лаборатории кафедры биотехнологии и органической химии Национального исследовательского Томского политехнического университета под руководством доктора химических наук Павловского Виктора Ивановича (профессор НОЦ, Н.М. Кижнера ИШНПТ ТПУ). Дополнительные спектральные данные и анальгетическая способность одного из соединений определены в обществе с ограниченной ответственностью "Инновационные фармакологические разработки", г. Томск.

Раздел 1 Производные 1,4-бензодиазепинов

1.1 Открытие и история

Анксиолитические средства (транквилизаторы) известны более 6000 лет. В качестве первых признаны алкоголь и опиаты. Их медицинское применение в указанных целях установлено в минойской (XV век до н.э.) и микенской (XIV–XIII век до н.э.) культурах, а также Древнем Египте. Врач Теофраст (Феофраст), практиковавший в Древней Элладе, назначал опиум психически больным в качестве снотворного и успокаивающего средства (книга 3, гл. 19 «О лечении сумасшедших»). В начале XIX века в качестве противотревожных препаратов начали применять бромиды натрия и калия, а в XX – барбитураты (соли барбитуровой кислоты). Позднее арсенал анксиолитиков пополнился небарбитуровыми седативными препаратами (резерпин), некоторыми растительными средствами [2].

Применение перечисленных анксиолитиков сопровождалось затруднениями из-за отсутствия селективного противотревожного действия. Положение существенным образом изменилось в лучшую сторону после синтеза транквилизаторов, таких как мепробамат. Он обладал более избирательным противотревожным действием в сравнении с барбитуратами [2].

В начале 50-х годов швейцарская фармацевтическая компания «F. Hoffmann-La Roche» приняла решение о начале исследований с целью поиска новых соединений того же типа. Лео Стернбах занялся активным поиском веществ, которые позволили бы синтезировать наибольшее количество новых соединений определенного химического класса за относительно короткое время. По мнению исследователей в качестве таких химических соединений наиболее подходила группа гетероциклов (бензептоксидиазины), которые активно изучались еще с начала 30-х годов. Был синтезирован целый ряд аналогичных веществ, которые хорошо кристаллизовались, легко образовывали водорастворимые соли, но, к сожалению, не обладали требуемыми биологическими свойствами. Уточнение химической структуры исследуемых веществ позволило в дальнейшем идентифицировать их как квиназолин 3-оксиды. Вскоре, по воспоминаниям Стернбаха, работа по синтезу новых квиназолинов была прекращена из-за того, «что другие проблемы, казавшиеся более важными, потребовали использования всех лабораторных ресурсов» [3].

В апреле 1957 г. во время генеральной уборки лабораторных помещений доктор Эрл Ридер один из сотрудников Стернбахома случайно обратил внимание на несколько сотен миллиграммов двух веществ: кристаллизованного соединения квиназолина 3-оксида с метиламином и его гидрохлорида. Фармакологические испытания у первого из них определили свойства, специфичные для транквилизаторов и седативных препаратов, но в отличие от резерпина, хлорпромазина и фенобарбитала – более выраженное селективное противотревожное

действие. Уточнение химической структуры такого соединения показало, что данное соединение уже не являлось квиназолин-N-оксидом и содержало 7-членное диазепиновое кольцо. В мае 1958 г. обнаруженные факты позволили подать заявку на открытие 2-амино-1,4-бензодиазепин 4-оксидов с различными замещающими в исходной химической структуре [3].

Все первые синтезированные бензодиазепиновые производные обладали сходными биологическими свойствами и ни одно из них заметно не отличалось от исходного вещества и не превосходило его по эффективности. В качестве предмета более детального клинико-фармакологического изучения был избран хлордiazепоксид – первое производное бензодиазепинов [4].

В длительных исследованиях токсичности были получены блестящие результаты, а данные клинических испытаний выглядели многообещающими. Заинтересованность клиницистов к новым препаратам возрастала с невероятной скоростью – относительно быстро число пациентов, принимавших производные бензодиазепина в рамках различных исследований, возросло до 16 000. Заявка в NDA (National Drug Administration) была принята без каких-либо затруднений и благодаря положительному отношению FDA (Food and Drug Administration) была одобрена в рекордно короткие сроки [5].

Уже в 1960 г. (через 2.5 года после начала фармакологических исследований) хлордiazепоксид под торговым названием "Либриум" поступил в аптечную сеть [3, 5]. Параллельно проводились экспериментальные исследования на диких животных в зоопарке Сан Диего и в лабораториях компании "Roche", инициатором которых был доктор Леонард Хайнс. На основании новых данных разработали дополнительные методы для синтеза производных бензодиазепина, наиболее значимым из которых оказался процесс алкилирования в позиции 1. Таким образом, был получен ряд производных бензодиазепина, которые подвергли интенсивному фармакологическому исследованию. Появление новых веществ совпало с завершением клинических испытаний либриума. Их блестящие результаты вдохновили исследователей на поиск еще более эффективного средства, которое могло бы найти более широкое применение в клинической практике [4].

В 1959 году был синтезирован diaзепам, который стал продаваться компанией Hoffmann-La Roche под торговой маркой «Валиум» в 1963 году. В сравнении с либриумом валиум действительно обнаружил более широкий спектр клинической активности, в первую очередь более выраженное миорелаксирующее действие. Токсичность нового препарата оказалась крайне низкой. Таким образом, отмечена важная роль замещения химических элементов в структуре хлордiazепоксида и прежде всего в 7-й позиции (кольцо А), а также в кольце С [3, 5].

Оксазепам, метаболит диазепамы, был синтезирован в 1961 году Беллом. В 1971 году синтезировали лоразепам, производное оксазепамы, с целью создания более сильного бензодиазепина [6]. В 1976 году был создан мидазолам, первый водорастворимый бензодиазепин, применяемый на практике [7]. Внедрение бензодиазепинов привело к уменьшению назначений барбитуратов, и в 1970-х годах они в значительной степени заменили старые препараты для седативного и снотворного применения [8].

Новая группа препаратов первоначально была встречена медиками с оптимизмом, но постепенно стали возникать проблемы – в частности, в 1980-х годах обнаружился риск зависимости. Уникальная особенность истории применения бензодиазепинов в том, что из-за них был подан крупнейший в истории групповой иск против производителей лекарственных препаратов в Великобритании, в котором участвовали 14 000 пациентов и 1800 юридических фирм, утверждавших, что производители знали о способности вызывать зависимость, но намеренно скрывали эту информацию от врачей. В то же время 117 врачей общей практики и 50 органов здравоохранения получили иски от пациентов на возмещение ущерба за вредные последствия зависимости и отмены препаратов. Это привело к тому, что врачи стали требовать юридически оформленное согласие своих пациентов и адекватно предупреждать их до начала лечения бензодиазепинами о рисках зависимости и отмены [9]. Вина производителей лекарственных средств доказана не была [10].

В 2010 году прежде засекреченные документы совещания экспертов Медицинского Исследовательского Совета Великобритании (далее MRC) показали, что было известно об исследовании, проведённом 30 лет назад, в ходе которого предположили, что бензодиазепины могут вызывать повреждения головного мозга у некоторых людей, подобные тем, что возникают при алкоголизме, но дальнейшие крупные клинические исследования по данной проблеме в то время проводить не стали. MRC в 1980-х годах отклонил предложения о проведении исследований профессором Лэйдером, а в 1995 году – предложения профессора Эштона по изучению действия длительно принимаемых бензодиазепинов на головной мозг. В ответ на эти обвинения MRC заявил, что всегда был открыт для предложений по исследованиям в этой области, если они отвечают требуемым стандартам [11].

Когда появились антидепрессанты с анксиолитическим эффектом и возросла осведомлённость о побочных эффектах бензодиазепинов, количество выписанных рецептов на бензодиазепины с коротким периодом действия для устранения тревоги существенно не снизилось [12]. При лечении бессонницы бензодиазепины в настоящее время менее популярны, чем небензодиазепины, к которым относят, например, золпидем, залеплон, зопиклон [13]. Небензодиазепины отличаются молекулярным строением, но, тем не менее, они воздействуют на те же бензодиазепиновые рецепторы и вызывают аналогичный седативный эффект [14].

1.2 Структурная формула

Бензодиазепины представляют собой структурный класс соединений, используемых в качестве снотворных, анксиолитиков, противосудорожных средств и миорелаксантов. По химической структуре представляют гетероциклические системы, включающие бензольное кольцо (А) и 1,4-дiazепиновое кольцо (В) в котором два атома азота (-дiazа-) обычно находятся в положениях 1 и 4, но также могут быть в положениях 1, 5 или 2, 3. Большинство изученных 1,4-бензодиазепинов содержит в положении 5 циклический заместитель (чаще всего арил). В этом случае ядро заместителя обозначают как кольцо С. Для проявления активности существенным является наличие галогена или нитрогруппы в положении 7. Для 1,4-бензодиазепинов принята нумерация атомов согласно рисунку 1 [15].

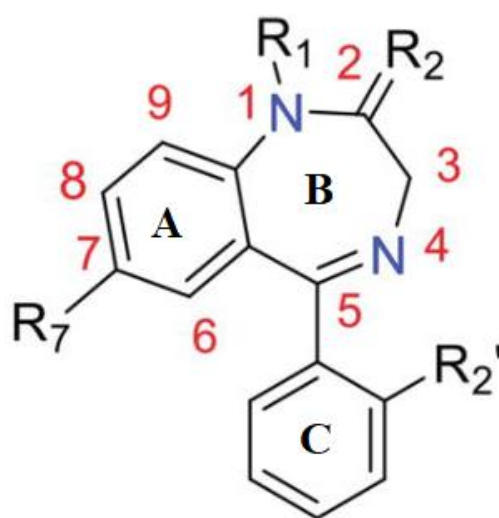


Рисунок 1 – Структура бензодиазепинов

Радикалы влияют на связывание молекулы с ГАМК-рецептором и, таким образом, могут модулировать фармакологические свойства, силу эффекта, и фармакокинетические условия (длительность эффекта, распределение и т. д.). Замена в 7 положении определяет повышение активности по электроотрицательной группе: $CF_3 > NO_2 > Br > Cl > OCH_3 > R$, а замена в позициях 6, 8 и 9 напротив может снизить активность [15].

Бензодиазепины бесцветные кристаллические вещества, практически нерастворимые в воде. Растворимость в органических растворителях зависит от химической природы вещества.

1.3 Синтез

Первым случайно синтезированным транквилизатором из производных 1,4-бензодиазепинов стал хлордiazепоксид. Синтез случился после синтеза хиназолин-3-N-оксида из 2-аминобензофенона, как показано на рисунке 2 [16].

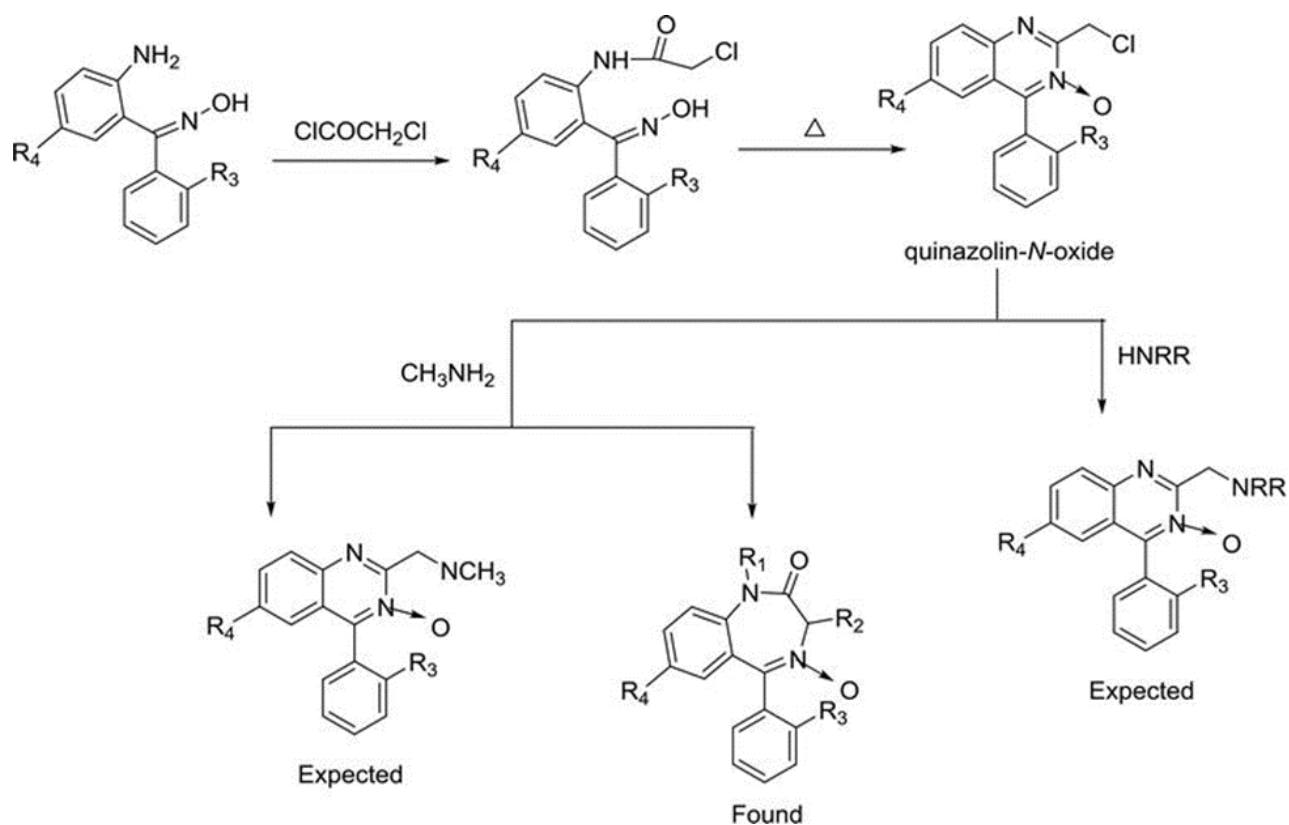


Рисунок 2 – Синтез [1, 4]-бензодиазепинов

2-аминобензофенон обрабатывали гидроксиламином с получением оксима. Оксим может существовать в виде двух стереоизомеров *Z* и *E*, причем стереоизомер *E* является наиболее стабильным. Реакция этого соединения с хлорацетилхлоридом дает хлорацетамид, который при обработке NaOH приводит к найденному бензодиазепин-5-*N*-оксиду. Реакция внутримолекулярной циклизации протекает через атом азота оксима. Образовавшуюся *N*-оксидную функцию можно уменьшить обработкой PCl₃ [16].

Путем обработки хиразолин-*N*-оксида вторичными аминами (HNRR) был получен третичный амин в качестве ожидаемого соединения для нуклеофильного замещения. Однако при обработке его первичным амином: метиламином (CH₃NH₂) в результате получилось неожиданное соединение, считающееся производным 1,4-бензодиазепин-4-*N*-оксида. Произошла реакция присоединения углерода C-2 хиразолина с последующей перегруппировкой 6-атомного кольца (хиразолин) в 7-атомное кольцо (бензодиазепин) (рисунок 3) [17].

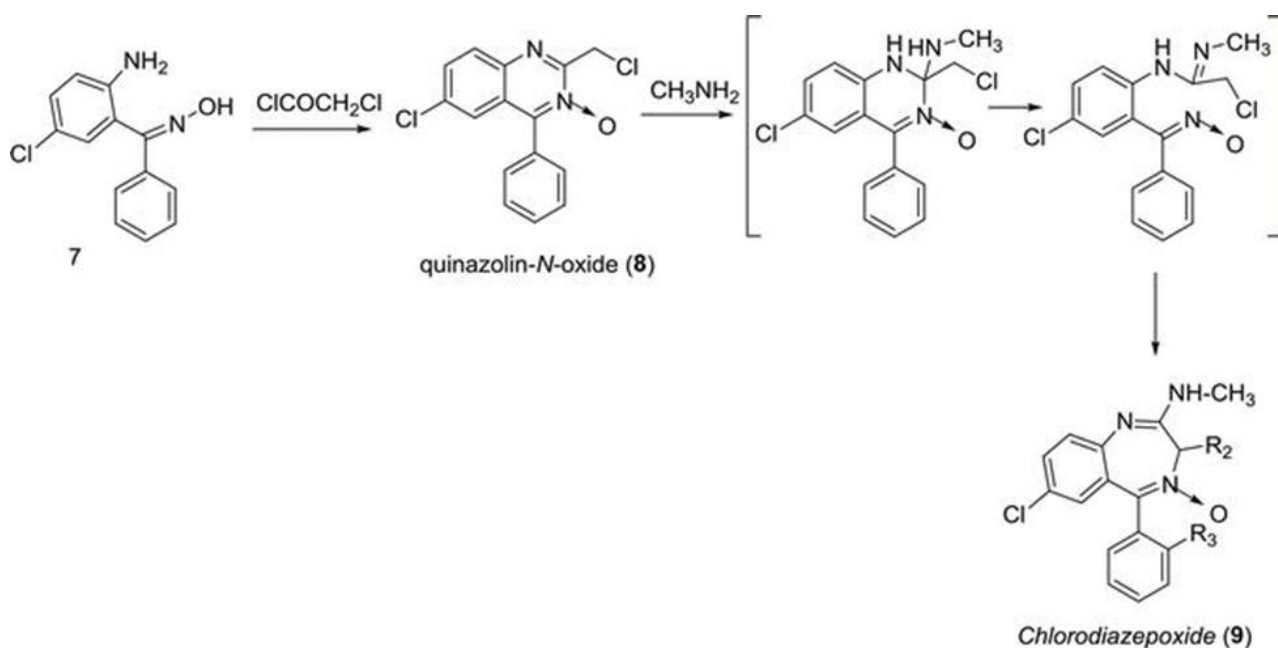


Рисунок 3 – Механизм получения хлордiazепоксида

Реакцию обобщили и на другие первичные амины, но ни один из новых продуктов не оказался лучше хлордiazепоксида. Позже обнаружено, что N-оксидная группа не является существенной для биологического действия. [17]

Таким образом, были найдены новые анксиолитические средства, такие как diaзепам, бромазепам или нитразепам, широко применяемые в настоящее время [17].

В первой строке предыдущей схемы реакции видно, как diaзепам образуется при метаболизме хлордiazепоксида (9) (рисунок 4). Первый этап представляет собой окислительное дезаминирование, затем восстановление N-оксида 10 с помощью PCl₃ с последующим N-алкилированием с использованием CH₃I/основания, которое вводит метильную группу путем нуклеофильного замещения с получением метаболита diaзепама [16].

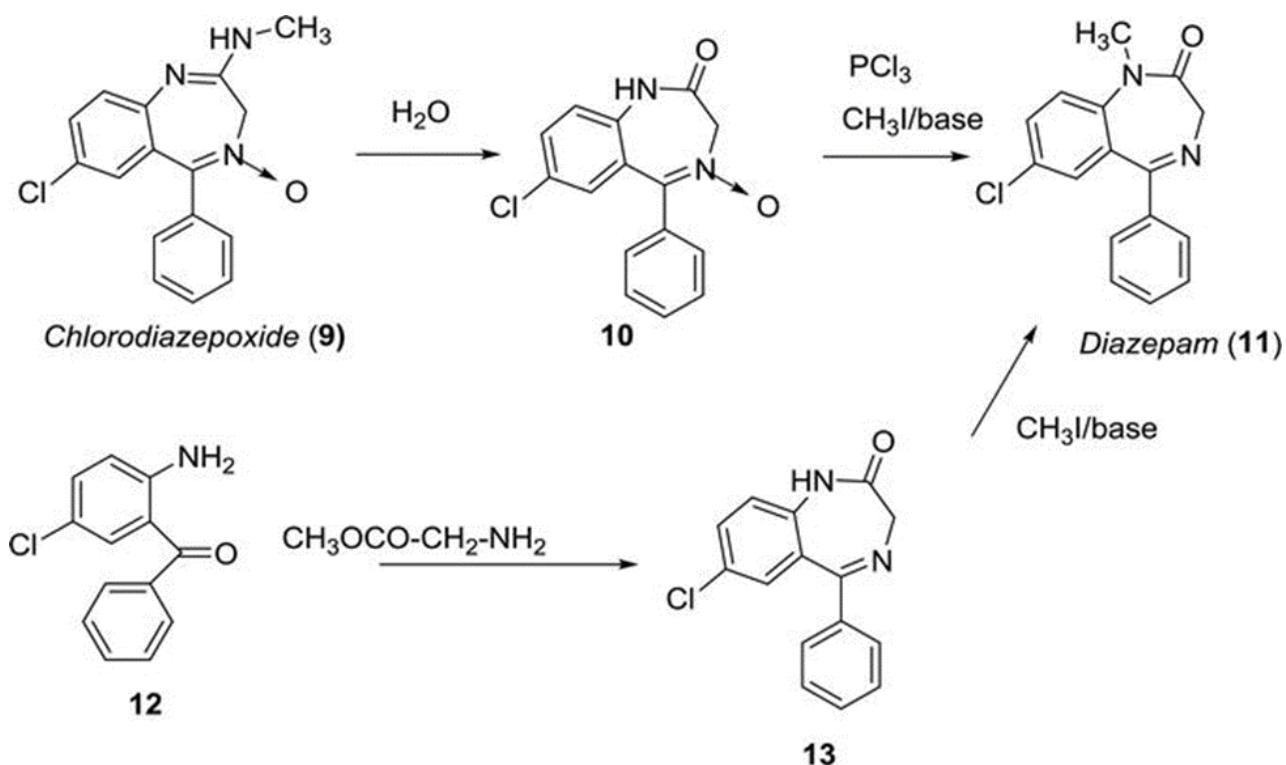


Рисунок 4 – Метаболизм и синтез диазепама

На рисунке 4 показан также альтернативный синтез диазепама из кетона 12, начинающийся с циклизации соответствующего кетоанилина с метил-2-аминоацетатом. Затем с CH_3I /основанием снова введение метильной группы в азот амида приводит к диазепаму [16].

Однако диазепам имеет другой альтернативный синтез (рисунок 5). Начиная с 2-амино-5-хлорбензофенона 12 и реагируя с NH_2OH , мы получаем оксим 7. Затем, реагируя с $ClCOCH_2NH_2$, эта группа вводится путем присоединения аминогруппы к карбонилу, готовая к следующим стадиям: циклизации дегидратацией $NaHSO_3$ и введением метильной группы с получением диазепама (11) [18].

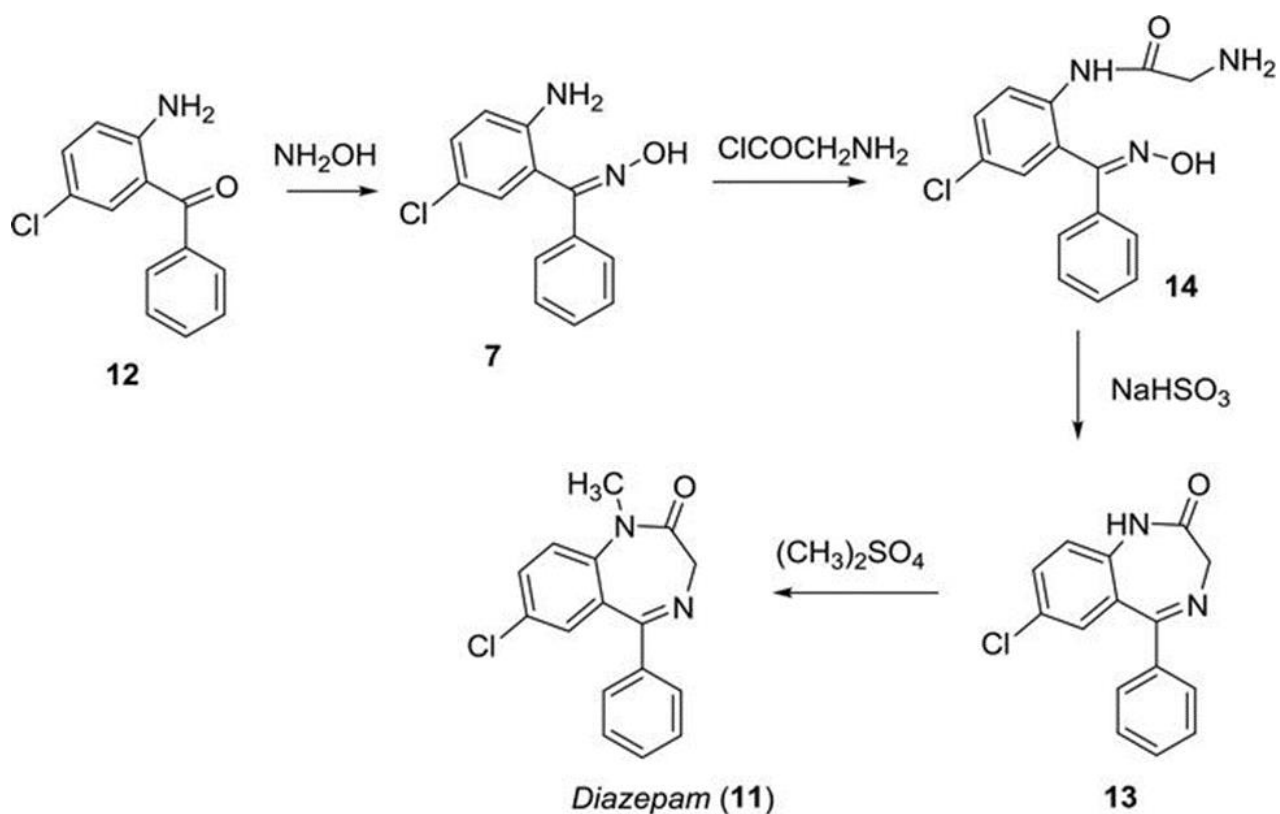


Рисунок 5 – Альтернативный синтез диазепама

Последняя схема реакции представляет собой синтез мидазолама, как пример диазолобензодиазепина. Мидазолам можно получить из 4-хлорацетанилида (15) обработкой 2-фторбензоилхлоридом. Полученный кетон 16 обрабатывают 3-нитро-2-пропанаминном с получением промежуточного бензодиазепина 17. Далее восстанавливают нитропроизводное 17 и добавляют этилортоформиат для получения трициклической системы 18. Наконец, окисление 18 с помощью DDQ (2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон) приводит к мидазоламу (рисунок 6) [18].

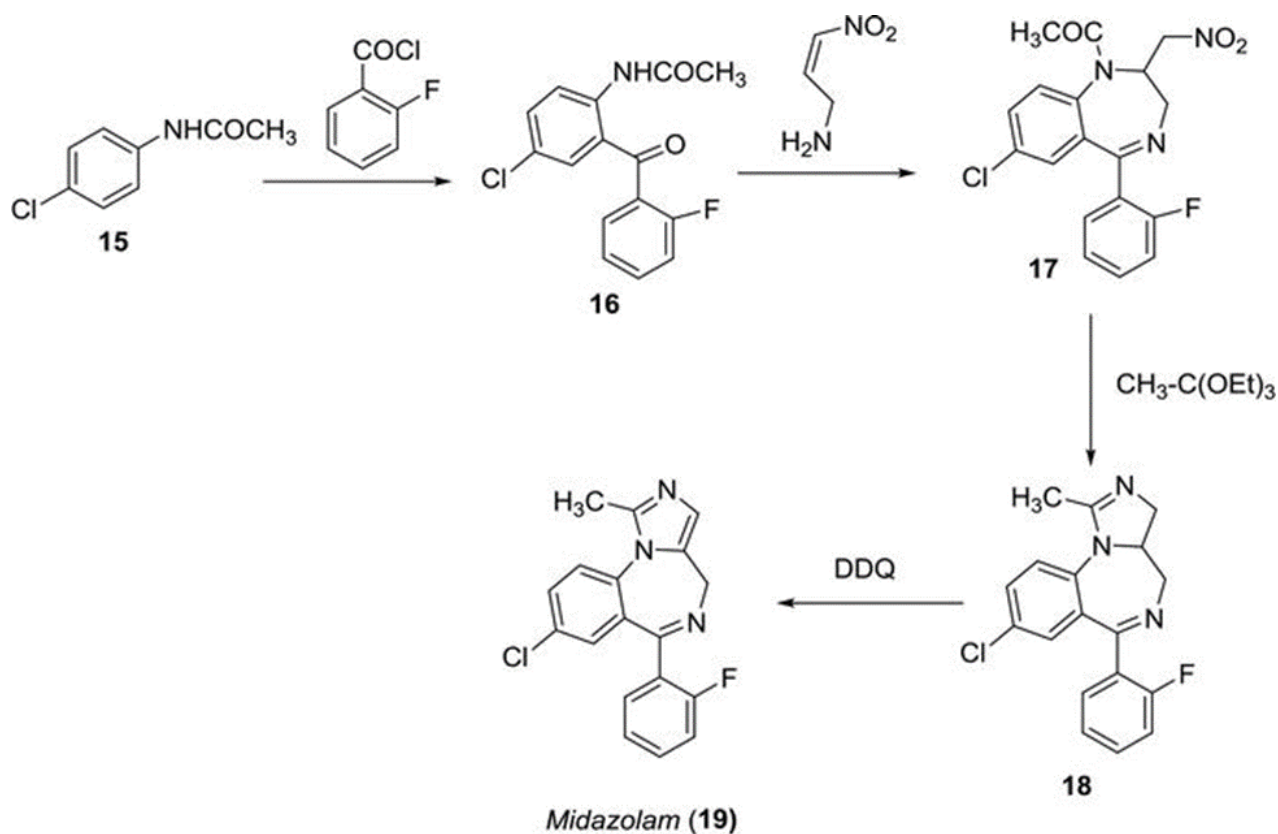


Рисунок 6 – Синтез мидазолама

1.4 Механизм действия

Бензодиазепины, аллостерически взаимодействуя с ГАМК_A-рецепторами, увеличивают сродство гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) к этим рецепторам, тем самым увеличивается поступление ионов хлора внутрь нейронов и повышается тормозной постсинаптический потенциал, что снижает возбудимость нейронов [19].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) снижает возбудимость нейронов, связываясь с ГАМК_A-рецепторами. ГАМК_A-рецептор – гетеромерный белковый комплекс, расположенный в синапсах нейронов и состоящий из пяти субъединиц, наиболее распространённая комбинация которых – две α , две β и одна γ ($\alpha_2\beta_2\gamma$). У каждой субъединицы есть множество подтипов (α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} и др.). ГАМК_A-рецепторы, образуя различные комбинации подтипов субъединиц, обладают различными свойствами, распределением в головном мозге, фармакологическими и клиническими эффектами. Кроме того, подтипы ГАМК_A-рецепторов по-разному распределены в различных областях головного мозга. Следовательно, активация бензодиазепинами различных подтипов ГАМК_A-рецепторов может привести к различным фармакологическим эффектам [19].

