

ỦY BAN NHÂN DÂN TỈNH BẠC LIÊU

TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ



GIÁO TRÌNH HÓA DƯỢC

Ngành: Dược sĩ

Trình độ đào tạo: Cao đẳng Dược (hệ Liên thông)

*Ban hành kèm theo Quyết định số: 63E/QĐ-CDYT ngày 26 tháng 03 năm 2020
của Hiệu trưởng trường CDYT Bạc Liêu*

Bạc Liêu, năm 2020

TUYÊN BỐ BẢN QUYỀN

Tài liệu này thuộc loại sách giáo trình nên các nguồn thông tin có thể được phép dùng nguyên bản hoặc trích dùng cho các mục đích về đào tạo và tham khảo.

Mọi mục đích khác mang tính lệch lạc hoặc sử dụng với mục đích kinh doanh thiếu lành mạnh sẽ bị nghiêm cấm.

LỜI GIỚI THIỆU

Giáo trình được biên soạn bởi các giảng viên của nhà trường, biên soạn dựa trên sự tham khảo sách giáo khoa, các tài liệu của BYT, các kiến thức liên quan về hóa dược trong chương trình này, cấu tạo các chương gần tương ứng với các chương trình sẽ giảng dạy ở chương trình đại học nhưng rút gọn và chỉ đưa những kiến thức phục vụ cho mục tiêu đào tạo Dược sĩ Cao đẳng và giáo trình được thẩm định bởi hội đồng chuyên môn để làm tài liệu giảng dạy và học tập trong giai đoạn hiện nay

Các tài liệu tham khảo sẽ được giảng viên giới thiệu thêm trong giờ lên lớp

Việc biên soạn sẽ có nhiều thiếu sót, rất mong sự thông cảm và đóng góp thêm của đọc giả

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn

Bạc Liêu, ngày 26 tháng 3 năm 2020

CHỦ BIÊN

DS. Lâm Vương Hiểu Yên

Tham gia biên soạn:

1. DS. Lê Minh Tuấn
2. DS. Lâm Vương Hiểu Yên

MỤC LỤC

PHẦN 1: LÝ THUYẾT.....	1
BÀI 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ HÓA DƯỢC.....	2
BÀI 2: THUỐC TÁC DỤNG LÊN MÁU VÀ HỆ TẠO MÁU.....	10
BÀI 3: THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ TIÊU HÓA.....	22
BÀI 4: KHÁNG SINH - KHÁNG NẤM.....	36
BÀI 5: THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT, CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID.....	85
BÀI 6: THUỐC KHÁNG HISTAMIN H ₁	92
BÀI 7: VITAMIN VÀ KHOÁNG CHẤT.....	102
PHẦN 2: THỰC HÀNH.....	124
BÀI 1: TỔNG HỢP ACID BENZOIC.....	125
BÀI 2: KIỂM ĐỊNH ACID BENZOIC.....	126
BÀI 3: TỔNG HỢP ASPIRIN.....	128
BÀI 4: KIỂM ĐỊNH ASPIRIN.....	129
BÀI 5: TỔNG HỢP SULFACETAMID.....	131
BÀI 6: KIỂM ĐỊNH SULFANILAMID.....	132
BÀI 7: ĐỊNH TÍNH CÁC CYCLIN, PENICILLIN, CHLORAMPHENICOL, STREPTOMYCIN SULFAT, VITAMIN B ₁ , B ₆	135

Tên môn học: HÓA DƯỢC

Mã môn học: D.LT.10

Vị trí, tính chất môn học, vai trò:

- Vị trí: Môn học Hóa Dược được thực hiện sau khi học viên học xong môn học Hóa hữu cơ
- Tính chất: Môn học Hóa Dược thuộc nhóm kiến thức chuyên ngành, cung cấp cho học viên: những kiến thức cơ bản về tổng hợp hóa Dược, mối liên quan cấu trúc với tính chất hóa lý và tác dụng; phương pháp tổng hợp, phương pháp kiểm nghiệm và áp dụng điều trị của nguyên liệu hóa Dược

II. Mục tiêu môn học:

1. Kiến thức:

- 1.1. Trình bày được nội dung cơ bản của ngành Hóa Dược trong ngành Dược Việt Nam.
- 1.2. Trình bày được đặc điểm về cấu trúc hoá học, sự liên quan giữa cấu trúc và tính chất, giữa cấu trúc và tác dụng.
- 1.3. Trình bày được tính chất lý hóa, phương pháp tổng hợp và phương pháp kiểm nghiệm của nguyên liệu dược dụng và thuốc thành phẩm.
- 1.4. Trình bày được các nguyên tắc tổng hợp một số loại thuốc thông thường.

2. Kỹ năng:

- 2.1. Nhận diện được cấu trúc hóa học của các thuốc chính và thuốc thông dụng, vẽ được các nhóm cấu trúc cơ bản.
- 2.2. Vận dụng đúng tính chất lý hóa trong việc bảo quản thuốc.
- 2.3. Vận dụng được tác dụng dược lực của các thuốc thông thường trong trị liệu.
- 2.4. Tổng hợp được một số thuốc đạt tiêu chuẩn dược dụng.
- 2.5. Kiểm nghiệm được một số thuốc đã tổng hợp.

3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm:

Có khả năng làm việc độc lập hoặc theo nhóm trong những điều kiện thay đổi. Chịu trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm hướng dẫn tối thiểu, giám sát, đánh giá đối với nhóm thực hiện những yêu cầu được giao.

PHẦN 1: LÝ THUYẾT

BÀI 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ HÓA DƯỢC

MỤC TIÊU

Kiến thức

1. Trình bày được lịch sử phát triển hóa Dược và đặc điểm của ngành công nghiệp hóa Dược.
2. Kể được các nguồn nguyên liệu cho công nghiệp hóa Dược và những phương pháp chung kinh điển dùng trong thực nghiệm điều chế thuốc
3. Trình bày được các yếu tố quan trọng trong cấu trúc phân tử ảnh hưởng đến tác dụng sinh học của hoạt chất, giúp cho nhà nghiên cứu tạo thuốc mới
4. Kể được các nội dung cần khảo sát khi nghiên cứu về 1 sản phẩm hay nguyên liệu hóa Dược

Thái độ

1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

1. GIỚI THIỆU VỀ MÔN HỌC:

1.1. Mục tiêu chung:

1. Những phương hướng cơ bản và triển vọng phát triển của Hóa dược trong nhiệm vụ điều chế và nghiên cứu chất làm thuốc, góp phần đảm bảo chất lượng và hướng dẫn sử dụng thuốc.
2. Nhận diện được cấu trúc những thuốc chính, thuốc thông dụng. Vẽ được cấu trúc một số nhóm cơ bản. Trình bày được sự liên quan giữa cấu trúc và tính chất, giữa cấu trúc và tác dụng, những tính chất lý hóa quan trọng, qua đó vận dụng những kiến thức trên trong việc điều chế, kiểm nghiệm, bảo quản và đặc biệt là áp dụng trị liệu của các thuốc thông thường.
3. Thực hành tổng hợp hoặc tổng hợp được một số mẫu thuốc đạt tiêu chuẩn dược dụng. Kiểm nghiệm được các mẫu thuốc đã tổng hợp và một số chế phẩm dược dụng khác theo những tiêu chuẩn dược điển. Qua đó góp phần rèn luyện tay nghề và rèn luyện tác phong khoa học, thận trọng, chính xác trong nghề nghiệp

1.2. Đối tượng và nội dung môn học:

1.2.1. Đối tượng:

Nghiên cứu các hóa dược phẩm

1.2.2. Nhiệm vụ

1. Điều chế và nghiên cứu các chất làm thuốc
2. Kiểm nghiệm và tiêu chuẩn hóa thuốc mới (nguyên liệu làm thuốc)
3. Hướng dẫn sử dụng thuốc

1.2.3. Nội dung môn học: Học theo giáo trình và tài liệu, sách Hóa dược 1 và 2

1.2.4. Quan hệ giữa hóa dược và các môn khoa học khác:

Hóa dược là môn học nghiệp vụ dược. Các môn cơ sở của Hóa dược là Vô cơ, hữu cơ, Hóa lý, Hóa phân tích, Vi sinh, sinh hóa, bệnh học

Hóa dược là một trong các môn cốt lõi (theo sự phân loại của Bộ GD-ĐT). Đây là môn cơ sở cho các môn nghiệp vụ khác như Bào chế, Kiểm nghiệm...

2. VÀI NÉT VỀ LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN VÀ NGÀNH CÔNG NGHIỆP HÓA DƯỢC

2.1. Lịch sử phát triển:

- Ngay từ thời trung cổ: việc nghiên cứu thuốc đã mang tính chất của một ngành khoa học
- Thế kỷ VII – XII: Các nhà luyện đan (Alchemist) tìm được một số thuốc vô cơ trị bệnh (Hg, As)
- Thế kỷ XV-XVII: xây dựng học thuyết về y hóa học (Paraxels 1533 – 1541)
- Thế kỷ XIX: Phát triển thông thương đông tây. Nhiều dược liệu quý được chuyên từ châu Mỹ qua Châu Âu... Những công trình nghiên cứu chiết hoạt chất tinh khiết hóa học... Nghiên cứu sự liên quan cấu trúc tác dụng, đã dẫn đến việc nghiên cứu và tổng hợp thuốc và các dẫn chất thay thế.

Có thể nói môn Hóa dược tổng hợp thực sự có thể coi như bắt đầu vào cuối TK XIX...Mà giai đoạn đầu được đặc trưng bằng những công trình nghiên cứu điều chế các chất giảm đau gây ngủ và gây tê.

Bước tiến bộ nhảy vọt của Hóa dược về những thành tựu thuốc tổng hợp là sau khi xác định được cấu trúc của các Alkaloid. Khởi đầu là nghiên cứu tổng hợp các chất giống alkaloid thiên nhiên tách được. Về sau người ta nhận thấy nhiều chất tổng hợp có cấu trúc đơn giản hơn nhiều so với các chất tự nhiên tương ứng, nhưng vẫn có tác dụng tương tự, có khi còn mạnh hơn và ít tác dụng phụ hơn. Từ đó đã nghiên cứu tạo ra hàng loạt thuốc mới, thường là có cấu trúc đơn giản hơn chất mẫu trong thiên nhiên.

2.2. Vài nét về quá trình phát triển Công nghiệp hóa dược (CNHD)

- Cuối TK XIX – Đầu TK XX: Ngành tổng hợp hữu cơ phát triển phát minh ra phản ứng nitro hóa benzen tạo nitrobenzen, khử hóa tạo anilin, sulfamid, thuốc hạ nhiệt dẫn chất anilin (acetanilid → phenacetin → paracetamol)
- Thế chiến I: CNHD phát triển rất nhanh ở Đức (do nhu cầu chiến tranh, thay thế sản phẩm thiên nhiên bằng tổng hợp)
- Trong và sau thế chiến II: CNHD phát triển mạnh ở Mỹ (từ 1937 – 1960 tăng 9 lần)

2.2.1. Nguyên nhân của việc tăng tốc độ phát triển CNHD

- Thuốc là nhu cầu không thể thiếu trong cuộc sống
- Thiên nhiên không đủ đáp ứng
- Tổng hợp chủ động, dễ đổi mới
- Nguồn nguyên liệu trung gian phong phú
- Kỹ nghệ hóa dầu, khí đốt, than gỗ
- Dược liệu, khoáng chất
- Phương pháp tổng hợp mới: ngắn, tiết kiệm nguyên liệu, hạ giá thành
- Tiếp thu nhiều thành tựu khoa học và các tiến bộ kỹ thuật (thiết bị sản xuất mang tính vạn năng → sản xuất luôn đổi mới)
- Lợi nhuận của sản xuất thuốc là một yếu tố quan trọng kích thích tốc độ phát triển của sản xuất hóa dược

Thuốc là một hàng vô giá (vì sức khỏe, tính mạng con người)

Đầu tư nghiên cứu lớn (10-20% doanh số) để tạo thuốc mới → độc quyền sản xuất phân phối sẽ tạo ra lợi nhuận lớn, siêu lợi nhuận

2.3. Nguồn nguyên liệu cho công nghiệp hóa dược

Nguồn nguyên liệu phong phú, đa dạng cho công nghiệp hóa dược

2.3.1. Các khoáng sản:

Kim loại và phi kim: nguyên liệu điều chế cho các hợp chất vô cơ. Ví dụ:

- Nước Ót → muối Canxi, Magie, Kali, Bromide, Iodid...
- Rong biển → iod, agar, anginat...
- Cát → các silicat → thủy tinh
- Quặng mỏ: Barytin điều chế BaSO₄, Pyrolusit → KMnO₄, thạch cao → CaCO₃, MgCO₃, đất sét trắng → Kaolin → Phèn nhôm

2.3.2. Nguyên liệu động vật:

- Phủ tạng động vật (dư phẩm của lò mổ). Ví dụ có thể sản xuất Pancreatin, Insulin (từ tụy), Pepsin (từ màng bao tử), Heparin, acid mật, muối mật
- Sinh vật biển: Prostaglandin từ san hô sừng và san hô mềm

2.3.3. Nguyên liệu thực vật:

- Dược liệu chứa alkaloid: papaverin (morpine, codein...), solanaceae
- Cà úc (dioscorea) chiết diogenin để sản xuất một số steroid
- Long não chiết Camphor

2.3.4. Nguyên liệu hóa chất: nguồn nguyên liệu quan trọng nhất của công nghiệp hóa dược

Phần lớn từ CN hóa dầu, hóa than, hóa gỗ

- Chung cất than cốc thu được:
 - + Các khí cơ bản: H₂, CH₄, C₂H₂...
 - + Các nguyên liệu dầu cho tổng hợp hữu cơ: picolin điều chế INH
- Chung cất gỗ, thu được:
 - + Các khí cơ bản
 - + Dung môi hữu cơ: MeOH, AcOMe, aceton...
 - + Các acid hữu cơ: AcOH, HCOOH, acid propionic, acid buriac...
- Cracking dầu mỏ, khí đốt
 - + Dầu mỏ thô cất phân đoạn
 - + Phân hủy riêng phần

2.4. Vài nét về ngành hóa dược ở VN

- Trước CMT8: nhập từ Pháp
- Kháng chiến chín năm: đặt nền móng cho CNHD: Lập xưởng quân Dược (1948-1949), Dân Dược, Dân Y Nam bộ. Đã bắt đầu sản xuất thuốc ở quy mô nhỏ, phục vụ nhu cầu chiến thương như tổng hợp ether mê, cloroform mê, calci chloride...
- Sau năm 1954: Thành lập xí nghiệp Hóa dược – Thủy tinh Hà Nội. Ngoài các hóa chất sản xuất trong kháng chiến, còn sản xuất các muối vô cơ. Tổng hợp Phtalyl- sulfathiazole
- Năm 1960 (Đại hội Đảng lần III), đề ra mục tiêu chuẩn bị xây dựng nhà máy kháng sinh và tăng cường sản xuất Hóa Dược. Do chiến tranh, việc thực hiện chỉ làm được khâu đào tạo CB, nghiên cứu giữ giống, chuẩn bị địa điểm, ký kết hợp tác.
- Sau năm 1975: Sản xuất hóa dược tăng tiến chậm chỉ có một số sản xuất nhỏ. Đặc biệt quan tâm trở lại vấn đề kháng sinh, cụ thể là:
 - + Tích cực chuẩn bị phân xưởng kháng sinh 5 tấn
 - + Chuẩn bị đồ án cho nhà máy kháng sinh 200 tấn
 - + Hợp tác sản xuất một số kháng sinh bán tổng hợp
 - + Đặt nền móng cho công nghệ sinh học trong tương lai

Nguyên nhân chậm phát triển công nghiệp Hóa dược

Chưa có công nghiệp hóa chất cơ bản (nguyên liệu cho ngành công nghiệp hóa dược)

Chưa có đầu tư thỏa đáng (sản xuất nhỏ, không đầu tư chiều sâu, ít lợi nhuận thua lỗ, do đó không kích thích nhà sản xuất).

3. NHỮNG PHƯƠNG HƯỚNG CHÍNH VÀ TRIỂN VỌNG TẠO RA THUỐC CHỮA BỆNH:

Mục đích của hóa trị liệu là phát minh các thuốc mới và xây dựng những công thức trị liệu. Quá trình trị liệu gồm hai giai đoạn: Phát minh và phát triển

Tiền đề để tạo ra một sản phẩm mới là những khái niệm được tích lũy về:

- Lý thuyết và thực nghiệm
- Môi liên quan giữa cấu trúc và đặc tính lý hóa
- Môi liên quan giữa cấu trúc và hoạt tính dược lực của các hợp chất hóa học

Việc xác định mối quan hệ cấu trúc hóa học và tác dụng của một chất trên cơ thể có một ý nghĩa to lớn, không những trên phương diện sinh học mà còn cho phép tổng hợp có định hướng những thuốc có tác dụng dược lý như mong muốn. Vì vậy các phương pháp định lượng nghiên cứu mối liên quan cấu trúc tác dụng (QSAR) ra đời và phát triển từ thập niên 80 của thế kỷ XX, có ứng dụng quan trọng trong nghiên cứu tạo thuốc mới

3.1. Nghiên cứu sự liên quan giữa cấu trúc và tác dụng sinh học

3.1.1. Cơ sở lý thuyết nghiên cứu mối liên quan cấu trúc phân tử và tác dụng sinh vật

Một trong những nhiệm vụ chính của môn Hóa dược – hóa trị liệu là xác định mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của thuốc. Mối liên quan này là một tiêu chuẩn để sắp xếp, tổng quát hóa và để xác định phương hướng tổng hợp thuốc, nhằm điều chế ra những phân tử mới có hoạt tính sinh học. Đây là vấn đề phức tạp, cần có sự hợp tác của các nhà hóa học cũng như sinh học và bào chế học.

3.1.1.1. Tác dụng sinh học:

Vấn đề mối quan hệ “Cấu trúc hóa học và hoạt tính sinh học” là một vấn đề phức tạp nhất trong lĩnh vực sinh học. Ngày nay ta biết, tác dụng sinh học của một dạng thuốc là kết quả tương tác giữa phân tử chất đó và các phân tử lớn của hấp thụ cảm sinh học. Quá trình tương tác giữa hoạt chất và thụ thể sinh học sẽ gây ra đáp ứng sinh học, gọi là tác dụng hay hiệu quả, mức độ hiệu quả gọi là hoạt lực. Tác dụng của hoạt chất trên cơ thể sinh vật liên quan đến tác dụng dược động – pharmacodynamic effect (sự thay đổi trạng thái của cơ thể)

Vì vậy, việc nghiên cứu mối quan hệ giữa cấu trúc hóa học và tác dụng sinh học đòi hỏi giải thích hiệu lực của các chất có tác dụng sinh học trên cơ sở sự tương tác của các phân tử này. Do đó cần có sự phối hợp giữa nhiều ngành khoa học, đặc biệt là hóa dược học, sinh dược học, dược động học và dược lực học phân tử

Tác dụng dược động: (DDH)- Số phận của thuốc trong cơ thể

Khi đưa một chất thuốc vào cơ thể, thuốc phải trải qua một quá trình dược động học. Gọi tắt là A.D.M.E đó là Hấp thu (Absorption), Phân bố (Distribution), chuyển hóa (Metabolism), thải trừ (Elimination).

Hấp thu là quá trình vận chuyển dược chất từ nơi dùng tới tuần hoàn chung qua các màng sinh học. Để được hấp thu dược chất phải hòa tan trong dịch sinh học trước khi qua màng

Phân bố: Sau khi đã hấp thu vào máu, thuốc được vận chuyển đến các cơ quan, bộ phận trong cơ thể - tại đây chỉ có phân chất ở dạng tự do (không liên kết với protein huyết tương) mới đi qua được mao mạch và được chuyển từ máu qua tổ chức bị bệnh. Khi lượng thuốc trong tổ chức đạt tới một giới hạn nhất định thì sẽ gây được tác dụng điều trị.

Chuyển hóa: Khi vào cơ thể, thuốc bị tác động của các hệ men và trải qua một loạt các phản ứng chuyển hóa (oxy hóa, thủy phân, liên kết...) làm thay đổi tính chất lý hóa (phân tử nhỏ hơn, dễ tan trong nước hơn...) để dễ đào thải

Thải trừ: Sau khi chuyển hóa thành các phân tử dễ tan, thuốc được đào thải ra ngoài dưới dạng chuyển hóa, qua đường tiêu, phân, mồ hôi, hô hấp...

Hấp thu và thải trừ là hai quá trình song song để tránh thuốc bị tích lũy trong cơ thể. Khi có rối loạn cơ quan chuyển hóa (gan) hay thải trừ (thận), thuốc dễ tích gầy ngộ độc.

Tác động qua lại giữa thuốc và cơ thể rất phức tạp. Sự hiểu biết về số phận của thuốc trong cơ thể cho đến nay vẫn chưa thay đầy đủ. Trong thực tế ít khi thuốc được đưa vào cơ thể dưới dạng dược chất đơn thuần, mà thường được bào chế dưới dạng thích hợp. Do tác động qua lại giữa thuốc và cơ thể càng phức tạp hơn.

Tác dụng dược lực và dược học phân tử:

Dược lực học nghiên cứu tác dụng của thuốc đối với cơ thể

- Tác dụng có thể đó là tác dụng mong muốn (tác dụng chính, đáp ứng mục tiêu điều trị) gọi là tác dụng trị liệu (Therapeutic effect). Hoặc có thể là tác dụng không mong muốn, gồm các tác dụng phụ và có thể có tác dụng có hại

- Tác dụng có thể xảy ra khi 2 hay nhiều hoạt chất tác dụng đồng thời trên một cơ thể gọi là tương tác. Các tương tác xảy ra theo nhiều kiểu, có thể là hợp đồng hay đối kháng

Hiệp đồng tăng cường

Hiệp đồng cộng

Tác dụng đối kháng

Dược lực học hiện đại được gọi là dược lực học phân tử, coi phân tử là một đơn vị cơ bản khi giải thích hiệu lực của các chất có tác dụng sinh học. Dược lực học phân tử diễn đạt tác dụng sinh học trên cơ sở tương tác giữa thuốc và các phân tử đặc hiệu, phức phân tử hay một phần của chúng, đặc trưng cho chất nền hoạt động gọi là “chất thụ cảm đặc hiệu” hay chất thụ cảm. Thông thường chất thụ cảm của thuốc là những cao phân tử sinh học có bản chất như protein như enzym, protein, acid nucleic và màng tế bào.

Theo thuyết các chất thụ cảm, sự tương tác giữa các chất có tác dụng sinh học và chất thụ cảm phụ thuộc vào:

- Ái lực hóa học của phân tử hoạt chất và chất thụ cảm

- Sự sắp xếp thuận lợi nhất (như chìa khóa và ổ khóa)

- Sự thích hợp bao gồm các ý nghĩa về: kích thước, hình thể phân tử, bản chất và vị trí

nhóm tác dụng trong phân tử hoạt chất. Khả năng phản ứng, cấu trúc và hoạt tính chất thụ cảm

Kết quả của tác dụng đối với các chất có tác dụng sinh học là hiệu lực, có thể đo lường được.

Trong phần lớn các chất đa hiệu lực, thường có một vài tác dụng chính mong muốn, còn lại những tác dụng phụ không mong muốn

Sinh dược học:

Khi đưa một dạng thuốc vào cơ thể, muốn gây được đáp ứng lâm sàng, dược chất phải được giải phóng ra khỏi dạng bào chế và phải được hòa tan tại vùng hấp thu.

Quá trình tương tác giữa dạng thuốc và cơ thể để giải phóng dược chất gây tác dụng điều trị gọi là quá trình sinh dược học

Wagner một trong những người xây dựng nên môn sinh dược học lý thuyết hiện đại đưa ra định nghĩa “Sinh dược học nghiên cứu ảnh hưởng của công thức các dạng bào chế tới tác dụng điều trị.

Hay có thể định nghĩa đó là môn học nghiên cứu mối liên quan giữa hóa tính của một loại hoạt

chất hay của một dạng bào chế và hiệu lực sinh học, được nhận xét qua việc sử dụng thuốc dưới các dạng bào chế khác nhau”

Quá trình sinh học (gọi tắt là LDA) bao gồm các giai đoạn: Giải phóng (Liberation), Hòa tan (Dissolution), Hấp thu (Absorption)

Trong thực tế, khi đưa một dạng thuốc vào cơ thể sẽ có 2 loại yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả trị liệu của thuốc:

Các yếu tố dược học: thuộc phạm vi kỹ thuật bào chế như tính chất lý hóa của dược chất, công thức bào chế, kỹ thuật bào chế, điều kiện bao gói, bảo quản...

Các yếu tố sinh học: thuộc phạm vi người dùng như đường đưa thuốc vào cơ thể, nơi tác động, tình trạng người bệnh (tuổi tác, nam nữ, trọng lượng, nhiệt độ cơ thể, sự dung nạp, dị ứng...) liều lượng, thời gian dùng thuốc, tốc độ thoát thức ăn qua dạ dày...

Quá trình nghiên cứu đã đi đến kết luận: các biệt dược giống nhau, có cùng hàm lượng hoạt chất chưa chắc đã gây cùng hiệu quả điều trị.

3.1.1.2. Cấu trúc phân tử:

Những nhà nghiên cứu hiện đại khi nói về sự tồn tại của quan hệ “Cấu trúc – hoạt tính” thường hiểu “Cấu trúc” là một tổng thể đặc tính vật lý và hóa học do cấu tạo phân tử của hợp chất nghiên cứu. Phân tử của một hoạt chất bao gồm các nguyên tử, các liên kết, khung cơ bản, các nhóm chức...

Như vậy:

- Một phân tử có tác dụng sinh học có thể mang 2 thành phần cấu tạo chính: khung phân tử và nhóm chức (quyết định kiểu tác dụng sinh học)

- Một phân tử có tác dụng sinh học có thể mang hai nhóm chức: nhóm tác dụng và nhóm ảnh hưởng

Nhiều giai đoạn chuyển hóa chịu ảnh hưởng của lý hóa tính của phân tử và phụ thuộc vào đặc điểm cấu trúc. Tuy vậy, ta có thể dự đoán ảnh hưởng của một số nhóm tới cấu trúc một phân tử nhất định.

Cấu trúc hóa học không chỉ là cấu trúc cổ điển dùng để biểu diễn một số chất hữu cơ nhất định. Ngày nay, hiểu cấu trúc hóa học bao gồm: vị trí không gian của các nguyên tử trong phân tử, các mối liên kết giữa chúng và ảnh hưởng các nguyên tử không nối trực tiếp với nhau.

Một hoạt chất muốn gây nên tác dụng cần đạt tới nồng độ nào đó trong ngăn đích, nghĩa là nơi tương tác của thuốc với chất thụ cảm. Sự tương tác giữa chất có hoạt tính sinh học và chất thụ cảm phụ thuộc vào nhiều yếu tố.

Các yếu tố quan trọng trong cấu trúc phân tử ảnh hưởng đến tác dụng của hoạt chất giúp định hướng cho các nhà nghiên cứu.

Các nhóm mang hoạt tính trong các hợp chất.

Trong nhiều loại hợp chất có hoạt tính sinh học, thường có nhóm nguyên tử nhất định không đổi. Các nhóm nguyên tử này hoặc các phân tử nhất định của phân tử được coi là cần thiết cho tác dụng đặc hiệu, được định nghĩa là nhóm mang hoạt tính (nhóm có tác dụng trị liệu)

So sánh công thức cấu tạo của một số hợp chất tự nhiên, có thể nhận thấy chúng có một số nhóm chung.

Bản chất các gốc có nhóm mang hoạt tính

Trên thực tế không phải bao giờ sự có mặt của một nhóm mang hoạt tính cũng tạo nên tác dụng biết trước cho phân tử. Bởi vì hoạt tính sinh học của một chất cũng phụ thuộc vào bản chất gốc có gắn nhóm mang hoạt tính

- Nhóm mang hoạt tính gắn vào gốc khác nhau, có thể có tác dụng khác nhau

- Sự thay đổi gốc gắn đôi khi có thể tạo tác dụng ngược
- Sự thay đổi vị trí gắn có thể làm thay đổi hẳn tác dụng

Kích thước, khoảng cách, vị trí giữa các nhóm hoạt động

- Kích thước của phân tử
- Khoảng cách của các nhóm hoạt động
- Vị trí các nhóm hoạt động

Hình thể phân tử

- Đồng phân quang học: Các chất đối quang và các chất không đối quang
- Đồng phân hình học: Đồng phân Cis- trans
- Đồng phân cấu dạng: Cấu dạng không những ảnh hưởng tới cấu trúc phân tử, mà đôi khi ảnh hưởng mức độ phản ứng của chúng. Đặc biệt các đồng phân cấu dạng ảnh hưởng rõ rệt đến lý hóa tính của hợp chất. Vì vậy một hoạt chất cần được xác định không những cấu hình của các nguyên tử tạo thành mà cả cấu dạng thích hợp cho tác dụng sinh học của chất

Sự thế và biến đổi của nhóm chức

Tác dụng sinh học phải được coi là do toàn bộ phân tử quyết định. Tuy nhiên khi thay thế hoặc biến đổi nhóm chức có thể nhận thấy ảnh hưởng của một số nhóm nguyên tử đến 1 mặt tác dụng nào đó.

Trong một số nhóm chức có thể ảnh hưởng tới tác dụng sinh học của một phân tử khi thay đổi cấu trúc có thể nói đến: nhóm hydroxyl, thiol, halogen, carboxyl

Đây là những nhóm thường gặp trong phân tử thuốc- mức độ ảnh hưởng của những nhóm đó tới tính chất và sự biến đổi tác dụng sinh học còn tùy thuộc phân tử có nhóm thế đó, cũng như vị trí của nhóm thế đó.

Sự phụ thuộc của hoạt tính sinh học đối với tính chất lý hóa của dược chất

Độ hòa tan

Khả năng hòa tan của thuốc trong chất béo

Quá trình thẩm thấu

Tính acid và tính kiềm

Khối lượng phân tử

Sức căng bề mặt

3.1.2. Các phương pháp nghiên cứu mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc – tác dụng

Mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng sinh học gọi tắt là mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng (Structure – Activity Relationship = SAR) trước đây chỉ được hiểu một cách định tính. Ngày nay mối liên quan này có thể được tính toán chính xác theo mô hình toán học.

Do đó mối liên quan giữa cấu trúc, tác dụng được gọi là mối quan hệ định lượng cấu trúc tác dụng được gọi là mối liên quan định lượng cấu trúc – tác dụng (Quantitative Structure – Activity Relationship = QSAR) và là tổng các mối liên hệ giữa

+ Cấu trúc – tính chất (Structure – Property Relationships = SPR)

+ Tính chất – tác dụng (Property – Activity Relationships = PAR)

+ Cấu trúc – tác dụng (Structure – Activity Relationships = SAR)

3.2. Quá trình nghiên cứu tạo ra thuốc mới:

3.2.1. Quá trình nghiên cứu phát triển:

Quá trình nghiên cứu tạo thuốc mới đã trải qua nhiều thời kỳ: từ thấp đến cao, từ tìm kiếm theo kinh nghiệm đến định hướng nhờ các ngành khoa học ngày càng tiến bộ. Thời xa xưa là tìm các thuốc trị bệnh từ một số muối vô cơ và cây cỏ. Sau đó việc nghiên cứu thuốc có nguồn gốc tự nhiên hay tổng hợp gọi là nghiên cứu khoa học về thuốc.

Có thể nghiên cứu thuốc theo 2 đường
Con đường thực nghiệm và có định hướng
Con đường thiết kế thuốc

3.2.2. Những giai đoạn chính trong nghiên cứu thuốc mới và đưa thuốc ra thị trường

Do tính đa dạng của nhiều yếu tố tác động lên hoạt tính sinh học, nên việc tạo dược phẩm mới có hiệu quả cao, phức tạp, thông thường quá trình nghiên cứu mất khoảng 10 – 15 năm. Gồm 2 giai đoạn chính:

- Giai đoạn nghiên cứu tiền lâm sàng
- Giai đoạn nghiên cứu trên lâm sàng
 - + Nghiên cứu trên người khỏe mạnh và tình nguyện
 - + Nghiên cứu tác dụng của thuốc trên bệnh nhân
 - + Thử lâm sàng trên số đông bệnh nhân
 - + Theo dõi các tác dụng phụ bất ngờ. Các phản ứng có hại của thuốc khi thuốc đã được lưu hành

4. NỘI DUNG KHẢO SÁT MỘT SẢN PHẨM:

4.1. Định nghĩa:

Đặc điểm của hóa dược phẩm (hóa chất dược dụng)

Có cấu trúc đã được xác định

Đã được cô lập tinh khiết

4.1.1. Tên khoa học

4.1.2. Tên thông dụng (tên gốc)

4.1.3. Tên thương mại (tên biệt dược)

4.2. Công thức:

4.2.1. Công thức cấu tạo

4.2.2. Công thức phân tử (công thức thô)

4.3. Điều chế

4.4. Đặc tính

4.5. Kiểm nghiệm

4.6. Công dụng, cách dùng

4.7. Các dạng bào chế thông dụng

4.8. Bảo quản

BÀI 2: THUỐC TÁC DỤNG LÊN MÁU VÀ HỆ TẠO MÁU

MỤC TIÊU

Kiến thức:

1. Phân tích được sự liên quan giữa cấu trúc hóa học với những tính chất lý hóa và tác dụng dược lực.
2. Trình bày được tính chất lý hóa, phương pháp tổng hợp và phương pháp kiểm nghiệm của các thuốc tác dụng lên hệ tạo máu thông dụng

Kỹ năng:

1. Nhận diện được cấu trúc hóa học của các thuốc thông dụng, vẽ được cấu trúc của các thuốc đó
2. Vận dụng được những kiến thức về tính chất lý hóa để giải thích được tác dụng dược lực của các thuốc

Thái độ:

1. Đánh giá được tính quan trọng, tính ứng dụng của môn học trong thực hành nghề nghiệp
2. Thể hiện tác phong nghiêm túc, thận trọng, chính xác, tỉ mỉ, tiết kiệm trong quá trình học tập và trong thực hành nghề nghiệp.

NỘI DUNG

1. THUỐC TRỊ THIẾU MÁU:

Bài này đề cập: - Thiếu máu nhược sắc, thiếu sắt.
- Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

1.1. Thiếu máu nhược sắc, thiếu sắt:

- Nguyên nhân:

Thiếu Fe^{2+} hoặc thiếu yếu tố nội hấp thu Fe (vitamin C) thời gian dài.

Cũng có thể thiếu các nguyên tố vi lượng như Cu, Mo, Co v.v... tham gia vào hệ thống enzym tạo huyết sắc tố.

- **Thuốc điều trị thiếu máu thiếu sắt:** Các chế phẩm sắt (bảng 12.3).

Fe^{2+} được cơ thể hấp thu trực tiếp.

Fe^{3+} phải chuyển thành Fe^{2+} trước khi được hấp thu.

Vitamin C là yếu tố nội giúp tăng hấp thu Fe^{2+} :

Đường dùng::

- Uống: Muối sắt (II) như sắt (II) fumarat, sắt (II) sulfat,...

- Tiêm: Muối sắt (III) như sắt (III) dextran, sắt (III) sorbitol,....

Bảng 1.1. Thuốc chứa sắt chữa thiếu máu

Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Fe(II) ascorbat	Uống	275 mg/lần × 3 lần/24 h
Fe(II) fumarat	Uống	200 mg/lần × 3 lần/24 h
Fe(II) gluconat	Uống	1,8 g/24 h; chia lần
Fe(II) oxalat	Uống	0,05-0,15 g/24 h
Fe(II) sulfat	Uống	2-15 mg/kg/24 h
Fe(II) succinat	Uống	0,6 g/24 h

Fe(III) dextran	Tiêm IM, IV	Xem trong bài
Fe (III) sorbitol	Tiêm IM sâu	Tối đa 100 mg Fe/24 h

1.2. Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ:

Lượng hồng cầu giảm, tăng kích thước để chứa hết hemoglobin.

- **Nguyên nhân:** Thiếu vitamin B₁₂ hoặc acid folic; hoặc thiếu cả hai.

Bệnh lý kèm thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ:

U dạ dày, thiếu máu địa lý (vùng); bệnh đường tiêu hóa, trẻ sơ sinh, phụ nữ mang thai; độc tính của một số thuốc, nghiện rượu, động kinh...

- **Thuốc điều trị:** Acid folic kết hợp vitamin B₁₂.

1.3 Một số thuốc:

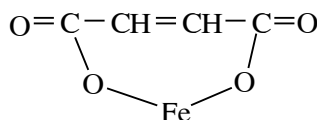
Sắt (II) fumarat

Công thức:

C₄H₂FeO₄

ptl : 169,90

Tên khoa học: Sắt (II) butenedioat



Điều chế: Phản ứng sắt (II) sulfat với natri fumarat trong nước nóng.

Tính chất: Bột màu vàng cam-đỏ, mùi nhẹ; xin màu chậm trong không khí, ánh sáng (do chuyển sang sắt (III)). Tan ít trong nước; khó tan trong ethanol.

Hàm lượng Fe: 32,5 mg Fe / 100 mg sắt (II) fumarat khan.

Định tính: Xác định Fe²⁺ và acid fumaric.

Đun cách thủy chất thử trong HCl 18% (15 phút); làm nguội và lọc:

- Hòa cạn (acid fumaric)/ aceton; SKLM so với acid fumaric chuẩn.

- Dịch lọc chứa Fe²⁺, thêm kali ferricyanid cho màu xanh lam.

Định lượng: Đo Ceri (IV): Fe²⁺ + Ce⁴⁺ → Fe³⁺ + Ce³⁺

Tiến hành: Đun nhẹ hòa tan 0,150 g chất thử trong 7,5 ml H₂SO₄ loãng, làm nguội. Thêm 25 ml nước, 0,1 ml chỉ thị ferroin. Chuẩn độ ngay bằng dung dịch ceri (IV) sulfat 0,1 M, tới màu xanh lục nhạt.

1 ml ceri (IV) sulfat 0,1 M tương đương 16,99 mg C₄H₂FeO₄.

Tác dụng: Cung cấp Fe²⁺ cho cơ thể.

Chỉ định: Thiếu máu nhược sắc thiếu sắt.

Người lớn uống 200 mg/lần; 3 lần/24 h.

Dạng bào chế: Đa dạng, thường phối hợp.

Bd. Frrovit (nang mềm): Hãng **Mega lifesciences** (austrilia)

Sắt (II) fumarat 162,00 mg (≈ 53,25 mg Fe)

Acid folic 0,75 mg

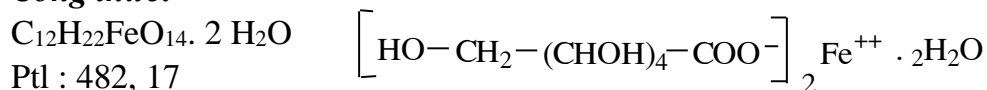
Vitamin B₁₂ 7,5 µg

Chỉ định: Thiếu máu. Người lớn uống 1-2 viên/ngày.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, không khí.

Sắt (II) gluconat

Công thức:



Ptl : 482, 17

Tên khoa học: Sắt (II) gluconate dihydrat

Điều chế: Đun nóng dung dịch carbonat sắt (II) với acid gluconic.

Tính chất: Bột / hạt màu vàng-xanh lục nhạt tới xám, mùi đường cháy nhẹ.

Dễ tan trong nước, dung dịch chuyển chậm sang màu nâu-xanh lục;

Khó tan trong ethanol. Hàm lượng Fe^{2+} : 11,8-12,5% (khan).

Định tính: Fe^{2+} : Với kali ferricyanid cho màu xanh lam.

Định lượng: Phương pháp đo ceri.

Tiến hành:

- Dung môi: Hòa tan 0,5 g NaHCO_3 vào H_2SO_4 5% tới hết sủi bọt.

- Hòa tan 1 g chất thử vào dung môi trên; thêm 0,1 ml chỉ thị ferroin. Chuẩn độ bằng dung dịch ammonium và ceri nitrat 0,1 M tới mất màu đỏ.

Tác dụng: Cung cấp Fe cho cơ thể.

Chỉ định: Thiếu máu nhược sắc thiếu sắt. Người lớn uống tối đa 1,8 g/24 h.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

1.4. Tự đọc thêm

1.4.1 Sắt(II) sulfat

Công thức: $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Tính chất: Tinh thể lăng trụ hoặc bột kết tinh màu xanh lục nhạt, vị tanh của sắt.

Dễ bị oxy hoá trong không khí ẩm thành màu vàng nâu (Fe^{3+}).

Dễ tan trong nước; khó tan trong ethanol. Hàm lượng Fe \approx 20%.

Tác dụng: Cung cấp Fe^{++} cho cơ thể.

Chỉ định::

- Thiếu máu nhược sắc thiếu sắt:

Người lớn, 2 ngày đầu: 300 mg/lần; 2 lần/24 h; tiếp theo 3-4 lần/24 h.

Trẻ em, uống siro: 5-10 mg/kg/lần.

- Phòng thiếu máu: Uống 300 mg/24 h; chia 2-3 lần.

Dạng bào chế: Kết hợp với vitamin C và acid folic

Tác dụng KMM: Vị tanh, kích ứng đường tiêu hóa.

Chống chỉ định: Trẻ em dưới 12 tuổi, người già; người hẹp thực quản.

Thận trọng: Người mắc chứng khó tiêu, viêm loét dạ dày-tá tràng.

Bảo quản: Để chỗ mát; tránh ánh sáng, không khí và độ ẩm cao.

1.4.2 Dung dịch tiêm Sắt(III) dextran

Tính chất: Dịch keo lỏng màu nâu tối.

Là phức chất $\text{Fe}(\text{OH})_3$ với dextran đã thủy phân một phần, pha trong nước, có 0,5% phenol để bảo quản; pH = 5,2-6,0.

Dược động học: Vào cơ thể chuyển hóa Fe^{3+} thành Fe^{2+} .

Chỉ định: Thiếu máu nhược sắc, uống thuốc sắt không hiệu quả.

Liều dùng tính theo khối lượng Fe (mg), theo hemoglobin (Hb)/máu.

Cách tính liều „A (ml)/24 h“ với chế phẩm sắt (III) dextran 50 mg /ml:

Người lớn, tiêm bắp:

- Nữ: $A \text{ (ml)} = 0,0476 \times P \text{ (kg)} \times [14,8 - \text{Hb(g/100 ml)}] + 6$

- Nam: $A \text{ (ml)} = 0,0476 \times P \text{ (kg)} \times [14,8 - \text{Hb(g/100 ml)}] + 4$

Ghi chú: P (kg): Trọng lượng cơ thể, tính bằng kg.

Tác dụng KMM: Đau đầu, buồn nôn, sốt v.v... xơ hóa cơ khi tiêm IM.

Bảo quản: Tránh ánh sáng. Để ở nhiệt độ 15-30° C.

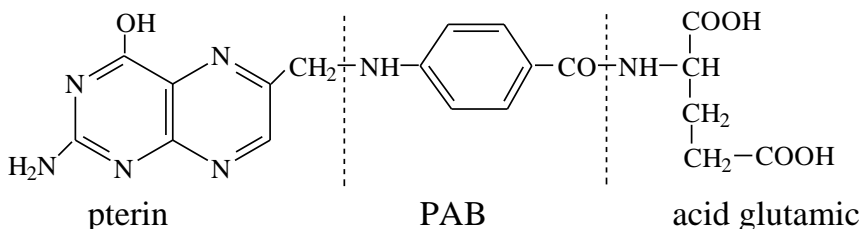
1.4.3 Acid Folic

Tên khác: Leucovorin; Vitamin B₉

Công thức:

C₁₉H₁₉N₇O₆

ptl : 441,40



Tên KH: Acid N-[4-[[[2-Amino-1,4-dihydro-4-oxo-6-pteridinyl)methyl]amino]benzoyl]-L-glutamic

Nguồn acid folic thiên nhiên: Lần đầu tiên chiết được từ lá (folium) rau Spinach (hàm lượng acid folic trong rau Spinach thấp hơn thực phẩm khác).

Acid folic có trong rau dền, xà lách, súp lơ, đậu đỗ, ngô, men bia, tuỷ xương, gan, sữa v.v...

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng nhạt tới vàng cam.

Tan ít trong nước lạnh; khó tan trong ethanol và dung môi hữu cơ thông thường; tan trong dung dịch kiềm loãng (NaOH và kiềm carbonat).

Định tính:

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 256; 283 và 368 nm (NaOH 0,1 M).

- Sắc ký lớp mỏng, so với acid folic chuẩn.

Định lượng: HPLC.

Tác dụng: Acid folic chuyển hóa thành tetrahydrofolat, là Co-enzym xúc tác sinh tổng hợp ADN cần cho tăng trưởng tế bào.

Thiếu acid folic sẽ giảm lượng hồng cầu trong máu.

Chỉ định:

- Thiếu máu hồng cầu khổng lồ: Người lớn uống 5 mg/24 h; trong 4 tháng.

- Phòng thiếu máu: Uống hàng ngày 0,2-0,5 mg.

Dạng bào chế: Thuốc tiêm 2,5 và 5 mg/ml; Viên 0,8; 1 và 5 mg.

Viên hỗn hợp: Bd. Ferrovit (xen sắt (II) fumarat).

Tác dụng KMM: Nói chung acid folic ít độc.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

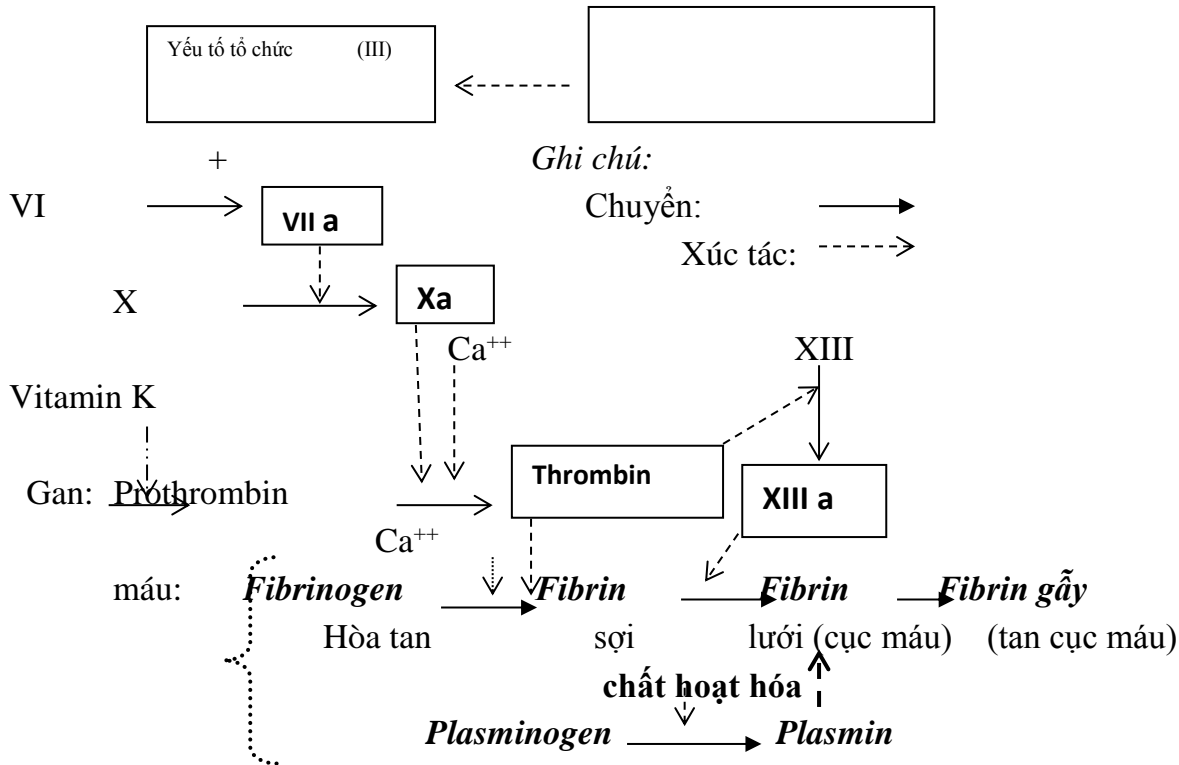
2. THUỐC CẦM MÁU, THUỐC CHỐNG ĐÔNG MÁU

2.1. Quá trình tạo cục máu đông

Đông máu: Là phản ứng tự bảo vệ của cơ thể khi có tổn thương chảy máu.

Sau khi ra khỏi mạch một vài phút máu đông lại thành các nút chặn, ngăn không cho máu tiếp tục chảy ra ngoài (Sơ đồ Bx.1)

Sơ đồ M.1. Tóm lược qui trình hình thành và tan cục máu đông



2.2 Thuốc tác động lên quá trình đông máu

Phân loại:

2.2.1 Thuốc gây đông máu: Gọi là "thuốc cầm máu".

- Protein và peptid tạo đông máu: Aprotinin....
- Chế phẩm yếu tố đông máu: Yếu tố VII, VIII, IX, XIII...
- Thuốc tăng cường prothrombin: Vitamin K.
- Thuốc ức chế fibrinolysin: Acid tranexamic, acid aminocaproic
- Thuốc duy trì kết dính tiểu cầu: Etamsylat.

2.2.2 Thuốc chống đông máu, làm tan cục máu đông:

- Kháng vitamin K, phong bế yếu tố đông máu:
Dicumarol, warfarin, heparin và dẫn chất, citrat natri.
- Chống kết dính tiểu cầu: Aspirin, ticlopidine, clopidogrel, tirofiban.
- Enzym hoạt hóa plasminogen: Alteplase, anistreplase, defibrotide, reteplase, streptokinase, urokinase...

Bảng 2.1. Enzym hoạt hóa plasminogen

Enzym	Nguồn gốc	Liều dùng
Alteplase	Người; kỹ thuật tái tổ hợp DNA	IV: tổng liều 100 mg.
Anistreplase	Phức plasminogen + streptokinase	IV: 30 UI/5 phút
Defibrotide	Polydeoxyribonucleotide phổi bò	U, Tiêm: 800 mg/24 h
Retepase	Người; kỹ thuật tái tổ hợp DNA	IV: 10 UI/2 phút
Streptokinase	<i>Streptomyces</i> tan máu (nhóm C)	IV: xem trong bài
Staphylokinase	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Tenecteplase	Người; kỹ thuật tái tổ hợp DNA	IV: 30-50 mg
Urokinase	Enzym từ nước tiểu người	IV: 4400 UI/kg/10 phút

Tác dụng:

Hoạt hóa chuyển plasminogen nội sinh thành plasmin, dung giải lưới fibrin cục máu đông, làm tan cục máu.

Chỉ định: Huyết khối tổ chức sâu: Mạch vành, mạch não, phổi, gan...

Tác dụng KMM:

- Xuất huyết. Khắc phục bằng acid tranexamic, aprotinin...
- Dị ứng protein. Khắc phục bằng thuốc chống dị ứng, corticoid.

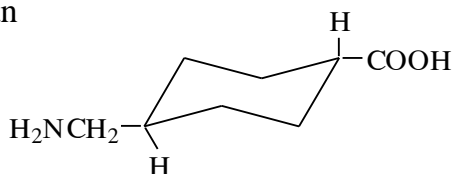
2.2.3 Một số thuốc :

Acid Tranexamic

Biệt dược: Transamin; Tranexan

Công thức:

$C_8H_{15}NO_2$



Ptl : 157,21

Tên khoa học: Acid *trans*-4-(Aminomethyl) cyclohexanecarboxylic

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi.

Dễ tan trong nước và acid acetic; khó tan trong ethanol, aceton.

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng: Acid-base trong acid acetic khan; $HClO_4$ 0,1 M; đo điện thế.

Tác dụng: Cầm máu.

Cơ chế t/d: Cản trở liên kết plasminogen vào lưới fibrin cục máu đông.

Dược động học: Sinh khả dụng uống 30-50%. $t_{1/2}$ 2 h.

