

第二节 抗癫痫药 Antiepileptics



02

1

抗癲癇药的概述

2

酰脲类

3

二苯并氮杂草类

4

GABA类似物

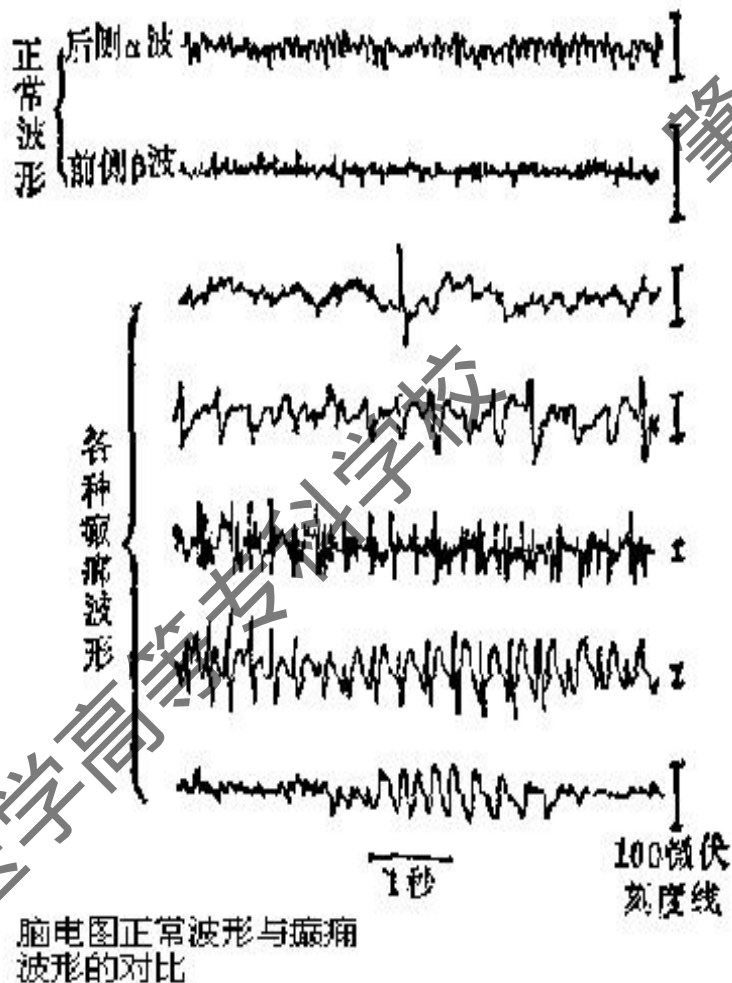
5

脂肪酸类及其他类



一、抗癫痫药的概述

- ⑩ 大脑功能失调综合症
- ⑩ 由于大脑局部病灶神经元兴奋性过高
- ⑩ 产生阵发性放电
- ⑩ 并向周围扩散
- ⑩ 是一种常见的发作性神经症状
- ⑩ 具有突发性、暂时性和反复发作的特点。



一、抗癲癇药的概述

❖ **抗癲癇药物**可抑制大脑神经的兴奋性，用于防止和控制癲癇的发作。

❖ **作用**

- 通过防止或减轻中枢病灶神经元的过度放电、或提高正常脑组织的兴奋阈从而减弱来自病灶的兴奋扩散，或者通过调节 γ -氨基丁酸 (gamma aminobutyric acid, GABA) 系统，预防和控制癲癇发作。



一、抗癲癇药的概述

- 癲癇的分类：
- 大发作
- 小发作
- 精神运动性发作
- 局限性发作
- 癲癇持续状态



一、抗癲癇药的概述

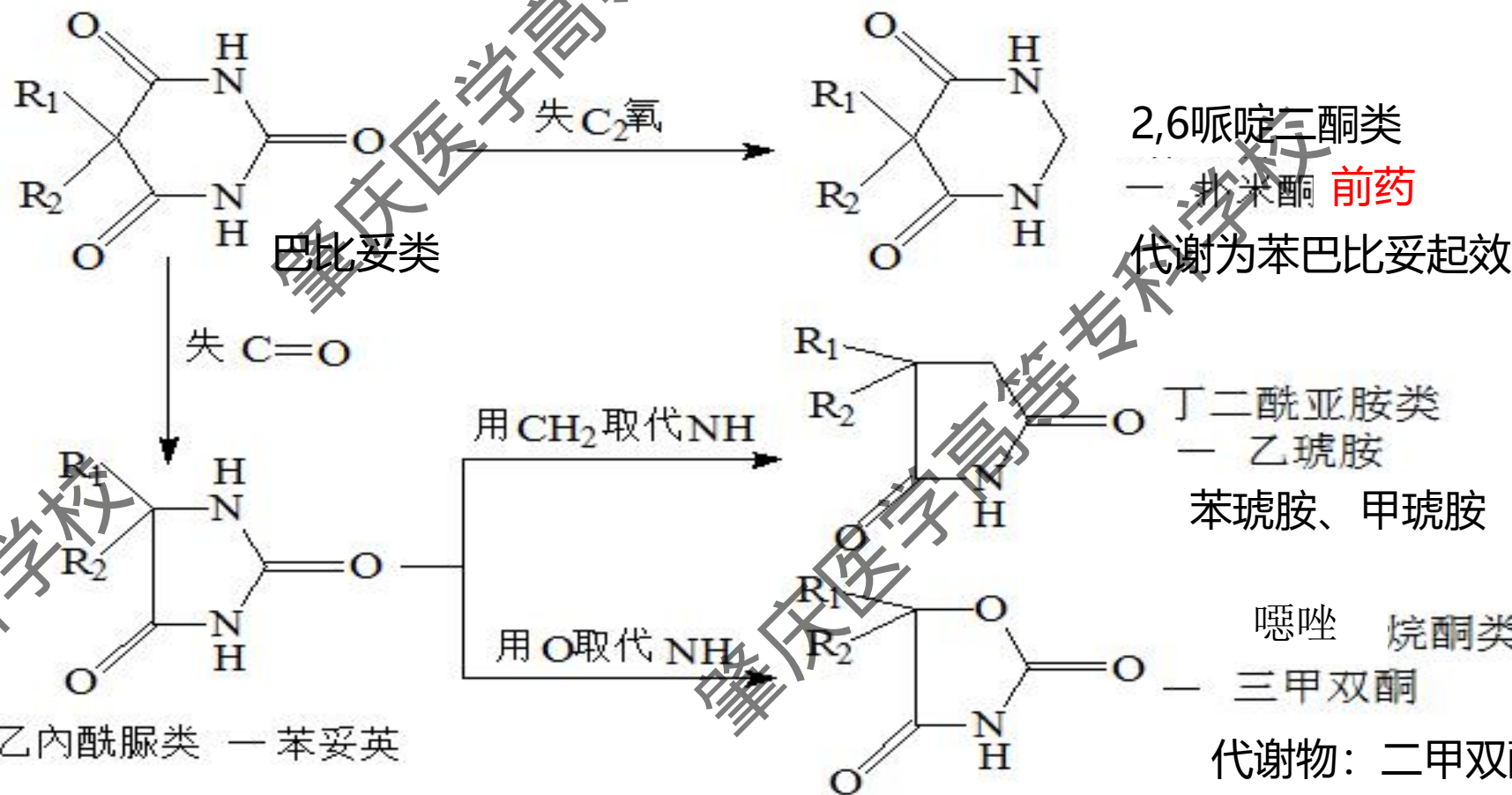
• 抗癲癇药的分类——按化学结构

- 酰脲类
- 苯二氮䓬类
- 二苯并氮杂䓬类
- GABA类似物
- 脂肪酸类
- 其他类等



一、酰脲类

- （一）分类 结构改造方法：生物电子等排体原理 (-CH₂- , -O-,)



