

BỘ Y TẾ

Cao Đẳng Y tế Phú Thọ - Thư viện

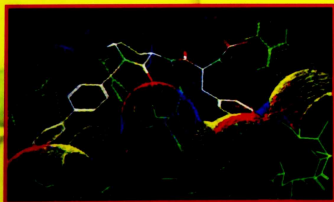


KM.003069

HÓA DƯỢC

Tập 2

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỘ Y TẾ

HÓA DƯỢC

TẬP 2

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

Mã số: Đ.20. Z.03

Chủ biên: PGS. TS. TRẦN ĐỨC HẬU



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2007

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN:

Vụ Khoa học & Đào tạo, Bộ Y tế

CHỦ BIÊN:

PGS. TS. Trần Đức Hậu

NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN:

PGS. TS. Trần Đức Hậu

DS. Nguyễn Đình Hiển

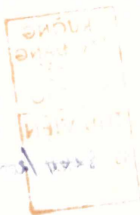
PGS. TS. Thái Duy Thìn

DS. Nguyễn Văn Thục

THAM GIA TỔ CHỨC BẢN THẢO

TS. Nguyễn Mạnh Pha

ThS. Phí Văn Thâm



© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo Bác sĩ đa khoa. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy - học các môn cơ sở, chuyên môn và cơ bản chuyên ngành theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách *Hoá dược, tập 2* được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Dược Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống, nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách *Hoá dược, tập 2* đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy - học chuyên ngành bác sĩ đa khoa của Bộ Y tế thẩm định vào năm 2006, là tài liệu dạy - học đạt chuẩn chuyên môn của Ngành Y tế trong giai đoạn 2006 - 2010. Trong quá trình sử dụng sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các nhà giáo, các chuyên gia của Bộ môn Hoá dược, Trường Đại học Dược Hà Nội đã dành nhiều công sức hoàn thành cuốn sách này; cảm ơn GS. Lê Quang Toàn và PGS. TS. Lê Minh Trí đã đọc, phản biện để cuốn sách được hoàn chỉnh kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Hoá dược là một môn khoa học dựa trên các định luật chung về hoá học để nghiên cứu các phương pháp điều chế, cấu tạo hoá học, các tính chất lý hoá của các hợp chất dùng làm thuốc; mối liên quan giữa cấu trúc hoá học và tác dụng của thuốc trong cơ thể, các phương pháp kiểm tra chất lượng thuốc và những biến đổi xảy ra trong quá trình bảo quản thuốc.

Các phương pháp cơ bản nghiên cứu các hợp chất dùng làm thuốc trong hoá dược là phân tích và tổng hợp thuốc - hai quá trình liên quan chặt chẽ với nhau.

Là một môn khoa học ứng dụng, hoá dược dựa trên lý thuyết và các định luật của các môn khoa học khác như hoá vô cơ, hoá hữu cơ, hoá phân tích, hoá lý, hoá keo... để nghiên cứu tổng hợp các chất thuốc cũng như kiểm tra chất lượng của chúng. Để khởi thảo các phương pháp kiểm tra chất lượng thuốc (nguyên liệu và thành phẩm), hoá dược dựa vào các phương pháp hoá phân tích, hoá lý, vật lý. Tuy nhiên, phương pháp phân tích thuốc có đặc thù riêng của nó, bao gồm ba vấn đề: định tính, thử tinh khiết và định lượng.

Trong ngành dược, hoá dược chiếm vị trí trung tâm trong các môn khoa học khác như dược liệu, bào chế, dược lý, tổ chức kinh tế dược... và là mắt xích gắn các môn đó với nhau. Hoá dược còn là vị trí trung gian giữa y sinh học và hoá học vì rằng đối tượng sử dụng thuốc là cơ thể bệnh nhân.

Cùng với sự phát triển của các môn khoa học khác như sinh hoá, y sinh học phân tử, hoá dược còn nghiên cứu mối liên quan giữa các tính chất lý hoá của thuốc với cơ chế tác dụng, sự hấp thu, chuyển hoá của thuốc trong cơ thể.

Vì những lý do trên, cách sắp xếp các thuốc trong hoá dược trước đây dựa vào cấu tạo hoá học (dựa vào các nhóm hoá chức), hiện nay chủ yếu dựa vào tác dụng dược lý. Cách sắp xếp này thuận lợi cho học sinh khi học các môn khác như Dược lý, Dược lâm sàng và cho người đọc thuận tiện trong việc sử dụng thuốc.

Để đáp ứng nhu cầu học tập của sinh viên Dược và để phù hợp với tình hình sử dụng thuốc hiện nay, chúng tôi biên soạn lại giáo trình Hoá dược.

Giáo trình Hoá dược xuất bản lần này gồm 24 chương, chia làm hai tập. Tập 1, 14 chương, sinh viên học vào học kỳ thứ 5; tập 2, 10 chương, sinh viên học vào học kỳ thứ 6. Trong mỗi chương, trình bày khái quát về nội dung của chương, về từng nhóm thuốc trong chương, trong đó nêu lên mối liên quan giữa cấu trúc hoá học và tác dụng dược lý (nếu có thể); trình bày một số chất thuốc đại diện từng chương bao gồm tên gốc, tên biệt dược, công thức, tên khoa học, điều chế, tính chất (trong đó nêu lên các tính chất lý học, hoá học để ứng dụng các tính chất đó trong pha chế, bảo quản và kiểm nghiệm thuốc), công dụng, những điều cần chú ý khi sử dụng.

Sau khi học xong môn Hoá được, sinh viên phải có khả năng:

- Trong mỗi chương, trình bày được các nhóm thuốc, các thuốc chính trong mỗi nhóm dùng trong điều trị; mối liên quan giữa cấu trúc hoá học và tác dụng (nếu có). Cơ chế tác dụng phân tử.
- Trình bày được những thuốc điển hình trong mỗi nhóm bao gồm nguồn gốc và nguyên tắc điều chế, công thức cấu tạo, tên khác, các tính chất lý hoá và mối liên quan giữa các tính chất đó tới việc kiểm nghiệm, pha chế, bảo quản và tác dụng sinh học. Công dụng.

Để giúp cho sinh viên tự lượng giá kiến thức, chúng tôi biên soạn bộ test kèm theo.

So với lần xuất bản trước (1997-1998), chúng tôi đã sắp xếp lại một số chương, lược bỏ một số thuốc ít dùng, sửa chữa, bổ sung một số thuốc mới. Chúng tôi hy vọng cuốn sách này là tài liệu học tập bổ ích cho sinh viên, có thể làm tài liệu tham khảo cho các bạn đọc quan tâm.

Trong quá trình biên soạn, tuy các tác giả đã có nhiều cố gắng, song do còn nhiều hạn chế nên không tránh khỏi những sai sót. Chúng tôi rất mong nhận được những ý kiến đóng góp của các bạn đồng nghiệp và sinh viên để sửa chữa bổ sung tiếp; xin chân thành cảm ơn.

CÁC TÁC GIẢ

MỤC LỤC

Chương 1. Thuốc ảnh hưởng chức năng dạ dày-ruột	9
<i>PGS.TS. Trần Đức Hậu</i>	
Chương 2. Hormon và các chất tương tự	32
<i>DS. Nguyễn Văn Thục</i>	
<i>PGS.TS. Trần Đức Hậu</i>	
Chương 3. Thuốc sát trùng, tẩy uế, sulfamid kháng khuẩn, các quinolon	80
<i>DS. Nguyễn Văn Thục</i>	
Chương 4. Kháng sinh	102
<i>DS. Nguyễn Văn Thục</i>	
<i>DS. Nguyễn Đình Hiền</i>	
Chương 5. Thuốc điều trị lao và phong	177
<i>PGS.TS. Trần Đức Hậu</i>	
Chương 6. Các thuốc điều trị nấm	188
<i>PGS.TS. Trần Đức Hậu</i>	
Chương 7. Thuốc điều trị bệnh do ký sinh trùng	199
<i>PGS.TS. Trần Đức Hậu</i>	
Chương 8. Thuốc chống virus	222
<i>PGS. TS. Thái Duy Thìn</i>	
Chương 9. Các thuốc điều trị ung thư	238
<i>PGS. TS. Thái Duy Thìn</i>	
Chương 10. Thuốc cản quang	257
<i>DS. Nguyễn Đình Hiền</i>	

THUỐC ẢNH HƯỞNG ĐẾN CHỨC NĂNG DẠ DÀY - RUỘT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nguyên nhân chính và các tác nhân gây loét dạ dày-tá tràng; từ đó, kể tên các nhóm thuốc và vai trò mỗi nhóm dùng trong điều trị loét dạ dày- tá tràng.
2. Trình bày được chỉ định dùng của các thuốc nhuận tràng và tẩy, các thuốc điều trị bệnh tiêu chảy, thuốc giúp tiêu hoá.
3. Trình bày được công thức cấu tạo, tính chất lý hoá và ứng dụng các tính chất đó trong định tính, định lượng các thuốc: Nhôm hydroxyd gel; cimetidin; famotidin; ranitidin; omeprazol; pantoprazol; bismuth subsalicylat; bisacodyl; muối docusat; magnesi sulfat; ORS (oresol); loperamid; diphenoxylat HCl; pancreatin; sucralfat.

Trong chương này, chúng tôi sẽ trình bày 4 phần:

- Thuốc điều trị loét dạ dày, tá tràng.
- Thuốc nhuận tràng và tẩy.
- Thuốc điều trị tiêu chảy.
- Thuốc giúp tiêu hoá.

Riêng phần thuốc gây nôn và chống nôn đã được trình bày trong chương 10.

1. THUỐC ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG

Loét dạ dày - tá tràng là một bệnh phổ biến trên thế giới cũng như ở nước ta. Ở Mỹ, trong cả cuộc đời, tỷ lệ đàn ông bị loét dạ dày - tá tràng là 12%, phụ nữ 10% và hàng năm có khoảng 15.000 người chết do biến chứng của bệnh. Ở nước ta, có tài liệu nêu là 5,63% dân số có triệu chứng của bệnh này (theo kết quả điều tra sơ bộ). Vì vậy, các nhà khoa học đã và đang tiếp tục nghiên cứu nguyên nhân và cách điều trị bệnh này.

Ngày nay, nguyên nhân chủ yếu gây bệnh đã được xác định, đó là do nhiễm *Helicobacter pylori* và do dùng thuốc chống viêm phi steroid. Tác nhân

gây loét là acid hydrocloric và pepsin, những chất do dạ dày tiết ra để tiêu hoá thức ăn. Nếu nguyên nhân gây loét là do *H. pylori* thì phải dùng các thuốc kháng sinh và thuốc kháng khuẩn như tetracyclin, amoxicilin, clarithromycin, metronidazol (hoặc tinidazol), furazolidon. Những thuốc này đã được trình bày trong các chương khác. Để cơ thể tự phục hồi chỗ loét, phải ngăn ngừa acid tiếp xúc với chỗ loét. Thuốc dùng với mục đích này là các antacid, thuốc chống tiết acid, thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày, tá tràng. Sau đây là các nhóm thuốc và một số thuốc dùng trong điều trị.

1.1. Các thuốc kháng acid (các antacid)

Thuốc kháng acid là những chất có khả năng trung hoà acid hydrocloric trong dạ dày và do đó ngăn cản việc biến pepsinogen (do các tế bào thành dạ dày tiết ra) thành pepsin. Ngày nay, đã có nhiều thuốc chống tiết acid tốt nên các antacid ít được dùng trong điều trị loét dạ dày - tá tràng. Chỉ định chủ yếu của antacid là làm giảm triệu chứng khó tiêu. Do tác dụng phụ, khả năng trung hoà acid, thời gian bắt đầu có tác dụng cũng như thời gian có tác dụng mà chế phẩm antacid thường dùng là nhôm hydroxyd; magnesi hydroxyd hoặc hỗn hợp chứa cả 2 chất trên (Maalox; Mylanta).

NHÔM HYDROXYD GEL

Đó là hỗn dịch chứa nhôm hydroxyd và nhôm oxyd hydrat. Trong 100 g hỗn dịch chứa từ 3,6 đến 4,4 g tính theo Al_2O_3 . Ngoài ra, trong hỗn dịch còn chứa tinh dầu bạc hà, glycerin, sorbitol, đường hoặc saccarin, chất bảo quản chống nhiễm khuẩn.

Điều chế:

Hoà tan 1000 g $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ trong 400 ml nước nóng. Lọc, hoà tan 800 g phen nhôm trong 2000 ml nước nóng. Lọc vào dịch lọc Na_2CO_3 ở trên (khuấy liên tục). Thêm 4000 ml nước nóng và để đến khi dung dịch hết sủi bọt. Thêm nước nguội đủ 80 lít. Lọc lấy tựa, rửa tựa bằng nước. Lấy tựa đã rửa sạch đem tạo hỗn dịch với 2 lít nước sạch đã có sẵn 0,01% tinh dầu bạc hà và 0,1% natri benzoat. Nguyên tắc là phải tạo được hỗn dịch có kích thước các tiểu phân nhỏ nhằm tăng diện tiếp xúc, tăng khả năng trung hoà.

Tính chất:

Lý tính:

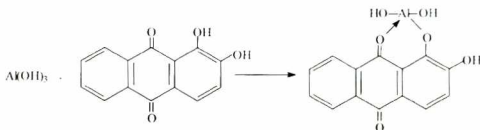
Hỗn dịch nhớt, trắng, có thể có một lượng nước nhỏ tách ra khi để yên; không được làm đỏ phenolphthalein.

Hoá tính:

Hydroxyd nhôm có tính chất lưỡng tính, nghĩa là tan được trong dung dịch kiềm và acid.

- Lấy 5 ml chế phẩm, thêm từ từ acid hydrocloric loãng, dung dịch trở nên trong: $\text{Al}(\text{OH})_3 + 3\text{HCl} \rightarrow \text{AlCl}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$.
- Lấy 2 ml chế phẩm, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 10%. Lắc. Hỗn dịch trở nên trong: $\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{NaOH} \rightarrow \text{NaAlO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$.

Để xác định sự có mặt của nhôm và hàm lượng của nó trong nhôm hydroxyd gel, tiến hành như sau: Hoà tan hỗn dịch trong một lượng acid hydrocloric loãng vừa đủ. Thêm alizarin và amoniac, tạo tủa màu đỏ không tan trong acid acetic.



Định lượng:

Bằng phương pháp đo complexon, môi trường đệm acetat pH 4.8. Cho dư dung dịch chuẩn EDTA và chuẩn độ lượng dư bằng dung dịch chuẩn kẽm sulfat; chỉ thị dithison.

1 ml dung dịch EDTA 0,05M tương đương với 3,9 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$.

Công dụng:

Chỉ định điều trị loét dạ dày - tá tràng; chống tăng phosphat máu, giảm triệu chứng khó tiêu.

Không dùng cho trẻ nhỏ vì có nguy cơ ngộ độc do nhôm; đặc biệt trẻ em đang bị mất nước và trẻ bị suy thận.

Tác dụng phụ: Gây táo bón và gây thiếu phosphat máu.

1.2. Thuốc kháng thụ thể H_2

Histamin tác động lên thụ thể H_2 ở thành dạ dày tiết ra acid hydrocloric.

Các thuốc kháng thụ thể H_2 ức chế việc tiết acid này. Ngày nay, có 4 chất hay dùng là cimetidin, famotidin, nizatidin và ranitidin.

Về cấu tạo hoá học, tất cả các chất này đều có một dị vòng 5 cạnh; 1 mạch nhánh - $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}$

Tên gọi: Có tiếp vĩ ngữ là "tidin".

Công dụng:

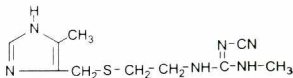
- Phòng và điều trị loét dạ dày - tá tràng.
- Phòng và điều trị chứng ợ nóng, ăn khó tiêu do tăng acid dạ dày.

- Điều trị hội chứng Zollinger - Ellison; bệnh tăng tiết acid.
- Điều trị bệnh hồi lưu dạ dày thực quản.

CIMETIDIN

Biệt dược: Peptol; Tagamet

Công thức:



$C_{10}H_{16}N_6S$

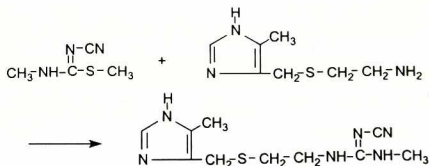
ptl: 252,34

Tên khoa học: 2-Cyano-1-methyl-3-[2-[[[(5-methylimidazol-4-yl) methyl] thio] ethyl] guanidin.

Điều chế:

Đun hồi lưu $CH_3-NH-C(=N)-S-CH_3$ với dẫn chất imidazol thích hợp như

$H_2N-CH_2-CH_2-S-CH_2-Z$ (Z là methylimidazol) tạo cimetidin:



Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, mùi khó chịu. Nóng chảy ở khoảng $139^{\circ}C-144^{\circ}C$; pKa 6,8. Cimetidin ít tan trong nước, tan trong ethanol, khó tan trong cloroform, không tan trong ether và dicloromethan; tan trong các acid vô cơ loãng.

Hoá tính:

Cimetidin có tính base, hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại. Ứng dụng các tính chất này trong kiểm nghiệm và pha chế cimetidin.

- Hoà cimetidin trong nước tạo hỗn dịch đục. Thêm acid hydrocloric, hỗn dịch trở nên trong. Thêm tiếp acid silicovolfamic, tạo tủa.