Chỉ định, cách dùng và liều dùng:

Chảy máu: phẫu thuật, rong kinh, quá liều thuốc chống đông máu v.v...

Người lớn uống 1-1,5 g/lần; 2-3 lần/24 h;

hoặc tiêm IV chậm dung dịch 100 mg/ml: 0,5-1 g/lần; 2-3 lần /24 h; hoặc truyền tốc độ 1 ml/phút; tới khi đạt hiệu quả cầm máu (≥ 3 ngày).

Dạng bào chế: Viên nén 0,5 và 1 g; ống tiêm 500 mg/5 ml.

Tác dụng KMM: Quá liều gây huyết khối; có thể bị loạn màu.

Chống chỉ định: Rối loạn thị giác, sau phẫu thuật não.

Thận trọng: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú.

Cần kiểm tra thị lực, chức năng gan khi uống thuốc kéo dài.

Bảo quản: Tránh ẩm.

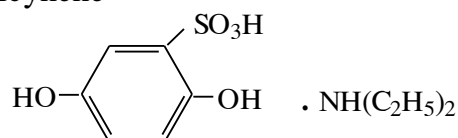
Etamsylat

Biệt dược: Dicynone; Dicynene

Công thức:

$C_{10}H_{17}NO_5S$

ptl : 263,33



Tên khoa học: Diethylammonium 2,5-dihydroxybenzenesulfonate

Tính chất: Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng; biến màu trong không khí.

Dễ tan trong nước, tan trong alcol. F = 127-134° C (định tính).

Định tính: Hấp thụ UV: λ_{MAX} 221 và 301 nm (nước).

Định lượng: Đo ceri.

Hòa tan 0,2 g vào 10 ml nước + 40 ml H_2SO_4 loãng.

Chuẩn độ bằng dung dịch cerium sulfat 0,1 M; đo thế.

1 ml cerium sulfat tương đương 13,16 mg $C_{10}H_{17}NO_5S$. (N = M/2).

Tác dụng: Duy trì ổn định thành mao mạch và sự kết dính tiểu cầu.

Hiệu quả phòng chảy máu và cầm máu do tổn thương mao mạch.

Được động học: Hấp thu khi uống. $t_{1/2}$ 8 h (uống) và 2 h (tiêm).

Chỉ định, liều dùng:

- Chảy máu tổn thương mao mạch: Giãn mạch, chứng đa kinh v.v...

Người lớn, uống 0,5 g/lần \times 4 lần/24 h; Tiêm (IM, IV): 0,5-1 g/4-6 h.

- Chảy máu phẫu thuật: Người lớn uống hoặc tiêm 250-500 mg/lần.

- Xuất huyết quanh não thất trẻ sơ sinh: Tiêm IM, IV 12,5 mg/6 h.

Dạng bào chế: Viên nén 250 và 500 mg; ống tiêm 250 mg/2 ml.

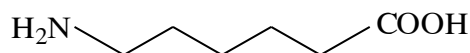
Tác dụng KMM: Đau đầu, buồn nôn, nổi mẩn da sau tiêm tĩnh mạch.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, tránh ẩm.

Acid aminocaproic

Công thức:

$C_6H_{13}NO_2$ ptl : 131,17



Tên khoa học: Acid 6-aminohexanoic

Tính chất: Bột màu trắng hoặc tinh thể không màu; bền trong không khí.

Dễ tan trong nước; tan ít trong ethanol.

Tác dụng: Phong bế profibrinolysin và fibrinolysin, duy trì đông máu.

Uống dễ hấp thu; thải trừ nhanh qua nước tiểu.

Không hiệu quả: Chảy máu liên quan thrombin và quá liều heparin.

Chỉ định: Phòng và chống chảy máu khó đông (\approx acid tranexamic).

Người lớn, uống liều đầu 4-5 g; tiếp theo cứ 1 h uống 1-1,25 g.

Có thể tiêm IV dung dịch 2%.

Dạng bào chế: Viên, siro; thuốc tiêm 2%.

Tác dụng KMM: Quá liều gây huyết khối, yếu cơ vận động; suy gan, thận.

Tiêm IV nhanh gây tăng huyết áp, rung tim.

Thận trọng: Suy gan, thận; bệnh tim-mạch.

Bảo quản: Tránh ẩm.

Aprotinin

Nguồn gốc: Polypeptid chuỗi đơn chứa 58 acid amin, klpt \approx 6500.

Tác dụng: Phong bế enzym thủy phân protein như chymotripsin, kalikrein, plasmin, trypsin...Chống tiêu fibrin, duy trì máu đông.

Đơn vị hoạt lực:

- KIU: Hiệu lực trên kalikrein. 1 KIU \approx 140 nanogram aprotinin.

- UI (Dược điển châu Âu): Hiệu lực trên trypsin. 1 UI = 1800 KIU.

Dược ĐH: Uống bị mất hoạt tính. $t_{1/2}$ 7-10 h.

Chỉ định:

- Chảy máu kéo dài do tăng plasmin trong máu:

Tiêm IV chậm hoặc truyền 500 000-1 000 000 KIU;

tiếp theo tiêm 200 000 KIU/1 h; tới khi chảy máu kiểm soát được.

Dạng bào chế: Thuốc tiêm 100 000 IU, ống 10 ml. Viên đặt dưới lưỡi.

Thận trọng: Cần tiêm liều thử 10 000 KIU, 10 phút trước khi tiêm đủ liều.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, không khí và độ ẩm cao.

Vitamin K: Xem bài vitamin.

Warfarin natri

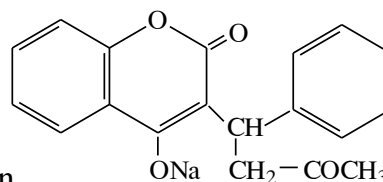
Biệt dược: Waran; Warcoumin

Công thức:

$C_{19}H_{15}NaO_4$ pttl : 330,31

Tên KH: Muối natri của

3-(α -Acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin



Điều chế: Ngưng tụ 4-hydroxycoumarin với benzalaceton, xúc tác NH_3 .
phản ứng với dung dịch NaOH ở nhiệt độ phòng tạo muối natri.

Tính chất: Bột kết tinh hoặc vô định hình màu trắng, hút ẩm.

Dễ tan trong nước và alcol; không tan trong ether.

Định tính: Sắc ký lớp mỏng, so với chuẩn.

Định lượng: Quang phổ UV; đo ở 308 nm (NaOH 0,1 M).

Tác dụng: Chống đông máu theo cơ chế phong bế sth prothrombin + phong bế các yếu tố đông máu VII, IX và X. Không làm tan cục máu đông.

Chỉ định: Huyết khối tĩnh mạch sâu. Uống sau tiêm heparin 2-3 ngày.

Người lớn: 3-9 mg/24 h; tiêm IV khi cần.

Theo dõi mức prothrombin/máu để điều chỉnh liều dùng phù hợp.

Dạng bào chế: Viên 2; 5; 7,5 và 10 mg;

Tác dụng KMM: Xuất huyết nội tạng khi quá liều; suy gan (vàng da).

Chống CD: Tăng HA, suy gan, loét dạ dày; mang thai trước ngày sinh.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Dicumarol

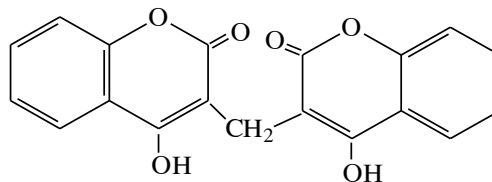
Công thức:

$C_{19}H_{12}O_6$

ptl : 336,30

Tên KH: 3,3'-Methylenebis

[4-hydroxycoumarin]



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, mùi thơm nhẹ, vị hơi đắng.

Khó tan trong nước và alcol; tan trong cloroform.

Tác dụng: Chống đông máu theo cùng cơ chế như warfarin.

Không làm tan cục máu đông.

Dược DH: Phát huy tác dụng chậm, kéo dài; $t_{1/2}$ 24-96 h.

Chỉ định: Phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, sau tiêm heparin natri.

Người lớn, ngày đầu uống 200-300 mg; uống duy trì 25-200 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên 25; 50 và 100 mg.

Tác dụng KMM, chống chỉ định: Tương tự warfarin natri

Heparin natri

Nguồn gốc: Chất chống đông máu tự nhiên của cơ thể, do tế bào mast (Ehrlich) sản sinh và tích tụ ở tổ chức liên kết thành mạch máu.

Vai trò sinh học: Duy trì độ lỏng của máu.

Cấu tạo: Là ester polysulfuric của moucoitin, mạch cơ bản từ glucosamine acetyl hóa với acid glucuronic và nhiều đơn vị disaccharide.

Hoạt tính chống đông máu tăng khi hàm lượng sulfuric cao.

Khối lượng phân tử: 6 000-20 000, tùy thuộc nguồn điều chế.

Điều chế: Chiết từ phổi, màng nhày ruột dư phẩm lò mổ.

Chế phẩm dược dụng: Dạng muối natri, hoạt lực 140 UI/mg.

Tính chất: Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước.

Tác dụng: Làm tan cục máu đông.

Cơ chế: Tạo phức với antithrombin III, can thiệp các yếu tố IX, X, XI và XII, ngăn cản chuyển prothrombin thành thrombin.

Tạo tủa mất hoạt tính với protamine hoặc xanh toluidine.

Uống không hấp thu, chỉ truyền hoặc tiêm dưới da. $t_{1/2}$ 1-6 h.

Chỉ định: Tính liều theo thời gian đông máu và mức prothrombin.

Liều dùng tham khảo:

- *Huyết khối cấp, nhồi máu động mạch vành:*

NL, truyền 5000-10 000 UI; tiếp theo tiêm dưới da 1000-1500 UI/12 h.

Trẻ em, truyền 15-25 UI/kg/h.

- Phòng huyết khối phẫu thuật:

Người lớn, tiêm dưới da 5 000 UI trước phẫu thuật 2 giờ;
tiếp theo cứ 8-12 h tiêm 1 lần; trong 7 ngày.

- Truyền máu: Dùng 400-600 UI heparin cho 100 ml máu toàn phần.

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm 100-4 0000 UI/ml; lọ 1-30 ml.

Tác dụng KMM: Xuất huyết khi quá liều; dị ứng (protein).

Tăng nguy cơ loãng xương nếu dùng heparin trên 2 tháng.

Khắc phục quá liều heparin: Truyền protamin sulfat (xem cuối bài).

Chống chỉ định: Chảy máu dưới da, loét dạ dày, u ác tính; dọa xảy thai và kỳ kinh nguyệt. Dị ứng heparin và protein nói chung.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp.

Protamin sulfat

Nguồn gốc: Là muối sulfat của các peptid base chiết từ tinh dịch cá.

Tính chất: Bột mịn hoặc vô định hình màu trắng.

Tan vừa trong nước; không tan trong alcol.

Tác dụng: Tạo phức hợp bền, trung hòa hoạt tính của heparin và dalteparin.

1 mg protamin trung hòa khoảng 100 UI heparin.

Chỉ định: Quá liều heparin và dalteparin:

Tiêm IV chậm hoặc truyền tốc độ 5 mg/phút. Không quá 50 mg/lần.

Dạng b/c: Lọ thuốc tiêm 50 mg/5 ml.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ 2-8° C.

* **Enzym tan máu:**

Alteplase

Nguồn gốc: Chất hoạt hóa plasminogen tổ chức nội sinh.

Cấu trúc: Glycoprotein gồm 527 acid amin.

Điều chế: Bằng kỹ thuật tái tổ hợp DNA nuôi cấy tế bào động vật có vú.

Tính chất: Bột hoặc khối vô định hình màu trắng-vàng nhạt.

Hoạt lực: $\geq 500\ 000$ UI/mg.

Tác dụng: Hoạt hóa plasminogen, làm tan cục máu đông. $t_{1/2}$ 4-5 phút.

Chỉ định:

- *Nhồi máu cơ tim:* áp dụng phác đồ 1,5 h và 3 h; ví dụ phác đồ 1,5 h:

Tiêm IV 15 mg; tiếp theo truyền 0,75 mg/kg/30 phút, tới hết 50 mg; truyền duy trì trong 60 phút nữa. Tổng liều 100 mg.

- *Huyết khối tĩnh mạch phổi:* Tổng liều 100 mg.

Tiêm IV 10 mg; tiếp theo truyền phần còn lại trong 2 h.

- *Huyết khối động mạch vành cấp:* Truyền 0,9 mg/kg/3 h; tối đa 90 mg.

Tương tác, tác dụng KMM, chống chỉ định: Tương tự streptokinase.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ - 20° C. Tránh ánh sáng, ẩm.

Đọc thêm:

1. Streptokinase

Nguồn gốc: Protein từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces* tan máu (nhóm C).

Tính chất: Bột màu trắng; dễ tan trong nước. Hoạt lực: $\geq 96\ 000$ UI/mg.

Thuốc tiêm là dung dịch không màu; pH 6,8-7,5.

Tác dụng: Tạo phức hoạt hóa với plasminogen nội sinh, làm tan cục máu.

Được ĐH: Mất nhanh khỏi huyết tương. $t_{1/2}$ 23 phút (dạng hoạt hóa).

Chỉ định:

- *Nhồi máu cơ tim:* Truyền 1,5 triệu UI/ 1 h, ngay khi thấy triệu chứng.

- *Tắc nghẽn huyết khối tĩnh mạch sâu (phổi, gan...):*

Truyền 250 000 UI/30 phút; tiếp sau truyền 100 000 UI/1 h; trong 24 h.

Theo dõi mức thrombin/máu, thời gian đông máu để điều chỉnh.

Sau ngừng truyền streptokinase, tiêm thêm 1 liều heparin,

Duy trì: Uống thuốc chống đông máu (dicumaron...) để phòng tái phát.

Dạng bào chế: Lọ hàn kín 2 ml dung dịch chứa 250 000 UI.

Tác dụng KMM: Xuất huyết, dị ứng như nói chung.

Tăng huyết áp, tăng nhịp tim, buồn nôn...có thể sốt khi truyền.

Chống chỉ định:

Viêm loét dạ dày-tá tràng, viêm tụy, viêm màng tim, ung thư não;

Trẻ sơ sinh, chấn thương não, diabet; phụ nữ sau đẻ và kỳ kinh nguyệt.

Tiêm bắp hoặc dưới da. Thận trọng với người cao tuổi.

Tương tác: Aspirin, thuốc NSAID và các thuốc chống đông máu khác.

Bảo quản: Đựng trong lọ hàn kín, tránh ánh sáng. Để ở nhiệt độ - 20° C.

* **Thuốc chống tập kết tiểu cầu dẫn chất thienopyridin**

Gồm aspirin, clopidogrel, ticlipidin

Ticlopidin hydroclorid

Công thức:

$C_{14}H_{14}ClNS$. HCl pttl : 300,2

Tên KH: 5-(2-Clorobenzyl)-4,5,6,7-

tetrahydrothieno[3,2-c] pyridine hydroclorid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.

Tan ít trong nước, ethanol; dễ tan trong ethylacetat.

Định tính:

- Trộn 5 mg với hỗn hợp 6 mg acid citric và 0,3 ml anhydrid acetic.

Đun trên nồi cách thủy 80° C: Xuất hiện màu đỏ.

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 268 và 275 nm (40 mg/100 ml nước).

- Dung dịch trong nước cho phản ứng của ion Cl⁻.

Định lượng: Acid-base trong acid acetic khan; HClO₄ 0,1 M; đo thế.

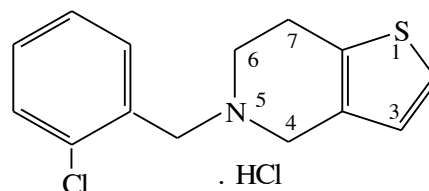
Tác dụng: Cản trở tập kết tiểu cầu, chống đông máu.

ĐDH: Uống dễ hấp thu. $t_{1/2}$ 30-50 h. Là tiền thuốc, chuyển hóa mạnh ở gan.

Chỉ định:

- *Phòng và trị tắc mạch huyết khối:* Thay thế hoặc phối hợp với aspirin:

Người lớn uống 250 mg/lần; 2 lần/24 h.



- Sau đặt ống thông (stent) mạch vành: Uống cùng liều trên, liên tục 4 tuần.

Tác dụng KMM: Khi dùng thuốc kéo dài.

- Viêm loét dạ dày-tá tràng; chảy máu kéo dài; xuất huyết da.
- Giảm bạch cầu, thiếu máu bất sản...
- Viêm gan vàng da; tăng mức lipid/máu.

Chống chỉ định: Rối loạn máu, loét dạ dày, xuất huyết não, bệnh gan.

Thận trọng: Kiểm tra máu toàn diện trước và trong thời gian dùng thuốc.

Ngày uống ticlopidine 10-14 ngày trước phẫu thuật

Tương tác: Corticoid, cimetidin; thuốc NSAID

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín.

Clopidogrel bisulfat

Biệt dược: Plavix

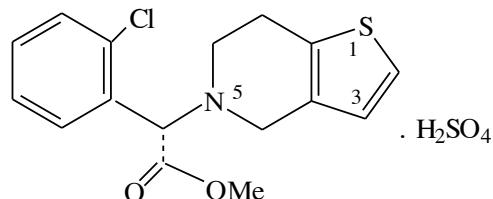
Công thức:

$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ pttl: 419,9

Tên KH: Methyl (5)-2-clorophenyl

(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]

pyridin-5-yl) acetate bisulphate



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước, methanol.

Tác dụng: Cản trở tập kết tiểu cầu chống đông máu.

Dược ĐH: Uống hấp thu nhanh, SKD uống khoảng 50%.

Chỉ định: Liều dùng tính ra clopidogrel base: 97,86 mg \approx 75 mg base.

- Phòng huyết khối, gồm huyết khối mạch não:

Người lớn uống liều đầu 300 mg/lần; tiếp theo 75 mg/lần/24 h.

Bảo quản: Tránh ẩm, tránh ánh sáng.

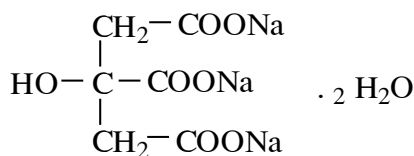
Citrat Natri

Tên khác: Trisodium citrate

Công thức:

$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$

Pttl : 258,07



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị mặn, hút ẩm. Dễ tan trong nước.

Tác dụng: Tạo phức với Ca⁺⁺ trong huyết tương, giữ máu không đông.

Công dụng: Pha dung dịch chống đông máu.

- Dung dịch glucose-citrat, citrat-phosphat-glucose v.v...
- Dung dịch natri citrat 4%, thành phần:

Natri citrat dihydrat 40 g

Nước pha tiêm 1000 ml

Dùng cho lấy máu, bảo quản và truyền máu: 100 ml dung dịch natri citrat 4% cho 1 lít máu toàn phần.

Bảo quản: Tránh ẩm.

BÀI 3: THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ TIÊU HÓA

MỤC TIÊU

Kiến thức:

1. Phân tích được sự liên quan giữa cấu trúc hóa học với những tính chất lý hóa và tác dụng dược lực.
2. Trình bày được tính chất lý hóa, phương pháp tổng hợp và phương pháp kiểm nghiệm của các thuốc chống virus và ung thư thông dụng

Kỹ năng:

1. Nhận diện được cấu trúc hóa học của các thuốc thông dụng, vẽ được cấu trúc của các thuốc đó
2. Vận dụng được những kiến thức về tính chất lý hóa để giải thích được tác dụng dược lực của các thuốc

Thái độ:

1. Đánh giá được tính quan trọng, tính ứng dụng của môn học trong thực hành nghề nghiệp
2. Thể hiện tác phong nghiêm túc, thận trọng, chính xác, tỉ mỉ, tiết kiệm trong quá trình học tập và trong thực hành nghề nghiệp.

NỘI DUNG

- *Thuốc chữa loét dạ dày-tá tràng*
- *Thuốc nhuận tràng,*
- *Thuốc chống tiêu chảy*

I. Thuốc chữa loét dạ dày-tá tràng

Bệnh đau dạ dày:

1. Căn nguyên:

1.1 Tự phát: Tăng tiết dịch acid dạ dày do thần kinh căng thẳng, lao động trong điều kiện khắc nghiệt, yếu tố di truyền v.v...

1.2 Thuốc gây loét dạ dày-tá tràng: Dùng thuốc corticoid và NSAID.

Cả 2 đều do nhiễm *Helicobacter pylori* ở niêm mạc dạ dày-tá tràng; vi khuẩn tiết enzym phá hủy lớp màng nhầy tá tràng-dạ dày.

(*Helicobacter pylori* viết tắt *H. pylori*, là vi khuẩn yếm khí).

Điều trị loét dạ dày-tá tràng:

Cần phối hợp 3 loại thuốc:

(1). **Diệt *H. pylori*** : Amoxicillin, clarithromycin, thuốc d/c 5-nitroimidazol.

(2). **Thuốc hạn chế tiết HCl dạ dày:**

Thuốc kháng histamin trên thụ thể H₂: Cimetidin, famotidin...

hoặc thuốc ức chế bơm proton: Omeprazol, lansoprazol...

(3). **Bao vết loét ở niêm mạc dạ dày-tá tràng:** Antacid, sucralfat...

2. Các thuốc thường dùng:

2.1 Antacid và thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày

- Hợp chất Al: Nhôm hydroxid, sucralfat, kaolin, đất sét v.v...
- Hợp chất Mg: Mg(OH)₂, MgCO₃, MgO...
- Hỗn hợp Al và Mg: Magaldrat (Al, Mg hydroxid),...
 - Bismuth citrat (salicylat, subnitrat...); NaHCO₃, CaCO₃...

Tác dụng:

- Tính kiềm, trung hoà acid dịch vị; làm se niêm mạc dạ dày.
- Sucralfat: Kết hợp với protein ở vết loét tạo lớp bao bảo vệ.

Phối hợp antacid:

Thường phối hợp ≥ 2 loại antacid cho 1 lần uống; mục đích:

1. Kết hợp thuốc tác dụng nhanh với thuốc tác dụng chậm, ví dụ:
Phối hợp $\text{Al}(\text{OH})_3$ phát huy chậm với $\text{Mg}(\text{OH})_2$ phát huy nhanh.
2. Chất này khắc phục tác dụng phụ của chất kia, ví dụ:
Muối Mg gây đi lỏng kết hợp muối Al gây táo bón (se niêm mạc).
3. Giảm liều từng antacid riêng lẻ.

Tương tác thuốc:

Antacid làm giảm hấp thu thuốc dùng đồng thời. Vì vậy khi áp dụng phác đồ chữa viêm dạ dày, cần uống thuốc đặc hiệu trước antacid 1-2 h.

*** Hợp chất nhôm:**

Nhôm hydroxyd

Công thức: $\text{Al}(\text{OH})_3$

Dạng dược dụng: Nhôm hydroxyd khô và nhôm hydroxyd gel.

Nhôm hydroxyd khô

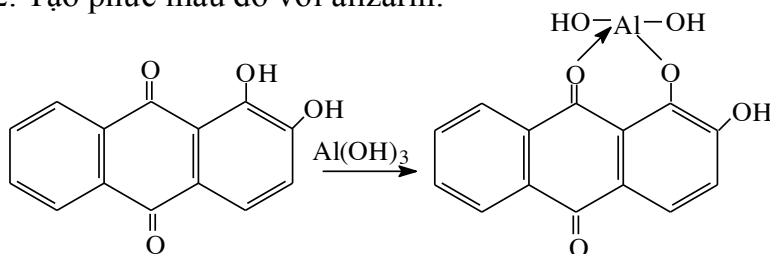
Điều chế: Phản ứng phen nhôm với natri carbonat, tạo $\text{Al}(\text{OH})_3$.

Tính chất: Bột vô định hình màu trắng, vị chát. Lưỡng tính.

Khó tan/nước; tan trong acid và kiềm hydroxyd.

Định tính:

1. Hòa tan vào HCl 10%, NaOH 10%: tạo dung dịch trong.
2. Tạo phức màu đỏ với alizarin:



Định lượng: Phương pháp complexon áp dụng cho Al^{3+} , ví dụ BP:

D.d.1: Hòa tan 0,8 g vào 10 ml HCl loãng; thêm nước thành 50 ml.

D.d. 2: Lấy 10 ml d.d.1 vào bình nón 500 ml; thêm NH_4OH loãng đến vừa; thêm từng giọt HCl loãng đến tan vừa. Thêm nước đến 20 ml.

Chuẩn độ:

- Thêm 25 ml EDTA dinatri 0,1 M vào bình nón trên; thêm 10 ml đệm amoni acetat. Đun sôi, làm mát; thêm 50 ml ethanol + 3 ml dithizon 0,025%/Et-OH tuyệt đối: Màu xanh lơ-lục nhạt.

- Chuẩn độ EDTA dinatri dư bằng ZnSO_4 0,1 M \rightarrow màu tím-đỏ nhạt.

Hàm lượng Al_2O_3 : 47,0-60%.

Tác dụng: Trung hoà acid dịch vị, làm niêm mạc dạ dày.

↑ pH dịch tiêu hóa, nhưng chưa đủ ức chế hoạt động pepsin.

Lượng Al nhỏ hấp thu, thải qua nước tiểu dạng nhôm phosphat.

Chỉ định:

- Phối hợp điều trị loét dạ dày- tá tràng:

Người lớn uống 0,95-3,60 g/lần; cách 1-2 h uống 1 lần.

Biệt dược **Gastropulgite**: uống 1-2 gói/ngày (xem dạng bào chế).

- *Mức phosphat/máu cao*: Uống vào giữa 2 bữa ăn và lúc đi ngủ:

Người lớn: 0,5-1,8 g/lần; 3-6 lần/24 h. Kết hợp ăn kiêng phosphat.

Dạng bào chế: Biệt dược Gastropulgite: *Mỗi gói thuốc bột chứa*:

Attapulgit Mormoiron hoạt hóa 2,50 g

Gel nhôm hydroxyde và magnesi carbonat sấy khô: 0,50 g

Tá dược: Dịch chiết cam thảo, saccarin natri, vaniline. vđ

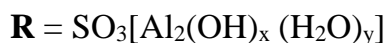
Tác dụng KMM: Săn niêm mạc ruột gây táo bón.

Giảm mức phosphat/máu → nguy cơ gây loãng xương.

Chống chỉ định: Người có mức phosphat/máu thấp.

Bảo quản: Để nơi khô mát.

Công thức: Phức đường-nhôm.



$\text{C}_{12}\text{H}_m\text{Al}_{16}\text{O}_n\text{S}_8$ (khoảng $n = 75$; $m = 54$)

Tên KH: α -D-glucopyranosid phức nhôm.

Là muối nhôm sulfat basic kết hợp với đường mía.

Tính chất: Bột màu trắng. Không tan trong nước.

Lưỡng tính (tan trong các dung dịch acid và kiềm).

Tác dụng: Liên kết với protein dịch rỉ chỗ loét tạo ra một lớp bảo vệ.

DDH: Uống hấp thu rất ít, tập trung chủ yếu ở dạ dày và ruột.

Tỷ lệ nhỏ nhôm hấp thu, tạo Al- phosphat và thải qua nước tiểu.

Chỉ định: Phối hợp điều trị loét dạ dày-tá tràng.

NL uống trước ăn 1 giờ và lúc đi ngủ: 1 g/lần; có thể 4 lần /24 h.

Dạng bào chế: Viên 1 g; Hỗn dịch uống 0,5 và 1 g/5 ml.

Tác dụng KMM: Gây táo bón; mệt mỏi, khô miệng.

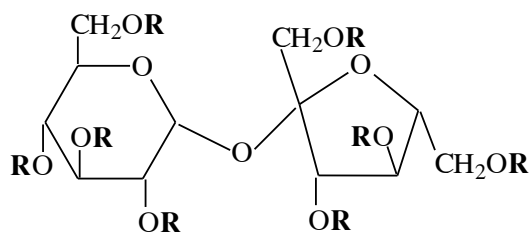
Thận trọng: Người thiếu năng thận; mức phosphat/máu thấp.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín; tránh chất kiềm.

* **Hợp chất Mg**:

Dược dụng: Magnesi hydroxyd (oxid, carbonat,...)

Sucralfat



Magnesi hydroxyd

Công thức: Mg(OH)₂

Điều chế: Phản ứng MgCl₂ với NaOH.

Tính chất: Bột mịn màu trắng; hút chậm khí CO₂ trong không khí.

Khó tan trong nước và alcol; tan trong acid loãng.

Định tính:

1. D.d./HCl loãng, thêm NH₄OH đến vừa nhẹ; thêm NH₄Cl đến tan vừa. Thêm Na₂HPO₄: Vừa màu trắng của magnesi phosphat.

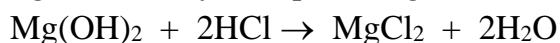


2. Thêm 0,2 ml d.d. titan vàng 0,1% vào dịch Mg⁺⁺ trung tính:

Màu đỏ đục → vừa màu đỏ.

Định lượng: Phương pháp complexon áp dụng cho Mg⁺⁺.

Tác dụng: Trung hoà acid trong dịch dạ dày theo phản ứng:



ở ruột, magnesi kết hợp với phosphat và carbonat tạo thành các muối khó tan, tránh được sự hấp thu.

Muối magnesi giữ nước, dùng liều cao có tác dụng nhuận-tẩy.

Chỉ định: Loét dạ dày-tá tràng.

Phối hợp với nhôm hydroxyd và các antacid khác, ví dụ:

Bảo quản: Tránh tiếp xúc với không khí.

2.2 Thuốc hạn chế tiết acid dạ dày

2.2.1 Thuốc đối kháng histamin trên thụ thể H₂

(Gọi tắt: Thuốc kháng thụ thể H₂)

Tác dụng: Cạnh tranh với histamin trên thụ thể H₂ làm giảm tiết HCl.

Bảng 5.1. Danh mục thuốc kháng thụ thể H₂

Tên thuốc/ Thế hệ	Đường dùng	LD trị loét dạ dày
Cimetidin	Uống, tiêm IV	0,3-0,6 g/lần × 2 lần/24 h
Famotidin	Uống, tiêm IV	20-40 mg/lần/24 h
Nizatidin	Uống, truyền	300 mg/lần/24 h
Ranitidin	Uống	300 mg/lần/24 h

Tác dụng KMM:

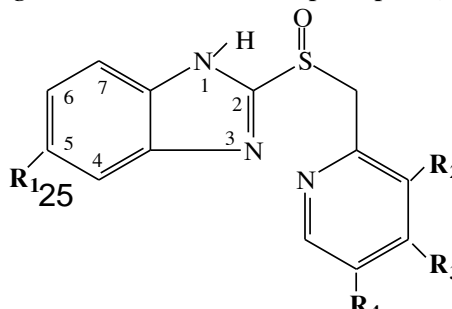
Cimetidin (chất đầu) ức chế mạnh enzym chuyển hóa ở gan.

Thuốc thế hệ sau dùng liều thấp hơn và ít ảnh hưởng tới gan hơn.

2.2.2. Thuốc ức chế bơm proton

Bơm proton: Enzym H⁺/K⁺-ATPase (Hydrogen/Kali Adenosin triphosphat)

Chức năng: Điều hòa trao đổi ion ở tế bào bì niêm mạc cuối dạ dày, điều tiết lượng HCl / dịch dạ dày.



Thuốc ức chế bơm proton:

Công thức chung:

(D/c benzimidazol)

Tác dụng: Giảm tiết HCl dạ dày.

Bảng 5.2. Chỉ định và liều dùng thuốc ức chế bơm proton

Tên thuốc	Đường dùng	Chỉ định-liều dùng	
		Loét DD-TT	Trào ngược TQ
Omeprazol (Th. I)	Uống	20-40 mg/24 h	20 mg/lần/24 h
Esomeprazol-Mg (*)	Uống	20-40 mg/24 h	40 mg/lần/24 h
Lansoprazol	Uống	30 mg/lần/24 h	15-30 mg/24 h
Pantoprazol	Uống	40 mg/lần/24 h	20-40 mg/24 h
Rabeprazol natri	Uống	20 mg/lần/24 h	20 mg/lần/24 h

(*) *Esomeprazole là đồng phân của omeprazole.*

Tác dụng KMM:

- Liên kết cytocrom P 450 gan, giảm chức năng chuyển hóa của gan.
- Kháng androgen: Dùng thuốc sẽ giảm khả năng tình dục.

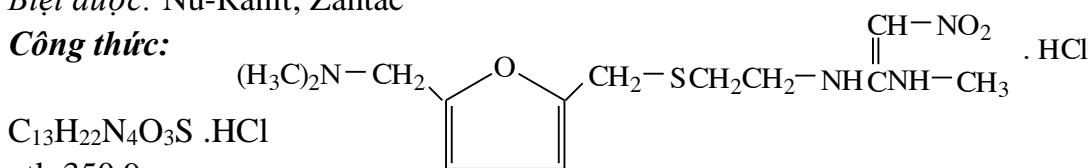
Chỉ định chung của thuốc ức chế tiết acid:

- Chứng trào ngược thực quản: Uống đơn độc.
- Viêm loét dạ dày-tá tràng: Phối hợp trong phác đồ điều trị.

*** Một số thuốc:****Ranitidin hydroclorid**

Biệt dược: Nu-Ranit; Zantac

Công thức:



ptl: 350,9

Tên KH: N,N-Dimethyl-5-[2-(1-methylamino-2-nitrovinylamino) ethylthiomethyl]furfurylamine

Tính chất: Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt. Kém bền trong không khí. Dễ tan trong nước, methanol; khó tan trong ethanol.

Định tính:Hấp thụ UV: λ_{MAX} 229 và 315 nm (0,001%/nước). Phản ứng ion Cl⁻.

Phổ IR hoặc sắc ký, so với ranitidin .HCl chuẩn.

Định lượng: Acid-base/ethanol 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế.**Tác dụng:** Kháng thụ thể H₂; thế hệ II. Hiệu lực > cimetidin.Sinh khả dụng uống 50%; t_{1/2} 2 h.

Chỉ định:

- Loét dạ dày-tá tràng: NL uống: 150 mg/lần; 2 lần/24 h (sáng và lúc đi ngủ), hoặc uống buổi tối liều đơn 300 mg.

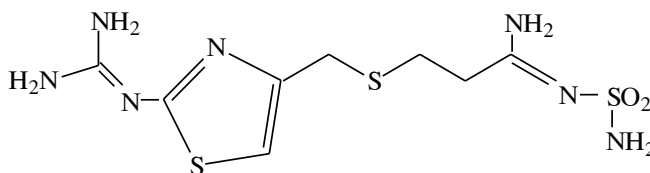
Có thể tiêm IM, IV: 50 mg/lần/6-8 h (pha loãng thành 20 ml).

- Chứng ợ nóng, khó tiêu: Uống 75 mg/lần/24 h.

Dạng bào chế: Viên 75; 150 và 300 mg; Thuốc tiêm 50 mg/2 ml.

Thận trọng: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Tự đọc thêm:**Famotidin**

Biệt dược: Dispep HB; Pepcid

Công thức:

$C_8H_{15}N_7S_3$ ptl: 337,5

Tên KH: 3-[[[2-[(Diaminoethylene) amino]thiazol-4-yl]methyl]sulphonyl]-N'-sulphamoylpropanimidamide

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng ánh vàng.

Khó tan trong nước, ethanol; dễ tan trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Tác dụng: Kháng histamin trên thụ thể H_2 giảm tiết HCl dạ dày.

Dược động học: Sinh khả dụng uống 40%; $t_{1/2}$ 2,5-4 h.

Chỉ định:

- Loét dạ dày-tá tràng: Phối hợp với thuốc diệt *H. pylori*.

Người lớn uống lúc đi ngủ 20-40 mg; đợt 4-8 tuần.

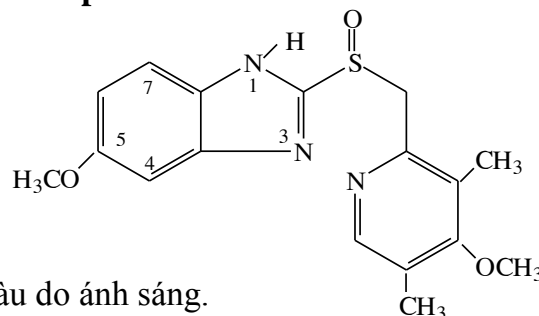
- Chứng ợ nóng, khó tiêu: Người lớn uống 20 mg/lần/6 h.

Có thể tiêm IV 20 mg/lần.

Dạng bào chế: Viên 20 và 40 mg; Hỗn dịch uống 400 mg/50 ml;

Tác dụng KMM: Thấp hơn cimetidin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Omeprazol

Biệt dược: Losec; Prilosec

Công thức:

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ptl: 345,4

Tên KH: 5-Methoxy-2-

-[[[4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl] sulfinyl]-1H-benzimidin

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; biến màu do ánh sáng.

Khó tan trong nước; dễ tan trong alcol. Lưỡng tính.

Phân hủy nhanh ở pH acid, bền với kiềm⁻ (muối natri bền).

Định tính: Hấp thụ UV: λ_{MAX} 276 và 305 nm (NaOH 0,1 M).

Phổ IR hoặc sắc ký, so với omeprazol chuẩn.

Định lượng: Acid-base/nước-ethanol 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế.

Tác dụng: ức chế bơm proton làm giảm tiết HCl vào dịch dạ dày.

DDH: Sinh khả dụng uống 60%. $t_{1/2}$ 3 h.

Chỉ định:

- Loét dạ dày-tá tràng nhiễm *H. pylori*: Phối hợp (xem phác đồ).

Người lớn uống 20-40 mg/lần/24 h. Trẻ em uống 0,7-1,4 mg/kg/24 h.

Có thể tiêm IV omeprazol natri (lọ bột pha tiêm).

- Trào lưu thực quản: Uống đơn độc cùng liều trên.

Dạng bào chế: Viên 10; 20 và 40 mg; Lọ bột omeprazol natri pha tiêm 40 mg.

Tác dụng KMM: Uống thuốc có thể đau đầu, buồn ngủ, mệt mỏi.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

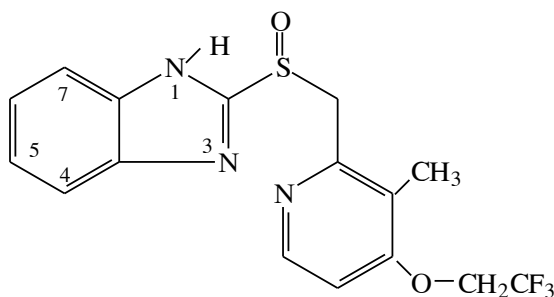
Lansoprazol

Biệt dược: Lanzor; Prevacid

Công thức:

$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ ptl: 369,4

Tên KH: 2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; biến màu do ánh sáng.

Tan ít trong nước; tan trong methanol.

Không bền trong pH acid dạ dày (dùng viên bao tan trong ruột).

Tác dụng: Thuốc ức chế bơm proton, tương tự omeprazol.

Chỉ định: Tương tự omeprazol.

Người lớn uống trước ăn 30 phút: 15-30 mg/lần/24 h.

Dạng bào chế: Viên bao tan trong ruột 15 và 30 mg.

Tác dụng KMM: Tương tự omeprazol (ảnh hưởng gan...), mức độ nhẹ hơn.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

II. Thuốc nhuận tràng

(Thuốc chống táo bón)

Táo bón

Triệu chứng: Đại tiện: Phân ít, khô rắn, vón cục.

Nhiều ngày mới đi 1 lần, gây đau rát hậu môn khi đại tiện.

Nguyên nhân:

- Chế độ ăn quá ít chất xơ.
- Hoàn cảnh đặc biệt:
 - + Đi tàu, xe đường dài; lao động nặng ra mồ hôi nhiều.
 - + Sau phẫu thuật, phụ nữ sau sinh; tuổi già...
- Bệnh lý đường tiêu hóa.

- Thuốc gây táo bón: Thuốc chẹn kênh calci, anticholinergic...

Thuốc nhuận tràng

Tác dụng: Làm mềm phân, tăng nhu động ruột để tổng phân ra ngoài.

Phân loại:

1. Thuốc nhuận tràng thẩm thấu:

Các muối vô cơ: Magnesi sulfat, natri sulfat, magnesi citrat...

Đường và tương tự: Lactulose, sorbitol...

Cơ chế tác dụng: Khi uống ở lại ruột, tạo ra một áp lực thẩm thấu cao, hút nước vào trong lòng ruột và làm mềm phân ; gồm 2 loại:

2. Thuốc kích thích nhu động ruột:

Thuốc tổng hợp: Bisacodyl, picosulfate natri, phenolphthalein...

Các anthraquinone: Sennoside từ cây *Cassia acutifolia*;

Cascarside từ cây *Rhammus purshianus*

Cơ chế tác dụng: Kích ứng màng nhầy làm tăng nhu động ruột.

3. Thuốc hoạt động bề mặt làm mềm phân: Muối docusat.

4. Thuốc tạo khối lượng lớn: Na-CMC, methylcellulose, gôm , sáp ong v.v...

5. Thuốc làm trơn trực tràng: Dầu parafin, dầu thực vật, mật ong v.v...

* Một số thuốc thường dùng:

Magnesi sulfat

Công thức: $MgSO_4 \cdot 7H_2O$

Điều chế: Tác dụng MgO hoặc $MgCO_3$ với acid sulfuric:



Tính chất: Tinh thể nhỏ, trong suốt, không màu, vị mặn và hơi đắng chát.

Dễ tan trong nước, không tan trong ethanol 96%.

Định tính: - Mg^{++} : Các phản ứng như nói ở $Mg(OH)_2$.

- SO_4^{2-} : Kết tủa trắng với $BaCl_2$.

Định lượng: Phương pháp complexon áp dụng cho Mg^{++} .

Tác dụng: Tác dụng nhuận tràng ở liều thấp và tẩy ở liều cao.

Thuốc tiêm có tác dụng chống co giật do thiếu magnesi.

Chỉ định và liều dùng:

-Táo bón: Người lớn uống 2-5 g/lần.

- Phối hợp tẩy giun: Uống 20-30 g/lần.

- Co giật do thiếu Mg^{++} : Tiêm IM 10-20 ml dung dịch 20%.

Chống chỉ định: Mất nước; bệnh cấp tính ở đường tiêu hóa.

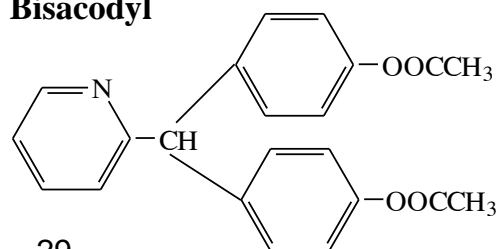
Bảo quản: Để nơi mát, tránh không khí khô.

Công thức:

$C_{22}H_{19}NO_4$ ptl: 361,4

Tên KH: 4,4'-(2-Pyridylmetylen)
diphenyl diacetat

Bisacodyl



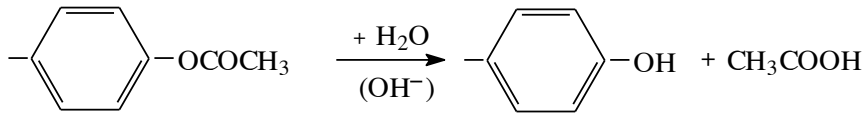
Tính chất: Bột kết tinh trắng; kích ứng da, niêm mạc; biến màu chậm trong không khí, ánh sáng. Khó tan trong nước; tan nhẹ trong alcol; dễ tan/cloroform. Tính base yếu nên tan trong acid HCl.

Định tính:

- Thủy phân/NaOH 10%; lọc thu dịch lọc:

Acid hóa dịch lọc bằng HCl; thêm FeCl₃: Màu tím đỏ (-OH phenol).

Acid hóa dịch lọc bằng H₂SO₄; thêm AgNO₃: Tủa Ag (tính khử).



- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 248 nm (NaOH 0,002%/ethanol).

- Phổ IR hoặc sắc ký, so với bisacodyl chuẩn.

Định lượng:

1. Acid-base/CH₃COOH khan; HClO₄ 0,1 M; đo điện thế.

2. Quang phổ UV (áp dụng cho dạng bào chế).

Tác dụng: Kích thích màng nhày, tăng nhu động ruột, gây nhuận.

DDH: Uống kém hấp thu; Vi khuẩn ruột thủy phân cho dạng hoạt tính.

Kéo dài tác dụng 6-10 h.

Chỉ định: Táo bón; làm sạch ruột trước phẫu thuật ổ bụng;

Người lớn uống 10-30 mg/lần. Trẻ em > 6 tuổi uống 5 mg/lần.

Dạng bào chế: Viên bao tan trong ruột 5 và 10 mg.

Tác dụng KMM: Kích ứng đường tiêu hóa, trực tràng (đặt hậu môn).

Dùng thuốc thường xuyên đại tràng giảm hoặc mất trương lực.

CCĐ: Tắc ruột, bệnh lý ruột, mất nước.

Bảo quản: Tránh ánh sáng. Tránh tiếp xúc với mắt, da, niêm mạc.

Đọc thêm: Picosulfat natri

Công thức:

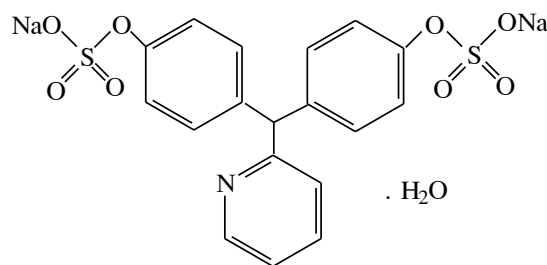
C₁₈H₁₃NNa₂O₈S₂ .H₂O

ptl : 499,4 (khan)

Tên KH:

4,4'-(Pyridin-2-ylmethylene)

bisphenyl bis(natri sulfate)



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước; tan trong ethanol.

Tác dụng: Gây nhuận tràng theo cùng cơ chế như bisacodyl.

VK ruột thủy phân cho bis(p-hydroxyphenyl)pyridyl-2-methan hoạt tính.

Chỉ định: Táo bón cơ hội (do chuyển động, thay đổi môi trường sống...)

Uống hoặc ngâm trước lúc đi ngủ: NL 5-10 mg/lần.

Trẻ > 4 tuổi: 1/2 liều NL; Trẻ < 4 tuổi: 250 µg/kg/lần.

Dạng bào chế: Biệt dược **Duatine** (viên ngậm 5 mg).

Tác dụng KMM: Tương tự bisacodyl.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

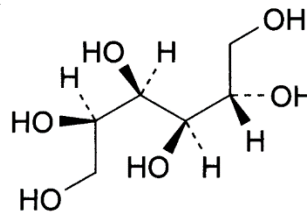
Tên khác: D-Glucitol; D-Sorbitol

Công thức:

$C_6H_{14}O_6$ ptl: 182,2

Tên KH: D- Glucitol

Sorbitol



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị ngọt (= 1/2 đường mía); hút ẩm .

Dễ tan trong nước; tan trong alcol; không tan trong ether, cloroform.

Tác dụng: Tạo áp lực thẩm thấu cao trong ruột, giữ nước làm mềm phân.

Tiêm IV, truyền gây lợi tiểu do thải nhanh qua thận kéo theo nước.

DDH: Uống hay đặt trực tràng không hấp thu.

Chỉ định:

- **Táo bón:** Người lớn uống vào buổi sáng, lúc đói: 20-50 g/lần.

Trẻ em uống 1/2 liều NL. Không uống thuốc kéo dài.

Dạng bào chế: Gói bột 5; 10 và 20 g; Thuốc tiêm sorbitol 30%.

Bảo quản: Tránh ẩm.

Đọc thêm: docusat natri

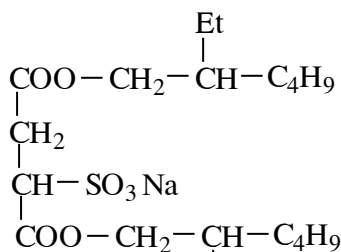
Công thức:

$C_{20}H_{37}NaO_7S$

ptl : 444,56

Tên KH: 1,4-bis(2-Ethylhexy)

sulfosuccinat natri



Tính chất: Chất dẻo như sáp, màu trắng, mùi đặc trưng như Octanol.

Tan chậm/nước (1 g/70 ml); rất tan/ethanol, glycerin.

Tác dụng: Làm giảm sức căng bề mặt, mềm phân, dễ đi ra ngoài.

Hiệu quả nhuận tràng thể hiện chậm (sau uống 1-2 ngày).

Chỉ định: Táo bón; tẩy trước phẫu thuật.

Người lớn uống 100 mg/lần; 2-3 lần/24 h; Trẻ em uống 10-20 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên nang 50 và 100 mg.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Muối docusat khác:

Docusat calci: $[C_{20}H_{37}NaO_7S]_2 Ca$

Tính chất: Chất rắn vô định hình; khó tan/nước; tan/alcol.

Liều nhuận tràng: Người lớn uống 50-240 mg; 1-3 lần/24 h.

Docusat kali: Kém tan trong nước; tan trong ethanol, glycerin.

Liều nhuận tràng: Người lớn uống 100-300 mg/24 h.

III. Thuốc chống tiêu chảy

Tiêu chảy: Rối loạn hấp thu nước ở thành ruột theo hướng kéo nước từ mô vào lòng ruột, kèm theo mất chất điện giải.

Nguyên nhân tiêu chảy:

Nhiễm khuẩn, nấm, ký sinh trùng đường tiêu hóa.

Ngộ độc thức ăn; trẻ chưa hoàn thiện chức năng tiêu hóa v.v...

Thuốc Chống tiêu chảy: Gồm các loại:

1. **Thuốc chữa nguyên nhân:** Thuốc diệt vi khuẩn, virus, nấm...

2. **Thuốc hỗ trợ, chữa triệu chứng và hồi sức.**

Tác dụng: Chống mất nước, giảm nhu động ruột, bù nước và điện giải.

a. **Thuốc giảm xuất dịch, giảm nhu động ruột:** Loperamid, diphenoxylat v.v.

b. **Bù nước và điện giải:** Oresol, dung dịch Riger lactat..

3. **Chế phẩm sinh học:**

a. **Chế phẩm vi sinh:** Cung cấp các chủng vi khuẩn, nấm men có ích, giúp thiết lập lại sự cân bằng hệ vi sinh ruột.

b. **Men tiêu hóa:** Cung cấp men tiêu hóa tự nhiên bị thiếu hụt.

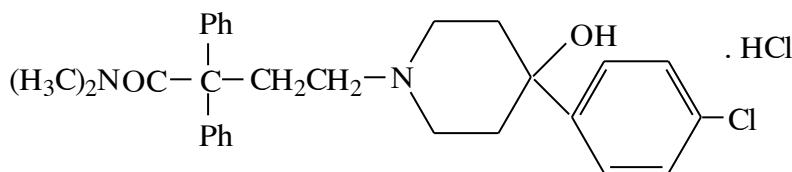
* **Một số thuốc:**

Loperamid hydroclorid

Công thức:

$C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$

ptl: 513,5



Tên KH: 4-(p-Clorophenyl)-4-hydroxy-N,N-dimethyl- α,α -diphenyl-1-piperidinbutyramid monohydroclorid

Tính chất: Bột màu trắng. Tan ít trong nước và acid loãng; tan trong alcol.

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký; Hấp thụ UV.

Định lượng: Acid-base/ethanol 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế.

Tác dụng: Thuốc opioid tổng hợp.

Giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hóa.

Tăng hấp thu nước và chất điện giải qua niêm mạc ruột.

DDH: Hấp thu không đáng kể ở đường tiêu hóa; $t_{1/2}$ 10 h.

Chỉ định:

- **Tiêu chảy:** Người lớn uống liều đầu 4 mg; tiếp theo cứ mỗi lần đi lỏng uống 2 mg, tới khi có hiệu quả.

Trẻ em em uống 1-2 mg/lần; có thể 3 lần/24 h.

Dạng bào chế: Viên 2 mg; Dung dịch uống 1 mg/5 ml đóng lọ 60 ml.

Tác dụng KMM: Táo bón, đau bụng, buồn nôn, nôn.