(一) 巴比妥类药物的一般性质

1. 物理性质

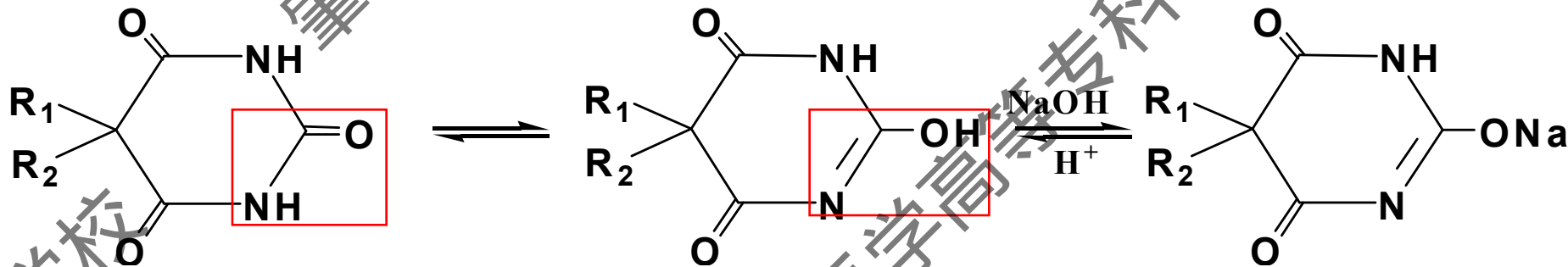
本类药物一般为白色结晶性粉末。熔点在 96-205℃范围内，具有**升华性**，**不溶于水**，易溶于乙醇及有机溶剂。含硫巴比妥类有特殊臭味。



(一) 巴比妥类药物的一般性质

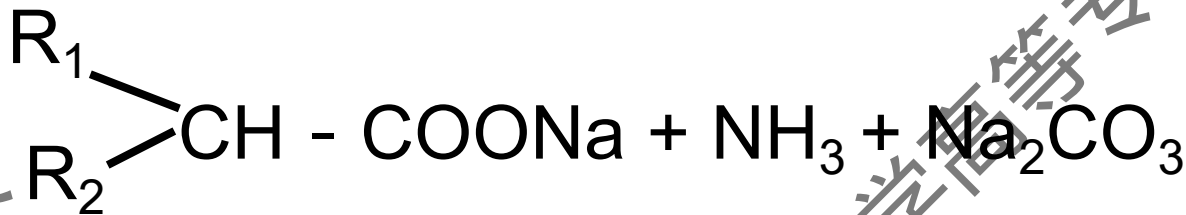
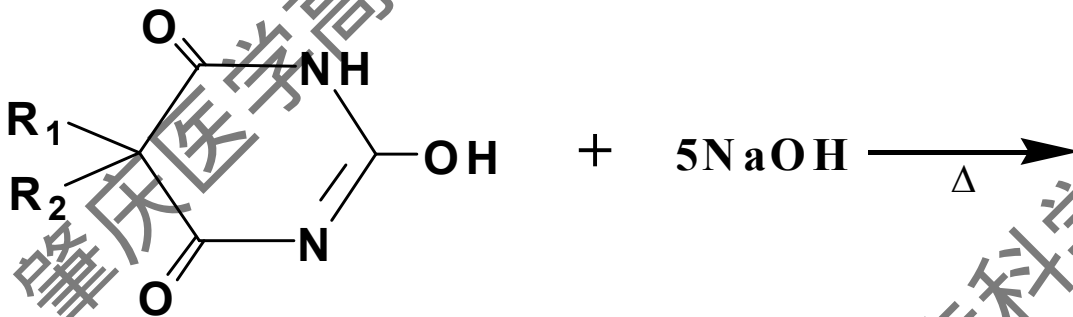
2. 弱酸性

巴比妥类药物具有酰亚胺(-CONHCO-)结构，易异构化成烯醇式，显弱酸性。能与碱金属氢氧化物成盐而溶于水。



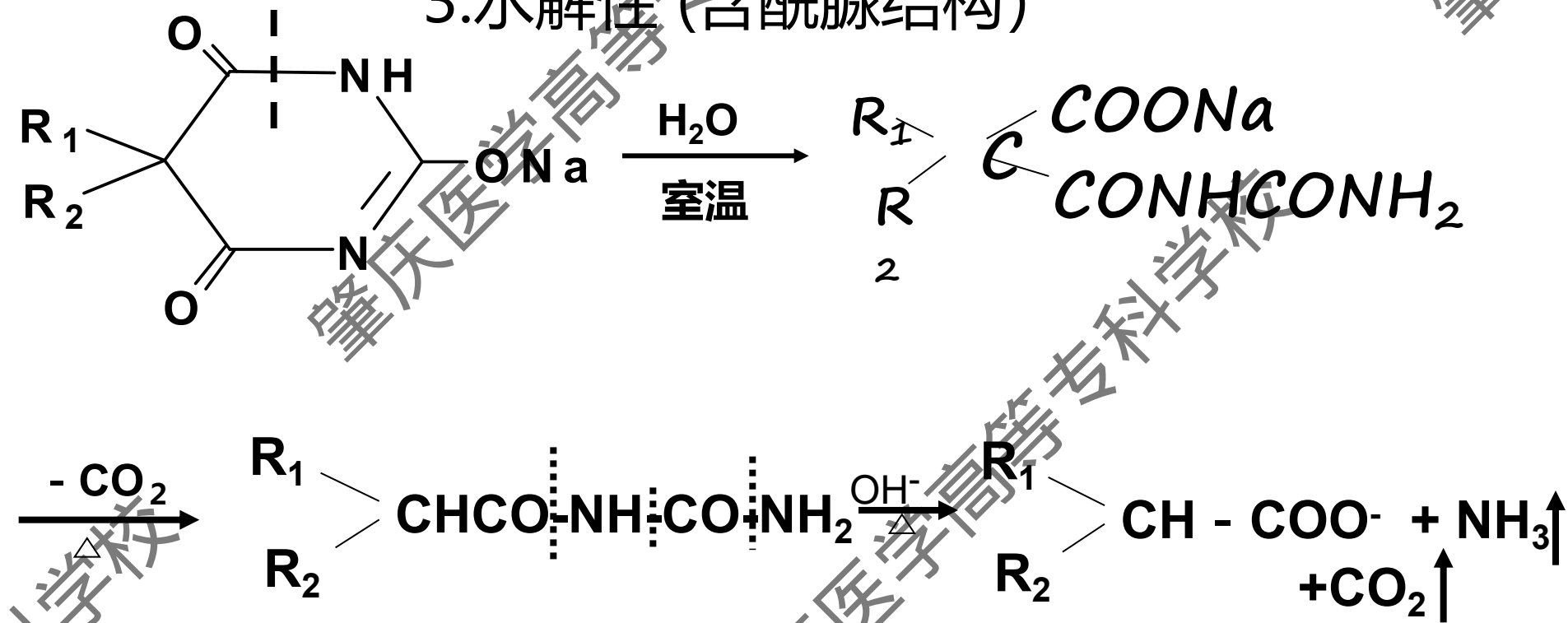
(一) 巴比妥类药物的一般性质

3. 水解性 (含酰脲结构)