- Định lượng cimetidin bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid acetic, chỉ thị do điện thế, dung dịch chuẩn acid perchloric. Trong phương pháp định lượng này, 1 phân tử cimetidin phản ứng với 1 phân tử acid perchloric (BP 2001).
- Dung dịch chế phẩm 0,001% trong acid sulfuric 0,2M có 1 cực đại hấp thụ ở 218 nm với độ hấp thụ riêng 650 đến 705.
- Điều chế dạng muối hydroclorid dễ tan trong nước pha dung dịch tiêm, dung dịch uống và cũng là chế phẩm được dùng.

Công dụng:

Chỉ định dùng như các thuốc kháng thụ thể H_2 nói chung. Liều lượng một lần khoảng 300 mg; ngày 3 đến 4 lần.

Dạng bào chế: Viên nén; dung dịch uống; thuốc tiêm.

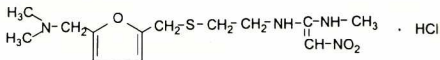
Tác dụng phụ:

- Khác với các thuốc kháng thụ thể H_2 khác, cimetidin ức chế mạnh hệ enzym cytochrom P450 và P448 oxydase ở gan nên làm chậm sự chuyển hoá của một số thuốc.
- Có tác dụng kháng androgen nên có thể gây chứng to vú đàn ông khi dùng trên 1 tháng.
- Có tác dụng làm tăng khả năng bảo vệ niêm mạc dạ dày và làm lành vết loét do stress.

RANITIDIN HYDROCLORID

Biệt dược: Zantac; Nu-Ranit.

Công thức:



$C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$

ptl: 350,0

Tên khoa học: N-[2-[[[5 - [(dimethylamino) methyl] - 2 - furanyl]- methyl] thio] ethyl]-N'-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin hydroclorid.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, dễ tan trong nước và methanol, ít tan trong ethanol; rất ít tan trong dicloromethan.

Hoá tính:

Hóa tính của ranitidin hydroclorid là hoá tính của nhóm dimethyl-amino, hoá tính của acid hydrocloric kết hợp và của nhân furan. Ứng dụng các tính chất đó để kiểm nghiệm và pha chế ranitidin.

- Dung dịch chế phẩm trong nước, thêm dung dịch NaOH trở nên đục.
- Dung dịch chế phẩm trong nước, khi tác dụng với một số acid có phân tử lượng lớn sẽ tạo muối kết tủa như acid picric, acid silicovolframic.
- Tác dụng với dung dịch bạc nitrat tạo tủa AgCl.
- Định lượng bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan hoặc bằng phương pháp đo kiềm dựa vào acid hydrocloric kết hợp. Trong cả hai trường hợp, 1 phân tử ranitidin phản ứng với 1 phân tử NaOH hoặc 1 phân tử acid perchloric.
- Dung dịch chế phẩm 0,001% trong nước, ở vùng sóng từ 220 nm đến 360 nm có 2 cực đại hấp thụ 229 và 315 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở 229 so với 315 là 1,01-1,07.

Công dụng:

Như các thuốc kháng thụ thể H_2 nói chung. Liều lượng, mỗi lần 150 mg; ngày 2 lần.

Dạng bào chế:

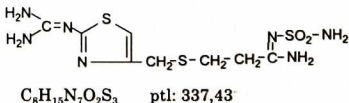
Viên nang; viên nén; viên nén sủi; dạng hạt cải dụng trong túi; dạng sirô; thuốc tiêm.

Tác dụng ức chế hệ enzym cytochrom P450 yếu. So với cimetidin, ranitidin tác dụng mạnh hơn (gấp khoảng 10 lần), tác dụng lâu hơn và ít gây tác dụng phụ hơn.

FAMOTIDIN

Biệt dược: Acid Control; Act; Dispep HB; Pepcid.

Công thức:



Tên khoa học: N'-(aminosulfonyl)-3-[[[2-[(diaminomethylen) amino]-4-thiazolyl methyl] thio] propanamidin.

Tính chất:

Lý tính:

Tinh thể hoặc bột kết tinh trắng hoặc trắng hơi vàng. Nóng chảy ở 163 C-164°C với sự phân huỷ. Famotidin rất dễ tan trong acid acetic băng và dimethylformamid, ít tan trong methanol, rất khó tan trong nước và ethanol; thực tế không tan trong ethyl acetat và ether; tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Hoá tính:

Hoá tính của famotidin là tính base, hấp thụ bức xạ tử ngoại, ứng dụng các tính chất đó trong định tính và định lượng và pha chế famotidin.

- Famotidin không tan trong nước, thêm acid hydrocloric loãng, tan. Thêm dung dịch natri hydroxyd, kết tủa.
- Dung dịch famotidin trong acid hydrocloric loãng tạo tủa màu vàng với acid picric, tạo tủa màu trắng với acid silicovolframic.
- Dung dịch chế phẩm 0,0025% trong dung dịch đệm pH 2,5; ở vùng sóng từ 230- 350 nm có 1 cực đại hấp thụ 265 nm với A (1%, 1 cm) từ 297 đến 315.
- Định lượng bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid acetic, dung dịch chuẩn acid perchloric, chỉ thị đo điện thế. Trong phương pháp định lượng này, 1 phân tử famotidin phản ứng với 2 phân tử acid perchloric.
- Điều chế famotidin hydroclorid dễ tan trong nước pha dung dịch tiêm.

Công dụng:

Như chỉ định chung của thuốc kháng thụ thể H_2 . Liều lượng mỗi lần khoảng 20 mg; ngày 2 lần.

Dạng bào chế: Viên nén; viên nhai; thuốc tiêm; hỗn dịch uống.

So với cimetidin, famotidin tác dụng mạnh hơn (gấp khoảng 30 lần).

Tác dụng phụ: Khi dùng có thể gây chán ăn, khô miệng, khô da, ù tai.

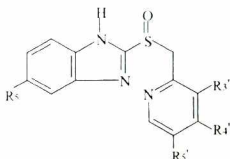
1.3. Thuốc ức chế bơm proton

Bước cuối cùng để đưa acid hydrocloric vào trong lòng dạ dày được thực hiện bởi enzym H^+/K^+ ATPase (bơm proton). Bơm này nằm ở màng của hệ thống ống nhiều túi và hệ mao quản của tế bào bì niêm mạc dạ dày. Khi được hoạt hoá, nó bơm H^+ vào trong lòng dạ dày và đổi lấy ion K^+ . Những chất có tác dụng ức chế bơm này gọi là thuốc ức chế bơm proton.

Hiện nay, có năm chất được dùng với tác dụng này là omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol và rabeprazol; chúng ức chế bất thuận nghịch enzym H^+/K^+ ATPase nên thời gian tác dụng rất lâu (72-96 giờ). Bắt đầu tác dụng sau khi uống từ 1 đến 6 giờ; thời gian bán thải khoảng 18 giờ và

có tác dụng ức chế tiết acid mạnh nhất là lúc đói. Vì vậy, mỗi ngày chỉ cần uống một lần trước khi ăn sáng.

Về cấu trúc hoá học và tính chất, các thuốc ức chế bơm proton đều là dẫn chất benzimidazol, vị trí 2 gắn nhóm thế 2-pyridin methyl sulfinyl; chúng khác nhau ở các nhóm thế gắn vào các vị trí R_1 , R_4 , R_5 và R_3 .



Lý tính: Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, khó tan trong nước.

Hoá tính:

Tính base (nhân pyridin), tính acid khá mạnh (hydro gắn vào nitơ vị trí 1) và hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại. Dựa vào các tính chất đó, có thể định tính, định lượng các hợp chất nhóm này.

Trong môi trường acid, các hợp chất này dễ bị phân huỷ. Chế phẩm được dùng là dạng muối natri và dạng bào chế là viên bao tan trong ruột hoặc dạng bột đông khô pha thành dung dịch tiêm trước khi dùng.

Chỉ định dùng:

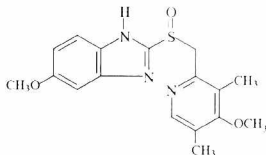
Thuốc ức chế bơm proton là những chất có tác dụng chống tiết acid mạnh nhất; làm lành loét tá tràng, viêm thực quản hồi lưu nhanh và tốt hơn thuốc kháng thụ thể H_2 , tác dụng tốt trong cả các trường hợp thuốc kháng thụ thể H_2 không có tác dụng. Đối với loét dạ dày - tá tràng, thuốc ức chế bơm proton không những làm giảm tiết acid rất mạnh nên giảm đau, giúp cơ thể tự phục hồi chỗ loét mà còn có tác dụng diệt *H. pylori*. Chỉ định dùng trong tất cả các trường hợp cần giảm tiết acid vào dạ dày như loét dạ dày, tá tràng; viêm thực quản hồi lưu; chứng hồi lưu dạ dày thực quản; các bệnh do tăng tiết quá nhiều acid.

Đã có các công trình nghiên cứu cho thấy, các thuốc này tương tự nhau về tác dụng, tương tác thuốc và tác dụng không mong muốn. Vì vậy, khi dùng nên chọn thuốc có giá thành rẻ nhất.

OMEPRAZOL

Biệt dược: Prilosec; Losec.

Công thức:



$C_{17}H_{19}N_3O_3S$

ptl: 345,4

Tên khoa học: 5 - methoxy - 2 - [[(4 - methoxy - 3,5 - dimethylpyridin -2-yl) methyl] sulfinyl] - 1H-benzimidazol.

Tính chất:

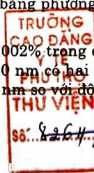
Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng. Nóng chảy ở khoảng 155°C với sự phân huỷ. pKa 3,97 (N của nhân pyridin) và 8,7 (N-H của nhân benzimidazol). Omeprazol rất khó tan trong nước, khó tan trong aceton và isopropanol, tan trong dicloromethan, methanol và ethanol. Độ ổn định của dung dịch omeprazol phụ thuộc pH. Trong môi trường acid, omeprazol nhanh chóng bị phân huỷ; trong môi trường kiềm, omeprazol khá vững bền.

Hoá tính:

Omeprazol vừa có tính acid, vừa có tính base, hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại. Các tính chất này được ứng dụng trong định tính, định lượng và trong pha chế omeprazol.

- Hoà chế phẩm vào nước tạo hỗn dịch đục. Thêm acid hydrocloric. Lắc. Hỗn dịch trở nên trong. Dung dịch này cho phản ứng tạo tủa với một số thuốc thử chung của alcaloid.
- Hoà chế phẩm vào nước tạo hỗn dịch. Thêm dung dịch natri hydroxyd 10%. Lắc. Hỗn dịch trở nên trong. Trung hoà kiềm dư, dung dịch sẽ tạo muối kết tủa hoặc có màu với một số ion kim loại nặng.
- Định lượng omeprazol bằng phương pháp đo kiềm, dung môi ethanol, chỉ thị đo điện thế.
- Dung dịch chế phẩm 0,002% trong dung dịch natri hydroxyd 0,1N ở bước sóng từ 230 nm đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở 276 nm và 305 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở 305 nm so với độ hấp thụ ở 276 nm bằng 1,6 đến 1,8.



Công dụng:

Chỉ định dùng như các thuốc ức chế bơm proton nói chung. Liều thường dùng 20 mg/lần/ngày.

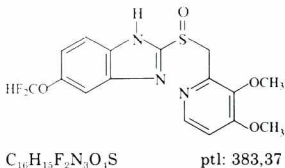
Dạng bào chế:

Viên nang giải phóng muộn; viên nén giải phóng muộn omeprazol magnesi.

PANTOPRAZOL

Biệt dược: Protonix; Pantoloc.

Công thức:



Tên khoa học: 5- (difluoromethoxy)-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl) methyl] sulfinyl]-1H- benzimidazol.

Tính chất:

Lý tính:

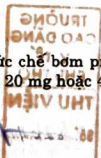
Pantoprazol là bột hầu như trắng, nóng chảy ở 139-140°C với sự phân huỷ. Thường dùng dưới dạng muối natri, ngậm 1,5 phân tử nước. Đó là bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, dễ tan trong nước, rất khó tan trong dung dịch đệm phosphat pH 7,4; thực tế không tan trong n-hexan.

Hoá tính:

Hoá tính của pantoprazol giống như hoá tính của các thuốc ức chế bơm proton nói chung. Pantoprazol có pK_{a1} 3,92 và pK_{a2} 8,19; nghĩa là có tính base và acid yếu, hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại. Ứng dụng các tính chất này để định tính, định lượng, pha chế pantoprazol. Trong dung dịch nước, độ ổn định của pantoprazol phụ thuộc pH. Tốc độ phân huỷ tăng với sự giảm pH. Ví dụ, ở nhiệt độ thường, thời gian bán huỷ của pantoprazol là 2,8 giờ ở pH 5,0 và xấp xỉ 220 giờ ở pH 7,8.

Công dụng:

Chỉ định dùng như các thuốc ức chế bơm proton nói chung. Liều lượng, tùy trường hợp mà mỗi ngày một lần 20 mg hoặc 40 mg. Nếu dùng điều trị loét



dạ dày-tá tràng mà có nhiễm *H. pylori* thì phải phối hợp với kháng sinh hoặc kháng khuẩn như clarithromycin, amoxicilin hoặc metronidazol.

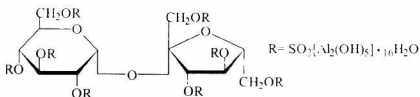
Dạng bào chế: Viên nén giải phóng muộn (viên bao tan trong ruột) 20 mg và 40 mg.

1.4. Thuốc bảo vệ niêm mạc, bao chỗ loét

SUCRALFAT

Biệt dược: Sulcrate; Carafate.

Công thức:



Tên khoa học: 3,4,5,6-tetra-(polyhydroxyaluminium) α -D-glucopyranosyl sulfat-2,3,4,5-tetra-(polyhydroxyaluminium) β -D-fructofuranosid sulfat.

Sucralfat là ester của saccharose với phức hợp nhôm hydroxyd octasulfat.

Tính chất:

Sucralfat hầu như không tan trong nước; tan trong các acid đặc và các dung dịch hydroxyd kim loại kiềm đặc.

Công dụng:

Cơ chế tác dụng chưa rõ, song có thể do tạo phức chất với dịch rỉ protein như albumin và fibrinogen tại chỗ loét tạo ra một lớp bảo vệ ngăn chỗ loét không tiếp xúc với acid và pepsin. Ngoài ra, sucralfat còn có tác dụng hấp phụ pepsin và các muối mật nên làm giảm tác dụng gây loét của các chất này.

Chỉ định:

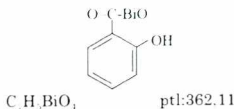
Điều trị và phòng loét dạ dày, tá tràng. Liều thường dùng 1 g/lần, ngày vài lần.

Dạng bào chế: Viên nén 1 g. Hỗn dịch uống 500 mg/5 ml; 100 mg/5 ml.

BISMUTH SUBSALICYLAT

Biệt dược: Pepto-Bismol; Bismatrol; Bismed.

Công thức:



Tính chất:

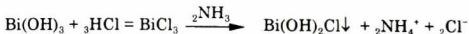
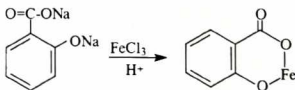
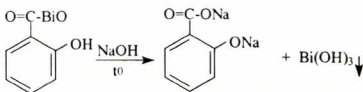
Lý tính:

Tính thể nhỏ, hình lăng trụ; thực tế không tan trong nước, ethanol; tan trong các acid vô cơ và bị phân huỷ.

Hóa tính:

Bismuth subsalicylat là ester nên dễ bị thủy phân tạo acid salicylic và bismuth hydroxyd. Hoá tính của bismuth subsalicylat là hoá tính của hai chất trên.

- Đun chế phẩm với dung dịch natri hydroxyd loãng. Để nguội. Lọc. Trung hoà dịch lọc bằng acid hydrocloric loãng, thêm vài giọt dung dịch sắt (III) clorid. Dung dịch có màu tím.
- Hoà tan tủa trong phép thử trên bằng acid hydrocloric vừa đủ. Thêm dung dịch amoniac. Tạo tủa trắng. Tủa không tan trong các dung dịch hydroxyd kim loại kiềm, tan trong các dung dịch acid.



- Để định lượng, vô cơ hoá chế phẩm rồi định lượng bằng phương pháp đo complexon; chỉ thị vàng xylenol, màu chuyển từ đỏ tím sang vàng.

Công dụng:

Bismuth subsalicylat có tác dụng kích thích hấp thụ chất lỏng và các chất điện giải qua thành ruột; làm giảm nhu động của ruột; có tác dụng

antacid yếu; kết hợp với độc tố *E. coli* làm giảm độc; có tác dụng kháng khuẩn, kể cả *H. pylori*.

Ngoài ra, bismuth subsalicylat còn có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày - tá tràng bằng cách kích thích tạo chất nhầy và natri bicarbonat, tạo phức hợp glycoprotein bao lấy chỗ loét. Vì vậy, nó được dùng để điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng; điều trị và phòng tiêu chảy. Uống mỗi lần khoảng 525 mg.

Dạng bao chế:

Hỗn dịch uống 262 mg-264 mg/15 ml; 525 mg/15 ml; viên nén 262 mg; viên nhai 262 mg; 300 mg.

Khi dùng, có thể gây đen lưỡi và đen phân.