Все ГАМК_A-рецепторы содержат ионные каналы, которые пропускают ионы хлора через клеточные мембраны внутрь нейронов, и два сайта связывания нейромедиатора ГАМК, а

некоторые подвиды ГАМК_A-рецепторных комплексов содержат, кроме того, один сайт связывания бензодиазепинов. Последние называют также бензодиазепиновыми рецепторами [19].

Бензодиазепины прикрепляются в области границы α и γ -субъединиц ГАМК_A-рецепторов. Для прикрепления также необходимо, чтобы α -субъединицы содержали аминокислотный остаток гистидина (то есть α_1 , α_2 , α_3 и α_5). По этой причине бензодиазепины не проявляют сродство к ГАМК_A-рецепторам, содержащим α_4 и α_6 субъединицы с аргининовым остатком [19].

После связывания бензодиазепиновый лиганд замыкает ГАМК_A-рецептор в такую конформацию, при которой он имеет большее сродство к нейромедиатору ГАМК. При этом учащается открытие ионных каналов, через которые ионы хлора поступают сквозь клеточные мембраны внутрь нейронов. Возникает гиперполяризация постсинаптической мембраны и устойчивость нейронов к возбуждению [19].

Тормозящее действие ГАМК потенцируется, что приводит к седативному и анксиолитическому эффектам. Помимо этого, различные бензодиазепины могут иметь различное сродство к бензодиазепиновым рецепторам с различной комбинацией субъединиц. Например, бензодиазепины с высокой аффинностью к α_1 -субъединице обладают более выраженным снотворным эффектом, тогда как бензодиазепины с более высоким сродством к α_2 и/или α_3 -субъединицам имеют хороший анксиолитический эффект. Кроме того, эффект бензодиазепинов зависит от дозы. По мере повышения дозы центральные эффекты появляются в следующем порядке: противосудорожный, анксиолитический, лёгкая седация, уменьшение концентрации внимания, интеллектуальное торможение, амнезия, глубокая седация, релаксация, сон [19].

Бензодиазепины также взаимодействуют с периферическими бензодиазепиновыми рецепторами, которые присутствуют в основном в периферической нервной системе, нейроглии. Эти периферические рецепторы структурно не связаны с ГАМК_A-рецепторами. Они модулируют иммунную систему и принимают участие в реакциях организма на повреждение. Кроме того, бензодиазепины функционируют как слабые ингибиторы обратного захвата аденозина. Предполагают, что их противосудорожный, анксиолитический и миорелаксирующий эффекты могут быть частично опосредованы этим механизмом [19].

1.5 Фармакокинетика и фармакодинамика

Некоторые фармакокинетические свойства бензодиазепинов изменяются в зависимости от радикалов (R). Это будет иметь решающее значение при их назначении. Обычно это семейство препаратов принимают перорально из-за хорошей абсорбции. Внутривенное введение представляет собой быстрое распространение в мозг и центральную нервную систему, но оно предназначено для экстренных случаев, таких как острые судороги [19].

Бензодиазепины и их метаболиты в значительной степени связаны с белками (90% соединения с альбумином). Эти соединения широко распространены в организме и преимущественно накапливаются в областях, богатых липидами, таких как центральная нервная система и жировая ткань. Важно отметить, что основным фактором в прогнозировании риска амнезии является растворимость в липидах: чем выше растворимость в липидах, тем выше риск амнезии. Бензодиазепины с высокой растворимостью в липидах имеют более высокую скорость абсорбции и более быстрое начало клинических эффектов, чем бензодиазепины с низкой растворимостью в липидах. Большинство бензодиазепинов метаболизируются ферментами цитохрома P450 (фаза I) путем окисления, гидроксилирования или деалкилирования и после конъюгации с глюкуронидом или сульфатом (фаза II). В конце с мочой они выводятся практически полностью [19].

Некоторые бензодиазепины производят активные метаболиты во время усваивания, так как они вводятся в форме пролекарства. Например, диазепам, бензодиазепин длительного действия, продуцирует активные метаболиты оксазепам, десметилдиазепам и темазепам. Существует классификация бензодиазепинов, основанная на их периоде полураспада для элиминации, оценке времени, необходимого для снижения концентрации препарата в плазме наполовину. Через 5-7 ч после введения препарат выводится из организма [19].

Описанные причины следует учитывать при назначении бензодиазепинов пожилым людям и пациентам с заболеваниями печени: метаболиты еще больше увеличивают продолжительность действия препарата, что также может иметь вариации периода полувыведения [19].

1.6 Классификация

Бензодиазепины классифицируются в зависимости от их периода полувыведения – короткого, среднего и длительного действия [20]:

- Кратковременного действия. Период полувыведения менее 5 часов. В основном используется как снотворное из-за быстрого засыпания. Возобновление бессонницы может произойти после их отмены. Способны вызвать симптомы отмены на следующий день в виде усиления тревожности при длительном использовании, в целом же аддиктивный потенциал невысокий. Примеры: бротизолам, мидазолам, триазолам.

- Среднего действия. Период полувыведения от 5 до 24 часов, обычно их применяют при тревоге. При использовании в качестве снотворного могут иметь остаточные явления на следующий день. Примеры: алпразолам, эстазолам, феназепам, флунитразепам, клоназепам, лоразепам, лорметазапам нитразепам, темазепам.

- Длительного действия. Период полувыведения более 24 часов, достигает 100 часов у диазепам. Они представляют риск накопления, особенно у пожилых людей или пациентов с нарушением обмена веществ. Примеры: диазепам, медазепам, гидазепам, клоразепат, флуразепам и хлордиазепоксид.

За прошедшие годы синтезировано огромное количество бензодиазепинов, но лишь немногие показали повышенную эффективность и фактически используются в клинической практике. На сегодняшний день существует около 35 производных бензодиазепинов, 21 из которых одобрены для клинического применения на международном уровне [20].

1.7 Злоупотребление и привыкание

Примерно в 1970-х годах бензодиазепины стали одним из наиболее часто назначаемых препаратов в мире несмотря на то, что потенциальное злоупотребление и привыкание были быстро обнаружены. В результате многих опасений по поводу неправильного использования бензодиазепины были внесены в список запрещенных препаратов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в 1975 году. Только в 1980-х годах зависимость, возникающая с этими препаратами, была подтверждена после нескольких клинических испытаний и после многих заявлений, исходящие не только от пациентов, но и от клиницистов. Несмотря на рекомендации лечения не более 4 недель, многие из них продолжали назначать его месяцами и даже годами. Их использование постепенно сокращалось после середины 1980-х годов в результате накопления информации и беспокойства, а также с открытием других успокаивающих препаратов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые оказались более безопасными и эффективными, чем бензодиазепины. Фактически, общее использование бензодиазепинов увеличилось с 1999 по 2014 год, в основном из-за увеличения количества долгосрочных несоответствующих пользователей [21].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов 31 августа 2016 г. выпустило сообщение о безопасности лекарственных средств, описывающее серьезные риски, включая смерть, при сочетании опиоидных болеутоляющих или лекарств от кашля с бензодиазепинами. В заявлении о безопасности предупреждалось, что «медицинские работники должны ограничивать назначение опиоидных обезболивающих препаратов с бензодиазепинами... только пациентам, для которых альтернативные варианты лечения не подходят» [22].

Фармакологическая зависимость от бензодиазепинов, которая обычно проявляется в виде абстинентного синдрома при внезапном прерывании лечения, может возникнуть из-за

применения препарата в течение длительного времени. Этого можно избежать, например, путем снижения дозы и/или смены препарата [23].

1.8 Побочные эффекты

В целом, бензодиазепины являются хорошо переносимыми препаратами, если их применение и прием соблюдаются правильно. Токсикологический профиль у производных бензодиазепиновых соединений одинаков, хотя частота и серьезность реакций могут различаться. В большинстве случаев побочные реакции являются следствием пролонгации фармакологического действия, влияющего на центральную нервную систему [24, 25].

- Часто: сонливость (половина пациентов испытывают ее в первые дни лечения), седативный эффект, атаксия (особенно у пожилых), утомляемость и антероградная амнезия (трудности с запоминанием недавних фактов).

- Иногда: головокружение, головная боль, депрессия, спутанность сознания и дисфагия.

- В исключительных случаях: сыпь или крапивница, зуд и изменения зрения и/или слуха.

Они также могут вызывать проблемы с психомоторными проявлениями (вождение автомобиля, нарушение координации движений). Кроме того, принимая во внимание их фармакологические свойства, бензодиазепины могут вызывать мышечную гипотонию и затрудненное дыхание, особенно у пациентов с дыхательной недостаточностью [24].

Интенсивность эффектов зависит от дозы и наиболее выражена у пациентов с изменениями печени и у пожилых людей. Физиологические возрастные изменения в печени приводят к удлинению клиренса лекарств: за счет снижения метаболизма увеличивается период полувыведения. Бензодиазепины медленно выводятся из организма, поэтому повторные дозы в течение длительного периода времени могут привести к значительному накоплению в жировых тканях. Так, со временем могут появиться некоторые симптомы передозировки (нарушение мышления, дезориентация, спутанность сознания, невнятная речь) [24].

Побочные эффекты бензодиазепинов усиливаются в сочетании с другими препаратами, такими как барбитураты, алкоголь, наркотики или транквилизаторы [15]. Риск летального исхода из-за угнетения дыхательной или нервной системы в результате передозировки бензодиазепинами практически отсутствует, но если они связаны с другими агентами, которые, как известно, вызывают угнетение центральной нервной системы и дыхания, особенно с алкоголем или опиоидами, риск причинения вреда существенно возрастает [25].

За последние несколько лет в биомедицинской литературе появилась предварительная связь между воздействием бензодиазепинов с неблагоприятными последствиями, такими как

обострение респираторных заболеваний, инфекции, слабоумие, панкреатит и рак. В биомедицинском сообществе сохраняются сомнения в отношении этого относительно нового обвинения в безопасности этих препаратов со стороны фармакоэпидемиологических исследователей.

1.9 Традиционное использование и новые открытия

Когда ученые-исследователи смогли, наконец, объяснить механизм действия, чтобы понять результаты, которые они получили о бензодиазепинах, произошел прорыв не только в знании тревоги, но и в других центральных явлениях, таких как проблемы со сном или судороги [26].

Важный прогресс был связан с барбитуратами. Пик злоупотребления барбитуратами – как рецептурными, так и незаконными – пришелся на 1970-е годы, но к концу 1980-х барбитураты были в значительной степени заменены бензодиазепинами для лечения тревоги и бессонницы из-за проблем с безопасностью. Бензодиазепины оказались эффективными для тех же целей, но с более высоким терапевтическим индексом и более низким риском вызвать угнетение дыхания, основной серьезный побочный эффект, который сделал барбитураты опасным лекарством с ограниченным использованием [26].

В целом можно считать, что все бензодиазепины, которые фактически используются в клинической практике, являются анксиолитиками в низких дозах и снотворными в высоких дозах. Фармакокинетические свойства – это то, что отличает каждое соединение и определяет применение. Кроме того, все виды лечения бензодиазепинов должны быть краткосрочными из-за их вероятности вызвать проблемы с толерантностью и зависимостью.

1.10 Анксиолитики

Бензодиазепины не следует рассматривать как основные лекарства при симптоматическом лечении для облегчения адаптации пациентов или реакцию на трудную ситуацию в их повседневной жизни. Лечение тревоги представляет собой персонализированную комбинацию лекарств и психотерапии в течение периода времени, необходимого пациенту, а бензодиазепины следует использовать только в спорадические моменты [19, 27].

В настоящее время существуют другие препараты первого выбора для лечения тревожности, которые не создают проблем при длительном применении и показывают хорошие результаты (СИОЗС или СИОЗСН). В любом случае, бензодиазепины показаны при некоторых тревогах для краткосрочного купирования тревоги. Их также можно использовать в качестве дополнения к лечению панических расстройств, генерализованных тревожных расстройств и социальных тревожных расстройств в качестве дополнения к СИОЗС для лечения обсессивно-

компульсивного расстройства или в качестве дополнения к нейролептикам для лечения острой мании или возбуждения [19, 27].

Бензодиазепины, используемые для снятия беспокойства, имеют длительный период полураспада, который превращается в другие активные метаболиты, которые также имеют длительный период полураспада. В соответствии с этим мы достигаем непрерывных концентраций препарата и, следовательно, большой продолжительности действия и эффектов [27].

Важно отметить, что даже если разные соединения относятся к одному и тому же семейству и используются для одних и тех же целей, они обладают разной эффективностью, и дозы могут заметно различаться между соединениями. Например, алпразолам представлен в дозах 0,25, 0,5, 1 и 2 мг; доза 0,5 мг алпразолама эквивалентна 10 мг диазепаму [27].

1.11 Гипнотики

О качестве снотворного судят не только по сну, но и по состоянию испытуемого при пробуждении и в течение дня, сонливости или нет, возможности побочных эффектов и т. д. Бензодиазепины используют в снотворных целях, поскольку они увеличивают общее время сна за счет уменьшения времени засыпания и количества пробуждений. Бензодиазепины уменьшают 3-ю и 4-ю стадии и уменьшают фазу быстрого сна, известную как «фаза наиболее спокойного сна». В долгосрочной перспективе это может вызвать ухудшение качества сна [28].

Бензодиазепины полезны для лечения нерегулярной бессонницы в виде коротких процедур (их следует использовать только в течение 2-4 недель) или при прерывистом применении. Их можно использовать как короткого, так и длительного действия [29]:

- Для лечения бессонницы, характеризующейся трудностями засыпания, бензодиазепины короткого действия будут иметь быстрое начало и короткую продолжительность действия с целью быстрого достижения более высоких концентраций. Среди снотворных бензодиазепинов триазолам имеет самый быстрый эффект, но он также вызывает побочные эффекты, такие как амнезия и привыкание.

- В других случаях, когда пациент склонен просыпаться посреди ночи и не может продолжать спать, более полезными являются бензодиазепины промежуточного или длительного действия.

Продолжительность действия должна быть адаптирована к периоду сна: если она слишком короткая, то может оказаться недостаточным, а если слишком продолжительная, у пациента может возникнуть остаточная бессонница на следующий день [29].

Во многих случаях нет необходимости в фармакологическом лечении бессонницы. Предлагаются следующие рекомендации: изменить привычки сна, избегать кофеина в конце

дня или ограничить электронные устройства (мобильный телефон, телевизор) в спальне. Упражнения также часто могут способствовать более спокойному сну. Все эти варианты необходимо испытать до начала лечения бензодиазепинами [29].

1.12 Мышечный релаксант

Бензодиазепины, такие как диазепам, могут использоваться кратковременно в качестве миорелаксантов, снижающих тонус скелетных мышц. Миорелаксантное действие опосредуется через $\alpha 2$ -содержащие рецепторы (и в меньшей степени $\alpha 3$) в спинном мозге и двигательных нейронах. Они также могут помочь облегчить боль при спастичности, вызванной другими патологиями центральной нервной системы [19]. Применяются высокие дозы: 2–10 мг даже 4 раза в сутки, в зависимости от степени тяжести и возраста пациента, поэтому необходимо учитывать побочные эффекты [27].

1.13 Противосудорожный

Клоназепам является бензодиазепином, наиболее часто используемым для длительного контроля и профилактики хронических судорожных расстройств. С этой целью он используется в высоких дозах для достижения высоких концентраций в головном мозге. Однако в целом бензодиазепины не являются первым выбором для длительного лечения эпилепсии из-за проблем с переносимостью и зависимостью, которые они вызывают. Традиционные виды лечения эпилепсии должны использоваться в первую очередь при эпилепсии [28].

Несмотря на это, все бензодиазепины обладают противосудорожными свойствами, особенно при судорогах, вызванных токсическими агентами или синдромом отмены алкоголя. Для большинства типов острых или длительных припадков или эпилептического статуса лечением первого выбора будет внутривенный или ректальный бензодиазепин [28].

1.14 Амнезики

Использование бензодиазепинов может быть полезным в качестве дополнения к анестезии, чтобы вызвать релаксацию и амнезию (процедурную потерю памяти) в случаях амбулаторной хирургии или процедуры, которая позволяет пациенту вернуться домой в тот же день, например, эндоскопия или колоноскопия, которые могут вызвать дискомфорт у пациента [30].

Внутривенное введение мидазолама обычно является предпочтительным в этих случаях из-за его быстрого начала и короткой продолжительности действия. Однако недавние исследователи обнаружили, что сублингвальный алпразолам столь же эффективен и безопасен, как пероральный мидазолам для седации во время эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС):

они были схожими в снижении процедурной тревожности, и пациенты имели одинаковую переносимость и удовлетворенность обоими видами лечения; однако сублингвальный прием алпразолама сопровождался меньшей болью/дискомфортом во время ЭГДС [30].

1.15 Другое использование

Бензодиазепины можно использовать у пациентов в отделении интенсивной терапии с искусственной вентиляцией легких или с острой болью, хотя их следует использовать с осторожностью из-за возможного угнетения дыхания в некоторых случаях [25].

- Доказано, что они являются препаратами первого выбора при лечении алкогольного абстинентного синдрома. Данный синдром приводит к тому, что люди, зависимые от алкоголя, либо прекращают пить, либо уменьшают потребление алкоголя. Тяжелые формы алкогольного абстинентного синдрома могут быть связаны с генерализованными судорогами, галлюцинациями и белой горячкой, которые могут быть фатальными. Бензодиазепины оказались наиболее изученными и наиболее эффективными препаратами, особенно для предотвращения тяжелых симптомов и особенно риска судорог и белой горячки. Наиболее часто используются перорально при этой патологии: диазепам, хлордиазепоксид и лоразепам [31].

- Отмечены случаи использования бензодиазепинов с целью восстановления воспоминаний [29].

1.16 Толерантность, зависимость и синдром отмены

Несмотря на успешное использование бензодиазепинов, толерантность была быстро обнаружена и изучена. Клиническое исследование, проведенное в 1985 г. Медицинским колледжем штата Огайо, показало региональные различия в подавлении рецепторов бензодиазепинов головного мозга с использованием количественного ауторадиографического метода из-за хронического присутствия этого препарата в его рецепторном локусе [32].

Клинический опыт показал, что бензодиазепины часто используются для длительного лечения, и для этого есть много причин: традиции назначения, предпочтения пациентов, трудности, связанные с отменой бензодиазепинов (даже у пациентов, принимающих низкие дозы), поскольку они имеют быстрое клиническое начало действия, и хорошая эффективность с небольшими начальными побочными эффектами. Длительный прием препарата может вызвать толерантность к вторичным эффектам и физическую зависимость, риск, связанный даже с терапевтическими дозами. Не существует стандартного определения долгосрочного использования, но наиболее распространенным является 6-12 месяцев. Толерантность к седативным эффектам бензодиазепинов развивается быстро, но толерантность к анксиолитическим эффектам развивается медленно и в ограниченной степени [33].

Симптомы отмены после длительного приема бензодиазепинов обычно развиваются быстрее при приеме препаратов короткого действия (в течение 2-3 дней), чем при приеме препаратов более длительного действия (в течение 5-10 дней). Это проявляется физическими симптомами (судороги, слабость, напряжение мышц и др.) и психологическими симптомами (тревожные и панические расстройства, возбуждение, изменения настроения). Судороги также довольно распространены, особенно если прием препарата прекращается резко. Тяжелые симптомы отмены включают параноидальные мысли, галлюцинации и делирий [20].

1.16.1 Интоксикация и противоядие

Как правило, бензодиазепины представляют собой безопасное семейство препаратов, поскольку они обладают большим терапевтическим индексом. Пациенты могут злоупотреблять ими, занимаясь самолечением или увеличивая терапевтическую дозу в рекреационных целях. Реальный риск возникает, когда пациенты комбинируют эти препараты с другими веществами [34].

Неправильное использование или злоупотребление может привести к интоксикации или синдрому отмены, который может стать летальным. Дифференциальный диагноз интоксикации этими препаратами может включать полинаркоманию (токсичность значительно усиливается при сочетании с другими препаратами), эпилепсию, возбуждение, алкогольный абстинентный делирий или угнетение дыхания, среди прочего [20].

К счастью, при передозировке бензодиазепинами помогает антагонист флумазенил, хотя он имеет свои ограничения и потенциальные побочные эффекты. Флумазенил – бензодиазепин с высоким сродством, который способен вытеснять другие бензодиазепины и имеет очень короткий период полураспада, примерно 1 час [34].

Он используется для:

- При интоксикации бензодиазепинами
- Чтобы обратить вспять последствия анестезии, вызванной бензодиазепинами
- Диагностики состояний комы, которые имеют неясное происхождение

Однако он не может полностью устранить угнетение дыхания и может спровоцировать судороги отмены у пациентов с бензодиазепиновой зависимостью [21].

1.16.2 Возможное лечение зависимости, чтобы избежать синдрома отмены

Основываясь на нескольких рекомендациях по предотвращению симптомов отмены, пациентам рекомендуются различные шаги, когда они хотят прекратить лечение бензодиазепинами. Такие рекомендации описаны в специальном руководстве «Бензодиазепины: как они работают и как отказаться от них» или широко известное «Руководство Эштона». Автором

является профессор С. Хизер Эштон, психофармаколог из Ньюкасла, который посвятил большую часть своей карьеры психотропным препаратам, особенно бензодиазепинам [35].

Успешные стратегии отмены должны сочетать постепенное снижение дозы и достаточную психологическую поддержку. Точная скорость отмены определяется индивидуально, в зависимости от многих факторов, включая дозу и тип используемого бензодиазепина, продолжительность использования, а также личности и воли пациента. Для пациентов без какой-либо мотивации к абстиненции и пациентов с тяжелым депрессивным эпизодом или другими серьезными психическими расстройствами стабилизация может быть предпочтительнее до начала лечения абстиненции [20].

Различные авторы предлагают оптимальное время от 6 до 8 недель до нескольких месяцев для продолжительности отмены, но у некоторых пациентов может пройти год и более, если они принимали бензодиазепины в течение длительного времени. Наилучшие результаты достигаются, если пациент сам контролирует скорость отмены и продолжает с той скоростью, которую считает приемлемой [35].

1.16.3 Снижение дозы

Седативных симптомов отмены можно избежать, постепенно снижая дозу бензодиазепинов в течение нескольких недель и при необходимости снимая тревогу. При любых обстоятельствах рекомендуется резко прекратить лечение. Резкая отмена, особенно при приеме высоких доз, может спровоцировать судороги, острые психотические состояния или состояния спутанности сознания, а также панические реакции [26]. Идеальная ситуация – это ситуация, когда пациент с помощью врача вместе определяет расписание, допуская, что время будет корректироваться в зависимости от его прогресса. Промежуток времени между каждым снижением дозы должен основываться на наличии и тяжести симптомов отмены. Чем больше интервал между сокращениями, тем комфортнее и безопаснее будет отмена [27].

1.16.4 Переход на бензодиазепины длительного действия

При применении бензодиазепинов короткого действия невозможно добиться плавного снижения концентрации в крови и тканях из-за быстрого выведения их из организма. В этих случаях предпочтительнее перейти на пролонгированный и медленно метаболизирующийся бензодиазепин, такой как диазепам. Благодаря своим метаболитам и длительному периоду полувыведения его концентрацию легко снизить плавным и постепенным образом [36].

Дозировка играет очень важную роль: она не только должна быть заменена эквивалентом диазепама, но также должна учитывать свойства каждого бензодиазепина (при замене снотворного на анксиолитик можно ожидать различных симптомов). Диазепам также подходит

для перехода, потому что его форма выпуска (2 или 10 мг) облегчает адаптацию дозы для каждого пациента [36]. Как указывалось, ранее, существует эквивалентность доз между различными соединениями в зависимости от активных метаболитов и активности (таблица 1).

Таблица 1 – Период полувыведения и эквивалентная активность анксиолитиков

| Бензодиазепин | Период полувыведения (ч) (активный метаболит) | Пероральные дозы (мг) |
|---------------------------|--|------------------------------|
| Алпразолам (ксанакс) | 6–12 | 0.5 |
| Клоназепам (клонопин) | 18–50 | 0.5 |
| Лоразепам (Ативан) | 10–20 | 1 |
| Диазепам (валиум) | 20–100 | 10 |
| Хлордiazепоксид (либриум) | 5–30 | 25 |
| Клоразепат (транксен) | 36–200 | 15 |
| Оксазепам (Серакс) | 4–15 | 20 |

Большинство сильнодействующих препаратов, таких как алпразолам, клоназепам или лоразепам, действие которых в 10-20 раз выше, чем у диазепама, вызывают сильное привыкание. Кроме того, их лекарственные формы не позволяют постепенно снижать дозировку при отмене [36].

Раздел 2 Объект и методы исследования

Объект исследования – производные 1,4-бензодиазепин-2-она, анализируемые с помощью методик, описанных далее.

Навеска сыпучих веществ измерялась на весах аналитических электронных с точностью до 0,1 мг.

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом тонкослойной хроматографией (ТСХ) в системе подвижных растворителей, состоящей из ацетона, гексана и хлороформа (1:3:1). Исследуемое вещество переводили из твердой форм в жидкую добавив к нему 0,5 мл хлороформа и 2 капли метанола. Для лучшего растворения осадок подогревали. К маточному раствору добавляли 0,5 мл хлороформа. Полученные смеси закалывали на хроматографической пластинке Silufol UV-254 и наблюдали результат с помощью ультра-фиолетовой лампы при соответствующей длине волны.

Температура плавления определялась на приборе для определения температуры плавления MP50 (Mettler Toledo).

ИК спектры сняты на ИК-Фурье спектрометрах и Bruker ALPHA-IR (на приставке НПВО на кристалле алмаза).

Спектры ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) ¹H записывали на спектрометрах Bruker AM 400 (частоты регистрации спектров ЯМР указаны в тексте) внутренний стандарт – ТМС, растворитель ДМСО, химические сдвиги приведены в м.д.

Хромато-масс-спектры регистрировали на газовых хроматографах Agilent 7890А с масс-селективным детектором Agilent 5975С (70 эВ) и Finnigan MAT 90 (70 эВ), газ-носитель – гелий.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) выполнялась на Милихроме-6 в следующих условиях хроматографирования:

- Колонка: ProntoSIL C18-AQ 75×2 mm 5-μm;
- Подвижная фаза: ацетонитрил-вода;
- Температура колонки: 35°C;
- Поток: 100 мкл/мин;
- Время анализа: 20 мин;
- Объем инъекции: 20 мкл;
- Растворитель: подвижная фаза;
- Длина волны детектирования: 260 нм

УФ-спектр записывали на УФ-спектрометре Perkin Elmer Lambda 14P.

Характеристика использованных веществ

Соединение РАУ-0019 (7-нитро-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1Н-бензо[е][1,4] диазепин-3-ил ацетата) синтезированное доктором химических наук Павловским Виктором Ивановичем (профессор НОЦ. Н.М. Кижнера ИШНПТ ТПУ) в АО «Органика» г. Новокузнецк.

Паратолуолсульфокислота (ПТСК), предварительно осушенная азеотропной отгонкой с толуолом (концентрация 0,1 г/мл).

Метиловый спирт, изопропиловый спирт, пропиловый спирт, бутиловый спирт, амиловый спирт, 1,4-диоксан использовали марки «хч» без предварительной очистки.

Раздел 3 Экспериментальная часть

Методика первого синтеза.

В плоскодонную колбу объемом в 100 мл с обратным холодильником помещают 3,393 г (0,01 моль) PAV-0019 (7-нитро-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4] diazepин-3-ил ацетата), 10 мл 1,4-диоксана, 35 мл (0,458 моль) метилового спирта и 0,075 г (0,75 мл) паратолуолсульфокислоты (ПТСК), предварительно осушенной азеотропной отгонкой с толуолом (концентрация 0,1 г/мл). Реакционную смесь при интенсивном перемешивании кипятят в течении 30 минут с обратным холодильником. Через минуту после закипания осадок растворяется. Получают суспензию PAV-0261 (7-нитро-5-фенил-3-метокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepин-2-он), охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок. Осадок промывают 5 мл метанола. Маточный раствор упаривают и получают дополнительное количество PAV-0261. Уравнение реакции представлено на рисунке 6.

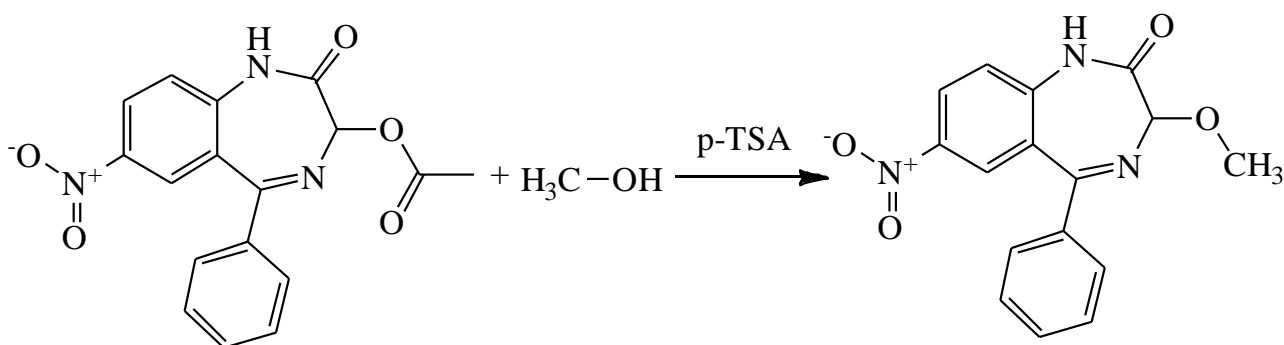


Рисунок 6 – Уравнение реакции получения 7-нитро-5-фенил-3-метокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepин-2-она

Методом ТСХ определяют чистоту конечного продукта.

Методика второго синтеза.

В плоскодонную колбу объемом в 100 мл с обратным холодильником помещают 3,393 г (0,01 моль) PAV-0019 (7-нитро-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4] diazepин-3-ил ацетата), 10 мл 1,4-диоксана, 35 мл (0,458 моль) изопропилового спирта и 0,075 г (0,75 мл) паратолуолсульфокислоты (ПТСК), предварительно осушенной азеотропной отгонкой с толуолом (концентрация 0,1 г/мл). Реакционную смесь при интенсивном перемешивании кипятят в течении 1 ч с обратным холодильником. Через 10-15 минут после закипания осадок растворяется. Получают суспензию PAV-0263 (7-нитро-5-фенил-3-изо-пропокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepин-2-он), охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок. Осадок

промывают 5 мл изопропилового спирта. Маточный раствор упаривают и получают дополнительное количество PAV-0263. Уравнение реакции представлено на рисунке 7.