(一) 巴比妥类药物的一般性质

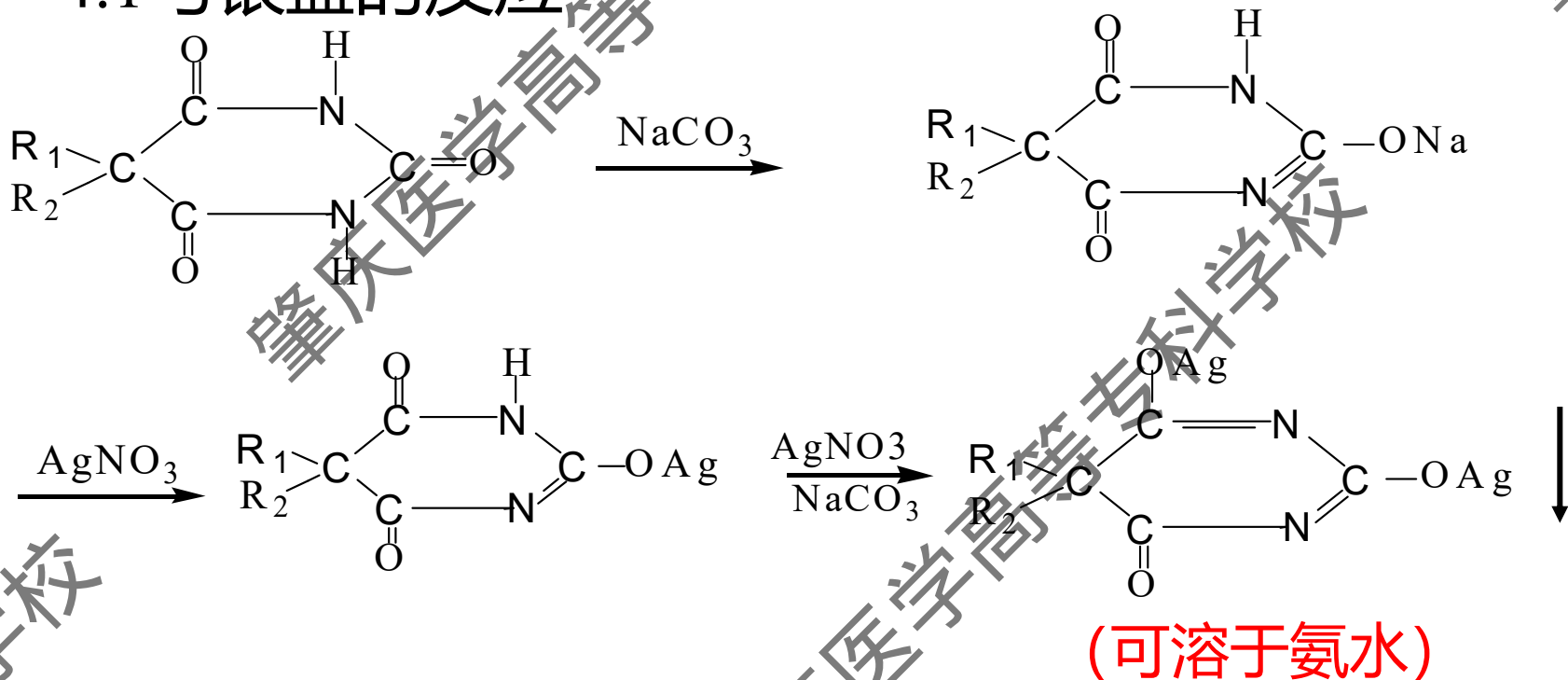
3. 水解性 (含酰脲结构)





(一) 巴比妥类药物的一般性质

4.1 与银盐的反应





(二) 巴比妥类药物的一般性质

4. 与金属离子成盐反应

4.1 与银盐的反应

5,5-取代的巴比妥类药物 + AgNO_3

$\xrightarrow{\text{Na}_2\text{CO}_3}$ 可溶性一银盐

$\xrightarrow{\text{AgNO}_3}$ 二银盐白色↓

(可溶于氨水)



(一) 巴比妥类药物的一般性质

4.2 与铜吡啶试液反应

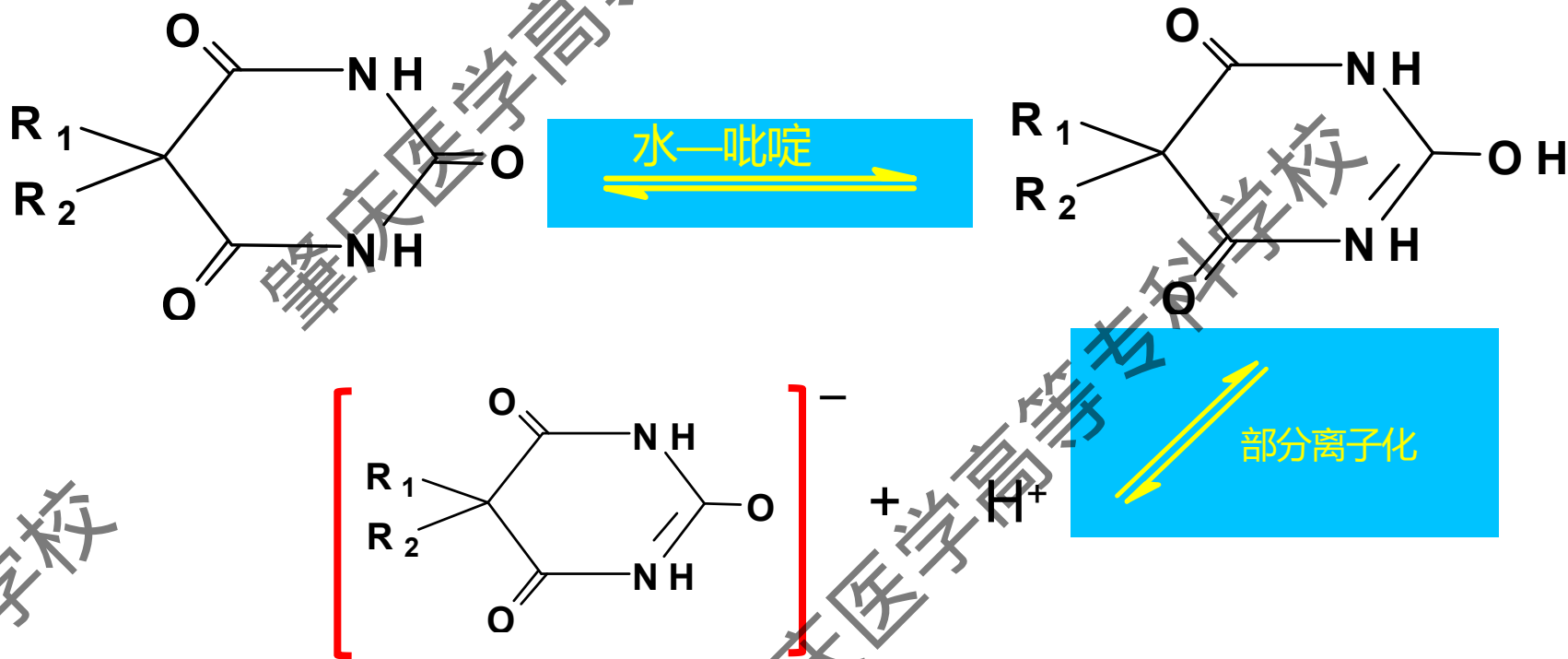
巴比妥类药物 + 铜吡啶试液 $\xrightarrow{\text{吡啶}}$ 紫色或紫蓝色