2. THUỐC NHUẬN TRĂNG VÀ TẮY

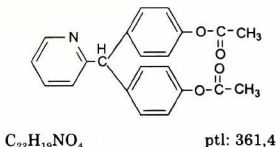
Thuốc nhuận tràng và tẩy là những thuốc có tác dụng giúp cho việc đại tiện được dễ dàng. Tùy theo cơ chế tác dụng, thuốc nhuận tràng và tẩy được chia làm nhiều nhóm như thuốc nhuận tràng do kích thích (bisacodyl); muối nhuận tràng (magnesi citrat, magnesi sulfat; natri phosphat); thuốc nhuận tràng do tăng thẩm thấu (lactulose); thuốc nhuận tràng do tạo nhiều phân (dẫn chất polysaccarid và cellulose); nhuận tràng do làm trơn (dầu khoáng); thuốc nhuận tràng do làm mềm phân (docusat). Các thuốc này được dùng để điều trị táo bón và tháo phân.

Sau đây là một số chất hay dùng.

BISACODYL

Biệt dược: Dulcolax; Bisacolax; Bisco-Lax; Deficol; Laxit; Theralax.

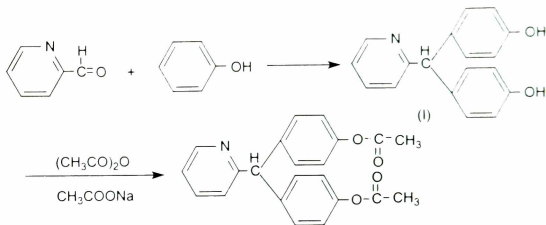
Công thức:



Tên khoa học: 4,4'-(2-pyridylmethylen) diphenyl diacetat

Điều chế:

Ngưng tụ 2-pyridincarboxaldehyd với phenol, xúc tác acid sulfuric tạo 4,4'-(2-pyridyl methylen) diphenol (I). Ester hoá (I) bằng anhydrid acetic và natri acetat khan tạo bisacodyl.



Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng; các hạt chủ yếu có đường kính dưới 50 μm . Nóng chảy ở khoảng 131⁰C-135⁰C. Bisacodyl rất khó tan trong nước, hơi tan trong ethanol, khó tan trong ether, dễ tan trong cloroform; tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Hoa tính:

Hoa tính của bisacodyl là tính base, dễ bị thủy phân và hấp thụ bức xạ tử ngoại. Các tính chất này được dùng để định tính và định lượng bisacodyl.

- Đun chế phẩm với dung dịch natri hydroxyd 10%. Chia dung dịch làm ba phần.
 - + Phần 1: Acid hoá bằng dung dịch acid hydrocloric loãng. Thêm dung dịch sắt (III) clorid. Dung dịch có màu tím.
 - + Phần 2: Trung hoà bằng acid hydrocloric. Thêm dung dịch bạc nitrat trong amoniac. Đun nóng. Tạo tủa đen.
 - + Phần 3: Trung hoà bằng acid sulfuric loãng. Lọc. Thêm ethanol và acid sulfuric vào dịch lọc. Đun nóng, tạo ethyl acetat có mùi thơm.
- Cho một ít chế phẩm vào nước, lắc, không tan. Thêm vài giọt acid hydrocloric loãng và lắc, tan hoàn toàn.
- Định lượng bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid acetic, chất chuẩn acid perchloric, chỉ thị 1-naphtolbenzein hoặc đo điện thế.
- Dung dịch chế phẩm 0,002% trong dung dịch natri hydroxyd 0,1N trong methanol, ở vùng sóng từ 230 nm đến 350 nm có một cực đại hấp thụ 248 nm với độ hấp thụ riêng 632 đến 672. Trong môi trường cloroform, ở bước sóng này, độ hấp thụ riêng là 148.

Công dụng:

Bisacodyl có tác dụng kích thích trực tiếp các sợi thần kinh cảm giác trên niêm mạc ruột nên làm tăng nhu động của ruột.

Dùng điều trị táo bón hoặc làm sạch ruột trước khi phẫu thuật, để soi hoặc chiếu chụp trực tràng.

Người lớn uống 10-30 mg. Đặt trực tràng 10 mg. Trẻ em từ 6 tuổi trở lên 5 mg.

Dạng bào chế:

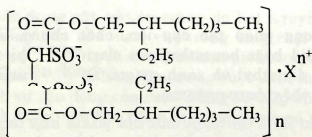
Viên bao tan trong ruột 5 mg; thuốc đạn 5 mg hoặc 10 mg. Dung dịch để tháo ruột 5 ml hoặc 30 ml chứa 10 mg.

Dạng viên bao tan ở ruột: Không dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi vì khó nuốt cả viên. Không uống cùng sữa hoặc antacid vì sẽ làm thuốc tan trong dạ dày gây kích ứng.

MUỐI DOCUSAT

Các muối docusat là những thuốc nhuận tràng thuộc nhóm làm mềm phân (nhóm này gồm docusat, dầu thầu dầu, poloxamers và dehydrocholat). Đây là những chất điện hoạt anion. Tác dụng của các chất này là làm giảm sức căng bề mặt nên nước dễ thấm vào khối phân, làm ướt và mềm phân. Ngoài ra, chúng còn làm thay đổi độ thấm của ruột nên làm tăng sự tiết nước và các chất điện giải vào trong ruột. Các tác dụng đó làm cho việc đại tiện được dễ dàng.

Các muối docusat thường dùng là natri, kali và calci. Công thức của chúng như sau:

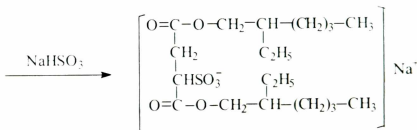
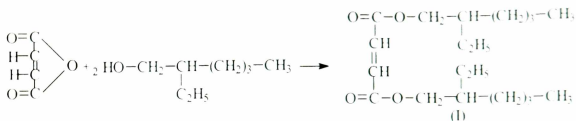


Tên khoa học: 1,4-bis [(2-ethylhexyl) oxy]-1,4-dioxobutan-2-sulfonat natri (kali; calci).

Điều chế:

Cho anhydrid maleic tác dụng với 2-ethyl hexanol tạo dioctylmaleat (I).

Cho (I) tác dụng với natri (hoặc kali) bisulfit tạo docusat natri (hoặc kali). Muốn điều chế docusat calci, hoà tan docusat natri vào propanol rồi cho tác dụng với dung dịch calci clorid trong methanol.



Tính chất:

Cả ba muối này đều là chất rắn vô định hình, màu trắng, có mùi octanol; dễ tan trong ether, ethanol, cloroform, glycerin. Docusat natri và kali hơi tan trong nước.

Định tính:

So sánh phổ hồng ngoại với phổ chất chuẩn hoặc bằng sắc ký lớp mỏng. Để phân biệt các muối, dùng các phản ứng đặc trưng cho mỗi cation sau khi vô cơ hoá.

Định lượng:

Dựa vào phương pháp tạo cặp ion, chất chuẩn là một cation như tetrabutylamoni iodid hoặc benzethonium clorid, chỉ thị xanh bromophenol hoặc hỗn hợp vàng dimethyl và xanh oracet. Đối với muối calci, có thể định lượng bằng phương pháp đo complexon.

Do có các nhóm chức carbonyl nên chế phẩm hấp thụ bức xạ tử ngoại ở bước sóng ngắn. Dựa vào đó, có thể định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao với detector 214 nm.

Công dụng:

- Dùng để phòng và điều trị táo bón cho người già, trẻ em, phụ nữ mang thai hoặc sau khi đẻ.
- Dùng trong các trường hợp cần đại tiện dễ dàng như bệnh nhân sau phẫu thuật rạch âm hộ, bị bệnh trĩ, bị nứt hoặc áp xe quanh hậu môn, hẹp hậu môn...

Liều lượng tùy từng loại muối mà dao động từ 100-500 mg/ngày, chia 2-3 lần. Dạng viên nang, viên nén, dung dịch uống hoặc xirô.

- Trong bào chế, docusat natri hoặc kali còn dùng làm chất nhũ hoá, chất làm ẩm hoặc chất phân tán trong các dạng thuốc dùng ngoài.

MAGNESI SULFAT

$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

ptl: 246,47

Điều chế:

Trung hoà magnesi carbonat hoặc magnesi oxyd bằng acid sulfuric.



Tính chất:

Tinh thể nhỏ, không màu, vị mặn mát, hơi đắng; thăng hoa trong không khí ẩm, khô; ở 100°C , mất năm phân tử nước. Dung dịch trong nước có phản ứng trung tính với giấy quỳ.

Magnesi sulfat dễ tan trong nước, glycerin; ít tan trong ethanol.

Định tính:

Xác định ion sulfat bằng thuốc thử bari clorid; ion magnesi bằng thuốc thử diamoni hydrophosphat.

Định lượng:

Bằng phương pháp đo complexon, chất chuẩn EDTA, chỉ thị đen eriocrom T, dung dịch đệm amoniac pH 10.

Công dụng:

- Khi uống có tác dụng gây nhuận tràng do hai nguyên nhân: Do không hấp thu khi uống nên hút nước vào trong lòng ruột để cân bằng thẩm thấu; kích thích giải phóng cholecystokinin-pancreozymine nên gây tích tụ các chất điện giải và chất lỏng vào trong ruột non, làm tăng thể tích và tăng kích thích sự vận động của ruột. Uống 10-15 g hoà tan trong một cốc nước. Để tránh buồn nôn khi uống do có vị đắng, có thể pha trong nước chanh để uống.
- Khi tiêm (tĩnh mạch, bắp) có tác dụng chống co giật trong nhiễm độc máu ở phụ nữ mang thai; điều trị đẻ non; giảm magnesi máu.

3. THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH TIÊU CHẢY

Tiêu chảy là bệnh do nhiễm khuẩn, nhiễm độc, do kém tiêu hoá, kém hấp thu, do khối u, do rối loạn chức năng của ruột hoặc do dị ứng gây ra.

Để điều trị tiêu chảy, ngoài việc điều trị nguyên nhân gây bệnh, cần điều trị triệu chứng và bổ sung nước và các chất điện giải đã mất. Sự mất nước và chất điện giải là nguyên nhân đầu tiên gây tử vong trong bệnh tiêu chảy. Vì vậy, trong tất cả các trường hợp tiêu chảy cấp, phải uống các dung dịch chứa đường cùng các chất điện giải. Trong trường hợp mất nước nặng, đặc biệt là trẻ em và người già, cần truyền ngay vào tĩnh mạch dung dịch các chất điện

giải. Để làm ngừng tiêu chảy, tốt nhất là uống loperamid, diphenoxylat. Bismuth subsalicylat cũng có tác dụng tốt trong phòng và điều trị tiêu chảy do các tác nhân gây bệnh khác nhau.

ORS (ORAL REHYDRATION SALTS)

Đây là hỗn hợp muối dùng để bù lại nước và các chất điện giải đã mất. Sau đây là một số công thức ORS:

Tên công thức	Thành phần (g)				
	NaCl	KCl	NaHCO ₃	Na citrat.2H ₂ O	Glucose H ₂ O
WHO unicef	3,5	1,5	(2,5) *	(2,9) *	22
BP	A	1,0	1,5		4
	B	3,5	1,5		22
	C	3,5	1,5		22
				2,9	22
Hoà tan vào nước đủ 1000 ml					

* Dùng một trong hai chất.

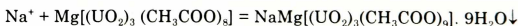
Tính chất:

Bột màu trắng, dễ tan trong nước.

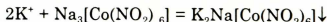
Định tính:

Xác định sự có mặt các thành phần trong hỗn hợp. Hoà tan bột vào nước:

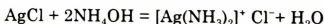
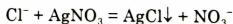
- Ion natri: Tác dụng với magnesi uranyl acetat tạo tủa màu vàng, hình mặt nhẵn.



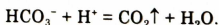
- Ion kali: Tác dụng với natri cobalnitrit tạo tủa vàng.



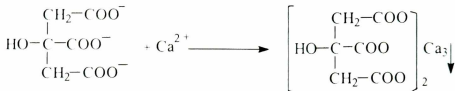
- Ion clorid: Tác dụng với thuốc thử bạc nitrat tạo tủa trắng, tủa tan trong dung dịch amoniac.



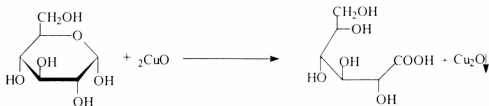
- Ion hydrocarbonat: Acid hoá dung dịch rồi đun sôi, khí bay lên làm đục nước vôi trong.



- Ion citrat: Tác dụng với calci clorid và đun nóng tạo tủa trắng. Tủa tan trong acid hydrocloric.



- Glucose: Kiểm hoá dung dịch rồi thêm dung dịch đồng (II) sulfat và đun nóng, tạo tủa đỏ.



Định lượng:

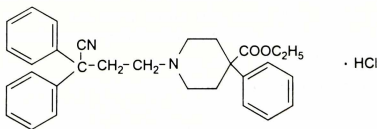
Định lượng ion natri, kali bằng phương pháp đo phổ phát xạ nguyên tử; ion clorid bằng phương pháp đo bạc; ion citrat bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan; ion bicarbonat bằng phương pháp đo acid trong môi trường nước; glucose bằng phương pháp đo góc quay cực hoặc đo iod.

Công dụng: Dùng bù lại lượng muối và nước đã mất.

DIPHENOXYLAT HYDROCLORID

Biệt dược: Lomotil; Lonox; Logen; Lomonte.

Công thức:



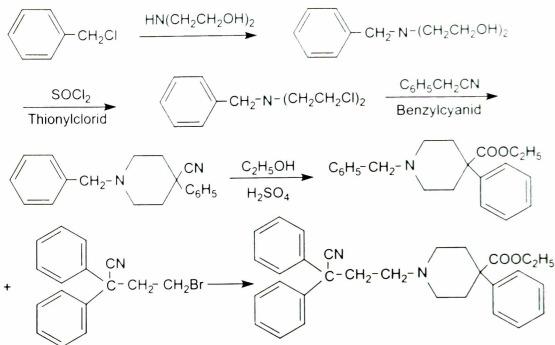
$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

ptl: 489,1

Tên khoa học: Ethyl 1-(3-cyano-3,3-diphenylpropyl) -4-phenylpiperidin-4-carboxylat hydroclorid.

Điều chế:

Cho các chất benzylclorid, diethanolamin, benzylicyanid và 2,2-diphenyl-4-bromobutyronitril tác dụng với nhau theo sơ đồ sau:



Tính chất:

Lý tính:

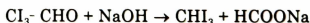
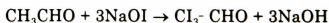
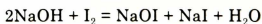
Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, không mùi hoặc hầu như không mùi; khó tan trong nước và isopropanol; hơi tan trong ethanol, aceton; dễ tan trong cloroform và dicloromethan; thực tế không tan trong ether và hexan.

Nóng chảy ở 220°C với sự phân hủy.

Hoá tính:

Hoá tính của diphenoxylat hydroclorid là hoá tính của nhóm chức ester, hoá tính nhân thơm, tính base của nhân piperidin và hoá tính của acid hydrocloric kết hợp. Các tính chất này được dùng trong định tính, định lượng và bào chế diphenoxylat.

- Đun chế phẩm với dung dịch natri hydroxyd 30% và iod tạo iodoform mùi đặc biệt:



- Tác dụng với các acid tạo muối. Muối hydroclorid là chế phẩm được dùng vì nó bền hơn diphenoxylat base. Tác dụng với một số acid khác tạo muối kết tủa.

- Định lượng diphenoxylat hydroclorid bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid acetic, chỉ thị tím tinh thể, chất chuẩn acid perchloric.
- Dung dịch chế phẩm 0,01% trong acid hydrocloric 1% trong methanol, ở vùng sóng từ 230 nm đến 350 nm có ba cực đại hấp thụ ở 252 nm; 258 nm và 264 nm.
- Tác dụng với dung dịch bạc nitrat tạo tủa trắng xám, tủa tan trong amoniac.
- Định lượng bằng phương pháp đo kiềm, dung môi ethanol, chất chuẩn natri hydroxyd 0,1M trong ethanol, chỉ thị do thể (cho thêm vào dung dịch định lượng một ít acid hydrocloric; đọc thể tích cho vào giữa hai điểm uốn).

Công dụng:

Làm giảm sự vận động của ruột. Dùng điều trị triệu chứng trong tiêu chảy cấp và mạn tính.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Uống lúc đầu 5 mg (2 viên) hoặc 10 ml dung dịch (2,5 mg/5 ml) ; ngày 4 lần. Điều trị duy trì, ngày uống một lần 5 mg.

Dạng bào chế:

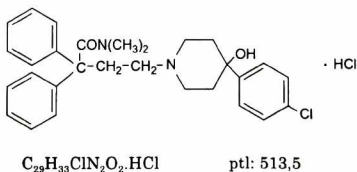
Viên nén 2,5 mg chứa thêm 0,025 mg atropin sulfat hoặc dung dịch uống, trong 5 ml dung dịch chứa 2,5 mg diphenoxylat và 0,025 mg atropin sulfat.

Không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi do nguy cơ suy hô hấp.

LOPERAMID HYDROCLORID

Biệt dược: Imodium; Kaopectate II; Loperacap.