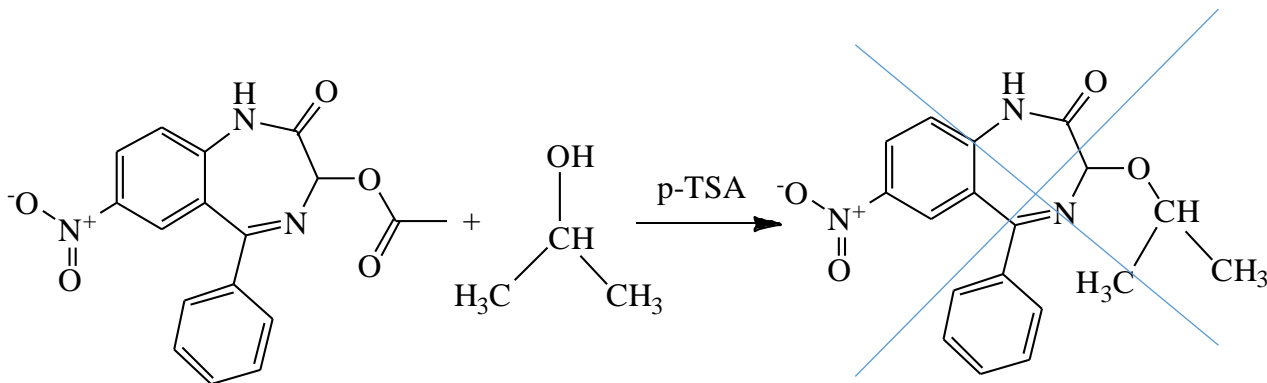


Рисунок 8 – Уравнение реакции получения 7-нитро-5-фенил-3-изо-пропокси-1,3-дигидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она. Реакция не прошла

Методом ТСХ определяют чистоту конечного продукта.

Методика третьего синтеза.

В плоскодонную колбу объемом в 100 мл с обратным холодильником помещают 3,393 г (0,01 моль) PAV-0019 (7-нитро-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил ацетата), 10 мл 1,4-диоксана, 35 мл (0,458 моль) бутилового спирта и 0,075 г (0,75 мл) паратолуолсульфокислоты (ПТСК), предварительно осушенной азеотропной отгонкой с толуолом (концентрация 0,1 г/мл). Реакционную смесь при интенсивном перемешивании кипятят в течении 80 минут с обратным холодильником. Через 10-15 минут после закипания осадок растворяется. Получают суспензию PAV-0264 (7-нитро-5-фенил-3-бутокси-1,3-дигидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он), охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок. Осадок промывают 5 мл бутанола. Маточный раствор упаривают и получают дополнительное количество PAV-0264. Уравнение реакции представлено на рисунке 8.

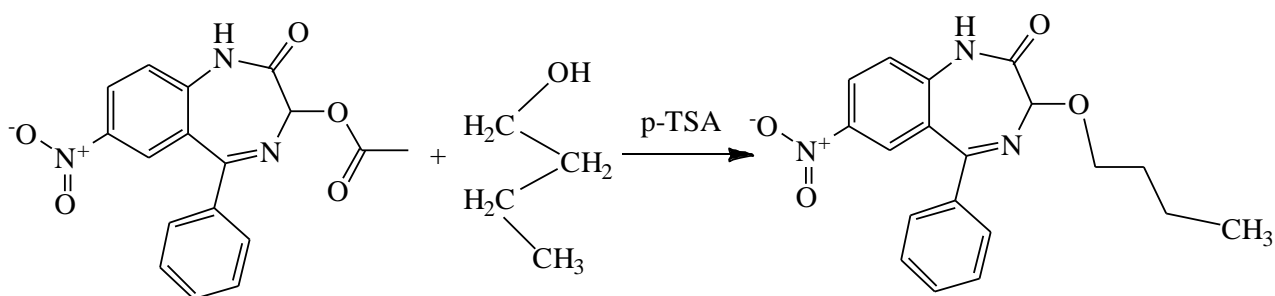


Рисунок 8 – Уравнение реакции получения 7-нитро-5-фенил-3-бутоксиди-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она

Методом ТСХ определяют чистоту конечного продукта.

Методика четвертого синтеза.

В плоскодонную колбу объемом в 100 мл с обратным холодильником помещают 3,393 г (0,01 моль) PAV-0019 (7-нитро-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил ацетата), 10 мл 1,4-диоксана, 35 мл (0,458 моль) амилового спирта и 0,075 г (0,75 мл) паратолуолсульфокислоты (ПТСК), предварительно осушенной азеотропной отгонкой с толуолом (концентрация 0,1 г/мл). Реакционную смесь при интенсивном перемешивании кипятят в течении 80 минут с обратным холодильником. Через 10-15 минут после закипания осадок растворяется. Получают суспензию PAV-0265 (7-нитро-5-фенил-3-бутоксиди-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он), охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок. Осадок промывают 5 мл бутанола. Маточный раствор упаривают и получают дополнительное количество PAV-0265. Уравнение реакции представлено на рисунке 9.

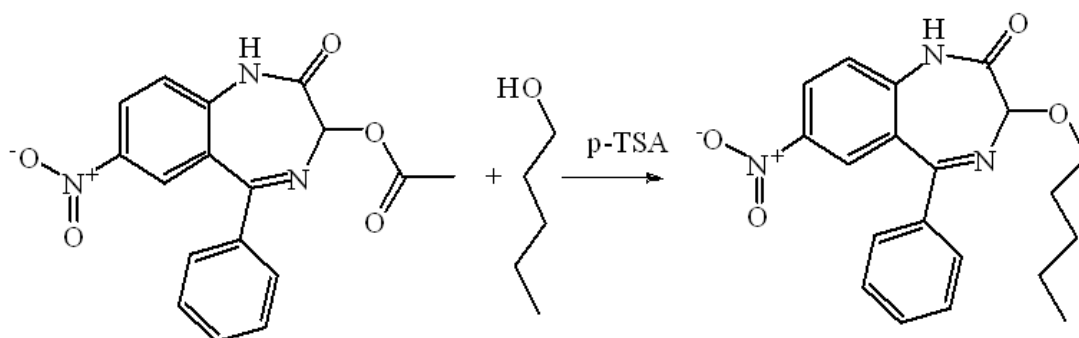


Рисунок 9 – Уравнение реакции получения 7-нитро-3-(пентилокси)-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

Методом ТСХ определяют чистоту конечного продукта.

Методика пятого синтеза.

В колбу помещают 6,33 г (0,01867 моль) PAV-0019 (7-нитро-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[е][1,4] diazepин-3-ил ацетата), 63,0 мл безводного пропилового спирта и 0,14 г паратолуолсульфокислоты, предварительно осушенной азеотропной отгонкой с толуолом. Реакционную смесь при интенсивном перемешивании кипятят в течении 6 ч с обратным холодильником. Получают суспензию PAV-0022 (7-нитро-5-фенил-3-пропокси-1,3-дигидро-2*H*-бензо[е][1,4] diazepин-2-она), охлаждают и отфильтровывают осадок промывают пропиловым спиртом. Осадок кристаллизуют из 1,4-диоксана с добавлением активированного угля. Уравнение реакции представлено на рисунке 10.

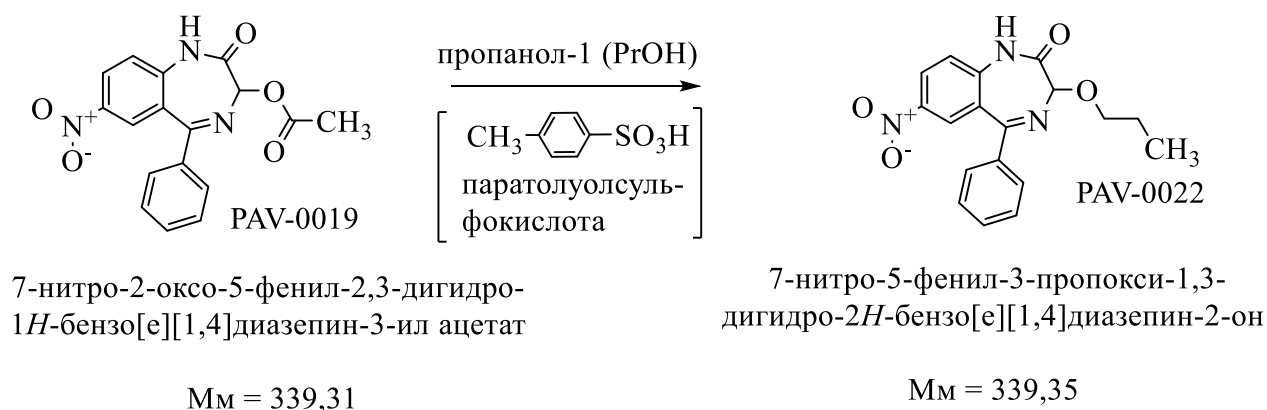


Рисунок 10 – Уравнение реакции получения 7-нитро-5-фенил-3-пропокси-1,3-дигидро-2*H*-бензо[е][1,4] diazepин-2-она

Методом ТСХ определяют чистоту конечного продукта.

Раздел 4 Результаты проведенного исследования

Первый синтез, соединение PAV-0261

Реакционная смесь закипела через 3 минуты, после потемнела. Еще через минуту осадок растворился, раствор стал прозрачным. По окончании кипячения осадок выпал в виде насыщенно-желтой «губки». После фильтрования и отчистки осадок стал белым.

По ТСХ имеем одно пятно исходного вещества (PAV-0019) и одно синтезируемого (PAV-0261); первое расположилось выше второго.

Температура плавления PAV-0261 равна 252-258 °С;

Масса осадка составила 1,754 г.

Теоретический выход продукта: $311,30 \cdot 0,01 = 3,11$ г (100%).

Выход продукта составил 1,75 г (56,27 %).

ИК-спектр PAV-0261 отображен на рисунке 11. Описание

ИК-спектроскопии:

- 3248 см^{-1} полоса поглощения, соответствующая колебаниям неассоциированных N-H-связей.
- 3169 см^{-1} – колебания ассоциированных N-H-связей
- 3007 см^{-1} – ароматические C-H-связи
- 1694 см^{-1} – колебания карбонильной группы бензодиазепинового цикла;
- 1603 см^{-1} соответствует колебаниям C=N связи и бензольных колец;
- Остальные колебания малоинформативны – области отпечатков пальцев.

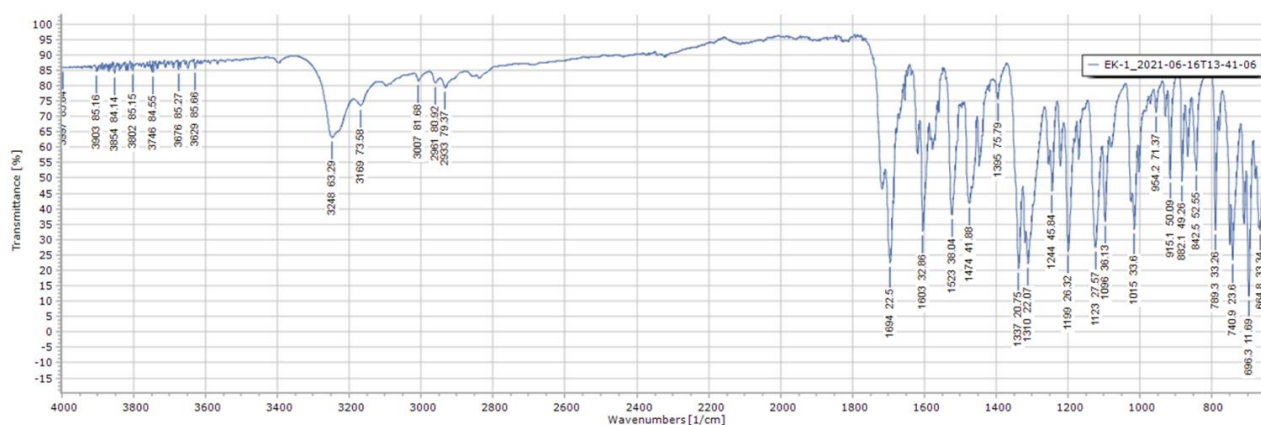


Рисунок 11 – ИК-спектр PAV-0261

ЯМР-спектр PAV-0261 отображен на рисунке 12. Описание

ЯМР-спектроскопии:

- Пик 11.281 (один протон) – сигнал амидного протона N-H, имидная группа;

- В области от 8,529 до 7,393 (8 протонов) наблюдаются пики сигналов С-Н протонов ароматических колец;
- Пик 4.771 (один протон) – сигнал протона в третьем положении возле метокси группы в С-Н.
- Пик 3,491(три протона) – сигнал метокси группы от С-Н.

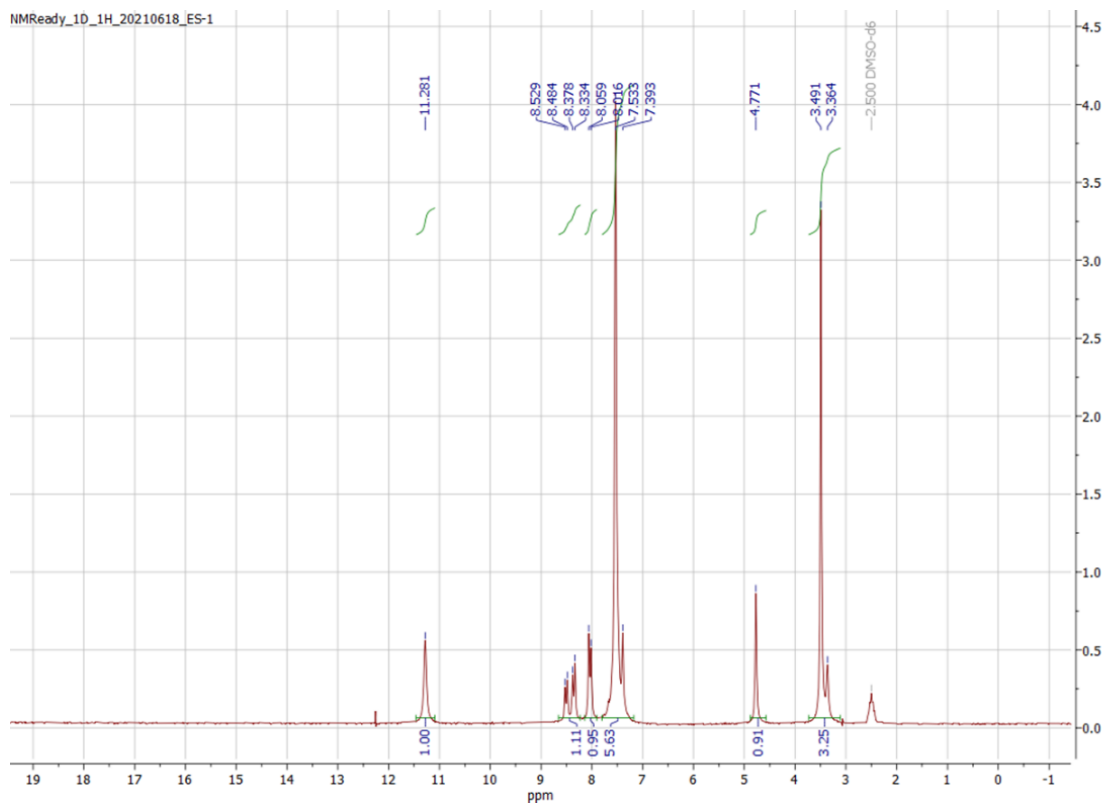


Рисунок 12 – ЯМР-спектр PAV-0261

По хроматограмме (рисунок 13) время удерживания составляет 19,75, что соответствует соединению PAV-0261.

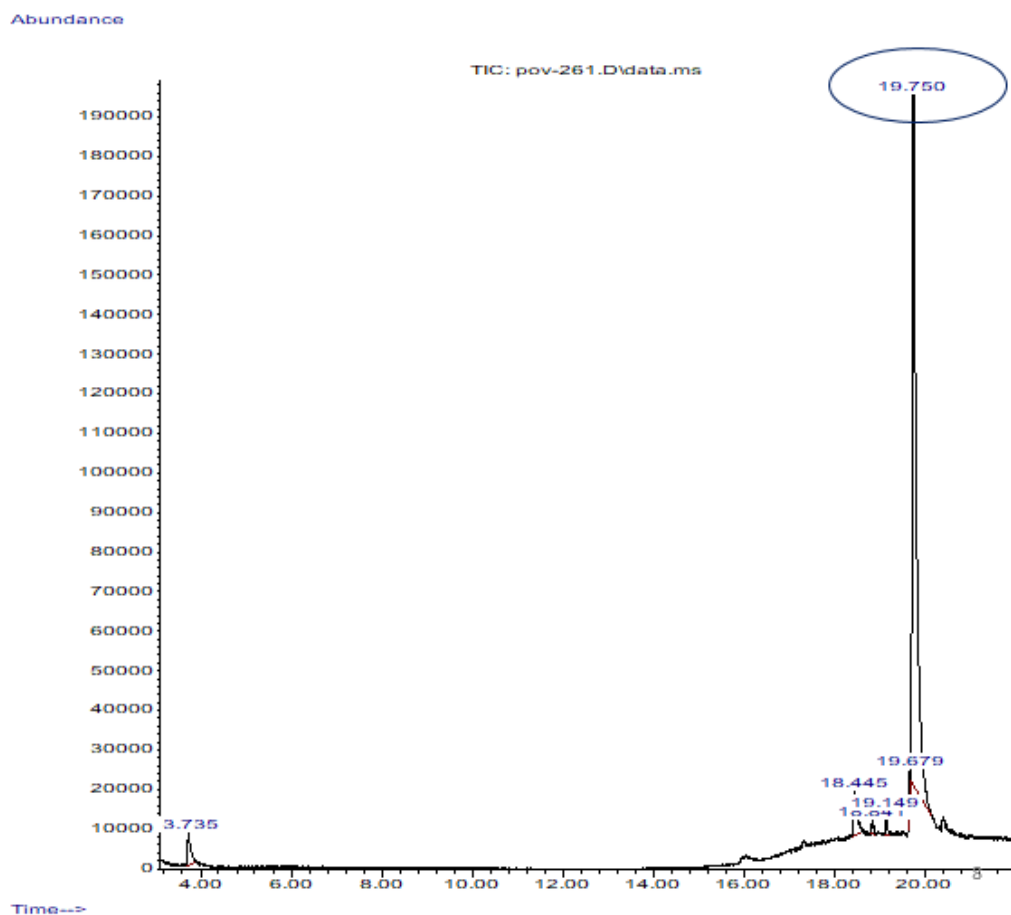


Рисунок 13 – Хроматограмма PAV-0261

Молекулярная масса на масс-спектре (рисунок 14) равна 311, что соответствует канализуемому соединению PAV-0261.

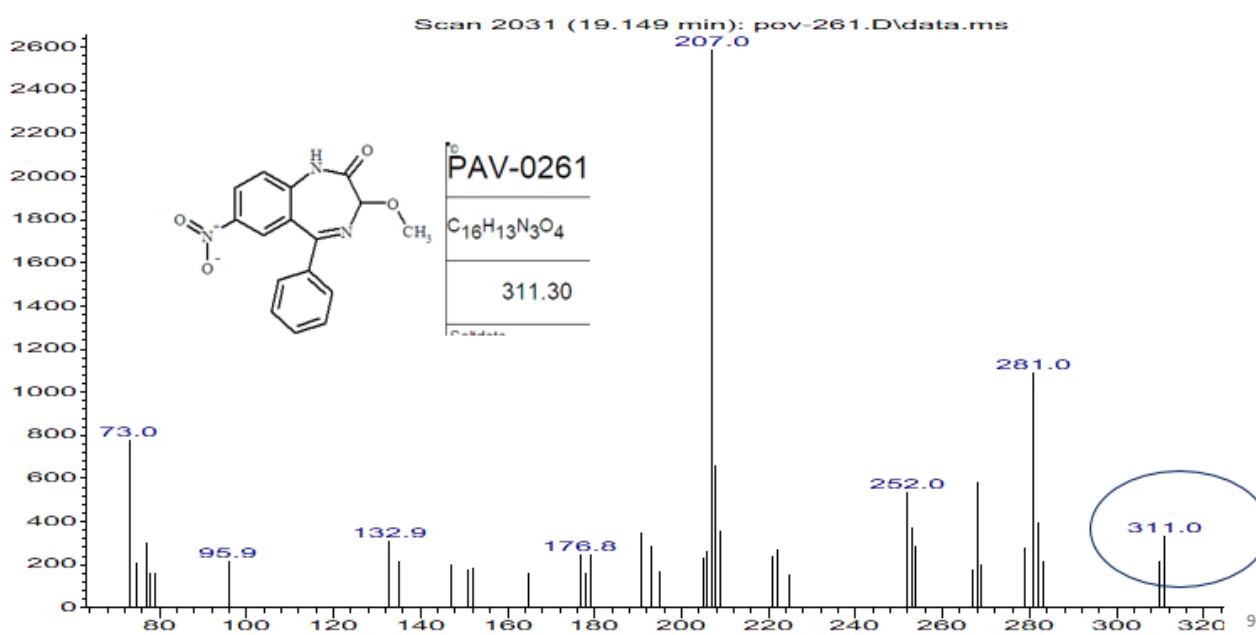


Рисунок 14 – Масс-спектр PAV-0261

В ходе реакции у исходного соединения, имеющего плохую растворимость, ацетильная группа заменяется на метильную. Следовательно, растворимость нового соединения PAV-0261 будет иметь другое значение. Замена алкильным заместителем ацетильной группы характерна и для следующих рассмотренных синтезов.

Второй синтез, соединение PAV-0263

Реакционная смесь закипела через 15 минут, осадок растворился, раствор стал прозрачным. По окончании кипячения маточный раствор приобрел насыщенно-оранжевый цвет, а осадок – желтый. После фильтрования и отчистки осадок приобрёл светло-бежевый цвет, приближённый к цвету исходного соединения.

По ТСХ имеем одно пятно исходного вещества (PAV-0019) и одно синтезируемого (PAV-0263); первое расположено незначительно ниже второго.

Температура плавления PAV-0263 равна 246-254 °С;

Масса осадка составила 1,305 г.

Выход продукта составил 1,3 г (41,96 %).

ИК-спектр PAV-0263 отображен на рисунке 15. Описание ИК-спектроскопии:

- 3220 см^{-1} – полоса поглощения, соответствующая колебаниям неассоциированных N-H-связей.
- 3159 см^{-1} – колебания ассоциированных N-H-связей
- 3087 см^{-1} и 3049 см^{-1} – ароматические C-H-связи
- 2999 см^{-1} , 2953 см^{-1} и 2875 см^{-1} – алифатические C-H-связи;
- 1718 см^{-1} – валентные колебания карбонильной группы бензодиазепинового цикла;
- 1609 см^{-1} соответствует колебаниям (азометиновой) C=N связи бензольного кольца и C=C связей бензольных колец.
- 2374 см^{-1} и 2324 см^{-1} – шумы, которых не должно быть

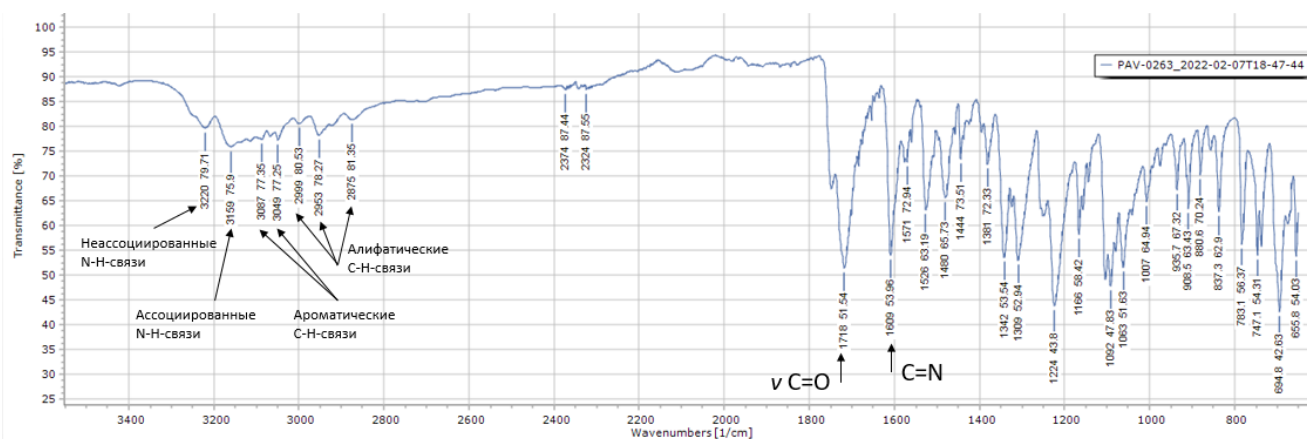


Рисунок 15 – ИК-спектр PAV-0263

ЯМР-спектр PAV-0263 отображен на рисунке 16. Описание ЯМР-спектроскопии:

- Пик 11,63 (один протон) – сигнал амидного протона N-H имидной группы;
- В области от 8,49 до 7,51 (8 протонов) наблюдаются пики сигналов C-H протонов ароматических колец;
- Пик 5,87 (один протон) – сигнал протона C-H связи в третьем положении бензодиазепинового кольца
- Пик 3,37 – сигнал воды и дмсо
- Пик 2,23 (три протона) – сигнал от CH₃ группы соединения PAV-0019.

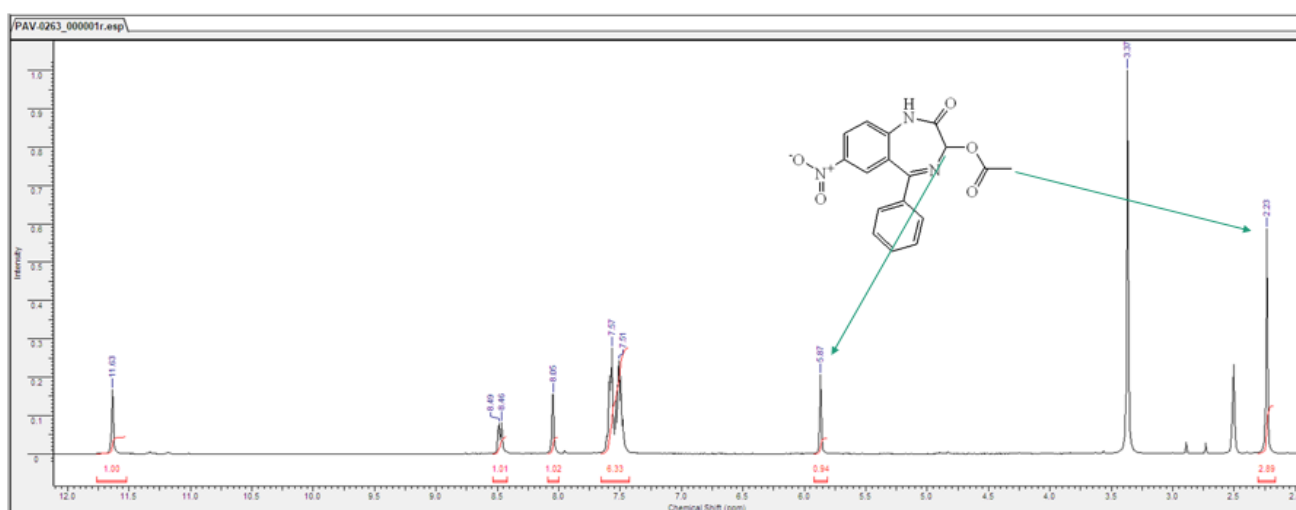


Рисунок 16 – ЯМР-спектр PAV-0263

По ЯМР-спектру видно, что синтез не прошел из-за изо-формы растворителя, получено исходное соединение PAV-0019.

Третий синтез, соединение PAV-0264

До нагревания реакционная смесь имела бежево-желтый цвет, после – ярко-желтый. Закипела через 25 минут, после имеющийся осадок растворился, раствор стал прозрачным, но время от времени менял цвет от светло-оранжевого до темно-красного. Осадок выпал только через две недели. После фильтрования и отчистки получен осадок коричневого цвета с желтыми кристаллами.

По ТСХ имеем одно пятно исходного соединения (PAV-0019) и два синтезируемого (PAV-0264); первое пятно PAV-0264 на одном уровне с PAV-0019, второе – выше. Осадок потребовалось перекристаллизовать.

Температура плавления PAV-0264 равна 172-176 °С;

Масса осадка составила 1,4г.

Выход продукта составил 1,4 г (45 %).

ИК-спектр PAV-0264 отображен на рисунке 17. Описание ИК-спектроскопии:

- 3213 см^{-1} полоса поглощения, соответствующая колебаниям неассоциированных N-H-связей.
- 3167 см^{-1} – колебания ассоциированных N-H-связей
- 3059 см^{-1} и 3035 см^{-1} – ароматические C-H-связи
- 2938 см^{-1} и 2875 см^{-1} – алифатические C-H-связи
- 1714 см^{-1} – валентные колебания карбонильной группы бензодиазепинового цикла;
- 1612 см^{-1} соответствует колебаниям C=N связи бензольного кольца и C=C связей бензольных колец.