硫喷妥钠 + 铜吡啶试液 $\xrightarrow{\text{吡啶}}$ 绿色



(一) 巴比妥类药物的一般性质

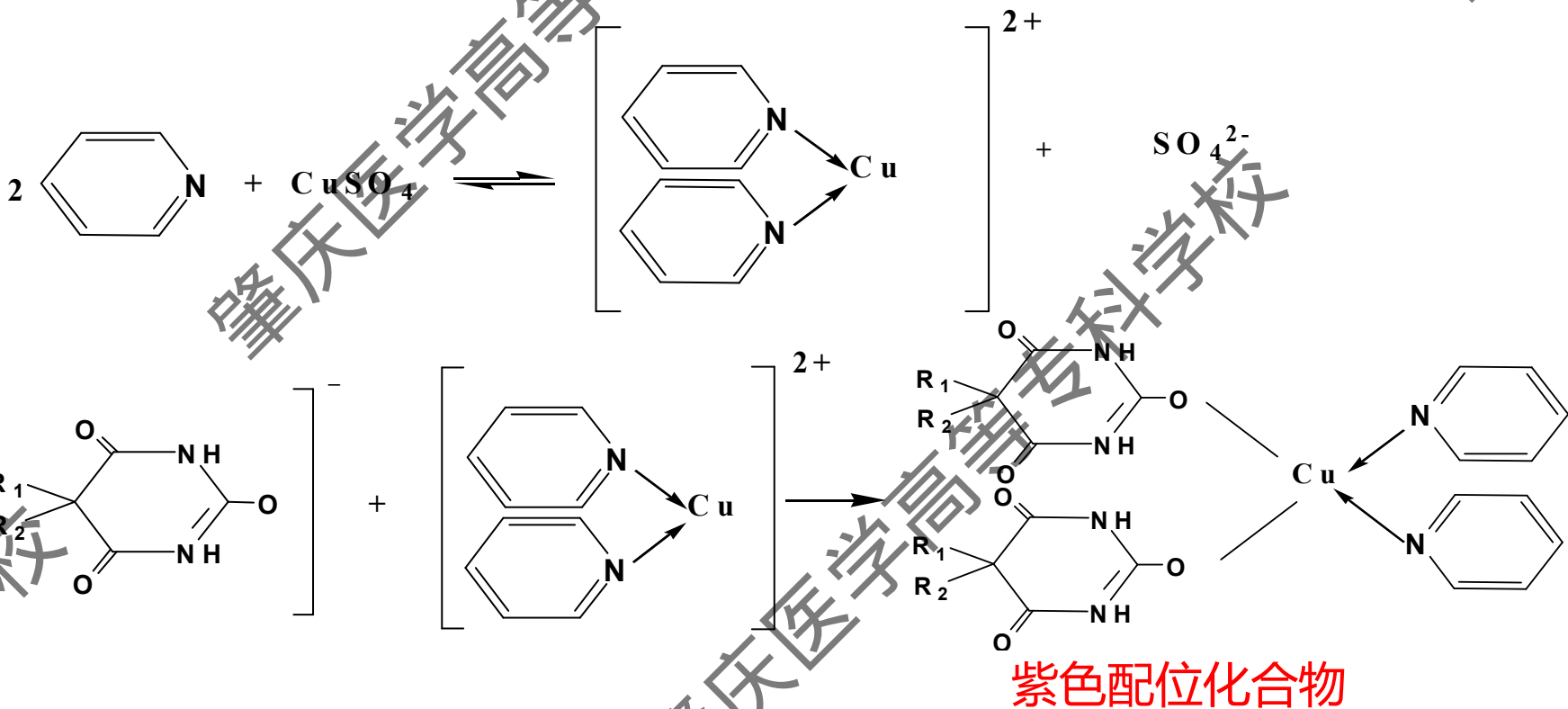
4.2 与铜吡啶试液反应





(一) 巴比妥类药物的一般性质

4.2 与铜吡啶试液反应

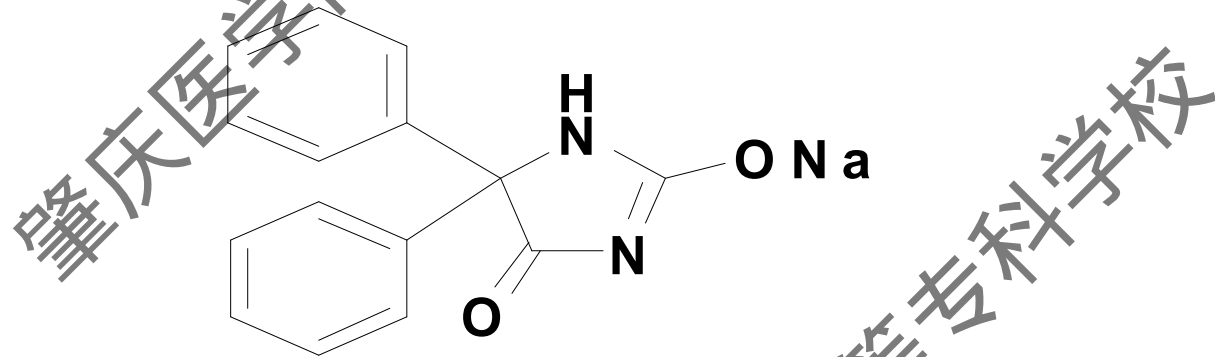


一、酰脲类

(二)、典型药物：苯妥英钠

苯妥英钠

Phenytoin sodium



化学名：5,5-二苯基-2,4-咪唑烷二酮钠盐

又名：大伦丁钠

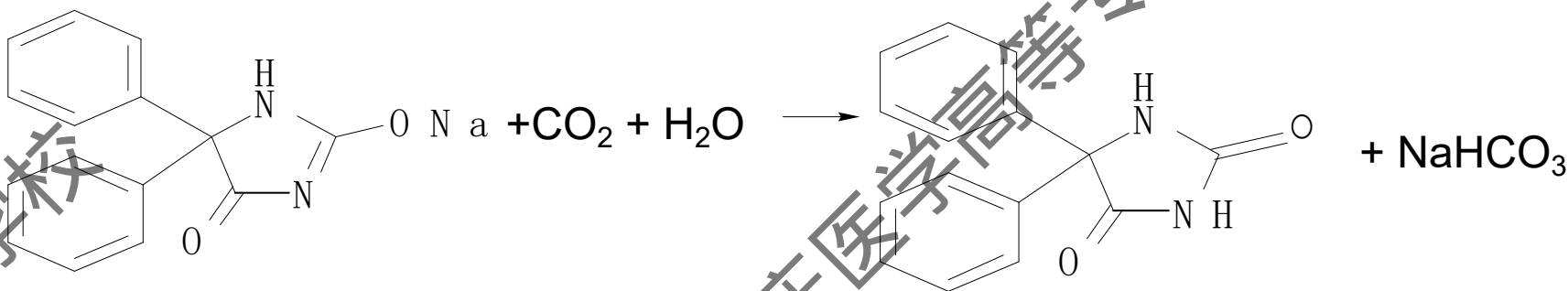
结构类型：乙内酰脲类



(一) 苯妥英钠的性质

1. 钠盐的水解

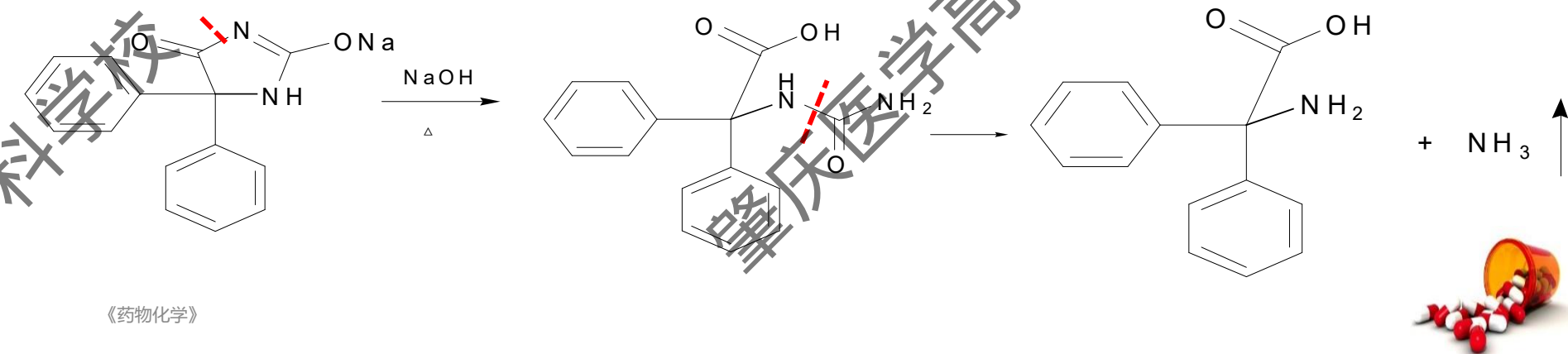
本品水溶液在空气中渐渐吸收 CO_2 ，游离出苯妥英而混浊，应制成粉针供用。在制备注射剂时，应采用新鲜煮沸并放冷的注射用水溶解，以免引起水解。



(一) 苯妥英钠的性质