Công thức:



Tên khoa học: 4-[4-(4-clorophenyl) -4-hydroxypiperidin]-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutyramid hydroclorid.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh rất nhỏ hoặc vô định hình, màu trắng hoặc trắng hơi vàng. Nóng chảy ở khoảng 225 °C với sự phân hủy.

Loperamid hydroclorid ít tan trong nước, tan trong ethanol, dễ tan trong methanol.

Hoá tính:

Hoá tính của loperamid là hoá tính của nhóm chức amid, tính base của nhân piperidin, hoá tính của nhân thơm và hoá tính của acid hydrocloric kết hợp. Ứng dụng các tính chất này để định tính, định lượng và pha chế loperamid.

- Đun chế phẩm với dung dịch kiềm giải phóng dimethylamin làm xanh giấy quỳ đỏ.
- Chế phẩm được dùng là loperamid hydroclorid do vững bền hơn và dễ tan trong nước hơn loperamid base.
- Định lượng bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid acetic, chất chuẩn acid perchloric, chỉ thị α -naphtholbenzein.
- Định lượng bằng phương pháp đo kiềm, dung môi ethanol, chất chuẩn natri hydroxyd 0,1M, chỉ thị đo điện thế. Trước khi định lượng, cho thêm một ít acid hydrocloric. Lấy thể tích thêm vào giữa hai điểm uốn để tính kết quả.
- Để định tính, pha dung dịch chế phẩm cũng như dung dịch chuẩn loperamid hydroclorid có nồng độ 0,04% trong isopropanol rồi so sánh phổ hấp thụ của hai dung dịch trong vùng sóng từ 230 nm đến 350 nm.

Công dụng:

Điều trị triệu chứng trong bệnh tiêu chảy cấp và mạn tính do có tác dụng làm giảm sự vận động của ruột. Ngoài ra, còn được dùng để làm giảm lượng dịch tiết trong thủ thuật mổ thông ruột hồi, mổ thông ruột kết và các thủ thuật cắt bỏ ruột khác.

Liều mỗi lần 2 đến 4 mg; ngày không quá 16 mg.

Dạng bào chế: Viên nén 2 mg, viên nang 2 mg; dung dịch uống 1 mg/5 ml;

Tác dụng phụ:

Do thuốc làm giảm nhu động của ruột nên làm ứ đọng nước trong ruột và do đó làm trầm trọng thêm sự mất nước và các chất điện giải, đặc biệt ở trẻ em. Mặt khác, loperamid còn có tác dụng ức chế thần kinh trung ương kiểu opioid. Vì vậy, thận trọng khi dùng loperamid cho trẻ em và người già.

4. CÁC THUỐC GIÚP TIÊU HOÁ

Là những chất có tác dụng giúp cho sự tiêu hoá. Chỉ định dùng khi người bệnh thiếu một hoặc nhiều yếu tố quan trọng giúp cho sự tiêu hoá thức ăn. Các thuốc được dùng trong điều trị là các acid mật và muối mật như acid dehydrocholic, acid chenodeoxycholic, acid glutamic hydroclorid, các enzym tuyến tụy...

PANCREATIN

Pancreatin là hỗn hợp các enzym amylase, protease và lipase được điều chế từ tuyến tụy của lợn, bò.

Tính chất:

Lý tính:

Bột vô định hình, màu kem, mùi nhẹ đặc trưng; tan một phần trong nước tạo dung dịch hơi đục, không tan trong ethanol, ether.

Hoá tính:

Hoá tính của pancreatin là hoá tính của các enzym. Protease có tác dụng thuỷ phân protein, amylase có tác dụng thuỷ phân tinh bột, còn lipase có tác dụng thuỷ phân lipid. Dựa vào các tính chất này để định tính và định lượng pancreatin. Hoạt tính của các enzym trên mạnh nhất trong môi trường trung tính hoặc kiềm yếu.

- Amylase: Amylase có tác dụng thuỷ phân tinh bột thành glucose. Định lượng glucose tạo thành sau một khoảng thời gian xác định bằng phương pháp đo iod. Song song tiến hành một mẫu chuẩn và tính hoạt lực enzym của mẫu thử bằng cách so sánh với mẫu chuẩn đã biết hoạt lực.
- Protease: Protease có tác dụng thuỷ phân protein thành các acid amin. Dung cơ chất là casein, sản phẩm thuỷ phân có tyrosin, chất này hấp thụ bức xạ tử ngoại ở 280 nm. Bằng cách xác định hàm lượng tyrosin tạo thành từ dung dịch chất cần thử và chất chuẩn đã biết hoạt lực, tính được hoạt lực protease của chế phẩm.
- Lipase: Lipase có tác dụng thuỷ phân lipid thành glycerin và acid béo. Dung cơ chất là dầu ô liu. Định lượng acid giải phóng từ dung dịch cho thêm chuẩn và dung dịch cho thêm chất thử bằng dung dịch natri hydroxyd và tính ra hoạt lực lipase trong mẫu thử.

Công dụng:

Pancreatin được dùng trong các trường hợp cơ thể bài tiết không đủ dịch tụy như viêm tuyến tụy mạn tính, thiếu năng tuyến tụy, phân nhiễm mỡ.

Do bị mất hoạt tính bởi acid dịch vị và pepsin nên chế phẩm phải ở dạng viên bao tan ở ruột. Tuy nhiên, ở dạng này, lượng enzym cần dùng cũng phải khá nhiều mới có tác dụng. Vì vậy hiện nay, pancreatin chủ yếu dùng để sản xuất các dung dịch thuỷ phân, để sản xuất thực phẩm đã tiêu hoá trước.

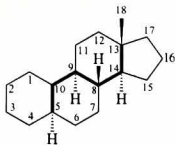
HORMON VÀ CÁC CHẤT TƯƠNG TỰ

MỤC TIÊU

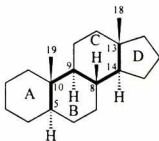
1. Vẽ được khung hoặc công thức chung của mỗi nhóm thuốc (nếu có); công thức cấu tạo của các chất trong chương. Trình bày được các tính chất lý hoá và các phép thử định tính, định lượng; tác dụng và công dụng của mỗi thuốc cụ thể.
2. Trình bày được mối liên quan giữa cấu trúc với tác dụng của các hormon steroid; cơ chế tác dụng và chỉ định dùng của mỗi nhóm thuốc điều trị bệnh đái tháo đường.

Chương này sẽ trình bày một số hormon sinh dục nữ, hormon sinh dục nam, hormon vỏ thượng thận, hormon tuyến yên, tuyến giáp, tuyến tụy. Riêng adrenalin đã được trình bày ở chương 10 của Hoá dược tập 1.

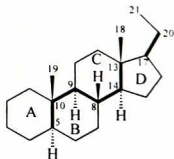
Các hormon sinh dục nữ (estrogen, progestin), hormon sinh dục nam (androgen), hormon vỏ thượng thận (corticosteroid) đều có cấu trúc steroid, theo ba khung cơ bản sau:



Estran (18C)
ở các estrogen



Androstan (19C)
ở các androgen



Pregnan (21C), ở 17 là 17 β - ethyl ở các
progestin và các corticosteroid

1. HORMON SINH DỤC NỮ

1.1. Các estrogen

1.1.1. Các estrogen tự nhiên

Trong cơ thể, hormon chính là estradiol, do buồng trứng sinh ra, chất này được chuyển hoá thành estron, estriol và một số chất khác như equilin,

equilenin. Các chất chuyển hoá vẫn có tác dụng của estradiol nhưng yếu hơn, đáng kể là estron. Các tác dụng của estradiol gọi chung là tác dụng estrogen.

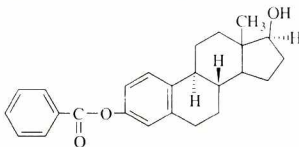
Estron (Foliculin) được dùng dưới dạng dung dịch tiêm trong dầu, nay thường dùng dưới dạng muối của este sulfat estron với piperazin với tên estropipat (Ogen, Ortho-est) để uống dưới dạng viên.

Estradiol, mạnh hơn estron khoảng 8 lần, được dùng phổ biến nhất dưới dạng alcol (Estrace, Climara) hoặc este, thường có estradiol monobenzoat. Các estrogen có vòng A là nhân thơm.

ESTRADIOL MONOBENZOAT

Biệt dược: Benzo - gynoestryl, Progynon-depot

Công thức:



$C_{25}H_{28}O_5$

ptl: 376,5

Tên khoa học: 3,17 β -dihydroxy-1,3,5 (10)-estratrien-3-benzoat.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi. Thực tế không tan trong nước, ít tan trong cồn, trong dầu, dễ tan trong aceton.

Định tính:

- Đo nhiệt độ nóng chảy: 191 - 198°C.
- Dùng phổ IR.
- Phản ứng với thuốc thử sulfomolypdic (1 mg vào 5 ml thuốc thử) cho màu xanh ánh vàng, soi dưới đèn UV₃₆₅ có huỳnh quang xanh, thêm H₂SO₄ loãng (1 ml H₂SO₄ và 9 ml nước) có màu hồng và huỳnh quang vàng.

Tiến hành TLC để định tính và thử tạp chất liên quan.

Định lượng:

Đo độ hấp thụ ở $\lambda_{max} = 231$ nm trong môi trường cồn, tính kết quả theo A (1%, 1 cm) = 500.

Công dụng:

Dạng ester (3)-benzoat bền (khoá - OH phenol), có được đồng học thích hợp, giải phóng dần estradiol trong cơ thể.

Estradiol monobenzoat có hiệu lực điều trị hơn estron hoặc estropipat (là muối của ester sulfat của estron với piperazin). Do bền và một số dẫn chất chuyển hoá của estradiol (estron, estriol, equilin ...) vẫn có tác dụng nên estradiol monobenzoat có tác dụng kéo dài (vài ngày).

Chỉ định:

Dùng điều trị thay thế sau mãn kinh, thiếu năng buồng trứng, sau cắt buồng trứng. Thay cho estron hoặc estropipat trong hầu hết các trường hợp.

Dùng dưới dạng dung dịch tiêm bắp (IM) pha trong ethyloleat hoặc một ester thích hợp hoặc trong dầu. Thường nồng độ 0,1%, đóng ống 1 mg hoặc 5 mg.

Liều dùng: Tuỳ theo trường hợp cụ thể, ví dụ:

Các rối loạn sau mãn kinh, chống loãng xương sau mãn kinh... thì 5 mg/lần/3 - 4 tuần. Còn dùng dưới dạng viên (thường viên 0,1 mg) để uống với liều 0,3 - 0,6 mg/24 giờ, tuỳ trường hợp.

1.1.2. Các estrogen bán tổng hợp

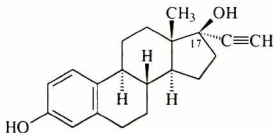
Đặc điểm chung: Bền hơn đối với tác dụng chuyển hoá, tác dụng mạnh hơn và thường kéo dài hơn, nhưng tác dụng không mong muốn thường hay gặp hơn và mạnh hơn.

Ethinylestradiol và dẫn chất

ETHINYLESTRADIOL

Biệt dược: Estinyl; Progynon; Estigyn.

Công thức:



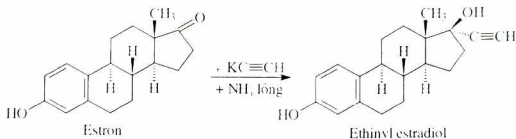
$C_{20}H_{24}O_2$

ptl: 296,41.

Tên khoa học: Dihydroxy - 3 β , 17 β - ethinyl - 17 α - estratrien 1, 3, 5 (10).

Là 17 α - ethinylestradiol.

Điều chế: Bán tổng hợp theo phản ứng:



Tính chất:

Chế phẩm ở dạng bột tinh thể có màu từ trắng đến kem. Không tan trong nước, tan trong alcol, ether, cloroform, trong dung dịch hydroxyd kim loại kiềm.

Độ chảy: 181 - 185°C (nếu chế phẩm ở dạng đa hình - polymorphic, thì độ chảy là 142 - 146°C).

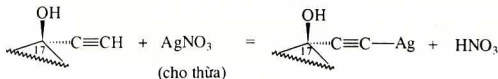
Định tính:

- Thử bằng TLC, làm cùng với phép thử tạp chất liên quan.
- Phản ứng màu với H_2SO_4 (1 mg chế phẩm/1 ml H_2SO_4 đặc): cho màu đỏ cam, soi dưới đèn UV_{365} có huỳnh quang xanh; pha loãng bằng nước (thêm 10 ml), có màu tím và tủa màu tím.
- Phổ UV có $\lambda_{max} = 281$ nm với A (1%, 1 cm) = 69 - 73 ($C_{0,01}$, MeOH).
- Là chất tả tuyến với $[\alpha]_D^{20} = -27 \div -30$ (C_5 , pyridin).

Thử tạp liên quan: Bằng TLC, tạp chủ yếu là estron.

Định lượng:

Dựa vào phản ứng tạo muối bạc với $AgNO_3$, giải phóng HNO_3 ; định lượng HNO_3 bằng NaOH 0,1N; xác định điểm kết thúc bằng điện thế kế.



Công dụng:

Sự có mặt của 17α - ethinyl đã ngăn cản tác dụng của enzym chuyển hoá ở gan lên phân tử nên giữ được tác dụng mạnh theo đường uống. Khi tiêm, tác dụng của ethinylestradiol tương đương với estradiol nhưng nếu cả hai cùng dùng đường uống thì tác dụng mạnh gấp 15 - 20 lần estradiol. Ethinylestradiol là một trong các estrogen dùng đường uống tác dụng mạnh nhất.

Ethinylestradiol có tác dụng chống rụng niêm ở liều tương đối thấp, và dùng rộng rãi nhất trong các chế phẩm phối hợp với progestin để chống thụ thai dùng đường uống.

Chỉ định:

Có chỉ định tương tự estradiol và dẫn chất ester của estradiol. Một số chỉ định thường gặp là:

- Điều trị thay thế sau mãn kinh: 0.01 - 0.02 mg/24 giờ (cùng với progestin). Tuy nhiên với chỉ định này thì estrogen tự nhiên được ưa chuộng hơn.
- Nữ thiếu năng sinh dục, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú (ở phụ nữ mãn kinh), 0.1 - 1 mg/lần $\times$ 3 lần/24 giờ.
- Trong thuốc tránh thai phối hợp: ethinylestradiol - levonorgestrel.

Dạng thuốc:

Viên 0,02 mg; 0,05 mg; viên 0,5 mg (dùng điều trị ung thư); các viên tròn ba pha chứa ethinylestradiol.

Ether hoá (3)-OH thành (3)-OCH₃ ta có mestranol, thành (3)-O- ta có quinestrol (biệt được Estrovis), cả hai chất như các tiền thuốc của ethinylestradiol, dùng đường uống với tác dụng kéo dài.

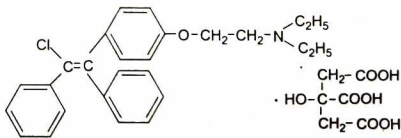
1.1.3. Các chất phi steroid tổng hợp có tác dụng estrogen, kháng estrogen

Do kích thước, cấu hình và vị trí các nhóm chức của các chất này so với estradiol có tương quan làm cho chúng có tác dụng estrogen hoặc kháng estrogen. Cấu trúc khác biệt ở các chất kháng là có thêm ở mạch nhánh. Clorotrianixen, diethylstilbestrol, là các chất kinh điển, có tác dụng mạnh nhưng độc tính cũng cao. Các chất kháng estrogen có tác dụng kích thích rụng trứng được dùng điều trị vô sinh, riêng raloxifen còn có tác dụng giữ cân bằng chuyển hoá xương và chuyển hoá lipid (làm giảm LDL).

CLOMIPHEN CITRAT

Biệt được: Serophen, Clomid, Milophen.

Công thức:



Là một kháng estrogen được dùng rộng rãi nhất để điều trị vô sinh; uống theo từng đợt 5 ngày. Đợt đầu tiên: Bắt đầu từ ngày thứ 5 của chu kỳ kinh nguyệt; 50 mg/24 giờ (5 ngày liền).

Clomiphen cũng được dùng điều trị ung thư vú sau mãn kinh.

Trong công thức trên: Thay $-Cl$ bằng $-C_2H_5$, thay $-N(C_2H_5)_2$ bằng $-N(CH_3)_2$ và đổi vị trí hai nhân thơm gắn với cùng C, sao cho $-C_2H_5$ và $-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ có cấu hình trans ta có tamoxifen citrat (biệt được Novaldex). Chất này có tác dụng và sử dụng tương tự clomiphen citrat, chủ yếu để điều trị vô sinh.

1.2. Các progestin

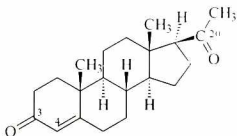
Hormon tự nhiên là progesteron, do hoàng thể tiết ra và có nhiều trong thời kỳ thai nghén do nhau thai tiết ra. Các chất bán tổng hợp bền hơn có tác dụng mạnh, kéo dài và dùng được theo đường uống. Tất cả các chất trên gọi chung là các chất progestin (progesteron), về cấu tạo chúng có khung pregnan.

1.2.1. Progesteron

PROGESTERON

Biệt được: Lutein.

Công thức:



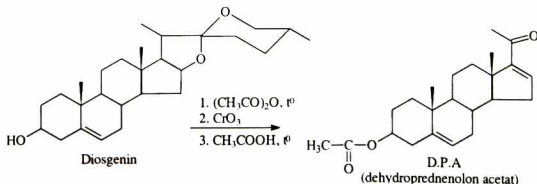
ptl: 314,47.