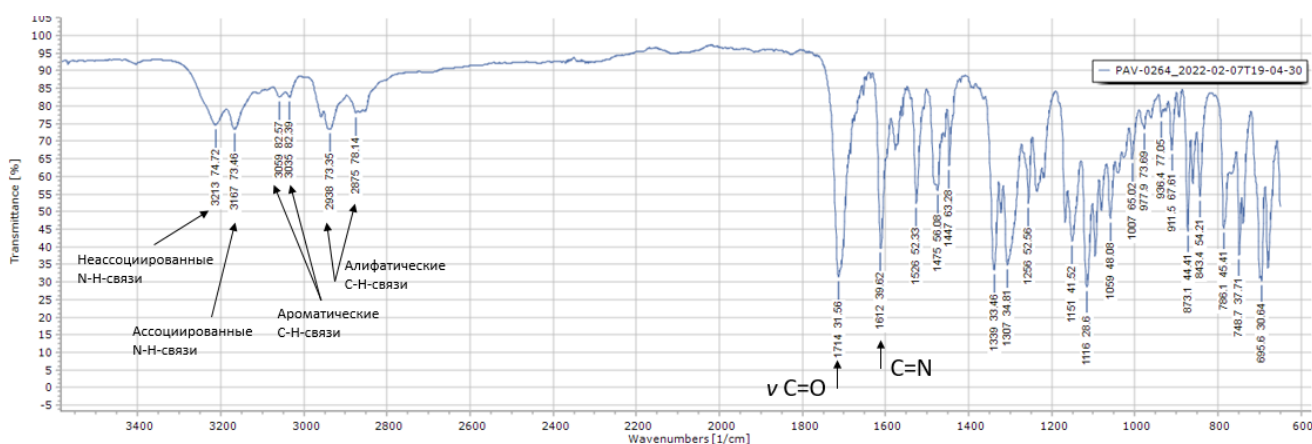


Рисунок 17 – ИК-спектр PAV-0264

ЯМР-спектр PAV-0264 отображен на рисунке 18. Описание ЯМР-спектроскопии:

- Пик 11,32 (один протон) – сигнал амидного протона N-H, имидная группа;
- В области от 8,45 до 7,45 (8 протонов) наблюдаются пики сигналов C-H протонов ароматических колец;
- Пик 4,82 (один протон) – сигнал протона C-H связи в третьем положении бензодиазепинового кольца
- Пики 3,79 и 3,59 – по 1 протону CH₂ группы рядом с бензольным кольцом. Совместно дают дуплет мультиплетов.
- Пик 3,56 – примесь, дальше пик воды и ДМСО
- Пики 1,62 и 1,42 – два мультиплета по 2 протона сигнал CH₂ групп от кислорода.
- Пик 0,93 – CH₃ группа

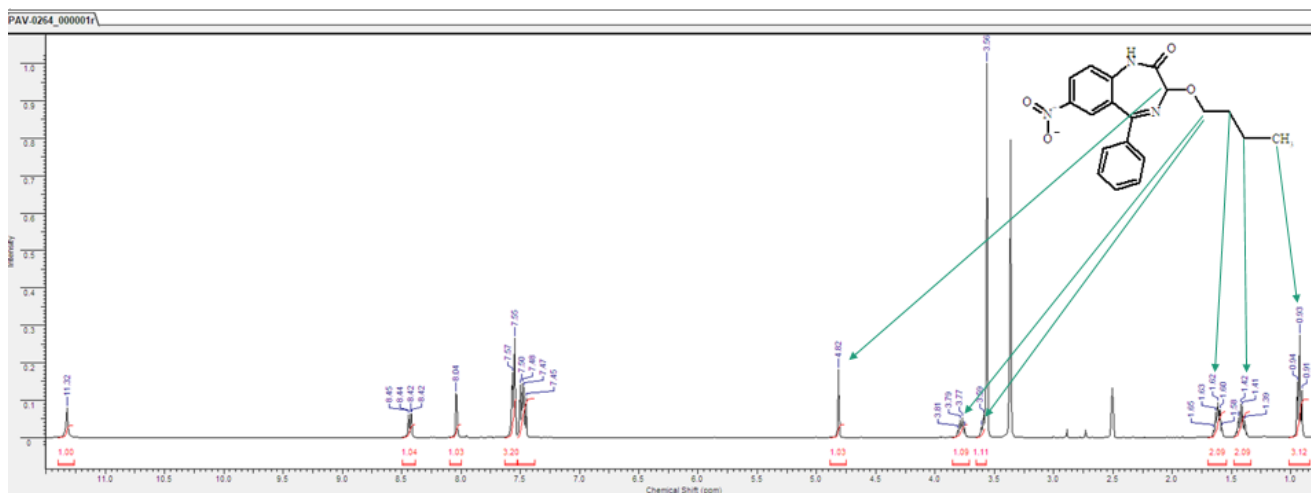


Рисунок 18 – ЯМР-спектр PAV-0264

На хроматограмме (рисунок 19) основное вещество с временем удерживания 21,90, что соответствует PAV-0264.

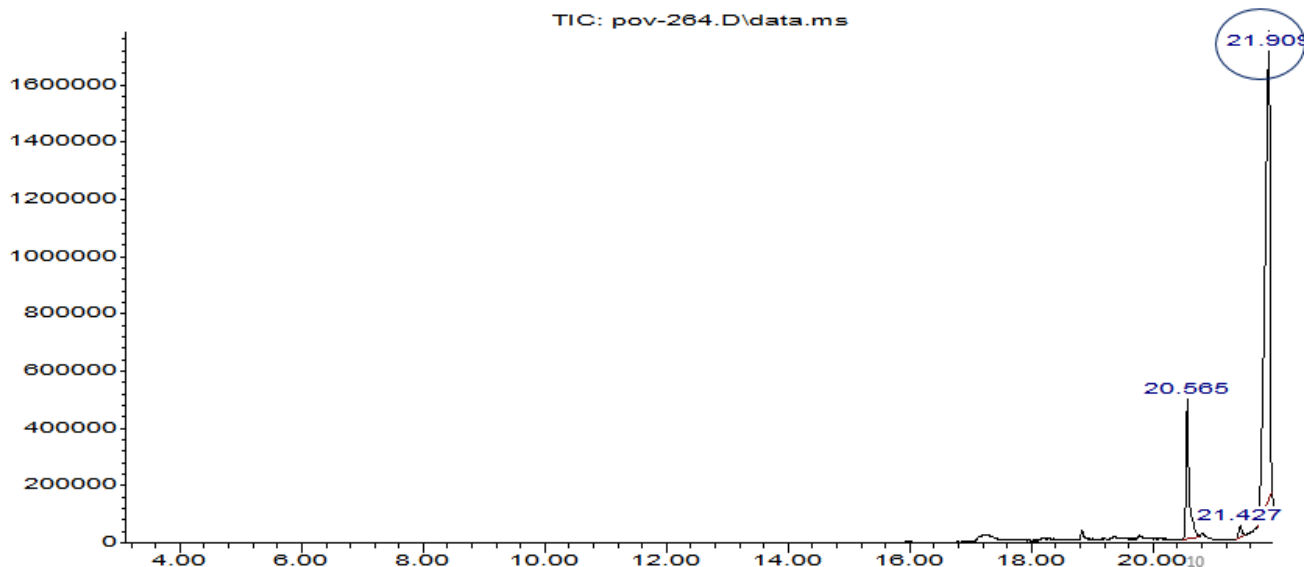


Рисунок 20 – Хроматограмма PAV-0264

По масс-спектру (рисунок 20) сигнал равен 353, что соответствует молекулярной массе PAV-0264.

Abundance

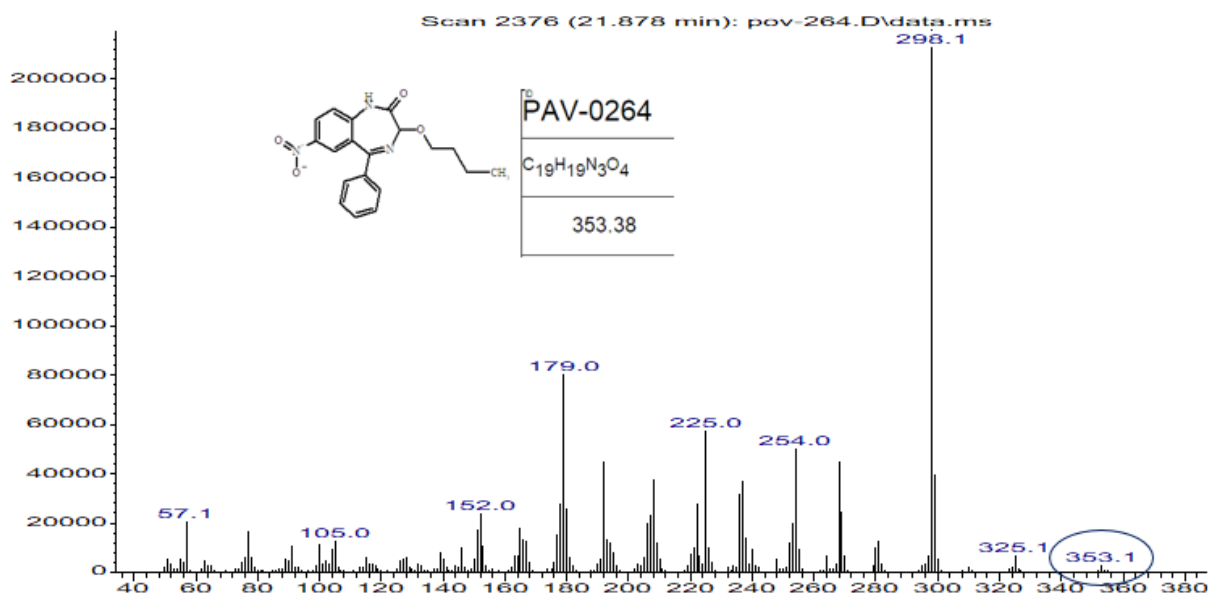


Рисунок 20 – Масс-спектр PAV-0264

Четвертый синтез, соединение PAV-0265

До нагревания реакционная смесь имела бежево-желтый цвет, после – ярко-желтый. Закипела через 35 минут, после имеющийся осадок растворился, раствор стал прозрачным, но время от времени менял цвет от оранжево-красного до кирпично-красного. Осадок выпал не сразу, через две с половиной недели. После фильтрования и отчистки получен осадок коричневого цвета с желто-коричневыми кристаллами.

По ТСХ имеем одно пятно исходного вещества (PAV-0019) и два синтезируемого (PAV-0265); первое пятно PAV-0265 на одном уровне с PAV-0019, а второе – выше. Осадок потребовалось перекристаллизовать.

Температура плавления PAV-0265 равна 142-144 °С.

Масса осадка составила 2,47 г.

Выход продукта составил 1,2 г (80,37 %).

По ТСХ и температуре плавления отчётливо видно, что реакция прошла, получено ожидаемое соединение PAV-0265.

Пятый синтез, соединение PAV-0022

Наблюдения схожи с наблюдениями для PAV-0263.

Температура плавления PAV-0022 равна 209-212°С.

Масса осадка составила 3,8 г.

Выход продукта составил 60 %.

В ЯМР-спектрах полученных производных 1,4-бензодиазепинов можно выделить часть идентичного рисунка, который обусловлен общей каркасной структурой в виде 7-нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она. На спектре в интервале 10,9–11,5 ppm можно заметить синглет, принадлежащий протону при атоме азота. Следующие два химических сдвига при 8–9 ppm в виде дуплета и синглета, принадлежащих протонам в 8 и 6 положениях соответственно. Оставшийся протон в девятом положении сливается в мультиплете с протонами бензольного кольца при 7,5 ppm. Также одной из характерной черт спектров ПМР является химический сдвиг протона в третьем положении в интервале 4–5 ppm. Дальнейшие различия обусловлены различными радикалами в третьем положении. 3-Пропоксипроизводное (PAV-0022) в области сильного поля проявляет триплет (0,90 ppm) с интенсивностью 3H от метильной группы, гексет (1,60 ppm) в 2H от крайней метиленовой группы и триплет от второй метиленовой группы, расположенной ближе к атому кислорода (рисунок 21).

На рисунке 22 представлен ЯМР спектр исходного соединения PAV-0019.

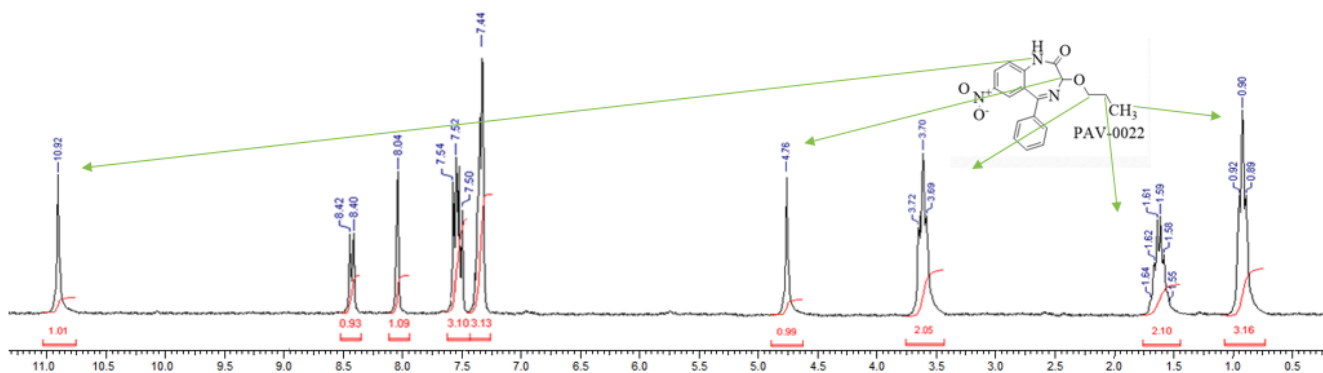


Рисунок 21 – ^1H -спектр 3-пропокси-7-нитро-5-фенил- -1,3-дигидро-2*H*-бензо[е]
[1,4]дiazепин-2-она

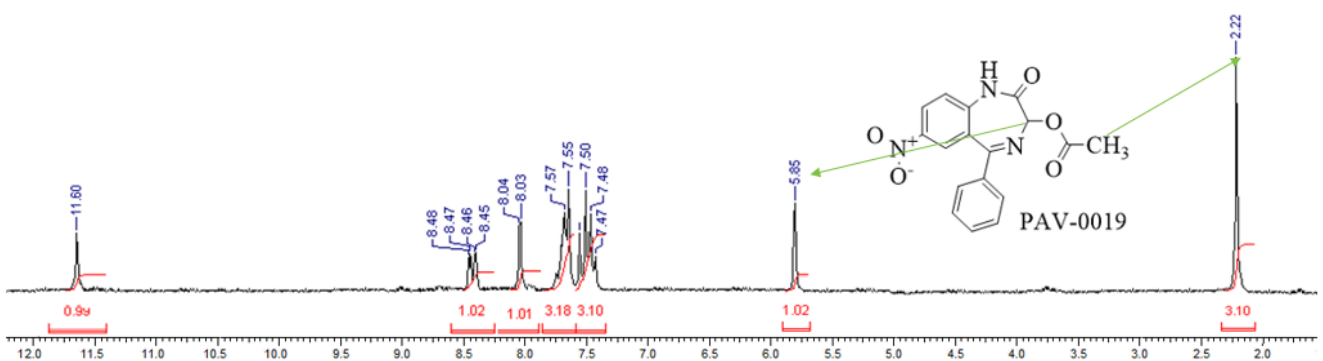


Рисунок 22 – ^1H -спектр 3-ацетокси-7-нитро-5-фенил- -1,3-дигидро-2*H*-бензо[е]
[1,4]дiazепин-2-она

На масс-спектре (рисунок 23) соединения PAV-0019 отчетливо видна протонированная исходная молекула 3-ацетоксипроизводного с m/z 340. Помимо нее виден ион частицы показанный на рисунке 24 с m/z 280, который является характерным для 3-замещенных бензодиазепиновых соединений.

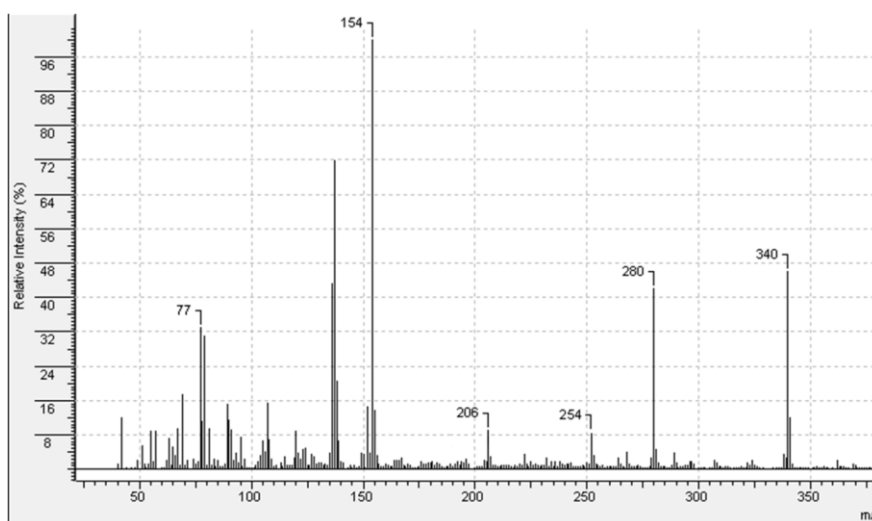


Рисунок 23 – Масс-спектр 3-ацетокси-7-нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2*H*-
бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (PAV-0019)

В дальнейшем данный ион, предположительно, теряет катион бензольного кольца ($m/z = 77$), образуя молекулярный ион $m/z = 206$. Помимо прочего, вероятно, на масс-спектре наблюдается наличие декарбоксилированного иона.

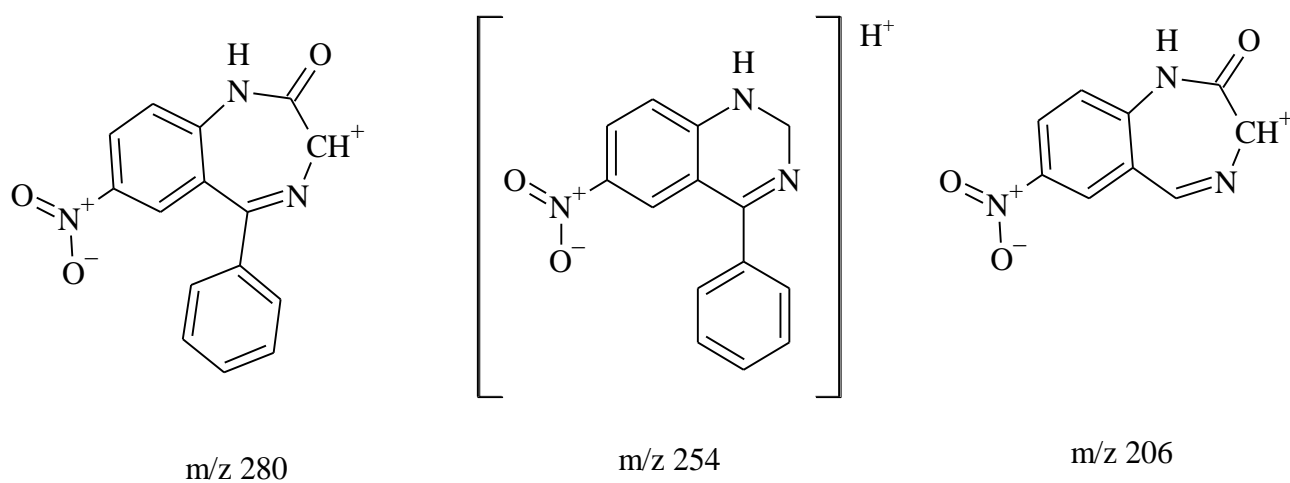


Рисунок 24 – Структура молекулярных ионов 3-пропокси-7-нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (PAV-0022)

Для подтверждения структуры PAV-0022 использовался метод ИК-спектроскопии. Как и ожидалось, видны характерные полосы при 1340 и 1690 см^{-1} , отвечающие за симметричные валентные колебания NO_2 и $\text{C}=\text{O}$ групп соответственно. В спектрах также наблюдаются две полосы вблизи 1100 и 1165 см^{-1} . Первая из этих двух полос относится к деформационным колебаниям в плоскости ароматических групп CH , тогда как полоса 1165 см^{-1} относится к валентным колебаниям diaзепинового кольца. Соответствующие антисимметричные валентные колебания приводит к появлению линии около 1530 см^{-1} .

ИК-спектр данного соединения показывает две полосы около 1610 и 1575 см^{-1} . Полоса с более высокой частотой связана с растяжением $\text{C}=\text{N}$ связи diaзепинового кольца. Полоса около 1575 см^{-1} относится к $\text{C}=\text{C}$ растяжению бензольного кольца.

3-Пропокси-7-нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]diazепин-2-он (PAV-0022) подтверждается методом ИК-спектроскопии за счет полос поглощения в области 2850 см^{-1} проявляются валентные колебания $\text{C}-\text{H}$ группы и колебания простой эфирной связи при 1130 и 1410 см^{-1} (рисунок 25).

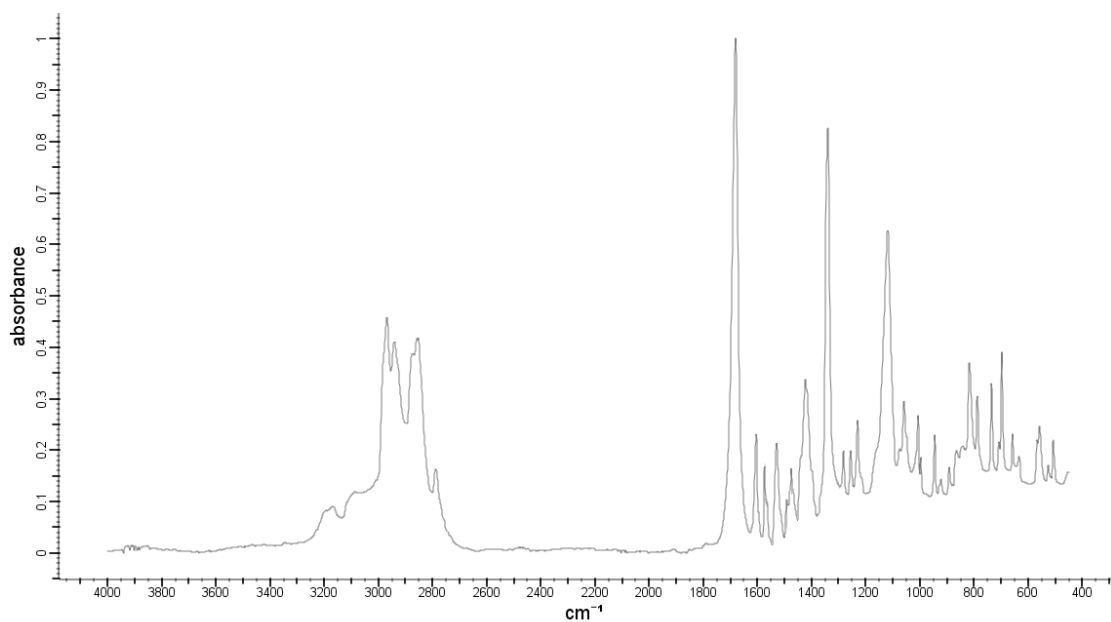


Рисунок 25 – ИК-спектр 3-пропокси-7-нитро-5-фенил- -1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она

При разработке метода ВЭЖХ-анализа нами было сделано предположение о том, что полученные соединения должны удерживаться в обращено-фазовом режиме за счет наличия бензольного бокового радикала в пятом положении. В соответствии с этим, нами был выбран обращено-фазовый режим на C8-колонке, с неподвижной фазой ацетонитрил/вода. В качестве детектора был выбран УФ-детектор, так как полученные соединения имеют максимумы поглощения в УФ-области. Данная методика должна позволять определять также посторонние примеси, присутствующие в конечном продукте, поэтому была выбрана длина волны 200 нм. В отличие от классической октадецилсиликагельной фазы, на силикагельной фазе с привитыми C8-группами наблюдается более низкое удерживание, что обеспечивает необходимую специфичность анализируемых соединений. Предположительно, на фазе с привитыми C8-группами начинает преобладать адсорбционный механизм удерживания, который обусловлен менее сильными межмолекулярными взаимодействиями, вследствие чего облегчается уход молекулы с поверхности сорбента. Различие во временах удерживания обусловлено проявляемой неподвижной фазой селективностью к форме молекулы.

УФ-спектры исходного и синтезируемого соединений на рисунках 26 и 27 соответственно.

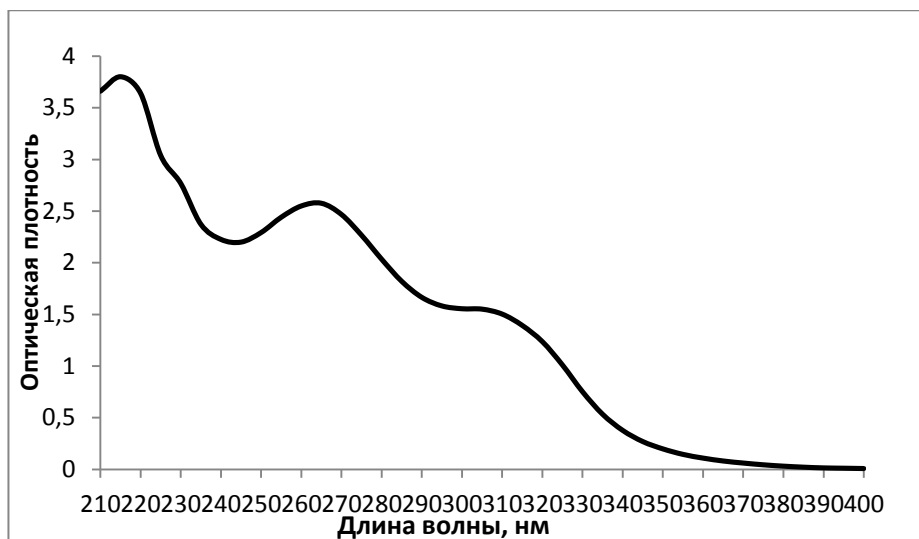


Рисунок 26 – УФ-спектр 3-ацетокси-7-нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она

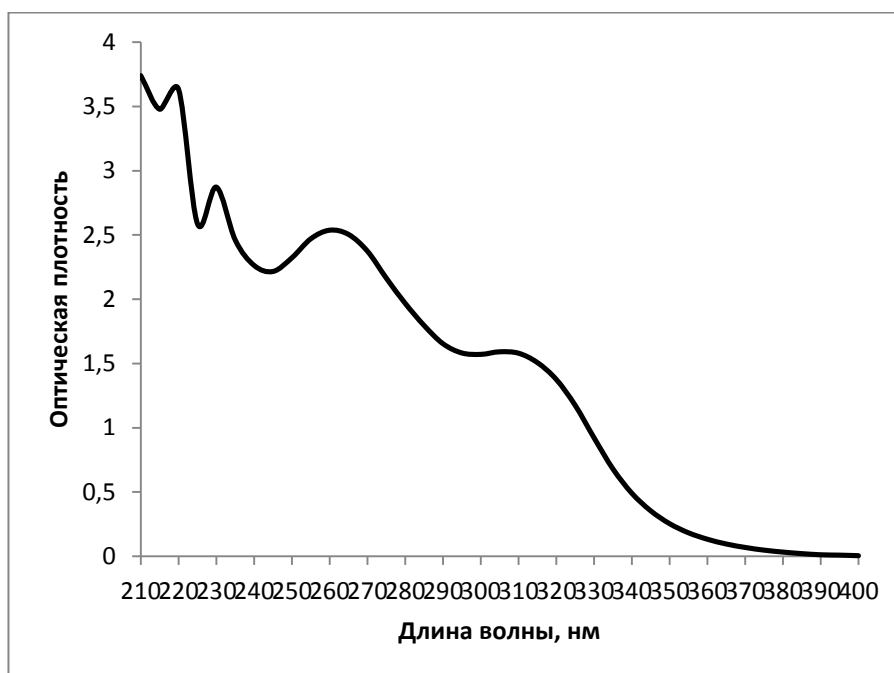


Рисунок 27 – УФ-спектр 3-пропокси-7-нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она

По хроматограмме (рисунок 28) время удерживания составляет 14,40, что соответствует соединению PAV-0022.

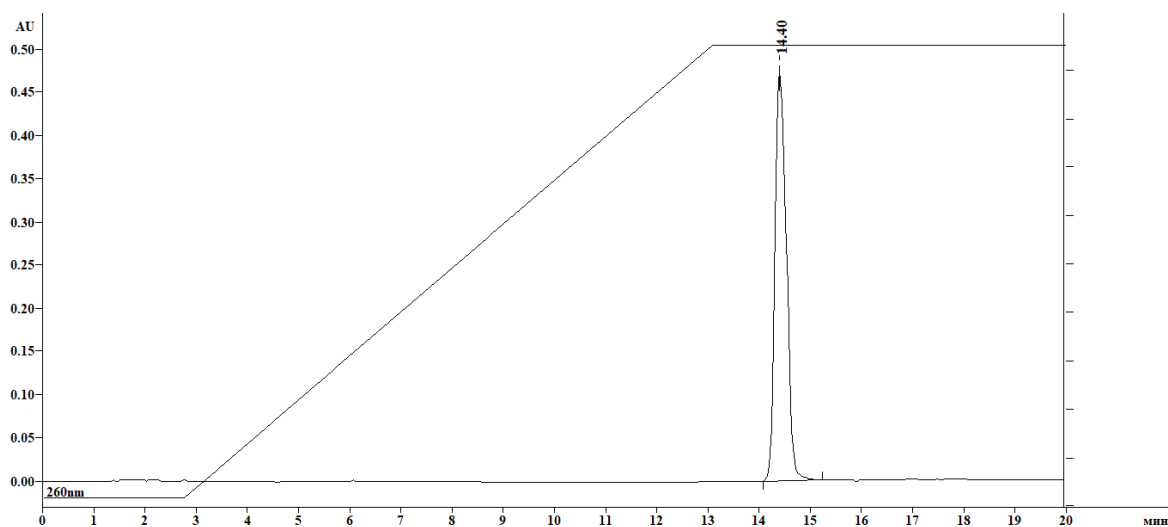


Рисунок 28 – Хроматограмма 3-пропокси-7-нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2*H*-бензо[е]
[1,4] diaзепин-2-она

Синтезированное 3-пропоксипроизводное проверялось на анальгетическую способность методом "уксуснокислые корчи" в ООО «Ифар» г. Томск. В качестве препарата сравнения использовались индометацин и диклофенак натрия.

ЭД₅₀ для анальгетической активности PAV-0022 составила $0,95 \pm 0,20$ мг/кг. ЭД₅₀ индометацина = $1,50 \pm 0,26$ мг/кг, ЭД₅₀ диклофенака натрия = $10,0 \pm 1,8$ мг/кг.

Раздел 5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Введение

В настоящее время перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить которое на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает достаточно трудно, сколько коммерческой ценностью разработки. Оценка коммерческой ценности разработки является необходимым условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов.

Целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является определение перспективности и успешности научно-технического исследования, оценка его эффективности, уровня возможных рисков, разработка механизма управления и сопровождения конкретных проектных решений на этапе реализации.

Для достижения обозначенной цели необходимо решить следующие задачи:

- организовать работы по научному исследованию;
- осуществить планирование этапов выполнения исследования;
- оценить коммерческий потенциал и перспективность проведения научного исследования;
- рассчитать бюджет проводимого научно-технического исследования;
- произвести оценку социальной и экономической эффективности исследования.

Исследования проводились в Национальном исследовательском Томском политехническом университете. Разработан и осуществлён синтез новых производных 1,4-бензодиазепин-2-она.