2. 内酰脲的水解

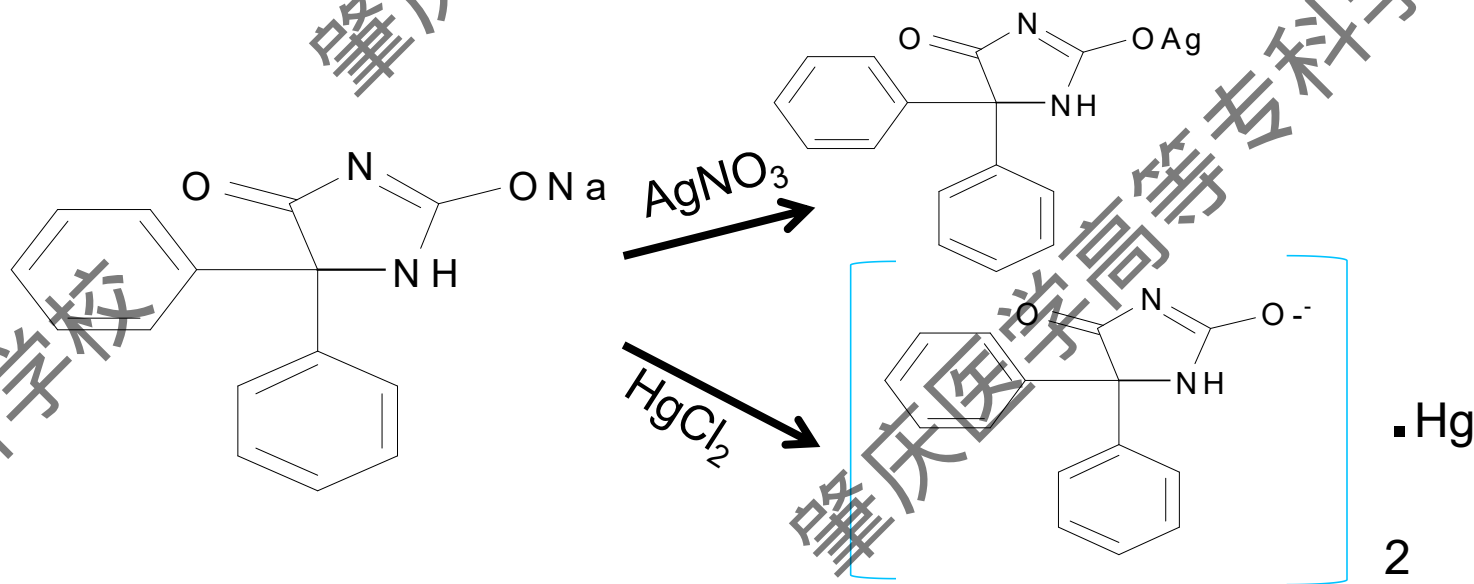
本品分子中具有内酰脲结构，在碱性溶液中受热易水解，可生成二苯基脬基乙酸，最后生成二苯基氨基乙酸，并释放出氨气。



(一) 苯妥英钠的性质

• 3. 银盐或汞盐反应

⑩ 本品水溶液遇氯化汞(或硝酸银)则生成白色的银盐沉淀，沉淀不溶于氨水。（区别巴比妥）



(一) 苯妥英钠的性质

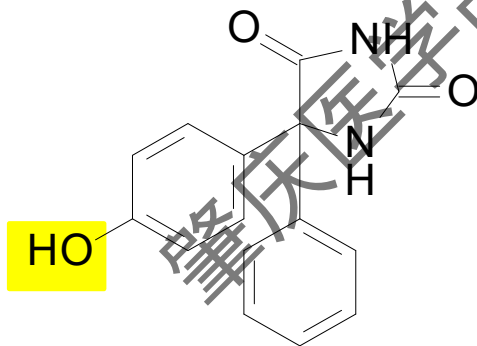
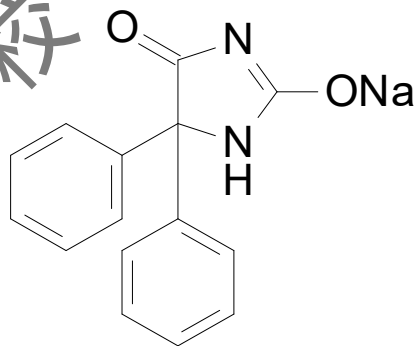
4.本品与吡啶-硫酸铜试液作用显蓝色。

5.钠离子的焰色反应。



(二) 苯妥英钠的体内代谢

- 主要被**肝微粒体酶**代谢；
- 具有“饱和代谢动力学”的特点
 - 如果用量过大或短小时内反复用药，可使代谢酶饱和，代谢将显著减慢，并易产生毒性反应
- 约20%以原形由尿排出
- 主要代谢产物为**无活性**的5-(4-羟苯)-5-苯乙内酰脲
 - 与**葡萄糖醛酸**结合排出体外