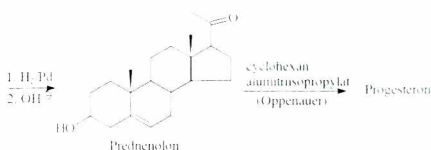
Tên khoa học: Pregn-4-en-3,20- dion hoặc diceto - 3, 20- pregnen - 4.

Lần đầu tiên, năm 1934, A. Butenandt chiết được từ vật thể vàng của lợn.

Điều chế:

Trong công nghiệp, bán tổng hợp từ diosgenin (hiệu suất 60%) hoặc stigmasterol:





Tính chất:

Chế phẩm có dạng bột kết tinh trắng, không tan trong nước, tan trong dầu, alcol, ether, cloroform. Chảy ở 126 – 131 °C, dạng đa hình chảy ở 121 °C. Hữu tuyến, $[\alpha]_D^{25} = +175 \div +183^\circ$ (C₂₀, dioxan).

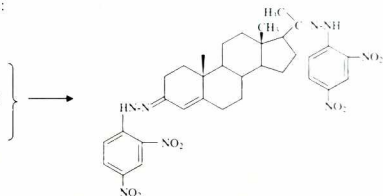
Định tính:

- Phản ứng Zimmermann (của chức ceton): Cho màu đỏ tím.
- Phản ứng tạo hydrazon:

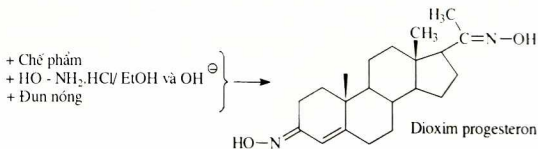
+ Chế phẩm.

+ 2,4 dinitrophenyl hydrazin /EtOH, có mặt HCl

+ Đun nóng



- Phản ứng tạo dioxim progesteron, kết tủa; lấy tủa kết tinh lại trong methanol, đo độ chảy được 134 – 137 °C:



- Đo phổ UV từ dung dịch trong methanol, đo song song với chất chuẩn.
- Đo phổ IR, so với phổ chuẩn.
- Dùng TLC (để định tính và thử tạp chất liên quan).

Dịnh lượng:

- Cân tủa hoặc đo quang.
- HPLC (USP 2000) là phương pháp phổ biến.

Công dụng:

- Là hormon chính của cơ thể. Dùng điều trị thay thế cho những trường hợp: thiếu năng vật thể vàng, rối loạn kinh nguyệt, vô kinh, đau khi hành kinh, chảy máu tử cung, các cơ quan sinh dục kém phát triển, kém hoạt động, vô sinh; với liều trung bình 5 - 10 mg/24 giờ, phối hợp với estrogen.
- Đặc biệt để phòng sảy thai: Tiêm bắp 25 g/24 giờ, liên tục; hoặc 25 - 100 mg (nếu cần có thể tăng)/lần $\times$ 2 lần/tuần.
- Ung thư nội mạc tử cung: Dùng liều cao.

Dạng thuốc:

Dung dịch tiêm trong dầu 5 mg/ml, 25 mg/ml hoặc 10 mg/ml, 50 mg/ml; hỗn dịch tiêm trong nước 10 mg/2 ml (USP 2000); cũng có dạng viên để uống hoặc ngậm 50 mg. Các progestin thuộc bảng B.

1.2.2. Các progestin bán tổng hợp

Theo cấu tạo chúng được chia ra ba nhóm với đặc điểm tác dụng tóm tắt theo bảng 2.1.

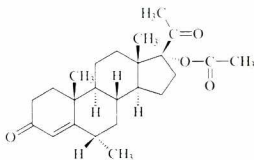
Bảng 2.1. Đặc điểm tác dụng của một số progestin

Tên	Diện tác dụng			
	Progestin	Estrogen	Kháng estrogen	Androgen
Dẫn chất Progesteron:				
Progesteron	++++	0	+	0
Hydroxyprogesteron	+++	+	0	+
Megestrol acetat	+++	0	0	+
Dẫn chất 17α - Ethinyltestosteron:				
Dimethisteron	+	0	+	0
Dẫn chất 19 – Nortestosteron:				
L – Norgestrel	+++	0	++	+++
Desogestrel	+++	0/+	+++	0/+
Norgestimat	+++	0	+++	0
Ethinodiol diacetat	++	+	+	++
Norethindron acetat	+	+	+++	++
Norethindron	+	+	+	++
Norethynodrel	+	+++	0	0

MEDROXYPROGESTERON ACETAT

Biệt dược: Farlutal, Depo - Provera.

Công thức:



$C_{21}H_{31}O_2$

ptl: 386,53.

Tên khoa học: 3, 20 - dion - 17 - acethyloxy - 6 α - methyl - pregnen - 4.

Công dụng:

- Tác dụng tương tự progesteron nhưng ưu điểm kéo dài, tới 3 tháng khi dùng đường tiêm bắp để tránh thai.
- Không dùng phòng tránh sảy thai vì chất này có thể gây quái thai ở thời kỳ 4 tháng đầu. Khi uống, thời gian bán hủy $t_{1/2} = 24 - 30$ giờ; nhưng khi tiêm, $t_{1/2} = 50$ ngày.
- Điều trị chứng đa kinh, hoặc vô kinh thứ phát, bệnh lạc nội mạc tử cung, điều trị thay thế sau mãn kinh, liểu và đường dùng tùy trường hợp.
- Tránh thụ thai: Tiêm (IM) 150 mg/lần/3 tháng.
- Ung thư vú, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tuyến tiền liệt, cần dùng liều cao.

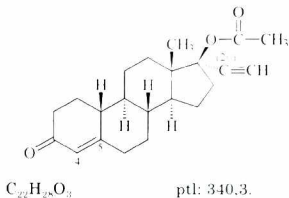
Dạng thuốc: Viên 5 mg, 10 mg; hỗn dịch tiêm 150 mg/ml, 100 mg/ml, 50 mg/ml.

NORETHINDRON ACETAT

Tên khác: Norethisteron acetat.

Biệt dược: Norlutin, Micronor, Noristerat.

Công thức:



Tên khoa học: (17 α) - 19 - nor pregn - 4 - en - 20 - yn - 3 - on - 17 β - acethoxy.

Tính chất:

Chế phẩm dạng bột tinh thể màu trắng hoặc trắng ngà, không mùi. Thực tế không tan trong nước, tan trong alcol (1/10), trong cloroform (1/1), dioxan (1/2) và ether (1/18).

Norethindron acetat hấp thu tốt qua đường uống. Dạng ester acetat bị loại khỏi cơ thể chậm hơn dạng alcol, với $t_{1/2} > 8$ giờ.

Norethindron acetat là progestin có các tính chất estrogen và androgen yếu.

Công dụng:

- Thuốc chống thụ thai: 0,6 mg/24 giờ (không dùng phối hợp), 1 - 1,5 mg/24 giờ (khi phối hợp với estrogen).
- Điều trị thay thế thời kỳ mãn kinh (chống lại tác dụng của các estrogen lên nội mạc tử cung): 1 mg/24 giờ (10 - 12 ngày của chu kỳ 28 ngày).
- Đa kinh, lạc nội mạc tử cung: Trung bình 10 mg/24 giờ (theo chu kỳ cho trường hợp đầu, liên tục cho trường hợp sau).
- Ung thư vú: 60 mg/24 giờ.
- Dạng alcol: Cũng dùng như trên với liều thấp hơn, ngoài ra còn dùng điều trị các hội chứng tiền mãn kinh: Uống với liều tới 15 mg/24 giờ (theo chế độ chu kỳ).

Dạng thuốc:

Viên nén 1; 5 mg; dạng viên phối hợp với ethinylestradiol hoặc mestranol.

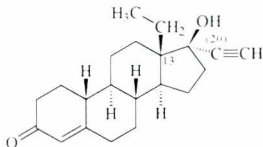
Thuốc làm giảm cả LDL và HDL nên cần thận trọng khi dùng thuốc làm hạ LDL.

Do ảnh hưởng của tác dụng androgen: có thể làm thay đổi giọng, mọc lông, trứng cá...

LEVONORGESTREL

Biệt dược: Norplant.

Công thức:



ptl: 312,45.

Tên khoa học: (17 α) (-) - 18, 19 - dinor pregn - 4 - en - 20 - yn - 3 - on - 13 - ethyl - 17 β - hydroxy.

Tính chất:

Chế phẩm ở dạng bột tinh thể trắng, thực tế không tan trong nước, khó tan trong methylen clorid, ít tan trong alcol, tan trong cloroform.

Định tính:

- Đo phổ IR, so với phổ chuẩn.
- $[\alpha]_D^{20} = -30 \rightarrow -35^0$ (C 0,02 (w/v); CHCl₃).
- TLC: Thử tạp chất liên quan.

Định lượng:

Dựa vào phản ứng với AgNO₃ giải phóng HNO₃, định lượng bằng NaOH 0,1N trong tetrahydrofuran (xem phương trình định lượng ethinyl estradiol), dùng điện thế kế.

Công dụng:

Là dạng hoạt tính của norgestrel racemic và tác dụng gấp hai lần norgestrel racemic vì đồng phân hữu tuyến không có tác dụng. Dược động học của levonorgestrel và race - norgestrel như nhau.

Chất này và race - norgestrel ức chế rụng trứng mạnh hơn norethisteron, và có tác dụng androgen.

- Tránh thụ thai: Uống 35 μ g/24 giờ khi không phối hợp. Trong các viên phối hợp thì liều giảm đi, thay đổi theo số pha; hoặc cấy dưới da (38 mg/đơn vị cấy $\times$ 6 đơn vị/5 năm).
- Tránh thai khẩn cấp: Uống 750 μ g (trong vòng 72 giờ), sau 12 giờ uống lần nữa.

Điều trị thay thế ở người mãn kinh (là thành phần progestin trong phối hợp) với liều 75 - 250 µg/24 giờ, trong 10 - 12 ngày của chu kỳ 28 ngày.

Dạng thuốc:

Viên nén, thuốc cấy dưới da. Thường phối hợp với ethinylestradiol ở dạng viên nén. Chất 3 - oxim - norgestrel cũng được dùng, với liều trung bình: Uống 250 µg/24 giờ trong điều trị thay thế sau mãn kinh.

1.2.3. Các chất kháng progestin

Do progesteron có vai trò thiết yếu trong sự làm tổ và duy trì thai nghén thời kỳ đầu, nên các chất kháng progestin sẽ có tác dụng chống thụ thai hoặc gây sảy thai ở thời kỳ đầu.

Epostan ngăn cản tổng hợp progesteron của cơ thể, mifepriston tranh chấp với progesteron tại thụ thể của progesteron.

2. HORMON SINH DỤC NAM

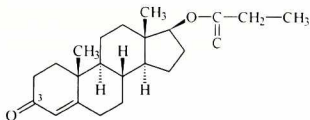
Các chất này được gọi là các androgen. Hai hormon tự nhiên chính là testosterone và 5α - hydrotestosteron. Testosteron có hoạt tính mạnh ở cơ. Chất thứ hai tác dụng nổi trội trên tinh hoàn và tuyến tiền liệt. Trong các chất chuyển hoá, đáng chú ý là androsteron có hoạt tính bằng 1/10 testosteron.

2.1. Các androgen

TESTOSTERON PROPIONAT

Biệt dược: Testolin, Androfort, Agovirin.

Công thức:

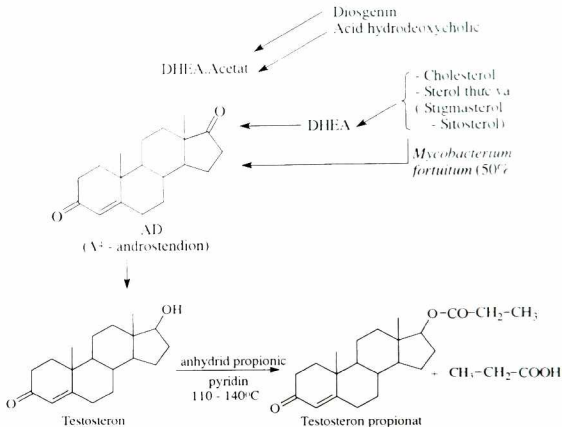


ptl: 344,5.

Tên khoa học: 3 - on - 17β - hydroxy - 4 - androsten propionat.

Dạng alcol, ester acetat, enantat, cypinoat... cũng được sử dụng.

Điều chế: Chủ yếu được bán tổng hợp từ diosgenin, cholesterol hoặc bằng sinh tổng hợp - hoá học từ các sterol thực vật:

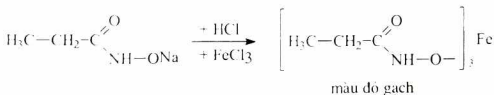


Tính chất:

Testosteron propionat có dạng bột kết tinh trắng không mùi, bền vững ở không khí. Không tan trong nước, tan trong dầu, cồn, dễ tan trong cloroform, benzen; độ chảy: 119 - 123°C; $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ \rightarrow +90^\circ$ (C 1; cồn tuyệt đối).

Định tính:

- Cho phản ứng Zimmermann, có màu đỏ tím.
- Đo phổ UV, $\lambda_{\max} = 241 \text{ nm}$ (trong ethanol); đo phổ IR.
- Đun sôi cách thủy dung dịch chế phẩm trong hỗn hợp H_3PO_4 đặc - cồn tuyệt đối (2:1); để nguội, thêm acid glyoxylic (OCH-COOH) thì cho màu đỏ tím và huỳnh quang màu đỏ.
- Phân testosteron: Thủy phân bằng đun sôi cách thủy dung dịch chế phẩm trong alcol đã có KOH; để nguội, trung hoà kiểm thừa, lọc lấy tủa testosteron, rửa sạch và sấy khô. Đo độ chảy được 150 - 153°C.
- Tạo oxim và đo độ chảy: Đun dung dịch chế phẩm trong methanol với hydroxylamin hydroclorid có mặt natri acetat sẽ tủa oxim testosteron, lấy tủa rửa sạch, sấy khô, đo độ chảy được 222°C.
- Xác định phần propionat: Cho tác dụng với hydroxylamin và NaOH sẽ được natri propionohydroxamat; acid hoá và thêm FeCl_3 (TT) sẽ có màu đỏ gạch:



Thử tạp chất liên quan: Bằng TLC.

Định lượng:

Thường dùng phép đo phổ UV: Hoà tan 25,0 mg chế phẩm trong 250 ml ethanol. Pha loãng dung dịch 10 lần rồi đo độ hấp thụ ở 241 nm, tính kết quả theo A (1%, 1 cm) = 490.

Công dụng:

Testosteron có tác dụng androgen mạnh và tác dụng tăng dưỡng ở liều thấp.

Uống mất tác dụng vì bị phá huỷ ở gan, mặt khác bản thân testosteron có thời gian bán huỷ trong huyết tương chỉ là 10 - 20 phút, nhưng khi tiêm (IM) dạng ester thì testosteron giải phóng dần nên kéo dài tác dụng. Gốc acid của chức ester càng lớn thì thời gian tác dụng càng dài, testosteron propionat kéo dài khoảng 24 giờ.

- Điều trị thay thế: Đối với nam giới thiếu năng sinh dục, rối loạn các chức năng sinh dục, liệt dương với liều: 25 - 50 mg/lần × 2 - 3 lần/tuần, trong thời gian 1 - 2 tháng.
- Dùng cho nữ: Có rối loạn thần kinh, tuần hoàn. Ung thư vú, tử cung, buồng trứng với liều cao.

Testosteron và các androgen khác có tác dụng tăng dưỡng do tăng tổng hợp protid, giữ nitơ, giảm bài tiết urê theo nước tiểu, tăng cân. Với testosteron propionat dùng liều 5 - 10 mg/24 giờ.

Dạng thuốc: Dung dịch tiêm trong dầu: 25 mg hoặc 50 mg/ml.

Hiện nay còn dùng testosteron dạng alcol làm thuốc dán trong điều trị thay thế:

- + Testoderm: Dùng dán ở bìu.
- + Androderm: Dán ở lưng, nách, bụng, đùi (không dán ở bìu vì liều cao hơn loại trên).

Để dùng đường uống có hiệu lực người ta đã bán tổng hợp được một số chất.

METHYLTESTOSTERON

Biệt dược: Testoral, Metandren.

Công thức: So với testosteron có thêm 17α - CH₃; C₂₀H₃₀O₂; ptt: 302,46.

Điều chế:

Là một androgen bán tổng hợp, được sản xuất từ DHEA, chất được bán tổng hợp từ cholesterol hoặc một sterol thực vật.

Tính chất:

Chế phẩm có dạng bột kết tinh trắng, không mùi, không tan trong nước, tan trong cồn, ether, acetone, ít tan trong dầu. $t^{\circ}\text{C} = 161 - 167^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +82^{\circ} \rightarrow +85^{\circ}$ (C 1; cồn 85%).

- Dùng phổ IR, và TLC để định tính và thử tinh khiết.
- Định lượng bằng đo phổ UV tương tự như định lượng testosterone, đo ở $\lambda = 241\text{ nm}$; tính kết quả theo A (1%, 1 cm) = 540.