Thận trọng: Mang thai; Trẻ < 6 tuổi.

Uống không quá 5 ngày tránh quen thuốc.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín, để chỗ mát.

Diphenoxylat hydroclorid

Công thức:

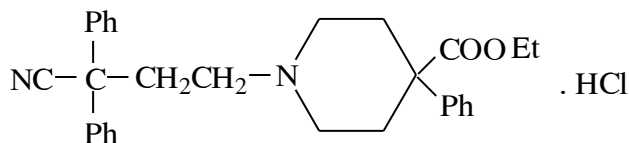
$C_{30}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$

ptl: 489,0

Tên KH: 1-(3-Cyano-3,3-

-diphenylpropyl)-4-phenylpiperidin-

-4-carboxylat ethyl hydroclorid



Tính chất: Bột kết tinh trắng, không mùi.

Khó tan trong nước; tan trong alcol; dễ tan trong methylene clorid.

Tác dụng: Thuốc dẫn chất pethidin nhưng không giảm đau.

Giảm nhu động ruột, tăng hấp thu nước làm khô phân.

DDH: Uống hấp thu. Thuốc vào được sữa mẹ.

Chỉ định: Phối hợp với atropin sulfat trị đau bụng, tiêu chảy:

Người lớn, trẻ em > 12 tuổi uống 5 mg/lần; 4 lần/24 h.

Trẻ < 12 tuổi uống 2,5 mg/lần; 2-4 lần/24 h; tùy theo tuổi.

Dạng bào chế: Phối hợp với atropin sulfat, ví dụ biệt dược **Lomotil:**

Viên: 2,5 mg diphenoxylat .HCl + 0,025 mg atropin sulfat.

Dịch uống 5 ml: Diphenoxylat .HCl 2,5 mg + Atropin sulfat 0,025 mg.

Thận trọng: Đề phòng thuốc có thể gây lệ thuộc kiểu morphin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Tự đọc: Các chế phẩm sinh học chống tiêu chảy:

Lactobacillus acidophilus

Biệt dược: Antibio; Lactéol fort

Tác dụng: *Lactobacillus acidophilus* là một chủng vi khuẩn có ích trong ruột, có khả năng diệt vi khuẩn và nấm gây bệnh, đồng thời tạo thuận lợi cho sự hình thành hệ vi sinh có ích, lập lại sự cân bằng hoạt động vi sinh đường tiêu hóa.

Chỉ định: Tiêu chảy loạn khuẩn ruột do dùng kháng sinh hoạt phổ rộng.

Uống cùng với sữa, nước quả hoặc nước đun sôi để nguội:

Antibio: Gói 1 g chứa khoảng 100 triệu vi khuẩn: Uống 1 gói/lần × 3 lần/24 h.

Lactéol fort: Chế phẩm chứa vi khuẩn đã bị bất hoạt bằng nhiệt.

Viên nang chứa 5 tỷ vi khuẩn: Uống 2-6 viên/24 h, tùy mức độ bệnh.

Gói bột chứa 10 tỷ vi khuẩn: Uống 1-3 gói/24 h, tùy mức độ bệnh.

Thận trọng:

Lần đầu sử dụng *Lactobacillus acidophilus* có thể bị đầy hơi, nhưng sau đó sẽ giảm dần. Không nên dùng quá 2 ngày trong trường hợp tiêu chảy kèm sốt cao. Trẻ em dưới 3 tuổi cần có chỉ định của bác sỹ.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ 2-8°C.

Saccharomyces boulardii

Là nấm men đường tiêu hóa có khả năng tổng hợp vitamin nhóm B và diệt nấm *Candida albicans* ở ruột. Chế phẩm vi sinh từ *Saccharomyces boulardii* dùng khắc phục rối loạn tiêu hóa do rối loạn vi sinh vật đường ruột.

Biệt dược Ultra-levure: Viên nang chứa 56,5 mg bột đông khô.

Liều dùng: Uống 1viên/lần × 4 lần/24 h.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp, tránh ẩm.

Dịch bù nước, điện giải:

oresol (ors)

Chế phẩm 1. Gói bột pha trong 1 lít nước. *Thành phần một gói:*

Natri clorid 3,5 g Kali clorid 1,5 g

Natri citrat dihydrat 2,9 g Glucose 20,0 g

Chỉ định: Bù nước và chất điện giải khi bị tiêu chảy kéo dài.

Cách dùng: Hoà tan gói bột trong 1 lít nước đun sôi để nguội, dùng trong ngày. Trẻ > 10 tuổi, người lớn uống theo yêu cầu. Trẻ < 10 tuổi uống 50-200 ml/lần.

Chế phẩm 2 (Oresol II). Gói bột pha trong 200 ml nước.

Thành phần một gói:

Natri clorid 0,7 g Kali clorid 0,3 g

Natri citrat dihydrat 0,58 g Glucose 4,0 g

Cách dùng: Hòa gói bột vào 200 ml nước đun sôi để nguội; uống theo yêu cầu.

Thận trọng: Bệnh nhân đái tháo đường, suy thận.

Bảo quản: Tránh ẩm; không để tiếp xúc lâu với ánh sáng.

Dung dịch Ringer lactat

Thành phần: 100ml dịch truyền có chứa:

Natri clorid 0,6 g Kali clorid 0,04 g

Calci clorid.6H₂O 0,04 g Natri lactat 0,316 g

pH dung dịch 6,0-7,5.

Tác dụng: Dung dịch có thành phần điện giải và pH tương đương dịch cơ thể.

Natri lactat tác dụng như natri bicarbonat, chống toan huyết chuyển hóa và gây kiềm hóa nước tiểu.

Chỉ định: Tiêu chảy mất nhiều nước, bỏng nặng, trụy mạch v.v...

Người lớn, truyền 250-500 ml/lần; có thể truyền 2 lần/24 h.

Trẻ em, truyền 125-350 ml, tùy theo dung tích cơ thể.

Dạng bào chế: Chai dịch truyền 250; 500 và 1000 ml.

Chống chỉ định: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Thận trọng: Khi dùng cho người suy thận; mức kali và calci/máu cao.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ phòng; nếu dung dịch có vẩn đục là đã hỏng.

Giới thiệu: Men tụy (Pancreatinic enzymes)

Pancreatin và Pancrelipase

Nguồn gốc: Chiết từ tụy động vật (lợn, bò...) tươi, đông lạnh.

Hoạt chất: Chứa các enzym tiêu hóa của tụy:

- *Protease:* Enzym thủy phân protein → peptid và acid amin.

- *Lipase:* Enzym thủy phân lipid → glycerin và acid béo.

- *Amylase:* Enzym thủy phân tinh bột → dextrin → glucose.

Tính chất: Bột vô định hình màu nâu nhạt. Tan ít trong nước, ethanol.

Chỉ định: Thiếu năng hoặc tổn thương tụy, mật:

Viêm tụy cấp và mạn, ung thư hoặc phẫu thuật tụy, trẻ sơ sinh chưa hoàn thiện chức năng tiêu hóa, viêm tắc mật v.v...

Liều dùng: Uống viên bao tan trong ruột; điều chỉnh phù hợp từng bệnh nhân.

Thông thường: Người lớn uống 5 000-10 000 Ph. Eur. U. lipase/lần.

Thuốc phối hợp: Cimetidin hoặc ranitidin, uống trước men tụy 1 h.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ < 15° C.

BÀI 4: KHÁNG SINH - KHÁNG NẤM

MỤC TIÊU

Kiến thức

1. Trình bày được phương pháp tổng hợp và điều chế các kháng sinh.
2. Trình bày được tính chất lý hóa của các kháng sinh
3. Trình bày được cơ chế tác động, chỉ định, phổ kháng khuẩn, tác dụng phụ của các kháng sinh
4. Trình bày được các nội dung cần khảo sát khi nghiên cứu về 1 sản phẩm hay nguyên liệu hóa Dược
5. Phân loại được các thuốc kháng nấm
6. Trình bày được cấu trúc, tính chất lý hóa, chỉ định điều trị, tác dụng phụ của các thuốc kháng nấm

Kỹ năng

1. Vận dụng được các tính chất lý hóa vào kiểm nghiệm, tổng hợp một số kháng sinh thông thường
2. Nhận dạng được cấu trúc hóa học của các thuốc kháng sinh, kháng nấm
3. Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc kháng sinh, kháng nấm thông dụng

Thái độ

1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Sơ lược lịch sử

Kỷ nguyên thuốc kháng sinh bắt đầu từ 1929, khi Alexander Fleming, bác sỹ người Anh, tình cờ phát hiện thấy các sợi nấm *Penicillium notatum* tạo ra vùng vô khuẩn trong đĩa thạch môi trường nuôi cấy tụ cầu vàng. Fleming cho rằng nấm *Penicillium* tạo ra chất diệt vi khuẩn và gọi chất đó là penicillin. Năm 1938, nhóm nghiên cứu Florey và Chain (Mỹ) đã sản xuất thành công penicillin G và đưa vào điều trị. Theo hướng nghiên cứu của Fleming và Florey-Chain các nhà nghiên cứu tiếp sau đã tìm ra và đưa vào sử dụng rộng rãi các loại kháng sinh như ngày nay.

1.2. Định nghĩa kháng sinh:

"Kháng sinh là những hợp chất có nguồn gốc vi sinh vật, bán tổng hợp hoặc tổng hợp; có tác dụng diệt hoặc kìm hãm sự phát triển của vi khuẩn với nồng độ rất thấp".

1.3. Phân loại kháng sinh:

Dựa vào cấu trúc hoá học, phân chia các kháng sinh thành nhóm sau:

- Beta-lactam, gồm: Penicillin, cephalosporin
- Aminoglycosid (aminosid)
- Tetracyclin

- Chloramphenicol và dẫn chất
- Macrolid
- Lincosamid
- Rifamycin
- Quinolon
- Polypeptid và glycopeptid
- Sulfamid

Ngoài ra còn có kháng sinh chống nấm, chống ung thư. Các loại kháng sinh này trình bày ở các bài tương ứng.

1.4. Đánh giá hoạt lực kháng sinh:

Có hai kiểu tính hoạt lực của các chế phẩm kháng sinh:

a- Tính bằng đơn vị quốc tế (UI = Unité internationale), ví dụ:

- Penicillin G, thử trên tụ cầu vàng:

1UI = 0,6 µg penicillin G natri tinh khiết, hay 1mg penicillin G natri tương đương 1667 UI;

1UI = 0,627 µg penicillin G kali tinh khiết.

- Spiramycin: 1 mg spiramycin dược dụng tương ứng 3200 UI.

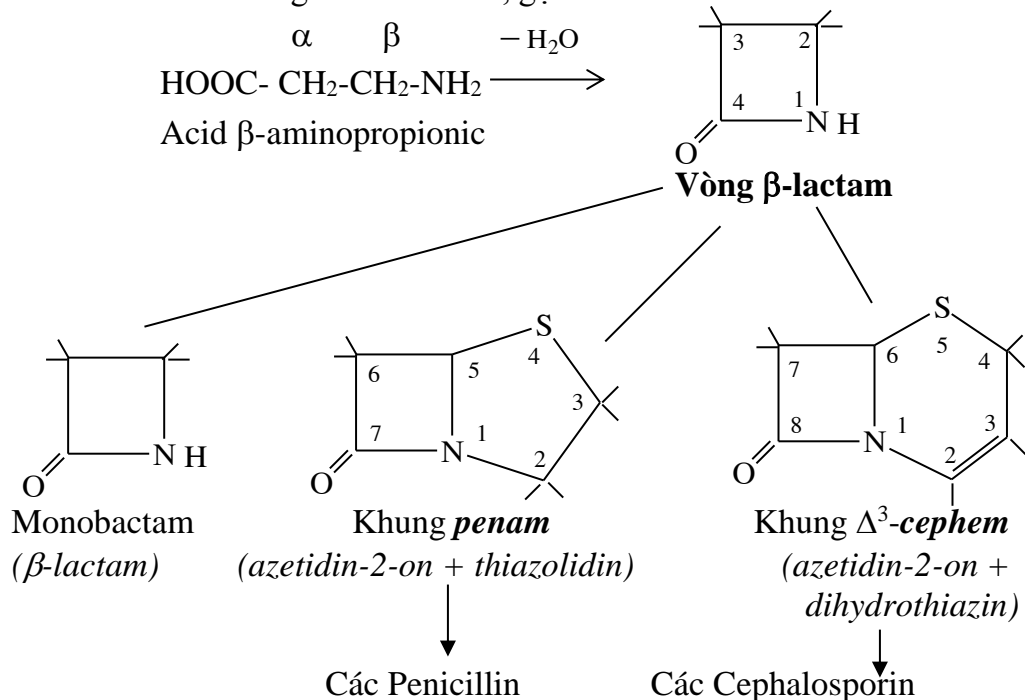
b- Tính bằng đơn vị khối lượng thông thường (mg, g...):

Nhiều KS thiên nhiên và BTH, ví dụ: Amoxicillin 500 mg,...

2. NHÓM BETA-LACTAM

- Các penicillin
- Các cephalosporin
- Beta-lactam đơn vòng (monobactam,...)

Cấu trúc: Cơ sở là vòng azetidion-2-on, gọi là beta-lactam.



Sơ đồ 1.1. Cấu trúc khung KS β -lactam

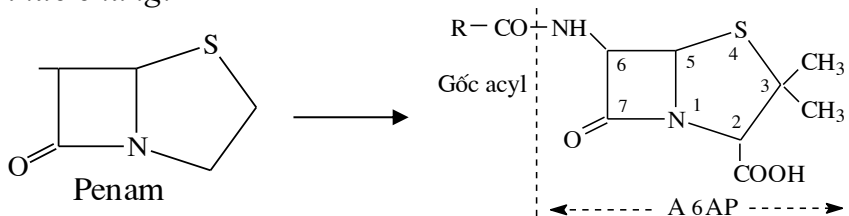
KS beta-lactam BTH biến đổi khung:

- Thay S bằng O: Các khung *oxapenam* và *oxacephem*
- Thay S bằng C: Các khung *carbapenam* và *carbacephem*

2.1. Các penicillin

Là dẫn chất acyl hóa của acid 6-amino penicillanic (A6AP):

Công thức chung:



Cấu trúc gồm:

- Acid 6-amino penicillanic (A6AP) khung penam.
- Mạch ngang -CO-R: A6AP amid hóa với acid carboxylic.

Các penicillin khác nhau ở gốc thế R, ví dụ (bảng 1.1.)

Bảng 1.1. Gốc thế R của một số penicillin

Tên penicillin	R
Penicillin G	
Penicillin V	
Amoxicillin	

2.1.1. Phương pháp sản xuất kháng sinh penicillin:

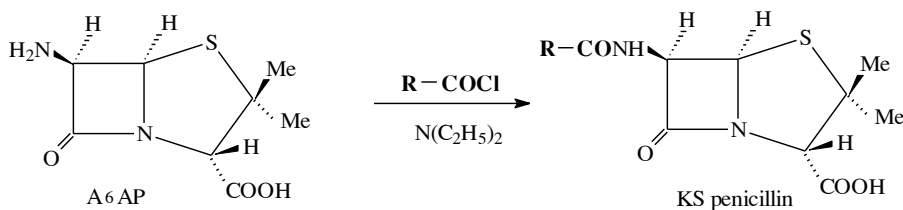
P.P.1-Vi sinh: Nuôi cấy *Penicillium notatum* hoặc *Penicillium chrysogenum*; thu penicillin G hoặc V.

P.P.2- Bán tổng hợp (BTH): Qua các công đoạn:

1. Thủy phân enzym penicillin G thu A6AP:

Thủy phân chọn lọc nhóm - CONH- (mạch ngang) bằng enzym *acyclase* (phân lập từ chủng VK *Escherichia* hoặc *Alcaligenes*), trong điều kiện thích hợp. Tách lấy A6AP.

2. Acyl hoá A6AP với acid carboxylic thích hợp.



Sơ đồ 1.2. Chế tạo các penicillin BTH

2.1.2. Phân loại: Các penicillin được chia ra 3 nhóm: I, II và III.

*** Penicillin nhóm I**

Penicillin thiên nhiên: Penicilin G (benzylpenicillin), Penicilin V (phenoxybenzylpenicillin).

Đường dùng:

- Tiêm IM, truyền: Penicillin G natri (kali).
- Uống: Penicillin V và dẫn chất.

Tác dụng KMM:

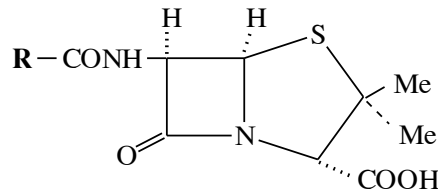
- Dị ứng thường xuyên và nặng, phải thử (test) trước khi tiêm đủ liều.
- Tiêm bắp đau; tiêm tĩnh mạch có thể viêm mạch máu.

*** Penicillin nhóm II:** Các penicillin BTH.

Chất đầu tiên là meticillin, với đặc trưng là kháng β -lactamase, nên nhóm này còn được gọi là "*nhóm M*".

Công thức chung penicillin:

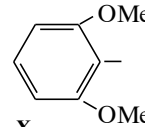
- Các chất khác nhau ở R.
- R là các gốc cồng kềnh.



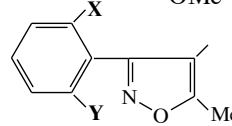
Tên penicillin

R

- Methicillin



- Các isoxazolympenicillin:



Bảng 1.3. Danh mục các isoxazolympenicillin

Tên penicilin	X	Y	Đường dùng	L. dùng (NL)
Oxacillin	-H	-H	Uống	1 g/lần/12 h
Cloxacillin	-Cl	-H	Uống, IM, IV	250-500 mg/6 h
Dicloxacillin	-Cl	-Cl	Uống	250 mg/6 h
Flucloxacillin	-Cl	-F	Uống, IM	250 mg/6 h

Phổ tác dụng: Như penicilin nhóm I, hiệu lực với liên cầu thấp hơn.

Dược động học:

- Kháng β -lactamase (do gốc R cồng kềnh).
- Trừ meticillin cần tiêm IM; các penicillin kháng acid nên uống được.
- Thời gian bán thải: $t_{1/2} \approx$ penicilin nhóm I (≈ 1 h).

Chỉ định: Thay penicillin nhóm I đã bị vi khuẩn kháng.

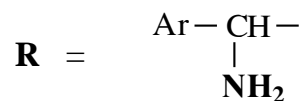
Tác dụng KMM: Meticilin gây viêm thận, chảy máu tan huyết, giảm bạch cầu.

Các d/c oxacillin gắn halogen độc với thần kinh, thận và gan.

*** Penicillin nhóm III:** Penicillin BTH, chia thành 4 phân nhóm:

Nhóm 1. Aminopenicilin

Công thức chung penicillin,



với R chứa nhóm amin -NH₂.

Bảng 1.4. Danh mục và dược động học các aminopenicillin

Tên penicillin	t _{1/2} (h)	Hấp thu	Đ. dùng	Liều dùng (NL)
Amoxicilin	> 1	> 90%	Uống, IM	500 mg/12 h
Ampicilin	> 1	30-40%	Uống, IM	0,25- 1 g/6 h
Pivampicillin	ester của ampicillin		Uống	500 mg/12 h

Phổ tác dụng: Như penicillin nhóm I và II; mở rộng hơn sang VK gram (-).

Chỉ định: Nhiễm VK gram (+): Tụ cầu vàng, bạch hầu.

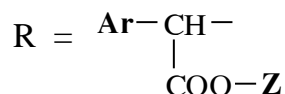
Nhiễm VK gram (-): *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *H. influenzae*...

Amoxicilin đặc hiệu chống viêm dạ dày do *H. pylori*.


Tác dụng phụ: Thường xuyên dị ứng (chung của kháng sinh β-lactam).

Nhóm 2. Carboxybenzylpenicilin

Công thức chung penicillin,
với R chứa nhóm - COOH



Bảng 1.5. Thuốc phân nhóm carboxybenzylpenicillin

Tên penicillin	Z	Ar	Đ. dùng	Liều dùng
Carbenicilin	Na ⁺	-Ph	IM, truyền	
Ticarcilin	Na ⁺		IM, truyền	3-4 g/4-6 h;

Phổ tác dụng: Nhạy cảm:

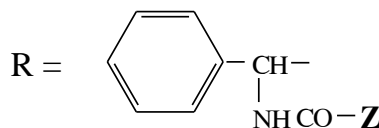
- VK gram (+): Tương tự penicillin G; hiệu lực thấp hơn.

- VK gram (-): Mở rộng ≈ ampicillin, đặc hiệu trị *Ps. aeruginosa*.

- Ticarcillin, carbenicillin không bền trong acid, chỉ tiêm IM hoặc truyền.

Nhóm 3. Ureidopenicilin:

Công thức chung penicillin,
với R chứa amid, cấu trúc Z khác nhau.



Danh mục: Apalcillin, mezlocillin, azlocillin, piperacillin

Đặc điểm tác dụng và DDH:

- Bị enzym β-lactamase phân hủy.

- Nhạy cảm VK gram (-), đặc biệt *Ps. aeruginosa* (piperacillin).

- Không nhạy cảm tụ cầu vàng và liên cầu.

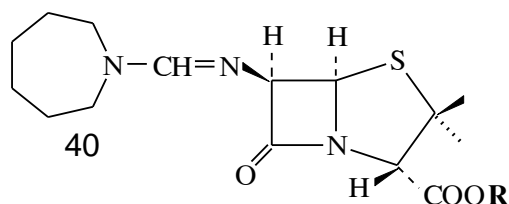
- Thuốc tập trung cao ở gan, mật, thận (thải trừ). t_{1/2} ≥ 1 h.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn nhạy cảm ở gan, mật và tiết niệu.

Tác dụng phụ (ngoài dị ứng): Huyết khối, giảm bạch cầu; độc với gan, thận.

Nhóm 4. Amidinopenicilin

Công thức chung:



(Mạch ngang R không có -CO-)

Danh mục: **Mecilinam**: R' = Na

Pivmecilinam (ester mecilinam): R' = -CH₂-OCO-C(CH₃)₂

Phổ tác dụng:

- Nhạy cảm VK gram (-): *Shigella*, *Salmonella*,...; hiệu lực cao trị *E. coli*.
- Vi khuẩn gram (+) kháng tự nhiên.

Thải trừ: Qua nước tiểu dạng hoạt tính, đủ hiệu lực diệt khuẩn; t_{1/2} 1 h.

Chỉ định: Viêm đường tiết niệu do *E. coli*.

Tiêm IM, IV: Mecilinam natri. Uống: Pivmecilinam (ester của mecilinam)

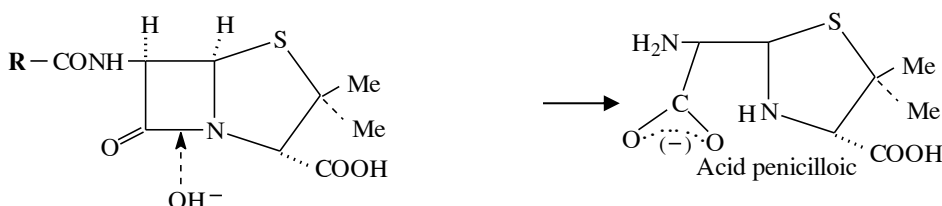
2.1.3. Đặc điểm lý-hóa tính penicillin:

Hình thể: Bột màu trắng. mùi đặc trưng penicillin.

Dạng acid (nhóm -COOH tự do):

- Tạo muối Na, K tan trong nước; dùng pha tiêm.
- Tạo muối với các base (procain, benzathin...), không tan trong nước:
- Tạo ester với alcol, phenol: Uống, giải phóng chậm hoạt chất.

Vòng β-lactam không bền: Bị mở vòng từ pH > 8:



Phản ứng màu phân biệt các penicillin và cephalosporin:

Tiến hành: 2 mg/ống nghiệm, thêm 1 giọt nước làm ẩm;

Thêm 2 ml TT formaldehyd/H₂SO₄ 96%, trộn đều: Xem màu.

Đặt ống nghiệm vào cách thủy 100° C; quan sát đổi màu /1 phút.

Bảng 1.6. Thay đổi màu của các KS beta-lactam / 1 phút

Mẫu penicillin thử	TT Formol/H ₂ SO ₄ t ^o phòng	TT Formol/H ₂ SO ₄ 100°C/1 phút
Amoxicillin	Không màu	Vàng sẫm
Ampicillin	Không màu	Vàng sẫm
Benzathin penicillin G	Không màu	Nâu đỏ
Penicillin G	Không màu	Nâu đỏ
Cephalexin	Vàng nhạt	Vàng sẫm
Cephaloridin	Đỏ	Đỏ nâu
Cephalothin	Đỏ	Đỏ nâu
Cloxacillin	Vàng xanh lục	Vàng đậm
Dicloxacillin	Vàng xanh lục	Vàng
Flucloxacillin	Vàng xanh lục	Vàng
Penicillin V	Nâu đỏ	Nâu đỏ sẫm

2.1.4. Các phương pháp định lượng penicillin:

Phương pháp vi sinh: Ví dụ: Penicillin G thử trên tụ cầu vàng.

Hoạt lực: Tính theo đơn vị quốc tế (UI = Unité Internationale).

1mg penicillin G natri tương đương 1667 UI.

Phương pháp đo Hg:

- Thủy phân penicillin thử trong NaOH; để ở t^o phòng trong 15 phút >
> Trung hòa bằng HNO₃; thêm đệm pH 4,6.
- Chuẩn độ bằng Hg(NO₃)₂ 0,02 M; đo điện thế; cặp điện cực Hg (I) sulfat-Pt.

Đo iod xác định penicillin toàn phần:

- Thủy phân penicillin (như đo Hg); Acid hóa bằng HCl 1N >
> Thêm 10ml d.d.I₂ 0,01 N; đậy bình 15 phút.
- Chuẩn độ iod dư bằng natri thiosulfat 0,01 N; chỉ thị hồ tinh bột.

Các phương pháp vật lý: HPLC, quang phổ UV,....

2.1.5. Cơ chế tác dụng của kháng sinh Beta-lactam:

Kháng sinh β-lactam tiếp cận vi khuẩn, ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn.

2.1.6. Một số thuốc penicillin:

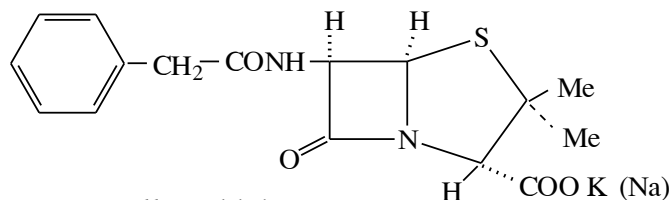
Penicillin G natri (kali)

Tên khác: Benzylpenicillin kali (natri).

Công thức:

C₁₆H₁₇KN₂O₄S Ptl: 372,5

C₁₆H₁₇N₂NaO₄S Ptl: 356,4



Điều chế: Nuôi cấy *Penicillium notatum* hoặc *Penicillium* khác.

Tính chất: Bột kết tinh trắng, mùi penicillin; hút ẩm. Dễ tan trong nước.

Dung dịch để ở pH 5,5-6,0 và nhiệt độ 15°C, dùng được / 24 h.

Phổ tác dụng: Điển hình của penicillin nhóm I: Nhạy cảm :

Chủ yếu trên gram (+). VK gram (-): Lậu cầu, màng não cầu.

Chỉ định:

Nhiễm khuẩn nhẹ và vừa ở đường hô hấp trên do *Streptococcus pyogenes*

Nhiễm *Treponema*: Giang mai, ghê cóc

Dự phòng tiếp thêm cho các bệnh thấp tim, viêm cầu thận cấp.

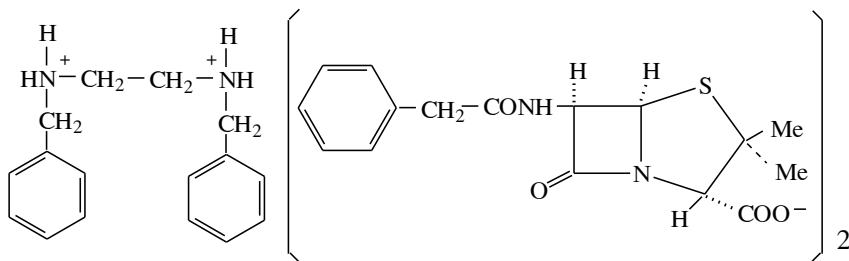
Bệnh bạch hầu

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp; tránh ẩm.

Penicillin G có thời gian bán thải ngắn, phải tiêm nhiều lần trong ngày. Vì vậy, người ta đã nghiên cứu chế tạo ra các muối của penicillin G có tác dụng kéo dài như benzathin penicillin G, procain penicillin G v.v...

Tên KS	Thời hạn tác dụng	Liều tiêm IM
Benzathin penicillin G	4 tuần	1,2 triệu UI/lần/4 tuần
Procain penicillin G	24 h	1,2 triệu UI/lần/24 h

Benzathin Penicillin G



Công thức: Benzathin - Penicillin G (1 : 2)

Ptl: 909,1

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Khó tan trong nước; tan trong ethanol.
900 mg benzathin penicillin G tương đương 720 mg penicillin G.

Dược động học:

Tiêm bắp sâu hỗn dịch tạo "kho", giải phóng dần penicillin G vào máu; sau tiêm 24 h phát huy tác dụng; kéo dài 4 tuần. Nồng độ penicillin G trong máu luôn < tiêm penicillin G natri (kali). Khó thâm nhập vào não.

Điều trị duy trì hạn chế số lần tiêm penicillin G/24 h).

Chỉ định: Nhiễm liên cầu, lậu, giang mai (trừ giang mai não).

- *Thấp khớp, thấp tim do liên cầu:* Tiêm bắp sâu:

1.200.000 UI/4 tuần, hoặc 600.000 UI/lần; 2 lần/tháng.

- *Lậu, giang mai:* Tiêm bắp sâu liều đơn 2.400.000 UI.

Chú ý: Tiêm penicillin G natri trước; kế sau tiêm hỗn dịch benzathin penicillin G.

Dạng bào chế: Lọ bột 600.000 UI; 1.200.000 UI và 2.400.000 UI; pha khi dùng.

Chống CD: Dự ứng penicillin. Tiêm tĩnh mạch.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ < 30°C.

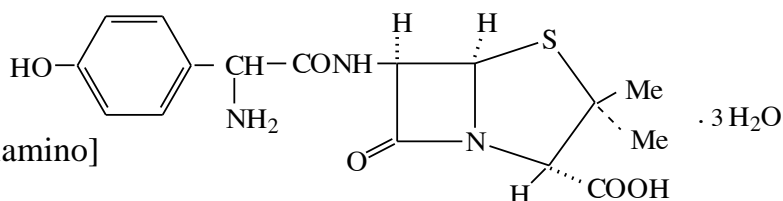
Amoxicillin trihydrat

Công thức:

$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

ptl: 419,4

Tên KH: Acid 6- $[\alpha$ -D-(4-Hydrophenyl)glycylamino] penicillanic trihydrat



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng.

Khó tan trong nước; tan trong acid vô cơ và kiềm loãng (lưỡng tính).

Bị phân hủy ở nhiệt độ > 37°C và độ ẩm cao.

Dạng muối natri dễ tan trong nước dùng pha tiêm.

Phổ tác dụng: Penicillin nhóm III- **Ph. nhóm I (aminopenicillin).**

Tương tự penicillin nhóm I; mở rộng hơn sang VK gram (-). Nhạy cảm với *H. pylori* (vi khuẩn gây loét dạ dày-tá tràng).

DDH: Bền trong môi trường acid dạ dày. Tập trung cao trong mật. Thải trừ 60% qua nước tiểu còn hoạt tính.

Chỉ định:

- Nhiễm khuẩn mật, viêm màng trong tim; chấn thương:
 Người lớn uống, tiêm IM hoặc truyền (amoxicillin natri): 250-500 mg/8 h.
 Trẻ < 10 tuổi, uống, tiêm IM hoặc truyền 125-250 mg/8 h.
 Trẻ < 3 tháng tuổi: Liều tối đa 30 mg/kg/12 h.
- Nhiễm khuẩn hô hấp: Tiêm IM 3 g/lần; 2 lần/24 h.
- Loét dạ dày-tá tràng: Người lớn uống 1 g/lần; 2 lần/24 h; đợt 21-28 ngày.

Dạng b/c: Viên 0,25 và 0,5 g; Lọ bột pha tiêm 0,5 và 1g amoxicillin natri.

Tác dụng KMM: Dự ứng; uống có thể bị rối loạn tiêu hóa.

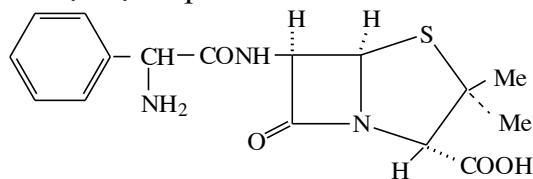
Bảo quản: Đựng trong bao bì kín; để ở nhiệt độ thấp.

*** So sánh ampicillin và amoxicillin:**

Ampicillin

Công thức:

C₁₆H₁₉N₃O₄S ptl: 349,4



Bảng 6.7. So sánh amoxicillin và ampicillin

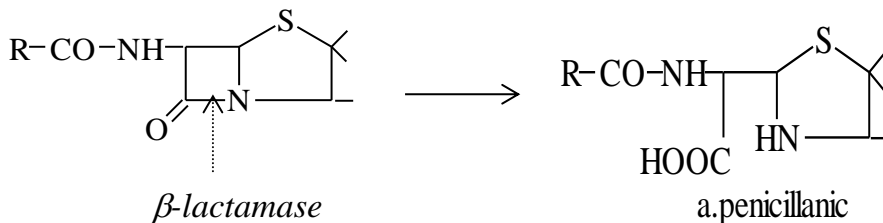
Tên kháng sinh	t _{1/2} (h) HT	Hấp thu (uống)	Kháng acid	Đường dùng
Ampicilin	> 1 h	30-40%	+	Uống, IM
Amoxicilin	> 1 h	> 90%	+	Uống, IM

- Hiệu lực với *H. pylori*: Amoxicillin >> ampicillin

*** Các chất ức chế β-lactamase**

Cơ chế vi khuẩn kháng các penicillin:

VK tạo ra β-lactamase (với penicillin gọi là các penicillinase), là những enzym có tác dụng mở vòng β-lactam (mất hoạt tính):



*** Bêta-lactamase:** Phong phú về chủng loại và hoạt lực.

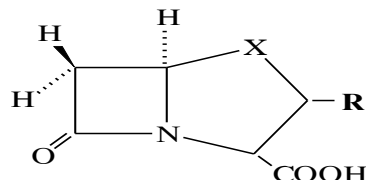
Ví dụ, kiểu Amido-ester: Ar-CH₂-CONH-CH₂-COOR

Phân bố: VK gram (+): Trên bề mặt tế bào. VK gram (-): Bên trong vỏ tế bào.

Tác dụng: Mở vòng bêta-lactam của penicillin làm mất hoạt tính kháng khuẩn.

*** Chất kháng β-lactamase:**

Cấu trúc gần với penicillin.



Công thức chung: $X = O, S$ và C

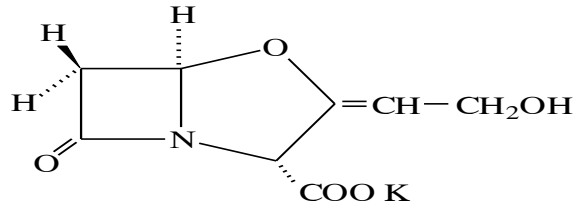
Clavulanat kali: $X = O$; R là $=CH-CH_2OH$

Sulbactam natri: $X = SO_2$; $R = 2 (-Me)$

Tác dụng: Thu hút β -lactamase bảo vệ cho các hoạt chất penicillin.

Sử dụng: Hiện dùng clavulanat kali hoặc sulbactam natri cùng với penicillin phổ rộng (amoxicillin, ampicillin, ticarcillin) để kéo dài thời hạn tác dụng.

Clavulanat kali



Nguồn gốc: Từ *Streptomyces clavuligerus*

Công thức: $C_8H_8KNO_5$ ptl: 237,3

Tính chất: Bột màu trắng, vị đắng. Tan trong nước và ethanol.

Tác dụng: Nhạy cảm với β -lactamase sinh ra từ các vi khuẩn gram (-) và (+): Tụ cầu vàng, *Haemophilus*, *Neisseria*, *E. coli*, *Shigella*...

Sử dụng: Phối hợp với penicillin phổ rộng để kéo dài tác dụng.

Tỷ lệ phối hợp: Penicillin/clavulanat kali (4-5 : 1). Ví dụ:

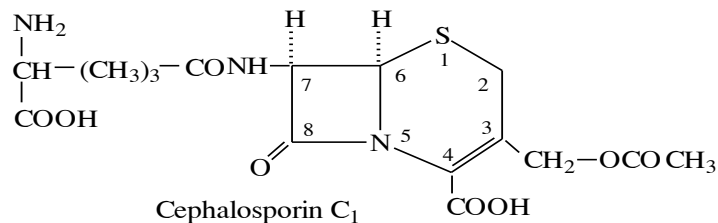
Amoxicilin với clavulanat kali: *Biệt dược* Augmentin

	Amoxicilin	Clavulanat kali
Viên nén:	500 mg	125 mg
Viên nhai:	250 mg	62,5 mg

2.2. Các cephalosporin

2.2.1. Cấu trúc: Khung cơ bản Cephem (Xem sơ đồ 1.1) cephalosporin thiên nhiên:

Cephalosporin C_1

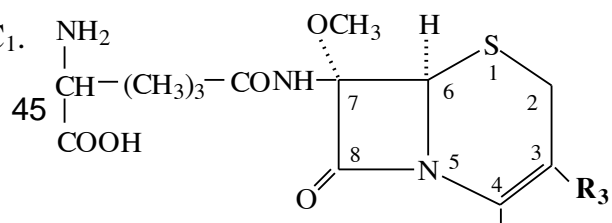


Nguồn gốc:

Từ nấm *Cephalosporium acremonium* (1945) (trong vùng cửa cống nước thải ra biển)

Hoạt tính kháng khuẩn: Nhạy cảm với tụ cầu vàng đã kháng penicillin G. Hoạt lực thấp; không bền trong acid → Không dùng trong điều trị.

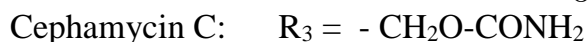
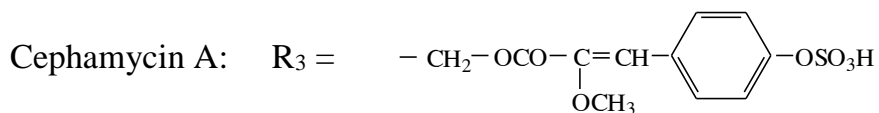
Cephameycin : Phát hiện sau cephalosporin C_1 .



Nguồn gốc: Từ *Streptomyces*.

Công thức chung:

Các cephamycin thiên nhiên khác nhau R₃, Ví dụ:



So với cephalosporin: Cephamycin có nhóm methoxy (-OCH₃) ở vị trí 7.

Hoạt tính: Hoạt phổ rộng; hoạt lực thấp → không dùng trong điều trị.

Các cephamycin hiện dùng điều trị đều là các chất BTH.

Cephalosporin BTH

Công thức chung:

- Cephalosporin: X = S; R₇ = -H

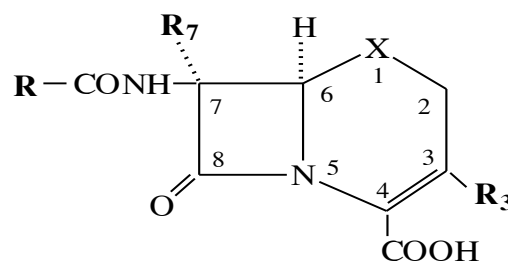
Gọi là các cephalosporin thực thụ.

- Cephamycin: X = S; R₇ = -OCH₃

Liên quan cấu trúc-tác dụng:

- R: Tăng hoạt lực và cải thiện về ĐDH.

- R, X và R₇: ảnh hưởng tính kháng β-lactamase.



2.2.2. Điều chế các cephalosporin BTH:

Cephalosporin thực thụ: Theo các công đoạn:

a. Sản xuất khung 7ACA:

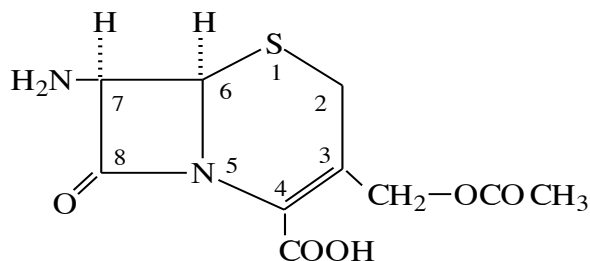
- Nuôi cấy *Cephalosporium acremonium* thu cephalosporin C.

- Thủy phân cephalosporin C, thu 7ACA.

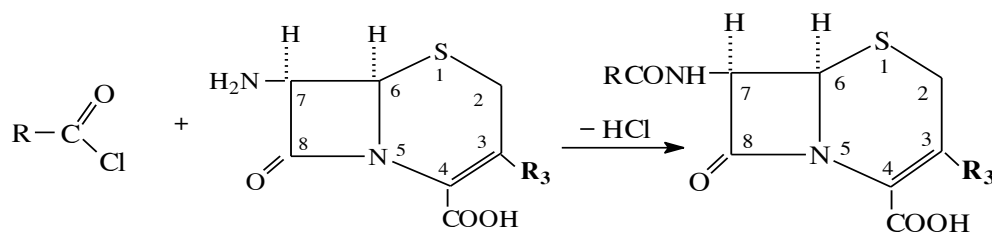
- Biến đổi R₃ của 7ACA → “7ACA biến đổi”, với R₃ ≠ -CH₂OCOME.

- Acyl hóa 7ACA và 7ACA biến đổi R₃ với acid lựa chọn.

7ACA
(Acid 7-Amino cephalosporanic)

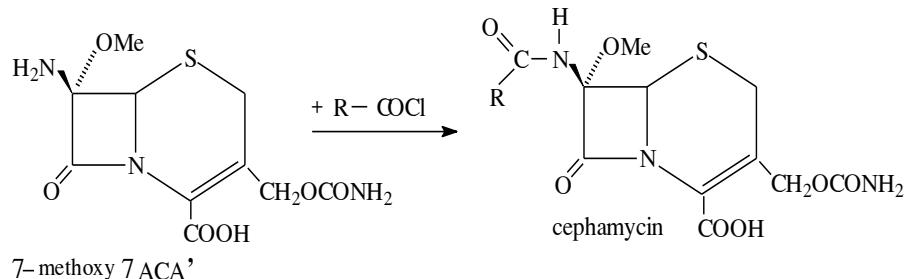


b. Acyl hóa 7ACA bằng một acid carboxylic lựa chọn:



BTH cephamycin:

- Nuôi cấy *Streptomyces lactadurans* thu cephamycin C.
- Thủy phân -CONH- mạch ngang, thu 7-methoxy 7 ACA'.
- Acyl hóa 7-methoxy 7 ACA' với một acid carboxylic lựa chọn.



Ghi chú: Trong 7-methoxy 7 ACA': R₃ = -CH₂OCONH₂.

7-methoxy 7 ACA' còn được tạo ra từ 7 ACA.

Cephalosporin 1-oxacephem:

- Tổng hợp toàn phần (chủ yếu).
- Bán tổng hợp từ A6AP.

2.2.3. Phân loại cephalosporin:

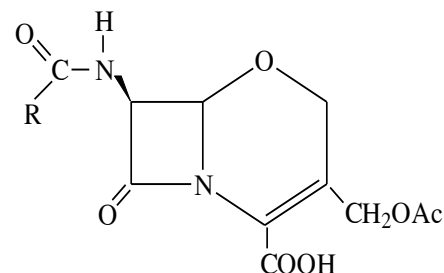
Theo hoạt tính kháng (diệt) vi khuẩn chia ra 4 thể hệ:

Th. hệ I (CS I);

Th. hệ II (CS II);

Th. hệ III (CS III)

Th. hệ IV (CS IV).



* Thế hệ I (CS I):

Bảng 1.8. Một số cephalosporin thế hệ I (CS I)

Tên KS	t _{1/2} (h)	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Cefadroxil	1,3	Uống	1-2 g/24 h
Cephalexin	0,9-1,2	Uống, IV	1-2 g/24 h
Cefalotin	0,5-0,7	IV	0,5-1 g/6 h
Cefapirin	0,7	IV	0,5-1 g/6 h
Cefatrizin		Uống	0,5-1 g/6 h
Cefazolin	2	IV	0,5-1 g/6 h
Cefradin	0,8	Uống, IV	0,5-1 g/6 h

Phổ tác dụng: Nhạy cảm:

- VK gram (+): *Staphylococcus*; hoạt lực < penicillin; cefalothin cao nhất.
- VK gram (-): *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*.
- Kháng tự nhiên: Liên cầu, TK mũ xanh (*Ps. aeruginosa*).

DDH: Bị β -lactamase phân hủy. t_{1/2} < 1 h.

Đường dùng: Tiêm IV. Các α -amino-cephalosporin bền trong acid, uống được (tương tự các amino-penicillin).

(tương

* Thế hệ II (CS II)

Bao gồm cephalosporin thực thụ và cephamycin (Cefoxitin, cefmetazol).

Bảng 1.9. Một số cephalosporin Th. hệ II (CS II)

Tên thuốc	$t_{1/2}$ (h)	Đ. dùng	Liều dùng (NL)
Cefaclor	0,5-1	Uống	250-500 mg/8 h
Cefamandol nafat	1	IV	0,5-2 g/lần/4 h
Cefmetazole natri	1-1,5	IV	0,5-1 g/12 h
Cefotetan natri	3-4,6	IV	1-2 g/12 h
Cefoxitin natri	1	IV	1-2 g/lần/8 h
Cefprozil	1-1,4	Uống	500 mg/24 h
Cefuroxim natri	1,2	IV	0,5-1,5 g/lần/12 h

Phổ tác dụng: Nhạy cảm:

- VK gram (-): CS II > CS I. Một số nhạy cảm VK yếm khí.
- VK gram (+): Hoạt lực với tụ cầu vàng thấp hơn CS I.

Kháng tự nhiên: TK mũ xanh

DDH: Kháng được β -lactamase; $t_{1/2} \approx 1$ h.

Đường dùng:

- Hầu hết tiêm IV.
- Các carbacephalossporin uống hiệu quả: Cefprozil, cefaclor.

*** Thế hệ III (CS III)**

Bảng 1.10. Một số cephalosporin thế. hệ III (CS III)

Tên thuốc	$t_{1/2}$ (h)	Đ. dùng	Liều dùng (NL)
Cefdinir	1,7	Uống	0,6 g/24 h
Cefditoren pivaxil	1,6	Uống	0,2-0,4 g/12 h
Cefixime	3-4	Uống	0,2-0,4 g/24h
Cefodizime natri	4	IV	1-2 g/12 h
Cefoperazon natri	2	IV	1-2 g/12 h
Cefotaxim natri	1	IV	1 g/6 h
Cefotiam .HCl	1,1	IV	3 g/12 h
Cefpodoxim proxetil	2-3	Uống	0,1-0,2 g/12 h
Cefsoludin natri	1,6	IV	1,5 g/6 h
Ceftazidim	1,8	IV	1-3 g/12 h
Ceftibuten	2	Uống	0,4 g/lần/24 h
Ceftizoxim natri	1,7	IV	1-2 g/8 h
Ceftriaxon natri	8	IV	1-2 g/24 h

Phổ tác dụng: Sơ bộ phân ra 3 loại:

a. Hiệu lực ưu thế với *Enterobacter*; bị *Ps. aeruginosa* kháng:

Cefotaxim, cefodizim, ceftizoxim, ceftriaxon, cefmeloxim

- VK gram (-): Mạnh hơn CS I, CS II; hiệu lực cao với *Enterobacte*.
- VK gram (+): Hiệu lực thấp với tụ cầu vàng.

b. Hiệu lực cao hơn với *Ps. aeruginosa*; hiệu lực thấp với *Enterobacter*:

Cefpiramid, cefsulodin, ceftazidim
c. CS III đa trị: Cefotaxime, cefotiam,...

Hoạt phổ bao trùm VK gram (-); nhạy cảm tụ cầu vàng.

Đường dùng: Tiêm IV hoặc truyền.

Thuốc uống trị nhiễm khuẩn tiết niệu, hô hấp gồm:

Cefdinir, cefditoren, cefetamet, cefixim, cefpodoxim, ceftibuten.

* **Thế hệ IV (CS IV):** Gồm Cefpirom và Cefepim

Phổ tác dụng:

- **Cefpirom:** Nhạy cảm VK gram (-), mở rộng với tụ cầu vàng.

- **Cefepim:** Tương tự cefpirome; nhạy cảm TK mũ xanh.

Được động học: $t_{1/2}$ 2 h. Uống kém hiệu quả; chỉ tiêm IV hoặc truyền.

Thải trừ qua nước tiểu với 80-90% không chuyển hóa.

Cefepim đạt nồng độ cao trong mật; phân bố ít vào sữa mẹ.

2.2.4. Đặc điểm chung của cephalosporin:

Hấp thụ UV: Δ^3 - cephem cho 2 vùng hấp thụ quanh 260 và 220nm.

Ví dụ: Cephalexin (natri): λ_{MAX} 262 nm; Cefamandol: λ_{MAX} 269 nm (nước).

Tính chất hóa học:

a. Kiềm, alcol, amin phá vòng β -lactam:

b. Bền với acid: Cephalosporin > Penicillin

Do cấu trúc "quyên sách" có góc mở ở cephem 133° (peni. $> 90^\circ$).

c. Tính acid: Nhóm - COOH tự do cho khả năng:

- Tạo muối dễ tan trong nước với NaOH, KOH.

- Tạo ester, amid và tạo amid nội khi R_3 có $-NH_2$.

Định tính:

- Phản ứng màu phân biệt các β -lactam (xem penicillin).

- Phương pháp hóa-lý: Phổ IR, phổ UV, Sắc ký...

Định lượng:

1. Định lượng cephalosporin toàn phần bằng đo iod (như penicillin).

2. Dạng acid: PP acid-base/DMF; methylat natri 0,1M; đo thể.

3. Các phương pháp hóa-lý: Phổ UV, HPLC..., so với chuẩn.

4. PP vi sinh: Các chủng VK thử: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*,...

Chỉ định:

CS I: Nhiễm *Staphylococcus*: xương, máu, da...

Tuy nhiên bị penicillin nhóm M, macrolid, synergistin cạnh tranh.

- Phòng nhiễm khuẩn trước và sau phẫu thuật.

CS II: Nhiễm VK gram (-) và (+):

- NK hô hấp do *H. influenzae*: Cefuroxim, cefamandol.

- Lậu đã kháng penicillin: Cefuroxim natri.

- Phòng, trị NK phẫu thuật: Cefuroxim natri, cefoxitin natri...

CS III: Nhiễm VK gram (-): Lậu, tiêu hóa, tiết niệu...

Một vài thuốc trị nhiễm *Ps. aeruginosa* (TK mũ xanh).

CS IV: Nhiễm đa khuẩn, bao gồm đường tiêu hóa; nhiễm TK mũ xanh.

Chống chỉ định:

Phối hợp với thuốc độc thận: aminosid, polymycin B v.v...

Thận trọng khi chỉ định cephalosporin cho người suy thận.

Đường dùng:

- Tiêm IV hoặc truyền an toàn nhất.
- Tiêm IM rất đau, teo cơ; khi phải tiêm IM cần tiêm kèm thuốc tê.
- Uống: Một số aminocephalosporin và carbacephalosporin.