5.1 Предпроектный анализ

5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Для анализа потребителей результатов исследования необходимо рассмотреть целевой рынок и провести его сегментирование.

В данном проекте сегментами рынка являются:

- фармацевтические компании;
- научно-исследовательские организации, университеты;
- граждане.

5.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет провести оценку сравнительной эффективности научной разработки и определить направления для ее будущего повышения.

В данном научном исследовании проводится синтез 7-нитро-5-фенил-3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов позволяющий расширить спектр фармакологически активных бензодиазепиновых соединений как потенциальных лекарственных средств, обладающих анальгетической активностью, регулирующих аппетит и вес, обладающих антигипоксическими, ноотропными, антидепрессивными и анксиолитическими свойствами.

В таблице 2 приведена оценка конкурентов, где Ф – разрабатываемый проект, к1 – исследование, проведенное фармацевтической организацией.

Таблица 2 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

| Критерии оценки | Вес критерия | Баллы | | Конкурентоспособность | |
|---|--------------|----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | | Б _Ф | Б _{к1} | К _Ф | К _{к1} |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 7 |
| Технические критерии оценки ресурсоэффективности | | | | | |
| 1. Потребность | 0,15 | 4 | 4 | 0,6 | 0,6 |
| 2. Эффективность | 0,14 | 5 | 3 | 0,7 | 0,42 |
| 3. Безопасность | 0,15 | 4 | 5 | 0,76 | 0,95 |
| 4. Удобство применения | 0,14 | 4 | 4 | 0,56 | 0,56 |
| Экономические критерии оценки эффективности | | | | | |
| 1. Финансирование научной разработки | 0,15 | 5 | 4 | 0,95 | 0,76 |
| 2. Цена | 0,14 | 5 | 3 | 0,7 | 0,42 |
| 3. Время | 0,13 | 5 | 4 | 0,65 | 0,52 |
| Итого | 1 | 32 | 27 | 4,92 | 4,23 |

Критерии оценки подбираются, исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации.

Вес показателей в сумме должны составлять 1. Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i \cdot B_i$$

где: К – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Основываясь на проведенном анализе конкурентов, можно сказать, что проект превосходит конкурентные исследования, что связано с ценой, производительностью, а также скоростью разрабатываемого проекта. Однако уязвимость разрабатываемого проекта в том, что требуется больше времени на его выполнение.

5.1.3 SWOT-анализ

SWOT – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта (таблица 3). Применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта. Анализ проводится в 3 этапа.

Первый этап заключается в описании сильных и слабых сторон проекта, в выявлении возможностей и угроз для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде.

Таблица 3 – Матрица SWOT-анализа

| | |
|---|--|
| <p>Сильные стороны С1. Высокая эффективность С2. Повышенный интерес к разработкам в данной сфере С3. Отсутствие подобной разработки С4. Низкая цена С5. Быстрое получение готового продукта</p> | <p>Слабые стороны Сл1. Безопасность готового продукта может измениться с накоплением данных Сл2. Для реализации продукта потребуется продолжительное время на его регистрацию</p> |
| <p>Возможности В1. Расширение сферы участия в проектах, реализуемых в рамках программ ТПУ В2. Появление дополнительного спроса на исследования</p> | <p>Угрозы У1. Развитие конкуренции У2. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства</p> |

Второй этап состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды.

Интерактивная матрица проекта представлена в таблице 4. Каждый фактор помечается либо знаком «+» (означает сильное соответствие сильных сторон возможностям), либо знаком «-» (что означает слабое соответствие); «0» – если есть сомнения в том, что поставить «+» или «-».

Таблица 4 – Интерактивная матрица проекта

| | Сильные стороны проекта | | | | | |
|---------------------|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | C1. | C2. | C3. | C4. | C5. |
| Возможности проекта | B1. | + | + | + | + | + |
| | B2. | + | + | + | + | + |

| Слабые стороны проекта | | | | |
|------------------------|-----|---|------|------|
| Возможности проекта | | | Сл1. | Сл2. |
| | В1. | 0 | - | - |
| | В2. | - | - | - |

| Сильные стороны проекта | | | | | | | |
|-------------------------|-----|---|-----|-----|-----|-----|-----|
| Угрозы | | | С1. | С2. | С3. | С4. | С5. |
| | У1. | - | + | - | - | - | - |
| | У2. | + | - | + | + | + | + |

| Слабые стороны проекта | | | | |
|------------------------|-----|---|------|------|
| Угрозы | | | Сл1. | Сл2. |
| | У1. | - | - | - |
| | У2. | + | - | - |

В рамках *третьего этапа* должна быть составлена итоговая матрица SWOT-анализа (таблица 5).

Таблица 5 –SWOT-анализ

| | | |
|---|---|--|
| | <p>Сильные стороны С1. Высокая эффективность С2. Повышенный интерес к разработкам в данной сфере С3. Отсутствие подобной разработки С4. Низкая цена С5. Быстрое получение готового продукта</p> | <p>Слабые стороны Сл1. Безопасность готового продукта может измениться с накоплением данных Сл2. Для реализации продукта потребуется продолжительное время на его регистрацию</p> |
| <p>Возможности В1. Расширение сферы участия в проектах, реализуемых в рамках программ ТПУ В2. Появление дополнительного спроса на исследования</p> | <p>Введение метода в вузы для обучения; Быстрое продвижение исследования в связи с преимуществами данного исследования; Дополнительный спрос может появиться за счет универсальности исследования.</p> | <p>Сбор и проверка результатов.</p> |
| <p>Угрозы У1. Развитие конкуренции У2. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства</p> | <p>Создание конкурентоспособного проекта.</p> | <p>Проблемы с продвижением данного исследования.</p> |

5.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения (или завершения). Для этого заполнена специальная форма, содержащая показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта (таблица 6).

При проведении анализа по таблице, по каждому показателю ставится оценка по пятибалльной шкале. При оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта. Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объеме теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Таблица 6 – Оценка степени готовности проекта к коммерциализации

| № п/п | Наименование | Степень проработанности научного проекта | Уровень имеющихся знаний у разработчика |
|-------|---|--|---|
| 1. | Определен имеющийся научно-технический задел | 5 | 5 |
| 2. | Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела | 3 | 3 |
| 3. | Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке | 2 | 3 |
| 4. | Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок | 4 | 4 |
| 5. | Определены авторы и осуществлена охрана их прав | 5 | 5 |
| 6. | Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности | 5 | 5 |
| 7. | Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта | 3 | 3 |
| 8. | Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки | 2 | 2 |
| 9. | Определены пути продвижения научной разработки на рынок | 3 | 3 |
| 10. | Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки | 5 | 5 |
| 11. | Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок | 2 | 2 |
| 12. | Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот | 5 | 5 |
| 13. | Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки | 5 | 4 |

| № п/п | Наименование | Степень проработанности научного проекта | Уровень имеющихся знаний у разработчика |
|-------|---|--|---|
| 14. | Имеется команда для коммерциализации научной разработки | 5 | 5 |
| 15. | Проработан механизм реализации научного проекта | 5 | 5 |
| | ИТОГО БАЛЛОВ | 61 | 59 |

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i$$

где: $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. В итоге получилось, что разработка является перспективной, а уровень имеющихся знаний у разработчика выше среднего.

По результатам оценки выделяются слабые стороны исследования, дальнейшего улучшения необходимо провести маркетинговые исследования рынков сбыта, разработать бизнес-план коммерциализации научной разработки и проработать вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок.

5.1.5 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

Для коммерциализации результатов, проведенного исследования будут использоваться следующие методы: инжиниринг и передача интеллектуальной собственности.

Инжиниринг будет предполагать предоставление на основе договора инжиниринга одной стороной, именуемой консультантом, другой стороне, именуемой заказчиком, комплекса или отдельных видов инженерно-технических услуг, связанных с проектированием, строительством и вводом объекта в эксплуатацию, с разработкой новых технологических процессов на предприятии заказчика.

Передача интеллектуальной собственности будет производиться в уставной капитал предприятия или государства.

Данные методы коммерциализации будут наиболее продуктивными в отношении данного проекта.

5.2 Инициация проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта. Данная информация закрепляется в Уставе проекта (таблица 7).

Таблица 7 – Заинтересованные стороны проекта

| Заинтересованные стороны проекта | Ожидания заинтересованных сторон |
|---|--|
| НИ ТПУ | Выпуск высококвалифицированных специалистов |
| Фармацевтические компании | Получение химика с новой разработкой лекарственного средства |

В таблице 8 представлена иерархия целей проекта и критерии достижения целей.

Таблица 8 – Цели и результат проекта

| | |
|---|---|
| Цели проекта: | Синтез новых производных 1,4-бензодиазепин-2-она |
| Ожидаемые результаты проекта: | Получение новых производных 1,4-бензодиазепин-2-она, как потенциальных лекарственных средств, обладающих анальгетической активностью, регулирующих аппетит и вес, обладающих антигипоксическими, ноотропными, антидепрессивными и анксиолитическими свойствами. |
| Критерии приемки результата проекта: | Полученная структура должна соответствовать ожидаемой. |
| Требования к результату проекта: | Требование: |
| | Провести подготовительные работы к синтезу (точные навески необходимых реагентов, приготовление оборудования к работе) |
| | Провести синтез, зафиксировать результаты. |
| | Очистить продукт (при необходимости упарить маточный раствор и произвести повторную очистку для увеличения выхода продукта) |
| | Определить структуру продукта. |
| Провести обработку полученных данных. | |

В таблице 9 представлена организационная структура проекта (роль каждого участника, их функции, трудозатраты).

Таблица 9 – Рабочая группа проекта

| № п/п | ФИО, основное место работы, должность | Роль в проекте | Функции | Трудо-за-траты, час. |
|--------|---|------------------------|--|----------------------|
| 1. | Павловский В.И., д.х.н. профессор НОЦ Н.М. Кижескра, 0,5 ставки | Руководитель проекта | Консультирование, координация деятельности, определение задач, контроль выполнения. | 600 |
| 2. | Карамова Э.Ю., магистрант НИИ ТПУ ИШНПТ | Исполнитель по проекту | Анализ литературных источников, синтез, очистка, определение структуры, анализ лабораторных данных, написание работы | 1600 |
| ИТОГО: | | | | 2200 |

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а также «границы проекта» – параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта (таблица 10).

Таблица 10 – Ограничения проекта

| Фактор | Ограничения/ допущения |
|---|------------------------|
| 3.1. Бюджет проекта | 4 012 833,28 |
| 3.1.1. Источник финансирования | НИ ТПУ |
| 3.2. Сроки проекта: | 01.09.2020-31.05.2022 |
| 3.2.1. Дата утверждения плана управления проектом | 15.09.2020 |
| 3.2.2. Дата завершения проекта | 31.05.2022 |

5.3 Планирование управления научно-техническим проектом

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей.

План управления научным проектом должен включать в себя следующие элементы:

- иерархическая структура работ проекта;
- контрольные события проекта;
- план проекта;
- бюджет научного исследования.

5.3.1 Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта (рисунок 29).



Рисунок 29 – Иерархическая структура работ






5.3.2 План проект

В рамках планирования научного проекта построены календарный график проекта (таблица 11, 12).

Таблица 11– Календарный план проекта

| Название | Длительность, дни | Дата начала работ | Дата окончания работ | Состав участников |
|--|-------------------|-------------------|----------------------|--------------------------------|
| Утверждение темы магистерской диссертации | 7 | 01.09.20 | 07.09.20 | Карамова Э.Ю., Павловский В.И. |
| Согласование плана работ | 7 | 08.09.20 | 15.09.20 | Карамова Э.Ю., Павловский В.И. |
| Литературный обзор | 138 | 16.09.20 | 31.01.21 | Карамова Э.Ю. |
| Обработка полученных данных и обсуждение результатов | 292 | 01.02.21 | 20.12.21 | Карамова Э.Ю., Павловский В.И. |
| Написание отчета | 162 | 21.12.21 | 31.05.22 | Карамова Э.Ю. |
| Итого: | 606 | | | |

Таблица 12 – Календарный план график проведения НИОКР по теме

| Наименование этапа | Т, дней | 2020 | | | | 2021 | | | | | | | | | | | | 2022 | | | | | | | |
|--|---------|---|---|--------|---------|--------|--|------|--------|-----|------|------|--------|----------|---------|--------|---------|---|---------|------|--------|-----|--|--|--|
| | | Сентябрь | Октябрь | Ноябрь | Декабрь | Январь | Февраль | Март | Апрель | Май | Июнь | Июль | Август | Сентябрь | Октябрь | Ноябрь | Декабрь | Январь | Февраль | Март | Апрель | Май | | | |
| Утверждение темы магистерской диссертации | 7 |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Согласование плана работ | 7 |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Литературный обзор | 138 | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Обработка полученных данных и обсуждение результатов | 292 | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Написание отчета | 162 | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | |



- Карамова Э.Ю.



- Карамова Э.Ю., Павловский В.И.

5.4 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения. В процессе формирования бюджета, планируемые затраты сгруппированы по статьям. В данном исследовании выделены следующие статьи:

1. Сырье и материалы;
2. Средства индивидуальной защиты
3. Специальное оборудование для научных работ;
4. Заработная плата;
5. Отчисления на социальные нужды;
6. Научные и производственные командировки;
7. Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями;
8. Накладные расходы.

Сырье и материалы (за вычетом отходов). В эту статью включаются затраты на приобретение всех видов материалов и сырья, необходимых для выполнения работ по данной теме (таблица 13).

Таблица 13 – Расчет затрат по статье «Сырье и материалы»

| Наименование | Количество, шт | Цена за единицу, руб. | Сумма, руб. |
|--|----------------|-----------------------|-----------------|
| Метиловый спирт | 1 | 450 | 450 |
| Изопропиловый спирт | 1 | 540 | 540 |
| Бутиловый спирт | 1 | 442 | 442 |
| Амиловый спирт | 1 | 650 | 650 |
| Пропиловый спирт | 1 | 800 | 800 |
| PAV-0019 | 1 | 10000 | 10000 |
| Паратолуолсульфоокислоты | 1 | 1200 | 1200 |
| Толуол | 1 | 370 | 370 |
| Элюент | 1 | 700 | 700 |
| ДМСО | 1 | 5000 | 5000 |
| Ацетон | 1 | 600 | 600 |
| Бумага для заметок | 1 | 80 | 80 |
| Пластины для ТСХ | 1 | 1300 | 1300 |
| Пипетка Пастера | 6 | 20 | 180 |
| Пробирки пластиковые | 6 | 40 | 240 |
| Пробки резиновые | 6 | 20 | 180 |
| Всего за материалы | 22832 | | |
| Транспортно-заготовительные расходы (3-5%) | | | 913,28 |
| Итого по статье | | | 23745,28 |

Примечание: цена у реактивов указана за минимальный объем для заказа – 1л

Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ. В данную статью включены все затраты, связанные с приобретением специального оборудования, необходимого для проведения работ по теме НИР (таблица 14).

Таблица 14 – Расчет затрат по статье «Спецоборудование для научных работ»

| № п/п | Наименование оборудования | Кол-во единиц оборудования | Цена единицы оборудования, руб. | Общая стоимость оборудования, руб. |
|---|---|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Рабочие места | | | | |
| | Стол | 10 | 8000 | 80000 |
| | Стул | 10 | 3000 | 30000 |
| | Вытяжные шкафы | 2 | 70000 | 140000 |
| Установка для измерительный работ | | | | |
| | Цилиндр мерный на 100 мл | 4 | 170 | 680 |
| | Стакан мерный на 50 мл | 2 | 42 | 84 |
| | Весы аналитические | 1 | 16000 | 16000 |
| Установка для синтеза | | | | |
| 1 | Колба коническая на 50 мл | 2 | 200 | 400 |
| | Колба коническая на 100 мл | 5 | 370 | 1850 |
| 2 | Обратный холодильник | 1 | 2000 | 2000 |
| 3 | Соединительные элементы | 2 | 430 | 860 |
| 4 | Магнит | 4 | 200 | 800 |
| 5 | Приемник | 1 | 600 | 600 |
| | Плитка с магнитной мешалкой | 1 | 35000 | 35000 |
| Установка для ТСХ | | | | |
| | Капилляр стеклянный | 4 | 132 | 528 |
| | Пеницилинка | 6 | 13 | 78 |
| | Камера хроматографическая | 1 | 1587 | 5587 |
| | Уф-лампа | 1 | 1100 | 1100 |
| Установка для очистки | | | | |
| | Вакуумный насос | 1 | 5180 | 5180 |
| | Колба Бунзе | 2 | 800 | 1600 |
| 1 | Фильтр Шотта | 2 | 4000 | 4000 |
| | Шпатель | 2 | 40 | 80 |
| | Чашка Петри | 6 | 21 | 126 |
| Установка для выпаривания | | | | |
| | Роторный испаритель | 1 | 90000 | 90000 |
| | Колба круглая | 2 | 230 | 460 |
| Оборудование для определения структурной формулы | | | | |
| 5 | Масс-спектрометр | 1 | 928000 | 928000 |
| 6 | ИК-спектрометр | 1 | 733000 | 733000 |
| 7 | Жидкостный хроматограф | 1 | 440000 | 440000 |
| 8 | Компьютер (НР) | 1 | 60000,0 | 60000,0 |
| 9 | Программное обеспечение MicrosoftOffice | 4 | 10890 | 43560 |
| Дополнительно: | | | | |
| | Мойка лабораторная | 2 | 42000 | 84000 |
| | Сухожарочный шкаф | 1 | 11000 | 11000 |
| | Шкаф для хранения | 4 | 32000 | 128000 |
| Итого, руб.: | | | | 2844573 |

Расчет основной заработной платы. В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, рабочих макетных мастерских и опытных производств, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Величина расходов по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда. Расчет основной заработной платы сводится в таблице 15.

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата; $Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб}$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата одного работника; $T_{раб}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.; $Z_{дн}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d}$$

где: Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 24 раб. дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

при отпуске в 48 раб. дней $M = 10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн.

Расчет заработной платы научно – производственного и прочего персонала проекта проводили с учетом работы 2-х человек – научного руководителя и исполнителя. Баланс рабочего времени исполнителей представлен в таблице 14.

Таблица 15 – Баланс рабочего времени

| Показатели рабочего времени | Руководитель | Магистрант |
|--|--------------|------------|
| Календарное число дней | 365 | 365 |
| Количество нерабочих дней | | |
| - выходные дни | 99 | 99 |
| - праздничные дни | 14 | 14 |
| Потери рабочего времени | | |
| - отпуск | 24 | 24 |
| - невыходы по болезни | 14 | 14 |
| Действительный годовой фонд рабочего времени | 212 | 212 |

Месячный должностной оклад работника:

$$З_m = З_б * (k_{пр} + k_д) * k_p, \text{ где}$$

$З_б$ – базовый оклад, руб.;

$k_{пр}$ – премиальный коэффициент (определяется Положением об оплате труда);

$k_д$ – коэффициент доплат и надбавок;

k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

При расчете заработной платы научно-производственного и прочего персонала проекта учитывались месячные должностные оклады работников, которые рассчитывались по формуле:

$$З_m = З_б * K_p, \text{ где}$$

$З_б$ – базовый оклад, руб.;

K_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Должностной оклад (ППС) профессора доктора наук ТПУ в 2022 году без учета РК составил 52700 руб., поскольку руководитель работает на 0,5 ставки, то оклад равен 26350. Расчет основной заработной платы приведен в таблице 16.

Таблица 16 – Расчет основной заработной платы

| Исполнители | $З_б$, руб. | $k_{пр}$ | $k_д$ | k_p | $З_m$, руб. | $З_{дн}$, руб. | T_p , раб. дн. | $З_{осн}$, руб. |
|--------------|--------------|----------|-------|-------|--------------|-----------------|------------------|------------------|
| Руководитель | 26350 | 1 | 0,02 | 1,3 | 34940,1 | 1714 | 212 | 363368 |
| Магистрант | 3100 | 2 | - | 1,3 | 8060 | 395,396 | 212 | 83824 |

Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала. В данную статью включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде, например, оплата очередных и дополнительных отпусков; оплата времени, связанного с выполнением государственных и общественных обязанностей; выплата вознаграждения за выслугу лет и т.п. (в среднем – 12 % от суммы основной заработной платы).

Дополнительная заработная плата рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы:

$$З_{доп} = З_{осн} * k_{доп}, \text{ где}$$

$З_{доп}$ – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{доп}$ – коэффициент дополнительной зарплаты;

$З_{осн}$ – основная заработная плата, руб.

В таблице 17 приведена форма расчёта основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 17 – Заработная плата исполнителей НТИ

| Заработная плата | Руководитель | Магистрант |
|---------------------------------|--------------|------------|
| Основная зарплата | 363368 | 83824 |
| Дополнительная зарплата | 36339 | 8382 |
| Итого по статье С _{зп} | 399707 | 92206 |

Отчисления на социальные нужды. Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \text{ где}$$

$k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчисления на уплату во внебюджетные фонды.

На 2014 г. в соответствии с Федеральным законом от 24.07.2009 №212-ФЗ установлен размер страховых взносов равный 30%. На основании пункта 1 ст.58 закона №212-ФЗ для учреждений, осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2014 году водится пониженная ставка – 27,1%. Стипендиальные выплаты студентам, магистрам и аспирантам не облагаются налогом.

Отчисления на социальные нужды составляют: $C_{\text{внеб}} = 0,271 \cdot 399707 = \mathbf{108320,6}$ рублей.

Научные и производственные командировки. В эту статью включаются расходы по командировкам научного и производственного персонала, связанного с непосредственным выполнением конкретного проекта, величина которых принимается в размере 10% от основной и дополнительной заработной платы всего персонала, занятого на выполнении данной темы.

Затраты на научные и производственные командировки составляют **49191** руб.

Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями.

Сторонней организацией были оказаны услуги по приведению лаборатории к соответствию требованиям по технике безопасности (ТБ). Расчет затрат на подрядные работы представлен в таблице 18.

Таблица 18 - Расчет затрат на подрядные работы

| Метод анализа | Стоимость, руб | Итого, руб |
|--------------------------------|----------------|------------|
| Приведение к требованиям по ТБ | 100000 | 100000 |

На эту статью расходов в данном проекте относится также использование Internet. Величина этих расходов определялась по договорным условиям и составляет 1560 руб.

Итого на оплату работ выходит **101560** руб.

Накладные расходы. Расчет накладных расходов провели по следующей формуле:

$C_{\text{накл}} = k_{\text{накл}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}) = 0,8 \cdot (399707 + 92206) = \mathbf{393530,4}$ где $k_{\text{накл}}$ – коэффициент накладных расходов принят 0,8.

Таким образом, затраты проекта составляет 847228,2, которые приведены в таблице 19.

Таблица 19 – Затраты научно-исследовательской работы

| Вид исследования | Затраты по статьям | | | | | | | | | |
|---------------------|--------------------|--|---------------------------|-----------------------|--------------------------------|---|--|-----------------------|-------------------|------------------------------|
| | Сырье и материалы | Специальное оборудование для научных работ | Основная заработная плата | Доп. заработная плата | Отчисления на социальные нужды | Научные и производственные командировки | Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями | Прочие прямые расходы | Накладные расходы | Итого плановая себестоимость |
| Данное исследование | 23745,28 | 2844573 | 447192 | 44721 | 108320,6 | 49191 | 101560 | - | 393530,4 | <u>4012833,28</u> |
| Аналог | 33000 | 2900000 | 760000 | 260000 | 306000 | 102000 | 120000 | - | 816000 | 5292000 |

Примечание: Операционные затраты, руб.=сырье+амортизация+ЗП (осн+доп)+соц.отч.+науч.ком+контр.расх+накл.расх=1452717,58 (36 % от бюджета). $A_{г} = \text{Сперв.} * \text{На} / 100 = \text{Сперв.} * 0,1 = 2844573 * 0,1 = 284457,3$

5.4.1 Организационная структура проекта

Данный проект представлен в виде проектной организационной структуры. Проектная организационная структура проекта представлена на рисунке 30.

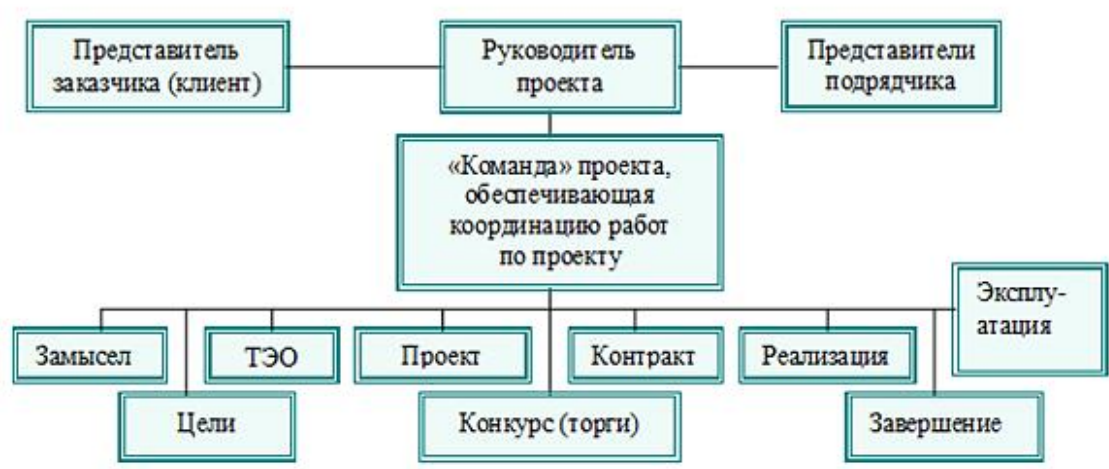


Рисунок 30 – Проектная структура проекта

5.4.2 План управления коммуникациями проекта

План управления коммуникациями отражает требования к коммуникациям со стороны участников проекта (таблица 20).

Таблица 20 – План управления коммуникациями

| № п/п | Какая информация передается | Кто передает информацию | Кому передается информация | Когда передает информацию |
|-------|---|-------------------------|----------------------------|---|
| 1. | Статус проекта | Исполнитель | Руководителю | Еженедельно (понедельник) |
| 2. | Обмен информацией о текущем состоянии проекта | Исполнитель | Руководителю | Ежемесячно (конец месяца) |
| 3. | Документы и информация по проекту | Исполнитель | Руководителю | Не позже сроков графиков и к. точек |
| 4. | О выполнении контрольной точки | Исполнитель | Руководителю | Не позже дня контрольного события по плану управления |

5.4.3 Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределенные события, которые могут возникнуть в проекте и вызвать последствия, которые повлекут за собой нежелательные эффекты.

Информация по возможным рискам сведена в таблицу 21.

Таблица 21 – Реестр рисков

| № | Риск | Вероятность наступления | Влияние риска | Уровень риска | Способы смягчения риска | Условия наступления |
|---|--|-------------------------|---------------|---------------|---|-------------------------------------|
| 1 | Неточность метода анализа | 2 | 5 | Низкий | Внешний и внутренние анализы | Низкая точность метода анализа |
| 2 | Погрешность расчетов | 3 | 5 | Средний | Пересчет, проверка | Невнимательность |
| 3 | Отсутствие интереса к результатам исследования | 2 | 5 | Низкий | Привлечение предприятий, публикация результатов | Отсутствие результатов исследования |

5.5 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности

5.5.1 Оценка абсолютной эффективности исследования

В основе проектного подхода к инвестиционной деятельности предприятия лежит принцип денежных потоков. Особенностью является его прогнозный и долгосрочный характер, поэтому в применяемом подходе к анализу учитываются фактор времени и фактор риска. Для оценки общей экономической эффективности используются следующие основные показатели:

- чистая текущая стоимость (NPV);
- индекс доходности (PI);
- внутренняя ставка доходности (IRR);
- срок окупаемости (DPP).

Чистая текущая стоимость (NPV) – это показатель экономической эффективности инвестиционного проекта, который рассчитывается путём дисконтирования (приведения к текущей стоимости, т.е. на момент инвестирования) ожидаемых денежных потоков (как доходов, так и расходов).

Расчёт NPV осуществляется по следующей формуле:

$$NPV = \sum_{t=1}^n \frac{ЧДП_{опt}}{(1+i)^t} - I_0$$

где: ЧДП_{опt} – чистые денежные поступления от операционной деятельности;

I_0 – разовые инвестиции, осуществляемые в нулевом году;

t – номер шага расчета ($t=0, 1, 2 \dots n$)

n – горизонт расчета;

i – ставка дисконтирования (желаемый уровень доходности инвестируемых средств).

Расчёт NPV позволяет судить о целесообразности инвестирования денежных средств. Если $NPV > 0$, то проект оказывается эффективным.

Расчет чистой текущей стоимости представлен в таблице 22. При расчете рентабельность проекта составляла **20-25 %**, норма амортизации - 10 %. $A_T = C_{перв} * N_a / 100 = 284457,3$, себестоимость = **4012833,28 р., выручка=себестоимость*1,25=5016041,6**

Таблица 22 – Расчет чистой текущей стоимости по проекту в целом

| № | Наименование показателей | Шаг расчета | | | | |
|----|---|------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | Выручка от реализации, руб. | 0,00 | 5016041,60 | 5016041,60 | 5016041,60 | 5016041,60 |
| 2 | Итого приток, руб. | 0,00 | 5016041,60 | 5016041,60 | 5016041,60 | 5016041,60 |
| 3 | Инвестиционные издержки, руб. | -4012833,28 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 4 | Операционные затраты, руб. (35% от бюджета) | 0,00 | 1452717,58 | 1452717,58 | 1452717,58 | 1452717,58 |
| 5 | Налогооблагаемая прибыль(1-4) | 0,00 | 3563324,02 | 3563324,02 | 3563324,02 | 3563324,02 |
| 6 | Налоги 20 %, руб.(5*20%) | 0,00 | 712664,80 | 712664,80 | 712664,80 | 712664,80 |
| 8 | Чистая прибыль, руб.(5-6) | 0,00 | 2850659,22 | 2850659,22 | 2850659,22 | 2850659,22 |
| 9 | Чистый денежный поток (ЧДП), руб.(чистая прибыль+амортизация) | -4012833,28 | 3135116,52 | 3135116,52 | 3135116,52 | 3135116,52 |
| 10 | Коэффициент дисконтирования при $i=20\%$ (КД) | 1,00 | 0,83 | 0,69 | 0,58 | 0,48 |
| 11 | Чистый дисконтированный денежный поток (ЧДД), руб.(9*10) | -4012833,28 | 2611552,06 | 2175770,86 | 1812097,35 | 1511126,16 |
| 12 | \sum ЧДД | 8110546,43 руб. | | | | |
| 12 | Итого NPV, руб. (чдд – инвестиции) | 4097713,15 руб. | | | | |

$$NPV = 8110546,43 - 4012833,28 = 4097713,15 \text{ руб.} > 0$$

Коэффициент дисконтирования рассчитан по формуле:

$$КД = \frac{1}{(1+i)^t}$$

где: i – ставка дисконтирования, 20 %; (10%)

t – шаг расчета.