Công dụng:

Do có mặt nhóm 17α - methyl nên bị chuyển hoá ở gan ít hơn so với testosterone và có hiệu lực khi dùng đường uống. Thời gian bán thải huyết tương khoảng 2,5 giờ. Khi ngâm thì hiệu lực gấp 2 lần khi uống. So với testosterone, hoạt tính sinh dục nam giảm đi khoảng 4 lần.

Chỉ định:

- Tương tự testosterone propionat cho nam giới.
- Phối hợp với estrogen điều trị đa kinh, rối loạn kinh nguyệt, các triệu chứng ở thời kỳ mãn kinh, mất kinh, chống loãng xương, suy dinh dưỡng, cai sữa.

Liều: 5-10-20mg/24 giờ, uống hoặc đặt dưới lưỡi; tối đa 50 mg/lần; 100mg/24 giờ.

Chống chỉ định: Nam ung thư tuyến tiền liệt, nữ có thai, có bệnh gan.

2.2. Các chất tăng đường

Là các chất bán tổng hợp có tác dụng tăng đường mạnh hơn tác dụng androgen (xem bảng 2.2 tóm tắt các nét chính các steroid có tác dụng androgen và tác dụng tăng đường).

Bảng 2.2. Các steroid có tác dụng androgen và tác dụng tăng đường

Các androgen		Tỷ lệ androgen: tăng đường (ở một chất)	Đặc điểm sử dụng
	Testosterone	1: 1	IM, qua da
	Methyltestosterone	1: 1	Uống; $t_{1/2} = 2.5$ giờ (ngắn)
	Fluoxymesterone	1: 2	Uống; $t_{1/2} = 10$ giờ (dài)
	Danazol	Hoạt tính androgen yếu	Uống
Các chất tăng đường	Oxymetholon	1: 3	Uống
	Stanozolol	1: 6 $\rightarrow$ 1: 3	Uống
	Nandrolon decanoat	1: 6 $\rightarrow$ 1: 3	IM, kéo dài
	Oxandrolon	1: 13 $\rightarrow$ 1: 3	Uống

2.3. Các chất ức chế hormon androgen và các chất kháng androgen

- Các chất ức chế có tác dụng ức chế sản sinh ra các chất hướng sinh dục hoặc ức chế enzym cần thiết để sinh ra hormon androgen hoặc cần thiết cho các thụ thể của androgen. Finasterid thuộc loại này, được dùng chữa phì đại tuyến tiền liệt lành tính.
- Các chất kháng androgen có tác dụng đối kháng cạnh tranh tại thụ thể của androgen. Cyproteron được dùng để kiểm chế sinh dục hoặc sự phát triển dậy thì sớm ở nam giới. Flutamid được dùng phối hợp để điều trị ung thư tiền liệt di căn.

3. HORMON VỎ THƯỢNG THẬN

3.1. Phân loại

Tuyến thượng thận nằm trên thận và chia làm hai phần là phần lõi (sinh ra adrenalin, noradrenalin) và phần vỏ sinh ra các hormon steroid, theo tác dụng sinh học được chia ra hai nhóm chính:

- Nhóm glucocorticosteroid, hormon chính là hydrocortison, tác dụng chủ yếu lên chuyển hoá glucid, kể cả protid và lipid.
- Nhóm mineralocorticosteroid, hormon chính là aldosteron, tác dụng chủ yếu lên sự trao đổi muối khoáng.

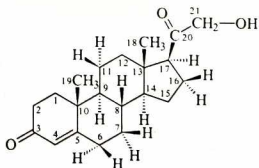
Thuốc của hai nhóm có tên corticosteroid, gọi tắt là corticoid.

3.2. Điều chế

Việc chiết xuất từ tuyến thượng thận súc vật không có ý nghĩa thực tế, các corticoid được sản xuất bằng các quá trình tổng hợp hoá học kết hợp với các quá trình sinh tổng hợp từ các steroid tự nhiên như diosgenin, cholesterol, các sterol thực vật (như stigmasterol...).

3.3. Cấu trúc và tác dụng

Thuốc corticoid có chung cấu tạo ol - 21- dion - 3, 20 pregna - 4 - en, rất ít ngoại lệ và đây là desoxy - corticosteron, một hormon nhóm mineralocorticoid:



Desoxycorticosteron (D.O.C)

(Corticosteron cũng là một hormon, chất này có thêm 11 β - OH)

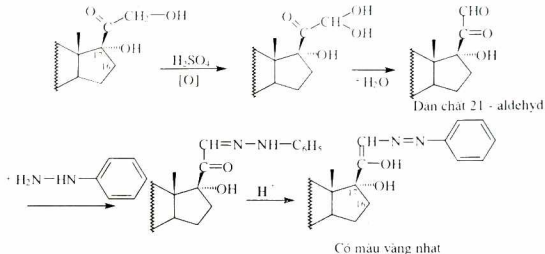
Trong đó:

- Nhóm (a) luôn có 17 - OH, nhóm 17 - OH này có vai trò quan trọng đối với tác dụng chống viêm.
- Nhóm (b) không có 17 - OH (trừ một số chất bán tổng hợp và chất kháng aldosterol).
- Khi thêm nối đôi (Δ^1) thì tác dụng chống viêm tăng đồng thời tác dụng giữ muối nước (là tác dụng không mong muốn) giảm.
- Khi có oxy ở (11) thì hoạt tính chuyển hoá glucid tăng dẫn đến tác dụng chống viêm tăng. Chất có 11 - ceto có tác dụng yếu hơn chất có 11 β - hydroxy (khi cùng các cấu trúc khác) vì trong cơ thể, chủ yếu ở gan, chúng phải chuyển thành dạng 11 β - hydroxy mới có hoạt tính sinh học (ví dụ cortison và hydrocortison). Hầu hết thuốc nhóm (a) có 11 β - hydroxy.
- Sự có mặt nhóm - OH hoặc - CH₃ ở vị trí 16 tuy làm giảm chút ít tác dụng chuyển hoá glucid và chống viêm nhưng làm giảm đáng kể tác dụng chuyển hoá muối khoáng (giảm tác dụng phụ giữ muối - nước).
- Gắn halogen (thường là F) vào vị trí 9 làm tăng cả tác dụng chuyển hoá glucid và tác dụng chuyển hoá muối khoáng, nhưng khi gắn vào vị trí 6 và 16; (thường là F, có khi Cl) thì không nhất thiết sẽ tăng cả hai tác dụng.
- Các chất có 17 - OH hoặc 9 - F hoặc có cả hai nhóm này thường làm giảm chuyển hoá tại chỗ, tức là bền hơn khi vào cơ thể nên tăng tác dụng toàn thân.
- Các dẫn chất ester: Việc sử dụng một ester là do cần có một tính chất được động học thích hợp.
- Tạo vòng cetonid ở 16,17 tăng tác dụng tại chỗ và hầu như không tăng tác dụng toàn thân, vì thêm cấu trúc này chỉ làm giảm tính khuếch tán.

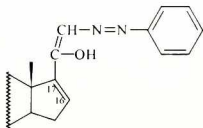
3.4. Tính chất

Các phép thử dùng kiểm nghiệm thường gặp:

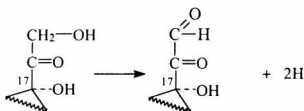
- Đo phổ IR so với phổ chất chuẩn (định tính).
- Đo phổ hấp thụ UV: Do có cấu trúc liên hợp α - 3 - en - 4, en - 1 - on - 3 - en - 4, đa số các chất có hấp thụ cực đại ở 238 nm hoặc 241 nm.
- Phản ứng tạo màu (hoặc kèm theo tạo huỳnh quang khi soi dưới đèn UV₃₆₅). Thường dùng phản ứng oxy hoá, với tác nhân cơ bản là H₂SO₄ đặc. Ngoài ra có thể dùng phản ứng tạo dẫn chất hydrazon, ví dụ với phenylhydrazin trong môi trường acid cho phenylhydrazon có màu vàng:



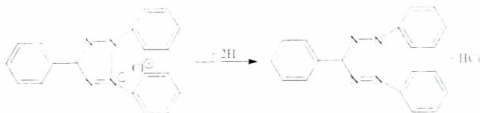
- Dùng H_2SO_4 đặc có thể kèm theo loại nước do mất 17 - OH và - H (ở 16). Đó là phản ứng Porter - Silber (các chất không có 17 - OH như các mineralocorticoid tự nhiên không cho phản ứng này), sản phẩm là:



- Dùng tính khử: Do có cấu trúc on - 20 - ol - 21 hay α - cetol nên trong điều kiện phản ứng, khi ol - 21 được giải phóng ở dạng alcol, chúng sẽ tạo thành dẫn chất 21 - aldehyd và giải phóng hydro mới sinh có tính khử mạnh:



- Có thể dùng định tính sơ bộ bằng phản ứng khử thuốc thử Fehling, khử AgNO_3 trong môi trường NH_4OH ; hoặc Hg^{2+} trong muối K_2HgI_4 thành Hg^0 trong môi trường kiềm.
- Khử một muối tetrazolium clorid (không màu) thành dạng formazon có màu đỏ, phản ứng này nhạy và muối tetrazolium clorid được dùng để pha thuốc thử hiện màu trong TLC. Tuy nhiên, hay dùng dung dịch H_2SO_4 đặc pha trong ethanol.



- Được điển Việt Nam III nêu cách định lượng corticoid bằng đo màu, dựa vào phản ứng này, ở 485 nm. Có thể dùng một muối khác như dùng xanh tetrazolium, đo độ hấp thụ ở 525 nm để định lượng DOCA.
- Dùng TLC (để định tính và thử các tạp chất liên quan), theo phương pháp chung hoặc có chỉ dẫn riêng với mỗi chế phẩm.
- Dùng HPLC: Có thể để định tính (dựa vào thời gian lưu), thử tạp chất hoặc định lượng (dựa vào diện tích các pic).
- Dùng đại lượng $[\alpha]_D^{25}$: Các corticoid là các chất hữu tuyến, do ở khung có những carbon bất đối giống nhau tương ứng.

3.5. Các glucocorticoid (glucocorticosteroid)

3.5.1. Tác dụng - Chỉ định

- Ngoài tác dụng thay thế hormon, ba tác dụng cơ bản ứng dụng trong điều trị của các glucocorticoid là:
 - + Chống viêm.
 - + Chống dị ứng.
 - + Ức chế miễn dịch.

Trong đó tác dụng chống viêm quan trọng, dùng đánh giá hoạt tính của một glucocorticoid và được sử dụng nhiều nhất. Hiệu lực điều trị có sự đóng góp đáng kể của một hoặc cả hai tác dụng kia.

- Ngoài những chỉ định chống viêm, chống dị ứng thường gặp, corticoid được dùng chống viêm các cơ quan nội tạng như viêm cầu thận, viêm tụy cấp, viêm gan virus, các bệnh nguy hiểm như: Thiếu máu (tiểu hoặc không tiêu huyết), ung thư máu (phối hợp với thuốc ung thư), phù não.
- Dùng trong phẫu thuật ghép các bộ phận của cơ thể (do ức chế miễn dịch).

3.5.2. Các tác dụng không mong muốn chính

- Trước hết corticoid có nhược điểm: Chủ yếu chữa triệu chứng bệnh, không loại được nguyên nhân bệnh.
- Sau 7 - 10 ngày dùng thuốc: Tác dụng chặn chức năng tuyến yên - vỏ thượng thận đã có thể xuất hiện. Khi đó nếu ngừng thuốc, bệnh nhân sẽ không qua được các stress và lâm vào tình trạng phải điều trị kéo dài,

ngừng thuốc phải từ từ tùy theo sự khôi phục dần chức năng tuyến yên - vỏ thượng thận.

- Sau tuần đầu, trong năm đầu điều trị: Những tác dụng giữ Na^+ và nước, tác dụng đến chuyển hoá xương, chức năng tuyến yên - vỏ thượng thận suy giảm, cùng với những tác dụng khác có thể gây ra các hậu quả sau: Hội chứng Cushing (diễn hình với mặt béo tròn, người béo, chân teo), phù ở các dạng khác nhau, giảm kali thận, mất kiểm, dễ bị nhiễm khuẩn (kể cả lao), phù gai thị, glaucom, đục thủy tinh thể, song thị, đái đường, yếu liệt dây thần kinh số 6, loãng xương, yếu cơ, ban đỏ hoặc xuất hiện vân khía ở da, tăng lipid máu.
- Do làm tăng tiết pepsin, trypsin (các men tiêu protein), các corticoid có thể gây chảy máu, thủng dạ dày.

Vậy thuốc corticoid có rất nhiều tác dụng không mong muốn nặng và nguy hiểm.

3.5.3. Thận trọng, chống chỉ định

Tùy theo đường dùng, liều và thời gian sử dụng, các trường hợp sau đây cần hết sức thận trọng khi dùng, hoặc chống chỉ định: Thiếu năng tim (bất sinh), cao huyết áp, thiếu năng gan, thận, sỏi thận, lipid máu cao, đái tháo đường, thiếu năng tuyến giáp, nhược cơ, xốp xương, viêm loét dạ dày - ruột, lao, thần kinh bất ổn (căng thẳng tinh thần hoặc dễ xúc động). Cần biết tiền sử của bệnh nhân.

3.5.4. Cách sử dụng

Ưu điểm của corticoid là hiệu lực điều trị khá cao. Tùy theo mức độ (nặng, nhẹ, cấp tính, mạn tính) của bệnh cần theo các nguyên tắc chính sau:

- Chọn thuốc, chế độ dùng và thời gian điều trị thích hợp.
- Chỉ dùng liều tối thiểu đủ tác dụng, điều chỉnh liều trong khi điều trị, giảm liều dần trước khi ngừng thuốc. Dùng thuốc vào thời gian 6 giờ - 9 giờ buổi sáng, nếu cần dùng thêm lần nữa vào buổi chiều tối đối với các trường hợp điều trị kéo dài.
- Khi dùng liều lớn (cho hen nặng, sốc nhiễm trùng huyết...) không dùng quá 48 giờ.

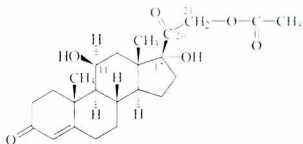
3.6. Một số chế phẩm

HYDROCORTISON ACETAT

Tên khác: Cortisol acetat.

Biệt dược: Cortef, Colifoam...

Công thức:



$C_{27}H_{42}O_6$

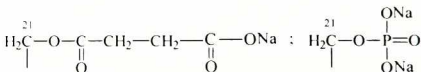
ptl: 404,5.

Tên khoa học: 11 β , 17, 21 - trihydroxy pregn - 4 - en - 3, 20 - dion - 21 - acetat.

Nếu ở vị trí 11 là >C=O thì có cortison acetat.

Điều chế:

Bán tổng hợp từ diosgenin, cholesterol hoặc một sterol thực vật. Trong số các ester thì ester acetat dùng phổ biến nhất, ngoài ra còn dùng dạng alcol, dạng các ester mang gốc muối tan trong nước là succinat natri, phosphat natri:



Tính chất:

Dạng bột tinh thể trắng hoặc hầu như trắng. Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol và methylen clorid. $t^{\circ}\text{C} = 220^{\circ}\text{C}$ (kèm phân hủy).

Trong điều kiện phản ứng sẽ thể hiện tính khử của α - cetol, cho phản ứng tạo hydrazon...

- Đo phổ IR, so với phổ chuẩn.
- Dùng TLC: Tiến hành theo chỉ dẫn, cần có thêm một dung dịch phân giải chứa hydrocortison acetat chuẩn và cortison acetat chuẩn không xử lý.
- Phản ứng màu với H_2SO_4 đặc trong ethanol (TT) cho màu đỏ nâu đậm dần và huỳnh quang xanh (rõ hơn khi soi dưới đèn UV_{365}), sau khi thêm nước thì màu nhạt dần và mất huỳnh quang.
- Thử gốc acetyl: Thuỷ phân bằng H_3PO_4 rồi thử theo hướng dẫn.
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +158^{\circ} \rightarrow +167^{\circ}$ (C_1 , dioxan).

Tạp chất liên quan:

Dùng HPLC, dung dịch phân giải chứa chất chuẩn và cortison acetat.

Dinh lượng:

Đo độ hấp thụ ở $\lambda_{\text{max}} = 241,5 \text{ nm}$, đo ở nồng độ chính xác khoảng $0,002\%$ (w/v) trong ethanol 96%, tính kết quả theo $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 395$.

Công dụng:

Hydrocortison được hấp thụ tốt theo đường uống, nồng độ ở máu cực đại sau khoảng 1 giờ. Thời gian bán hủy sinh học khoảng 1 giờ 40 phút.

Khi tiêm bắp, hydrocortison và các ester tan trong lipid của nó khuếch tán chậm. Các ester natri succinat, natri phosphat khuếch tán và hấp thụ nhanh. Hydrocortison và ester của nó được hấp thụ qua da, nhất là các vùng da mỏng và sạch. Hydrocortison bị chuyển hoá ở gan và ở hầu hết mọi mô của cơ thể, chủ yếu thành các dẫn chất hydrogen hoá như tetrahydrocortison, tetrahydrocortisol. Các chất này cùng với một tỷ lệ rất nhỏ hydrocortison được đào thải qua nước tiểu dưới dạng glucuronid.