葡萄糖醛酸结合物



(三) 苯妥英钠的用途与贮存

临床作为癫痫大发作和局限性发作的首选，对小发作，不仅无效，反而会诱发增加发作次数。其它用途如治疗三叉神经痛也有较好的疗效。

贮存：遮光，密封（口服）或严封（注射）保存。

作业：苯妥英钠的合成。



二、二苯并氮杂草类

二苯并氮杂草类又称亚胺基芪类

卡马西平 Carbamazepine

1974年美国FDA批准

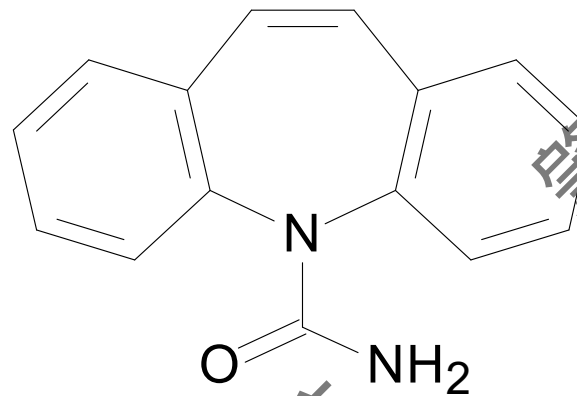
➤ 结构与命名

5*H*-二苯并 [*b*, *f*] 氮杂草-5-甲酰胺

➤ 结构特点

2个苯环与氮杂环骈合而成的二苯并氮杂草类化合物

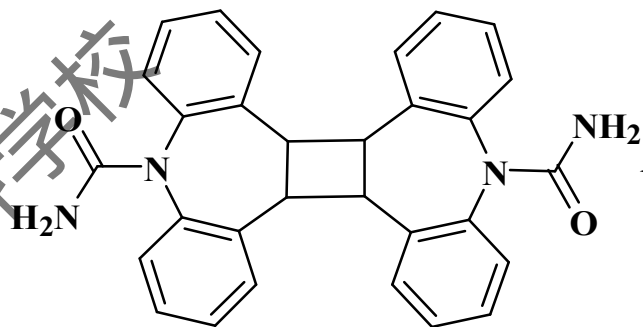
二个苯环通过**烯键**相连形成共轭体系
具有尿素的结构



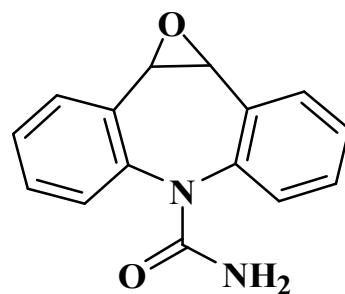
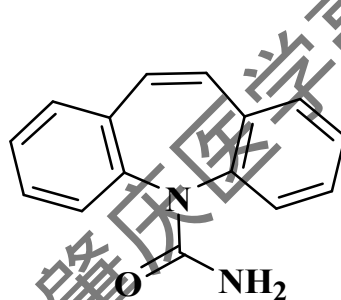
二、二苯并氮杂草类

➤ 1.稳定性

- 本品在干燥和室温下较稳定。片剂吸潮后药效降至原来的1/3，原因可能是生成本品的**二水合物**，使片剂表面硬化，影响崩解和吸收。
- 本品长时间光照后，发生聚合反应，部分生成**二聚体和10,11-环氧化物**，片剂表面由白色变橙色，故需避光保存。