Таким образом, чистая текущая стоимость по проекту в целом составляет 4097713,15 рублей, что позволяет судить об его эффективности.

Индекс доходности (PI) – показатель эффективности инвестиции, представляющий собой отношение дисконтированных доходов к размеру инвестиционного капитала. Данный показатель позволяет определить инвестиционную эффективность вложений в данный проект. Индекс доходности рассчитывается по формуле:

$$PI = \sum_{t=1}^n \frac{ЧДП_t}{(1+i)^t} / I_0 > 1$$

где: ЧДД - чистый денежный поток, руб.;

I_0 – начальный инвестиционный капитал, руб.

Таким образом PI для данного проекта составляет:

$$PI = \frac{8110546,43}{4012833,28} = 2,02$$

Так как $PI > 1$, то проект является эффективным.

Внутренняя ставка доходности (IRR). Значение ставки, при которой обращается в нуль, носит название «внутренней ставки доходности» или IRR. Формальное определение «внутренней ставки доходности» заключается в том, что это та ставка дисконтирования, при которой суммы дисконтированных притоков денежных средств равны сумме дисконтированных оттоков или =0. По разности между IRR и ставкой дисконтирования i можно судить о запасе экономической прочности инвестиционного проекта. Чем ближе IRR к ставке дисконтирования i , тем больше риск от инвестирования в данный проект.

Между чистой текущей стоимостью (NPV) и ставкой дисконтирования (i) существует обратная зависимость. Эта зависимость представлена в таблице 23 и на рисунке 31.

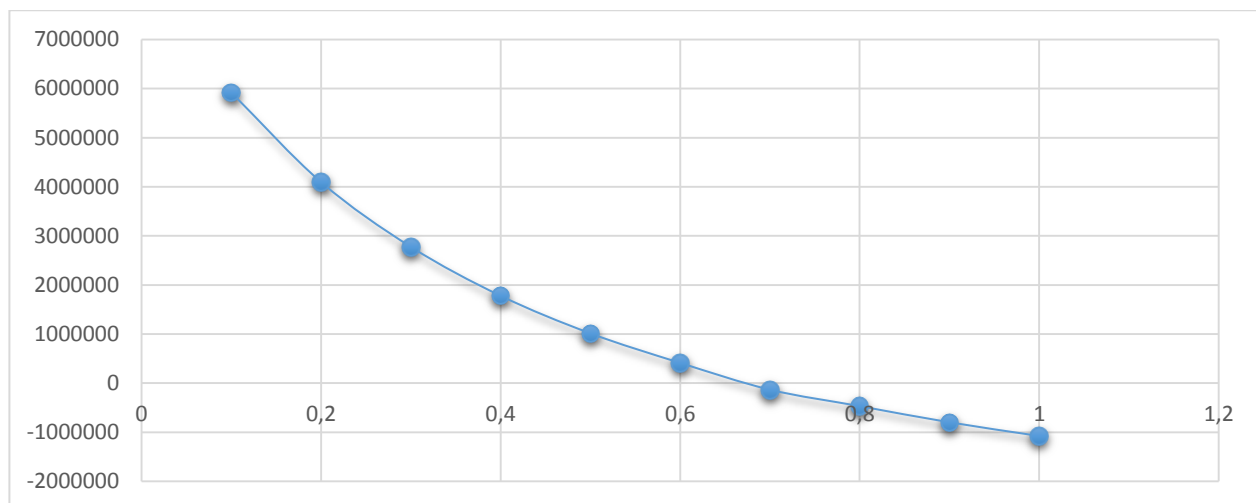


Рисунок 31 – Зависимость NPV от ставки дисконтирования (по вертикали – NPV, руб, по горизонтали – ставка дисконтирования, %)

Таблица 23 – Зависимость NPV от ставки дисконтирования

| № | Наименование показателя | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | NPV, руб. |
|---|---------------------------------------|-------------|--------------|------------|------------|------------|-------------|
| 1 | Чистые денежные потоки, руб. | -4012833,28 | 3135116,52 | 3135116,52 | 3135116,52 | 3135116,52 | |
| 2 | Коэффициент дисконтирования | | | | | | |
| | 0,1 | 1 | 0,909 | 0,826 | 0,751 | 0,683 | |
| | 0,2 | 1 | 0,833 | 0,694 | 0,578 | 0,482 | |
| | 0,3 | 1 | 0,769 | 0,592 | 0,455 | 0,350 | |
| | 0,4 | 1 | 0,714 | 0,510 | 0,364 | 0,260 | |
| | 0,5 | 1 | 0,667 | 0,444 | 0,295 | 0,198 | |
| | 0,6 | 1 | 0,625 | 0,390 | 0,244 | 0,153 | |
| | 0,7 | 1 | 0,588 | 0,335 | 0,203 | 0,112 | |
| | 0,8 | 1 | 0,556 | 0,309 | 0,171 | 0,095 | |
| | 0,9 | 1 | 0,526 | 0,277 | 0,146 | 0,077 | |
| | 1 | 1 | 0,500 | 0,250 | 0,125 | 0,062 | |
| 3 | Дисконтированный денежный поток, руб. | | | | | | |
| | 0,1 | -4012833,28 | 2849820,92 | 2589606,25 | 2354472,51 | 2141284,58 | 5922350,97 |
| | 0,2 | -4012833,28 | 2611552,06 | 2175770,86 | 1812097,35 | 1511126,16 | 4097713,16 |
| | 0,3 | -4012833,28 | 2410904,60 | 1855988,98 | 1426478,02 | 1097290,78 | 2777829,10 |
| | 0,4 | -4012833,28 | 2238473,20 | 1598909,43 | 1141182,41 | 815130,30 | 1780862,05 |
| | 0,5 | -4012833,28 | 2091122,72 | 1391991,73 | 924859,37 | 620753,07 | 1015893,62 |
| | 0,6 | -4012833,28 | 1959447,83 | 1222695,44 | 764968,43 | 479672,83 | 413951,25 |
| | 0,7 | -4012833,28 | 1843448,51 | 1050264,03 | 636428,65 | 351133,05 | -131559,03 |
| | 0,8 | -4012833,28 | 1743124,79 | 968751,00 | 536104,92 | 297836,07 | -467016,50 |
| | 0,9 | -4012833,28 | 1649071,29 | 868427,28 | 457727,01 | 241403,97 | -796203,73 |
| | 1,0 | -4012833,28 | 1567558,26 | 783779,13 | 391889,57 | 194377,22 | -1075229,10 |

Из таблицы и графика следует, что по мере роста ставки дисконтирования чистая текущая стоимость уменьшается, становясь отрицательной. Значение ставки, при которой NPV обращается в нуль, носит название «внутренней ставки доходности» или «внутренней нормы прибыли». Из графика получаем, что IRR составляет 0,68.

$IRR > i$, проект эффективен.

Запас экономической прочности проекта: $68\% - 20\% = 48\%$

Дисконтированный срок окупаемости. Как отмечалось ранее, одним из недостатков показателя простого срока окупаемости является игнорирование в процессе его расчета разной ценности денег во времени.

Этот недостаток устраняется путем определения дисконтированного срока окупаемости. То есть это время, за которое денежные средства должны совершить оборот.

Наиболее приемлемым методом установления дисконтированного срока окупаемости является расчет кумулятивного (нарастающим итогом) денежного потока (таблица 24).

Таблица 24 – Дисконтированный срок окупаемости

| № | Наименование показателя | Шаг расчета | | | | |
|---|---|--|-------------|------------|------------|------------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | Дисконтированный чистый денежный поток ($i = 0,20$), руб. | -4012833,28 | 2611552,06 | 2175770,86 | 1812097,35 | 1511126,16 |
| 2 | То же нарастающим итогом, руб. | -4012833,28 | -1401281,22 | 774489,64 | 2586586,99 | 4097713,15 |
| 3 | Дисконтированный срок окупаемости | $DRR_{дск} = 1 + (1401281,22 / 2175770,86) = 1,6$ года | | | | |

Социальная эффективность научного проекта учитывает социально-экономические последствия осуществления научного проекта для общества в целом или отдельных категорий населения или групп лиц, в том числе как непосредственные результаты проекта, так и «внешние» результаты в смежных секторах экономики: социальные, экологические и иные внеэкономические эффекты (таблица 25).

Таблица 25 – Критерии социальной эффективности

| ДО | ПОСЛЕ |
|--|---|
| Отсутствие информации позволяющей расширить спектр фармакологически активных бензодиазепиновых соединений. | Впервые получены данные позволяющей расширить спектр фармакологически активных бензодиазепиновых соединений |

5.5.2 Оценка сравнительной эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух взвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется по следующей формуле:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}$$

где: $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в разгах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в разгах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить по следующей формуле:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i$$

где: I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта исполнения разработки;

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b_i^a, b_i^p – балльная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности приведен в форме таблицы (таблице 26).

Таблица 26 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

| Критерии \ ПО | Весовой коэффициент параметра | Текущий проект | Аналог 1 | Аналог 2 |
|-------------------------------------|-------------------------------|----------------|----------|----------|
| 1. Выход продукта) | 0,20 | 5 | 5 | 4 |
| 2. Удобство в эксплуатации | 0,15 | 5 | 3 | 3 |
| 3. Надежность | 0,15 | 4 | 4 | 4 |
| 4. Безопасность | 0,15 | 4 | 3 | 4 |
| 5. Простота эксплуатации | 0,15 | 5 | 4 | 5 |
| 6. Возможность автоматизации данных | 0,20 | 5 | 4 | 5 |
| Итого | 1 | 28 | 23 | 25 |

$$I_m^p = 5 \cdot 0,20 + 5 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,20 = 4,7$$

$$I_1^A = 5 \cdot 0,20 + 3 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 3 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,20 = 3,9$$

$$I_2^A = 4 \cdot 0,20 + 3 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,20 = 4,2$$

Интегральный показатель эффективности разработки $I_{финр}^p$ и аналога $I_{финр}^a$ определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{финр}^p = \frac{I_m^p}{I_\phi^p}; I_{финр}^a = \frac{I_m^a}{I_\phi^a}$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта. Сравнительная эффективность проекта определяется по формуле:

$$\mathcal{E}_{ср} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^a}$$

где: $\mathcal{E}_{ср}$ – сравнительная эффективность проекта;

$I_{финр}^p$ – интегральный показатель разработки;

$I_{финр}^a$ – интегральный технико-экономический показатель аналога.

Сравнительная эффективность разработки по сравнению с аналогами представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Сравнительная эффективность разработки

| № п/п | Показатели | Разработка | Аналог 1 | Аналог 2 |
|-------|---|------------|----------|----------|
| 1 | Интегральный финансовый показатель разработки | 0,18 | 0,16 | 0,16 |
| 2 | Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки | 4,50 | 3,85 | 4,00 |
| 3 | Интегральный показатель эффективности | 23,12 | 22,83 | 23,03 |
| 4 | Сравнительная эффективность вариантов исполнения | 1,02 | 1,01 | 1,0 |

Выводы

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет понять, что разработанный вариант проведения проекта является наиболее эффективным при решении поставленной в магистерской диссертации технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности.

В ходе выполнения раздела финансового менеджмента определена чистая текущая стоимость, (NPV), равная 8110546,43 руб.; индекс доходности $PI=2,02$, внутренняя ставка доходности $IRR=68\%$, срок окупаемости $PP_{дск}=1,6$ года.

Таким образом мы имеем ресурсоэффективный проект с высоким запасом финансовой прочности и приемлемым сроком окупаемости.

Раздел 6 Социальная ответственность

Введение

В ходе выполнения научно-исследовательской работы был осуществлен синтез 7-нитро-5-фенил-3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов. Установлена и подтверждена их структура.

Подобные работы важны в области фармацевтической промышленности и научно-исследовательских работах для создания новых седативных веществ.

Синтез осуществлялся в лаборатории кафедры биотехнологии и органической химии. Размер помещения составил 87,2 м².

Лаборатория оборудована всем подходящим для данной работы оборудованием: вытяжной шкаф, плита нагревательная, весы лабораторные, вакуумный насос, УФ-лампа, роторный испаритель, раковина лабораторная, компьютер, стул, стол, МАСС-спектрометр, ИК-спектрометр, ЯМР-спектрометр и др.

Все рабочие процессы, связанные с объектом исследования, осуществлялись в рабочей зоне, а именно подготовка к синтезу, синтез, очистка и идентификация структуры.

В данном разделе рассмотрены требования, предъявляемые к химическим лабораториям в области:

- Правовых и организационных вопросов обеспечения безопасности
- Производственной безопасности
- Экологической безопасности
- Безопасности в чрезвычайных ситуациях

Лаборатория кафедры биотехнологии и органической химии полностью соответствует предъявляемым к ней требованиям.

6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

К работе в химических лабораториях допускаются лица не моложе 18 лет, прошедшие медицинское освидетельствование для решения вопроса о возможности работы в лаборатории [37].

Вновь поступающие на работу допускаются к исполнению своих обязанностей только после прохождения вводного инструктажа о соблюдении мер безопасности, инструктажа на рабочем месте и после собеседования по вопросам техники безопасности. Периодический инструктаж проводится на рабочем месте дважды в год. При переводе сотрудника на новые виды работ, незнакомые операции, перед работой с новыми веществами, а также в случае нарушения работником правил техники безопасности проводится внеплановый инструктаж. Проведение всех видов инструктажа регистрируется в журнале [37].

При передаче персональных данных работника работодатель не должен сообщать персональные данные работника третьей стороне без письменного согласия работника, за исключением случаев, когда это необходимо в целях предупреждения угрозы жизни и здоровью работника, а также в других случаях, предусмотренных ТК РФ или иными федеральными законами [38].

Нормальная продолжительность рабочего времени не может превышать 40 часов в неделю. Сокращенная продолжительность рабочего времени устанавливается:

- для педагогических работников, – не более 36 часов в неделю;
- для работников, являющихся инвалидами I или II группы, - не более 35 часов в неделю;
- для работников, условия труда на рабочих местах которых по результатам специальной оценки условий труда отнесены к вредным условиям труда 3 или 4 степени или опасным условиям труда, - не более 36 часов в неделю [38].

При сокращенной продолжительности рабочего времени продолжительность рабочего времени может быть увеличена до 40 часов в неделю с выплатой работнику отдельно устанавливаемой денежной компенсации в порядке, размерах и на условиях, которые установлены отраслевыми (межотраслевыми) соглашениями, коллективными договорами [38].

Продолжительность ежедневной работы (смены) для работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, при условии соблюдения предельной еженедельной продолжительности рабочего времени при 36-часовой рабочей неделе, не может превышать 12 часов [38].

Продолжительность рабочего дня или смены, непосредственно предшествующих нерабочему праздничному дню, уменьшается на один час. Накануне выходных дней продолжительность работы при шестидневной рабочей неделе не может превышать пяти часов [38].

Заработная плата каждого работника зависит от его квалификации, сложности выполняемой работы, количества и качества затраченного труда и максимальным размером не ограничивается, за исключением случаев, предусмотренных ТК РФ [38].

Минимальный размер оплаты труда (МРОТ) с 1 января 2022 года в сумме 13890 рублей в месяц [3]. Для работников, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, оплата устанавливается в повышенном размере, минимальный размер повышения оплаты труда - 4 % тарифной ставки (оклада) [48].

Заработная плата выплачивается не реже чем каждые полмесяца. При совпадении дня выплаты с выходным или нерабочим праздничным днем выплата заработной платы производится накануне этого дня. Оплата отпуска производится не позднее чем за три дня до его начала [48].

Все работающие в лаборатории должны быть обеспечены необходимой спецодеждой (халатом из хлопчатобумажной ткани) и средствами индивидуальной защиты, которыми, в зависимости от выполняемой работы, являются: респиратор или противогаз, фартук, резиновые перчатки, очки различных типов, щитки, маски. Надевая перчатки, следует посыпать их изнутри тальком [37].

Все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям пожарной безопасности согласно «Системе стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность» и иметь средства пожаротушения по «ССБТ. Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание» [40, 41]. В процессе работы должно быть полностью исключено образование взрывоопасных концентраций газо-, паро- и пылевоздушных смесей в объеме всего помещения и в отдельных рабочих зонах [42].

Лаборатории должны соответствовать требованиям электробезопасности при работе с электроустановками в соответствии с «ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты» [43]. Питание лабораторного электрооборудования должно осуществляться от сети напряжением не более 380 В при частоте 50 Гц. В электроустановках должны быть предусмотрены разделительный трансформатор и защитно-отключающее устройство [42].

Лабораторные запасы реактивов должны храниться в специально оборудованных, хорошо вентилируемых, сухих помещениях (складах) согласно разработанной в лаборатории схеме размещения реактивов. Хранение пожароопасных веществ допускается в строго соответствующей таре, имеющей этикетки с точным наименованием вещества и надписью «Огнеопасно» («Взрывоопасно») [37].

При работе с химическими реактивами в лаборатории должно находиться не менее двух сотрудников. Работа с едкими и ядовитыми веществами, а также с органическими растворителями проводится только в вытяжных шкафах [42]. Необходимо соблюдать требования техники безопасности по «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» и «Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях» [42, 44].

При проведении учебных лабораторных работ в химической лаборатории должно быть устранено или доведено до безопасных значений величин действие опасных и вредных производственных факторов по «ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация» [42, 45].

Площадь помещений учебной лаборатории на одного студента должна быть не менее 4,5 м [42].

Геометрические размеры зоны досягаемости моторного поля на рабочих местах в лаборатории определяются требованиями «ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования» и «ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования» [42]. Для женщин и мужчин высота рабочей поверхности при организации рабочего места должна быть: 655-725 мм при выполнении работ сидя (высота сидения 420 мм) и 1025 мм при выполнении работ стоя [46, 47].

6.2 Производственная безопасность

При выполнении работ в химической лаборатории сотрудник может быть подвержен опасным и вредным факторам, классифицируемым по «ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация» [48]. Возможные факторы перечислены в таблице 28.

Таблица 28 – Возможные опасные и вредные факторы

| Факторы | Нормативные документы |
|---|---|
| Отсутствие или недостаток необходимого искусственного освещения; | СП 52.13330.2016. Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* (с Изменениями N 1, 2). |
| Повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристиками шума; | ГОСТ 12.1.003-2014. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности (Переиздание). ГОСТ 12.1.029-80. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Средства и методы защиты от шума. Классификация. |
| факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего | ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с Изменением N 1). |
| токсические (ядовитые) вещества; | ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения). ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2). ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с Изменением N 1). ГОСТ 12.1.010-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Взрывобезопасность. Общие требования (с Изменением N 1). как относится к ядовитым веществам? |
| факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов | ГОСТ 12.2.003-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Оборудование производственное. Общие требования безопасности. ГОСТ 12.1.038-82 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Предельно допустимые значения напряжений прикосновения и токов (с Изменением N 1). |
| факторы, связанные с чрезмерно высокой температурой материальных объектов производственной среды, могущих вызвать ожоги тканей организма человека | ГОСТ 12.2.003-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Оборудование производственное. Общие требования безопасности. ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения). |

6.2.1 Отсутствие или недостаток необходимого искусственного освещения

Источником рассматриваемого фактора является пасмурная погода в помещении и (или) работа вдали от окон. Данный вредный фактор компенсируется искусственным освещением. Правильно спроектированное и рационально выполненное освещение способствует повышению эффективности и безопасности труда, снижает утомление и травматизм, сохраняет высокую работоспособность [49].

В химических лабораториях при выполнении зрительных работ разрядов А - В для общего освещения рекомендуется использовать в качестве источника света: светодиоды или люминесцентные лампы [50] Люминесцентные лампы энергетически более экономичные и обладают большим сроком службы [49].

В высоких помещениях (6-10 м) рекомендуется использовать газоразрядные лампы высокого давления, например, лампы дуговые ртутные люминесцентные (ДРЛ). Для ламп ДРЛ подходят типы светильники: универсаль (У), шар молочного стекла (ШМ), люцетта (ЛЦ) и глубокоизлучатель со средней концентрацией потока (ГС) [49]. В расчете искусственного освещения предпочтение отдано светильнику универсаль.

Освещенность рабочих поверхностей при общем освещении для аудиторий, учебных кабинетов, лабораторий техникумов и высших учебных заведений должна быть 400 лк [50].

Далее произведен расчет для химической лаборатории в высшем учебном заведении со следующими размерами: длина $A = 10,9$ м, ширина $B = 8$ м, высота $H = 6$ м. Высота рабочей поверхности $h_{pp} = 0,8$ м. Коэффициент отражения стен $R_c = 50$ %, потолка $R_n = 70$ %. Коэффициент запаса $k = 1,5$, коэффициент неравномерности $Z = 1,1$.

Размещение светильников в помещении определяется следующими параметрами:

- $h_c = 0,7$ м – расстояние светильников от перекрытия (свес);
- $h_n = H - h_c = 6 \text{ м} - 0,7 \text{ м} = 5,3 \text{ м}$ – высота светильника над полом, высота подвеса;
- $h_{pp} = 0,8$ м – высота рабочей поверхности над полом;
- $h = h_n - h_{pp} = 5,3 \text{ м} - 0,8 \text{ м} = 4,5 \text{ м}$ – расчётная высота, высота светильника над рабочей поверхностью;

Количество рядов светильников с люминесцентными лампами определяется по формуле:

муле: $n_{\text{ряд}} = \frac{(B - \frac{2}{3}L)}{L} + 1 = \frac{(8 - \frac{2}{3} \times 8,1)}{8,1} + 1 = 1,3$, где $n_{\text{ряд}}$ – количество рядов; B – ширина помещения, м; L – расстояние между рядами светильников, м. Так как светильники располагаются в один ряд, то расстояние от ряда светильников до стены $l = B / 2 = 8 \text{ м} / 2 = 4 \text{ м}$.

Количество светильников с люминесцентными лампами определяется по формуле:

муле: $n_{\text{св}} = \frac{(A - \frac{2}{3}L)}{l_{\text{св}} + 0,5} + 1 = \frac{(10,9 - \frac{2}{3} \times 8,1)}{1,528 + 0,5} + 1 = 3,7$, где $n_{\text{св}}$ – количество светильников в ряду; A – длина помещения, м; $l_{\text{св}}$ – длина светильника, м.

Общее количество светильников с люминесцентными лампами в помещении определяется по формуле: $N = n_{\text{ряд}} \times n_{\text{св}} = 1,3 \times 3,7 = 4,81 = 5$

Размещаем пять светильников универсаль в один ряд. В каждом светильнике по одной лампе ДРЛ мощность 400 Вт. Разрывы между светильниками (длиной 1,528 м) в ряду составляют 0,543 м (рисунок 32).

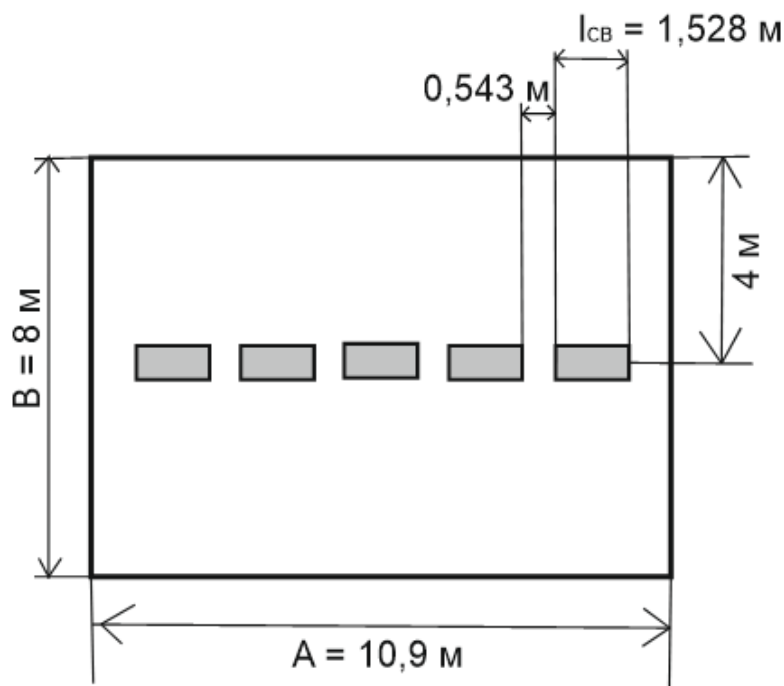


Рисунок 32 – Схема размещения светильников

Находим индекс помещения $i = \frac{S}{h(A+B)} = \frac{87,2}{4,5 \cdot (10,9+8)} = 1,03 = 1$

Коэффициент использования светового потока: $\eta = 0,49$ [13].

Световой поток лампы Φ определяется по формуле: $\Phi = \frac{E_{\text{н}} \times S \times K_3 \times Z}{N_{\text{л}} \times \eta} = \frac{400 \times 87,2 \times 1,5 \times 1,1}{4 \times 0,49} = \frac{57552}{2,45} = 23491 \text{ лм}$, где $E_{\text{н}}$ – нормативная освещённость, лк; S – площадь освещаемого помещения, м^2 ; K_3 – коэффициент запаса, учитывающий загрязнение светильника; Z – коэффициент неравномерности освещения, $N_{\text{л}}$ – число ламп в помещении; η – коэффициент использования светового потока.

Далее выполняется проверка полученных значений: $-10 \% \leq \frac{\Phi_{\text{л.станд}} - \Phi_{\text{л.расч}}}{\Phi_{\text{л.станд}}} \times 100 \% \leq +20 \%$, где $\Phi_{\text{л.станд}}$ – световой поток стандартной лампы; $\Phi_{\text{л.расч}}$ – рассчитанный световой поток.

$$-10 \% \leq \frac{23000 - 29363}{23000} \times 100 \% \leq +20 \%$$

$$-10 \% \leq -2,1 \% \leq +20 \%$$

Определяем электрическую мощность осветительной установки: $P = 5 \times 400 = 2000 \text{ Вт}$.

Полученный расчет отвечает требованиям и не требует корректировки.

6.2.2 Повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристиками шума

Источником повышенного уровня и других неблагоприятных характеристик шума является вакуумный насос при очистке синтезированного продукта.

Длительное воздействие повышенного шума способно привести к развитию у работника потери слуха, увеличению риска артериальной гипертензии, болезней сердечно-сосудистой, нервной системы и др.

Допустимые уровни звукового давления в октавных полосах частот, уровни звука и эквивалентные уровни звука в дБА на рабочих местах в лаборатории должны соответствовать гигиеническому нормированию шума согласно «ССБТ. Шум. Общие требования безопасности», относящимся к помещениям для научных работ (таблица 29) [41].

Таблица 29 – Нормирование шума

| Вид трудовой деятельности, рабочие места | Уровни звукового давления, дБ, в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц | | | | | | | | | Уровни звука и эквивалентные уровни звука, дБ А |
|--|--|----|-----|-----|-----|------|------|------|------|---|
| | 31,5 | 63 | 125 | 250 | 500 | 1000 | 2000 | 4000 | 8000 | |
| Предприятия, учреждения и организации | | | | | | | | | | |
| Творческая деятельность, руководящая работа с повышенными требованиями, научная деятельность , конструирование и проектирование, программирование, преподавание и обучение, врачебная деятельность: | 86 | 71 | 61 | 54 | 49 | 45 | 42 | 40 | 38 | 50 |

В качестве средства индивидуальной защиты от шума могут быть использованы противозумные вкладыши, перекрывающие наружный слуховой проход или прилегающие к нему [42].

6.2.3 Факторы, связанные с аномальными микроклиматическими параметрами воздушной среды на местонахождении работающего

Работнику при выполнении профессиональных функций важно сохранять тепловой баланс организма для ощущения комфорта и снижения утомляемости. Источниками микроклиматических параметров воздушной среды являются системы вентиляции и отопления, которые в лабораторном помещении должны обеспечивать параметры микроклимата в соответствии с требованиями «ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны». В холодный (тёплый) период года для работ категории Ib оптимальная: температура воздуха 21-23 °С (22-24 °С), относительная влажность воздуха 40-60 %, скорость движения воздуха 0,1 м/с (0,2 м/с), интенсивность теплового излучения 1,8 [43].

К категории Ib (разновидность легких физических работ) относятся работы, производимые сидя, стоя или связанные с ходьбой и сопровождающиеся некоторым физическим напряжением. Расходом энергии не более 150 ккал/ч (174 Вт) [43].

6.2.4 Токсические (ядовитые) вещества

Предельно допустимая концентрация (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны лаборатории не должна превышать указанных значений (таблица 30) [43]. Источники ПДК: химические реактивы, используемые в процессе выполнения заданной работы. При работе с ними необходимо соблюдать требования техники безопасности [44, 54]. Для работы с ядовитыми веществами необходимы халат и перчатки, а также прочие средства индивидуальной защиты в зависимости от вида реагентов. Все манипуляции проводятся в вытяжном шкафом [37, 44]. При нарушении данных требований возрастает риск отравления организма.

Таблица 30 – Предельно допустимая концентрация вредных веществ

| Наименование вещества | Величина ПДК, мг/м | Преимущественное агрегатное состояние в условиях производства | Класс опасности |
|--|--------------------|---|-----------------|
| Спирт метиловый | 5 | п | III |
| Спирт изопропиловый, | 10 | п | III |
| Спирт пропиловый | 10 | п | III |
| Спирт н-бутиловый, бутиловый вторичный и третичный | 10 | п | III |
| Спирт амиловый | 10 | п | III |
| Ацетон | 200 | п | IV |
| Толуол | 50 | п | III |
| Диметилсульфоксид | 20 | п+a | IV |

Условные обозначения:

- п - пары и/или газы;
- п+a - смесь паров и аэрозоля;

6.2.5 Факторы, связанные с электрическим током, вызываемым разницей электрических потенциалов

Источники возникновения опасного фактора: розетки, электрическая плитка, вакуумный насос, роторный испаритель, УФ-лампа, весы аналитические и т.п. Перечисленное должно быть выполнено так, чтобы исключить накопление зарядов статического электричества в количестве, представляющем опасность для работающего, и исключить возможность пожара и взрыва [55].

Защитные системы и мероприятия по защите от поражения электрическим током (например, ограждение, заземление, зануление, изоляция токоведущих частей, защитное отключение и др.) должны устанавливаться в стандартах и технических условиях на оборудование конкретных групп, видов, моделей (марок) с учетом условий эксплуатации и характеристик источников электрической энергии [55].