Chỉ định (liều tính ra hydrocortison), cách dùng:

- Phối hợp với fludrocortison acetat để điều trị thiếu năng thượng thận, suy thượng thận (bệnh Addison) hoặc sau cắt thượng thận. Thiếu năng: uống 20 mg vào buổi sáng và 10 mg vào buổi chiều tối (hay dùng hydrocortison hoặc đôi khi dùng ester cipinoat).
- Tình trạng dị ứng mạnh như hen nặng và ác tính, sốc, liều (IV): $100 - 500 \text{ mg/lần} \times 3 - 4 \text{ lần/24 giờ}$. Khi cần thì phối hợp với adrenalin (như sốc).
- Chuẩn bị cho phẫu thuật ở người thiếu năng thượng thận (IM hoặc IV): $100 \text{ mg/lần} \times 3 \text{ lần/24 giờ}$. Giảm dần sau 5 ngày tới liều duy trì: $20 - 30 \text{ mg/24 giờ}$.
- Chống viêm:
 - + Tiêm (IM) vào tổ chức mềm: $100 - 200 \text{ mg/lần}$, dùng ester tan trong nước.
 - + Tiêm vào khớp $5 - 50 \text{ mg/lần}$ (tùy theo khớp to hay nhỏ), dùng ester acetat.
 - + Chống viêm dùng ngoài: Thường phối hợp với kháng sinh (neomycin, cloramphenicol, polymycin B sulfat...) để chống nhiễm trùng. Hay dùng hydrocortison và ester acetat trong dạng kem, thuốc mỡ, dung dịch, nồng độ $0,1\% - 2,5\%$.

Dạng thuốc:

Viên nén 5, 10, 20 mg, hỗn dịch (IM) lọ 5 ml chứa 125 mg hydrocortison acetat, dung dịch (IM, IV), đóng ống 25 mg, 100 mg.

Bảo quản: Hydrocortison acetat và các thuốc corticoid thuộc bảng B.

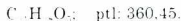
3.7. Glucocorticoid bán tổng hợp

Các chất này có ưu điểm: Bền hơn, tác dụng mạnh hơn, kéo dài hơn và ít tác dụng không mong muốn hơn so với các chất tự nhiên.

PREDNISOLON

Biệt dược: Delta - cortel, Hydrocortancyl, Decortin - H, Prednisol...

Công thức: Chỉ khác khác hydrocortison là có thêm Δ^1 .



Tên khoa học: 11 β , 17, 21 - trihydroxy pregn - 1, 4 - dien - 3, 20 dion.

Chế phẩm có thể ngâm nước: $1/2H_2O$ hoặc H_2O hoặc $3/2H_2O$.

Nếu ở vị trí 11 là >C=O thì có prednison.

Điều chế: Dùng *Corynebacterium simplex* để loại hydro của hydrocortison ở vị trí 1 và 2.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, dạng khan dễ hút ẩm, rất khó tan trong nước, tan trong ethanol, methanol, hơi tan trong acetone, khó tan trong methylen clorid, $t^{\circ}C = 227 - 230^{\circ}C$ (phân huỷ).

Định tính:

- Dùng phổ IR, TLC.
- Phản ứng màu với H_2SO_4 đặc: Sau 5 phút có màu đỏ đậm và huỳnh quang đỏ nâu dưới đèn UV₃₆₅, pha loãng (5 thể tích nước) thì màu nhạt dần, có huỳnh quang vàng dưới đèn UV₃₆₅, có tủa bông màu xám.
- $[\alpha]_D^{20} = +96^{\circ} \rightarrow +102^{\circ}$ (C_1 , dioxan).

Tạp chất liên quan:

Dùng HPLC, dung dịch phân giải chứa cùng nồng độ prednisolon chuẩn và hydrocortison chuẩn.

Định lượng:

Đo phổ UV ở $\lambda_{\text{max}} = 243,5 \text{ nm}$, đo từ dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,002% (w/v) trong ethanol 96%. Tính kết quả theo A (1%, 1 cm) = 415.

Công dụng:

Prednisolon thường được dùng ở các dạng ester khác nhau. Và depersolon là một dẫn chất đặc biệt sẽ trình bày riêng.

Prednisolon và các ester hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Quá trình chuyển prednison thành prednisolon ở gan xảy ra nhanh đến mức theo con đường qua gan (dùng đường uống chẳng hạn) được động học 2 chất rất gần nhau. Trong thực tế, người có bệnh gan dùng prednison không có vấn đề gì. Khác nhau là prednison không thể có tác dụng tại chỗ (khi dùng tác dụng khu vực hay dùng ngoài). Còn prednisolon có cả tác dụng tại chỗ. Tương quan giữa

hai chất này tương tự tương quan giữa cortison và hydrocortison, chỉ khác về lượng khi dùng toàn thân.

Hoạt tính của prednisolon bằng khoảng 4 lần hoạt tính của hydrocortison, hoạt tính chuyển hoá muối khoáng kém hydrocortison. Tuy nhiên tác dụng giữ natri và giảm kali có thể gặp trong điều trị.

Sau khi uống 1 - 2 giờ thì nồng độ prednisolon đạt tối đa trong máu, với thời gian bán hủy sinh học là 18 - 36 giờ, đứng giữa thời gian bán hủy sinh học của hydrocortison và của các corticoid tác dụng kéo dài (như dexamethason). Prednisolon có thời gian tác dụng trung bình và phù hợp với chế độ dùng thuốc cách ngày (1 ngày dùng liều của 2 ngày và hôm sau không dùng) khi cần.

Chỉ định, liều dùng (liều tính ra prednisolon):

Prednisolon có các chỉ định của glucocorticoid (xem phần đại cương). Có thể dùng với tác dụng toàn thân, tại chỗ, hoặc dùng ngoài.

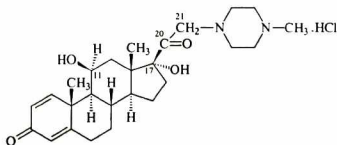
- Uống (viên 5 mg): 5 - 60 mg/24 giờ.
- Tiêm (các dung dịch tiêm IV, IM): liều tương tự khi uống. Tác dụng nhanh.
- Tiêm (các hỗn dịch tiêm của các ester không tan trong nước): 25 - 100 mg prednisolon acetat/1 lần $\times$ 1 - 2 lần/tuần. Tác dụng chậm hơn dạng dung dịch.
- Tiêm vào khớp, ví dụ: 5 - 25 mg prednisolon acetat/1 lần.
- Dùng ngoài: Chống viêm, dị ứng ở da, mắt, tai; dưới các dạng thuốc mỡ (từ prednisolon acetat), dung dịch nhỏ mắt, nhỏ tai (từ ester phosphat natri) 0,5%; 1%.
- Đường trực tràng: Bơm vào trực tràng hoặc viên đặt trực tràng.

Liều tối đa: 250 mg/24 giờ.

MAZIPREDON

Tên khác: Depersolon.

Công thức: Là một dẫn chất đặc biệt của prednisolon:



$C_{26}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$

ptl: 442,60.

Tên khoa học: 21 - deoxy - 21 - N - (N - methylpiperazinyl) prednisolon mono hydroclorid; (21) - OH được thay bằng (21) - N - (N - methyl piperazinyl).

Chế phẩm có dạng tinh thể, chảy ở 246 °C. Tan trong nước, được dùng chủ yếu pha thuốc tiêm mạch, hoặc để truyền nhỏ giọt.

Công dụng:

Điều trị các trường hợp nặng, khẩn cấp, cấp cứu, như:

- Sốc (do chấn thương, phẫu thuật, nhiễm độc, sốc phản vệ, sốc do truyền máu, do nhồi máu cơ tim), suy thượng thận (bệnh Addison), hôn mê gan...
- Dùng đặc biệt cho trẻ em: Sốc phản vệ, các thể dị ứng, viêm thanh quản, khí - phế quản, hen phế quản...

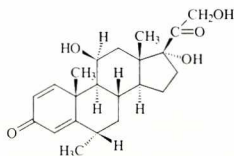
Dạng thuốc: Ống tiêm 1 ml chứa 30 mg (thường phối hợp với urethan).

Ngoài ra có dung dịch nhỏ mắt 0,1%; mỡ dùng ngoài 0,1%.

METHYLPREDNISOLON

Biệt dược: Medrol, Meprolon.

Công thức:



ptl: 374,48.

Tên khoa học: 11 β , 17, 21-trihydroxy-6 α methyl pregn-1, 4-dien-3, 20-dion.

Về công thức, so với prednisolon thì có thêm 6 α - CH₃.

Điều chế: Đi từ progesteron, bằng một số quá trình sinh học, hoá học.

Tính chất:

Chế phẩm ở dạng bột tinh thể trắng, không mùi, chảy ở khoảng 240°C (kèm phân huỷ), thực tế không tan trong nước (0,01%); 1 g tan trong 100 ml ethanol, 800 ml ether, ít tan trong aceton, khó tan trong dioxan và methylen clorid.

Kiểm nghiệm:

Có các phép thử dùng: IR, UV, TLC, $[\alpha]_D^{25}$, HPLC. Phản ứng với H_2SO_4 đặc sau 5 phút cho màu đỏ đậm, có huỳnh quang nâu nhạt, pha loãng màu nhạt đi và cho huỳnh quang xanh vàng (soi huỳnh quang dưới đèn UV 365).

Định lượng:

Bảng đo phổ UV trong ethanol ở $\lambda_{max}=243$ nm, tính kết quả theo $A(1\%, 1\text{ cm}) = 394$.

Công dụng:

Hoạt tính chống viêm cao hơn prednisolon (4 mg methylprednisolon tác dụng tương đương với 5 mg prednisolon) và tác dụng giữ Na^+ - nước giảm đi nhiều so với prednisolon.

Là một glucocorticoid điển hình về các chỉ định (trừ điều trị thiếu năng thượng thận). Dùng tương tự prednisolon với hai ưu điểm nêu trên và thời gian bán hủy sinh học cũng là 18 - 36 giờ với tác dụng kéo dài trung bình.

Các dạng ester hay dùng là: Methylprednisolon acetat, methyl-prednisolon natri succinat.

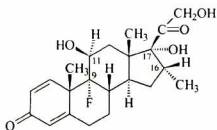
Liều dùng:

Tùy theo bệnh, đường dùng và dạng thuốc: Viên nén methylprednisolon 4 mg: Liều uống 4 mg/lần $\times$ 4 lần/24 giờ và không quá 48 mg/24 giờ. Các dạng thuốc khác gồm: hỗn dịch tiêm, dung dịch tiêm, thuốc đặt trực tràng; mỡ, kem, dung dịch dùng ngoài.

DEXAMETHASON

Biệt dược: Dexadron, Dexason, Decacort...

Công thức:



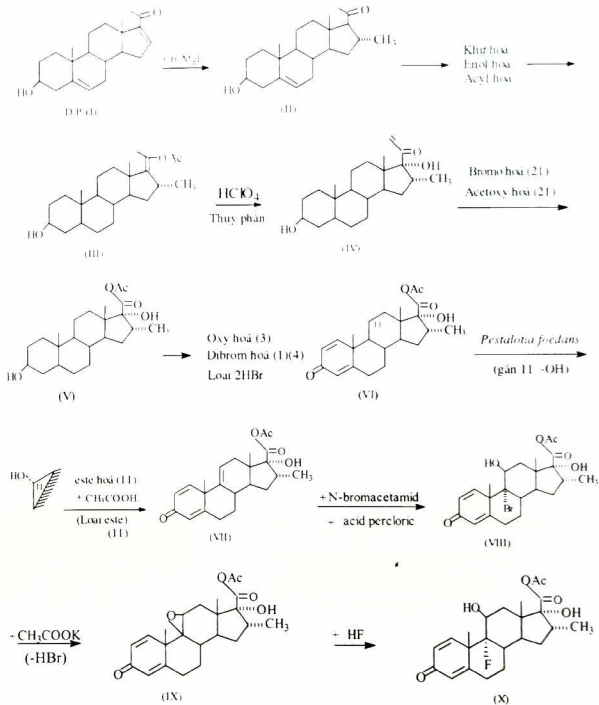
$C_{22}H_{29}FO_5$

ptl: 392,5.

Tên khoa học: 9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α methyl-pregn-1,4-dien-3,20- dion.

So với prednisolon thì công thức có thêm 9 - F và 16 α - CH_3 . Chất này được Arth và cộng sự tổng hợp năm 1958.

Điều chế: Từ Diosgenin $\rightarrow$ D.P. (xem progesteron):



Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hoặc tinh thể không màu. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96%, khó tan trong methylen clorid; chảy ở khoảng 255°C (có phân hủy).

Định tính:

- Dùng phổ IR.
- TLC: Dung dịch có cùng nồng độ betamethason chuẩn và chất chuẩn làm dung dịch phân giải.
- Tạo dẫn chất phenylhydrazon có màu và đo độ hấp thụ ở 419 nm.
- Thử nguyên tố F: Vô cơ hoá rồi thử theo hướng dẫn. Dung dịch mẫu trắng có màu vàng còn dung dịch mẫu thử cho màu đỏ.
- $[\alpha]_D^{20} = +75'' \rightarrow 80''$ (C_1 , dioxan).

Thử tạp chất liên quan:

HPLC, dung dịch phân giải chứa chất chuẩn và methylprednisolon chuẩn cùng nồng độ.

Định lượng:

Đo ở 238,5 nm từ dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,001% (w/v) trong ethanol 96%, tính kết quả theo A (1%, 1 cm) = 394.

Công dụng:

Dexamethason có tác dụng glucocorticoid (chống viêm) gấp gần 7 lần prednisolon và 25 lần cortison. Theo đường uống, liều có tác dụng chống viêm tương đương của dexamethason và một số glucocorticoid chính như sau:

Cortison acetat: 25 mg	Triamcinolon: 4 mg
Hydrocortison: 20 mg	Dexamethason: 0,75 mg
Prednison: 5 mg	Betamethason: 0,75 mg
Prednisolon: 5 mg	

Dexamethason không có hoạt tính chuyển hoá muối khoáng (không giữ Na^+ , nước), dùng thuận lợi cho các trường hợp như thiếu năng thận, tim, cao huyết áp.... Khi uống dễ được hấp thu, thời gian bán huỷ sinh học (ở huyết tương) khoảng 36 - 54 giờ. Vậy dexamethason có tác dụng kéo dài.

Với hoạt tính mạnh, kéo dài, không giữ muối - nước, dexamethason là một thuốc chống viêm, chống dị ứng dùng rộng rãi, ngoài ra có những chỉ định cần thiết khác của một glucocorticoid bán tổng hợp.

Dexamethason được dùng dưới dạng các ester acetat, isonicotinat, natri phosphat (hoặc phosphat), natri metasulfobenzoat (là 21 - natri m - sulpho benzoat), trong đó dexamethason acetat và dexamethason natri phosphat phổ biến hơn cả.

Cách dùng (liều tính ra dexamethason):

- Chống viêm, chống dị ứng, chẩn đoán hội chứng Cushing (dựa trên tác dụng "chặn" vỏ thượng thận), dùng đường uống (dạng alcol) viên nén (0,5; 0,75; 4; 5 mg/viên): 0,5 - 10 mg/24 giờ/lần hoặc chia vài lần.

- Các trường hợp bệnh không nặng hoặc không khẩn cấp dùng hỗn dịch tiêm.
- Các trường hợp bệnh nặng hoặc cần phải truyền giảm nhanh như u não, phù não, sốc dung dịch tiêm.
- Chứa hen phế quản (ester natri phosphat): Xịt vào họng và hít vào.
- Viêm mũi dị ứng hoặc các dạng viêm mũi: Phun dung dịch (0,04%; 0,1%...).
- Dung ngoài dạng kem, mỡ (0,1%).
- Dung dịch nhỏ mắt hoặc mỡ tra mắt (0,05 - 0,1%).

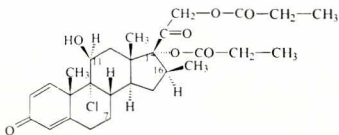
Ngoài ra: Dung uống hoặc IV để phòng chống nôn khi dùng hoá trị liệu ung thư.

Trong công thức trên: Nếu chuyển sang 16-epimer (16β -CH) ta có betamethason (biệt dược Coleston, Betacort...), tác dụng và sử dụng tương tự dexamethason.

BECLOMETHASON DIPROPIONAT

Biệt dược: Beclovent, Beconase, Vanceril.

Công thức:



ptl: 521,05.

Tên khoa học: 9-cloro -11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methyl-pregn-1,4-dien-3,20-dion-17, 21-dipropionat.

Về công thức: So với betamethason thì - F được thay thế bằng - Cl. So với prednisolon thì có thêm 9 - Cl, 16 β - CH₃. Chất này được bán tổng hợp từ hecogenin ở Anh năm 1962.

Tính chất:

Bột trắng hoặc trắng ngà, không mùi, rất khó tan trong nước, dễ tan trong cloroform, alcol, aceton.

Định tính:

- Dung phổ IR, dung TLC (định tính và thử tinh khiết).
- Phản ứng với H₂SO₄ đặc: Cho màu nâu đỏ; pha loãng màu nhạt đi và dung dịch vẫn trong.

Dinh lượng:

Bằng do màu, dựa vào phản ứng tạo hợp chất formazon (xem phần đại cương).

Công dụng:

Chế phẩm không dùng tác dụng toàn thân vì bị thủy phân nhanh và phá hủy nhanh ở gan, cũng không dùng tác dụng khu vực vì do thân mỡ cao, khuếch tán rất chậm, chỉ hấp thu và hầu như khu trú tác dụng tại chỗ. Tác dụng tại chỗ của β - clomethason dipropionat gấp 500 lần tác dụng tại chỗ của dexamethason.