二聚体



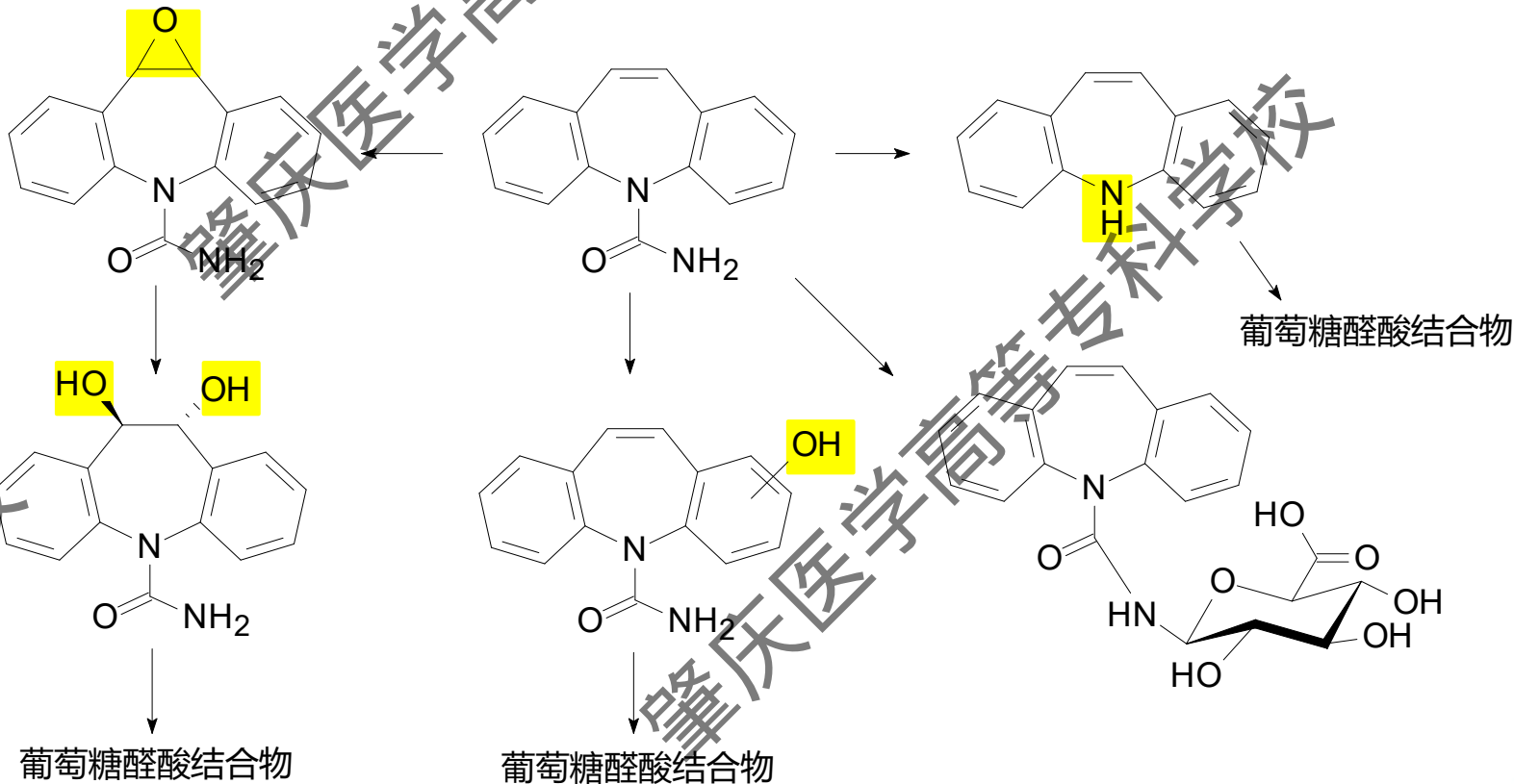
10,11-环氧卡马西平



二、二苯并氮杂草类

➤ 2.体内代谢

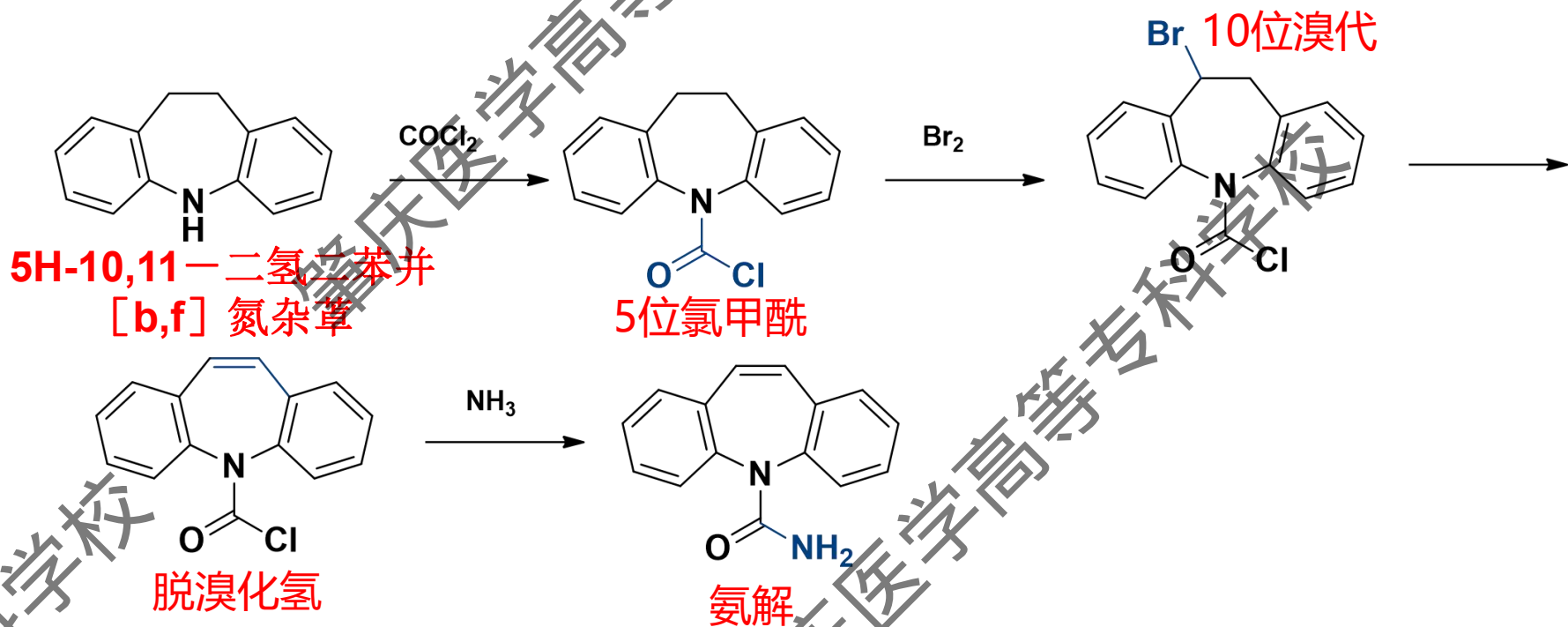
- 初级代谢物Carbamazepine的10, 11位环氧化物也具有抗癫痫活性。





二、二苯并氮杂草类

➤ 3. 卡马西平的合成



二、二苯并氮杂草类

➤ 4.临床应用

➤ 从胃肠道吸收

由于水溶性差，故吸收较慢且不规则。

用于治疗癫痫大发作和综合性局灶性发作，对失神发作无效。

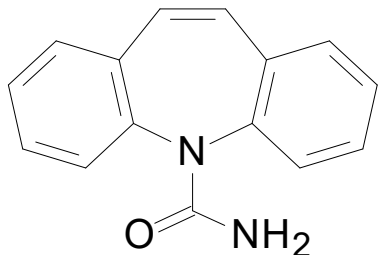
作用机理与**Phenytoin Sodium**相似。



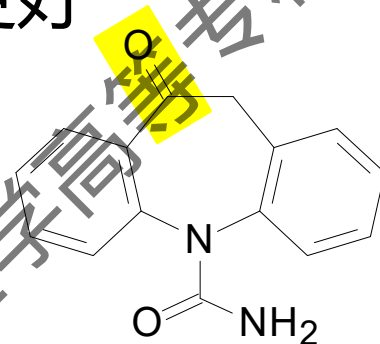
二、二苯并氮杂草类

➤ 相关药物：

- 10位引入羰基，得到Oxcarbozepine（前药），代谢为10,11-二氢-10-羟基卡马西平起效。
- Oxcarbozepine的耐受性更好



卡马西平
Carbamazepine

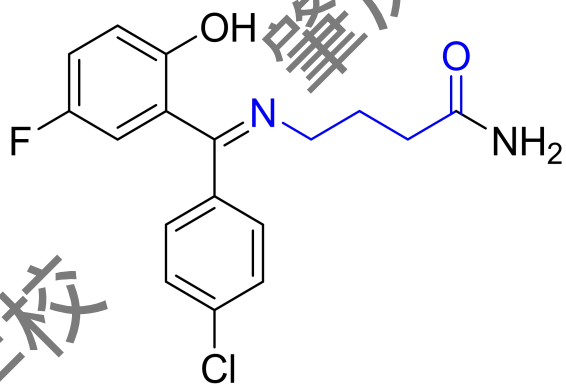


奥卡西平
Oxcarbozepine

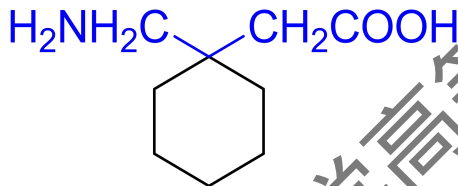


三、GABA类似物

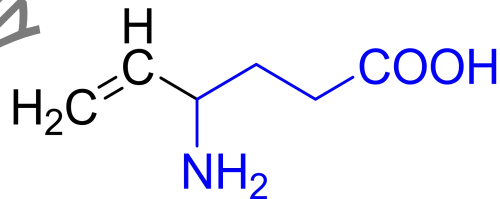
- **GABA**是哺乳动物中枢神经系统的抑制性递质，通过和GABA受体作用降低脑部的兴奋性。
- 从GABA的结构出发设计而成的与GABA神经能有关的药物。