2.2.5. Một số thuốc cephalosporin:

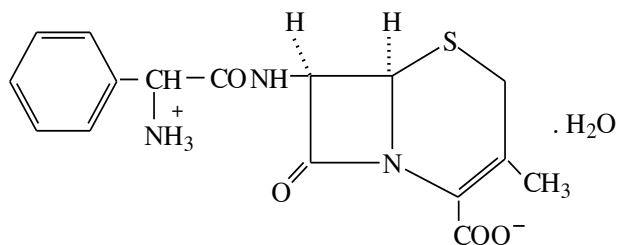
Cephalexin monohydrat

Tên khác: Cefalexin

Công thức:

$C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ ptl: 365,4

Tên KH: Acid 3-Methyl-7-(α -D-phenylglycylamino)-3-cephem-4-carboxylic monohydrate



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, mùi đặc trưng. Khó tan trong nước; không tan trong ethanol, cloroform, ether.

Định tính: Phản ứng màu phân biệt: Vàng nhạt/vàng đậm.

Định lượng: Các phương pháp chung.

Phổ tác dụng: CS I (Ph. nhóm 3). Nhạy cảm: VK gram (+): Tụ cầu vàng, bạch hầu. VK gram (-): Lậu cầu, màng não cầu. Nhạy cảm cao với *H. influenzae*.

DDH: Khó bị thủy phân do cấu trúc α -amino-, kết hợp $R_3 \neq -CH_2OCOCH_3$. Uống dễ hấp thu; bền trong acid dạ dày. $t_{1/2} \approx 1$ h.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn đường hô hấp, tiết niệu và da:

Người lớn uống 1-2 g/24 h; chia 2-3 lần.

Trẻ em uống 25-100 mg/kg/24 h; chia 2-3 lần. Tối đa 4 g/24 h.

Dạng bào chế: Viên 250 và 500 mg.

Tác dụng KMM: Độc với thận, cảnh báo độc gan.

Chống chỉ định: Suy thận; phối hợp với thuốc độc thận khác.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp; tránh ánh sáng.

Cefuroxim natri

Công thức:

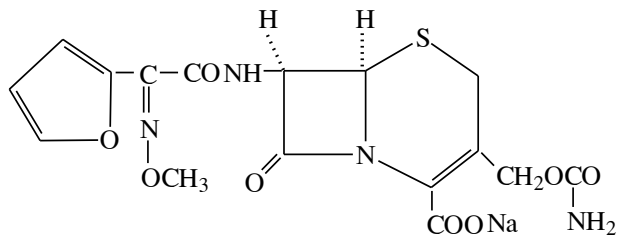
$C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ ptl: 446,4

Tên KH: 3-Carbamoyloxymethyl-7-[2-(2-furyl)-2-methoxyiminace-tamido]-3-cephem-4-carboxylat natri

Tính chất: Bột kết tinh trắng, hút ẩm.

Tan trong nước; tan nhẹ trong alcol. Dung dịch ở 2-10° C bền trong 48 h.

Định tính:



- Phản ứng phân biệt beta-lactam: Nâu nhạt/nâu đỏ.

Định lượng: Các phương pháp chung.

Phổ tác dụng: Điển hình CS II; Không bị β -lactamase phá hủy. Vào não đủ nồng độ điều trị khi não bị viêm; $t_{1/2}$ 70 phút.

Chỉ định và liều dùng: Tiêm IV, truyền. Liều dùng tính ra cefuroxim: 1,2 g cefuroxim axetil và 1,05 g cefuroxim natri \approx 1 g cefuroxim

- **Nhiễm khuẩn nặng, bao gồm chấn thương:**

Người lớn, tiêm IV chậm 750 mg/8 h.

Nặng: tiêm tới 1500 mg/6 h; tiếp theo uống cefuroxim axetil 500 mg/8 h.

- **NK đường hô hấp:** Người lớn tiêm IV 250-500 mg/lần; 2 lần/24 h.

Trẻ em: Tiêm 10-15 mg/kg/lần; 2 lần/24 h; tối đa 250-500 mg/24 h.

- **Viêm màng não:** Tiêm IV 3 g/8 h.

Trẻ em, tiêm IV 200-240 mg/kg/24 h; chia 3-4 lần.

- **Lậu:** Tiêm IM sâu liều đơn 1500 mg/lần + uống 1 g probenecid.

- **NK phẫu thuật:** Tiêm IV trước phẫu 1,5 g. > Hậu phẫu tiêm 750 mg/8 h.

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm 750 mg; kèm ống nước pha tiêm.

Tác dụng KMM: Tương tự cephalothin natri.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ < 25° C; tránh ẩm và ánh sáng.

Cefixim

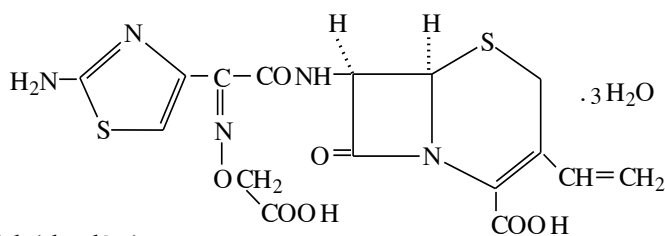
Công thức:

$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$ p.tl: 507,5

Tên KH: Acid 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-

(carboxymethoxyimino)acetamido]

-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic trihydrat



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; bền/ pH acid (dạ dày).

Tan ít trong nước; tan tự do/Me-OH; không tan/ethylacetat.

Phổ tác dụng: CS III. Kháng β -lactamase; $t_{1/2}$ 3-4 h.

- VK gram (-): *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, lậu cầu, màng não cầu..

DDH: Uống hấp thu 40-50%; hỗn dịch tốt hơn viên nén. Bền với acid.

Chỉ định: Nhiễm VK nhạy cảm đường hô hấp, tiết niệu, tai giữa...

Người lớn uống 200 mg/lần; 2 lần/24 h.

Trẻ em < 50 kg: Uống 8 mg/kg/24 h; liều đơn hoặc chia 2 lần.

Tác dụng KMM: Dễ gây tai biến ở đường tiêu hóa.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ < 30° C; tránh ánh sáng.

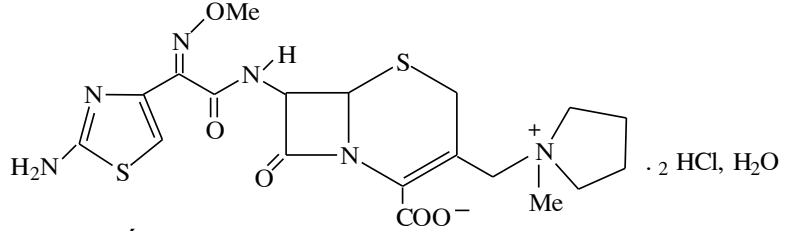
Cefepim hydroclorid

Công thức:

$C_{19}H_{25}ClN_6O_5S_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

ptl: 571,5

Tên KH: (dài)



Tính chất: Bột kết màu trắng. Dễ tan trong nước.

Phổ tác dụng: Nhạy cảm với vi khuẩn gram (-) và (+), bao gồm TK mũ xanh.

Được động học: Uống không hiệu quả. $t_{1/2}$ 2 h. Tập trung ở mật.

Thải trừ qua nước tiểu với 85% nguyên dạng.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn toàn thân, bao gồm đường hô hấp, tiết niệu.

Tiêm IV hoặc truyền; 2-3 lần/24 h.

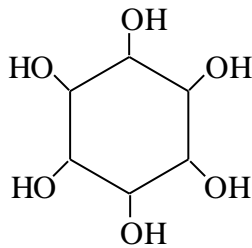
Người lớn: 1-2 g/lần. Trẻ em > 2 tuổi: 50 mg/kg/lần.

Bảo quản: Tránh ẩm, tránh ánh sáng.

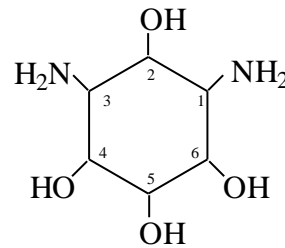
3. AMINOGLYCOSID (Aminosid)

Cấu trúc glycosid (heterosid): "**Genin-O-Ose**"

Genin: Dẫn chất 1,3-diaminocyclitol:

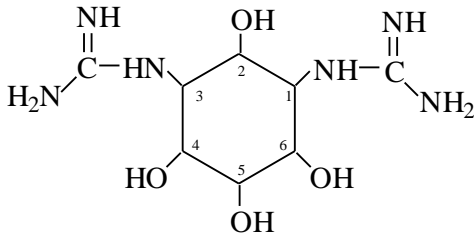


Cyclitol (*polyalcol vòng*)

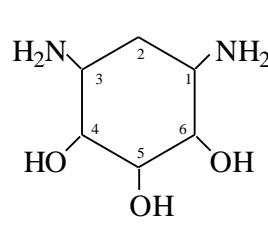


Diaminocyclitol

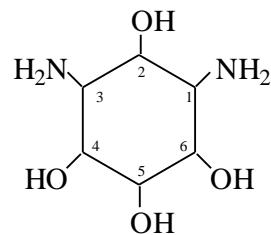
Gồm 3 cấu trúc: *streptidin*, *streptamin* và *deoxy-2 streptamin*.



Streptidin

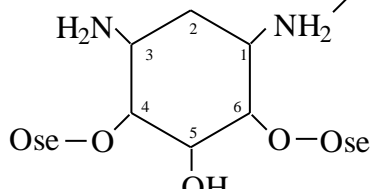


Deoxy-2 streptamin

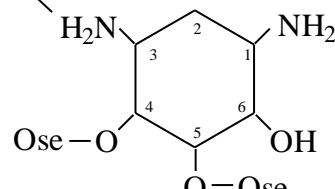


Streptamin

(*dideoxy-1,3 diamino-1,3 cyclitol*)



Dẫn chất thế 4,6-



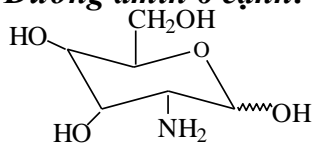
Dẫn chất thế 4,5-

Ghi chú: Thế 4,6- : Đường gắn vào vị trí 4 và 6 vòng deoxy-2 streptogamin.

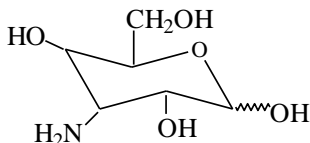
Độc tính: D/c thể 4,5 > D/c thể 4,6
(không được tiêm) (tiêm được)

Đường (Ose):

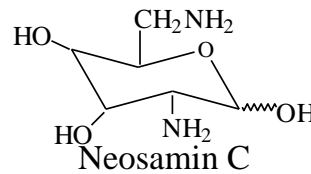
+ **Đường amin 6 cạnh:**



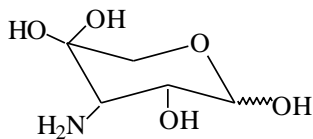
D-glucosamin-2



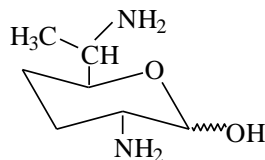
D-glucosamin-3



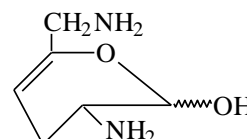
Neosamin C



Garosamin

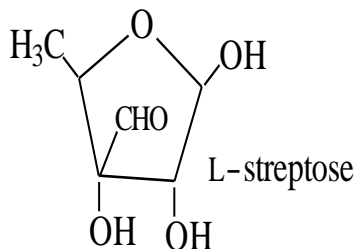


Purpurosamin

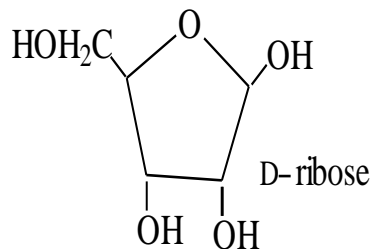


Sisosamin

+ **Đường 5 cạnh:**



L-streptose



D-ribose

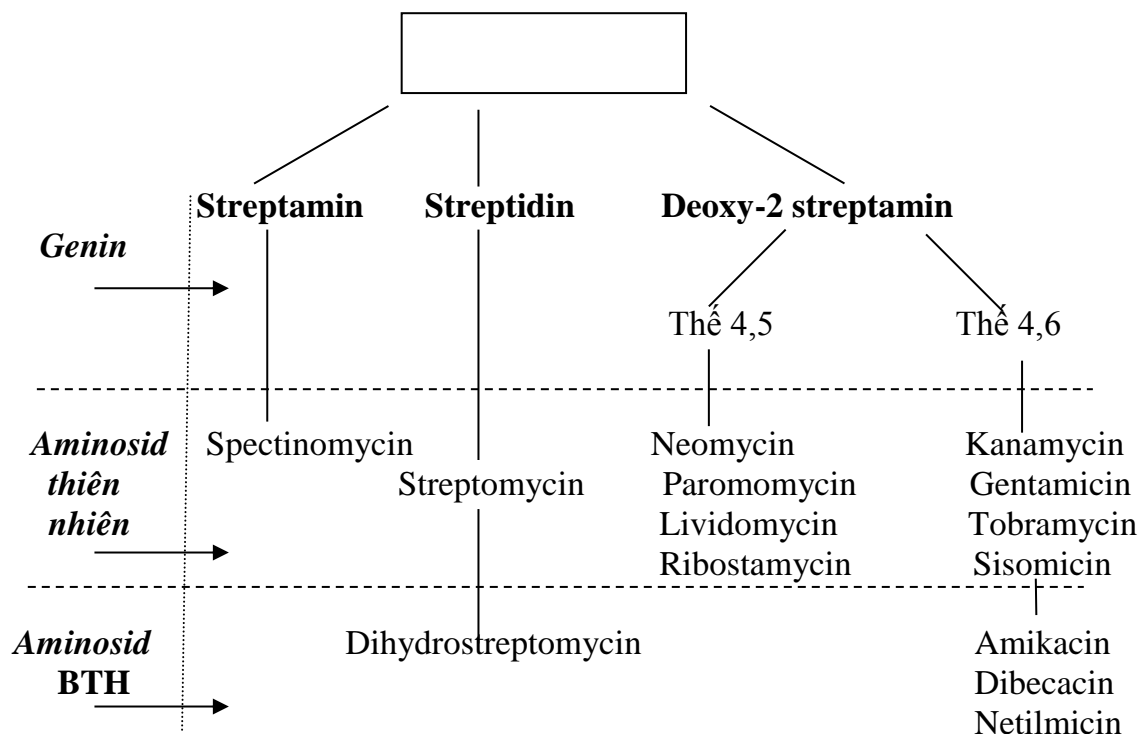
Phổ tác dụng: Nhạy cảm vi khuẩn gram (-).

Một số nhạy cảm đặc thù:

- + *Streptomycin*: Nhạy cảm cao với TK lao.
- + *Gentamicin, tobramycin*: Nhạy cảm tụ cầu vàng, TK mũ xanh.
- + *Paromomycin*: Diệt amip và tẩy sán ruột (KST).
- + *Spectinomycin*: Hiệu lực cao với lậu cầu (*Neisseria gonorrhoeae*)

Được ĐH: Không hấp thu ở đường tiêu hóa. Thải trừ 70-90% qua nước tiểu.

Sơ đồ 1.5. Xếp nhóm các aminosid dẫn chất 1,3-diaminocyclitol



Nguồn gốc: Từ *Micromonospora* (*M.*); *Streptomyces* (*S.*) (Xem bảng 1.11)

Bảng 1.11. Aminocyclitol d/c 1,3-diaminocyclitol và chủng vi sinh cho KS

Tên kháng sinh	Chủng vi sinh sản xuất
Apramycin	<i>S. tenebrarius</i>
Kanamycin	<i>S. kanamyceticus</i>
Lividomycin	<i>S. lividus</i>
Neomycin	<i>S. fradiae</i> và <i>albogriseolus</i>
Paromomycin	<i>S. rimosus</i> và <i>chrestomyceticus</i>
Ribostamycin	<i>S. ribosidificus</i>
Spectinomycin	<i>S. spectabilus</i>
Tobramycin	<i>S. tenebrarius</i>
Streptomycin	<i>S. griseus</i> và <i>oliraceus</i>
Sisomicin	<i>M. inyoensis</i> và <i>cyaneogranulata</i>
Gentamicin	<i>M. purpurea</i> và <i>echinospora</i>
Fortimicin	<i>M. olivoasterospora</i>

Ghi chú: *S.* = *Streptomyces*; *M.* = *Micromonospora*;

Tác dụng KMM:

- Độc tính của aminocyclitol làm hạn chế sử dụng:
 - + Gây tổn thương thần kinh thính giác: Tiêm thuốc bị ù tai, điếc.
 - + Kích ứng, hoại tử ống thận gây bí đái, phù.
- Dẫn chất thể 4,5-deoxy-2 streptamin độc tính cao, không được tiêm.
- Dị ứng thuốc, giảm thị lực...

Vi khuẩn kháng aminosid:

- Bị kháng nhanh (có thể ngay từ đợt điều trị đầu).
- Kháng chéo giữa các aminosid xảy ra phổ biến.

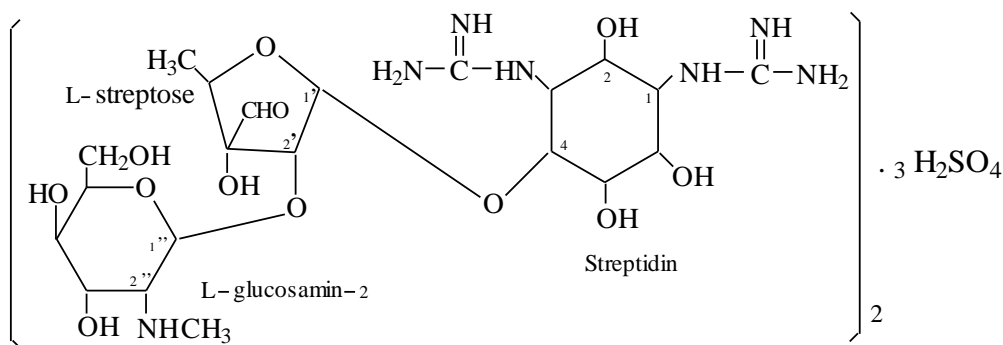
* Một số chế phẩm aminosid:

Dẫn chất Streptidin:

Streptomycin sulfat

Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces griseus* (1943)

Công thức: $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3 H_2SO_4$ pttl: 1457,4



Đặc điểm: Vị trí 1,3 là guanin; có 3 trung tâm base và 1 nhóm aldehyd;

Tính chất: Bột màu trắng, vị đắng, hút ẩm nhanh. Dễ tan trong nước; dung dịch bị kết tủa lại; khó tan trong ether, cloroform.

Hóa tính-định tính:

- Đun sôi streptomycin/NaOH: giải phóng NH_3 (guanin).
- Đun sôi với thuốc thử Fehling: ↓ Cu_2O màu đỏ nâu (tính khử).
- Đun sôi streptomycin trong NaOH, thêm $FeCl_3$: Màu tím đỏ; phản ứng màu này ứng dụng thử tinh khiết bằng đo quang.
- Sắc ký, so với streptomycin sulfat chuẩn.

Định lượng:

- Phương pháp vi sinh: Hoạt lực ≥ 720 UI/1 mg.
- Hàm lượng sulfat: 18,2-21,5% (P.p. complexon III, qua $BaCl_2$ chuẩn).
- Hàm lượng streptomycin B $\leq 3\%$ (HPLC).

Chỉ định:

- Phối hợp điều trị lao, ví dụ: INH + Streptomycin + Rifampicin.
- Phối hợp với penicillin G trị nhiễm khuẩn vết thương.

Người lớn, tiêm IM 1 g/lần; 1-2 lần/24 h. Trẻ em tiêm 1/2 liều người lớn.

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm 0,5 g và 1 g; chỉ pha khi dùng.

Tác dụng KMM, CCD: Chung của aminosid.

Bảo quản: Tránh ẩm; để ở nhiệt độ thấp.

Dẫn chất thế 4,6 của deoxy-2 streptamin:

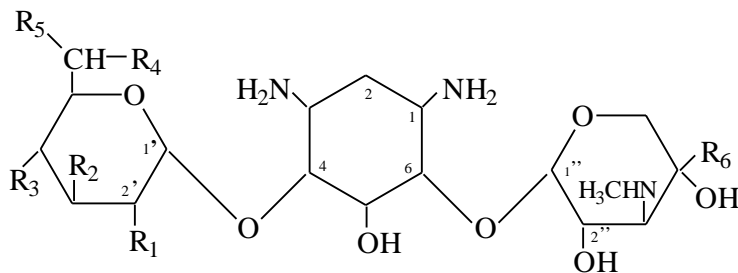
Gồm: Gentamicin, kanamycin, tobramycin, sisomicin và netilmicin (BTH).

Gentamicin sulfat

Nguồn gốc: Từ môi trường *Micromonospora purpurea* và *M.* khác.

Hỗn hợp các gentamicin A, B, C₁, C_{1a}, C₂, C_{2a}, ...

Công thức chung:



Các gentamicin khác nhau ở các gốc R_{1...6} (bảng 6.12)

Bảng 1.12. Nhóm thế R của các gentamicin

Gentamicin	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
A	-NH ₂	-OH	-OH	-H	-OH	-H
B	-OH	-OH	-OH	-H	-NH ₂	-CH ₃
B ₁	-OH	-OH	-OH	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃
C ₁	-NH ₂	-H	-H	-CH ₃	-NHCH ₃	-CH ₃
C _{1a}	-NH ₂	-H	-H	-H	-NH ₂	-CH ₃
C ₂	-NH ₂	-H	-H	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃
(*) C _{2a}	-NH ₂	-H	-H	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃

Ghi chú: (*) Gentamicin C_{2a} là đồng phân không gian của C₂ ở vị trí 6.

Chế phẩm dược dụng: Muối sulfat hỗn hợp gentamicin C₁, C_{1a}, C₂, C_{2a}.

Gọi chung là **Gentamicin sulfat**.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước.

Định tính:

- Cho màu tím với ninhydrin (chung của aminosid).
- Phản ứng của ion SO₄²⁻.
- Sắc ký: Cho các vết tương ứng với gentamicin sulfat chuẩn.

Định lượng:

- Phương pháp vi sinh hoặc HPLC. Hoạt lực 590 UI/1 mg.
- Hàm lượng SO₄²⁻: 32-35% (p.p. complexon, qua BaCl₂ chuẩn).

Phổ tác dụng:

- Nhạy cảm hầu hết VK gram (-); đặc biệt với *Ps. aeruginosa*.
- VK gram (+): Nhạy cảm tụ cầu vàng.
- Kháng tự nhiên: Liên cầu.

Chỉ định: Tiêm IM hoặc truyền. Đợt 7-10 ngày.

- NK toàn thân bao gồm nhiễm TK mũ xanh, tụ cầu vàng.
(Thay thế hoặc phối hợp penicillin trị nhiễm khuẩn vết thương, lậu).

Người lớn: 1-1,5 mg/kg/8 h; tổng liều 3-5 mg/kg/ 24 h.

Trẻ em: 2,5 - 3 mg/kg/12 h; tổng liều 24 h không vượt quá liều người lớn.

Dạng bào chế: Thuốc tiêm 40; 60 và 80 mg/ống 2 ml.

Tác dụng KMM: Chung của KS aminosid.

CCĐ: Phối hợp với cephalosporin và thuốc độc thận khác.

Bảo quản: Tránh ẩm; để ở nhiệt độ thấp. Thuốc có hạn dùng.

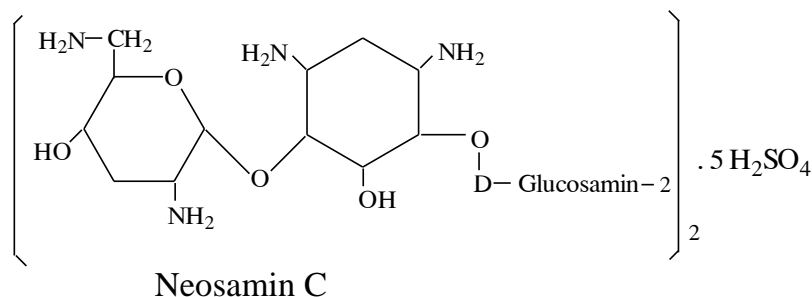
Tobramycin sulfat

Nguồn gốc: Từ *Streptomyces tenebrarius* hoặc BTH từ kanamycin B.

Công thức: D/c thể 4,6-deoxy-2 streptamin.

$(C_{18}H_{37}N_5O_9)_2 \cdot 5 H_2SO_4$

ptl : 1425,4



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước; khó tan trong alcol.

Phổ tác dụng: Tương tự gentamicin sulfat.

Hoạt tính với TK mũ xanh: Tobramycin > gentamicin.

Chỉ định:

- **Nhiễm khuẩn toàn thân:** Tiêm IM hoặc truyền; đợt 7-10 ngày.
Người lớn: 3-5 mg/kg/24 h. Trẻ em: 6-7,5 mg/kg/24 h; chia 3-4 lần.
Truyền dung dịch pha trong NaCl 0,9% hoặc glucose 5%.
- **Nhiễm TK mũ xanh hốc tự nhiên:** Xịt khí dung 300 mg/12 h.
- **Nhiễm khuẩn mắt:** Tra thuốc nước hoặc thuốc mỡ 0,3%.

Dạng bào chế: Thuốc tiêm ống 20 mg/2 ml; 60 mg/6 ml; 80 mg/8 ml.

Thuốc mỡ hoặc dung dịch nhỏ mắt 0,3%.

Chống chỉ định, thận trọng: Tương tự gentamicin.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ < 15° C.

Dẫn chất thế 4,5 của deoxy-2 streptamin:

Neomycin sulfat

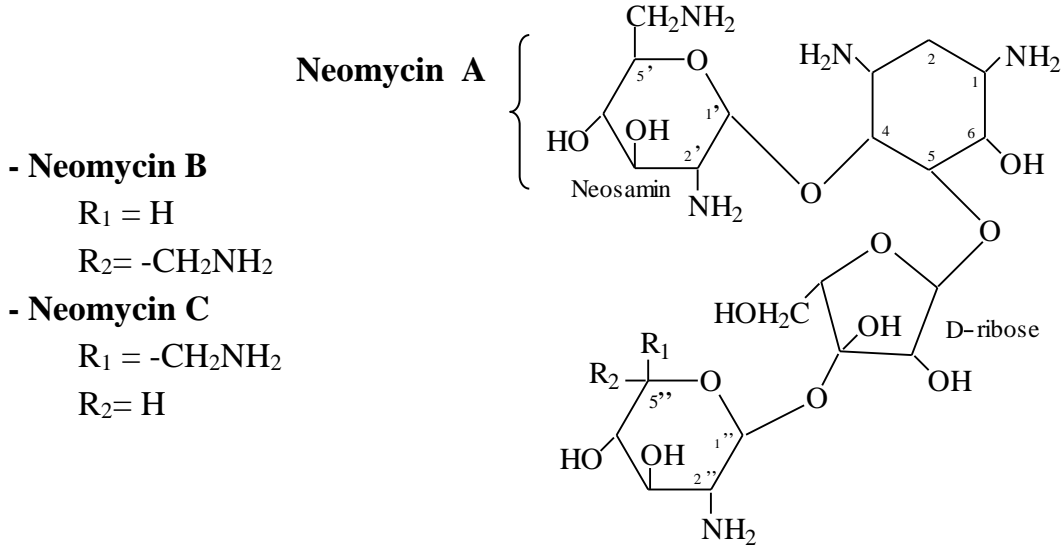
Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces fradiae* (1949).

Dạng dược dụng: Muối sulfat của hỗn hợp Neomycin A, B và C.

Tính chất: Bột màu trắng ngà, vị đắng.

Dễ tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol; không tan trong d/m hữu cơ.

Công thức: Neomycin B sulfat: $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot x H_2SO_4$



Phổ tác dụng: Nhạy cảm VK gram (-), hoạt lực trung bình với tụ cầu vàng. Kháng tự nhiên: Liên cầu, TK mũ xanh.

Chỉ định: Do độc tính cao chỉ dùng ngoài hoặc uống.

- Phối hợp với gramicidin, nystatin điều trị đa nhiễm da: Thuốc mỡ 3-5 mg/g.

- Làm sạch ruột trước phẫu thuật ổ bụng: Uống 2-3 ngày trước phẫu.

Người lớn, trẻ em > 12 tuổi: 1 g/1 h; trong 4 giờ; tiếp sau 1 g/4 h.

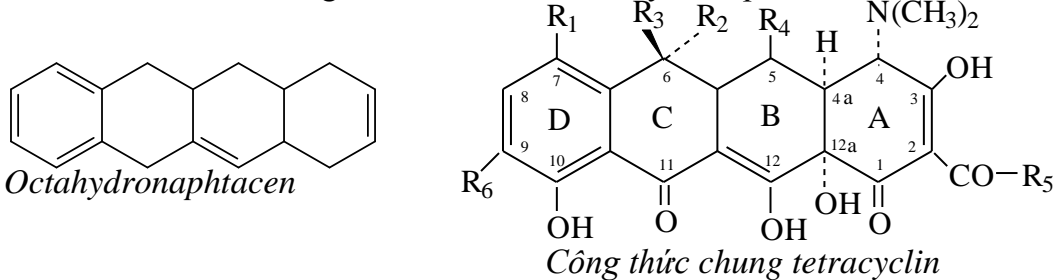
Trẻ em < 12 tuổi: 250-500 mg/lần; khoảng cách uống như người lớn.

Chống chỉ định: Dùng đường tiêm.

Bảo quản: Để chỗ mát.

4. TETRACYCLIN

Cấu trúc: Gồm các kháng sinh là dẫn chất octahydronaphtacen:



Các tetracyclin khác nhau ở các nhóm thế R (1-6)

Phân loại: (Bảng 1.13)

Theo nguồn gốc: Tetracyclin thiên nhiên (TN) và bán tổng hợp (BTH).

Theo hiệu lực tác dụng: Thế hệ I và II.

Bảng 1.13. Phân loại các tetracyclin

Tên KS	Chủng vi sinh cho KS	Ng. gốc	Th. hệ	$t_{1/2}$ (h)	Bền/acid	Tan/ H_2O
Clotetracyclin	<i>S. aureofaciens</i>	TN	I	5-6	-	-
Oxytetracyclin	<i>S. rimosus</i>	TN	I	9	-	-

Tetracyclin	<i>S. viridifaciens</i>	TN	I	6-9	-	-
Demeclocyclin	<i>S. aureofaciens</i>	TN	II	10-17	-	-
Demecyclin	<i>S. aureofaciens</i>	TN	I		-	-
Doxycyclin		BTH	II	15-20	+	-
Metacyclin		BTH	II			-
Minocyclin		BTH	II	12-20	+	-

Ghi chú: Limecyclin, mepicyclin, rolitetracyclin là tiền tetracyclin, tan /nước.

Tetracyclin BTH:

Bảng 6.14. Một số tetracyclin BTH

Chủng vs cho KS	KS thiên nhiên	Tetracyclin BTH
<i>S. rimosus</i>	Oxytetracyclin	Doxycyclin Methacyclin
<i>S. aureofaciens</i>	Demecyclin	Minocyclin

Mục đích BTH: Tạo ra các tetracyclin hoạt lực cao, cải thiện dược ĐH.

Tác dụng KMM:

- Kháng sinh liên kết với tổ chức xương, răng gây:
 - + Xỉn màu răng, giảm liên kết răng-lợi, giòn xương.
 - + Cản trở phát triển xương, răng ở trẻ em, thai nhi.
- Gây sạm vùng da hở.
- Kích ứng đường tiêu hóa; rối loạn hệ vi sinh có ích ở ruột.
- Tổn thương gan, thận do các sản phẩm chuyển hóa.
- Sai lệch công thức máu.

Chống chỉ định chung:

- Trẻ em đang thời kỳ phát triển xương răng (< 7 tuổi).
- Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú; thiếu năng gan, thận.

Đặc điểm lý-hóa tính chung:

- Bột màu vàng; phát huỳnh quang vàng trong ánh sáng UV.
- Hấp thụ UV với nhiều cực đại hấp thụ.
- Tính khử: Khử thuốc thử Fehling (cho kết tủa Cu₂O màu đỏ nâu).
- Lưỡng tính: Dimethylamin (4) tính base; các nhóm -OH tính acid.
- Tạo phức bền với các ion kim loại đa trị: Fe³⁺, Zn²⁺, Cu²⁺...
 - + Vị trí liên kết với ion kim loại thay đổi theo pH.
 - + Đặc biệt với ZnCl₂, mỗi tetracyclin cho màu riêng: clotetetracyclin (đỏ), oxytetracyclin (tím), tetracyclin (vàng)...
- Các tetracyclin không bền trong không khí, ánh sáng.
- Mất hoạt tính ở môi trường quá kiềm hoặc quá acid.

Định lượng: Phương pháp vi sinh và HPLC.

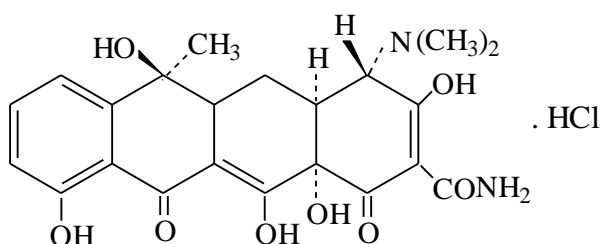
*** Một số thuốc:**

Tetracyclin hydroclorid

Công thức:

$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$

ptl: 480,9



Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces viridifaciens*.

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng, vị đắng. Biến màu trong KK, AS.

Tan trong nước, dung dịch nhanh kết tủa; không tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Định tính:

- Phát huỳnh quang vàng dưới đèn UV (tắm dung dịch lên giấy).
- Tạo màu với $FeCl_3$ và H_2SO_4 đậm đặc.
- Sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng: Phương pháp vi sinh hoặc HPLC.

Phổ tác dụng: Như đã nói ở phần chung.

Chỉ định: Tetracyclin có phổ KK rộng, trị được nhiều loại nhiễm khuẩn.

Dù có tác dụng phụ, tetracyclin vẫn là thuốc đặc trị một số nhiễm khuẩn:

- *Bệnh dịch hạch, bệnh than:* Uống sau ăn để tránh kích ứng.

Người lớn: 250-500 mg/lần/6-8 h. Trẻ em > 8 tuổi: 5-10 mg/kg/12 h.

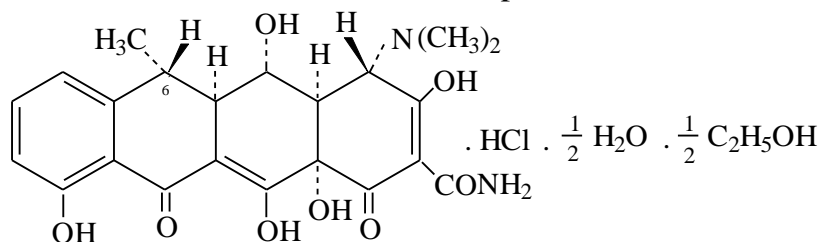
- *Dùng ngoài:* Bôi kem 1-3% trị trứng cá; trị nhiễm khuẩn mắt, da.

Dạng bào chế: Viên nang 250 mg; Kem 1-3%.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Doxycyclin hyclat

Công thức: $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl \cdot 1/2 C_2H_5OH \cdot 1/2 H_2O$ ptl: 512,9



2 phân tử doxycyclin hydroclorid ngậm 1 H_2O và 1 ethanol.

Nguồn gốc: Bán tổng hợp từ oxytetracyclin.

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng, vị đắng; biến màu / không khí.

Tan trong nước, ethanol; không tan trong dung môi hữu cơ.

Phổ tác dụng: Tương tự tetracyclin hydroclorid; thuốc thế hệ II.

Ưu điểm so với tetracyclin:

Hiệu lực kháng khuẩn cao hơn 2 lần → giảm liều uống 24 h.

Bền trong pH acid, thời hạn tác dụng kéo dài ($t_{1/2}$ 20-50 h).

Chỉ định: Như tetracyclin. Người lớn uống 50-100 mg/12 h.

Dùng ngoài: Bôi kem trị mụn trứng cá, nhiễm khuẩn da.

Dạng bào chế: Viên nang 100 mg (qui ra doxycyclin base); Kem 0,5-2%.

Tác dụng KMM, CCD: Chung của KS tetracyclin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

5. CHLORAMPHENICOL VÀ DẪN CHẤT

Chloramphenicol

Nguồn gốc: Năm 1947, nhóm nghiên cứu người Mỹ phân lập từ đất ngoại ô thủ đô Caracas (Venezuela) chủng xạ khuẩn *Streptomyces Sp.* sinh cloramphenicol. Đặt tên *Streptomyces venezueleae* (xạ khuẩn từ Venezuela).

Phân tích cấu trúc và tổng hợp toàn phần năm 1949.

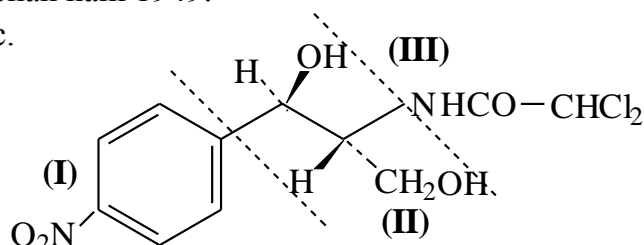
Hiện sản xuất bằng tổng hợp hoá học.

Cấu trúc:

(I): *p*-nitrobenzen

(II): 2-aminopropandi-ol-1,3

(III): dicloroacetyl

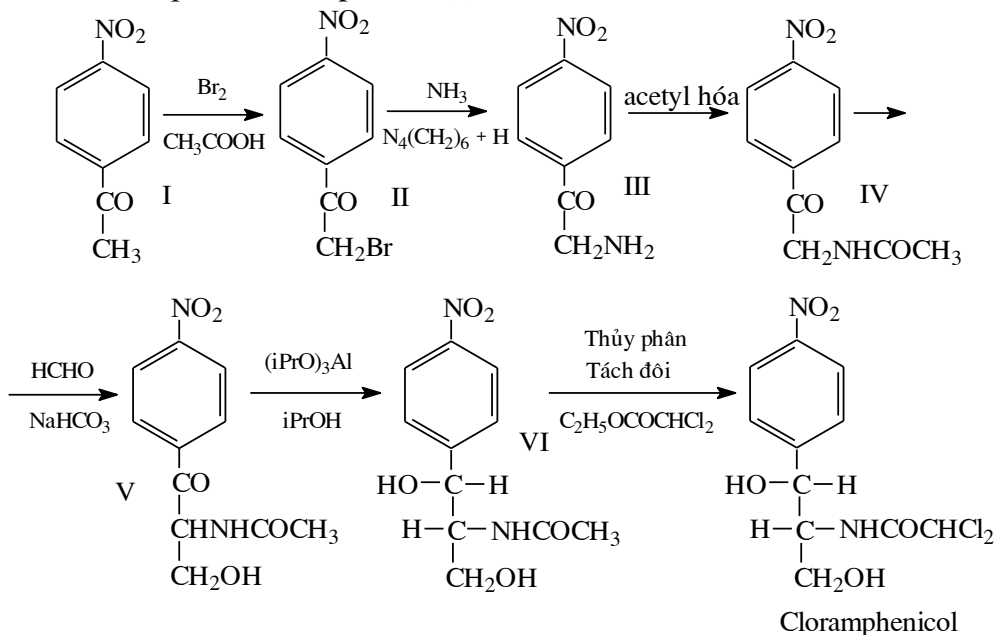


Tên KH: D(-)-*threo* -2-dicloroacetamido-1-*p*-nitrophenyl-1,3-propandi-ol. hoặc

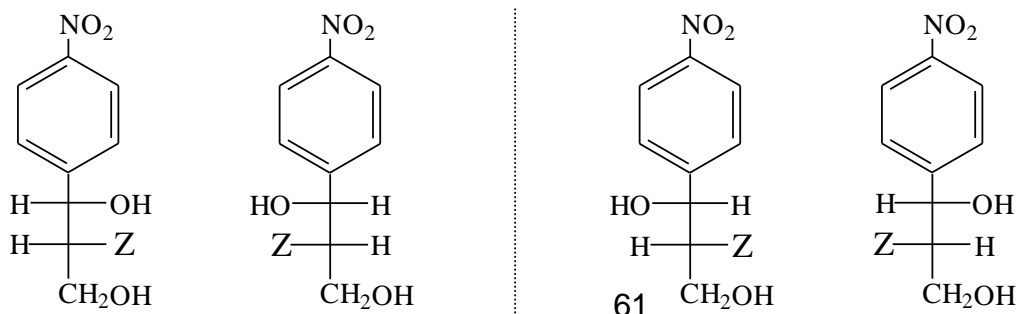
2,2-Dicloro-N-[2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(4-nitrophenyl)ethyl] acetamid

Điều chế: Nhiều qui trình tổng hợp.

Ví dụ qui trình đi từ *p*-nitroacetophenol (I):



Đồng phân: Phân tử cloramphenicol có 2 C^(*) → 4 đồng phân không gian:



Cặp *erythro*-
Z = Cl₂CH-CONH-

Cặp *threo*-

Chỉ đồng phân D (-)-*threo* (KS thiên nhiên) có hoạt tính kháng khuẩn.

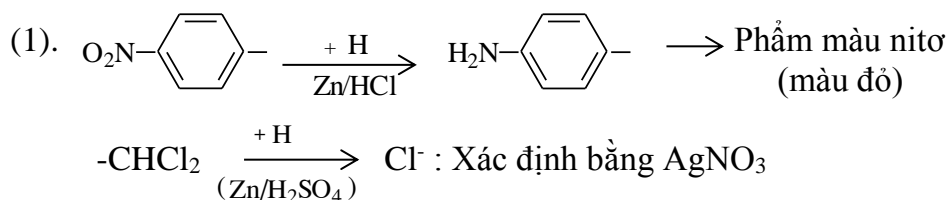
Đặc điểm lý-hóa tính:

1. Góc quay cực riêng thay đổi theo dung môi:

$$[\alpha]_D^{20} = +19.5^\circ \text{ (5\%/ethanol) và } -25^\circ \text{ (5\%/ethylacetat)}$$

2. Hấp thụ UV: λ_{MAX} 276-278 nm

3. Hóa tính: Khử hóa bằng H mới sinh (Zn/HCl hoặc H₂SO₄):



(2). Phân tán cloramphenicol/NaOH, đun nóng: Màu đỏ.

(3). -CH₂OH: Tạo ester với acid → các dẫn chất dược dụng.

Các phương pháp định lượng:

a. Quang phổ UV: Đo ở λ_{MAX} 278 nm (nước); $E_{1cm}^{1\%} = 279$

b. Đo nitrit: phản ứng khử Ar-NO₂ → Ar-NH₂ bằng H (Zn/H⁺)



Đo điện thế, cặp điện cực Pt-calomel (hoặc Ag/AgCl)..

Dẫn chất cloramphenicol:

1. Thay đổi còn giữ hoạt tính kháng khuẩn:

Thiamphenicol: Thay -NO₂ bằng Me-SO₂- (methylsulfonyl)

Phổ tác dụng gần như cloramphenicol; giảm tác dụng phụ.

2. Ester hóa nhóm -OH cuối mạch thẳng bằng acid cho chế phẩm không đắng và chế phẩm tan trong nước.

* Một số thuốc:

Cloramphenicol dược dụng

Công thức: C₁₁H₁₂ClN₂O₅ pttl : 323,10

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, có thể ánh vàng, vị rất đắng.

Khó tan trong nước; tan trong ethanol, ethylacetat...

Chỉ định: Hoạt phổ rộng, nhưng nguy cơ độc tính cao → Cần sử dụng hợp lý:

- Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa: Tả, lỵ TK, thương hàn....

Người lớn uống: 0,25-0,5 g/lần; 2 lần/24 h. Tối đa 3 g/24 h.

Trẻ em > 6 tháng tuổi uống: 0,05 g/kg/24 h.

- Viêm não do *N. meningitidis* (màng não cầu):

Tiêm IV cloramphenicol natri succinat, liều tính theo cloramphenicol.

(1,4 g cloramphenicol natri succinat ≈ 1 g cloramphenicol).

Tiêm 2-3 ngày, tiếp sau chuyển sang uống.

- Dùng ngoài: Bột, kem 1% bôi vết thương; tra mắt dung dịch 0,4%.

Dạng bào chế: Viên nén 0,25 g; Dung dịch 0,4%; kem mắt 1%.

Lọ 1,0 g cloramphenicol (dạng natri succinat) pha thêm;

Chống chỉ định:

- Suy tủy xương; rối loạn công thức máu.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (uống kéo dài, nguy cơ cao suy tủy).
- Phụ nữ mang thai, kỳ cho con bú; Trẻ em < 6 tháng tuổi.

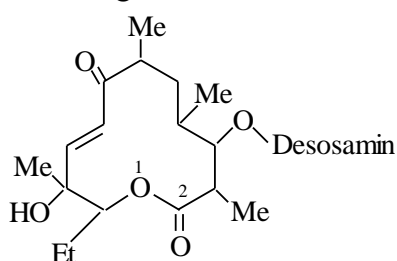
Thận trọng: Cloramphenicol có độc tính, khuyên nên dùng kéo dài. (Đợt điều trị ngắn nhất có thể: Tối đa 3 ngày liền).

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

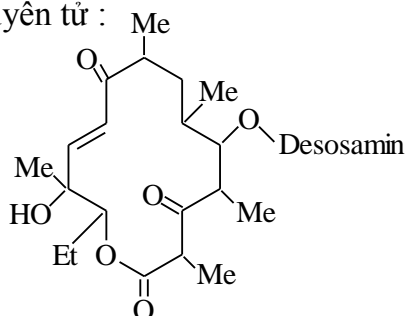
6. Kháng sinh macrolid

* **Cấu trúc Heterosid: Genin-O-ose**

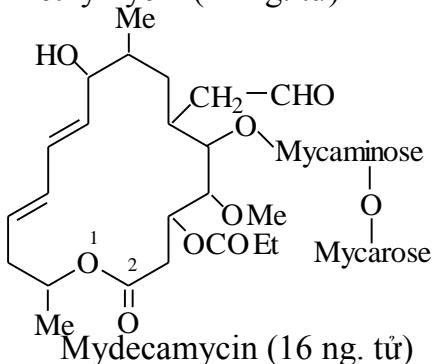
- **Genin:** Vòng lacton lớn, cấu tạo từ 12 đến 17 nguyên tử :



Methymycin (12 ng. tử)



Picromycin (14 ng. tử)

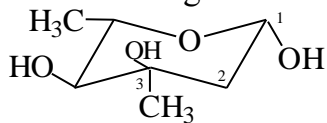


Mydecamycin (16 ng. tử)

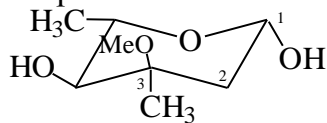
Các nhóm thế:

- hydroxy (-OH)
- Alkyl
- ceton (14 ng. tử)
- aldehyd (16 ng. tử)

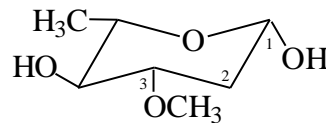
Ose: Các đường amin 6 cạnh là phổ biến:



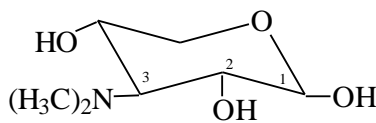
L-Mycarose



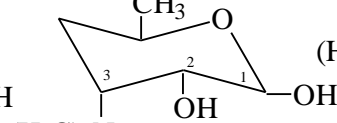
L-Cladinose



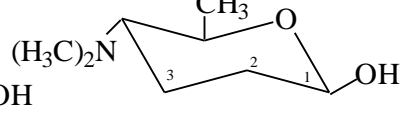
L-Oleandrose



D-Mycanose



D-Desosamin



D-Forosamin

Đặc điểm lý-hóa tính:

- *Tính base:* Do các osamin; không thân nước; tan trong dung môi hữu cơ (thuận lợi cho chiết suất từ dịch nuôi cấy vi sinh).

- Với các acid HCl, H₂SO₄ đậm đặc: cho màu đặc trưng.
- Hấp thụ UV, đặc biệt vòng lacton lớn có dây nối Δ.

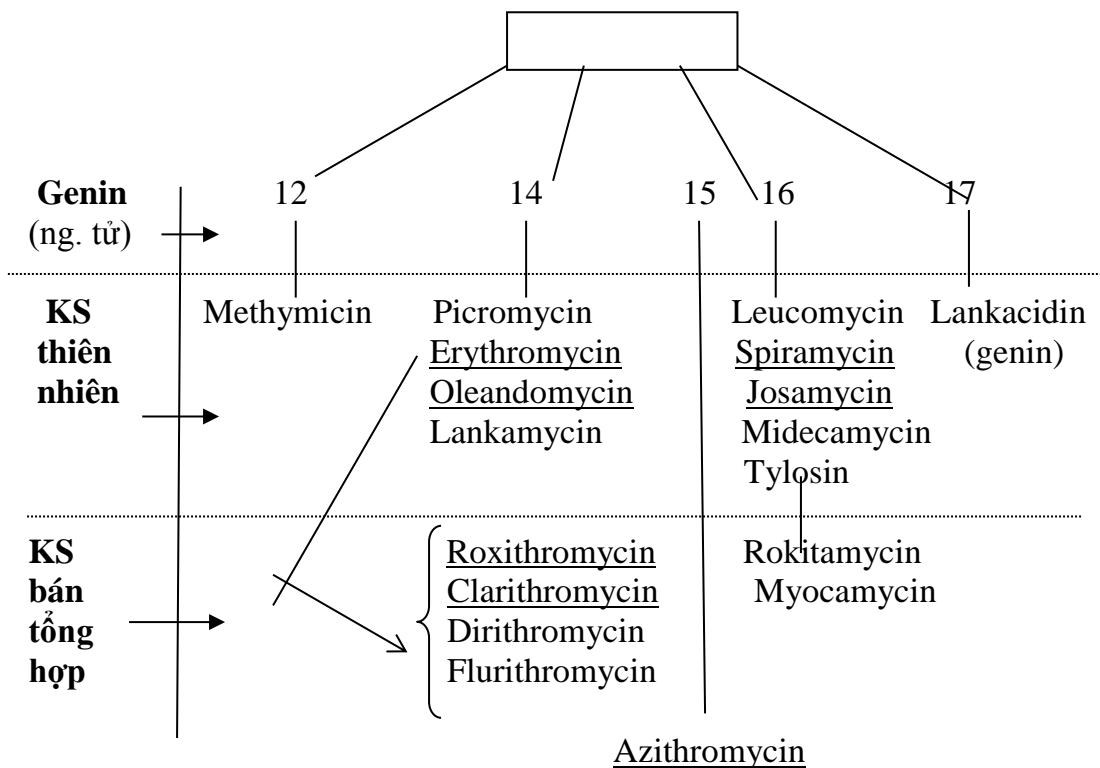
Chú ý: Không dùng phổ IR vì thường là các hỗn hợp nhiều đồng phân.

Dược động học: Hấp thu tốt qua đường tiêu hóa.

Tập trung chủ yếu ở các cơ quan nội tạng: gan, phổi, thận, hạnh nhân, tuyến tiền liệt; khớp....

Thải trừ: qua mật-ruột 70-80%; qua nước tiểu 20-30%.

Sơ đồ 1.6. Phân loại các macrolid



Tác dụng phụ:

- Erythromycin và d/c có ảnh hưởng xấu tới chuyển hóa của gan.
- Macrolid 16 ng. tử đều là các chế phẩm lành tính.

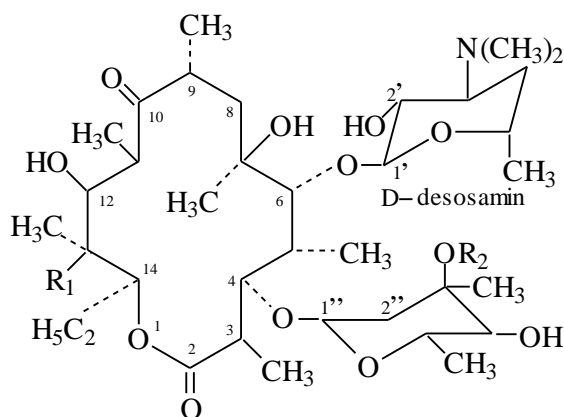
*** Một số thuốc:**

Macrolid 14 nguyên tử

Erythromycin

Nguồn gốc: Từ *Streptomyces erythreus*

Công thức:



Eryth.	R ₁	R ₂
A	-OH	-CH ₃
B	-H	-CH ₃
C	-OH	-H

Dược dụng: Hỗn hợp eryth. A, B, C (chủ yếu eryth. A).