Напряжения прикосновения и токи, протекающие через тело человека при неаварийном режиме электроустановки, не должны превышать значений, указанных в таблице 31 [56].

Таблица 31 – Предельные значения напряжения и силы тока при нормальном режиме электроустановки

| Род тока | U, В | i, mA |
|--------------------|----------|-------|
| | не более | |
| Переменный, 50 Гц | 2,0 | 0,3 |
| Переменный, 400 Гц | 3,0 | 0,4 |
| Постоянный | 8,0 | 1,0 |

При проведении учебных работ в химических лабораториях напряжение прикосновения должно быть не выше: 42 В - в помещениях без повышенной опасности и с повышенной опасностью; 12 В - в особо опасных помещениях. Питание лабораторного электрооборудования должно осуществляться от сети напряжением не более 380 В при частоте 50 Гц. Сопротивление изоляции токоведущих частей электроустановок до первого аппарата максимальной токовой защиты (предохранителя, автомата и др.) должно быть не менее 0,5 МОм, а сопротивление между заземляющим болтом (винтом, шпилькой) и каждой доступной прикосновению металлической нетоковедущей частью изделия, которая может оказаться под напряжением, - не более 0,1 Ом [42].

Во всех случаях поражения электрическим током необходимо вызвать врача [37].

6.2.6 Факторы, связанные с чрезмерно высокой температурой материальных объектов производственной среды, могущих вызвать ожоги тканей организма человека

Факторы, связанные с чрезмерно высокой температурой материальных объектов, могут вызвать ожоги тканей организма человека. В случаях, когда назначение оборудования и условия его эксплуатации не могут полностью исключить контакт работающего с горячими его частями, то эксплуатационная документация должна содержать требование об использовании средств индивидуальной защиты [55].

Источник данного фактора в рассматриваемых условиях – плитка лабораторная. При работе необходимо соблюдать технику безопасности, быть внимательным и иметь термозащитные перчатки для снятия лабораторной посуды с горячей плитки при необходимости.

Нагревательная плитка должны быть установлена на термоизолирующую подставку, как и любой другой нагревательный предмет в химической лаборатории. Вблизи разогретой плитки запрещается держать пожароопасные вещества, например, ацетон, спирты, толуол и другие вещества из соответствующего перечня [37].

В случае возникновения термического ожога необходимо оказать первую медицинскую помощь согласно «технике безопасности при работе в аналитических лабораториях» в зависимости от степени ожога. Например, при ожоге третьей степени (разрушение тканей) необходимо покрыть рану стерильной повязкой и срочно вызвать врача [37].

6.3 Экологическая безопасность

6.3.1 Защита селитебной зоны

Селитебную зону защищает санитарно-защитная зона (СЗЗ) – пространство между границами территории предприятия и жилой (селитебной) застройки, ландшафтно-рекреационной зоны, зоны отдыха, курорта. На территории предприятия необходимо установление требований защиты к проектируемому зданию, технологическому процессу и оборудованию для поддержания соответствующих значений ПДК веществ, указанных в таблице 30. Класс опасности применяемых веществ III и IV.

Должны соблюдаться требования по охране окружающей среды. За линией СЗЗ нормируемые факторы воздействия не должны превышать установленные гигиенические нормативы – 0,1 ПДК согласно санитарным правилам и нормативам [49, 57].

В осуществлении научно-исследовательской работы прямые факторы, влияющие на селитебную зону не выявлены.

6.3.2 Защита атмосферы

Источниками загрязнения атмосферы могут стать летучие токсичные вещества при подготовке к химическому синтезу и очистке продукта после синтеза. Перед синтезом производных 1,4-бензодиазепинов переливается требуемое количество растворителя в колбу исключительно под тягой. Очистка продукта растворителем также осуществляется под тягой.

В процессе синтеза используется обратный холодильник, не позволяющий токсичным веществам улетучиваться при кипении. Аналогичный принцип и у роторного испарителя.

Следовательно, при осуществлении научно-исследовательской работы загрязнение атмосферного воздуха будет осуществляться посредством выбросов паров растворителя через вытяжные вентиляционные системы (ПДК веществ и класс опасности согласно таблице 30).

В жилой зоне не допускается превышение гигиенических нормативов (1.0 ПДК) согласно санитарно-эпидемиологическим требованиям к обеспечению качества атмосферного воздуха [58].

6.3.3 Защита гидросферы

Гидросфера может быть подвержена загрязнению в результате попадания остатков химических реагентов в хозяйственно-бытовую канализацию при мытье лабораторной посуды (ПДК веществ и класс опасности согласно таблице 30). Слив отработанных реактивов (в данном случае углеводородного типа) должен быть осуществлен в отдельные склянки для последующей переработки или передачи в организации, занимающихся утилизацией химических веществ. Сливать концентрированные кислоты, щелочи, ядовитые и горючие вещества в канализацию запрещается [37].

Деятельность по регулировке утилизации химических отходов осуществляется в соответствии с Федеральным законом №89 «Об отходах производства и потребления» от 24 июня 1998 года и Федеральным законом №7 «Об охране окружающей среды» от 10 января 2002 года [59, 60].

6.3.4 Защита литосферы

Содержание потенциально опасных для человека химических веществ в почвах на разной глубине не должны превышать гигиенические нормативы [58].

Источником загрязнения становятся вещества и изделия при утилизации. В качестве веществ выступают: случайно просыпанные или с истекшим сроком годности реагенты, маточный раствор после очистки, слитые химические отходы (ПДК веществ и класс опасности согласно таблице 30). Изделия, требующие утилизации, это бумажки (используемые при навески сыпучих реагентов), записки, перегоревшие лампы и т.п.

Образующиеся бумажные отходы следует извлекать из общей массы ТКО и хранить отдельно для дальнейшей передачи на утилизацию согласно ГОСТ Р 55090-2012 [61]. Отработавшие люминесцентные лампы, которые представляют собой опасность загрязнения окружающей среды ртутью (ПДК 0,0003 мг/м³ [62]), собираются отдельно и передаются на утилизацию в порядке, установленном Постановлением Правительства РФ от 28.12.2020 N 2314 [63]. Утилизация реагентов аналогична прописанной в пункте 3.4 настоящего раздела.

Запрещается неорганизованное захоронение отходов на территории лаборатории или вне её в не предназначенных для этой цели местах [58].

6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

Типичные чрезвычайной ситуацией для химической лаборатории несомненно является возникновение пожара. Его источниками могут быть: несоблюдение правил технической безопасности при работе с пожароопасными химическими веществами или неполадки электрического оборудования.

Меры по предупреждению: строго соблюдать все правила безопасности при работе с химическими реагентами и регулярно проверять исправность электрических приборов. Необходимо отметить максимальную осторожность и внимательность.

Каждый сотрудник химической лаборатории, заметивший пожар, задымление или другие признаки пожара обязан немедленно вызвать пожарную часть по телефону и принять меры по ограничению распространения огня и ликвидации пожара, а также поставить в известность начальника лаборатории, который в свою очередь должен известить сотрудников, принять меры к их эвакуации и ликвидации пожара [37].

Для предотвращения пожара в каждой лаборатории находятся пожарные краны (не менее одного на этаж) с пожарными рукавами. В каждом рабочем помещении должны быть в наличии огнетушители и песок, а в помещениях с огнеопасными и легковоспламеняющимися веществами - дополнительные средства пожаротушения: порошковые огнетушители, сухой песок, лопаты, ведра, листовой асбест, кошма, суконные одеяла и рукавицы. Тушение пожара, вызванного пожароопасными веществами, водой и воздушно-механической пеной недопустимо [37].

На основании Федерального закона от 22.07.2008 N 123-ФЗ (ред. от 30.04.2021) "Технический регламент о требованиях пожарной безопасности" по пожарной и взрывопожарной опасности лаборатории относятся к категории А (повышенная взрывопожароопасность) или к категории Б (взрывопожароопасность), как в описываемом помещении. Возможный класс пожара в обоих случаях – В (пожары горючих жидкостей или плавящихся твердых веществ и материалов) [64].

Заключение

Значение всех производственных факторов на изучаемом рабочем месте соответствует нормам, которые также были продемонстрированы в данном разделе.

К работе допускаются лица не моложе 18 лет, прошедшие медицинское освидетельствование для решения вопроса о возможности работы в лаборатории. Вновь поступающие на работу допускаются к исполнению своих обязанностей только после прохождения вводного инструктажа о соблюдении мер безопасности, инструктажа на рабочем месте и после собеседования по вопросам техники безопасности. Периодический инструктаж проводится на рабочем месте дважды в год. При переводе сотрудника на новые виды работ, незнакомые операции, перед работой с новыми веществами, а также в случае нарушения работником правил техники безопасности проводится внеплановый инструктаж. Проведение всех видов инструктажа регистрируется в журнале [37].

Категория тяжести труда в лаборатории относится к категории Ib (разновидность легких физических работ) – работы, производимые сидя, стоя или связанные с ходьбой и сопровождающиеся некоторым физическим напряжением. Расходом энергии не более 150 ккал/ч (174 Вт) [53].

По пожарной и взрывопожарной опасности рассматриваемая лаборатория относится к категории Б (взрывопожароопасность). Возможный класс пожара – В (пожары горючих жидкостей или плавящихся твердых веществ и материалов). [64]

Рассмотренный объект относится к научно-исследовательскому институту и при соблюдении всех требуемых санитарно-гигиенических нормативов относится к объектам IV категории – оказывающим минимальное негативное воздействие на окружающую среду [65].

Выводы

1. В результате выпускной квалификационной работы осуществлен синтез пяти новых соединений, а именно:

- 7-нитро-5-фенил-3-метокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4] diazepin-2-она
- 7-нитро-5-фенил-3-изо-пропокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4] diazepin-2-она.
- 7-нитро-5-фенил-3-бутокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4] diazepin-2-она
- 7-нитро-3-(пентилокси)-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4] diazepin-2-он
- 7-нитро-5-фенил-3-пропокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4] diazepin-2-она

2. Установлено, что в данных условиях синтеза реакция 7-нитро-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1Н-бензо[е][1,4] diazepin-3-ил ацетата с изопропиловым спиртом не проходит, что подтверждено спектральными данными на которых отчетливо видно исходное соединение. Следовательно, ожидаемое соединение 7-нитро-5-фенил-3-изо-пропокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4] diazepin-2-она не может быть получено. В остальных случаях химическая структура подтверждена, полностью соответствует ожидаемой.

Список используемой литературы

1. Патент № 2701557 Российская Федерация, МПК C07D 243/24 (2006.01), A61K 31/5513 (2006.01), A61P 25/04 (2006.01), A61P 25/24 (2006.01), A61P 25/28 (2006.01). Производные 1,4-бензодиазепин-2-она и их применение: № 2017141001 : заявл. 24.11.2017 : опубл. 30.09.2019 / Павловский В. И., Хазанов В. А., Станкевич С.А. ; заявитель ООО «ИФАР». – 34 с.
2. Bhattacharya, S.K. Anxiolytic-antidepressant activity of "Withania somnifera" glycowithanolides: an experimental study / S.K. Bhattacharya, A. Bhattacharya, K. Sairam [et al.] // *Phytomedicine*. – 2000. – Vol. 7, № 6. – P. 463-469.
3. Sternbach, L. H. The benzodiazepine story / L. H. Sternbach // *J Med Chem*. – 1979. – Vol. 22, № 1. – P. 1-7.
4. Панасенко, А.И. Химико-токсикологический анализ производных 1,4-бензодиазепина / А. И. Панасенко. – Запорожье: ЗГМУ, 2015. – 113 с.
5. Miller, N. S. Benzodiazepines: reconsidered / N. S Miller, M. S. Gold // *Adv Alcohol Subst Abuse*. – 1990. – Vol. 8, № 3-4. – P. 67-84.
6. Miller's Anesthesia / D.M. Ronald, M.D. Miller, I. Lars [et al.].– Philadelphia : Churchill Livingstone, 2009. – 3312 p.
7. Patent № 4166185 US. Imidazo[1,5- α][1,4]benzodiazepines / Armin Walser, Rodney I. Fryer, Louis Benjamin : issued to Hoffmann-LaRoche Aug 28, 1979.
8. Shorter, E. Benzodiazepines. A Historical Dictionary of Psychiatry / E. Shorter. – New York: Oxford University Press, 2005. – pp. 41-42. – ISBN 978-0-19-517668-1.
9. King, M. B. Is there still a role for benzodiazepines in general practice? / M. B. King // *Br J Gen Pract*. – 1992. – Vol. 42, №. 358. – P. 202-205.
10. Memorandum by Dr Reg Peart. Minutes of Evidence. Select Committee on Health, House of Commons, UK Parliament, 1999. Available at <https://publications.parliament.uk/pa/cm199899/cmselect/cmhealth/549/99072723.htm>.
11. Drugs linked to brain damage 30 years ago. United Kingdom: The Independent on Sunday, 2010. Available at <https://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/drugs-linked-to-brain-damage-30-years-ago-2127504.html>
12. Lader, M. Effectiveness of benzodiazepines: do they work or not? / M. Lader // *Expert Rev Neurother*. – 2008. – Vol. 8, №. 8. – P. 1189-1191.
13. Jufe, G.S. [New hypnotics: perspectives from sleep physiology] / G.S Jufe // *Vertex*. – 2007. – Vol. 18, №. 74. – P. 294-299.
14. Lemmer, B. The sleep – wake cycle and sleeping pills / B. Lemmer // *Physiology & Behavior*. – 2007. – Vol. 90, №. 2-3. – P. 285-293.

15. Silverstein D. C. *Small Animal Critical Care Medicine* / D. C. Silverstein, K. Hopper. – Saint Louis: Elsevier, 2009. – 954 p. – ISBN: 9781416025917.
16. Rubira E. R. *Medicamentos : un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos* / E. R. Rubira. – Santiago de Compostela Univ. de Santiago de Compostela, 2008. – 808. – ISBN: mkt0003358332
17. *Pharmaceutical Substances, Syntheses, Patents and Applications of the Most Relevant APIs* / A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, [et al.]. – New York: Georg Thieme Verlag, 2014. – 1800 p. – ISBN-13: 978-3-13-179275-4.
18. Pozo C. Reactions of 1,4-benzodiazepinic N-nitrosoamidines with tosylmethyl isocyanide: A novel synthesis of midazolam / C. Pozo, A. Macias, E. Alonso [et al.] // *Synthesis*. – 2004. – Vol. 16. – P. 2697-2703.
19. Griffin C.E. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system – mediated effects / C.E Griffin, A.M Kaye, F.R Bueno // *The Ochsner Journal*. – 2013. – Vol. 13. – P. 214-223.
20. Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence / M. Soyka // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376. №12. – P. 1147-1157.
21. Kaufmann C. N. Long-term use of benzodiazepines and non-benzodiazepine hypnotics from 1999 to 2014: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey / C.N Kaufmann, A.P Spira, C.A Depp, et al. // *Psychiatric Services*. – 2018. – Vol. 69. №2 – P. 235-238.
22. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. – <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm518473.htm> (accessed Feb 24, 2022)
23. O'brien C. P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence / C.P O'brien // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66, suppl 2. – P. 28-33.
24. Donnelly K. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis / K. Donnelly, R. Bracchi, J. Hewitt, et al. // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. 1-14.
25. Brandt J. Benzodiazepines and Z-drugs: An updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research / J. Brandt, C. Leong // *Drugs in R&D*. – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 493-507.
26. Weaver M. F. Prescription sedative misuse and abuse / M. F. Weaver // *The Yale Journal of Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 88, № 3. – P. 247-256.

27. Guina J. Benzodiazepines I: Upping the care on downers: The evidence of risks, benefits and alternatives / J. Guina, B. Merrill // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – Vol. 7, №2. – P. 1-22.
28. Manconi M. Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse / M. Manconi, R. Ferri, S. Miano, et al. // *Clinical Neurophysiology*. – 2017. – Vol. 128, №6. – P. 875-881.
29. Roehrs T. Drug-related sleep stage changes: Functional significance and clinical relevance / T. Roehrs, T. Roth // *Sleep Medicine Clinics*. – 2010. – Vol. 5, №4. – P. 559-570.
30. Sebghatollahi V. Premedication with benzodiazepines for upper gastrointestinal endoscopy: Comparison between oral midazolam and sublingual alprazolam / V. Sebghatollahi, E. Tabesh, A. Gholamrezaei, et. al. // *Journal of Research in Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 22, №1. – P. 1-14.
31. Sachdeva A. Alcohol withdrawal syndrome: Benzodiazepines and beyond / A. Sachdeva, M. Choudhary, M. Chandra // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2015. – Vol. 9, №9. – P. VE01-VE07.
32. Tietz E. Autoradiographic localization of benzodiazepine receptor downregulation / E. Tietz, H. Rosenbger // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1986. – Vol. 236, № 1. – P. 284-292.
33. Busto U. Pharmacologic aspects of benzodiazepine tolerance and dependence / U. Busto, E.M. Sellers // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 1991. – Vol. 8, №1. – P. 29-33.
34. Liebreuz M. High-dose benzodiazepine dependence: A qualitative study of patients' perceptions on initiation, reasons for use, and obtainment / M. Liebreuz, M. Schneider, A. Buadze, et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. e0142057.
35. Benzodiazepines: How They Work & How to Withdraw. – <https://benzo.org.uk/manual/index.htm> (Accessed: February 23, 2022).
36. 1,4-Benzodiazepines and New Derivatives: Description, Analysis, and Organic Synthesis / E. Battle, E. Lizano, M. Viñas [et al]. – *Medicinal Chemistry*, 2018. – DOI:10.5772/intechopen.79879.
37. ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения): дата принятия 2003.09.04.
38. Российская Федерация. Законы. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 25.02.2022 с изм. и доп.): дата введения 2022.03.01. — URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_34683/ (дата обращения 08.05.2022)

39. Федеральный закон от 06.12.2021 N 406-ФЗ "О внесении изменения в статью 1 Федерального закона "О минимальном размере оплаты труда"
40. ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования (с Изменением N 1): дата введения 1992-07-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/9051953> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
41. ГОСТ 12.4.009-83 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание (с Изменением N 1): дата введения 1985-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200003611> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
42. ГОСТ 12.4.113-82 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Работы учебные лабораторные. Общие требования безопасности: дата введения 1983-07-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200012665> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
43. ГОСТ 12.1.019-2017 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты (с Поправкой): дата введения 2019-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200161238> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
44. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2): дата введения 1977-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/5200233> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
45. ГОСТ 12.0.003-2015. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы. Классификация (с Поправками): дата введения 2017-03-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200136071> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
46. ГОСТ 12.2.032-78. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования: дата введения 1979-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200003913> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
47. ГОСТ 12.2.033-78. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования: дата введения 1979-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200005187> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.

48. ГОСТ 12.0.003-2015 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы. Классификация (с Поправками): дата введения 2017-03-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200136071> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
49. Безопасность жизнедеятельности: практикум / Ю.В. Бородин, М.В. Василевский, А.Г. Дашковский, О.Б. Назаренко, Ю.Ф. Свиридов, Н.А. Чулков, Ю.М. Федорчук. — Томск: Издво Томского политехнического университета, 2009. — 101 с.
50. СП 52.13330.2016. Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* (с Изменениями N 1, 2): дата введения 2017-05-08. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456054197> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
51. ГОСТ 12.1.003-2014. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности (Переиздание): дата введения 2015-11-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200118606> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
52. ГОСТ 12.1.029-80. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Средства и методы защиты от шума. Классификация: дата введения 1981-07-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/5200292> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
53. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с Изменением N 1): дата введения 1989-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200003608> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
54. ГОСТ 12.1.010-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Взрывобезопасность. Общие требования (с Изменением N 1): дата введения 1978-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/5200270> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
55. ГОСТ 12.2.003-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Оборудование производственное. Общие требования безопасности: дата введения 1992-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901702428> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.
56. ГОСТ 12.1.038-82 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Предельно допустимые значения напряжений прикосновения и токов (с Изменением N 1): дата введения 1986-01-01. – URL:

<https://docs.cntd.ru/document/5200313> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.

57. Проектирование, строительство, реконструкция и эксплуатация предприятий, планировка и застройка населенных мест. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1200-03 "Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 25 сентября 2007 г. N 74, (с изменениями на 28 февраля 2022 года)).
58. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 3 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий": дата введения 2021.03.01 (зарегистрирован 29.01.2021 № 62297).
59. Федерального закона РФ от 24 июня 1998 г. N 89-ФЗ (в ред. от 03 июля 2016 г.) «Об отходах производства и потребления» – Режим доступа: <http://www.consultant.ru>.
60. Федеральный закон от 10.01.2002 № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды» (с последующими изменениями и дополнениями в ред. от 12.03.2014) – Режим доступа: <http://www.consultant.ru>.
61. ГОСТ Р 55090-2012. Ресурсосбережение. Обращение с отходами. Рекомендации по утилизации отходов бумаги: дата введения 2014-01-01. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200103182>
62. СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/573500115>
63. Постановление Правительства РФ N 2314. Об утверждении Правил обращения с отходами производства и потребления в части осветительных устройств, электрических ламп, ненадлежащие сбор, накопление, использование, обезвреживание, транспортирование и размещение которых может повлечь причинение вреда жизни, здоровью граждан, вреда животным, растениям и окружающей среде. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/573275660>
64. Федеральный закон от 22.07.2008 N 123-ФЗ (ред. от 30.04.2021) "Технический регламент о требованиях пожарной безопасности". – URL:

<https://docs.cntd.ru/document/902111644?section=text> (дата обращения: 08.05.2022). –

Текст электронный.

65. Постановление Правительства РФ от от 31 декабря 2020 года N 2398 «Об утверждении критериев отнесения объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, к объектам I, II, III и IV категорий» (с изменениями на 7 октября 2021 года): дата введения 2021-01-01. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573292854> (дата обращения: 08.05.2022). – Текст электронный.

Приложение А

(справочное)

Section 1 Derivatives of 1,4-benzodiazepines

Студент

| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------|---------------|---------|------|
| 4ДМ01 | Карамова Э.Ю. | | |

Руководитель ВКР

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-------------------------------|-----------------|---------------------------|---------|------|
| Профессор НОЦ Н.М. Кижнера | Павловский В.И. | д.х.н. | | |

Консультант-лингвист ОИЯ ШБИП

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------------------|---------------|---------------------------|---------|------|
| Старший преподаватель | Рыманова И.Е. | | | |

1.1 Discovery and history

Many of the drugs that had represented a great advance in many therapeutic approaches were not a result of a rational design but of a consequence of casual observations, fortuitous discoveries, or serendipity. Way back then, a rational design did not guarantee the exit because the knowledge of the biological systems was not clear or complete. That happened in the beginning of the past century, and many of the drugs used nowadays come from this type of discovery, from the curiosity of many investigators that decided to study the reason why they were not achieving their goals [2].

Discovery starts with chemist Leo Sternbach and his research group, working in the Hoffmann-La Roche laboratories in Nutley, New Jersey. They were trying to find new tranquilizers, but due to the limited knowledge of the processes occurring in the brain, they were taking an empirical approach: to search for a new class of drugs purely guided by modifications in the known chemical synthesis [1]. In 1957, they serendipitously identified the first benzodiazepine (BZD), chlordiazepoxide, while they were studying the activity of quinazoline oxide. They saw that the compound obtained was not a quinazoline-N3-oxide but a benzodiazepine-N4-oxide. With a posterior investigation, Sternbach himself managed to explain what happened [2].

By 1960, Hoffmann-La Roche introduced the chlordiazepoxide in clinical treatment under the brand name Librium®, and it pursued molecular modifications to improve its activity. By the time of its introduction, it was felt that an explanation of the BZDs mechanism of action might be really helpful to understand the basis of anxiety. Diazepam (Valium®) followed in 1963, which was considered for a long time as head of the family[6].

An important improvement was their lack of respiratory depression, a safety concern they had with barbiturates [8].

Medical professionals accepted benzodiazepines enthusiastically at first, increasing their popularity and patient demand. BZDs were prescribed frequently and often long term for various conditions. Soon they became the pharmacological family par excellence in the treatment of anxiety disorders and so initiating “the benzodiazepine saga” [3,4].

It took 15 years for the researchers to associate benzodiazepines and their effect with their high-affinity receptor complex as a mechanism of action. They did it in 1977, and it was the major turning point in the research [14].

1.2 Benzodiazepines (BZDs)

Benzodiazepines are a structural class of compounds that are used as hypnotics, anxiolytics, anticonvulsants, and muscle relaxants. Their core chemical structure is formed by the fusion of a benzene ring and a diazepine ring (figure 1). Different compounds have different side groups attached to this central structure in position 1, 2, 5, or 7. The different side groups affect the binding of the

molecule to the GABA_A receptor and so can modulate the pharmacological properties, the potency of the effect, and the pharmacokinetic conditions (duration of the effect, distribution, etc.) [15].

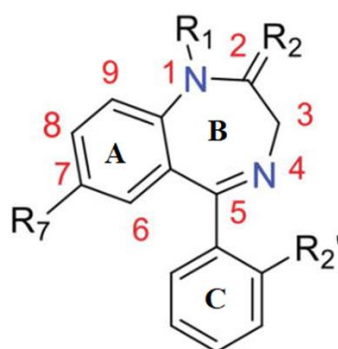


Figure 1 – BZD structure

In humans, benzodiazepines are also recognized to have anterograde amnesic effects, providing amnesia for events that occur subsequent to the administration of the drug. Another important use they have is in alcohol withdrawal syndrome (AWS). They are generally considered to provide no analgesia [15].

It is important to note that the variation of the dose changes the effects: a hypnotic BZD administered in low doses produces anxiety-relieving effects, whereas a BZD marketed as an antianxiety drug at higher doses induces sleep [15].

1.3 Synthesis of benzodiazepines

The first BZD, serendipitously founded, was chlordiazepoxide, and its synthesis started after the synthesis of the quinazolin-*N*-oxide₃ as indicated in figure 2. From the 2-aminobenzophenone, the synthesis of BZDs can be raised as indicated below [16]:

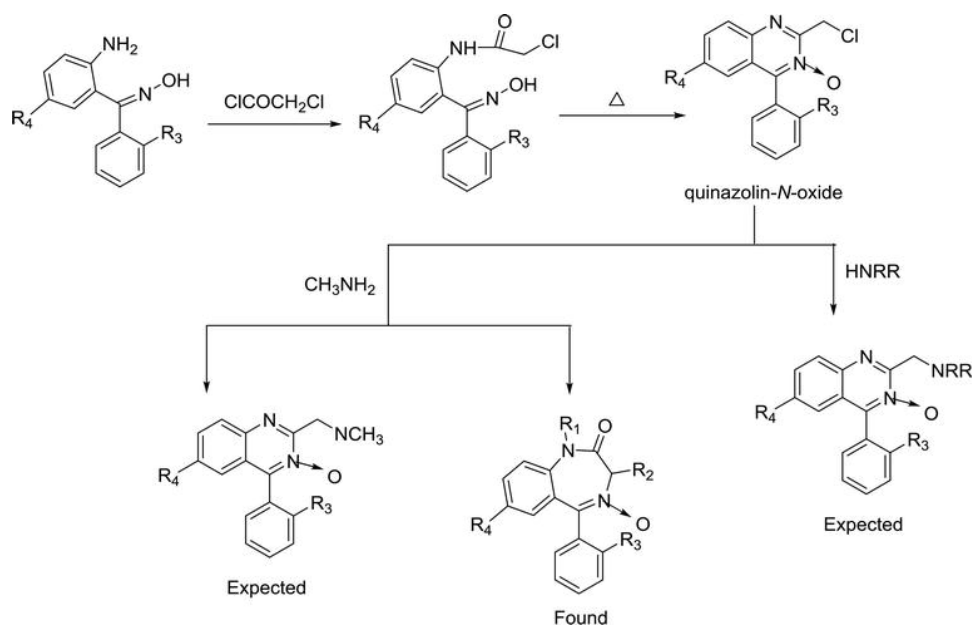


Figure 2 – Synthesis of [1, 4]-benzodiazepines

The 2-aminobenzophenone is treated with hydroxylamine to obtain the oxime 1. The oxime can exist in the form of two stereoisomers Z and E, the stereoisomer E being the most stable due to steric problems. The reaction of this compound with chloroacetylchloride gives the chloroacetamide, which by treatment with NaOH leads to the found benzodiazepine-N-oxide 5. The intramolecular cyclization reaction proceeds through the nitrogen atom of the oxime. The resulting N-oxide function can be reduced by treatment with PCl_3 [16].

By treating this quinazoline-N-oxide with secondary amines (HNRR), a tertiary amine was obtained as an expected compound for the nucleophilic substitution. However, by treating it with a primary amine: methylamine (CH_3NH_2), the result was an unexpected compound considered a derivative from 1,4-benzodiazepine-N4-oxide. An addition reaction in the carbon C-2 of the quinazoline was produced, with a rearrangement of the 6-atom ring (quinazoline) to a 7-atom ring (benzodiazepine) as a consequence (figure 3) [17].

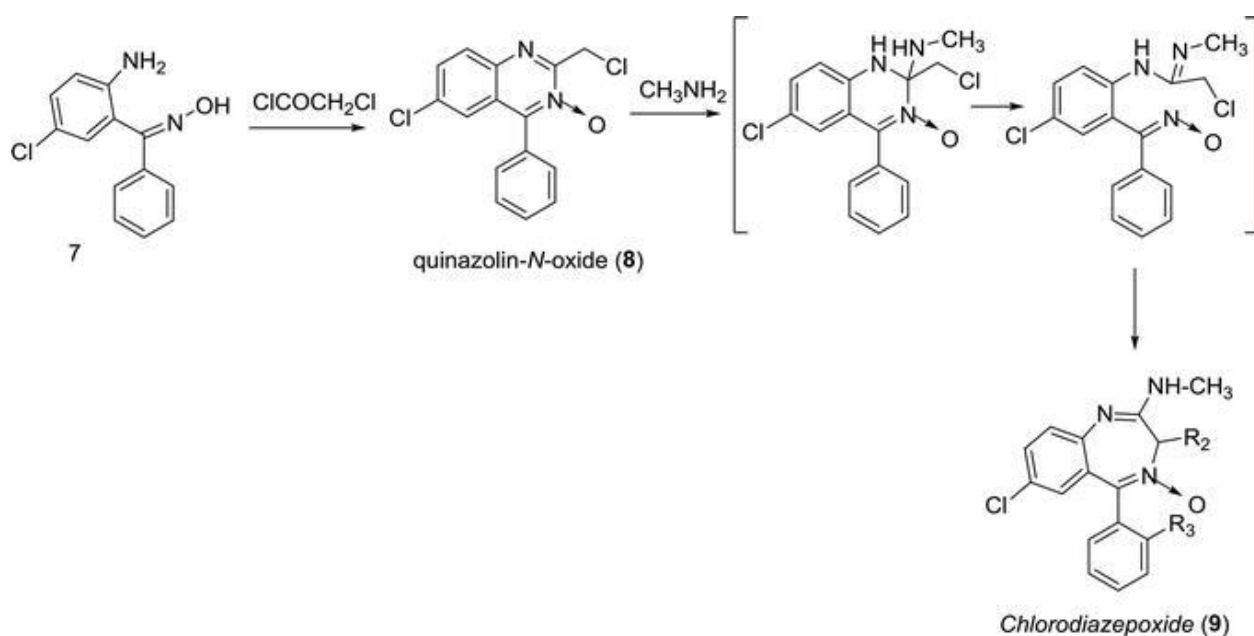


Figure 3 – Mechanism preparation of chlordiazepoxide

The reaction was generalized for other primary amines, but none of the new obtained products was better than chlordiazepoxide after all. Later they found that N-oxide group was not essential for the biological action [17].