普洛加胺
progabide



加巴喷丁
gabapentin

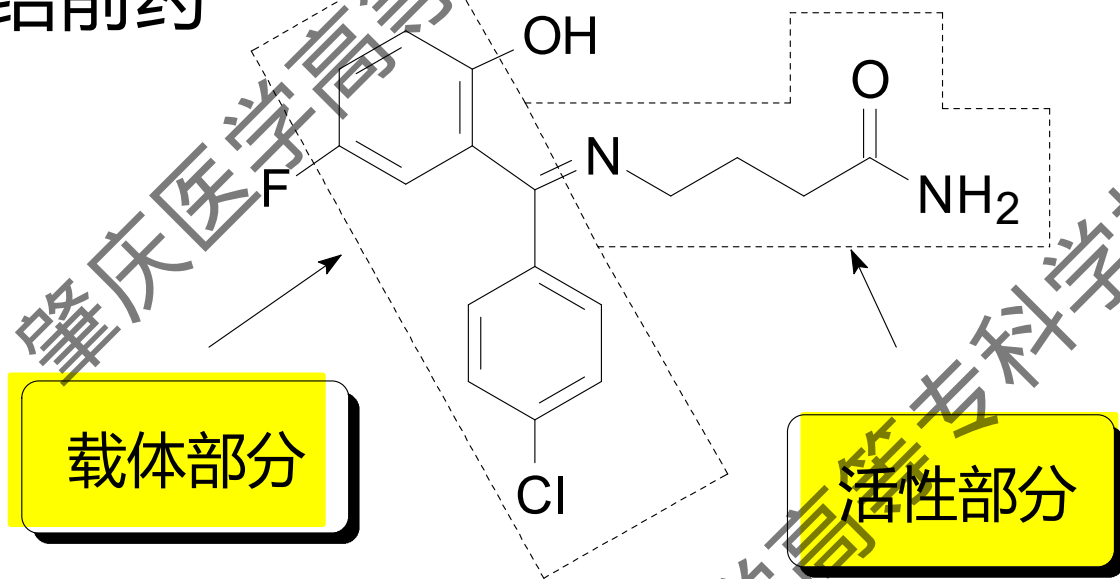


氨己烯酸
vigabatrin

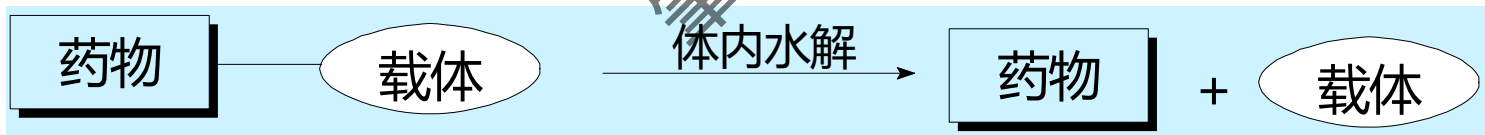


三、GABA类似物

典型药物：普洛加胺 (progabide) 的结构特点：
载体联结前药



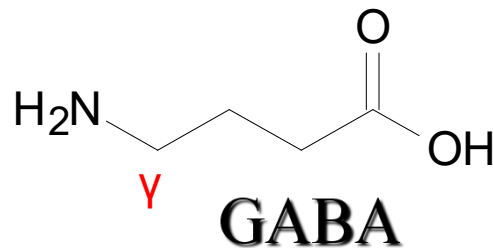
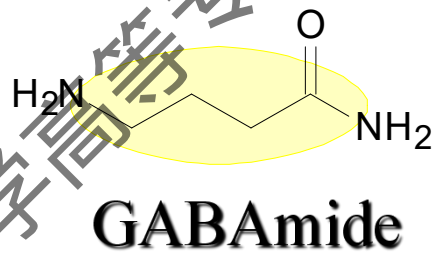
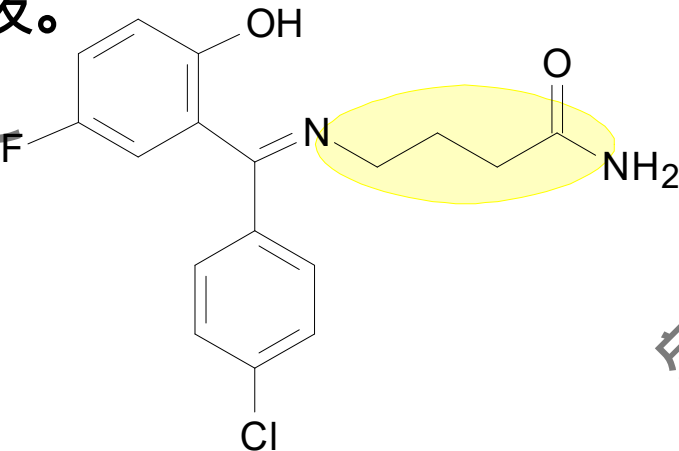
由一个活性药物（原药）和一个可被酶除去的载体部分联结的前药。



三、GABA类似物

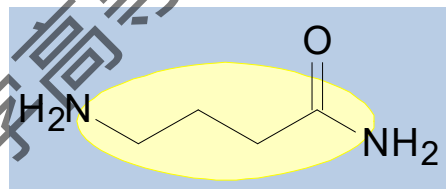
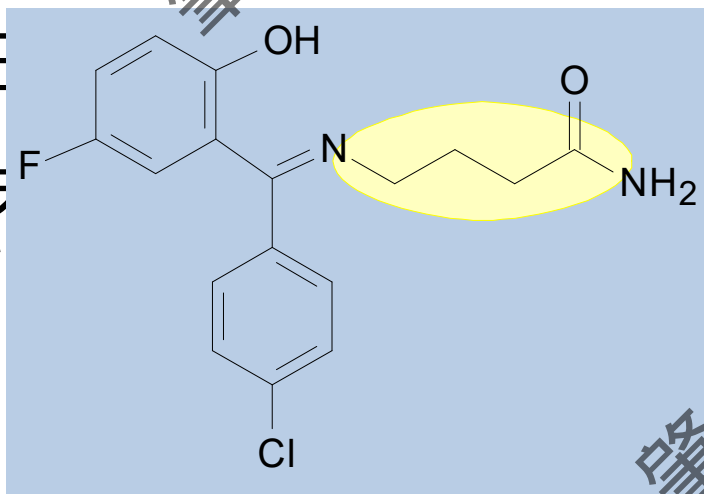
- **前药的特点：**是 γ -氨基丁酰胺的前药。
- 二苯甲叉基使药物极性减少，更易进入脑内；
- **体内代谢：**代谢成有活性的相应酸（PGA），最后分解形成二苯甲酮， γ -氨基丁酰胺及 γ -氨基丁酰

酸。



三、GABA类似物

- 典型药物：普洛加胺
- 又名：卤加比
- 二苯亚甲基使药物极性减少，更易进入脑内；
- 在体内被代谢成氨基丁酰胺及进一



GABA

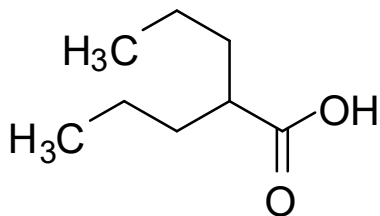


三、GABA类似物

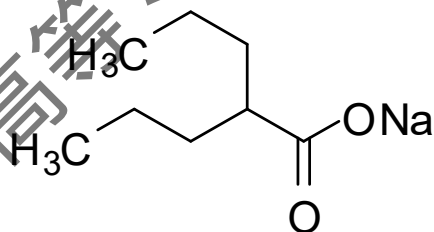
- 临床应用：
- GABA受体激动剂。
- 对癫痫、痉挛状态和运动失调均有良好的治疗效果。
- 口服吸收迅速，有肝脏首过效应。



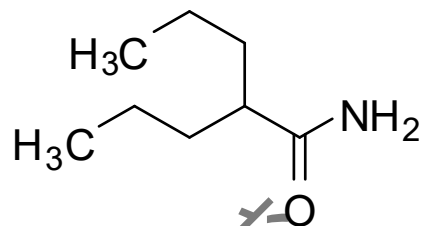
四、脂肪酸类及其他类



丙戊酸



丙戊酸钠



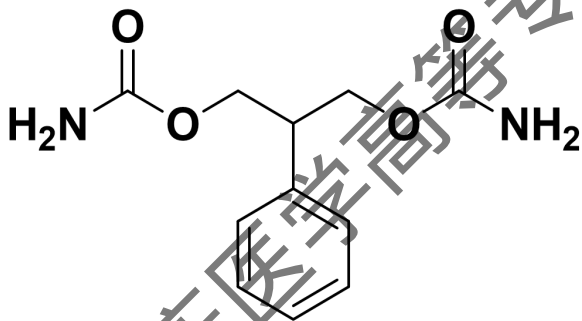
丙戊酰胺

- 作用机制不明，可能是直接增加了脑内抑制性递质GABA的浓度，减少线粒体的氧化磷酸化，间接增加脑内GABA的浓度。

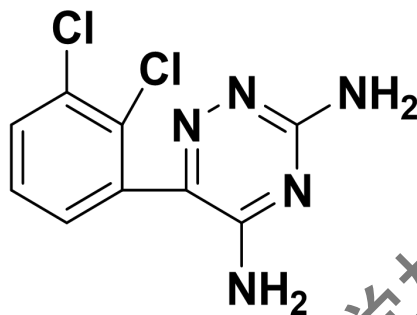




四、脂肪酸類及其他類



非尔氨酯
felbamate



拉莫三嗪
lamotrigine





隨身課堂

《药物化学》

抗癫痫药

敬请关注下一节内容

抗精神病药