Từ phân đường desosamin cho khả năng: Tạo muối với acid (do $-N(CH_3)_2$).

Tạo ester với acid (béo) ở vị trí nhóm $-OH$.

→ Các chế phẩm muối và ester của erythromycin:

Eryth. lactobionat (muối)
Eryth. glucoheptonat (muối)
Eryth. ethylsuccinat natri (ester) } tan trong nước

Eryth. ethylsuccinat (không đắng)
Eryth. stearat (ester)
Eryth. propionat (ester)
Eryth. estolat (muối của ester) } không tan trong nước

Một số ester của erythromycin không còn vị đắng.

Tính chất: Bột màu trắng, vị đắng. Kém bền trong $pH \leq 4,0$.

Khó tan trong nước; tan trong dung môi hữu cơ (dễ chiết suất).

Định tính:

- Tạo màu xanh tím với HCl đặc.

- Sắc ký, so với chuẩn: Phát hiện cả 3 thành phần eryth. A, B và C.

Định lượng: Phương pháp vi sinh hoặc HPLC. *Hoạt lực:* 830 UI/mg.

Chỉ định: Nhiễm vi khuẩn nhạy cảm vùng chậu, hô hấp, tuyến tiền liệt...

Viêm gân, khớp do VK yếm khí.

Người lớn uống 1 g/lần; 2-3 lần/24 h. TE uống 1/2 liều người lớn.

Muối hoặc ester tính theo liều erythromycin.

Dạng bào chế: Viên 250 và 500 mg.

Biệt dược: **Erybact 365**. Thành phần 1 gói:

Erythromycin 125 mg + Sulfamethoxazol 200 mg + Trimethoprim 40 mg

Chỉ định: Viêm phế quản. Trẻ em uống 1-2 gói/lần; 2 lần/24 h.

Chống chỉ định: Bệnh gan; dị ứng với erythromycin.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín.

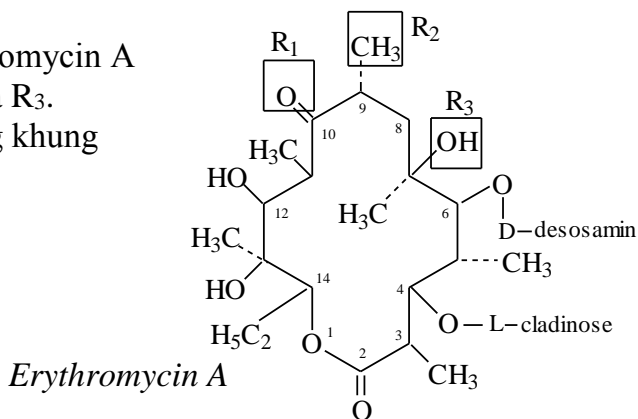
* **Các dẫn chất BTH từ erythromycin** Từ erythromycin A gồm:

Gồm: Clarithromycin, dirithromycin, roxithromycin và azithromycin.

Mô hình bán tổng hợp:

- Các chất BTH từ erythromycin A khác nhau ở các nhóm R_1 , R_2 và R_3 .

- Azithromycin: Mở rộng khung thêm N, thành 15 nguyên tử.



Tên chất	R ₁	R ₂	R ₃
Erythromycin A	= O	- CH ₃	- OH
Clarithromycin	= O	- CH ₃	- OCH ₃
Dirithromycin	R ₁ = -NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OMe	- CH ₃	- OH
Roxithromycin		- CH ₃	- OH
	R ₁ : =N-OCH ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃ (C ₉ = oxim)		
Flurithromycin:	Erythromycin gắn F (9).		
Azithromycin:	Cấu trúc khung 15 nguyên tử.		

Mục tiêu BTH: Bền / acid, uống tăng hấp thu, kéo dài và mở rộng phổ t/d.

Phổ tác dụng, tác dụng phụ: Nói chung tương tự erythromycin.

Tuy nhiên mỗi chất lại có đặc thù tác dụng riêng.

Bảng 1.15. Erythromycin và các chế phẩm BTH

Tên KS	Liều dùng (mg)		t _{1/2} (h)	Bền/ acid	Đường dùng
	1 lần	24 h			
Erythromycin base	1000	2000	2-3	-	uống
Ery. stearat	500	1500	2-4	-	uống
Ery. ethylsuccinat		400	2-4	-	uống
Ery. lactobionat	500	2000	1,5	-	tiêm
Azithromycin	250	250	12-14	+	uống
Clarithromycin	500	1000	4-5	+	uống
Dirithromycin	500	500	8		uống
Flurithromycin	375	750		-	uống
Roxithromycin	150	300	10-12	+	uống

*** Một số thuốc:**

Clarithromycin

Công thức: C₃₈H₆₉NO₁₃ pti: 748,0

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như không màu.

Khó tan trong nước; tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Phổ tác dụng: Tương tự erythromycin; cải thiện DDH (xem bảng 18.21)

Nhạy cảm đặc hiệu với *H. pylori* (gây loét dạ dày-tá tràng).

Dược động học: SKD uống ≈ 55%. t_{1/2} ≈ 3-4 h; chịu pH acid dạ dày.

Chỉ định, liều dùng:

- Viêm amidan, tai giữa, xoang, phế quản, da, mô mềm; đợt 5-10 ngày.

Người lớn uống 250-500 mg/lần; 2 lần/24 h. Trẻ em uống 7,5 mg/kg/24 h.

- Viêm loét dạ dày- tá tràng do *H. pylori*, uống liên tục 14-21 ngày:

Người lớn uống 500 mg/lần; 2 lần/24 h (xem bài 5).

Dạng bào chế: Viên 250 và 500 mg.

Tác dụng KMM, CCD: Tương tự erythromycin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Công thức:

$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$

ptl: 785,0

Tên KH: (dài)

Nguồn gốc:

BTH từ erythromycin A;

mở rộng vòng → 15 ng. tử, có 1 N.

Tính chất: Bột màu trắng; F ≈ 113° C .

Khó tan trong nước; tan trong dung môi hữu cơ.

Phổ tác dụng: Tương tự erythromycin.

Đặc điểm riêng so với erythromycin:

- VK gram (+): Hiệu lực với tụ cầu, liên cầu: < Erythromycin.

- VK gram (-): Mở rộng hơn; nhạy cảm với *H. influenzae*; *E. coli*; *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholera* và VK gram (-) khác.

- Với *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium Spp.*: > Erythromycin.

DDH: Bền trong pH acid dạ dày. $t_{1/2} \approx 68$ h (>> erythromycin).

Sinh khả dụng viên nang 40% (> viên nén). Thức ăn cản trở hấp thu.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn đường hô hấp, tiêu hóa; uống sau ăn 2 h:

Người lớn: Ngày đầu 500 mg/24 h; 4 ngày tiếp: 250 mg/24 h.

Trẻ em > 6 tháng tuổi: 10 mg/kg/24 h; đợt 3 ngày.

- Nhiễm *Chlamydia trachomatis* sinh dục cấp tính: Uống liều đơn 1g/lần.

Dạng bào chế: Nang 250 và 500 mg.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín.

• Macrolid 16 ng. tử

Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces (S.)*

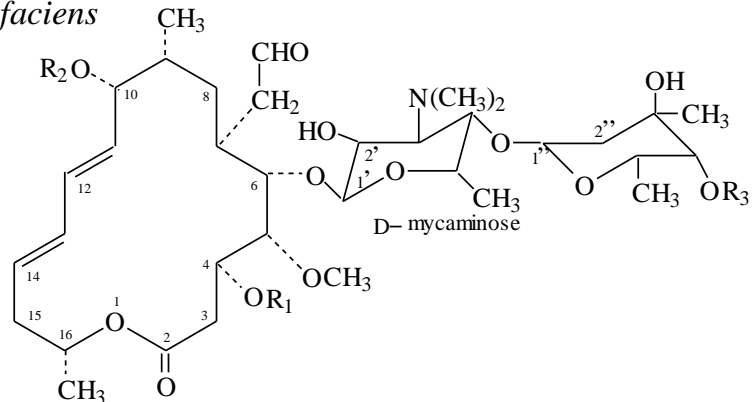
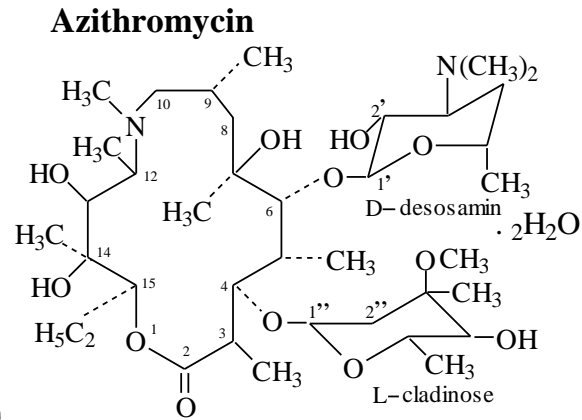
- Spiramycin từ *S. ambofaciens*

- Josamycin từ *S. naborensis*, *S. josamyceticus*

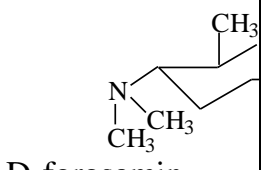
- Midecamycin từ *S. mycarofaciens*

Cấu trúc chung:

Genin chứa 2 dây Δ luân phiên.



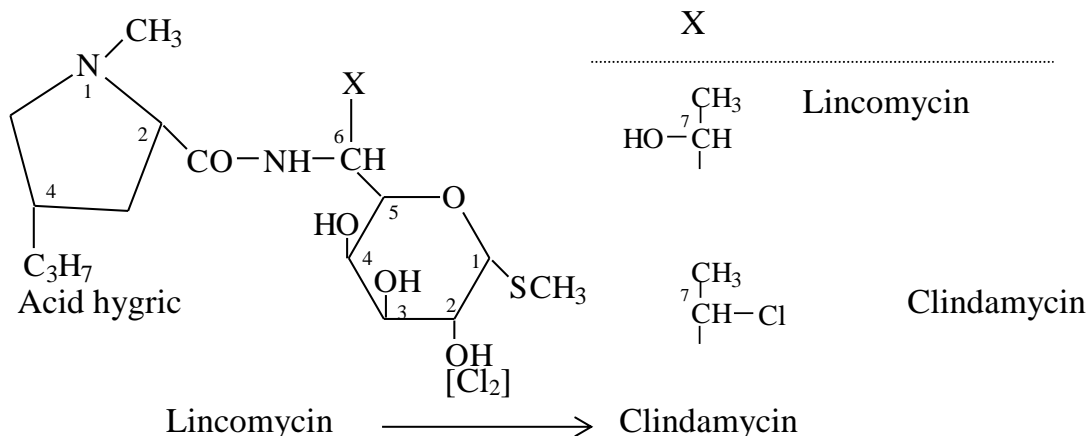
Bảng 1.16. Các Macrolid 16 nguyên tử

Tên KS	R ₁	R ₂	R ₃
Spiramycin I	-H	 D-forosamin	-H
Spiramycin II	- CO-Me		-H
Spiramycin III	- CO-Et		-H
Josamycin	- CO-Me	-H	-CO- CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Midecamycin	- CO-Et	-H	- CO-Et

7. Kháng sinh Lincosamid

- *Thiên nhiên*: Lincomycin (1962) từ *Streptomyces linconensis*
- *Bán tổng hợp*: Clidamycin (BTH từ lincomycin).

Cấu trúc:



Lincomycin hydroclorid

Công thức: C₁₈H₃₄N₂O₆S .HCl .H₂O ptl: 461,0

Tên KH: Methyl 6-amino-6,8-dideoxy-6-[[[1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro-α-D-galacto-octopyranoside. HCl

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước; tan trong ethanol.

Dung dịch ổn định và bền với nhiệt. $[\alpha]_D^{20} = +135^\circ$ đến $+150^\circ$ (nước).

Định tính: Sắc ký, so với lincomycin hydroclorid chuẩn.

Định lượng: HPLC. Hàm lượng 82,5-93,0% C₁₈H₃₄N₂O₆S (khan).

Phổ tác dụng: - VK gram (+); vi khuẩn yếm khí.

-VK gram (-): *Neisseria* (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*).

Chỉ định: Thay thế hoặc phối hợp với penicillin điều trị vết thương. Viêm gân, khớp cấp do vi khuẩn yếm khí.

Tác dụng KMM: Tiêu chảy do viêm ruột kết màng giả.

Bảo quản: Tránh ẩm.

8. RIFAMYCIN

Nguồn gốc: Rifamycin B, O, S, X từ *Streptomyces mediterranei*.

Phổ tác dụng: VK gram (+); đặc hiệu trị TK lao và TK phong.

Hoạt tính thấp, nhanh bị phân huỷ → không sử dụng.

Chế phẩm BTH:

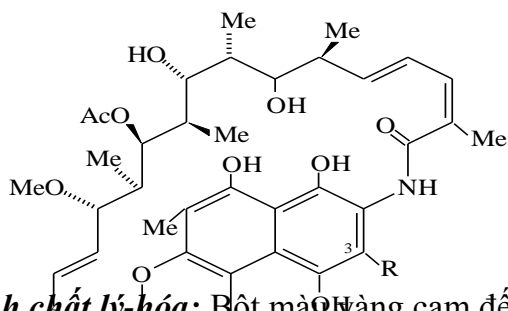
Rifamycin SV natri: Tiêm (IM, IV) trị nhiễm tụ cầu: 250-500 mg/lần.

Rifampicin: Uống trị lao, phong.

Rifampicin

Tên khác: Rifampin (Mỹ)

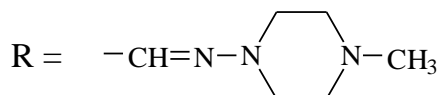
Công thức: C₄₃H₅₈N₄O₁₂ ptl: 822,9



- Rifamycin SV:

R = H

- Rifampicin:



Tính chất lý-hóa: Bột màu vàng cam đến đỏ nâu; bền trong không khí.

Đễ tan trong Me-OH và cloroform; khó tan trong nước, ethanol.

Đễ bị phá huỷ ở pH acid và kiềm; dung dịch nước không bền.

Định tính:

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 237; 254; 333 và 475 nm.

- Với amoni persulfat/pH 7,4: Màu đỏ đậm → đỏ tối.

Định lượng: Quang phổ UV, đo ở 475 nm.

Phổ tác dụng:

- VK gram (+): Tụ cầu vàng, liên cầu...; VK gram (-): Lậu cầu, màng não cầu.

VK kháng nhanh nên ít sử dụng điều trị nhiễm các vi khuẩn trên.

- TK lao, phong: Hiệu lực cao, VK chậm kháng rifampicin.

DDH: Uống đễ hấp thu, bị thức ăn cản trở. $t_{1/2}$ 2-3 h. Thuốc đễ vào não khi não bị viêm; phân bố vào bào thai và sữa mẹ.

Chỉ định:

- Phối hợp trị lao và phong: Uống lúc đói. Người lớn: tối đa 600 mg/24 h (xem phác đồ trị lao, phong).

- Nhiễm khuẩn da: Bôi bột rifampicin trực tiếp lên vết thương.

Dạng bào chế: Viên 150 và 300 mg.

Tác dụng KMM: ức chế chức năng gan làm chậm chuyển hóa ở gan.

Chống chỉ định, thận trọng: Suy gan nặng; dị ứng; uống cùng thuốc khác.

9. QUINOLON

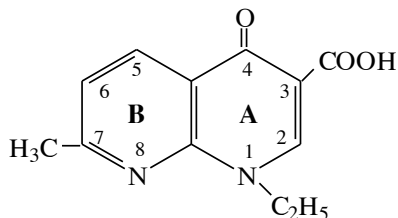
Nguồn gốc:

Ra đời bắt đầu từ nhận xét: 7-cloroquinolein, chất trung gian của qui trình tổng hợp thuốc sốt rét cloroquin, có hoạt tính kháng khuẩn.

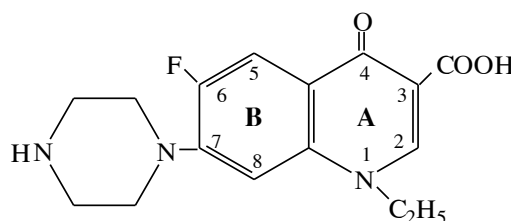
Tiến hành cải tiến 7-cloroquinolein ra đời thuốc kháng khuẩn quinolon.

Cấu trúc quinolon:

- Vòng A: Acid 1-alkyl 1,4-dihydro -4-oxopyridin carboxylic
- Vòng B: Benzen hoặc dị vòng, ví dụ:



Acid nalidixic (Th. hệ I)
(vòng B = pyridin)



Norfloxacin (Th. hệ II)
(vòng B = benzen)

Phân loại: Thế hệ I và II, theo phổ tác dụng và hoạt lực

a. Quinolon thế hệ I: Vòng B không gắn F (xem acid nalidixic).

b. Quinolon thế hệ II: Vòng B gắn F, gọi là các “Fluoroquinolon”. (Bảng 6.18)

Phổ tác dụng:

- **Thế hệ I:** Nhạy cảm VK gram (-): *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio sp.*, *Yersinia sp.*, *N. gonorrhoeae*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, Nhạy cảm nhất định với *Ps. aeruginosa* (TK mũ xanh).

Hoạt lực: < quinolon Th. hệ II.

- **Thế hệ II:** Nhạy cảm VK gram (-); mở rộng hơn sang VK gram (+): *Staphylococcus*, *Bacillus anthracis* (TK than), *Corynebacterium sp.*

Hoạt lực kháng khuẩn: > quinolon Th. hệ I. Cải thiện về ĐDH.

Một vài chất nhạy cảm TK phong, *Protozoa* và *P. falciparum* (KST sốt rét).

Kháng tự nhiên: Vi khuẩn yếm khí, liên cầu.

Cơ chế tác dụng: Phong bế enzym sinh tổng hợp ADN vi khuẩn.

Bảng 1.17. Thuốc quinolon

Tên thuốc / Th. hệ	Chỉ định đặc thù	Liều dùng (NL uống)
Acid nalidixic / (I)	NK tiết niệu	1 g/lần; 4 g/24 h
Ciprofloxacin / (II)		250-750 mg/lần
Enoxacin / (II)	NK tiết niệu	200-400 mg/lần/12 h
Fleroxacin / (II)		200-300 mg/lần/24 h
Garenoxacin / (II)		400 mg/lần/24 h
Gatifloxacin / (II)	NK tiết niệu	Liều đơn 400 mg

Gemifloxacin / (II)	Viêm phế quản	320 mg/lần/24 h
Levofloxacin / (II)		250-500 mg/lần/24 h
Lomefloxacin / (II)	Tiết niệu, <i>H. influenzae</i>	400 mg/lần/24 h
Moxifloxacin / (II)		400 mg/lần/24 h
Norfloxacin / (II)	NK tiết niệu	400 mg/lần; 2 l/24 h
Ofloxacin / (II)	Phong	400 mg/lần; 2 l/24 h
Pazufloxacin / (II)		500 mg/lần/12 h
Pefloxacin / (II)	Phong	400 mg/lần; 2 l/24 h
Rufloxacin / (II)		400 mg/lần/24 h
Sparfloxacin / (II)		300 mg/lần/24 h
Tosufloxacin / (II)		300-450 mg/24 h

Chỉ định: Nhiễm vi khuẩn gram (-): Tiết niệu, tiêu hóa, lậu.

Đợt điều trị: Chỉ dùng quinolon liên tục trong không quá 7 ngày.

Tác dụng KMM: Khi dùng liều cao, dài ngày thường xảy ra:

- Kéo dài thời gian đông máu; tăng men gan (độc gan).
- Thoái hóa mô sụn, viêm gân-khớp: Nam giới, người già nguy cơ hơn nữ.
- Xạm da bất nắng (nhạy cảm ánh sáng).

Chống chỉ định: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú; Trẻ em < 15 tuổi.

Hóa tính: Tính khử; tính base: Tạo muối với acid; dễ tạo phức với ion Me^{++} .

Hấp thụ UV: Cấu trúc quinolon hấp thụ UV cường độ cao.

Các phương pháp định lượng:

1. Acid-base/ CH_3COOH ; $HClO_4$ 0,1 M; đo điện thế.
2. HPLC, quang phổ UV...

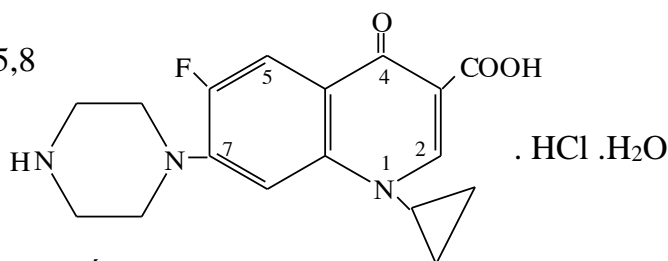
* Một số thuốc:

Ciprofloxacin hydroclorid

Công thức:

$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ ptl: 385,8

Tên KH: 1-Cyclopropyl-
-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-
-(1-piperazinyl)-3-quinolein
carboxylic hydrochlorid



Tính chất: Bột kết tinh màu hơi vàng; biến màu do không khí, ánh sáng.

Dễ tan trong nước, ethanol; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Phổ tác dụng: Quinolon thế hệ II (xem phần chung).

DDH: Uống dễ hấp thụ (SKD 70-80%); $t_{1/2}$ 4 h.

Thải trừ nước tiểu 30-50% nguyên dạng, đủ nồng độ điều trị.

Thuốc thâm nhập bào thai và sữa mẹ.

Chỉ định:

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, tuyến tiền liệt, bệnh lậu, viêm tuỷ xương....
Người lớn, uống sau ăn 2 giờ: 500 mg/lần; 2 lần/24 h.
Nặng: Truyền ciprofloxacin lactat 100-200 mg/lần; 2 lần/24 h.
- Lậu: Uống liều đơn 250-500 mg.
- Dùng ngoài trị nhiễm khuẩn tai, mắt: Tra dung dịch 0,2-0,3%.

Dạng bào chế: Viên nén 100; 250; 500 và 750 mg;

Dung dịch tiêm (IV) 200 mg/100 ml (pha ciprofloxacin cùng acid lactic).

Tác dụng KMM, chống chỉ định: Chung của quinolon.

Thận trọng: Uống thuốc với nhiều nước để phòng kết tinh ở đường tiết niệu.

Bảo quản: Tránh ẩm và ánh sáng.

Công thức:

$C_{18}H_{20}FN_3O_4$ p.tl: 361,4

Tên KH: (Dài)

(Đồng phân racemic)

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng nhạt, biến màu do ánh sáng. Tan nhẹ trong nước, ethanol.

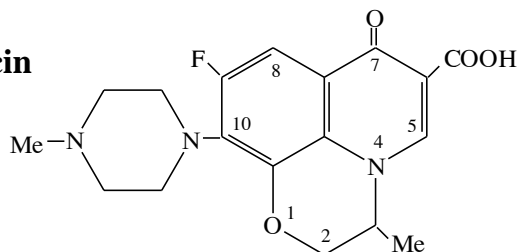
Phổ tác dụng: Quinolon thế hệ II; nhạy cảm TK Hansen (bệnh phong).

Dược động học: Sinh khả dụng uống đạt 100%. $t_{1/2}$ 5-8 h.

Thuốc vào được não, bào thai và sữa mẹ; nồng độ cao ở mật.

Thải trừ qua nước tiểu 75-80% dạng không chuyển hóa.

Ofloxacin



Chỉ định:

- Viêm niệu đạo, tuyến tiền liệt; mật, đại tràng; nhiễm khuẩn da và mô mềm:
Người lớn uống 200-400 mg/ lần; 2 lần/24 h.
hoặc truyền IV dung dịch 0,2% trong 250 ml glucose 5%,
- Hỗ trợ trị phong: Người lớn uống 400 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên nén 200; 300 và 400 mg. Thuốc tiêm 4; 5; 20 và 40 mg/ml.

Tác dụng KMM, chống chỉ định: Chung của quinolon.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Levofloxacin: Đồng phân tả tuyến của ofloxacin.

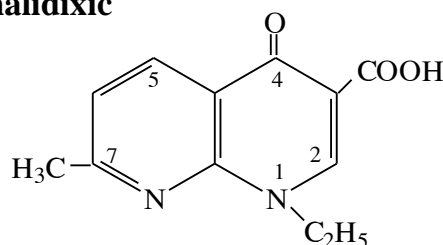
Chỉ định: Tương tự ofloxacin. Người lớn uống 250-500 mg/lần/24 h

Acid nalidixic

Biệt dược: Negram; Nalidixin

Công thức:

$C_{12}H_{12}N_2O_3$ p.tl: 232,2



Tên KH: Acid 1-Ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylic

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng-vàng nhạt. Khó tan trong nước; tan trong ethanol; dễ tan trong kiềm loãng.

Phổ tác dụng: Chủ yếu trên vi khuẩn gram (-), hoạt lực thấp. Uống hấp thu nhanh và gần hoàn toàn; $t_{1/2}$ 1-2,5 h. Thải trừ qua nước tiểu 90% chuyển hóa. Thuốc vào bào thai, não.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn đường niệu, tiêu hóa (ly trực khuẩn...).

Người lớn uống 1 g/lần; 4 lần/24 h; đợt 7 ngày.

Trẻ em uống (tham khảo): 50-55 mg/kg/24 h; chia 4 lần. Hạn chế sử dụng.

Dạng bào chế: Viên nén 0,25; 0,50 và 1 g.

Tác dụng KMM: Chung của quinolon.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

1.9. POLYPEPTID VÀ GLYCOPEPTID

Cấu trúc:

- *Polypeptid:* Mạch peptid đơn thuần gồm:

Bacitracin, colistin, gramicidin, polymycin B, tyrothricin

- *Glycopeptid:* Mạch peptid gắn đường: Vancomycin, teicoplanin

Polymycin B sulfat

Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Bacillus polymyxa*

Công thức chung:

Polymycin B₁:

R, R' = -CH; X = -Leu

Polymycin B₂:

R = H; R' = -CH; X = -Leu

Polymycin B₃:

R = -CH; R' = H; X = -Leu

Polymycin B₁₋₁:

R, R' = -CH; X = -Ile

Chế phẩm dược dụng:

Hỗn hợp polymycin B₁, B₂, B₃ và B₁₋₁ dạng muối sulfat.

Tính chất: Bột màu trắng đục, mùi nhẹ đặc trưng.

Dễ tan trong nước; ít tan trong alcol.

Chỉ định:

- Thay thế aminosid trị viêm não, tiết niệu, nhiễm trùng máu v.v...

NL, TE: Truyền 1,5-2,5 mg/kg/24 h (15000-25000 UI); pha/glucose 5%.

- Dùng ngoài: Thuốc mỡ phối hợp gramicidin, neomycin bôi chống NK da, mắt, tai... Nồng độ

Polymycin B sulfat 0,1%.

Độc tính: Dùng liên tục có tích lũy thuốc.

Liều cao gây độc với thần kinh, thận. Ngừng thuốc sẽ hết.

Chống chỉ định: Suy thận, rối loạn thần kinh.

Bảo quản: Tránh nhiệt độ cao và chất hoạt diện (xà phòng).

Vancomycin hydroclorid

Nguồn gốc: Hỗn hợp glycopeptid, chủ yếu là vancomycin B, từ các chủng

Amycolatopsis orientalis, *Streptomyces orientalis* và khác.

Công thức vancomycin B: $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$ pttl: 1485,7

Tính chất: Bột màu trắng-nâu nhạt, hút ẩm. Tan trong nước, ethanol.

Phổ tác dụng: Nhạy cảm:

- Vi khuẩn gram (+): Tụ cầu vàng, liên cầu....
- Vi khuẩn yếm khí ruột *Clostridium difficile*.

Được động học: $t_{1/2}$ 6 h.

Chỉ định: Truyền tĩnh mạch và uống.

- **Nhiễm khuẩn nặng:** (nhiễm trùng máu, viêm phúc mạc, viêm màng tim...do tụ cầu vàng, liên cầu đã kháng penicillin).

Người lớn, truyền 500 mg/6 h pha trong glucose 5%, nồng độ 5 mg/ml.

Tổng liều 24 h: 1-2 g.

Đợt điều trị tùy mức bệnh, ví dụ: Viêm màng trong tim truyền tới 3 tuần.

Trẻ sơ sinh và trẻ em, truyền 5-15 mg/kg/6-8 h.

- **Viêm ruột kết do *Clostridium difficile*:** Uống đợt 7-10 ngày.

Người lớn: 0,5-2 g/24 h; Trẻ em: 40 mg/kg/24 h chia 3-4 lần.

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm 0,5 g và 1 g. Viên 0,5 g.

Tác dụng KMM:

- Truyền tốc độ nhanh gây đỏ mặt và cổ; tăng huyết áp, triệu chứng shock.
- Gây hư thận; ù tai hoặc điếc; uống kích ứng đường tiêu hóa.
- Thoát mạch khi tiêm tĩnh mạch sẽ gây hoại tử chỗ tiêm.

Chống chỉ định: Tiêm bắp; truyền nồng độ thuốc cao với tốc độ nhanh.

Người rối loạn thính giác, thận hư, bệnh về máu; dị ứng thuốc.

Phối hợp với kháng sinh aminosid điều trị toàn thân.

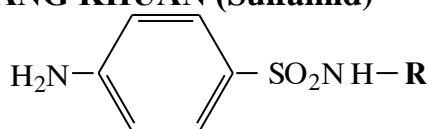
Thận trọng:

Theo dõi thính lực, chức năng thận, công thức máu khi dùng vancomycin.

Bảo quản: Tránh ẩm và ánh sáng.

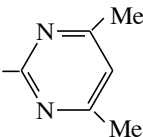
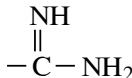
10. SULPHONAMID KHÁNG KHUẨN (Sulfamid)

Công thức chung:



R = mạch thẳng, dị vòng và ≠. Các sulfamid khác nhau ở gốc thế R.

Ví dụ:

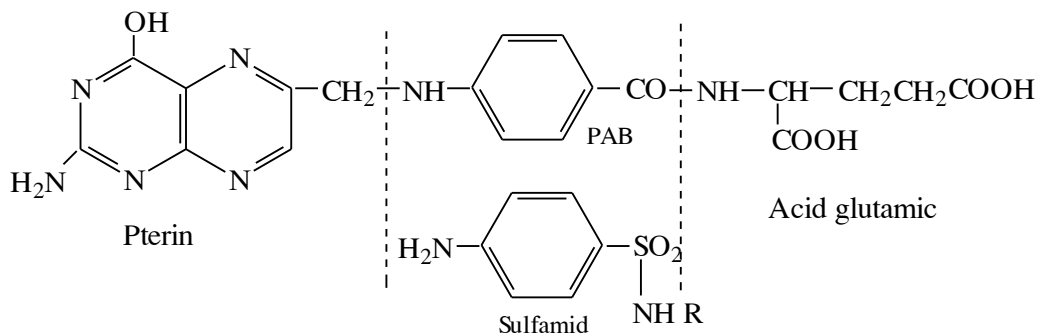
Tên sulfamid	R
Sulfanilamid	-H
Sulfadimerazin	
Sulfaguanidin	

.....
Hoạt tính kháng khuẩn:

- Kim hãm vi khuẩn, tạo thuận lợi cho bạch cầu diệt khuẩn
→ cần tiếp xúc lâu, liều cao + hệ miễn dịch mới có hiệu quả.

Cơ chế tác dụng: Thuyết Woods (1940):

Các sulfamid cạnh tranh vị trí của PAB (acid *p*-aminobenzoic) trong sinh tổng hợp acid folic của vi khuẩn, tạo acid folic giả:



Vi khuẩn sử dụng acid folic giả sẽ không phát triển (nhân đôi tế bào) được.

Sulfamid nhạy cảm với hầu hết các vi khuẩn tự tổng hợp lấy acid folic.

Sulfadoxin nhạy cảm với cả KST sốt rét.

Được động học: Uống dễ hấp thu ở đường tiêu hóa.

Ngoại lệ: Sulfaguanidin, nhóm thế R là guanin tính kiềm mạnh, không hấp thu ở ruột; dùng điều trị nhiễm khuẩn ruột hiệu quả cao.

- Dạng muối natri dễ tan trong nước, dùng pha dịch tra mắt, thuốc tiêm.

Tuy nhiên chỉ sulfacetamid natri cho dung dịch bèn.

Độc tính: Liều điều trị gần như không độc với tế bào người và động vật bậc cao.

Tác dụng phụ:

- Dị ứng sulfamid, đặc biệt loại tác dụng kéo dài.
- Kết tinh ở đường tiết niệu: Loại (2) có nguy cơ thường xuyên hơn.
- Uống kéo dài có thể gây rối loạn công thức máu (tác động tủy xương).

Chỉ định:

- Nhiễm khuẩn toàn thân: Sulfamid tác dụng kéo dài: Sulfamethoxazol.
- Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa: Sulfaguanidin.
- Nhiễm khuẩn mắt: Tra dung dịch sulfacetamid natri (sulfacylum).
- Sốt rét: Sulfadoxin.
- Viêm đường tiết niệu: Sulfamethizol
- Dùng ngoài: Tất cả các sulfamid và Ag-sulfadiazin.

Tương tác: Sulfamid và dẫn chất PAB làm mất hiệu lực lẫn nhau.

Lý tính chung: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng nhẹ dư vị ngọt.

Biến màu chậm do ánh sáng, không khí.

Độ tan trong nước: Dạng acid khó tan; dạng muối natri dễ tan.

Sulfamid dạng acid lưỡng tính: Tan trong NaOH và acid vô cơ.

Định tính:

1. Khi H trong $-SO_2NHR$ chưa thế, phân tử có tính acid, biểu hiện:
 - Tan trong dung dịch NaOH, tạo muối natri.
 - Muối natri tạo muối với các ion kim loại, ví dụ:
Với $CuSO_4$: Tủa màu khác nhau, dùng phân biệt các sulfamid.
2. Phản ứng đặc trưng của amin thơm I: (\approx procain).
3. Tính khử (d/c của anilin dễ bị oxy hóa):
Trộn bột sulfamid với kali bicromat/ H_2SO_4 : Màu xanh tím.
4. Các phương pháp vật lý: Sắc ký hoặc phổ IR, so với chuẩn.

Định lượng: Đo nitrit (áp dụng cho các amin thơm I – Xem procain).

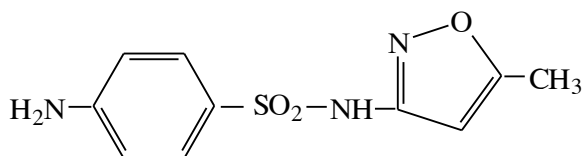
* **Một số sulfamid thường dùng:**

Sulfamethoxazol

Công thức:

$C_{10}H_{11}N_3O_3S$

ptl : 253,28



Tên KH: N¹-(5-Methyl-3-isoxazolyl) sulfanilamid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng-ngọt; bền / không khí.

Khó tan trong nước; tan trong dung dịch NaOH.

Định tính: Với $CuSO_4$: Tạo tủa màu xanh lục bền.

Định lượng: Đo nitrit (do nhóm amin thơm I)

Tác dụng: Nhạy cảm với hầu hết vi khuẩn.

Dùng đơn độc sulfamethoxazol hiệu quả hãm khuẩn không cao bằng phối hợp với trimethoprim.

DDH: Uống hấp thu chậm, không hoàn toàn. $t_{1/2}$ 9-12 h.

Thâm nhập tế bào vi khuẩn chậm (sau 4 h).

Chỉ định: Xem viên Co-trimoxazol.

* **Biệt dược** Co-trimoxazol Viên nén.

Tên khác: Trimazon (T.M.), Biseptol, Bactrim, Trimeseptol,...

Thành phần 1 viên:	Sulfamethoxazol	400 mg
	Trimethoprim	80 mg

Tác dụng: 2 hoạt chất ức chế 2 công đoạn sinh tổng hợp acid nhân tế bào vi khuẩn → Hiệp đồng hiệu lực hãm khuẩn.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn hô hấp, tiêu hóa (thương hàn, lỵ trực khuẩn...), răng miệng, tiết niệu...

Liều dùng: Người lớn uống 2 viên/12 h. Trẻ em uống 1/2 liều người lớn.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

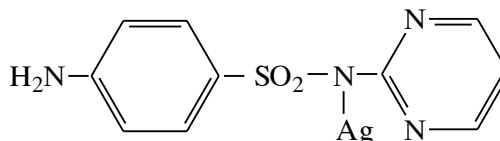
Bạc-sulfadiazin

Biệt dược: Silvirin (ấn độ)

Công thức:

$C_{10}H_9AgN_4O_2S$ ptl : 357,13

Tên KH: N¹-pyrimidinylsulfanilamid bạc



Tính chất: Bột màu trắng ánh vàng nhạt; biến màu chậm do không khí, ánh sáng.

Không tan trong nước; bị acid phân giải.

Tác dụng: Kết hợp tác dụng kháng khuẩn của sulfamid và bạc.

Hoạt phổ rộng, đặc biệt hiệu quả cao trên TK mũ xanh.

Vi khuẩn kháng bạc-sulfadiazin chậm do tác dụng kháng khuẩn kép.

Chỉ định: Dùng kem 1%.

- Vết bỏng: Bôi lên vết thương hàng ngày, cho tới khi vết thương lên da non.

Chú ý: Khi bào chế, tá dược và môi trường tác động làm biến màu hoạt chất. Phải chọn tá dược trợ, thêm chất ổn định.

Tác dụng KMM: Khi điều trị bỏng phải bôi kéo dài và vết thương rộng:

Khoảng 10% sulfadiazin, 1% Ag hấp thu vào sâu trong cơ thể.

Bảo quản: Tránh ánh sáng và chất oxy hóa.

* Các sulfamid chống nhiễm khuẩn ruột:

Gồm: Sulfaguanidin, Phtalyl- (succinyl-) sulfathiazol

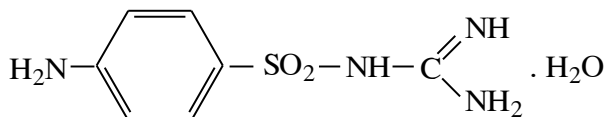
Sulfaguanidin

Biệt dược: Ganidan

Công thức:

$C_7H_{10}N_4O_2S$ ptl : 214,24

Tên KH:



N-p-aminobenzensulfonyl guanidin

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; biến màu chậm do ánh sáng. Không tan trong nước, dung dịch kiềm (gốc guanin); tan nhẹ trong alcol.

Định tính: Cho phản ứng đặc trưng amin thơm I.

- Trộn vào d.d. NaOH đặc, đun sôi: giải phóng NH₃ (Guanin thủy phân):



Tác dụng: Phổ tác dụng của sulfamid. Khó tan trong kiềm → tồn tại lâu ở ruột.

Chỉ định: Tiêu chảy do nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

Người lớn uống 1-2 g/lần; 3-6 lần/24 h. Trẻ em uống 0,1g/kg/24 h.

Tác dụng KMM: Uống thuốc liên tục gây rối loạn hệ vi khuẩn ruột.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

11. THUỐC KHÁNG NẤM

Bệnh nấm ký sinh

Bệnh do nấm ký sinh thường gặp ở người lao động trong điều kiện khí hậu khắc nghiệt, người tuổi cao, suy giảm miễn dịch v.v....

Cơ quan nhiễm: Móng, da và niêm mạc; phổi, máu, màng tim, não...

Các loại nấm ký sinh gây bệnh:

Nấm biểu bì: Ký sinh da, niêm mạc:

Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton, Tinea sp.

Nấm men hoại sinh:

Aspergillus, Blastomyces (dermatitidis), Candida (albicans), Coccidioids (imitis), Paracoccidioids (braseliensis), Cryptococcus (neoformans) v.v...

Ký sinh:

- Ngoài: Da, niêm mạc, móng, kẽ chân tay, ruột, âm đạo.
- Sâu trong cơ thể: Máu, phổi, màng tim,....

Thuốc trị bệnh nấm

Phân loại: Theo đích tác dụng và cấu trúc (bảng 9.1).

- **Thuốc trị nấm dùng ngoài** (bôi da, niêm mạc...):

a. *Iod và hợp chất gắn iod:* Iod, providon-iod, clioquinol, haloprogin:

b. *Acid carboxylic, muối kim loại của các acid hữu cơ:*

+ Acid salicylic và dẫn chất.

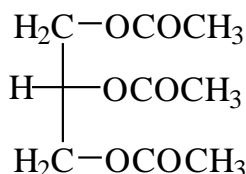
+ Kẽm propionat

$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-COO})_2\text{Zn}$

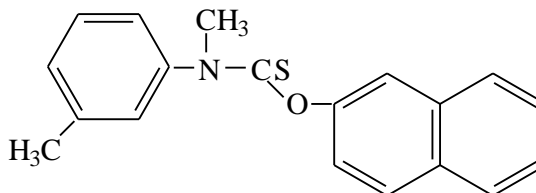
+ Kẽm undecylenat

$[\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_8\text{-COO}]_2\text{Zn}$

- *Các ester:*



Triacetin



Tolnaflat

c. *Kháng sinh chống nấm:* Nystatin, natamycin.

d. *Hợp chất dị vòng:* Miconazol, clotrimazol, ketoconazol....

- **Thuốc trị nấm dùng trong (tiêm, uống):**

Fluconazol, terbinafin, flucytosin, amphotericin B, griseofulvin...

Cơ chế tác dụng của các thuốc chống nấm:

1. ức chế enzym squalen epoxidase (SE) sinh tổng hợp các sterol (ergosterol) cấu tạo màng tế bào nấm, kìm hãm phát triển của nấm.

Hầu hết thuốc đang sử dụng tác dụng theo cơ chế này.

2. Phong bế sinh tổng hợp acid nhân tế bào: Flucytosin.

3. Cơ chế hỗn hợp: Iod, formol v.v...

- **Thuốc bảo quản chống nấm:**

Các paraben (methyl-, butyl-, propyl-) paraben, acid benzoic.

Công dụng: Dùng bảo vệ thuốc nước, thuốc viên, hỗn dịch... tránh bị nấm mốc.

Bảng 1.18. Tóm tắt một số thuốc chống nấm

<i>Tên thuốc</i>	<i>Chỉ định</i>	<i>Dạng bào chế</i>
1. Haloprogin	- Trị nấm biểu bì và <i>Candida</i>	- Kem, dung dịch 1%
2. Clioquinol	- Trị nấm da và niêm mạc	- Kem, mỡ 3%
3. Ciclopirox	- Tương tự haloprogin	- Kem, mỡ 1%
4. Triacetin	- Trị nấm biểu bì	- Mỡ, d.d. 15-25%
5. Zn-Undecylenat	- Trị nấm tóc, nấm bàn chân...	- Kem, bột 5-10%
* Dẫn chất imidazol		
6. Miconazol	- Dùng ngoài.	- Kem 2%
7. Ketoconazol	- Trị nấm <i>Candida albicans</i> Uống, bôi ngoài	- Viên 200 mg; Kem 2%
8. Butoconazol	- Trị nấm da và hốc tự nhiên	- Kem, thuốc đạn 2%
9. Sulconazol	- Dùng ngoài điều trị nấm	- Kem, bột 1%
10. Econazol	- Dùng ngoài điều trị nấm	- Kem 1%
11. Clotrimazol	- Trị nấm da và hốc tự nhiên	- Đạn 100 mg; Kem 1%
* Dẫn chất triazol		
12. Terconazol	- Trị nấm da và hốc tự nhiên	- T. đạn 80 mg; Kem
13. Itraconazol	- Uống trị nấm men - Dùng ngoài trị nấm da	- Viên nang 100 mg; Kem 0,4%
14. Fluconazole	- Uống, truyền trị nấm men, nấm biểu bì.	- Viên 100 mg - Dịch truyền
* Dẫn chất pyrimidin		
15. Flucytosin	- Uống điều trị nấm men.	- Viên bao 250 và 500mg
* Các Allylamin		
16. Naftifin	- Dùng ngoài chống nấm da	- Kem 1%
17. Terbinafin	- Uống, bôi trị nấm da	- Viên 250 mg; Kem 1%
* Kháng sinh chống nấm		
18. Amphotericin B	- Dùng trong (tiêm IV) trị nấm men; dùng ngoài.	- Th. tiêm 50 mg/15 ml; kem 3%
19. Griseofulvin	- Dùng trong (uống) trị nấm da; tác dụng trên nấm men.	- Viên bọc 250 mg - Hỗn dịch uống.
20. Nystatin	- Trị <i>Candida</i> ruột. - <i>Candida</i> móng, da, âm đạo.	- Viên 500.000 UI - Kem, bột: 100.000 UI
21. Natamycin	- Nấm da, mắt, âm đạo.	- Hỗn dịch tra mắt, bôi da

*** Một số thuốc:**

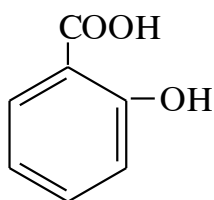
Công thức:

$C_7H_6O_3$ ptl: 138,1

Tên KH:

Acid 2-hydroxy benzoic

Acid salicylic



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; vị hơi ngọt nóng; biến màu do không khí. Khó tan trong nước; dễ tan trong ethanol.

Hóa tính: Tính acid; dễ bị oxy hóa (do -OH phenol).

Định tính: Với $FeCl_3$ 5%: Màu tím (-OH phenol).

Phổ IR hoặc SKLM, so với chuẩn.

Định lượng: Acid-base (nhóm -COOH) trong ethanol-nước.

Tác dụng: Diệt nấm, tiêu sùng, sát khuẩn nhẹ.

Chỉ định:

- Nấm lang ben, vẩy nến: Bôi kem 1%; dung dịch ASA hoặc BSI.

- Nấm đầu, nấm tóc: Xà phòng gội đầu 3,5%; gội 1-2 lần/ngày.

Tác dụng KMM: Kích ứng da, có thể gây viêm da khi dùng kéo dài.

Bảo quản: Tránh ánh sáng và không khí ẩm.

*** Một số dạng bào chế từ acid salicylic:**

1. Dung dịch ASA. Thành phần:

Aspirin	10 g
Natri salicylat	8,8 g
Cồn 70°	100 ml

Hình thức: Dung dịch không màu; đóng trong lọ thủy tinh hoặc lọ nhựa.

2. Dung dịch BSI. Thành phần:

Aspirin	1-3 g	Acid benzoic	1-3 g
Iod thăng hoa	2,5 g	Cồn 70°	vđ 100 g

Hình thức: Dung dịch màu vàng nâu; đựng trong lọ thủy tinh không màu.

Chỉ định: Chữa hắc bào và nấm da khác. Bôi trên vết nấm 2-3 lần/ngày.

Công thức:

$C_{22}H_{17}ClN_2$ ptl : 344,84

(D/c imidazol)

Tên KH: 1-(o-Chloro- α,α -diphenylbenzyl) imidazole

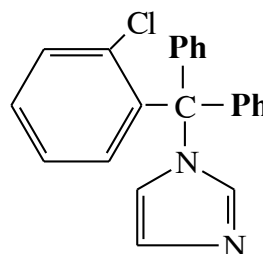
Tính chất: Bột màu trắng vàng nhạt.

Dễ tan trong ethanol, cloroform, ethyl acetat; tan vừa trong nước.

Định tính:

- Hòa 10 mg vào 3 ml acid sulfuric đặc: Màu vàng nhạt; thêm 10 mg HgO và 20 mg $NaNO_2$, trộn, để yên: Màu vàng \rightarrow vàng nâu.

Clotrimazol



- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 262 và 265 nm (HCl 0,1 M/methanol).
- Sắc ký hoặc phổ IR, so với chuẩn.

Định lượng: Acid-base/CH₃COOH khan; HClO₄ 0,1 M; đo điện thế.

Phổ tác dụng: Phong bế các loại vi nấm gây bệnh:

- Hầu hết nấm men *Candida*, *Malassezia furfur*...
- Nấm biểu bì: *Epidermophyton*, *Microsporium*, *Trichophyton*, *Tinea sp.*

DDH: Bôi da, niêm mạc thuốc ít ngấm sâu.

Chỉ định:

- Nhiễm nấm da, móng, kẽ chân: Bôi kem 1%; 2-3 lần/24 h.
- Nấm âm đạo: Đặt 1 viên thuốc đạn 500 mg.
- Nấm ruột: Uống 100-500 mg/lần.

Dạng bào chế: Kem 0,1-1%; Thuốc đạn 100-500 mg; Viên 100 mg.

Biệt dược **Gentricreem:** Kem 0,1%, ống 10 g.

Thành phần hoạt chất/ 1 g cream:

Clotrimazole	(trị nấm)	10,0 mg (0,1 %)
Gentamicin sulfate	(diệt khuẩn)	1,0 mg
Betamethazone dipropionat	(chống viêm)	0,64 mg

Chỉ định: Vết thương đa nhiễm da, niêm mạc, hốc tự nhiên.

Bôi vào vết thương 2-3 lần/ngày.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Công thức:

C₁₃H₁₂F₂N₆O

ptl : 306,27

(D/c triazol)

Tên KH: 2-(2,4-Difluorophenyl)-

-1,3 bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl) propan-2-ol

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Khó tan trong nước, ethanol.

Tác dụng: Diệt nấm biểu bì và nấm men.

Phong bế sinh tổng hợp màng tế bào nấm.

DDH: SKD uống 90%; phân bố khắp dịch cơ thể; thâm nhập não.

$t_{1/2} \approx 30$ h. Thải trừ qua nước tiểu.

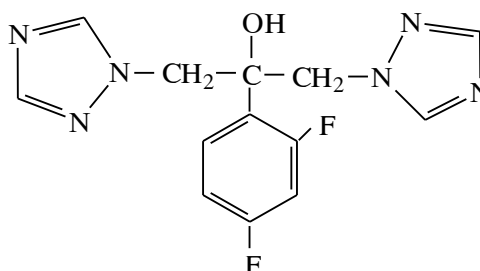
Chỉ định: Uống, truyền cùng liều dùng.

- Nhiễm nấm phổi, máu...(trong cơ thể) :. *Người lớn:*
Liều đầu 400 mg; tiếp đến 200- 400 mg/lần/ 24 h; đợt 6-8 tuần.
- Nấm da: Uống 50 mg/lần/24 h; đợt 6 tuần.
- *Candida albicans* âm đạo: Uống liều đơn 150 mg.
- Nấm họng, ruột: Uống 50-100 mg/lần/24 h; đợt 14-21 ngày.

Trẻ em > 4 tuần tuổi: 3-12 mg/kg/24 h. Tối đa 400 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên 50; 100; 150 và 200 mg. Thuốc tiêm pha truyền.

Fluconazol



Tác dụng KMM: Uống gây kích ứng đường tiêu hóa; lạc vị, đau đầu.

Tăng men gan, viêm gan khi dùng thuốc kéo dài.

Chống chỉ định: Phụ nữ trong kỳ cho con bú; suy gan, thận; rối loạn máu.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Griseofulvine

Nguồn gốc: Kháng sinh trị nấm từ *Penicillium (griseofulvum, patulum)*.

Công thức:

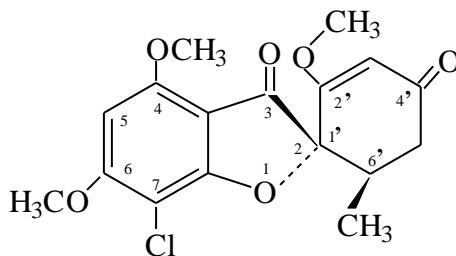
$C_{17}H_{17}ClO_6$ pttl: 352,8

Tên KH: 7-Cloro-2',4,6-trimethoxy-
-6'-methyl-spiro[benzofuran-2(3H)-
-1'-[2] cyclohexen]-3,4'-dion

Tính chất:

Bột mịn, đường kính hạt 4 μm ,
màu trắng kem, không mùi.