Thus, new anxiolytic drugs such as diazepam, bromazepam, or nitrazepam were found, widely used nowadays [17].

In the first line of the previous scheme, we can see how diazepam is formed by metabolism of chlordiazepoxide (9) (figure 4). The first step is an oxidative deamination then the reduction of N-oxide 10 with PCl_3 following with N-alkylation using CH_3I /base, which introduces a methyl group by nucleophilic substitution, obtaining the metabolite diazepam [16].

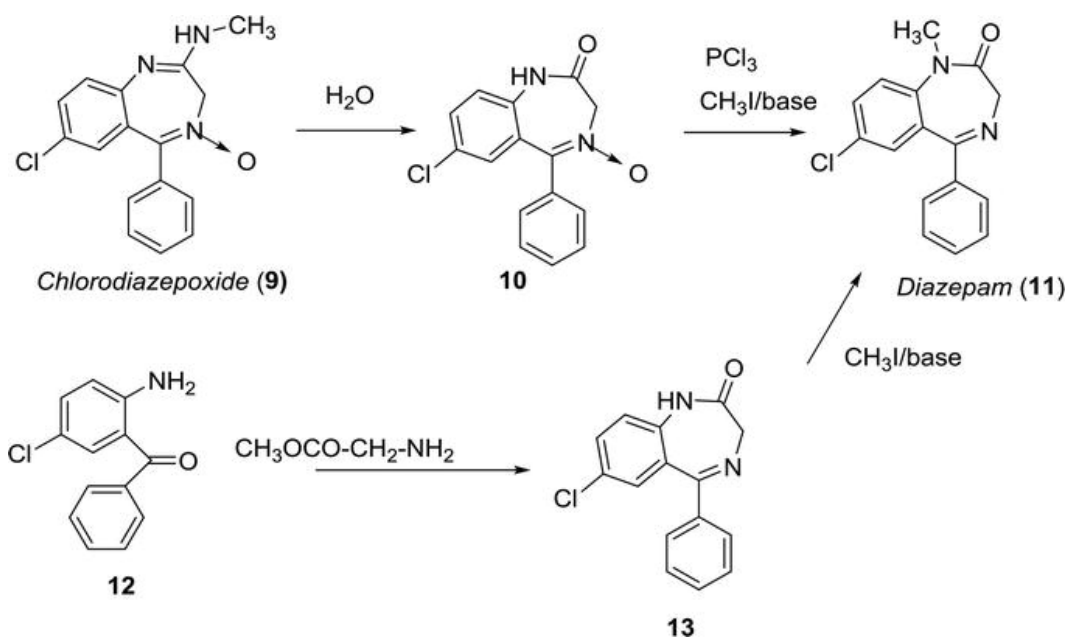


Figure 4 – Metabolism and synthesis of diazepam

Figure 4 shows also an alternative synthesis for diazepam from ketone 12, starting with a cyclization of the corresponding keto-aniline with methyl 2-aminoacetate. Then with $\text{CH}_3\text{-I}/\text{base}$ again the introduction of a methyl group in the nitrogen of the amide leads to diazepam.

However, diazepam has other alternative synthesis (figure 5). Starting with the 2-amino-5-chlorobenzophenone 12 and reacting with NH_2OH , we obtain the oxime 7. Then by reacting with $\text{ClCOCH}_2\text{NH}_2$, this group is introduced by addition of the amino group to the carbonyl, ready for the next steps: a cyclization by dehydration with NaHSO_3 and the introduction of a methyl group to obtain the diazepam (11) [18].

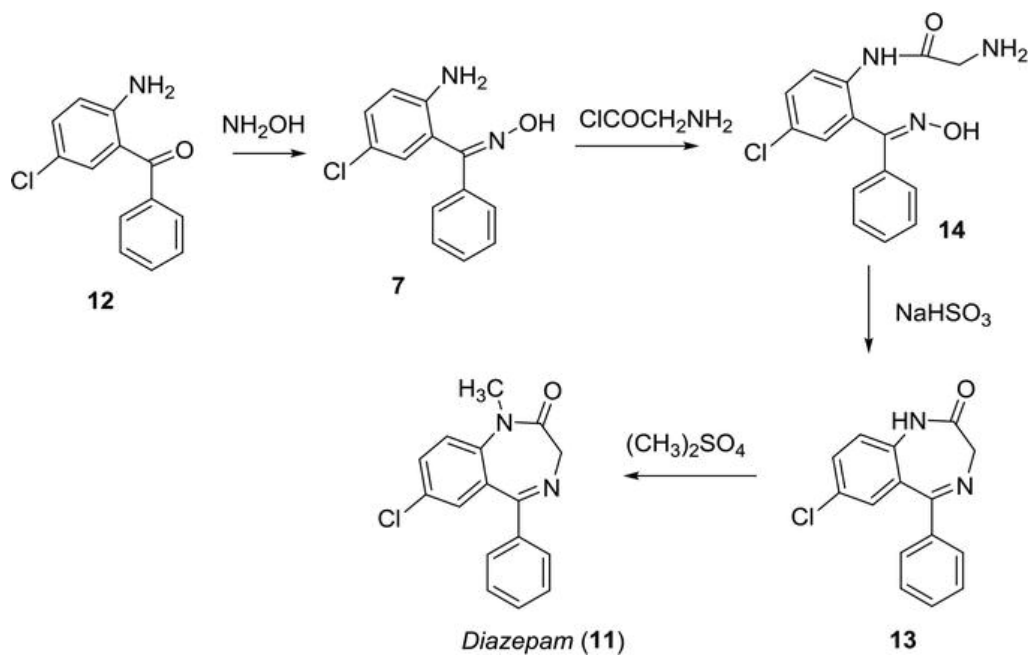


Figure 5– Alternative synthesis of diazepam

The last scheme is midazolam's synthesis, as an example of a diazobenzodiazepine.

Midazolam can be prepared from 4-chloroacetanilide (15) by treatment with 2-fluorobenzoyl chloride. The obtained ketone 16 is treated with 3-nitro-2-propanamine to obtain the intermediate benzodiazepine 17. Next, the nitro derivative 17 is reduced, and ethyl orthoformate is added to obtain the tricyclic system 18. Finally, the oxidation of 18 with DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone) leads to midazolam (figure 6) [18].

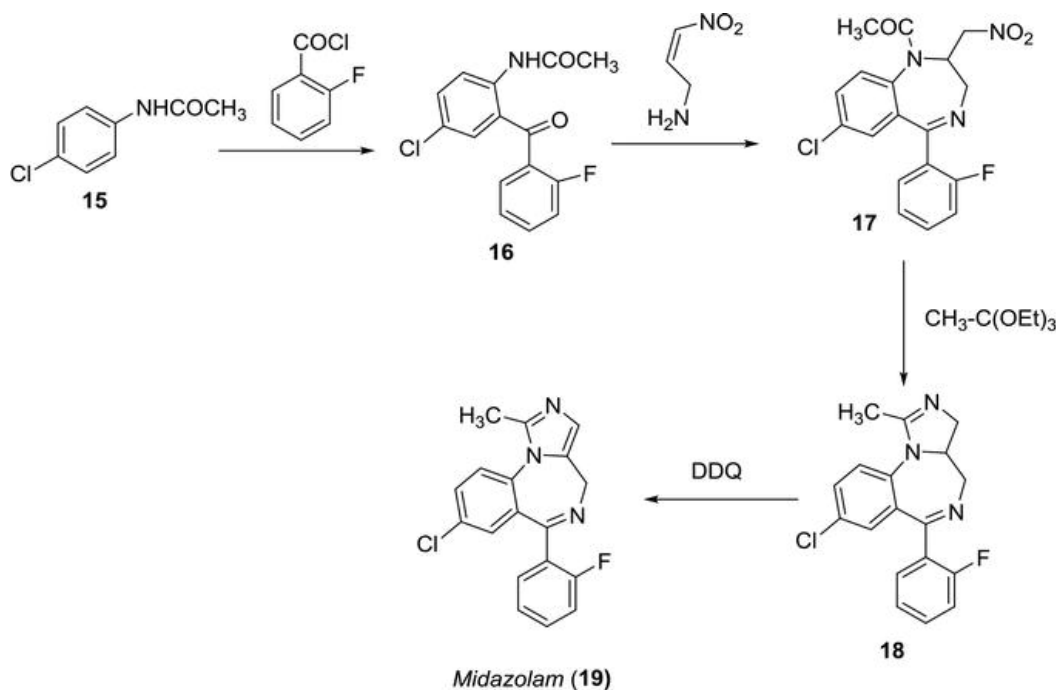


Figure 6 – Synthesis of midazolam

1.4 Mechanism of action

To understand their mechanism of action, it is necessary to know the physiology and function of the gamma-aminobutyric acid (GABA) neurotransmitter. They are neurotransmitters in the central nervous system (CNS) that increment or decrease the excitability of neurons and so regulate the brain activity. GABA functions as the principal inhibitory neurotransmitter, and BZDs potentiate that function [19].

The GABA_A receptor is a protein complex located in the synapses of neurons. It belongs to a family of receptors associated to ionic channels, formed by combinations of protein subunits with high selectivity for chloride ion (Cl⁻). They conduct chloride ions across neuronal cell membranes. The receptor is formed by five subunits arranged around the central chloride: two alphas, two betas, and one gamma. There are also multiple isoforms of each subunit: six alpha subtypes (α 1,2,3,4,5,6), four beta (β 1,2,3,4), three gamma (γ 1,2,3), and one delta (δ). These receptors are heterogeneous and can consist of different mixtures of different polypeptide classes (alpha, beta, gamma, etc.) [19]

There are two GABA binding sites in the receptor and a single binding site for the BZDs which is located in the pairing (interphase) between an α subunit and a β subunit [19].

The binding of a BZD to its binding site cause an increment of the GABA affinity for its own binding site. They act as a positive allosteric modulator: the union of the BZD to the receptor does not alter the GABA union, but it increases the total conduction of chloride ions across the neuronal cell membrane. This increment of chloride ions leads to a hyperpolarization of the neuron and, as a result, a decrease of the neuronal activity [19].

The advantage of the BZDs comparing to other drugs that act in the same receptor and decrease the activity of neurons is that BZDs are the only drugs that give GABA more affinity for its receptor and act as an allosteric modulator. For the same reason, BZDs are not able to provide a higher activation than GABA itself, and this is what explains the elevated therapeutic index (toxic/therapeutic dose ratio), superior than barbiturates [19].

This last group, barbiturates, in low doses helps to maintain the chloride channel opened by acting in the GABA. However, in high doses they open directly the chloride channel, which can lead to toxicity [19].

1.5 Pharmacokinetics and pharmacodynamics

Some of the pharmacokinetics properties change in function of the side groups (R) of each BZD. That will be decisive when prescribing them. Normally this family of drugs is taken by oral administration due to its good absorption. The intravenous administration presents a quick distribution to the brain and central nervous system, but it is reserved for emergencies like acute seizures [19].

BZDs and their metabolites are highly protein bound (90% union with albumin). These compounds are widely distributed in the body and preferentially accumulated in lipid-rich areas such as the central nervous system and adipose tissue. It is important to mention that the major factor in predicting amnesia risk is lipid solubility: the greater the lipid solubility, the greater the risk of amnesia. BZDs with high lipid solubility have higher absorption rates and faster onset of clinical effects than BZDs with low lipid solubility. Most BZDs are metabolized by the cytochrome P450 enzymes (phase I) by oxidation, hydroxylation, or dealkylation and after conjugated with glucuronide or sulfate (phase II). At the end, the urine excretes them almost entirely [19].

Some BZDs produce active metabolites during the process, as they are administered in a pro-drug form. This supposes an important consideration when prescribing these agents. For example, diazepam, a long-acting BZD, produces the active metabolites oxazepam, desmethyldiazepam, and te-

mazepam. A classification of the BZDs exists in basis of their half-live time for elimination, an estimation of the time needed to reduce the drug concentration in the plasma by half. After 5–7 h post-administration, a drug is eliminated from the body [19].

These previous reasons should be considered when administering BZDs in the elderly and in the patients with preexisting hepatic diseases: the metabolites further increase the duration of drug action, which can also have variations in the elimination half-life [19].

1.6 Classification of BZDs

BZDs are classified in terms of their elimination half-life in short-acting, intermediate-acting, or long-acting [20]:

Short-acting. Elimination half-life <5 h (midazolam and triazolam). Mainly used as hypnotic for their quick sleep onset. They have few residual effects and can cause rebound insomnia when disruption, as well as amnesia and dependence problems.

Intermediate-acting. Elimination half-life 5–24 h, normally they are used for anxiety purposes. Might have next-day residual effects if used as hypnotic (alprazolam, lorazepam, lormetazepam).

Long-acting. Elimination half-life >24 h, arriving to 100 h in diazepam. They present risk of accumulation, especially in the elderly or patients with metabolism disease (diazepam, clorazepate).

A huge number of BZDs have been synthetized over the years, but only a few had shown improved efficacy and are actually used in clinical. Today, approximately 35 benzodiazepine derivatives exist, 21 of which have been approved internationally by clinical use [20].

1.7 Abuse and dependence: problem presentation

BZDs became one of the most frequently prescribed drugs in the world around the 1970s, even though the potential abuse and dependence was quickly detected. As a result of many concerns about misuse, BZDs were placed on the Food and Drug Administration (FDA) restricted drug list in 1975. It was not until the 1980s that the dependence occurring with these drugs was confirmed, after several clinical trials and after many declarations coming from not only patients but also from clinicians. Despite recommendations of a treatment no longer than 4 weeks, many of them continued to prescribe them for months or even years. Their use gradually declined after the mid-1980s as a result of growing information and concerns, and also with the discovery of other antianxiety medications like the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), which proved to be safer and more effective than BZDs. In fact, the total BZD use increased from 1999 to 2014, mainly caused by the augmentation of the long-term inappropriate users [21].

Intentional abusers of BZD usually have other substance abuse problems. Benzodiazepines are usually a secondary drug of abuse, used mainly to augment the “high” received from another drug

or to offset the adverse effects of other drugs. Few cases of addiction originated from legitimate use of benzodiazepines. On August 31, 2016, FDA issued a drug safety communication about serious risks, including death, when opioid pain or cough medicines are combined with benzodiazepines. The safety announcement warned that “health care professionals should limit prescribing opioid pain medicines with benzodiazepines... only to patients for whom alternative treatment options are inadequate” [22].

The pharmacological dependence derived from a BZD, which is normally manifested in withdrawal symptoms when the treatment is suddenly interrupted, can happen even from a legitimate use. This response, caused by the constant action of drug after a long time, can be avoided, for example, with dose tapering and/or medication switching [23].

1.8 Adverse effects

In general, BZD are well-tolerated drugs if the use and administration are correct. The toxicological profile of BZDs is similar between compounds, although the frequency and gravity of the reactions can be different. In most of the cases, adverse reactions are a prolongation of the pharmacological action that affects the CNS. Frequent: somnolence (half of the patients experience it during the first days of treatment), sedation, ataxia (especially in the elderly), fatigue, and anterograde amnesia (difficulty to remember recent facts) [24,25].

Occasionally: dizziness, headache, depression, confusion, and dysphasia

Exceptionally: rash or urticaria, pruritus, and visual and/or audition alterations

They can also produce problems in psychomotor performances (driving, incoordination, sometimes causing falls). In addition, taking into account their pharmacological properties, benzodiazepines can cause muscular hypotonia and respiratory difficulties, especially in patients presenting a respiratory deficiency [24].

The intensity of the effects depends on the doses and is worst in patients with hepatic alterations and in the elderly. The physiological changes of aging in the liver result in prolonged clearance of drugs: by decreasing the metabolism, the half-life elimination increases. BZDs are eliminated slowly from the body, so repeated doses over a prolonged period can result in significant accumulation in fatty tissues. Thus, some symptoms of overmedication (impaired thinking, disorientation, confusion, slurred speech) can appear over time [24].

The side effects of BZDs are increased when paired with other drugs such as barbiturates, alcohol, narcotics, or tranquilizers. BZDs potentiate the sedative effects of opioids and are the most common combination in polydrug users, along with alcohol [15]. The risk of fatality via respiratory or nervous system depression from BZD overdose is barely nonexistent, but if they are involved with

other agents known to cause CNS and respiratory depressions, especially alcohol or opioids, the risk of harm substantially increases [25].

Over the past few years, biomedical literature has emerged raising a tentative link between benzodiazepine exposure with adverse outcomes such as respiratory disease exacerbation, infections, dementia, pancreatitis, and cancer. Doubt persists in the biomedical community regarding this relatively new safety accusation against these drugs by pharmacoepidemiologic researchers.

1.9 Traditional uses and new discoveries

When research scientists could finally give an explanation for the mechanism of action to understand the results they were obtaining with BZDs, a breakthrough happened, not only in the knowledge of anxiety but also in other central phenomena such as sleep problems or seizures [26].

An important advance was concerning the barbiturates. Barbiturate abuse—both prescription and illicit—peaked in the 1970s, but by the late 1980s, barbiturates had been largely replaced by benzodiazepines for treatment of anxiety and insomnia due to safety issues. BZDs proved to be effective for the same purposes but with a superior therapeutic index and lower risk to cause respiration depression, the principal serious adverse effect that made barbiturates a dangerous drug with restricted uses [26].

Generally, it can be considered that all BZDs that are actually used in clinical are anxiolytics in low doses and hypnotic in high doses. Pharmacokinetic properties are what differentiate each compound and what define the use. Furthermore, all the treatments with BZDs should be short term due to their probability to cause tolerance and dependence problems.

1.10 Anxiolytics

Back then, the explanation of BZDs' mechanism of action supposed an important discovery in the knowledge of anxiety, which the biological basis was not completely clear. BZDs should be seen as a symptom treatment for this condition, to facilitate the patients' adaptation or reaction to a difficult situation in their everyday life but not as a first-choice anxiety treatment. Treating anxiety should be a personalized combination of drugs and psychotherapy during the period of time the patient need, and BZDs should be only used for sporadic moments [19, 27].

Nowadays there are other drugs as a first choice for anxiety treatment that does not present any long-term use problem and that show good results (SSRIs or SNRIs). Anyway, BZDs are indicated in several anxieties for short-term management of anxiety. They can be also used as an adjunct in treatment for panic disorders (PD), generalized anxiety disorders (GAD), and social anxiety disorders (SAD) as adjuncts to SSRIs for treatment of obsessive–compulsive disorder or as adjuncts to antipsychotics for treatment of acute mania or agitation [19, 27].

The BZDs used for relieving anxiety are the ones with long half-lives, which are converted in other active metabolites that also have long half-lives. According to this, we achieve continuous drug concentrations and therefore a long duration of action and effects. Some of these drugs are alprazolam, bromazepam, oxazepam, clorazepate, diazepam, and lorazepam [27].

It is important to note that even if the different compounds are in the same family and are used for the same objectives, they have different potencies, and the doses can notably range between compounds. For example, alprazolam is presented in 0.25, 0.5, 1, and 2 mg doses; a dose of 0.5 mg of alprazolam is equivalent to 10 mg of diazepam. That can lead to administration mistakes if there is a change between these two BZDs, for example [27].

1.11. Hypnotics

The quality of a hypnotic drug is not judged only on sleep but also on the state of the subject on awakening and during day, somnolence or not, on the possibility of adverse effects, etc. BZDs are used for hypnotic purposes because they increase the total sleep time by decreasing the time to fall asleep and the number of awakenings. However, the architecture of sleep is significantly altered [16]: it is composed by four non-REM stages (of which the 1 and 2 are considered light-sleep phases, while 3 and 4 phases are associated with deep sleep) and a REM stage. BZDs reduce the 3 and 4 stages and decrease the REM sleep stage, known as “the most restful phase of sleep”. That could be translated, in a long-term, as a worsening of sleep quality [28].

They are useful for treating occasional insomnia, in short treatments (they must be used only for 2–4 weeks) or with an intermittent use. The most used for this objective are lorazepam, triazolam, nitrazepam, loperazolam, flunitrazepam, and estazolam [29].

Either short-acting or long-acting, BZDs can be used:

- To treat insomnia characterized by a difficulty of falling sleep, this BZD will have a rapid onset and a short duration of action, with the objective to quickly achieve higher concentrations. Among hypnotic benzodiazepines, triazolam is one, which has the fastest effect, but it also causes adverse effects such as amnesia and dependence problems.
- In other cases, when the patient tends to awake in the middle of the night and is not able to continue sleeping, intermediate or long action BZD is more useful.

The duration of the action must be adapted to the sleep period: if it is too short, it might be insufficient, and if it is too long, the patient can have residual insomnia on the next day [29].

In many cases, there is no need of pharmacological treatment for insomnia. The following recommendations are proposed: to change the sleep habits, to avoid caffeine late in the day, or to

limit the electronics devices (mobile phone, TV) in the bedroom. Exercise can often help to promote a more restful sleep as well. All these options must be tried before starting a BZD treatment [29].

1.12 Muscle relaxant

Benzodiazepines such as diazepam may be used short term as muscle relaxants reducing the tone of skeletal muscle. The myorelaxant effect is mediated through $\alpha 2$ -containing receptors (and $\alpha 3$ in a less extent) in the spinal cord and motor neurons [19]. They can also help relieve the pain of the spasticity caused by other CNS pathologies. High doses are used: 2–10 mg even 4 times a day, depending on the severity and the patient's age, so adverse effects must be considered [27].

1.13 Anticonvulsive

Clonazepam is the benzodiazepine most frequently used for long-term control and prevention of chronic seizure disorders. For this purpose, it is used at high doses to achieve high brain concentrations. However, in general BZDs are not the first choice for long-term treatment for epilepsy due to the tolerance and dependence problems that they present. Traditional types of seizure treatments should be used in first line for epilepsy [28].

Despite that, all BZDs have anticonvulsant properties especially for seizures caused by toxic agents or due to alcohol withdrawal syndrome. For most types of acute or prolonged seizures or status epilepticus, an intravenous or rectal benzodiazepine would be the treatment of first choice [28].

1.14 Amnesics

It is important to note that in the perioperative setting, BZDs are used specifically for their amnesic properties, but in nearly all other instances, amnesia is an undesired side effect.

Their use can be advantageous as an adjunct to anesthesia to induce relaxation and amnesia (procedural memory loss) in cases of outpatient surgery or procedure that allows the patient to return home the same day, for example, endoscopy or colonoscopy, which can cause discomfort to the patients [30].

Intravenous midazolam is normally the preference in these cases due to its rapid onset and short duration of action. However, recent researchers have found that sublingual alprazolam is as effective and safe as oral midazolam for sedation during esophagogastroduodenoscopy (EGD): they were similar in reducing procedural anxiety, and patients had similar tolerance and satisfaction with both treatments; however, sublingual alprazolam was accompanied with less pain/discomfort during EGD [30].

1.15 Other uses

BZDs can be used in patients in the intensive care unit (ICU) in those with mechanical ventilation or those with acute pain, although they should be used carefully because of the possible respiratory depression in some cases [25].

They are proved to be first-line choice in AWS treatment. AWS results in people who are dependent on alcohol and either stopped drinking or reduced their alcohol consumption. Severe forms of AWS may be associated with generalized seizures, hallucinations, and delirium tremens, which can be fatal [20]. BZDs have proved to be the best studied and most effective drugs, especially to prevent severe symptoms and particularly the risk of seizures and delirium tremens. The most used oral BZDs for this pathology are diazepam, chlordiazepoxide, and lorazepam [31].

BZDs can be used for abreaction, a technique applied to recover memories [29].

1.16 Tolerance, dependence, and withdrawal syndrome

Despite BZDs' successful use, tolerance was rapidly discovered and studied. A clinical trial in 1985 performed by the Medical College of Ohio showed the regional differences in downregulation of brain BZD receptors using a quantitative autoradiographic method because of the chronic presence of this drug to its receptor locus [32].

Clinical experience showed that benzodiazepines are frequently used for long-term treatment, and there are many reasons for this: prescribing tradition, patient preference, difficulties associated with benzodiazepine withdrawal (even in patients taking low doses) because they have a rapid clinical onset of action, and good efficacy with few initial adverse effects. Long-term intake of a drug can induce tolerance of the secondary effects (because increased amounts are needed to achieve intoxication, or the effects are minimized with continued use) and physical dependence, a risk associated even at therapeutic doses [23]. There is no standard definition of long-term use, but the most common is 6–12 months. Tolerance to the sedating effects of benzodiazepines is rapid, but tolerance to the anxiolytic effects develops slowly and to a limited extent [33].

Symptoms of withdrawal after long-term benzodiazepine use usually develop faster with shorter-acting drugs (within 2–3 days) than with longer-acting drugs (within 5–10 days). This is presented by physical symptoms (spasms, weakness, muscle tension, etc.) and psychological symptoms (anxiety and panic disorders, agitation, mood changes). Seizures are also quite common, especially if the agent is discontinued abruptly. Severe withdrawal symptoms include paranoid thoughts, hallucinations, and delirium [20].

1.16.1 Intoxication and antidote

Generally, BZDs are a safe family of drugs because they present a large therapeutic index. Patients may misuse them by self-medication or by increasing the therapeutic dose for recreational purposes [24]. Real risk comes when patients combine these drugs with other substances: the combined use of alcohol and benzodiazepines increases the risk of a fatal overdose. A similar fatal interaction can occur with opioids: BZDs are often misused by high-risk opioid users and are associated with morbidity and mortality among this group [34].

Misuse or abuse may lead to intoxication or a withdrawal syndrome, which may be fatal. Differential diagnosis of intoxication by these drugs could be polydrug use (toxicity is highly augmented by combination with other drugs), epilepsy, agitation, alcohol withdrawal delirium or respiratory depression, among others [20].

Fortunately, overdose with benzodiazepines responds to an antagonist, flumazenil, although it has its limitations and potential adverse effects. This benzodiazepine antagonist, flumazenil, is available for the treatment of acute benzodiazepine intoxication and has been shown to reverse also the sedative effects [21]. Actually, it is a BZD with high affinity, which is able to displace other BZDs and has very short half-life, of approximately 1 hour [34].

It is used for:

- BZDs
- To reverse the effects of anesthesia caused by a BZD
- Diagnosis of states of coma, which have an unknown origin

However, it may not completely reverse respiratory depression, and it can provoke withdrawal seizures in patients with benzodiazepine dependence [21].

1.16.2 Possible treatment of dependence to avoid withdrawal symptoms

Based on several guidelines to avoid withdrawal symptoms, different steps are recommended when patients want to quit a BZD treatment. For the following recommendations, a specific guideline is consulted: Benzodiazepines: how they work and how to withdraw or commonly known as The Ashton Manual. It is written by Professor C Heather Ashton, a psychopharmacologist from Newcastle, who has dedicated the majority of her career to psychotropic drugs, and especially to BZDs [35].

Successful withdrawal strategies should combine gradual dosage reduction and sufficient psychological support. The precise rate of withdrawal is an individual matter and should be personalized, depending on many factors including the dose and type of BZD used, the duration of use, and the personality and the will of the patient. For patients without any motivation for withdrawal and those with a severe depressive episode or other major mental disorders, stabilization might be preferable before initiating withdrawal treatment [20].

Various authors suggest optimal times from 6 to 8 weeks to several months for the duration of withdrawal, but some patients may take a year or more if they have taken BZDs in prolonged use. The best results are achieved if the patient himself is in control of the rate of withdrawal and proceeds at whatever rate he finds tolerable [35].

1.16.3 Dose tapering

Sedative withdrawal symptoms can be avoided by slowly tapering down the dose of the BZD over several weeks and by managing the anxiety if needed. Under any circumstances it is recommended to suddenly stop the treatment. Abrupt withdrawal, especially from high doses, can precipitate convulsions, acute psychotic or confusional states, and panic reactions [26]. The ideal situation is one where the patient, with the help of the doctor, decides together the schedule, accepting that there will be readjustments to the time according to his progress. The length of time between each dose reduction should be based on the presence and severity of withdrawal symptoms. The longer the interval between reductions, the more comfortable and safer the withdrawal would be [27].

1.16.4 Switching to a long-acting BZD

With short-acting BZDs, it is impossible to achieve a smooth decline in blood and tissue concentrations because of the way they are eliminated quickly from the body. In these cases, it is preferred to switch to a long-acting and slowly metabolized BZD such as diazepam. Due to its metabolites and long half-life, it is easy to decrease the concentrations in a smooth and gradual way [36].

The dose has a very important role: not only it has to be changed by the equivalent in diazepam but it also has to contemplate the properties of each BZD (if changed to an anxiolytic for a hypnotic, different symptoms can be expected). Diazepam is also good to switch to, because its presentation (2 or 10 mg) makes the dose adaptation easier for every patient [36]. As indicated before, there is an equivalence of doses between different compounds depending on the active metabolites and the potency (Table 1).

Table 1 – Half-life and equivalent potencies of BZD anxiolytics

| Benzodiazepine | Half-life (h) (active metabolite) | Oral dosages (mg) |
|----------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Alprazolam (Xanax) | 6–12 | 0.5 |
| Clonazepam (Klonopin) | 18–50 | 0.5 |
| Lorazepam (Ativan) | 10–20 | 1 |
| Diazepam (Valium) | 20–100 | 10 |
| Chlordiazepoxide (Librium) | 5–30 | 25 |
| Clorazepate (Tranxene) | 36–200 | 15 |
| Oxazepam (Serax) | 4–15 | 20 |

Most potent drugs like alprazolam, clonazepam, or lorazepam, which has 10–20 times more potency than diazepam, are highly addictive; dependence develops rapidly, and they are particularly hard to leave. In addition, their dose presentations do not allow a gradual dosage reduction when withdrawal [36].