Khó tan trong nước; tan vừa trong ethanol; tan trong dầu mỡ.



Định tính:

- Hòa tan 5 mg griseofulvin vào 1 ml H_2SO_4 đậm đặc; thêm khoảng 5 mg kalidicromat (bột mịn), trộn đều: Xuất hiện màu đỏ vang.

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 291 và 325 nm.

Định lượng: Quang phổ UV; đo ở 291 nm (ethanol)

Tác dụng: Kìm hãm nấm biểu bì; hoạt lực thấp với nấm men.

Thuốc chỉ kìm hãm nấm nên phải uống dài ngày.

DDH: Hấp thu sau uống phụ thuộc cỡ hạt:

Siêu mịn ($\Phi < 4 \mu\text{m}$): 100%; hạt thô hơn: 25-70%. $t_{1/2} > 24$ h.

Tập trung ở lớp biểu bì, thải qua da \rightarrow uống hiệu quả hơn bôi da.

Chỉ định: Uống trị nấm da: Người lớn: 0,5-1 g/24 h.

Trẻ em:: 5-10 mg/kg/24 h; uống 1 lần hoặc chia 2. tới khỏi (≈ 10 ngày).

Dạng bào chế: Viên 250 và 500 mg; Hỗn dịch uống 125 mg/5 ml.

Tác dụng KMM: Giảm bạch cầu, tiểu cầu; gây protein niệu.

Chống chỉ định: Bệnh gan, rối loạn máu và tủy xương.

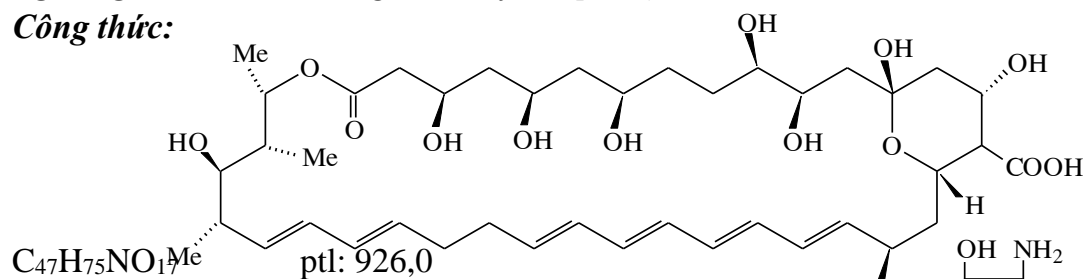
Thận trọng: Định kỳ kiểm tra công thức máu, chức năng gan khi uống thuốc.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Nystatin

Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces noursei*.

Công thức:



Cấu trúc polyen macrolid. Thành phần chủ yếu là nystatin A1.

Tính chất: Bột màu vàng sáng, mùi đặc trưng; biến màu/ ánh sáng.

Tan rất ít trong nước; tan trong ethanol; không tan trong ether, cloroform.

Định tính: Trộn 2 mg chất thử với 0,1 ml HCl đậm đặc: Màu nâu.

- Hấp thụ UV: 4 λ_{MAX} 230; 291; 305 và 319 nm (methanol).

Định lượng: Phương pháp vi sinh. **Hoạt tính:** 4400 -5000 UI /1mg.

Tác dụng: Diệt nấm men, có ý nghĩa nhất với *Candida albicans*.

DDH: Uống không hấp thụ; bôi không ngấm qua da và niêm mạc.

Chỉ định:

- *Candida*. ruột: Người lớn uống 1 triệu UI/lần; 4 lần/24 h.
- *Candida* âm đạo: Đặt thuốc đạn 100 000-200 000 UI/24 h; đợt 14 ngày.
- *Candida* móng, da: Bôi kem 100.000 UI/g; 2-3 lần/ngày.

Dạng bào chế: Kem 1 triệu UI/10 g; Viên 500.000 UI.

Tác dụng KMM: Thuốc ít độc; uống có thể kích ứng đường tiêu hóa.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Ketoconazol

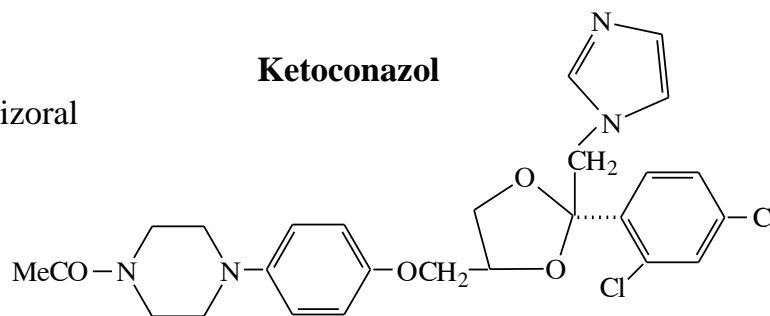
Biệt dược: Fungarest; Nizoral

Công thức:

$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

ptl: 531,4

Tên KH: (dài)



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi; biến màu/ ánh sáng.

Không tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol và methanol.

Tác dụng: Diệt đa nấm: da, móng, niêm mạc do.... *Candida albicans*.

Chỉ định:

- Nấm móng, da: Kem 2%; bôi 2-3 lần/ngày.
- Nấm da đầu, nấm tóc: Xà phòng gội đầu 1-2 %; gội 2 lần/tuần.

Dạng bào chế: Kem 2%; xà phòng gội đầu 1-2%; Viên 200 mg.

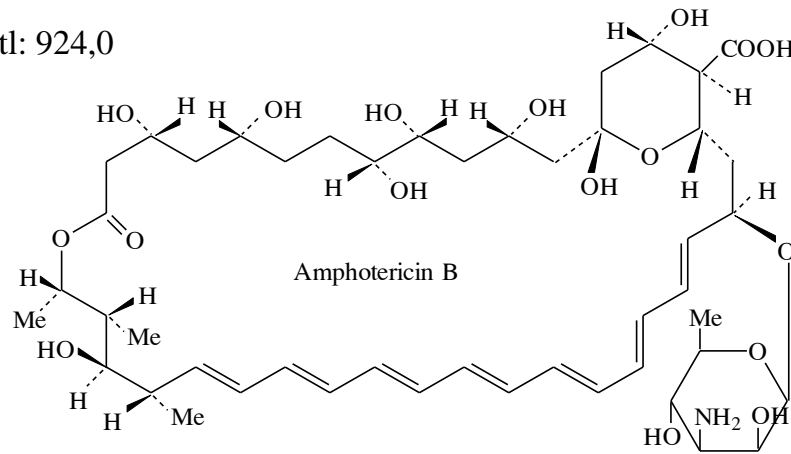
Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Amphotericin B

Nguồn gốc: Kháng sinh polyene macrolid chống nấm từ *Streptomyces nodosus*.
Thành phần chủ yếu là amphotericin B.

Công thức:

$C_{47}H_{73}NO_{17}$ ptt: 924,0



Tính chất: Bột kết tinh màu vàng cam. Nhạy cảm ánh sáng.

Không tan trong nước, ethanol; tan nhẹ trong methanol.

Tác dụng: Thuốc ức chế màng tế bào nấm. Kim hãm nấm biểu bì và nấm men nhiễm toàn thân.

Dược động học: Uống ít hấp thu; khó thâm nhập vào não. $t_{1/2}$ 24 h-15 ngày.

Chỉ định:

- Nấm phổi và đường hô hấp, não, màng tim, phúc mạc:

Truyền dịch keo phức amphotericin B pha trong glucose 5%.

Người lớn: Liều đầu 1 mg/kg/24 h; tăng dần tới 3-4 mg/kg/24 h.

Chú ý: Đề phòng dị ứng thuốc, truyền liều thử 1-2 mg trong 10 phút. Theo dõi bệnh nhân trong 30 phút. Nếu an toàn sẽ truyền đủ liều dùng.

- Nấm não: Tiêm thuốc vào dịch não tủy: 0,25-1 mg/lần; 2-4 lần/tuần.

- *Candida* miệng: Nhai ngậm viên 100 mg: 1 viên/lần; 4 lần/24 h.

- *Candida* ruột: Uống hỗn dịch 100 mg/ml: 100-200 mg/lần; 4 lần/24 h.

Dạng bào chế: Viên nén, viên nhai 100 mg.

Dịch keo phức amphotericin B natri cholesteryl sulfat hoặc phức khác.

Tác dụng phụ: Độc hại thận; dễ dị ứng; gây loạn nhịp tim.

Bảo quản: Để ở 2-8° C; tránh ánh sáng.

BÀI 5: THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT, CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID

MỤC TIÊU

Kiến thức:

1. Phân tích được sự liên quan giữa cấu trúc hóa học với những tính chất lý hóa và tác dụng dược lực.
2. Trình bày được tính chất lý hóa, phương pháp tổng hợp và phương pháp kiểm nghiệm của các thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm thông dụng

Kỹ năng:

1. Nhận diện được cấu trúc hóa học của các thuốc thông dụng, vẽ được cấu trúc của các thuốc đó
2. Vận dụng được những kiến thức về tính chất lý hóa để giải thích được tác dụng dược lực của các thuốc

Thái độ:

1. Đánh giá được tính quan trọng, tính ứng dụng của môn học trong thực hành nghề nghiệp
2. Thể hiện tác phong nghiêm túc, thận trọng, chính xác, tỉ mỉ, tiết kiệm trong quá trình học tập và trong thực hành nghề nghiệp.

NỘI DUNG

1. Đặc điểm chung nhóm NSAIDs

1.1 Cấu trúc: ≠ steroid (NSAID = Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs).

(Thuốc chống viêm hormon vỏ thượng thận cấu trúc steroid)

1.2 Tác dụng: Giảm đau, hạ nhiệt, chống viêm. Thuốc tác dụng ngoại vi.

Cơ chế tác dụng: Phong bế cyclo-oxygenase (COX), enzym xúc tác sinh tổng hợp prostaglandin (PG). Hai loại COX:

COX-1 ở thành dạ dày, thành mạch, thận.

COX-2 ở tổ chức mô tổn thương.

- Các thuốc chống viêm thế hệ đầu phong bế cả COX-1 và COX-2.
- Thuốc thế hệ II ức chế chọn lọc COX-2, hạn chế tác dụng phụ.

1.3 Tác dụng KMM chung:

- Giảm sinh PG, mất điều hòa tái hấp thu muối khoáng ở ống thận, giữ nước gây phù.
- Phong bế COX-1 gây viêm loét dạ dày-tá tràng. Điển hình là aspirin.
- Giảm ngưng kết tiểu cầu; thiếu máu...
- Phân bố mỡ bất thường: mặt, bụng phì đại, chân teo (cushing giả).
(Mức độ < thuốc corticoid, vẫn đề phòng khi dùng thường xuyên).
- Rối loạn hệ thống enzym chuyển hóa ở gan, gây hoại tử gan.
- Gây trầm cảm, lẫn lộn, loạn thị, mệt mỏi, ù tai hoặc điếc.
- Một số chất ảnh hưởng tới hoạt động tim-mạch.

1.4 Chống chỉ định:

- Dùng thuốc thế hệ I cho người đang bị viêm loét dạ dày, tá tràng.
- Người dễ chảy máu kéo dài như giảm tiểu cầu, sốt xuất huyết; đang dùng thuốc chống đông máu v.v...
- Rối loạn thần kinh; thiếu năng gan, thận; bệnh tim-mạch.

Thận trọng: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú; trẻ em < 14 tuổi.

1.5 Phân loại: Chia thành hai nhóm :

Nhóm 1. Thuốc giảm đau, hạ nhiệt salicylat và tương tự

- Dẫn chất acid salicylic: Methyl salicylat, aspirin
- Dẫn chất p-hydroxyanilin: Paracetamol, phenacetin

Tác dụng trội: Giảm đau, hạ nhiệt; (chống viêm là thứ yếu).

Chỉ định: Sốt, đau đầu, đau mình... do nhiều nguyên nhân.

Tác dụng KMM: Loét dạ dày-tá tràng: Aspirin > paracetamol.

Độc gan: Phenacetin > paracetamol > aspirin.

Nhóm 2. Thuốc giảm đau, chống viêm không salicylat (NSAID thực thụ).

Tác dụng trội: Giảm đau, chống viêm.

Chỉ định: Đau, viêm . (xem bảng 3.4)

Bảng 4.1 So sánh chỉ định của corticoid và thuốc NSAID thực thụ

<i>Chỉ định</i>	<i>Corticoid</i>	<i>NSAID</i>
Điều trị thay thế	+	-
Viêm	+	+
Shock phản vệ	+	-
Rối loạn da	+	-
Đau xương khớp, mô mềm	+/-	+
Sốt (tăng thân nhiệt)	-	+/-
Hen phế quản	+	-
Loạn công thức máu	+	-

Ghi chú: + : lựa chọn +/- : có thể chỉ định

Bảng 4.2 Một số thuốc NSAID thực thụ

<i>Tên thuốc</i>	<i>Đường dùng</i>	<i>t_{1/2} (h)</i>	<i>Liều dùng NL (24 h)</i>
Celecoxib (Th. II)	Uống	11	200 mg
Diflunisal	Uống	8-12	0,5-1,0 g
Diclofenac natri	Uống, IM		150 mg
Etodolac (Th. II)	Uống	7	0,6-1,0 g
Fenoprofen natri	Uống	3	0,3-0,6 g
Ibuprofen	Uống	2	0,3-0,4 g
Indomethacin	Uống	3-11	100-150 mg
Meclofenamat	Uống	3	200-400 mg
Nabumeton	Uống	12-36	1 g
Naproxen	Uống	13	0,5-1,0 g
Nimesulid (Th. II)	Uống		100 mg/12 h
Oxyphenylbutazon	Uống	72	0,3-0,6 g

Phenylbutazon	Uống	84	0,3-0,4 g
Piroxicam	Uống	50	20 mg
Sulindac	Uống	16	0,4 g
Tolmetin natri	Uống	1	≤ 2 g

Ghi chú: + : Có tác dụng - : Không tác dụng +/- : Có chất tác dụng.

2. Một số thuốc:

- Dẫn chất acid salicylic (acid o-hydroxybenzoic):

Aspirin

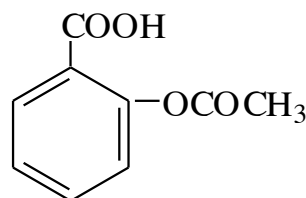
Tên khác: Acid acetylsalicylic

Biệt dược: pH 8-Aspirin

Công thức:

$C_9H_8O_4$ pttl: 180,2

Tên KH: Acid 2-acetoxybenzoic



Điều chế: Ester hóa acid salicylic với anhydrid acetic.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi/mùi dấm nhẹ.

Thủy phân chậm ở không khí ẩm.

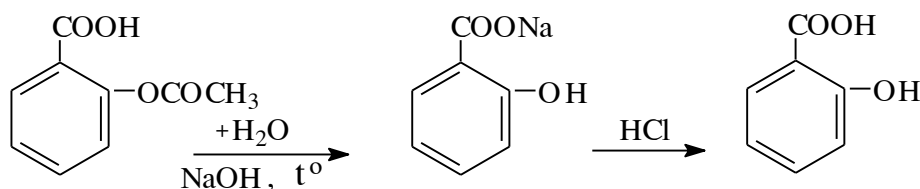
Khó tan trong nước; dễ tan/ethanol 96%; tan trong ether, cloroform;

tan trong các dung dịch kiềm hydroxyd và kiềm carbonat. Tính acid.

Định tính:

- Thủy phân aspirin/NaOH 10%; kết tủa bằng HCl:

Phân tủa cho màu xanh tím với $FeCl_3$ 5% (acid salicylic)



Trung hòa dịch lọc, thêm $FeCl_3$ 5%: Màu hồng-đỏ (acetat).

- Phổ IR hoặc sắc ký, so với acid acetylsalicylic chuẩn.

Định lượng: Acid-base/ethanol-nước; NaOH 0,1 M; phenolphthalein.

Tác dụng: (Phong bế COX -1, 2 + giãn mạch ngoại vi tăng thoát nhiệt).

Giảm đau, hạ nhiệt, tăng thải trừ acid uric qua nước tiểu.

Làm tan cục máu đông (huyết khối). Acid salicylic diệt nấm da.

Chỉ định:

- Đau đầu cảm sốt; đau mình mẩy:

Người lớn uống 0,3-0,9 g/lần/4-6 h; tối đa 4 g/24 h.

TE < 6 tuổi, uống 50-65 mg/kg/4-6 h.

Hạn chế dùng aspirin cho trẻ em do thần kinh chưa ổn định.

(bị ù tai, điếc, ra mồ hôi nhiều, nôn, loạn thần- hội chứng Reye).

- **Huyết khối:** Người lớn uống 100-500 mg/lần/24 h.

- Dung dịch ASA: Bôi trị hắc lào, lang ben, nấm da khác.

Dạng bào chế: Viên bao tan trong ruột 81; 100 và 500 mg.

Tác dụng KMM: Như đã nói ở phần chung.

Chống chỉ định: Viêm loét dạ dày-tá tràng; chảy máu khó cầm.

Thuốc không dùng khi đang uống aspirin:

Chống đông máu, hướng thần, NSAID và glucocorticoid (GC).

Bảo quản: Để chỗ mát, tránh ánh sáng và ẩm.

*** Một số dẫn chất của aspirin giảm kích ứng khi uống:**

- Calci acetylsalicylat: Giảm kích ứng, cung cấp calci cho cơ thể.
- Phức nhôm-acetylsalicylat (aloxiprin): Ngưng tụ Al_2O_3 với aspirin.
- Lysin acetylsalicylat (Bd. Aspégic): Liên kết lysin với aspirin.

Methyl salicylat

Biệt dược: Salonpas

Công thức:

$C_8H_8O_3$ ptt: 152,1

Tên KH: 2-Hydroxybenzoat methyl

Tính chất: Chất lỏng không màu/vàng cam nhạt, mùi đặc trưng; bị biến màu khi tiếp xúc với ánh sáng. Tỷ trọng ($25^\circ C$) = 1,84. Khó trộn lẫn với nước, trộn lẫn với ethanol (96%), dầu béo.

Tác dụng: Giảm đau.

Đễ thấm qua biểu bì vào sâu bên trong phát huy tác dụng.

Chỉ định: Bào chế các dạng thuốc dùng ngoài xoa bóp giảm đau, ví dụ:

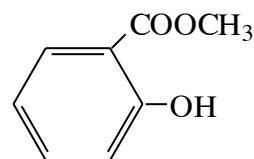
Methyl salicylat 25%/dầu lạc: bôi 3-4 lần/ngày.

Băng dính Salonpas (methyl salicylat 15%): dán chỗ đau.

Tác dụng KMM: Bôi liên tục, liều cao sẽ hại thị giác do giải phóng alcol methylic trong cơ thể, dù chỉ là dùng ngoài.

Một số người không chịu được mùi hoặc dị ứng với methyl salicylat.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.



*** Dẫn chất p-hydroxyanilin:**

Paracetamol

Tên khác: Acetaminophen

Công thức:

$C_8H_9NO_2$ ptt: 151,2

Tên KH: p-Hydroxyacetanilid

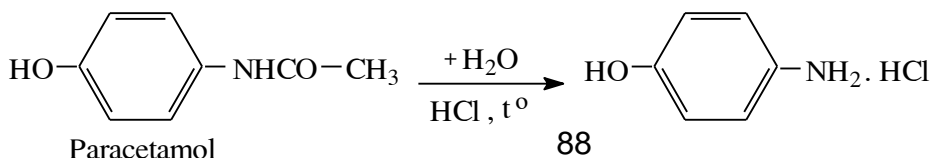
Tính chất: Bột kết tinh trắng; biến màu chậm do không khí, ánh sáng.

Khó tan trong nước; tan trong ethanol, dung dịch kiềm.

Định tính:

- D.d./nước cho màu xanh tím với $FeCl_3$ 5% (-OH phenol).

- Thủy phân, giải phóng p-hydroxyanilin, cho phản ứng đặc trưng của amin thơm I (phẩm màu nitơ):



- Phổ IR hoặc sắc ký, so với paracetamol chuẩn.
- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 250 nm (Et-OH); 257 nm (NaOH 0,1 M)

Định lượng:

1. Quang phổ UV: Đo ở 257 nm (NaOH 0,1 M).
2. Đo nitrit: Sau thủy phân cho p-hydroxyanilin (amin thơm I).

Tác dụng: Giảm đau, hạ nhiệt. $t_{1/2}$ 1-4 h.

Giảm đau mạnh và kéo dài hơn aspirin; ít kích ứng đường tiêu hóa.

DDH: Uống dễ hấp thu; sản phẩm chuyển hóa độc với gan (< phenacetin).

Chỉ định: Sốt, đau đầu.

Người lớn uống 0,3-0,6 g/lần/4-6 h; tối đa 4 g/24 h.

Trẻ em < 5 tuổi, uống 60-250 mg/lần.

Dạng bào chế: Viên 0,1; 0,2 và 0,5 g paracetamol.u; Viên hỗn hợp, ví dụ:

Ngộ độc paracetamol: Khi uống ≥ 10 g paracetamol/24 h.

Triệu chứng xuất hiện chậm: Tái nhợt, buồn nôn, đau bụng, chán ăn.

Ngộ độc gan: hôn mê, phù não, có thể tới tử vong.

Giải độc: Tiêm hoặc uống antidote: acetylcystein, methionin.

Chống chỉ định: Suy gan, thận; bệnh tim-mạch không uống viên đa thành phần.

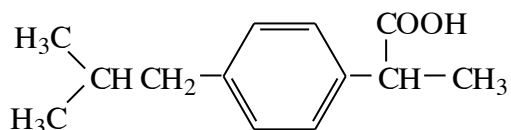
Thuốc NSAID thực thu:

Công thức:

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ ptt: 206,3

Tên KH: Acid 2-(4-isobutylphenyl) propionic

Ibuprofen



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; bền trong ánh sáng, KK.

Không tan trong nước; dễ tan trong ether, methanol, dung dịch kiềm.

Hóa tính: Acid yếu (-COOH).

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng:

1. Acid-base/MeOH-nước; NaOH 0,1 M; phenolphthalein.
2. Quang phổ UV hoặc HPLC.

Tác dụng: Thuốc NSAID. Giảm đau hiệu lực trung bình; chống viêm.

DDH: Hấp thu ở đường tiêu hóa và qua trực tràng; $t_{1/2}$ 2 h.

Chỉ định:

- Viêm veiem khớp, đau bụng kinh,... Nên uống cùng sữa hoặc thức ăn.
Người lớn uống 1,2-1,8 g/24 h; chia 2-3 lần; tối đa 2,4 g/24 h.
Trẻ em uống 20-30 mg/kg/24 h; chia 2-3 lần.
- Giảm đau tại chỗ: Bôi thuốc mỡ, kem 5% hoặc thuốc phun 10%.

Tác dụng KMM: Thuốc NSAID nói chung.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín.

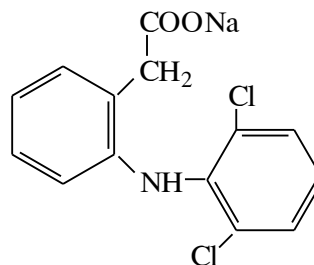
Diclofenac natri

Biệt dược: Difenac; Voltaren

Công thức:

$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ ptl: 318,1

Tên KH: 2-(2,6-Dicloroanilino)
phenylacetat natri



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, hút ẩm;
biến màu do ánh sáng.

Tan trong nước, methanol, ethanol; ít tan trong aceton.

Hóa tính: Tính khử (amin II); dung dịch nước pH kiềm.

DDH: Hấp thu tốt ở đường tiêu hóa, trực tràng; $t_{1/2}$ 1-2 h.

Tác dụng: Giảm đau, chống viêm Thuốc NSAID thế hệ I.

Chỉ định:

- Đau do viêm khớp, thắt lưng, đau thần kinh, đau bụng kinh....
Người lớn uống 75-150 mg/24 h; chia 3 l; đặt trực tràng 100 mg/lần.
Tiêm IM sâu, chậm: 75 mg/lần; 1-2 lần/24 h; đợt 2 ngày.
Trẻ em uống hoặc đặt trực tràng 1-3 mg/kg/24 h; chia 2-3 lần.
- Bôi giảm đau tại chỗ: Thuốc mỡ 10%.

Dạng bào chế: Viên 25; 50 và 75 mg; ống tiêm 75 mg; Kem 10%.

Tác dụng KMM: Chung của thuốc NSAID.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

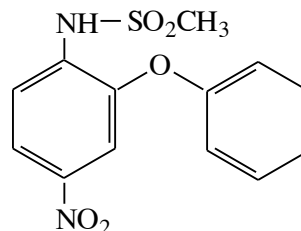
Nimesulid

Biệt dược: Mesulid; Novolid

Công thức:

$C_{13}H_{12}N_2O_5S$ ptl: 308,3

Tên KH: 2-Phenoxy-4-nitromethansulfonanilid



Tính chất: Bột kết tinh màu vàng nhạt.

Khó tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol.

Tác dụng: Thuốc NSAID thế hệ II.

Phong bế chọn lọc COX-2: Giảm đau, chống viêm.

Chỉ định:

- Đau viêm khớp, đau gân, đau bụng kinh:
Người lớn uống 100 mg/lần; 2 lần/24 h. *hoặc* đặt trực tràng 100 mg /24 h.
Trẻ em uống 5 mg/kg/24 h; chia 2-3 lần.
- Giảm đau tại chỗ: Bôi kem 3%.

Dạng bào chế: Viên 100 mg. Thuốc đạn 100 mg. Kem, gel 3%.

Tác dụng KMM: Không đe dọa loét dạ dày-tá tràng như thuốc thế hệ I.

Thuốc ảnh hưởng tới phát triển tủy xương của trẻ sơ sinh.

Chống chỉ định: Phụ nữ mang thai; trẻ sơ sinh.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Celecoxib

Biệt dược: Selecap-200

Công thức: C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S ptt: 381,4

Tên KH: p-[5-p-Tolyl-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng.

Tác dụng: Giảm đau, chống viêm.

Thuốc thế hệ II: Phong bế chọn lọc COX-2

Chỉ định: Đau do viêm khớp, đau bụng kinh...

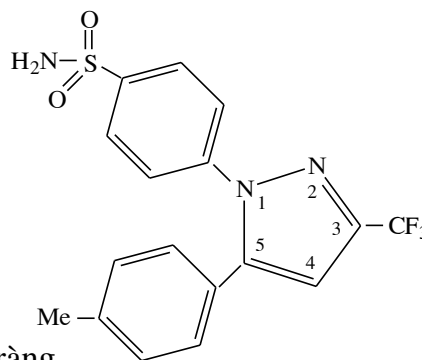
Người lớn uống 200-400 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên 200 mg.

Tác dụng phụ: Thuốc ít gây viêm loét dạ dày-tá tràng.

Chống chỉ định: Suy gan, thận; bệnh tim-mạch.

Bảo quản: Tránh nóng, ẩm.



BÀI 6: THUỐC KHÁNG HISTAMIN H₁

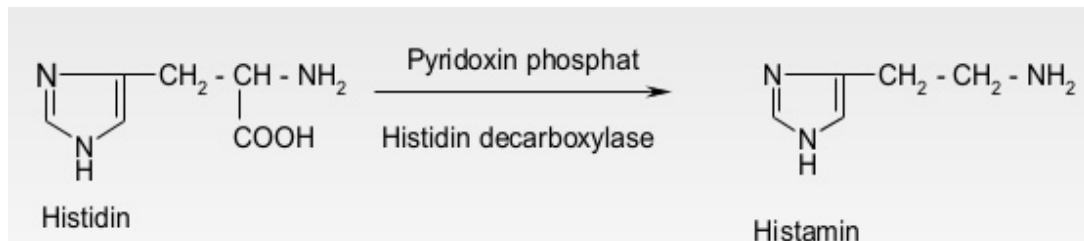
MỤC TIÊU

1. Trình bày được liên quan giữa cấu trúc và tác động Dược lý, tính chất lý hóa và phương pháp kiểm nghiệm của các thuốc kháng histamin H₁
2. Trình bày được tác dụng, tác dụng phụ của các thuốc kháng H₁

NỘI DUNG

1. Sơ lược về Histamin

Histamin được tạo thành từ histidin dưới tác dụng của men histidin decarboxylase và pyridoxin phosphat



Histamin ở trong các mô của cơ thể thường kết hợp với protein không có hoạt tính. Khi có phản ứng kháng nguyên kháng thể mới phóng thích Histamin dạng tự do. Chất này khi gắn vào các thụ thể chuyên biệt của H₁, H₂, H₃ sẽ tạo các hoạt tính sinh học của histamin.

Các kháng nguyên có thể là: thức ăn (thường là các protein lạ), dược phẩm (penicillin, aspirin ...), phẩm màu, len, lông thú, nọc ong, phấn hoa...

Histamin thường gây ra các tác động sau:

- Co cơ trơn khí phế quản, hệ tiêu hoá.
- Giảm huyết áp, giãn thành mao quản, tăng tính thấm của mao quản.
- Tăng bài tiết nước bọt, nước mắt, H⁺ của dạ dày.
- Các thuốc kháng H₁ làm giãn cơ trơn phế quản nhưng không ngăn sự tiết H⁺ ở dạ dày.
- Các thuốc kháng H₂ làm giảm bài tiết H⁺ trong dịch vị gây ra bởi gastrin, các thuốc cường cholinergic, các thuốc kích thích phế vị ... (xem chương thuốc trị bệnh dạ dày).

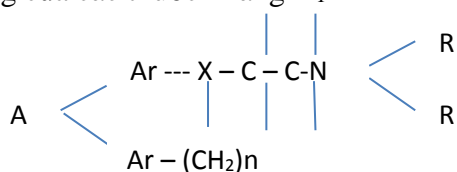
2. Thuốc kháng histamin H₁

Thuốc kháng histamin có đặc tính làm mất đi hay ức chế tác dụng của histamin theo cơ chế đối kháng tương tranh thuận nghịch tại các receptor chuyên biệt.

Các thuốc này được sử dụng điều trị các bệnh dị ứng (sổ mũi, mày đay ...), say tàu xe, một vài hợp chất cũng được sử dụng do tác động của nó đối với hệ thần kinh trung ương như an thần, kích thích ăn ngon, trị parkinson...

Liên quan cấu trúc và tác động dược lực

Cấu trúc chung của các thuốc kháng H₁



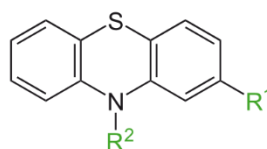
Cấu trúc chung của các thuốc kháng H₁

- A: - CH₂-, - NH₂, -O-, -CH₂O – hay không có
- n = 0 hay 1
- Ar: nhân thơm hay dị vòng
- R: gốc alkyl (thường là methyl)
- X: O (ethanolamin), C (alkylamin), N (ethylenđiamin, piperazin, piperidin)

Để có tác dụng kháng histamin:

- N cuối mạch là amin III (dimethylamin > diethylamin)
- Mạch C dài > 2 hay phân nhánh: hoạt lực sẽ giảm
- Thế Br hay Cl₁, F vào vị trí para của nhân thơm: hoạt lực tăng (F>Br>Cl>H)

Thí dụ: các hợp chất Phenothiazin



R = - CH₂ - CH₂ - N(CH₃)₂: Kháng Histamin

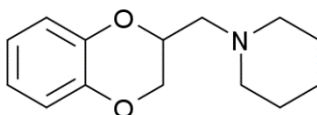
R = - CH₂ - CH₂ - N(C₂H₅)₂: anti-parkinson

R = - (CH₂)₂ - CH₂ - N(CH₃)₂: an thần mạch

3. CÁC THUỐC KHÁNG HISTAMIN H₁ THÔNG DỤNG

Các thuốc kháng H₁ cổ điển được tìm ra năm 1937 bởi Bovet, Fourneau và Staub với khởi đầu là chất Piperoxan (933F) và các hợp chất 929F, 1571F thuộc nhóm Ethylenđiamin.

Piperoxan



3.1 Nhóm Ethylenđiamin

Khởi đầu từ nghiên cứu hợp chất Phenbenzamin người ta đã tìm ra nhóm các hợp chất Ethylenđiamin, sau đó là các dẫn chất nhóm Cyclizin và Phenothiazin.

Các thuốc kháng H₁ thuộc nhóm này gồm có

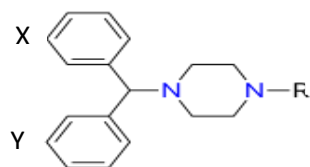
- Phenbenzamin, Antazolin, Histapyrrođin, Mepiramin.
- Tripelenamin, Cloropyramin, Methapyrilen, Thenyldiamin.

Trên thực tế, nhóm này hiện nay ít được sử dụng làm thuốc.

3.2 Nhóm Cyclizin

Nhóm này có rất nhiều dẫn chất mà công dụng khác nhau rất nhiều

Cấu trúc chung của nhóm cyclizin

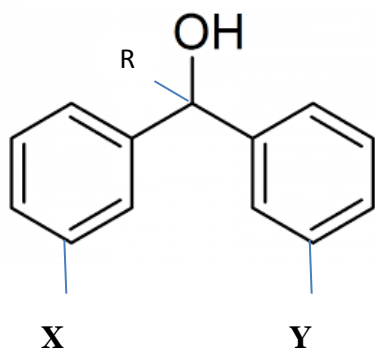


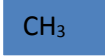
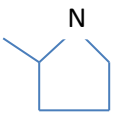
Tác dụng antihistamin H ₁	X	Y	R
Cyclizin	H	H	CH ₃ .Cl
Clocyclizin	Cl	H	CH ₃
Clocinizin	Cl	H	-CH ₂ CH=CH-C ₆ H ₅
Cetirizin	Cl	H	CH ₂ CH ₂ O CH ₂ COOH.2HCl
Điều trị chóng mặt, giãn mạch ốc tiền đình			
Cinnarizin	H	H	- CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅
Flunarizin	F	F	- CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅ .2HCl
An Thần kinh			
Hydroxyzin	Cl	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH.2HCl

3.3 Nhóm Aminoethanol

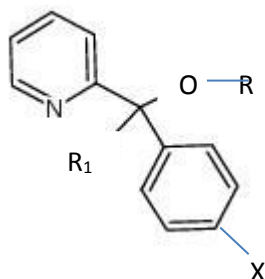
3.3.1 Thuốc kháng histamin H₁ nhóm aminoethanol thế hệ 1

+ Dẫn chất ether của benzhydrol



Tác dụng antihistamin	X	Y	R
Diphenhydramin HCl (Diacephyllinat)	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ 
Clemastin	H	H	-----CH ₂ CH ₂ 
Dimenhydrinat	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
Tác dụng anti – Parkinson, chống trầm cảm			
Orphenadrin	CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂

+ Dẫn chất của Phenyl (2-pyridyl)-methanol



Tác dụng antihistamin

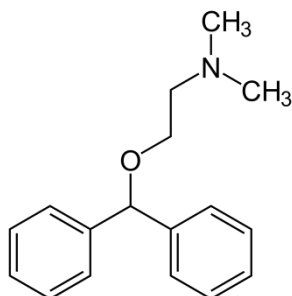
Carbinoxamin

Tác dụng kích thích ăn ngon

Doxylamin

	H	R₁	R
Carbinoxamin	Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
Tác dụng kích thích ăn ngon	H	Cl ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂

DIPHENHYDRAMIN HYDROCLORID



Tên khoa học: (RS)-2-(diphenylmethoxy-N, N-dimethylethylamin hydroclorid)

Điều chế

Tính chất

Bột tinh thể trắng, không mùi. Dễ tan trong nước, CHCl₃, không tan trong ether.

pH dung dịch 5%=4,6. Nhiệt độ nóng chảy: 168-172⁰C

Kiểm nghiệm

Định tính

UV_{max}(0,05% trong EtOH): 253, 258, 264 nm

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với chất chuẩn

Sắc ký lớp mỏng

Thử nghiệm CL⁻

Thử tinh khiết

Độ trong và sắc của dung dịch, giới hạn acid-kiềm, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Môi trường khan với HClO₄ 0,1 N chỉ thị tím tinh thể

Tác dụng và chỉ định

Viêm mũi dị ứng theo mùa, say tàu xe, parkinson

Người lớn: 25-30 mg x 3-4 lần/ngày

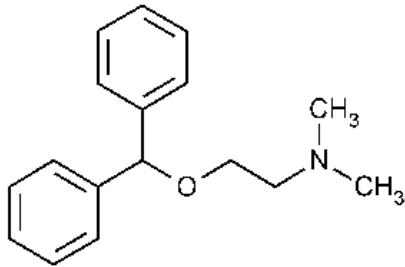
Trẻ em: 12,5 mg x 3-4 lần ngày

Chống chỉ định

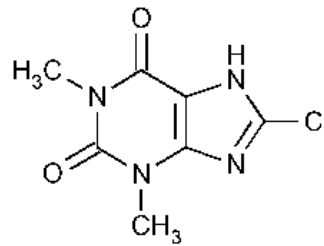
Có thai, người già > 60 tuổi

Người bị viêm loét đường tiêu hoá

DIMENHYDRINAT



$C_{17}H_{21}NO$ và $C_7H_7ClN_4O_2$



P.t.l: 470

Gồm 53-55,5% diphenhydramin và 44-46,5% 8-Clorotheophyllin.

Tính chất

Tinh thể trắng không mùi, tan trong nước, dễ tan trong $CHCl_3$, EtOH, hơi tan trong ether

pH dd 2% = 7,4-7,6

Kiểm nghiệm

Định tính

- Nhiệt độ nóng chảy: 102-106°C
- Quang phổ hấp thụ IR so sánh với chất chuẩn
- Tác dụng acid picric, đo nhiệt độ nóng chảy dẫn chất ở 130-134°C
- DD 10% trong hỗn hợp cồn nước (1:2) + HCl, làm lạnh sẽ cho kết tủa hơi đỏ. Lọc lấy tinh thể cho tác dụng với $KClO_3/HCl$ cho cần hơi đỏ, hơ trên NH_3 sẽ cho màu đỏ tím.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, pH, Theophyllin và các tạp chất liên quan đến Diphenhydramin, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, kim loại nặng.

Định lượng

- Phần Dimenhydrinat: bằng môi trường khan với $HClO_4$ 0,1N
- Phần 8-Clorotheophyllin: phương pháp Charpentier-Volhar

Tác dụng và chỉ định

Chống nôn và chống mất, say tàu xe

Người lớn: 50-100 mg trước ½ giờ đi xe, lại sau 3-4 giờ

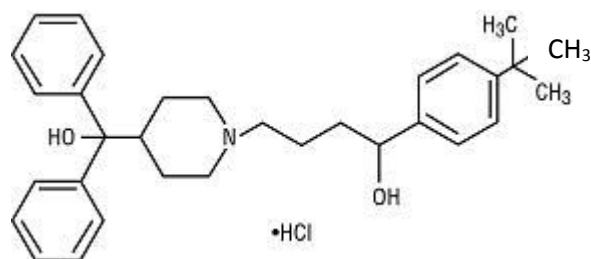
Trẻ em < 8 tuổi ¼ viên, từ 8-14 tuổi ½ viên.

Chống chỉ định

Glaucom, phì đại tuyến tiền liệt

3.3.2 Thuốc kháng histamin H₁ nhóm Amionethanol thế hệ 2

TERFENADIN



$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_2$

P.t.l: 471,7

Tên khoa học: (RS)-1-14[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-σ4-hydroxydiphenyl)-methyl)-piperidin-1-yl)butan-1-ol]]

Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan trong nước, trong dd HCl loãng, methanol, dễ tan trong CHCl_3 .

Kiểm nghiệm

Định tính

- Nhiệt độ nóng chảy 146-152⁰C
- $\text{UV}_{\text{max}}(\text{MeOH})$: 259nm. Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn
- Sắc ký lớp mỏng: silicagel GF₂₅₄, hệ dung môi MeOH: CHCl_3 (10:90)

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat

Định lượng

Môi trường khan, chuẩn độ bằng HClO_4 0,1N

Tác dụng và chỉ định

Kháng histamin không gây ngủ, trị viêm mũi, dị ứng ngoài da, mày đay

Chống chỉ định

Mẫn cảm, suy gan nặng

Tác dụng phụ

Nhức đầu, buồn nôn...

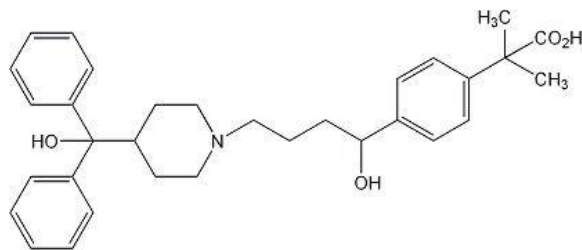
Tương tác thuốc

Gây xoắn đỉnh khi dùng chung với kháng sinh nhóm Macrolid, Ketoconazol. Do tương tác này mà hiện nay Terfenadin đã bị FDA rút khỏi thị trường Mỹ năm 2004

Liều dùng

Viên nén 60 và 120 mg. trên 12 tuổi 60 mg x 2 lần/ngày. Từ 6-12 tuổi 30 mg x 2 lần/ngày. Dưới 6 tuổi 2 mg/kg x 2 lần/ngày.

FEXOFENADIN



$C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$

$\cdot HCl$

P.t.l: 538,13

Tên khoa học: (\pm)-4-[1-hydroxy-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl] butyl α - α – dimethylbenzen acetic acid hydroClorid

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay trắng ngà. Khó tan trong nước, $CHCl_3$. Tan trong MeOH.

Kiểm nghiệm

Định tính

Nhiệt độ nóng chảy 142-143 $^{\circ}C$

UV_{max}(MeOH): 259 nm

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn.

Sắc ký lớp mỏng: Siliagel GF₂₅₄, hệ dung môi MeOH: $CHCl_3$ (10:90)

Định lượng

Môi trường khan, chuẩn độ bằng $HClO_4$ 0,1 N

Tác dụng và chỉ định

Là chất chuyển hoá có tác dụng của Terfenadin nên tác dụng nhanh hơn terfenadin và ít gây tương tác thuốc do không ảnh hưởng đến hệ cyt.P₄₅₀ (không gây hội chứng xoắn đỉnh với kháng sinh nhóm Macrolid hay Ketoconazol). Kháng histamin tương tự như Terfenadin, không gây ngủ (do cấu trúc thân nước hơn). Trị viêm mũi dị ứng, dị ứng ngoài da, mào đay.

Liều dùng

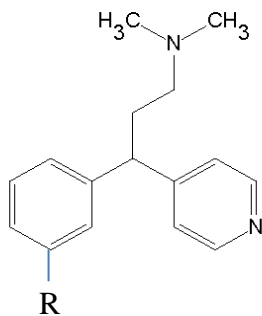
Người lớn và trẻ em >12 tuổi: 60 mg x 2 lần/ngày. Không dùng ở trẻ em < 12 tuổi

Thận trọng

Khi có thai và cho con bú

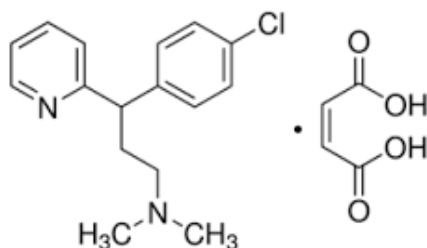
4. Phần đọc thêm

4.1 Nhóm Propylamin



Tên thuốc	R
Pheniramin (maleat)	H
DexClopheniramin (maleat)	Cl
Clopheniramin (maleat)	Cl
Brompheniramin (maleat)	Br

CLOPHENIRAMIN MALEAT



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

P.t.l: 390,9

Tên khoa học: (RS)-3-(4-Cloophenyl)-N-N-dimethyl-3-pyrid-2-yl propanamin hydrogen (Z) butendioat

Điều chế

Tính chất

Bột tinh thể trắng, dễ tan trong nước, pH của dd 2%=5. Tan trong $CHCl_3$, EtOH.

Ít tan trong benzen, ether. Dạng đồng phân dextrogyre (Dexclopheniramin) có tác dụng mạnh hơn nên thường sử dụng trong các trường hợp dị ứng nặng.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Nhiệt độ nóng chảy: 132-135⁰C
- Quang phổ hấp thu IR so sánh với phổ của chất chuẩn
- UV_{max} ở 265 nm

Tạo tinh thể picrat, xác định nhiệt độ nóng chảy (196-200⁰C)

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, tạp chất liên quan, năng suất quay cực, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, kim loại nặng.

Định lượng

Môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 N trong acid acetic băng

Tác dụng và chỉ định

Kháng histamin mạnh. Trị sổ mũi, dị ứng, mày đay, dị ứng thức ăn

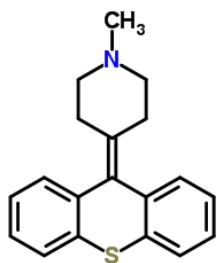
Người lớn 4 -16 mg/24 giờ, trẻ em 0,3 mg/kg/24 giờ (viên nén hay sirop)

Tiêm phòng ngừa phản ứng dị ứng truyền máu, huyết thanh, sốc phản vệ 10-20 mg/lần, tối đa 40 mg/ngày

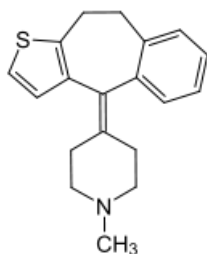
Tác dụng phụ

Buồn ngủ, thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc

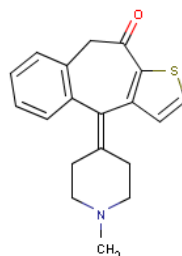
4.2 các antihistamin nhóm tricyclic



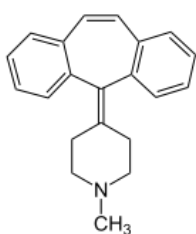
Pimethixen



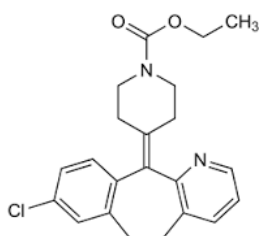
Pizotifen



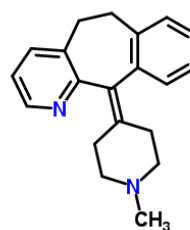
Ketotifen



Ciproheptadin



Loratadin



Azatadin

* Pimethixen

Tác dụng kháng histamin H₁, kháng serotonin, chống co giật. Dùng trị ho do suyễn.

* Pizotifen

Dùng dạng muối maleat, kháng histamin H₁, kháng serotonin. Dùng trị đau nửa đầu.

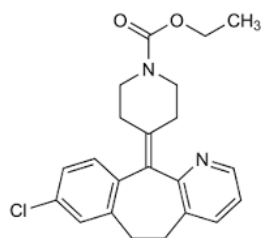
* Ketotifen

Dùng dạng muối fumarat, kháng histamin H₁, chống phản vệ. Dùng ngừa bệnh hen phế quản dị ứng.

* Cyproheptadin

Kháng histamin H₁, kháng serotonin. Dùng trị dị ứng cấp hay mạn tính, giúp ăn ngon.

LORATADIN VÀ DESLORATADIN



C₂₂H₂₃ClN₂O₂

P.t.l: 382,89

Tên khoa học: 4-(8-Chloro-5,6-dihydro-11-H-benzo{5,6-cyclohepta-1,2,6-pyridin-}ylyden)-1-Piperidin carboxylic acid ethyl ester

Điều chế

Tính chất

Bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, nóng chảy ở 134-136⁰C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ UVmax ở 254 nm

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn.

Thử tinh khiết

Giảm khối lượng do sấy khô, cần sau khi nung, kim loại nặng.

Định lượng

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC-UV 254 nm) hay UV

Tác dụng và chỉ định

Tác động kháng histamin H₁ mạnh và kéo dài (T_{1/2} khoảng 20 giờ), hoạt tính chọn lọc mạnh trên thụ thể H₁ ngoại biên. Dùng trong các trường hợp viêm mũi dị ứng, ngứa mắt, mày đay mạn tính, các dị ứng ngoài da khác. Dạng đồng phân Desloratadin có tác dụng mạnh hơn nên liều chỉ còn 5 mg/ngày.

Liều dùng

Người lớn và trẻ em > 12 tuổi 10 mg/ngày

Trẻ 2-12 tuổi: dùng dạng sirop 5 mg/ngày (1 mg/ml) khi cân nặng < 30kg và 10 mg/ngày nếu > 30kg.

Trên thị trường có dạng phối hợp với Dseudoephedrin sulfat (5 mg loratadin và 120 mg pseudoephedrin sulfat) dạng viên có tác động lặp lại (repeat tablet).

Thận trọng khi trẻ < 2 tuổi, phụ nữ có thai, cho con bú và dùng chung với các thuốc ketoconazol, erythromycin, cimetidin.

Tác dụng phụ

Mệt mỏi, nhức đầu, khô miệng, rối loạn tiêu hoá, đôi khi buồn ngủ, nhịp tim nhanh.

BÀI 7: VITAMIN VÀ KHOÁNG CHẤT

MỤC TIÊU

1. Nhận dạng được cấu trúc của các vitamin
2. Trình bày được liên quan giữa cấu trúc và tác động của các vitamin
3. Trình bày được vai trò của các khoáng chất trong cơ thể

NỘI DUNG

1. Sơ lược về vitamin

1.1 Vitamin và vai trò sinh học

Từ hiểu biết đầy đủ về vitamin, các nhà khoa học đưa ra định nghĩa:

"Vitamin là các chất hữu cơ có cấu trúc khác nhau, hầu hết cơ thể người và động vật không tự tổng hợp được; với liều lượng thường rất nhỏ, nhưng lại là nhân tố không thể thiếu để duy trì sự sống bền vững".

1.2 Vai trò sinh học của các vitamin:

- Co-enzym trong các chu trình chuyển hóa, trao đổi chất.
- Duy trì sự bền vững cấu trúc mô và chức năng các cơ quan.

1.3 Nguồn cung cấp vitamin

- Thiên nhiên: Mô động vật (gan cá biển); rau, củ, quả tươi sống.
- Vitamin làm thuốc được sản xuất bằng tổng hợp sinh học hay hóa học.

1.4 Phân loại: Theo khả năng tan của vitamin trong nước hay dầu béo.

- Vitamin tan trong dầu béo (liposoluble): Vitamin A, D, E và K.
- Vitamin tan trong nước (hydrosoluble): các vitamin còn lại.

Nhóm vitamin A: Tan trong dầu.

- Vitamin A₁, A₂, A₃; vitamin A aldehyd; acid retinoic. Caroten.

Nhóm vitamin B: Tan trong nước.

- | | |
|--|---|
| Vitamin B ₁ = Thiamin | Vitamin B ₂ = Riboflavin |
| Vitamin B ₃ = Vitamin PP | Vitamin B ₄ = Adenin (6-Aminopurine) |
| Vitamin B ₅ = Acid pantothenic | Vitamin B ₆ = pyridoxin, pyrridoxal |
| Vitamin B ₉ , B ₁₁ = Acid folic | |
| Vitamin B ₁₂ = Cyanocobanlamin và dẫn chất. | |

Nhóm vitamin C: Acid L-ascorbic, tan trong nước.

Nhóm vitamin D: Tan trong dầu, gồm:

- Vitamin: D₂ = Ergocalciferol; D₃ = Cholecalciferol và D₄₋₆;
- Các chất hoạt tính vitamin D trực tiếp: Calcifediol, calcitriol...

Nhóm vitamin E: Các tocoferol (α -, β -, γ -, δ -): Tan trong dầu.

Vitamin H: Biotin, tan trong nước.

Nhóm vitamin K:

- **Vitamin K thiên nhiên:** Tan trong dầu.
 - Vitamin K₁ (phyloquinon, phytomenadion); K₂ (farnoquinon)
- **Vitamin K tổng hợp:**

- Vitamin K₃ = menadion (tan trong dầu).
- Vitamin K₄₋₇ : Gồm một số chế phẩm tan trong nước.

1.5 Cấu trúc tên vitamin: Theo truyền thống: X_n

X = Chữ cái hoa chỉ bệnh vitamin chữa khỏi, ví dụ:

Vitamin PP (pellagra preventive factor) chống Pellagra.

Vitamin A chữa quáng gà (amblyopie crepusculaire)

Vitamin B₁ chữa Beri-beri.

- Chỉ số đi kèm (n): Chỉ trật tự niên đại phát hiện.

1.6 Một số Vitamin

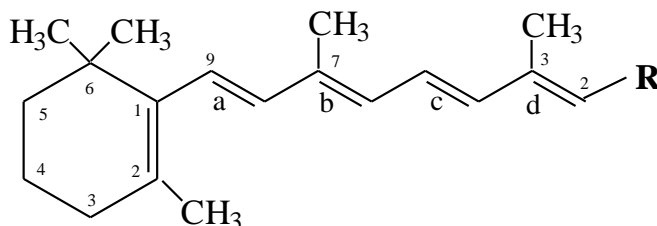
1.6.1 Các vitamin tan trong dầu béo

Vitamin A

Nhóm các chất có cấu trúc gần nhau, hoạt tính vitamin A (bảng 13.1).

Cấu trúc: Vòng cyclohexen + mạch nhánh với 4 dây nối Δ luân phiên.

Công thức chung:



Bảng 11.1. Các dạng vitamin A

Tên vitamin A-hoạt tính	R	Đặc điểm cấu trúc (so với vitamin A ₁)
1. Vitamin A ₁ (Vita. A ₁) Hoạt tính: 100% (chuẩn)	-CH ₂ OH	- 4 dây Δ mạch nhánh <i>trans</i> (all- <i>trans</i>)
2. Vitamin A ₂ Hoạt tính: 25-50% vita. A ₁	-CH ₂ OH	- Thêm dây Δ _{3,4} ở vòng cyclohexen
3. Neovitamin A Hoạt tính: Rất thấp	-CH ₂ OH	- Cấu trúc <i>cis</i> ở Δ _d
4. Vitamin A acid Hoạt tính: 2/3 vitamin A ₁	-COOH	- Nhóm -COOH thay -CH ₂ OH của vitamin A ₁
5. Vitamin A aldehyd Hoạt tính: tương đương vita. A ₁	-CHO	- Nhóm -CHO thay -CH ₂ OH của vitamin A ₁

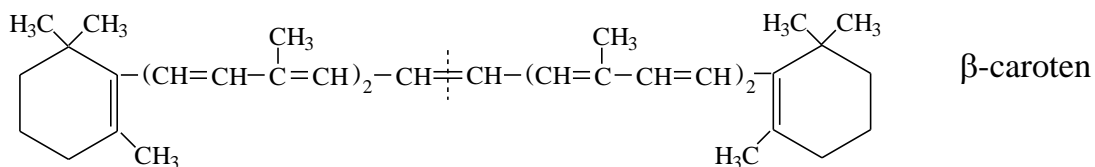
Nhận xét: Vitamin A₁ hoạt tính cao nhất; Thay đổi cấu trúc làm giảm hoạt tính.

Nguồn vitamin A thiên nhiên:

- Vitamin A₁: sữa (bò, dê, trâu...), lòng đỏ trứng, gan...
- Dầu gan một số loài cá biển: Cá Mập khoảng 7000-8000 UI/1g dầu;
Neovitamin A có tỷ lệ nhỏ trong dầu gan cá biển.

- Vitamin A₂ có trong dầu gan một số loài cá nước ngọt.
- *Caroten*: Là các hợp chất màu vàng nhạt trong quả, lá có diệp lục.

Có khoảng 10 cấu trúc caroten; Chỉ α-, β-caroten và cryptoxanthin (ngô vàng) là tiền vitamin A₁; trong đó β-caroten là có ý nghĩa:



- *Lý thuyết*: 1 phân tử β-caroten chuyển hóa ra 2 vitamin A₁.
- *Thực tế*: Chỉ 1/6 lượng β-caroten chuyển thành vitamin A₁ hoạt tính.

Tuy nhiên β-caroten vẫn là nguồn cung cấp vitamin A thường xuyên và quan trọng cho nhu cầu cơ thể hàng ngày.

* **Vitamin A tổng hợp**: Vitamin A₁ được tổng hợp toàn phần.

Nguyên liệu đầu: Citral có trong tinh dầu: chanh, cam, màng tang...

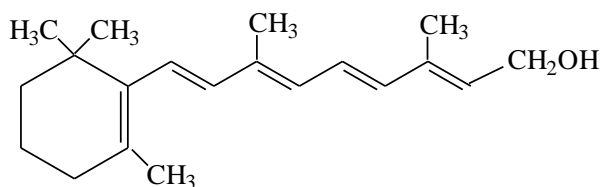
Vitamin A₁

Tên khác: Retinol *all-trans*; Antixerophtalmic vitamin

Baxter và Robeson kết tinh lần đầu tiên năm 1937.

Công thức:

C₂₀H₃₀O pttl: 286,5



Tên KH:

[3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-cyclohex-1-enyl) nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol

Cấu trúc:

- Vòng cyclohexen gắn 3 nhóm methyl ở vị trí 2,6,6.
- Mạch nhánh 9 C với 4 dây Δ *a,b,c,d* luân phiên, xếp *trans*; 2 nhóm methyl-3,7; kết thúc là nhóm OH alcol I.

Dược dụng: Các ester Vitamin A: acetat, palmitat, propionat...

Tính chất: Dạng tinh khiết:

- Tinh thể hình kim, màu vàng nhạt; dễ biến màu do KK, ánh sáng.
- Tan trong dầu béo và nhiều dung môi hữu cơ; không tan trong nước.
- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 324-326 nm (2-propanol).

Hóa tính:

1. Bị oxy hóa do oxy không khí, enzym... mất hoạt tính.
2. Phản ứng Carr- Price:
Với SbCl₃/cloroform :Tạo phức màu xanh, mất màu nhanh.
3. Nhóm -OH alcol (cuối mạch nhánh) tạo ester với acid (béo); dạng ester bền vững hơn dạng alcol.

Định lượng:

1. *Quang phổ UV*: Retinol có 1 cực đại hấp thụ UV ở 324-326 nm.

3. *Phương pháp sinh học*: Xác định sự tăng trưởng trở lại của chuột trắng non 20-30 ngày tuổi, đã nuôi chế độ ăn không vitamin A.

Phương pháp này chỉ có ý nghĩa nghiên cứu.

Đơn vị vitamin A: UI (Unité internationale = đơn vị quốc tế).

1 UI = 0,33 µg retinol; 0,344 µg retinol acetat; 0,359 µg retinol propionat và 0,350 µg retinol palmitat.

Hoạt tính sinh học: Đối với người và động vật.

- Duy trì tính bền vững các tổ chức biểu mô.

Thiếu vitamin A: Khô mắt, sừng hóa da, dễ nhiễm khuẩn.

- Duy trì sự tăng trưởng cho trẻ sơ sinh và động vật non.

- Ngăn ngừa ung thư da và niêm mạc (vitamin A acid).

- Vai trò quan trọng với khả năng sinh sản của giống cái (lòng đot trứng).

- Tăng nhạy cảm ánh sáng yếu của võng mạc mắt:

Tế bào gậy võng mạc cần vitamin A aldehyd sinh tổng hợp rodopsin, nhạy cảm với ánh sáng yếu. Thiếu vitamin A, thiếu rodopsin → bệnh quáng gà.

Nhu cầu vitamin A hàng ngày: Khoảng 5.000 UI.

Chỉ định:

- Quáng gà, khô mắt, sừng hóa da; phụ nữ vô sinh. Phòng ung thư da.

Người lớn, trẻ em > 8 tuổi uống 10.000-20.000 UI/24 h; đợt 7-10 ngày.

- Bổ sung vitamin A liều thấp khi cần thiết.

Độc tính: Uống vitamin A liều cao, kéo dài biểu hiện các rối loạn:

Khô nứt môi, rộp môi lưỡi, đau xương, viêm da tróc vảy, loạn thị...

Trẻ em: Tăng áp lực hộp sọ (phồng thóp).

* **Một số dạng nguyên liệu vitamin A₁ được dụng**:

Ester Vita. A₁ phân tán trong dầu thực vật hoặc bột tá dược trợ.

1. Retinol tổng hợp đậm đặc trong dầu:

Ester của retinol trong dầu thực vật, thêm chất ổn định.

Hàm lượng vitamin A₁ > 1.000.000 UI/1 g dầu.

2. Vitamin A₁ tự nhiên trong dầu thực vật. Đóng trong lọ nhôm 5-10 kg.

Bảo quản: Đựng đầy lọ, nút kín, tránh ánh sáng; để ở nhiệt độ 8-15°C.

Mở lọ phải dùng hết trong thời gian ngắn nhất có thể.

Đọc thêm: Tretinoin

Tên khác: Acid retinoic

Công thức: Vitamin A acid (all trans) C₂₀H₂₈O₂ ptt: 300,4

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng sáng. Nhạy cảm ánh sáng và nhiệt.

Khó tan trong nước; tan nhẹ trong alcol, aceton; tan trong methylen clorid.

Tác dụng: Kích thích gián phân và luân chuyển tế bào biểu mô; giảm liên kết tế bào → thải loại mụn trứng cá, kìm hãm phát sinh mụn mới.

Làm mỏng dần lớp tế bào biểu bì hóa sừng.

DDH: Bôi da gần như không hấp thu. SKD uống ≈ 50%.

Chỉ định:

1. *Tẩy mụn trứng cá, nốt sần da, mụn mủ:* Dùng kem 0,01-0,1%.

Làm sạch vùng da bằng xà phòng nhẹ, để khô tự nhiên.

> Bôi kem 1-2 lần/ngày, thành lớp mỏng (tránh kích ứng).

Đợt bôi: Sau 6-8 tuần bôi kem mới có hiệu quả rõ rệt.

Chú ý: Không bôi đồng thời với các kem da khác.

2. *Ung thư máu:* Người lớn uống 45 mg/m² da/24 h; chia 2 lần.

Tác dụng phụ:

- Dùng ngoài: Bôi liên tục sẽ gây ban đỏ, giộp da tróc vảy.

- Uống trị ung thư máu bị ngộ độc quá liều (như vitamin A₁).

Khô da nứt nẻ, khô màng nhày, niêm mạc...; rối loạn tim-mạch.

Thận trọng: Không để tiếp xúc với da, niêm mạc và mắt.

Tránh tiếp xúc với ánh sáng và tia UV khi dùng thuốc.

Bảo quản: Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng; để ở nhiệt độ < 25° C.

Vitamin D

Biệt danh: Vitamin chống còi xương.

Cấu trúc: Nhóm các chất cấu trúc gần nhau, dẫn chất của sterol:

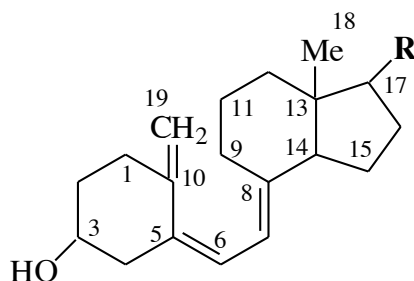
- Vitamin D₂: Từ chiếu xạ UV của ergosterol.

- Vitamin D₃: Dầu gan cá biển; chiếu xạ UV 7-dehydrocholesterol.

- Vitamin D₄: dẫn chất chiếu xạ UV của 22-dihydroergosterol;....

- Các vitamin D₂₋₆ chỉ khác nhau ở gốc R₁₇ (mạch nhánh).

Công thức chung



Hoạt tính có ý nghĩa nhất là các vitamin D₂ và D₃.

Nguồn vitamin D thiên nhiên:

- Giàu Vita. D: nấm men, dầu ca cao, dầu gan một số loài cá biển:

cá tuyết, cá trích, cá sardine, cá ngừ, cá ngừ vây xanh...

- Trứng, sữa, thực phẩm thông thường chứa vitamin D tỷ lệ thấp.

- Dưới da có chất 7-dehydrocholesterol → vitamin D₃ khi phơi nắng.

Như vậy phơi nắng hợp lý là giải pháp chống còi xương.

Chuyển hóa vitamin D trong cơ thể:

a. Vitamin D₂ và D₃ (thiên nhiên): Chỉ là tiền vitamin D.

Hệ enzym ở gan và thận chuyển hóa vita. D → sản phẩm hoạt tính:

- Vitamin D₂ → 25-hydroxy-ergocalciferol (25-HEC) (1).

- Vitamin D₃ → 25-hydroxy-cholecalciferol (25-HCC, calcifediol) (2).

Các sản phẩm (1) và (2) lại chuyển hóa ở thận ra các chất hoạt tính trực tiếp:

- (D_2): 25-HEC \rightarrow 1, 25-dihydroergocalciferol (1, 25-DHEC).
- (D_3): Calcifediol (25-HCC) \rightarrow Calcitriol.

b. Vitamin D tổng hợp:

Alfacalcidol chuyển hóa nhanh ở gan ra calcitriol hoạt tính.

Hoạt tính sinh học của vitamin D:

Tham gia vào chu trình hấp thu-đào thải Ca, P cấu trúc xương, khớp, răng và tổ chức khác.

*** Các chất chuyển hóa hoạt tính trực tiếp:**

- Calcifediol; Hoạt tính tái hấp thu phosphat ở ống thận.
- Calcitriol: Điều hòa hấp thu-thải trừ calci ở màng ruột, xương, cơ.

Còi xương kháng vitamin D: Uống vitamin D kém hiệu quả.

Nguyên nhân: Do mất khả năng chuyển hóa vitamin D.

Dược động học vitamin D:

Vitamin D dễ hấp thu ở đường tiêu hóa, acid mật cần thiết cho hấp thu.

Vitamin D gắn với α -globulin huyết tương; tích lũy trong mô mỡ và cơ vân, giải phóng khi cơ thể cần.

Vitamin D_2 và D_3 phát huy tác dụng chậm, kéo dài.

Calcifediol, calcitriol tác dụng nhanh, thời hạn ngắn.

Vitamin D hòa tan trong sữa mẹ. Thải trừ qua đường mật-ruột.

Nhu cầu vitamin D hàng ngày:

- Người lớn khỏe mạnh, không phơi nắng: \approx 400 UI/ngày.
- Trẻ em bình thường: 100 UI/ngày là đủ phòng còi xương.

Độc tính: Khi dùng liều cao và thời gian dài, gây:

- 1.000 UI/kg/24 h: Người lớn bị tăng calci/huyết, sỏi thận.
- 2.000 UI/kg/24 h : Trẻ em sinh trưởng mất cân đối.

Nặng hơn: Vô cơ hóa mô xương, mềm-xốp xương dễ gãy.

Vitamin D₃

Tên khác: Cholecalciferol; Colecalciferol

Công thức:

$C_{27}H_{44}O$ p.tl: 384,6

Tên KH:

9,10-Secocholesta-
-5,7,10(19)-trien-3 β -ol

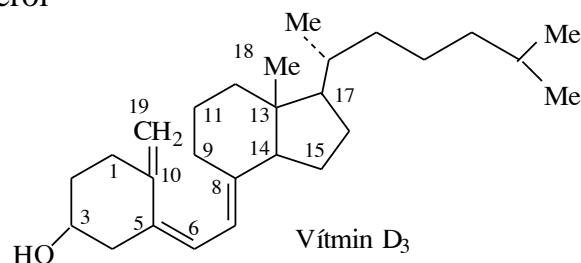
Điều chế:

1. Dầu gan cá biển: cất phân tử lấy vitamin D_3 .
2. Tổng hợp: Từ cholesterol acetat (xem HD II).

Tính chất: Tinh thể hình kim màu trắng; mất hoạt tính do bức xạ UV.

Hấp thụ UV: λ_{MAX} ở 265 nm (cyclohexan); $[\alpha]_D^{20} = 110^\circ$ (ethanol).

Không tan/ nước; tan trong ethanol, dầu béo, dung môi hữu cơ.



Phản ứng Car-Price (thuốc thử $\text{SbCl}_3/\text{cloroform}$): vitamin D_3 cho màu vàng ánh hồng → xanh lục nhạt. Sắc ký lớp mỏng, so với chuẩn.

Định lượng: Bằng các phương pháp sau:

1. Quang phổ UV: áp dụng cho chế phẩm thuần vitamin D.
2. HPLC: là phương pháp khả thi nhất.

Đơn vị quốc tế: 1UI tương đương 0,025 μg vitamin D_2 và D_3

Chỉ định: Vitamin D_2 hiệu quả với trẻ em hơn vitamin D_3 .

- Loãng xương (cao tuổi): Uống, tiêm IM 400 UI/24 h.

Thiếu năng gan dùng liều cao hơn: 40 000 UI/24 h.

- Trẻ em còi xương: Uống 100-200 UI/24 h.

Phòng còi xương cho trẻ em uống liều thấp hơn liều điều trị.

- Thiếu năng tuyến cận giáp: Uống 50.000-200.000 UI/24 h.

Chú ý: Điều chỉnh liều hàng tuần theo nồng độ Ca^{++} /máu.

Không dùng liên tục, phân thành đợt điều trị 7-10 ngày.

*** Các trường hợp dùng vitamin D dạng chuyển hóa hiệu quả hơn:**

- Còi xương kháng vitamin D, xốp xương:

Calcitriol: Người lớn uống hoặc tiêm IM 0,25 $\mu\text{g}/24$ h; đợt 2-4 tuần.

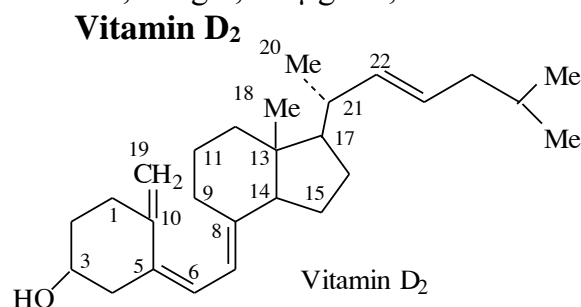
- Thiếu năng tuyến cận giáp: Calcitriol. NL, uống 0,5-4 $\mu\text{g}/\text{lần}$; 3 lần/tuần.

Tên khác: Ergocalciferol

Công thức:

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}$ p.tl: 396,6

Tên KH: 9,10-Secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3 β -ol



Điều chế: Chiếu xạ dung dịch ergosterol bằng bức xạ UV.

Tính chất: Bột màu trắng; không khí, ánh sáng làm biến màu → vàng nâu.

Không tan trong nước; tan trong ethanol cao độ, dầu béo và d.m. hữu cơ.

Tác dụng: Vitamin D_2 làm tăng nồng độ Ca, P / máu.

Liều cao gây vôi hóa phổi, động mạch và thận.

Khắc phục bằng uống KI hoặc acid gluconic.

Chỉ định: Tương tự như vitamin D_3 .

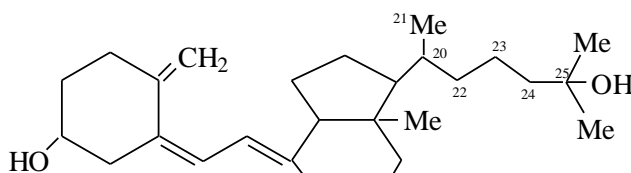
Một số chất vitamin D hoạt tính trực tiếp:

1. Calcifediol (25-HCC)

Công thức:

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_2$ p.tl : 400,65

Tên KH: 9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3 β ,25-diol



Là sản phẩm chuyển hóa của cholecalciferol ở gan; tổng hợp năm 1969.

Tinh thể màu trắng; nhạy cảm với ánh sáng, không khí và nhiệt. Không tan trong nước; tan trong dung môi hữu cơ và dầu béo.

Dược DH: $t_{1/2}$ khoảng 16 ngày; thời hạn tác dụng 15-20 ngày.

Chỉ định: Dùng trong các trường hợp giảm Ca^{++} /máu, rối loạn dưỡng xương và cơ, thiếu năng tuyến cận giáp.

Liều dùng: Người lớn, uống 300-350 μg /tuần; điều chỉnh liều phù hợp.

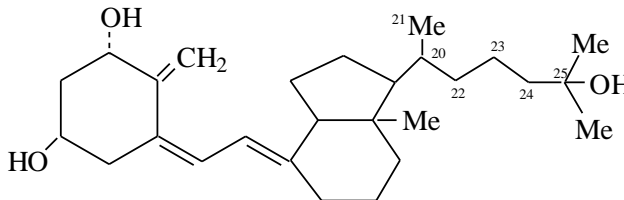
Bảo quản: Để ở nhiệt độ 2-8°C trong khí quyển N_2 .

2. Calcitriol (1, 25- DHCC)

Công thức:

$C_{27}H_{44}O_3$ pttl : 416,65

Tên KH: 9,10-Secocholesta-5.7,10(19)-trien-1 α , 3 β ,25-triol



Là sản phẩm chuyển hóa của vitamin D_3 ở thận, chức năng thu hồi P.

Bột kết tinh màu trắng; nhạy cảm với không khí, ánh sáng và nhiệt. Tan trong dung môi hữu cơ và dầu béo; không tan trong nước.

Dược DH: $t_{1/2}$ 3-8 h; thời hạn tác dụng 1-2 ngày.

Chỉ định: Dùng khi nồng độ phosphat/máu thấp, loạn dưỡng xương, còi xương kháng vitamin D, thiếu năng tuyến cận giáp.

Liều dùng: Người lớn uống 0,25-3 μg /24 h; hoặc tiêm IM 0,5-3 μg /lần/2 ngày.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ 2-8°C trong khí quyển N_2 .

Vitamin E

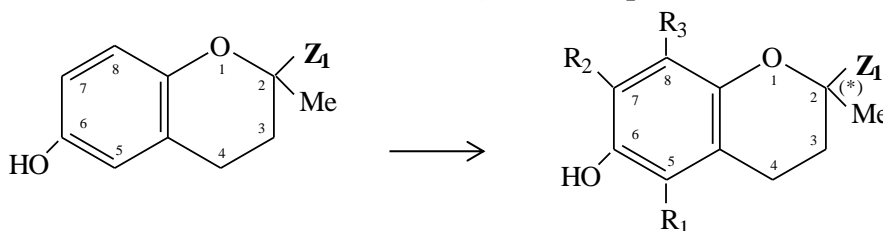
G. Ermerson chiết suất năm 1936 từ dầu mầm lúa mì.

Đã biết tới 8 hợp chất, hoạt tính vitamin E ở mức độ khác nhau, gọi chung là "các tocopherol", phân biệt bằng chữ cái La mã α , β ...

Cấu trúc: Dẫn chất của *tocol* và *tocotrienol*.

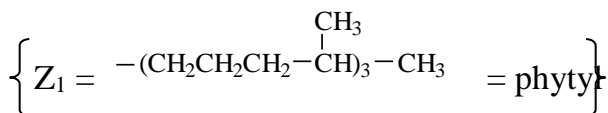
Nhân chroman chung cho 2 loại vitamin E; vị trí 2 có nhóm thế $-CH_3$ và nhóm Z (Z_1 với d/c tocol và Z_2 với d/c tocotrienol):

1. Dẫn chất tocol: Gồm: α -, β -, γ -, δ -, η -, ξ -Tocopherol.

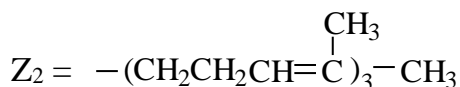
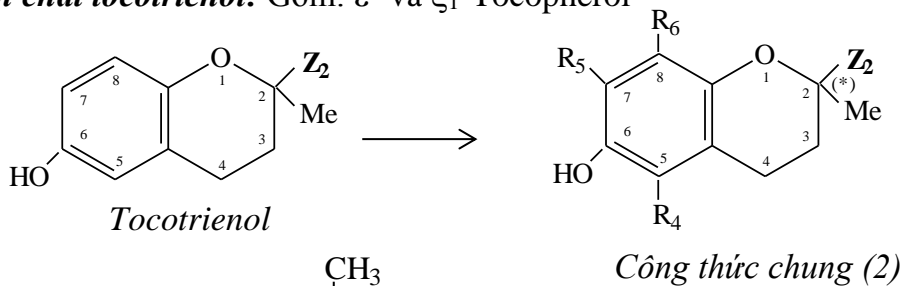


Tocol

Công thức chung (1)



2. Dẫn chất tocotrienol: Gồm: ϵ - và ξ_1 -Tocopherol



Trong đó chỉ α -, β -, γ - và δ -Tocopherol có hoạt lực vitamin E đủ ý nghĩa.

Hóa tính:

1. Cấu trúc nhân chroman + hệ thống dây Δ mạch nhánh đưa lại tính khử.
- Phản ứng màu với tác nhân oxy hóa (HNO_3), các ion kim loại..., ví dụ:
 Với HNO_3 hoặc FeCl_3 cho màu vàng và đỏ.
 Tính chất này dùng định lượng vitamin E bằng đo ceri.
2. Nhóm -OH (nhân Chroman) tạo ester với các acid béo bền hơn Tocopherol

Định lượng:

a). Ester sau khi thủy phân, định lượng bằng các phương pháp sau:

1. Sắc ký khí, HPLC; quang phổ UV.
2. Oxy-khử: Đo Ceri, d.d. chuẩn là ceri sulfat 0,1 M.

b). Phương pháp sinh học: Thử trên chuột cống đực và cái sinh sản.

Đơn vị vitamin E: Tính bằng đơn vị quốc tế (UI).

- 1 UI = 1 mg dl-tocopherol acetat
- = 0,91 mg (dl)- α -tocopherol
- = 0,735 mg d- α -tocopherol acetat
- = 0,671 mg d- α -tocopherol

Hoạt tính sinh học của vitamin E:

- Rõ ràng nhất ở màng tế bào: Là antioxydant, triệt tiêu gốc tự do (nhân tố gây lỏng liên kết dính tổ chức) \rightarrow bền vững màng tế bào.

Thiếu vitamin E: Hồng cầu dễ bị vỡ.

Phụ nữ: Thụ tinh bình thường; dễ sảy thai, thai chết lưu.

Đàn ông: Tinh trùng kém và dị dạng, nguy cơ vô sinh.

- Làm tăng tính bổ dưỡng của các acid béo chưa no, methionin...
- Tăng hoạt lực các vitamin hoạt tính biểu bì: vita. A, C.
- Tham gia chu trình chuyển hóa acid nucleic.

Vitamin E dự trữ ở các mô mỡ, giải phóng cùng chuyển hóa mỡ.

Nhiều ngày không bổ sung vitamin E, cơ thể vẫn đủ.

Nhu cầu vitamin E hàng ngày: \approx 3-15 mg.

Nguồn vitamin E thiên nhiên:

- Tất cả các mầm ngũ cốc, rau diếp, cải xoong, cỏ linh lăng...
- Dầu thực vật: ca cao, cọ, đỗ tương (giàu δ -tocopherol), lạc, olive...

- Sữa, trứng, mỡ (sữa người: 2-5 UI/lít, đủ cho trẻ thời kỳ bú).

* Các nguyên liệu dược dụng của vitamin E

Chiết từ dầu thực vật; Từ 1938 đã tổng hợp được α -tocopherol.

- (1). d-Alpha tocopherol (dạng tự do hoặc ester acetat).
- (2). dl-Alpha tocopherol (tự do hoặc ester acetat, succinat...).

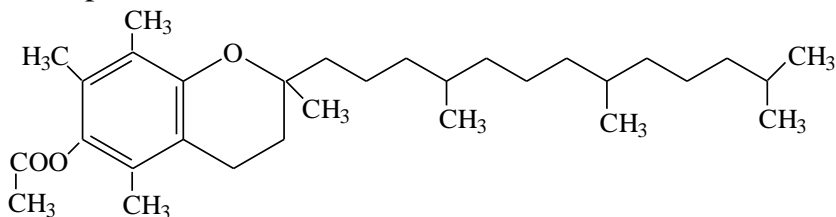
d-Alpha tocopherol acetat

Tên khác: d-Alpha tocopheril acetat

Công thức:

$C_{31}H_{52}O_3$

ptl: 472,7

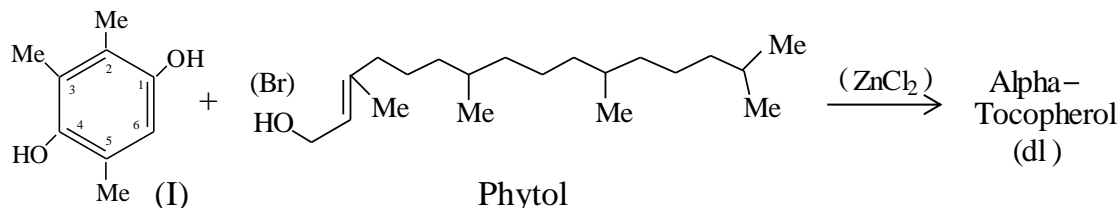


Tên KH: 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4',8',12'-trimethyltridecyl)chroman-6-yl acetat

Điều chế:

1. Cắt phân tử dầu thực vật được đồng phân d-alpha-tocopherol, hoạt tính cao nhất (đồng phân l- hoạt tính yếu).

2. Tổng hợp hóa học: Ngưng tụ 2,5,5-trimethyl hydroquinon (I) với phytol bromid (hoặc phytol); được đồng phân racemic:



Tính chất: Chất lỏng dầu màu vàng-xanh lục nhạt, nhớt, trong.

$\eta_D^{20} = 1,4950-1,4972$. Hóa rắn ở $-27,5^\circ C$.

Hấp thu UV: λ_{MAX} 284 nm (ethanol).

Không tan trong nước; tan trong dầu béo, ethanol và dung môi hữu cơ.

Định tính: Phản ứng màu với các chất oxy hóa. Sắc ký; hấp thu UV.

Định lượng: Sắc ký khí hoặc HPLC.

Chỉ định:

- Phòng sẩy thai, kinh nguyệt không đều; đàn ông vô sinh.
- Phòng, điều trị bệnh liên quan tính bền vững màng tế bào: Chảy máu tan huyết, ngộ độc oxy phổi, bỏng và tổn thương da khó lành, xơ vữa mạch máu và bệnh tim; các mục đích bổ dưỡng khác.

Liều dùng: Người lớn uống 50-60 UI/lần; trẻ em uống 15-20 UI/lần.

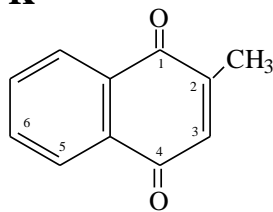
- Vitamin E là chất bảo vệ Vitamin A/dầu.

Dạng bào chế: Nang mềm vitamin E/dầu; Viên vitamin A + E /dầu...

Bảo quản: Tránh ánh sáng và các chất oxy hóa.

Vitamin K

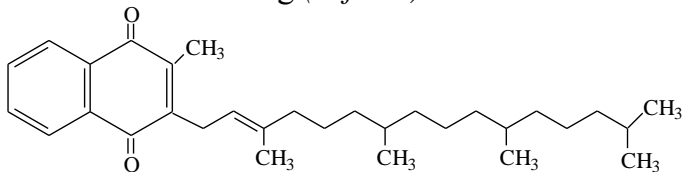
Cấu trúc: Khung cơ bản vita. K là
2-methyl-1,4-naphthoquinon (Menadion).



a. Vitamin K thiên nhiên:

1- Vitamin K_1 : Từ cỏ Linh lăng (*Alfalta*).

Công thức:

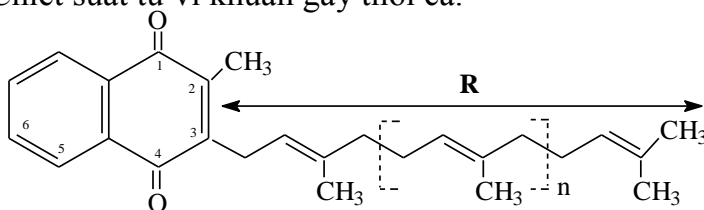


2-methyl-3-phytyl 1,4-naphthoquinon

Cấu trúc \approx phticol (2-methyl-3-hydroxy 1,4-naphthoquinon),

2- Vitamin K_2 : Chiết suất từ vi khuẩn gây thối cá.

Cấu trúc:

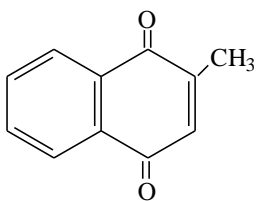


Mạch thẳng (3) có số đơn vị isopren thay đổi, tùy thuộc chủng vi khuẩn sinh vitamin K_2 , ví dụ do vi khuẩn làm thối cá, $n = 5$; $R = 35 C$:

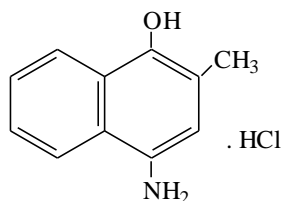
2- methyl-3-*all-trans*-farnesylgeranylgeranyl-1,4-naphthoquinon.

b. Vitamin K tổng hợp: Cho đến nay đã tổng hợp được các chất:

- Không tan trong nước: Vitamin K_3 , K_4 , K_7
- Tan trong nước: Vitamin K_5 , K_6



Menadion (K_3)
(không tan trong nước)



Vitamin K_5
(tan trong nước)

Tính chất chung:

- Vitamin K thiên nhiên: Chất rắn hoặc dầu màu vàng sáng.
Không hòa lẫn nước; hòa lẫn dung môi hữu cơ và dầu mỡ.
- Menadion: Chất rắn; khó tan trong nước; thăng hoa nhẹ.
- Các vitamin K cấu trúc quinon: Là các chất khử, Hấp thụ UV.
- Các vitamin K cấu trúc quinol: có các nhóm thế amin dễ tạo muối với acid (HCl...) hoặc ester với acid phosphoric, dễ tan trong nước.

Vai trò sinh học của vitamin K:

1. Tham gia chu trình tạo cục máu đông:

Gan: $\xrightarrow{\text{Vita. K}}$ Prothrombin \longrightarrow Thrombin (Thr.) vào máu.

Máu: Fibrinogen $\xrightarrow{\text{Thr.}}$ fibrin \longrightarrow Cục máu đông
Thiếu vitamin K sẽ thiếu prothrombin \rightarrow máu khó đông.

Vitamin K₁ phù hợp phòng xuất huyết cho trẻ sơ sinh.

2. *Xương:* Tồn tại protein tạo xương phụ thuộc vitamin K.

\rightarrow Thiếu vitamin K gây tăng calci/máu.

Hấp thu ở đường tiêu hóa: Vita. K₁ cần dịch mật và acid mật để hấp thu ở ruột.

Nguồn vitamin K thiên nhiên:

- Rau xanh, khoai tây, xúp lơ, đỗ tương, lòng đỏ trứng, gan...
- Vi khuẩn ruột sinh vitamin K cung cấp cho người hàng ngày.

Vitamin K₃ Tên thường gọi: Menadion

Dược dụng: Menadion (không tan / nước) và Menadiol natri diphosphat.

Menadiol natri diphosphat

Công thức:

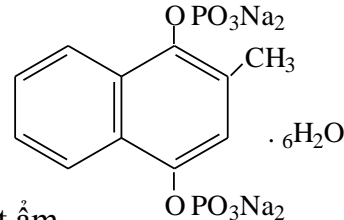
C₁₁H₈Na₄O₈P₂ · 6H₂O

ptl: 530,2

Tên KH: Muối tetranatri của 2-methylnaphthalen-1,4-diyl bis(di-hydro-phosphat), hexahydrat

Tính chất: Bột màu trắng hồng nhạt, mùi đặc trưng; hút ẩm.

Dễ tan trong nước; không tan trong Et-OH.



Định tính:

- Phổ hấp IR, so với menadiol natri diphosphat chuẩn.
- Phản ứng với ceri sulfat + H₂O₂, menadion giải phóng (màu vàng).

Định lượng: Đo Ceri, dung dịch Ceri (IV) sulfat 0,02 M; đo thể.

Nguyên lý: Menadiol là chất khử, cung cấp e⁻, chuyển Ce⁺⁴ về Ce⁺³.

Tác dụng: Vào cơ thể giải phóng menadion phát huy tác dụng.

Chỉ định: Chảy máu khó cầm; quá liều thuốc chống đông máu.

NL uống, tiêm (IM, IV, dưới da): 5-15 mg/24 h. TE: 5-10 mg.

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm 5 và 10 mg/ml; viên 5 mg.

Tác dụng KMM: Thừa vitamin K gây nguy cơ huyết khối.

Bảo quản: Tránh kiềm và ánh sáng.

Vitamin K₁

Tên khác: Phylloquinone, phytyomenadione

Công thức: C₃₁H₄₆O₂ ptl: 450,7

Tên KH:

2-Methyl-3-(3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl)naphthalen-1,4-dion

Tính chất: Chất lỏng màu vàng hổ phách, nhớt; gần như không mùi.

Bị hồng trong không khí, ánh sáng.

Khối lượng riêng: 0,967; chỉ số khúc xạ khoảng 1,526.

Không hòa lẫn nước; hòa lẫn ethanol, d.m.hữu cơ, dầu béo.

Định tính:

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 327 nm (10 mg/100 ml trimethylpentan):
Pha loãng 5 lần: λ_{MAX} 285; 243; 249; 261 và 270 nm.
- Dung dịch trong methanol, thêm NaOH: màu xanh lục.
- Sắc ký lớp mỏng, so với vitamin K₁ chuẩn.

Định lượng: HPLC hoặc quang phổ UV (đo nhanh).

Tác dụng: Hoạt tính vitamin K, tương tự menadion.

Chỉ định: Tương tự Vita. K₃; đặc biệt tốt với trẻ sơ sinh.

- *Chảy máu:* Uống 2,5-10 mg/24 h; có thể 25 mg/lần.
Tiêm chậm (dưới da, IM, IV) cùng liều uống, khi cần.
- *Phòng chảy máu trẻ sơ sinh:* Tiêm IM 0,5-1 mg; mẹ 1-5 mg, trước sinh.

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm 1 mg/0,5 ml; 10 mg/ml; viên 5 mg.

Thận trọng: Tiền sử thời gian đông máu ngắn; bệnh huyết khối.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, không khí.

1.6.2 Các vitamin tan trong nước

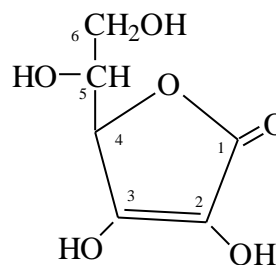
Vitamin C

Tên khác: Acid L- ascorbic

Công thức:

C₆H₈O₆ ptt: 176,1

Tên KH: 5-(1,2-Dihydroxyethyl)-
-3,4-dihydroxy-5H-furan-2-on



Nguồn vitamin C thiên nhiên

- *Động vật:* Tuyến nội tiết, thể vàng, sữa chứa hàm lượng cao.
- *Thực vật:* Cam, chanh, cà chua, ớt, carot...

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị chua; bột khô bền trong không khí; d.d. nước, hỗn hợp dễ bị biến màu trong ánh sáng.

Ion kim loại, chất oxy hóa chuyển vitamin C sang màu nâu.

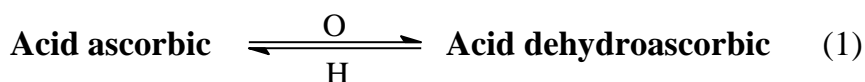
Dễ tan trong nước; tan trong ethanol, glycerin; không tan: dmhc, dầu béo.

Hấp thụ UV: λ_{MAX} 243 nm; $[\alpha]_D^{20} = + 20,5^\circ$ đến $+ 21,5^\circ$.

Liên quan cấu trúc- Hóa tính:

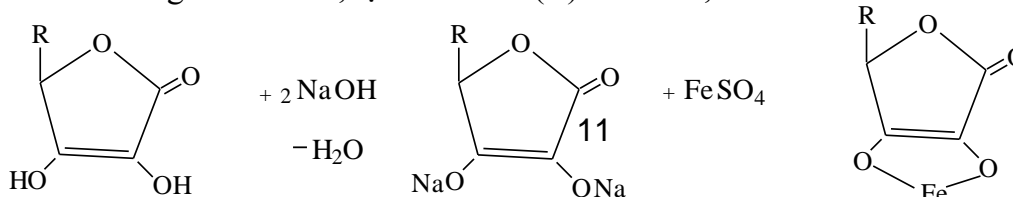
Vòng lacton + 2 OH enolic gắn vào dây Δ , tạo cụm *en-diol*; các H linh động cho tính acid \approx acid carboxylic.

Cụm *en-diol* có tính thuận nghịch oxy hóa- khử, hoạt tính sinh học.



Định tính:

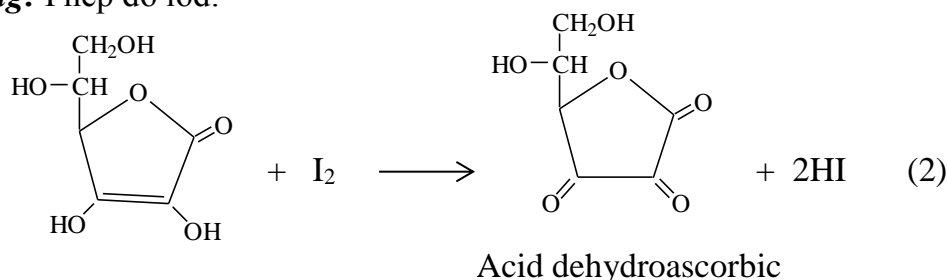
- Phản ứng với FeSO₄, tạo muối sắt (II) ascorbat, màu xanh tím:





- Phản ứng trực tiếp với AgNO₃, cho màu nâu và giải phóng Ag.
- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 243 nm; E₁¹ 545-585 (nước).

Định lượng: Phép đo iod:



Dung dịch chuẩn là dung dịch iod 0,05 M; chỉ thị hồ tinh bột.

Hoạt tính sinh học:

Nhờ cặp oxy hóa-khử (1) của vitamin C:

- Duy trì tính đàn hồi bền thành mạch máu.
- Tăng hấp thu Fe²⁺ tạo hồng cầu; tăng tính kháng nhiễm khuẩn.
- Tăng độ bền liên kết tổ chức xương-khớp, răng, da, niêm mạc.
- Có thể cần cho tăng tiết hormon tuyến thượng thận.
- Liều cao: hạ glucose/huyết, kim hãm tế bào ung thư.

Chỉ định:

- Bệnh scorbut, dễ chảy máu (sốt xuất huyết).
- Phối hợp điều trị chấn thương, nhiễm khuẩn, ung thư, diabet.
- Thiếu máu nhược sắc thiếu sắt: Uống kèm thuốc Fe (II).

Liều dùng:

- Điều trị: Người lớn uống 100-600 mg/24 h.
- Ung thư, lao phổi: Uống 1 g/24 h; đợt 7-10 ngày.
- Bổ sung thiếu vitamin C: Người lớn uống 50-100 mg/24 h.

Độc tính: Không độc. Thừa sẽ tích lũy ở gan và thận.

Tác dụng phụ (khi lạm dụng):

Gây sỏi oxalat thận, sỏi mật nếu dùng vitamin C liên tục, liều cao.
Giảm hoạt tính heparin, rút ngắn thời gian đông máu.
Mang thai lạm dụng vita. C tạo cho thai nhi dễ bị scorbut sau này.

Dạng bào chế: Viên 25-500 mg. D.d. tiêm 50 và 100 mg/ml.

Bảo quản: Đặt trong bao bì kín; tránh ánh sáng, không khí.

Chống oxy hóa cho các dạng bào chế.

*** Một số dẫn chất của vitamin C**

1. Natri ascorbat

Công dụng: Làm chất chống oxy hóa, ổn định dược phẩm và thực phẩm.

2. Ascorbyl palmitat

Công thức: $C_{22}H_{38}O_7$ pttl : 414,5

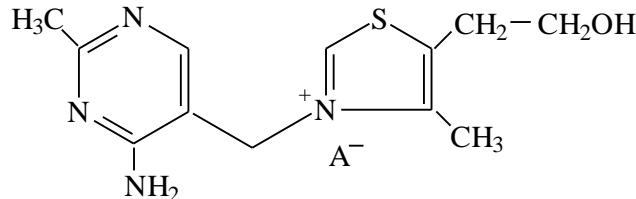
Công dụng: Bào chế viên vitamin C giải phóng chậm;

Làm chất chống oxy hóa bảo quản dược phẩm và thực phẩm.

Thiamin (Vitamin B₁)

Tên khác: Vitamin antiberiberic

Cấu trúc:



Khung pyrimidin liên kết thiazol qua cầu methylen với ammonium IV.

Nguồn thiên nhiên: Phân lập từ cám gạo, men bia ...

Thuốc vitamin B₁ điều chế bằng tổng hợp hóa học.

Vitamin B₁ dược dụng:

Thiamin hydroclorid: $[C_{12}H_{17}N_4OS]^+ \cdot Cl^- \cdot HCl$; tan / nước.

Thiamin hydrobromid: $[C_{12}H_{17}N_4OS]^+ \cdot Br^- \cdot HBr$; tan/ nước.

Thiamin nitrat: $[C_{12}H_{17}N_4OS]^+ \cdot NO_3^-$; khó tan / nước.

Ester thiamin với acid phosphoric (ester hóa -OH phần thiazol).

Hóa tính: Bền trong pH acid; phân hủy trong pH kiềm

- Trong NaOH, thêm chất oxy hóa (H_2O_2 , kali ferricyanid...), tạo thiocrom, phát huỳnh quang màu xanh lơ dưới tia UV:

- Dung dịch nước cho tủa với các thuốc thử chung alcaloid.

Các phương pháp định lượng:

1. Phương pháp môi trường khan, dựa vào tính base của thiamin.

2. Phương pháp cân: Phản ứng thiamin với acid silicotungstic cho kết tủa thành phần xác định ($C_{12}H_{17}N_4OS$) . $H_4(SiW_{12}O_{40})$; cân tính hàm lượng.

3. Phương pháp hóa lý: Quang phổ UV, đo huỳnh quang, HPLC...

Vai trò sinh học:

- Là Co-enzym (*thiaminpyrophosphat carboxylase*) trong chu trình Krebs chuyển hóa glucid.

- Điều hòa đường/huyết bằng tác động hoạt tính insulin trong máu.

- Tăng hoạt tính của chất truyền đạt thần kinh.

Thiếu vitamin B₁: Chuyển hóa glucid bị ngưng trệ, tích lũy acid cetonc, gây viêm dây thần kinh, giảm dẫn truyền thần kinh, teo cơ + cảm giác đau đớn, phù nề (triệu chứng beri-beri).

Chỉ định: Xem thiamin nitrat.

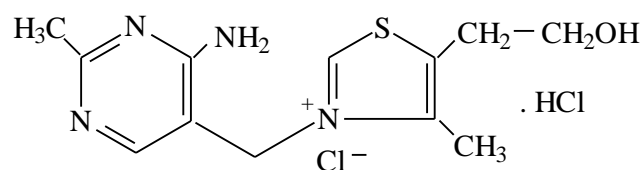
Độc tính: Nói chung vitamin B₁ không độc, kể cả khi thừa.

Thiamin hydroclorid

Công thức:

$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$

pttl: 337,3



Tên KH: 3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-thiazolium clorid hydroclorid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng nhẹ, mùi thơm đặc trưng.

Dễ tan trong nước; tan trong methanol, glycerol.

Dung dịch chịu tiệt trùng ở 100°C; bị hỏng nhanh ở pH > 5,5.

Công dụng: Bào chế thuốc tiêm vitamin B₁.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, không khí.

Thiamin nitrat

Công thức: C₁₂H₁₇N₄OS⁽⁺⁾ . NO₃⁻ ptl: 327,4

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; mùi đặc trưng.

Khó tan trong nước nguội, dễ tan trong nước sôi; tan ít trong ethanol.

Chỉ định:

- Viêm đa thần kinh, tê phù (triệu chứng beri-beri):

Người lớn uống 50-100 mg/lần; 3 lần/24 h, hoặc tiêm IM cùng liều trên.

Trẻ em uống 10-25 mg/lần; 3 lần/24 h

- Bổ sung thiếu hụt do mang thai, lao động nặng, uống kháng sinh...

Người lớn uống 5-10 mg/lần; 3 lần/24 h. Trẻ em uống 10 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên 10; 50; 100; 250 và 300 mg; Viên 3B (B₁, B₆ và B₁₂).

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

*** Các chế phẩm hoạt tính vitamin B₁ khác:**

Acetiamin, benfotiamin, bisbentiamin, cycotiamin, fursultiamine (TTFD), octotiamine (TATD), prosultiamine (DTPT), sulbutiamine

Cách dùng: Dùng thay thiamin khi cần tác dụng nhanh.

Pyridoxin (Vitamin B₆)

Nguồn thiên nhiên:

Có trong ngô, vỏ hạt ngũ cốc nói chung, men bia, sữa...;

Hàm lượng vừa trong dầu lạnh, thịt cá, mầm lúa mì.

Hoạt tính sinh học:

Là Co-enzym *decarboxylase, desaminase, glycogen phosphorinase...*

xúc tác sinh tổng hợp protein và acid amin.

Không vita. B₆: Sung tấy đau khớp chi; ezema; rụng tóc; suy thoái thần kinh.

(sau ít lần uống B₆ đã cải thiện tình trạng bệnh).

Tương tác thuốc:

Thuốc dẫn chất hydrazin: INH (chống lao), hydralazin (giãn mạch)... tạo base mới với pyridoxal, làm mất hoạt tính vitamin.

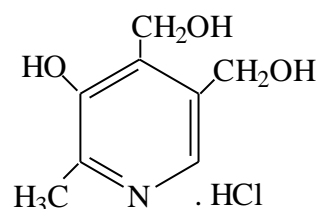
Dạng dược dụng: Muối hydroclorid hoặc phosphat.

Pyridoxin hydroclorid

Tên khác: Adermin hydroclorid

Công thức:

C₈H₁₁NO₃ .HCl ptl: 205,6



Tên KH: (5-Hydroxy-6-methylpyridin-
-3,4-yl)dimethanol hydroclorid

Tính chất: Bột màu trắng, không mùi; bền với nhiệt.

Dễ tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol; không tan trong ether.

Hóa tính: Dễ bị các chất oxy hóa phá hủy ở nhiệt độ thường.

Định tính: Phản ứng màu: Với acid phosphotungstic cho màu xanh lơ.

Định lượng:

1. Acid-base/ acid formic khan – anhydrid acetic; HClO₄ 0,1 M; đo điện thế.
2. Quang phổ UV: Đo ở 290 nm (HCl 0,1 M).

Dược động học: Uống hiệu quả hơn tiêm.

Chỉ định:

- Viêm thần kinh, động kinh, thiếu máu, bệnh da và niêm mạc, đau khớp v.v...
- Dùng đơn độc hoặc phối hợp vitamin nhóm B khác.
- Bổ sung lượng vitamin B₆ bị mất do uống INH, hydrazin... dài ngày:
Người lớn uống 100-200 mg/24 h /3 tuần; > duy trì 25-100 mg/24 h.
- Ngộ độc cycloserin (KS chống lao): Tiêm IM hoặc IV chậm 300 mg/24 h.

Dạng b/c: Viên 25; 50; 100; 250 và 500 mg; Thuốc tiêm 100 mg/ml. Viên 3B.

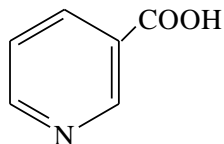
Tương tác: Giảm hiệu lực của levodopa nếu levodopa không đi kèm chất bảo vệ.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Vitamin PP (Vitamin B₃)

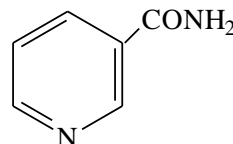
Tên khác: Gồm 2 chất: Acid nicotinic và Nicotinamid

Công thức:



Acid nicotinic

(Acid pyridin 3-carboxylic)



Nicotinamid

Nguồn thiên nhiên: Vitamin PP có trong cám gạo, men bia nên thuộc nhóm B, mang tên *vitamin B₃*. Vitamin PP còn có trong thịt nạc, cá, gan và thận.

Hoạt tính sinh học: Nicotinamid là thành phần các enzym sinh học:

NAD (nicotinamid-adenin-dinucleotit = Co-enzym I) và

NADP (nicotinamid-adenin-dinucleotit-phosphat = Co-enzym II)

cần thiết cho chu trình chuyển hóa glucid, và hoạt động tế bào.

Vitamin PP làm hạ đáng kể mức lipid/máu.

Thiếu vitamin PP gây Pellagra: Triệu chứng:

- Đốm đỏ trên da, cứng bì; loét miệng, rối loạn tiêu hóa.
- Tổn thương thần kinh gây đau dữ dội nhất là ở gan bàn chân, bàn tay.
- Thiếu máu (vì NADP giúp tạo hồng cầu).

Acid Nicotinic

Công thức: $C_6H_5NO_2$ ptl: 123,1

Điều chế: Bằng các phương pháp:

1. Phơi nắng dung dịch nicotin, sục oxy \rightarrow acid nicotinic.
2. Oxy hóa quinolin hoặc oxyquinolin bằng $KMnO_4$.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, biến màu chậm do ánh sáng, không khí.

Tan ít trong nước; tan trong alcol sôi, dung dịch kiềm. Tính acid.

Định tính:

- Với đồng acetat: Tạo phức màu xanh lơ đậm
- Phổ IR hoặc sắc ký, so với acid nicotinic chuẩn.

Định lượng: Acid-base/nước; NaOH 0,1 M; chỉ thị phenolphthalein.

Chỉ định: Uống hiệu quả hơn tiêm.

- Pellagra (loét miệng, lưỡi...), thiếu máu tan huyết:

Người lớn uống 500 mg/24 h, chia 2-3 lần; Trẻ em: 200 mg/24 h.

- Cần hạ mức lipid/máu: Người lớn uống 600 mg/24 h.

Tác dụng KMM: Liên quan đến dùng liều cao, kéo dài.

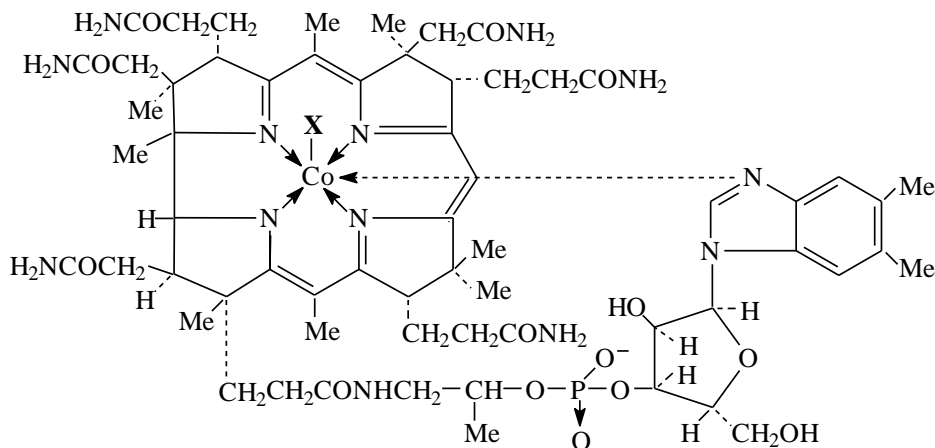
Vàng da (gan); giảm thị lực; \uparrow glucose và urê/huyết.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Vitamin B₁₂

Gồm: Cyanocobalamin, hydroxocobalamin v.v...

Công thức chung:



Hai phần liên kết amid qua cầu 1-amino isopropanol:

- **Cobamid:** Co^{++} gắn với các N của 4 nhân pyrolidin thế; nhóm X (CN, OH); Co liên kết phối trí với N nucleotit ngoài.
- **Nucleotit ngoài:** Nhân 5,6-dimethylbenzimidazol + ribose ester H_3PO_4 .

Nhóm X: - CN, gọi là cyanocobalamin (vita. B₁₂ thực thụ).

- OH = Hydroxocobalamin, chất hoạt tính của cyanocobalamin.

Vitamin B₁₂ không chứa acid amin \rightarrow không polypeptit.

Nguồn gốc: Chiết suất từ gan chất kết tinh màu hồng, hoạt tính chống thiếu máu ác tính cao; đặt tên là vitamin B₁₂ (1948).

Nguồn vitamin B₁₂ thiên nhiên:

Tìm thấy trong bột cá, nước sữa, nước ép thịt bò, gan...

Dịch nuôi cấy vi sinh, đặc biệt từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces*.

Hoạt tính sinh học:

Trong cơ thể cyanocobalamin chuyển hóa thành các chất hoạt tính:

Methylcobalamin (mecobalamin), adenosylcobalamin (cobamamide);

2 chất chuyển hóa này là coenzym trong sinh tổng hợp acid nucleic.

Methylcobalamin cùng acid folic có vai trò trong nhiều chu trình chuyển hóa quan trọng khác.

Hiện các chất mecobalamin, cobamamide được dùng trực tiếp.

Tình trạng không có B₁₂ gây ra các bệnh lý:

- Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu ác tính.

Thiếu máu sẽ trầm trọng hơn nếu thiếu cả acid folic.

- Tổn thương tủy xương không hồi phục.

- Thoái hóa thần kinh làm giảm trí nhớ và những rối loạn TK khác.

Hoạt lực: Tiêm IM 0,100 mg/24 h, sau 10 ngày đã cải thiện thiếu máu.

Liều cao hơn cải thiện bệnh thần kinh.

Được động học: Tiêm IV không hiệu quả; chỉ uống hoặc tiêm IM;

Hấp thu cần glycoprotein (yếu tố nội) đặc hiệu ở dịch dạ dày

(thiếu máu là do thiếu yếu tố nội, không hấp thu được vita. B₁₂)

Chống chỉ định: Ung thư; bệnh thần kinh thị giác (trầm trọng thêm).

Cyanocobalamin

Công thức: CT chung, với X = CN C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P pttl: 1355,4

Tính chất: Bột kết tinh màu đỏ tối; phân hủy chậm ngoài KK, AS.

Tan/nước, alcol; không tan/ aceton, ether;

Tiệt trùng ở 120°C /15 phút không mất hoạt tính.

Mất hoạt tính nhanh: pH quá acid hoặc quá kiềm

Định tính:

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 278; 361 và 547-559 nm; (2,5 mg/100 ml nước).

- Sắc ký lớp mỏng, so với cyanocobal chuẩn.

Định lượng: Quang phổ UV, đo E ở 361 nm.

Chỉ định: Thiếu máu; suy thoái thần kinh (xem viên 3 B).

Liều dùng: Người lớn, tiêm IM 100 µg/24 h. Trẻ em: 30-50 µg/24 h.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Độc thêm: Hydroxocobalamin

Công thức: Công thức chung với X = OH. (viết tắt: HxC)

Điều chế: Hydrogen hóa cyanocobalamin bằng H.

Các chế phẩm được dùng:

1. Hydroxocobalamin acetat HxC . CH₃COOH

2. Hydroxocobalamin hydroclorid $HxC \cdot HCl$

3. Hydroxocobalamin sulfat $(HxC)_2 \cdot H_2SO_4$

Đặc điểm:

- Các muối trên dễ tan trong nước; khó tan trong dung môi hữu cơ.

- Kém bền hơn cyanocobalamin, khi sấy khô có thể phân hủy một phần.

Hoạt lực tương tự cyanocobalamin nên cũng là vitamin B₁₂ và được dùng cùng liều lượng. Tuy nhiên có một vài ưu điểm: dễ dàng hơn khi pha dung dịch tiêm; khả năng gây hoại tử thần kinh thị giác thấp hơn cyanocobalamin rất nhiều. Do đó độ an toàn cao hơn.

Tự đọc: Riboflavin (Vitamin B₂)

Nguồn gốc: Có trong thực vật và động vật.

Công thức:

$C_{17}H_{20}N_4O_6$

ptl: 376,4

Tên KH: 7,8-Dimethyl-10-

-[2,3,4,5-tetrahydroxy-pentyl]

benzo[g] pteridine-2,4-(3H, 10H)dion

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng-vàng cam.

Khó tan trong nước, alcol; dung dịch bị biến màu do ánh sáng.

Hoạt tính sinh học: Co-enzym trong chuyển hóa sinh học; tăng hoạt tính sinh học của các vitamin nhóm B (B₁, B₆).

Triệu chứng không riboflavin:

Khô tróc môi, viêm lưỡi; tổn thương niêm mạc bao gồm âm đạo, tử cung; viêm da; cảm giác nóng ở mắt.... Các triệu chứng này cũng liên quan với thiếu vitamin B₁ và B₆.

Nhu cầu vitamin B₂ hàng ngày: 1,1-1,7 mg.

Được động học: Uống dễ hấp thu. Tích lũy trong cơ thể khi quá thừa.

Chỉ định: Triệu chứng thiếu (không) riboflavin.

- **Điều trị:** Người lớn uống tối đa 30 mg/24 h; chia nhiều lần.

Khi cần, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch thuốc tiêm riboflavin natri phosphat, cùng liều trên (1,27 mg riboflavin natri phosphat tương đương 1 mg riboflavin).

- **Phòng thiếu hụt:** Uống mỗi ngày 1-2 mg.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, đặc biệt với thuốc tiêm.

2. Khoáng chất

2.1 Các muối calci:

Vai trò sinh học của calci:

Thiếu hụt calci gây co cứng cơ vân (chuột rút); co thắt cơ trơn (đau bụng...).

Muối calci được dùng: Calci chlorid, calci gluconat, calci lactat,...

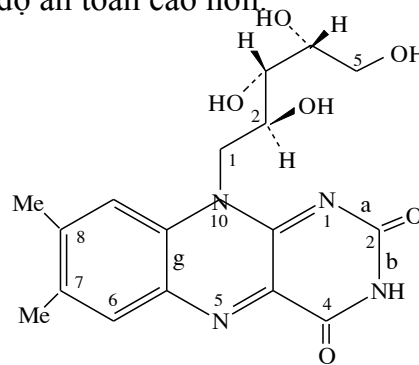
Công dụng: Cung cấp calci thiếu hụt cho cơ thể.

Một số thuốc:

Calci gluconat

Công thức: $[HOCH_2-(CHOH)_4-COO^-]_2 Ca^{++} \cdot H_2O$ ptl: 610,5

Tính chất: Bột kết tinh hoặc hạt vón màu trắng, vị ngọt nóng.



Tan trong nước (1 g/30 ml); không tan trong dung môi hữu cơ.

Định tính:

- Ion Ca^{++} : Thêm amoni oxalat 2% vào dung dịch Ca^{2+} cho kết tủa màu trắng, tan trong HCl.
- Sắc ký lớp mỏng.

Định lượng: Phương pháp complexon.

Natri edetat 0,1 M; chỉ thị đen eriocrom T trộn trong NaCl (1 : 9).

Tác dụng: Cung cấp calci cho cơ thể.

Chỉ định: Mức calci/máu thấp (Xem CaCl_2).

Có thể uống, tiêm tĩnh mạch. (Tiêm IM dễ bị áp xe).

Liều dùng: (1 g calci gluconat \approx 2,2 mmol calci).

Người lớn uống sau ăn: 10-50 mmol calci (4,5-22 g calci gluconat).

Thiếu hụt calci nặng: Tiêm IV chậm hoặc truyền: 2,25-4,5 mmol calci (10 ml dung dịch calci gluconat 10% \approx 2,25 mmol Ca).

Tác dụng KMM: Lạm dụng sẽ tăng calci/huyết.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Đọc thêm: **Calci clorid**

$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ptl : 147,02 (khan: 110,99)

Tính chất: Hạt hoặc mảng kết tinh màu trắng, dễ chảy nước.

Dễ tan trong nước và ethanol; khó tan trong dung môi hữu cơ.

Tác dụng, chỉ định:

- Khắc phục các triệu chứng thiếu hụt calci.
- Kích thích tính tự động và co bóp tim; dùng hồi sức tim.
- Dị ứng, phù Quincke (do loạn thần kinh mạch).
- Giải độc ngộ độc magnesi (calci đối kháng tác dụng với Mg)
- Người lớn, tiêm tĩnh mạch chậm: 0,5-1 g/lần (5-10 ml dung dịch 10%, tốc độ tiêm 1 ml/phút); sau 1-3 ngày tiêm nhắc lại.
- Hồi sức tim: Tiêm trực tiếp vào thất trái 2-4 ml dung dịch 10%.
- Trẻ em: Tiêm IV chậm: 25 mg/kg/lần.

Tác dụng KMM: Tiêm IV có cảm giác nóng; thoát mạch gây hoại tử lan tỏa.

Chống chỉ định: Tiêm bắp và tiêm dưới da.

Bảo quản: Tránh ẩm.

2.2 Nguyên tố vi lượng

Vai trò sinh học của một số nguyên tố vi lượng

2.2.1 Đồng (Cu):

Thiếu Cu liên quan tới nhiều dạng thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính và thoái hóa xương.

Dạng dùng: Cu gluconat, CuSO_4 , Ca-Cu edetat...

Phòng thiếu Cu: Người lớn uống 0,5-1,5 mg Cu/ngày; trộn trong thức ăn.
Trẻ em uống 0,02 mg/kg/ngày.

2.2.2 Kẽm (Zn):

Đóng vai trò thành phần enzym chuyển hóa ở mọi tổ chức.

Thiếu Zn: Trẻ chậm lớn; khuyết tật da và màng nhày tiêu hóa; suy miễn dịch.

- Đường uống dùng Zn acetat, Zn gluconat.
- Tiêm IV: Dùng ZnCl₂, ZnSO₄

Liều dự phòng: 6,5 mg Zn/ngày.

2.2.3 Selen (Se): Thành phần hệ enzym *glutathione peroxidase* chống phân hủy cấu trúc nội bào.

Trong cơ thể Se gắn với acid amin: Se-methionin, Se-cystein...

Thiếu Se: Liên quan bệnh cơ tim ở một số vùng địa lý.

Dạng dùng: Kali selenat, natri selenit, selen dioxid monohydrat.

Liều dự phòng: Người lớn, trẻ em > 40 kg uống 0,031 mg Se/ngày.

Trẻ nhỏ uống 0,002 mg/kg/24 h; tối đa 0,03 mg/ngày.

2.3.4 Mangan (Mn):

Chưa xác định đầy đủ vai trò. Nhưng cần thiết.

Trong cơ thể: Mn-globulin/ máu; dự trữ ở não, thận, tụy, gan.

Dạng dùng: Phức acid amin-Mn; Mn gluconat; Mn citrat; Trộn thức ăn.

Phòng thiếu Mn: Người lớn, trẻ em > 40 kg uống 0,275 mg Mn/ngày.

Trẻ em < 40 kg uống 0,001 mg Mn/kg/24 h; tối đa 15 mg/ngày.

2.3.5 Fluorine (F): Bảo vệ men răng và làm tăng mật độ xương.

Dạng dùng: Natri fluorid (NaF).

Chỉ định:

- Bảo vệ men răng: Trộn vào thuốc đánh răng hàng ngày.

hoặc pha vào nước uống: Người lớn, trẻ em uống 0,55-2,2 mg NaF/ngày.

- Loãng xương: Uống 75 mg NaF/ngày.

Độc tính quá liều: Độc với thận; xương dễ gãy.

PHẦN 2: THỰC HÀNH

NỘI QUI PHÒNG THỰC HÀNH HÓA DƯỠC

Một số qui định:

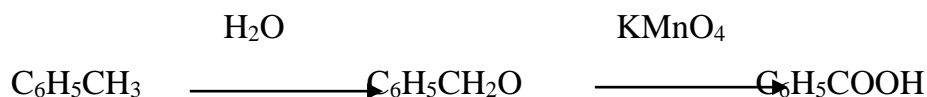
- Đi học đúng giờ: sáng 7h, chiều 13h
- Vắng học phải xin phép trước buổi học để xin phép bù
- Sinh viên đi trễ quá 15 phút xem như vắng học không phép
- Sinh viên đi trễ quá 05 phút bị trừ 2 điểm/lần
- Sinh viên chuẩn bị phòng, vệ sinh phòng thực hành sạch sẽ, sắp xếp ngăn nắp hóa chất dụng cụ.
- Sinh viên vi phạm sẽ trừ 2 điểm/lần vào bài kiểm tra
- Nhóm vi phạm cả nhóm sẽ bị trừ điểm: 2 điểm/lần vi phạm
- Sinh viên chia làm 6-8 nhóm nhỏ mỗi nhóm 2-3 sinh viên

BÀI 1: TỔNG HỢP ACID BENZOIC

I. NGUYÊN TẮC:

Axit benzoic được điều chế từ sự thủy giải benzyl corid thành benzyl alcol. Sau đó oxy hóa bằng kali permanganat

Phương trình phản ứng:



Trong công nghiệp, acid benzoic được điều chế từ sự oxy hóa trực tiếp toluen bằng KMnO_4 , K_2CrO_4 , HNO_3 dưới áp suất cao.

Ghi chú:

$$d_{\text{Benzyl alcol}} = 1.04 \text{ g/cm}^3 \quad \Rightarrow \quad C_n = 0.02 \text{ mol}$$

$$M_{\text{Benzyl alcol}} = 108 \quad M_{\text{Acid benzoic}} = 122 \quad \Rightarrow \quad m_{\text{Acid benzoic}} = 0.02 \times 122 = 2.44\text{g}$$

$$\text{Hiệu suất phản ứng} = m_{\text{tt}}/m_{\text{lt}} \times 100\%$$

II. THỰC HÀNH:

1. Cho 100ml nước cất vào bình cầu 250 ml. Thêm lần lượt 7g KMnO_4 ; 2,5ml benzyl alcol và vài hạt đá bọt
2. Gắn sinh hàn nước vào bình cầu để đun hoàn lưu. Đun hỗn hợp phản ứng đến sôi nhẹ trong 90 phút. Phản ứng hoàn tất khi không còn những giọt dầu trong chất lỏng ngưng tụ ở ống làm lạnh. Để nguội, lọc dưới áp suất giảm qua giấy lọc. Làm lạnh dịch lọc trong thau nước đá.
3. Cẩn thận, thêm từ từ HCl đđ đến khi môi trường acid (thực hiện trong tủ hút)
4. Nếu dịch lọc có màu hồng tím, cho dung dịch Na_2SO_3 20% vào từ từ và lắc đều đến khi hỗn hợp mất màu chỉ còn lại tủa trắng của acid benzoic. Để hỗn hợp lạnh hoàn toàn. Lọc dưới áp suất kém. Rửa tủa với 10ml nước cất lạnh
5. Hòa tan acid benzoic trong khoảng 70ml nước sôi (đã chuẩn bị). Đun nhẹ và khuấy mạnh đến khi hỗn hợp trong suốt. Lọc nhanh hỗn hợp còn nóng trên giấy lọc xếp. Phễu và giấy lọc được tráng bằng nước sôi. Để nguội. Sau đó làm lạnh trong nước đá để kết tinh hoàn toàn. Lọc dưới áp suất kém. Rút khô. Sấy ở 60°C . Tính hiệu suất.

BÀI 2: KIỂM ĐỊNH ACID BENZOIC

I. TÍNH CHẤT:

Axit benzoic là chất rắn kết tinh, có nhiệt độ nóng chảy 122°C, ít tan trong nước lạnh, tan tốt trong nước nóng và một số dung môi hữu cơ như benzen, clorofom, axeton, metanol.

II. Chuẩn bị:

Nước sôi 500 ml

IV. THỰC HÀNH:

1. Định tính:

- Hòa tan 0,1g chế phẩm trong 1ml dung dịch natri hydroxyd 0,1N (TT) và thêm nước vừa đủ 10ml. Thêm vài giọt FeCl_3 10%: dung dịch có tủa vàng nâu.

2. Kiểm tinh khiết:

2.1 Tạp hữu cơ:

- Hòa tan 0,50g chế phẩm trong 5ml acid sulfuric đậm đặc (TT) và để yên trong 5 phút. Dung dịch thu được không được có màu thâm hơn màu mẫu V₅

2.2 Các chất khử Kali permanganat :

- Thêm từng giọt dung dịch Kali permanganat 0,1N vào 100ml nước đang sôi đã được acid hóa bằng acid sulfuric loãng (TT) đến khi màu đỏ xuất hiện và bền vững trong 30 giây (**Thực hiện trong bình nón 250 ml**)

- Hòa tan 1,0g chế phẩm trong dung dịch đang nóng trên và chuẩn độ bằng dung dịch kali permanganat 0,1N đến khi có màu hồng bền vững trong 15 giây. Lượng kali permanganat 0,1N dùng không được quá 0,5ml (< 10 giọt)

2.3 Kim loại nặng (Thử chì) : không được quá 0,001%

- Pha 50ml dung dịch chế phẩm 5% trong ethanol 96⁰ (bình định mức).

- **Ống thử** : lấy 10ml dung dịch trên, thêm 2ml dung dịch đệm acetat pH 3,5.

- **Ống đối chiếu** : gồm 5ml ethanol 96⁰ trộn đều với 5ml dung dịch chuẩn chì 1 phần triệu và 2ml dung dịch chế phẩm, thêm 2ml đệm acetat pH 3,5.

- Thêm 1,2ml dung dịch thioacetamid (TT) vào 2 ống thử và đối chiếu, lắc đều, để yên trong 2 phút. So sánh màu tạo thành trong ống thử với màu ống đối chiếu: ống thử không được đậm màu hơn ống đối chiếu (quan sát trên nền trắng, nhìn từ trên xuống).

3. Định lượng :

- Hòa tan một lượng chế phẩm được cân chính xác khoảng 0,200g trong 20ml ethanol 96⁰ (TT) đã trung tính hóa bằng natri hydroxyd 0,1N với chỉ thị phenolphthalein (CT), thêm 20ml nước và vài giọt phenolphthalein (CT), chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1N.

1ml natri hydroxyd 0,1N tương ứng với 0,01221g $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$.

Hướng dẫn cách trung tính hóa alcol :

Lấy khoảng 20ml ethanol 96⁰, thêm vào đó 1-2 giọt phenolphatalein, nếu dung dịch không màu, nhỏ từ từ từng giọt dung dịch NaOH 0,1N cho đến khi vừa xuất hiện màu hồng bền trong 30 giây

BÀI 3: TỔNG HỢP ASPIRIN

I. NGUYÊN TẮC:

Aspirin được điều chế từ sự acetyl hóa trực tiếp acid salicylic bằng anhydrid acetic. Phương trình phản ứng:



II. THỰC HÀNH:

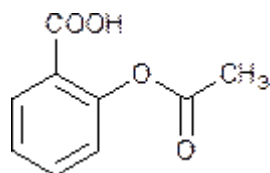
1. Tổng hợp Aspirin:

- Cân 2,5 g acid salicylic cho vào erlen 250 ml đã sấy khô.
- Lấy bằng pipet 3,5 ml anhydrid acetic, cho tiếp vào erlen, lắc cho tan.
- Thêm 1 giọt H₂SO₄ đđ, lắc đều.
- Đun cách thủy erlen trên bếp cách thủy ở nhiệt độ 70⁰C trong 30 phút, thỉnh thoảng lắc đều.
- Làm nguội erlen đến nhiệt độ phòng.
- Chuẩn bị một becher 250ml có chứa sẵn 20 ml nước lạnh.
- Rót hỗn hợp trong erlen vào becher có sẵn nước lạnh.
- Làm lạnh becher trong 20 phút, tinh thể xuất hiện.
- Lọc tinh thể qua phễu lọc áp suất kém.

2. Tinh chế:

- Chuẩn bị một becher 50 ml có chứa 10ml cồn và 10 ml H₂O.
- Đưa sản phẩm rắn thu được vào becher.
- Đun cách thủy cho sản phẩm tan hoàn toàn.
- Làm nguội, làm lạnh, tinh thể sẽ kết tinh.
- Lọc sản phẩm qua phễu lọc áp suất kém.
- Sấy sản phẩm ở 100⁰C.
- Cân sản phẩm, cho vào chai thu hồi.

BÀI 4: KIỂM ĐỊNH ASPIRIN



$C_9H_8O_4$: 180,2

Acid acetylsalicylic là acid 2-acetoxybenzoic, phải chứa từ 99,5 đến 101,0% $C_9H_8O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

I. TÍNH CHẤT

Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng, không mùi hoặc gần như không mùi. Khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96%, tan trong ether và cloroform. Điểm chảy ở khoảng 143 °C.

II. THỰC HÀNH

1. Định tính

Đun sôi 0,2g chế phẩm với 4 ml dung dịch natri hydroxyd 10% (TT), để nguội

Thêm 5 ml dung dịch Acid sulfuric 10% (TT) => Tủa kết tinh được tạo thành

Thêm 1 giọt dung dịch $FeCl_3$ 5% → dung dịch sẽ có màu tím

2. Thử tinh khiết

2.2. Thử tinh khiết

2.2.1. Pha dung dịch A: 4%

Cân chính xác 2,0g chế phẩm hòa tan với 50ml nước cất trong becher, đun sôi trong 5 phút, để nguội rồi **lọc** vào bình định mức 50ml, tráng lọc để bổ sung nước đến thể tích mong muốn. Lấy dịch lọc (dung dịch A) để làm các kiểm định dưới đây.

2.2.2. Giới hạn clorid, không được quá 0,015%

- Ống thử: cho 8,3 ml dung dịch A, thêm nước cất vừa đủ 16ml.

- Ống chuẩn: cho 10ml dung dịch chuẩn clorid 5ppm (10ml chứa 0,05mg clorid) thêm nước cất vừa đủ 16ml.

Cho vào mỗi ống thử và ống chuẩn 0,5ml HNO_3 30%; 0,5ml dung dịch $AgNO_3$ 2%, lắc đều. Sau 5 phút, so sánh độ đục của 2 ống: ống thử **không được đục hơn** ống chuẩn.

2.2.3. Giới hạn sulfat, không được quá 0,04%

- Ống thử: cho 9,4 ml dung dịch A, thêm nước cất vừa đủ 16ml.

- Ống chuẩn: cho 15ml dung dịch chuẩn sulfat 10ppm (10ml chứa 0,1mg sulfat) thêm nước cất vừa đủ 16ml.

Cho vào mỗi ống thử và ống chuẩn 0,5ml HCl 3M; 1ml dung dịch BaCl₂ 5%, lắc đều. Sau 5 phút, so sánh độ đục của 2 ống: ống thử **không được đục hơn** ống chuẩn.

2.2.4. Giới hạn acid salicylic tự do, không được quá 0,1%

Pha dung dịch acid salicylic chuẩn: hòa tan 10mg acid salicylic (TT); 0,1ml acid acetic băng (TT) và ethanol 96° (TT) cho vừa đủ 100ml (Pha 50 đủ dùng)

- Ống thử: hòa tan 0,1g chế phẩm trong 5ml ethanol 96° lắc đều, thêm ngay 15ml nước cất lạnh.

- Ống chuẩn: cho 1ml dung dịch acid salicylic chuẩn, 4ml dung dịch ethanol 96° (TT), 15ml nước cất lạnh.

Cho vào mỗi ống thử và ống chuẩn 0,05ml dung dịch FeCl₃ 0,5% (TT), lắc đều. Sau 1 phút, so sánh màu của 2 ống: ống thử **không được có màu thâm hơn** màu của ống chuẩn.

2.3. Định lượng

a. Trung tính hóa alcol

Trong erlen cho 10ml alcol, thêm 2 giọt phenolphtalein. Nếu alcol không màu thì cho từng giọt dung dịch NaOH 0,1N cho đến khi xuất hiện màu hồng nhạt.

b. Chuẩn độ

Hòa tan chính xác 0,5g chế phẩm trong 10 ml ethanol đã trung tính hóa với NaOH 0,1N với chỉ thị phenolphtalein. Làm lạnh dung dịch đến 8-10°C, thêm vài giọt phenolphtalein, chuẩn độ dung dịch này với dung dịch NaOH 0,1N.

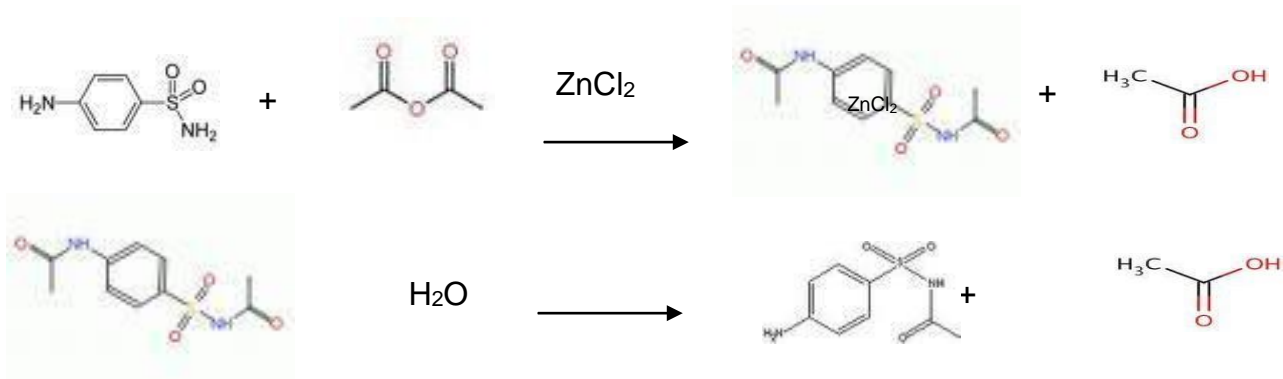
1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CE) tương đương với 0,01802g C₉H₈O₄

BÀI 5: TỔNG HỢP SULFACETAMID

I. NGUYÊN TẮC:

Sulfacetamid được điều chế từ sulfanilamid bằng phản ứng acetyl hóa và thủy phân không hoàn toàn.

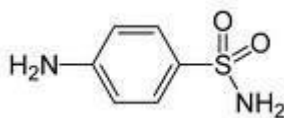
Phương trình phản ứng:



II. THỰC HÀNH:

- Chuẩn bị nồi cách thủy ở nhiệt độ $70-80^{\circ}C$.
- Erlen 100ml: Cho 5g sulfanilamid vào Thêm lần lượt 8ml anhydrid acetic và 2-3ml dung dịch $ZnCl_2$ 50% trong acid acetic băng. Khuấy đều và giữ nhiệt độ cách thủy $70-80^{\circ}C$ trong khoảng 30 phút.
- Phản ứng kết thúc khi sản phẩm thu được tan trong dung dịch NH_4OH đđ, nhưng không tan trong dung dịch HCl 10%. (SV lấy một ít sản phẩm (rắn) hòa tan trong 10ml amoniac đđ và 10ml HCl 10%). Thêm 50ml nước cất vào, khuấy đều. Lọc dưới áp suất giảm thu kết tủa.
- Chuyển kết tủa thu được vào becher 100ml, thêm 25ml dung dịch $NaOH$ 40%, điều chỉnh nhiệt độ phản ứng lên $50^{\circ}C$ trên cách thủy, thỉnh thoảng khuấy đều (khoảng 60-90 phút). Phản ứng kết thúc khi một ít sản phẩm (dạng lỏng) cho vào dung dịch 10ml HCl 10% dư : phải hòa tan hoàn toàn (Ổng nghiệm).
- Trung hòa sản phẩm bằng HCl đđ đến $pH = 3-4$: tủa tạo thành. Tiếp tục thêm HCl 10% cho đến khi sản phẩm tan hết ($pH=1$).
- Thêm than hoạt để tẩy trắng (Không cần cũng được) và lọc trên phễu thường lấy dịch lọc.
- Trung hòa dịch lọc bằng $NaOH$ 10% cho đến $pH = 3-4$: Sulfacetamid kết tủa (ngâm lạnh 5 phút giúp kết tinh hoàn toàn).
- Lọc dưới áp suất kém và rửa sulfacetamid bằng 20ml nước cất. Sấy khô ở $60^{\circ}C$. Tính hiệu suất.

BÀI 6: KIỂM ĐỊNH SULFANILAMID



I. TÍNH CHẤT :

- Bột kết tinh trắng, không mùi, độ chảy 163-167⁰C.
- Ít tan trong nước, tan trong cồn, dễ tan trong aceton. Không tan trong benzen, cloroform. Sulfanilamid tạo muối tan trong nước với các dd acid và kiềm.

II. CHUẨN BỊ

- **DD beta-naphtol:** 0.85g beta-naphtol + vđ 50ml NaOH 10% (pha trước khi dùng)

III. THỰC HÀNH:

1. Định tính

1.1 Phản ứng với dd β - naphtol:

Hòa tan 100mg chế phẩm (bằng hạt bắp) vào 2ml HCl 10% (Bình nón 50ml). Làm lạnh trong nước đá (**Ngâm 3-5 phút**). Thêm 5ml dung dịch NaNO₂ 1%, lấy 1ml dung dịch này, cho thêm 5ml dung dịch β -naphtol trong kiềm (pha ngay khi dùng), sẽ hiện màu đỏ thắm.

1.2 Phát hiện sulfaniamid bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng:

Chấm mẫu thử:

- Dùng mao quản chấm các mẫu thử và đối chiếu lên bản mỏng, cách mép dưới khoảng 1 cm và mỗi vết chấm cách nhau 1 cm, đường kính mỗi chấm không được lớn hơn 2mm (hình 2).
- Mỗi vết nên chấm nhiều lần, mỗi lần chấm xong phải sấy khô ngay bằng máy sấy tốc.

Triển khai sắc ký:

- Cho vào bình sắc ký 14ml hỗn hợp dung môi ety acetat- metanol- amoniac đđ (8,5:3: 2,5).
- Đặt bản mỏng vào bình triển khai sao cho vết chấm cao hơn mực dung môi. Đậy nắp bình lại.
- Triển khai đến khi mức dung môi cách bìa trên 0,5cm. Lấy bản mỏng ra khỏi bình, sấy khô dung môi bằng máy sấy tốc.

Phát hiện vết sắc ký: phun (nhúng mkđh) lên bản mỏng dung dịch p- dimetylamino benzaldehyd (PDAB). Làm khô ngay bằng máy sấy tốc, những vết màu sẽ hiện ra. So sánh R_f của sulfamid cần định tính với các sulfamid đối chiếu. kết luận tên của sulfamid cần xác định.

2. Giới hạn tạp chất:

Pha dung dịch thử (A): 1%

- Cho khoảng 100ml nước cất vào becher 250ml. Đun sôi 5 phút, làm lạnh trong thau nước đến nguội.

- Cân chính xác 500mg chế phẩm. Hòa tan với 50ml nước cất đã đun sôi để nguội, lọc vào bình định mức 50ml, thu được dung dịch (A) 1%. Dùng dung dịch này để làm các kiểm định dưới đây:

2.1 Giới hạn acid-kiềm: Dung dịch (A) phải trung tính với giấy quì.

2.2 Giới hạn clorid: không quá 0,02 % (< 200 ppm)

Nguyên tắc: tùy theo nồng độ, ion clorid cho với dung dịch AgNO_3 2% một kết tủa trắng hay đục, không tan trong HNO_3 loãng.

Tiến hành:

- Ống dung dịch thử: cho 10ml dung dịch A, thêm nước cất vừa đúng vạch 16ml.
- Ống dung dịch chuẩn: cho 10ml dung dịch chuẩn thêm nước cất đến vạch 16ml. (10ml chứa 0,02 mg clorid).
- Cho vào mỗi ống (thử và chuẩn) 0,5ml dd HNO_3 30%, 0,5 ml dd AgNO_3 2%. Lắc đều, sau 5 phút so sánh 2 ống. Dung dịch thử không đục hơn dung dịch chuẩn, (quan sát trên nền đen, nhìn từ trên xuống, theo trục ống).

2.3 Giới hạn sulfat: không quá 0,05% sulfat (<500ppm).

Nguyên tắc: tùy theo nồng độ, ion sulfat cho với dung dịch BaCl_2 5% kết tủa trắng hay đục, không tan trong HCl loãng.

Tiến hành:

- Ống thử: cho 10ml dd (A) (pipet), Thêm nước cất vừa đúng vạch 16ml.
- Ống chuẩn: cho 10ml dd chuẩn sulfat, thêm nước cất vừa đúng vạch 16ml. (5ml chứa 0,01 mg sulfat).
- Cho vào mỗi ống (thử và chuẩn) 0,5 ml HCl 3M, 1ml BaCl_2 5%. Lắc đều, để yên trong 10 phút. So sánh 2 ống. (cách quan sát: như phần kiểm định clorid). Ống thử không đục hơn ống chuẩn.

3. Định lượng:

Cân chính xác khoảng 0,25g $\pm 5\%$ (P) chế phẩm, hòa tan trong 10ml nước và 10ml HCl loãng (TT). Làm lạnh hỗn hợp trong nước đá đến $t^\circ < 5^\circ\text{C}$. Chuẩn độ dung dịch sulfanilamid bằng NaNO_2 0,1N. Điểm tương đương được xác định bằng chỉ thị ngoại (giấy tẩm KI và hồ tinh bột).

Cách xác định điểm tương đương:

Trong quá trình định lượng dùng đũa lấy một ít dung dịch chuẩn độ nhỏ lên giấy chỉ thị, quan sát màu và thời điểm chuyển màu. Ngưng chuẩn độ khi giấy chỉ thị chuyển sang màu xanh tím tức khắc. Để yên 2 phút lặp lại cách thử trên nếu vẫn cho màu xanh tím tức khắc thì kết thúc định lượng (n ml)

Song song tiến hành với mẫu trắng (không chứa sulfanilamid): (n'
ml) Tỷ lệ phần trăm Sulfanilamid được tính theo công thức:

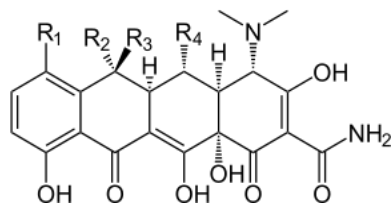
$$\frac{(n' - n) \cdot 1,722}{P}$$

n', n: thể tích (ml) NaNO₂ 0,1 N dùng định lượng mẫu trắng và
mẫu thử P: khối lượng sulfanilamid chuẩn độ

Chế phẩm phải chứa ít nhất 99% Sulfanilamid

BÀI 7: ĐỊNH TÍNH CÁC CYCLIN, PENICILLIN, CHLORAMPHENICOL, STREPTOMYCIN SULFAT, VITAMIN B₁, B₆

A. ĐỊNH TÍNH CÁC CYCLIN:



I. TÍNH CHẤT:

1. Tetracyclin hydroclorid: C₂₂H₂₄N₂O₈, HCl

Bột tinh thể vàng, không mùi, vị đắng.

Tan trong 10 phần nước, dung dịch trong nước về sau vẫn đục do phóng thích tetracyclin bazo. Tan trong 100 phần cồn 95⁰

2. Oxytetracyclin hydroclorid: C₂₂H₂₄N₂O₉, HCl

Bột tinh thể vàng, không mùi, vị đắng.

Tan trong 3 phần nước, dung dịch trong nước về sau vẫn đục do phóng thích oxytetracyclin bazo. Khó tan trong cồn.

3. Doxycyclin hydroclorid: C₂₂H₂₄N₂O₈, HCl, 1/2H₂O

Bột tinh thể vàng.

Tan trong 3 phần nước, 4 phần methanol, tan chậm trong ethanol, không tan trong cloroform, etc. Tan trong dung dịch kiềm carbonat.

4. Clotetracyclin hydroclorid: C₂₂H₂₃N₂O₈Cl, HCl

Bột tinh thể vàng, không mùi, vị đắng.

Rất ít tan trong nước, ít tan trong cồn, không tan trong cloroform, etc.

II. THỰC HÀNH:

1. Phản ứng định tính chung:

Thực hiện cùng lúc với các chế phẩm.

1.1. Phản ứng màu với Fe:

- Hòa tan một ít chế phẩm (bằng hạt gạo) trong 1ml nước.

- Thêm 2 giọt hỗn hợp gồm 9ml ethanol và 1ml dung dịch FeCl₃ 10%. Các cyclin cho màu nâu sậm.

1.2. Phản ứng khử với thuốc thử Fehling :

- Lấy một ít chế phẩm (bằng hạt gạo) hòa tan trong 2ml NaOH 0,1N. Thêm 1,0ml thuốc

thử Fehling, đun nóng. Cho màu xanh lá (quan sát nhanh), rồi rửa đỏ Cu_2O tạo thành.
Riêng

doxycyclin cho màu xanh lá cây đậm.

2. Phản ứng định tính phân biệt :

Thực hiện cùng lúc với các chế phẩm.

2.1 Phản ứng màu H_2SO_4 đậm đặc : Mặt kính đồng hồ

- Tetracyclin: cho màu tím, thêm nước chuyển thành màu vàng sẫm.
- Oxytetracyclin: cho màu đỏ thẫm, thêm nước chuyển thành màu vàng.
- Doxycyclin: cho màu vàng.
- Clotetracyclin: cho màu xanh dương, chuyển thành xanh lá cây rồi xanh thẫm (màu rêu bản). Thêm nước chuyển thành màu vàng nâu.

2.2 Phản ứng phát huỳnh quang: (Không làm)

Trong ống nghiệm, cho chế phẩm vào (khoảng hạt gạo). Thêm 10ml dung dịch NaOH 0,1N. Thấm dung dịch chế phẩm vào giấy lọc, sấy khô ở 60°C . Soi dưới đèn tử ngoại 360 nm.

Kết quả:

- Tetracyclin: huỳnh quang vàng
- Oxytetracyclin: huỳnh quang vàng
- Doxycyclin: huỳnh quang vàng
- Clotetracyclin: huỳnh quang xanh lơ

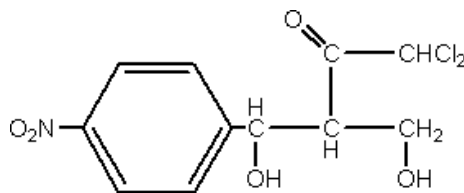
3. Phản ứng xác định muối hydroclorid:

Hòa 0,1g chế phẩm với 5ml nước trong ống nghiệm. Lọc. Thêm vào dung dịch lọc 3 giọt HNO_3 10%. 3 giọt dung dịch AgNO_3 5%. Các muối hydroclorid cho tủa trắng, vón.

B. ĐỊNH TÍNH CHLORAMPHENICOL:

I. TÍNH CHẤT:

- Bột kết tinh trắng, trắng xám hay trắng vàng, không mùi, vị rất đắng.
- Độ hòa tan: dễ tan trong cồn, aceton, ethylacetal, propylenglycol. Hơi tan trong ete và cloroform. Khó tan trong nước (1 phần 400 ở 25°C)
- Độ chảy tức thời: $148-151^\circ\text{C}$



II. THỰC HÀNH:

- Lắc một ít cloramphenicol với 2ml dung dịch NaOH 10%, đun cách thủy sẽ hiện màu vàng. Tiếp tục đun cách thủy, màu chuyển dần sang cam.
- Đun đến sôi: chức amin bị thủy phân, đồng thời nitơ ở mạch ngang bị tách ra dưới dạng NH₃ (phát hiện qua mùi hoặc giấy quỳ đỏ) và có kết tủa đỏ gạch
- Dung dịch để nguội, acid hóa bằng HNO₃ loãng (2-3ml) . Lọc bỏ kết tủa. Dịch lọc thêm vài giọt AgNO₃ 2%: có tủa trắng tạo thành.

C. ĐỊNH TÍNH STREPTOMYCIN SULFAT

I. TÍNH CHẤT:

- Bột trắng, không mùi, vị đắng
- Dễ chảy nước, bền vững trong môi trường acid nhẹ, dễ bị phân hủy khi đun trong dung dịch acid hay kiềm.
- Dễ tan trong nước, không tan trong cồn, metylic, ether, clorofom

II. THỰC HÀNH:

1. Phản ứng do nhóm Guanidin:

Lấy một ít chế phẩm (bằng hạt gạo) thêm 1ml NaOH 30%, đun sôi, hơi bốc lên làm xanh giấy quỳ đỏ đã thấm ẩm bằng nước.

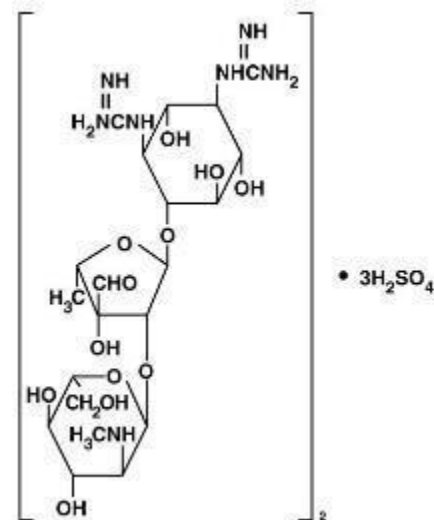
2. Phản ứng do streptoza:

Lấy 5ml streptomycin sulfat (dung dịch A pha ở phần định lượng), thêm 1ml NaOH 1N, cách thủy sôi 5 phút, dung dịch có màu vàng. Để nguội, thêm 1ml phen sắt amoni 4% trong H₂SO₄ 2N: dung dịch có màu tím

3. Phản ứng do nhóm sulfat:

Cho với BaCl₂ một kết tủa trắng, không tan trong HCl 5% loãng

Cho vào ống nghiệm 1 ít chế phẩm, thêm 1-2 ml nước, thêm 5 giọt HCl 3M, sau đó thêm 5 giọt BaCl₂ sẽ xuất hiện kết tủa trắng

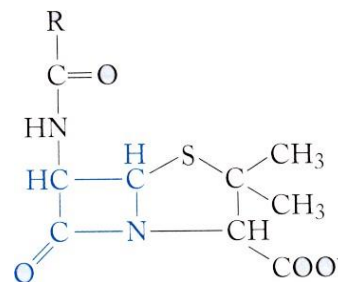


D. ĐỊNH TÍNH CÁC PENICILIN:

I. TÍNH CHẤT:

1. Natri và Kali benzyl Penicilin: (R: C₁₆H₁₇O₄N₂SNa)

- Bột kết tinh trắng, vị đắng, mùi đặc biệt.
- Dễ tan trong nước, cồn
- Dễ bị chảy nước khi tiếp xúc với không khí ẩm.



2. Phenoxymetyl Penicilin: (R: C₁₆H₁₈O₅N₂S)

- Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng hơi chua.
- Rất ít tan trong nước, tan trong cồn, aceton, cloroform, dung dịch kiềm
- Không bị chảy nước

3. Ampicilin: (R: C₁₆H₁₉O₄N₃S)

- Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng hơi chua.
- Rất ít tan trong nước, hầu như không tan trong cồn 95⁰, ether, cloroform, aceton và các dầu không bay hơi.

II. THỰC HÀNH:

1. Phản ứng định tính chung:

Làm cùng 1 lúc 3 chế phẩm trên 3 mặt kính đồng hồ khác nhau (làm riêng từng mặt kính)

- Lấy vài tinh thể chế phẩm (hạt gạo) cho lên mặt kính đồng hồ.
- Thêm 1 giọt dung dịch có chứa 1 ml dung dịch hydroxylamin hydroclorid 1N và 0,3 ml dung dịch NaOH 1 N. Trộn đều.
- Sau 2- 3 phút, cho vào hỗn hợp một giọt dung dịch acid acetic 1 N. Trộn thật kỹ. Thêm 1 giọt dung dịch Cu II: cho tủa xanh ngọc.

2. Phản ứng định tính phân biệt:

Làm cùng 1 lúc 3 chế phẩm

2.1 Phản ứng màu với H₂SO₄đđ:

Cho vài tinh thể chế phẩm lên mặt kính đồng hồ thêm 1 giọt H₂SO₄đđ

- Penicilin G: cho màu vàng nhạt
- Penicilin V: cho màu vàng cam
- Ampicilin: cho màu vàng chanh

2.2 Phản ứng với thuốc thử Fehling:

Cho vài tinh thể chế phẩm vào ống nghiệm, thêm 1 ml nước, lắc đều. Sau đó thêm 2 ml hỗn hợp gồm 2 ml thuốc thử Fehling và 6 ml nước:

- Penicilin G: sau 5 phút chuyển dần sang xanh lá
- Penicilin V: không có phản ứng
- Ampicilin: cho màu đỏ tím (sau 5 phút đỏ càng dễ nhận thấy)

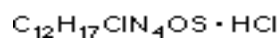
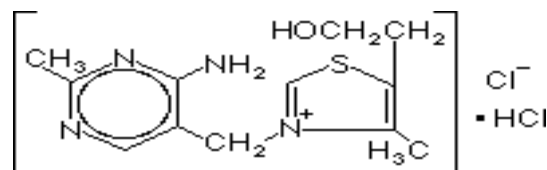
2.3 Phản ứng với Formandehyd trong H₂SO₄

Cho vài tinh thể chế phẩm vào ống nghiệm, thêm 1 ml nước. Thêm 1 ml Formandehyd trong H₂SO₄

- Penicilin G: cho màu vàng
- Penicilin V: màu đỏ tía
- Ampicilin: không màu

E. ĐỊNH TÍNH VITAMIN B₁, B₆

I. VITAMIN B₁



1. Tính chất

- + Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt, mùi đặc biệt, vị đắng.
- + Độ hoà tan: rất dễ tan trong nước, tan được trong glycerin, hơi tan trong cồn, không tan trong ether.
- + Điểm chảy 246 – 252⁰C kèm theo sự phân huỷ.

2. THỰC HÀNH

Pha dung dịch thử: hoà tan trong 200 mg chế phẩm trong 10 ml nước cất, được dung dịch A. Thực hiện các phản ứng sau:

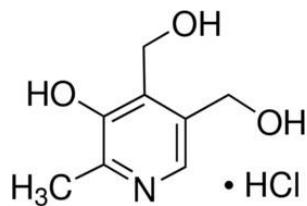
2.1 Với Kali ferricyanid

Lấy 5 ml dung dịch A, thêm: 1 ml dung dịch NaOH 10%, 0,5 ml dung dịch kali ferricyanid 5%, 2 ml cồn butylic. Lắc mạnh trong 1-2 phút. Lọc cặn sẽ có huỳnh quang tím xanh, hiện rõ khi soi UV (cũng có thể quan sát dưới ánh sáng mặt trời nhưng cường độ phát quang yếu hơn). Khi acid hoá, huỳnh quang mất đi và hiện rõ khi kiềm hoá trở lại.

2.2 Với AgNO₃

- Lấy 2 ml dung dịch A, thêm: 2 ml nước, 5 giọt HNO₃ 30%, vài giọt dung dịch AgNO₃ 2%: sẽ xuất hiện tủa trắng, vón cục, tan trong dung dịch amoniac.

II. VITAMIN B₆:



1. TÍNH CHẤT

Bột kết tinh nhỏ, trắng không mùi, vị hơi đắng, hơi chua. Dễ tan trong nước. Ít tan trong cồn, không tan trong ether. Điểm chảy 203 – 206°C (bị phân huỷ khi do điểm chảy, cho nhiệt độ tăng với tốc độ 5°C/phút)

2. THỰC HÀNH

Pha dung dịch A: cân khoảng 0,01g chế phẩm rồi hoà tan trong 10 ml nước cất.

2.1 Với sắt (III) clorid

Lấy 1 ml dung dịch A, thêm vài giọt (2-3 giọt) FeCl₃ 10%, sẽ xuất hiện màu đỏ.

Thêm vài giọt H₂SO₄ 10% => màu đỏ phai dần.

2.2 Với AgNO₃

Lấy 2ml dung dịch A, thêm: 2ml nước, 5 giọt HNO₃ 30%, vài giọt 5 giọt dung dịch AgNO₃ 2%: sẽ xuất hiện tủa trắng, vón cục, tan trong dung dịch amoniac.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Đại học y dược TPHCM, năm 2017, Dược lý học, nhà xuất bản y học*
2. *Bộ Y Tế, năm 2018, Dược thư quốc gia, nhà xuất bản y học Hà nội.*
3. *PGS.TS Lê Minh Trí, Bộ Y Tế, năm 2010, Hóa dược 1, nhà xuất bản giáo dục Việt Nam*
4. *PGS.TS Trương Phương, Bộ Y Tế, năm 2011, Hóa dược 2, nhà xuất bản giáo dục Việt Nam*