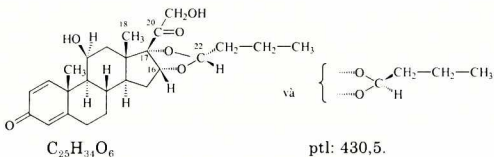
Chỉ định:

Chữa hen, viêm mũi và có dùng ngoài da, dưới dạng khí dung (hoặc bột hít), hỗn dịch, với liều 400 $\mu\text{g}/24$ giờ, thuốc mỡ 0,025%.

* Một đồng phân vị trí của beclomethason dipropionat có tác dụng chống viêm và do tính chất dược động học, chỉ dùng ngoài là *alclometason dipropionat*: với chất này, Cl ở 7 α - Cl, được dùng dạng thuốc mỡ hoặc kem 0,05%.

BUDESONID

Công thức:



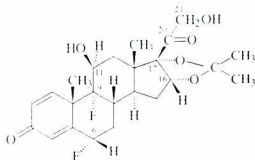
Tên khoa học: 16 α -17 α -butyridendioxy-11 β -21-dihydroxy-pregn-1,4-dien-3,20-dion.

- Do các nhóm OH ở 16, 17 được tạo vòng cetonid (tác dụng tại chỗ tăng) và được động học cơ bản tương tự beclomethason, budesonid được dùng với tác dụng tại chỗ để chữa hen, viêm mũi dị ứng, viêm ruột, viêm dị ứng ngoài da. Nói chung hiệu lực cao hơn beclomethason.
- Chữa hen: Dùng dạng khí dung: 200 $\mu\text{g}/\text{lần} \times 2$ lần/24 giờ, không quá 1,6 mg/24 giờ, hoặc dùng dạng bột hít.
- Điều trị viêm tắc thanh quản ở trẻ em (dùng dạng dung dịch qua máy khí dung).
- Phòng và điều trị viêm mũi, điều trị polyp ở mũi, dạng thuốc xịt.
- Viêm ruột: Như bệnh Crohn, viêm ruột nói chung: Uống dạng viên nhộng tan ở ruột: 9 mg/24 giờ; với viêm ruột kết có thể thực dụng dịch 0,002%.
- Chống viêm và các rối loạn dị ứng ngoài da: Dùng kem hoặc mỡ 0,025%.

FLUOCINOLON ACETONID

Biệt dược: Synalar, Flucinar, Derma - Smothe...

Công thức:



$C_{21}H_{30}F_2O_6$

ptl: 452,5.

Tên khoa học: 6α, 9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-isopropyliden dioxy pregn-1,4-dien-3, 20-dion.

Tính chất:

Bột tinh thể trắng hoặc hầu như trắng, thực tế không tan trong nước, ether dầu hoả nhẹ, tan trong alcol, acetone, cloroform.

Định tính:

- Dùng phổ IR, TLC (để định tính và thử tinh khiết).
- Phản ứng với thuốc thử sulfocromic: Đun 0,5 ml thuốc thử đến khi có khói trắng ở đáy ống nghiệm thì thành ống không bị "ướt" và không có chất lỏng như dầu bám vào, thêm 2 mg chế phẩm và làm như trên thì thành ống nghiệm bị "ướt" và khi đổ đi dung dịch khó chảy ra ngoài.
- Phổ hấp thụ UV: Đo từ dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,002% (w/v) trong ethanol có $\lambda_{max} = 239$ nm với A (1%, 1 cm) = 345 - 375.

Định lượng: Bằng đo màu ở sóng 485 nm (xem nguyên tắc ở phần đại cương).

Công dụng:

- Khi uống được hấp thu và chuyển hoá ở gan, còn 20% liều uống gây tác dụng toàn thân, chất chuyển hoá chính là 6β - hydroxy - flunisolid có tác dụng yếu; tác dụng toàn thân kém.
- Tác dụng tại chỗ của fluocinolon acetonid rất tốt do các OH ở 16 và 17 được acetonid hoá, đặc biệt khi dùng ngoài. Nồng độ trong các chế phẩm ở khoảng 0,0025% - 0,025%.
- Ngoài ra có thể dùng điều trị viêm tai, mũi dưới dạng dung dịch để rửa, phun, pha trong các dung môi hữu cơ thích hợp.

Để phối hợp với tác dụng chống vi khuẩn, thường phối hợp Synalar với neomycin sulfat, ví dụ: *Thuốc mỡ Synalar - N* gồm: 0,025% synalar; 0,5%

neomycin sulfat, bôi 2 - 3 lần/24 giờ trị các bệnh ngoài da: eczema, viêm da, mẩn ngứa, các bệnh viêm - dị ứng ngoài da khác, với bệnh vẩy nến thì tác dụng có hạn chế.

Ester 21 - acetat của fluocinolon acetonid là fluocinolid cũng được dùng ngoài dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem, nồng độ 0.05%.

3.8. Các mineralocorticoid

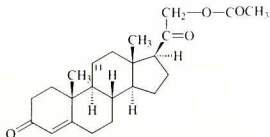
Tác dụng chính của các mineralocorticoid là tăng tái hấp thu Na^+ , tăng thải K^+ nên nồng độ cao các chất này sẽ dẫn đến: giữ Na^+ , giảm K^+ , kèm theo tăng thể dịch, nặng cân, tăng huyết áp và mất kiềm. Đó cũng là tác dụng phụ khi dùng điều trị thay thế khi thiếu năng hoặc suy thượng thận.

Hormon chính là aldosteron, desoxycorticosteron (D.O.C), aldosteron kém bền nay không dùng.

DESOXYCORTICOSTERON ACETAT (D.O.C.A)

Biệt dược: Deoxycorton (desoxycorton), Cortin.

Công thức:



ptl: 372,50.

Tên khoa học: 21 - hydroxy - pregn - 4 - en - 3,20 - dion acetat (hay 11-desoxycortico-steron acetat).

Reichstein và cộng sự bán tổng hợp năm 1938.

Tính chất:

Chế phẩm có dạng bột kết tinh trắng hoặc kem nhạt, thực tế không tan trong nước, tan trong alcol và dầu mỡ.

Định tính:

Phổ hấp thụ UV: Đo ở $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$, dùng các dung dịch chuẩn và thử có nồng độ 10 $\mu\text{g/ml}$ pha trong ethanol; độ hấp thụ không khác nhau quá 3%.

Định lượng:

Đo màu dựa vào phản ứng khử muối tetrazol nhưng dùng xanh tetrazolium nên đo ở bước sóng 525 nm.

Công dụng:

Là một hormon mineralocorticoid, tác dụng glucocorticoid không đáng kể, được dùng điều trị thiểu năng, suy vô thượng thận (bệnh Addison). Phối hợp với hydrocortison hoặc cortison, dạng dung dịch tiêm trong dầu 5 mg/ml:

- Liều (IM): 5 mg/lần $\times$ 3 lần/tuần.
- Dạng ester pivalat (trimethyl acetat) - 21, (biệt dược là Percorten) có tác dụng kéo dài, dùng dạng hỗn dịch tiêm 2,5%, tiêm 1 lần/4 tuần.

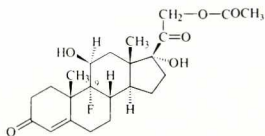
D.O.C.A còn được dùng dưới dạng viên nén, nhưng tác dụng kém hơn. Rất thận trọng khi phải dùng để cấp cứu và không dùng khi suy tim, suy thận, xơ gan, phù, cao huyết áp.

Thuốc bán tổng hợp của nhóm này là chất sau đây:

FLUDROCORTISON ACETAT

Biệt dược: Florinef.

Công thức:



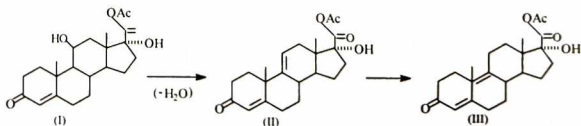
ptl: 422,5.

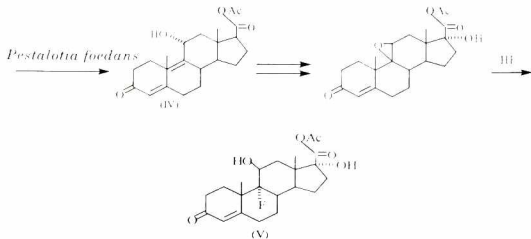
Tên khoa học: 9-fluoro-11 β ,17, 21-trihydroxy pregn-4-en-3,20-dion-21-acetat.

Chất này chính là ester acetat của 9-fluoro hydrocortison, do Fried và Sabo (Mỹ) bán tổng hợp 1954.

Điều chế:

Loại nước hydrocortison acetat (I) dễ được dẫn chất 4,9-dien (II), dùng *Pestalotia foedans* gắn được 11 α -hydroxy (IV), qua một số giai đoạn nữa gắn được 9 α -F và chuyển 11 α -OH $\rightarrow$ 11 β -OH (V):





Tính chất:

Chế phẩm có dạng tinh thể trắng, phân huỷ ở 260 - 262°C. Rất ít tan trong nước, tan trong cloroform, aceton; khó tan trong alcol.

Định tính:

- Dùng phổ IR hoặc TLC để định tính.
- Vô cơ hoá để thử F (theo hướng dẫn): Mẫu thử có màu đỏ đến vàng.
- $[\alpha]_D^{20} = +148 \div +156^\circ$ (C_{0,1}; dioxan).
- Tập liên quan: HPLC, dung dịch phân giải chứa chất chuẩn và hydrocortison acetat.

Định lượng:

Đo phổ UV từ dung dịch 0,001% (w/v) trong ethanol ở $\lambda = 238$ nm, tính kết quả theo A (1%, 1 cm) = 405.

Công dụng:

Khi gắn F vào 9 thì tác dụng chuyển hoá glucid và muối khoáng đều tăng nhưng không đều. Fludrocortison có tác dụng chuyển hoá glucid bằng 10 lần hydrocortison song tác dụng chuyển hoá muối khoáng bằng 100 lần hydrocortison.

So với aldosteron thì fludrocortison có tác dụng tương đương về chuyển hoá muối khoáng, gấp 5 lần về chuyển hoá glucid mà chuyển hoá glucid ở aldosteron rất yếu. Vậy tác dụng của fludrocortison tương tự aldosteron, thêm tác dụng chuyển hoá glucid yếu.

Thuốc dễ được hấp thu qua đường uống, thời gian bán huỷ sinh học khoảng 18 - 36 giờ, có thời gian tác dụng trung bình. Fludrocortison acetat được dùng phổ biến nhất trong nhóm mineralocorticoid để điều trị thiếu năng thượng thận, với ưu điểm tác dụng mạnh và dùng đường uống. Dùng phối hợp với hydrocortison hoặc cortison. Fludrocortison (dạng alcol) cũng được dùng.

- Thiếu năng vô thượng thận, suy vô thượng thận (như bệnh Addison): Uống (dạng viên nén): 0,05 – 0,30 mg/24 giờ.

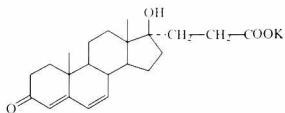
Ngoài ra:

- Điều trị trạng thái mất muối do tăng sinh thượng thận bẩm sinh, với liều 0,2 mg/24 giờ; hoặc huyết áp thấp (với liều tương tự).

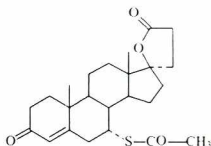
Là thành phần phối hợp trong các chế phẩm: kem, thuốc mỡ, gel, dung dịch để nhỏ (mắt, tai), với nồng độ 0,1% để điều trị các rối loạn ở da, mắt, tai.

3.9. Các chất kháng aldosteron

Các tác nhân hoặc các yếu tố bệnh lý làm tăng aldosteron quá mức bình thường sẽ gây phù, đặc biệt phù ở các cơ quan nội tạng (tim, gan, thận, phổi...) thì rất nguy hiểm. Đã tổng hợp được một số chất kháng aldosteron, có tác dụng lợi tiểu. Từ DHEA bán tổng hợp ra soludacton và aldacton, là các chất kháng aldosteron theo cơ chế cạnh tranh tại thụ thể của aldosteron:



Kali canrenoat
(Soludacton, Aldacton hoà tan)
dùng tiêm (IV)



Spironolacton
(Aldacton), dùng uống

Các chất này tác dụng muộn (sau 2 - 5 ngày mới thể hiện tác dụng tối đa) nên khi cần tác dụng sớm phải phối hợp với thuốc lợi tiểu khác. Không dùng khi suy thận nặng kèm theo kali huyết cao. Uống với liều tấn công 50 mg/lần × 4 lần/24 giờ, duy trì ở liều bằng 1/2. Tiêm (IV) 100 - 400 mg/24 giờ; chống phù dùng liều cao hơn (600 mg/24 giờ). Xem thêm ở phần thuốc lợi tiểu.

Ngoài ra: Phối hợp điều trị cao huyết áp, nhược cơ do giảm kali huyết, chẩn đoán và điều trị chứng tăng aldosteron nguyên phát.

4. Hormon tuyến yên

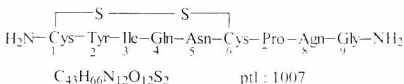
Tuyến yên là một tuyến rất quan trọng của cơ thể, nó kiểm soát hầu hết các tuyến nội tiết khác. Tuyến yên được chia làm 2 thùy: thùy trước và thùy sau. Thùy trước tuyến yên tạo ra 6 hormon chính là prolactin (PRL), hormon tăng trưởng (GH), hormon hướng vô thượng thận (ACTH), hormon hướng hoàng thể (LH), hormon kích thích buồng trứng (FSH) và hormon kích thích tuyến giáp (TSH). Thùy sau tuyến yên tiết ra oxytocin, vasopressin và một số hormon khác.

Sau đây sẽ trình bày một trong số các hormon chính của tuyến yên.

OXYTOCIN

Biết được: Pitocin; Syntocinon.

Công thức:



Oxytocin là một nonapeptid vòng, được điều chế bằng phương pháp tổng hợp hoá học hoặc phân lập từ thủy sau tuyến yên của súc vật khỏe mạnh.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, dễ hút ẩm; rất dễ tan trong nước, trong acid acetic loãng và ethanol. Để định tính và định lượng oxytocin, dùng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao với detector UV ở 220 nm.

Công dụng:

Như tên gọi, oxytocin có tác dụng trợ đẻ "oxytotic". Oxytocin có tác dụng kích thích cơ trơn tử cung và tuyến vú; có tác dụng làm giãn cơ trơn thành mạch máu khi dùng liều cao.

Chỉ định dùng để thúc đẻ; gây sảy thai; điều trị chảy máu sau khi sinh.

Dạng thuốc tiêm 10 đơn vị/ml. Ngoài ra, do có tác dụng kích thích cơ trơn tuyến vú giúp cho việc tiết sữa được dễ dàng (không có tác dụng tạo sữa) nên còn được dùng để phun vào một hoặc hai lỗ mũi trước khi cho bú. Dạng dung dịch bơm vào mũi 40 đơn vị/ml. 1 mg oxytocin tương đương 600 đơn vị quốc tế.

5. HORMON TUYẾN GIÁP VÀ CÁC THUỐC KHÁNG GIÁP TRẠNG

5.1. Hormon tuyến giáp

Tuyến giáp nằm ở cổ, trước khí quản, gồm hai thùy nối với nhau qua eo giáp trạng. Tuyến giáp nặng trung bình từ 12 đến 20 g.

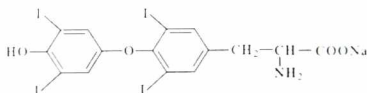
Tuyến giáp tiết ra hai hormon chính là thyroxin (T4) hay còn gọi là levothyroxin (trong phân tử gắn 4 nguyên tử iod) và triiodothyronin (T3) còn gọi là liothyronin (trong phân tử gắn 3 nguyên tử iod). Do cấu trúc hoá học giống nhau nên tính chất lý hoá học giống nhau. Về tác dụng, liothyronin tác dụng nhanh hơn, hấp thu qua đường tiêu hoá tốt hơn và hoạt lực mạnh hơn levothyroxin.

NATRI LEVOTHYROXIN

Tên khác: Thyroxin; T4

Biệt dược: Eltroxin; Levo-T; Levotheroid; Levoxyl; Synthroid.

Công thức:



$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$

ptl: 799,0

Tên khoa học: Natri-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-di-iodophenoxy)3,5-diiodo-phenyl] propanoat.

Levothyroxin được chiết xuất từ tuyến giáp dưới dạng kết tinh vào năm 1915 bởi Kendall và về sau, Harington cùng Barger đã tổng hợp được.

Hiện nay, levothyroxin được điều chế bằng phương pháp tổng hợp hoá học.

Tính chất:

Lý tính:

Bột hầu như trắng hoặc vàng hơi nâu hoặc bột kết tinh nhỏ, không mùi, không vị, khó tan trong nước và ethanol, thực tế không tan trong ether. Natri levothyroxin tan trong dung dịch loãng của các hydroxyd kim loại kiềm.

Góc quay cực riêng: -5° đến -6° (dung dịch 30 mg/ml trong dung dịch ethanol-NaOH 1N (2:1)).

Hoá tính:

Hoá tính của levothyroxin là hoá tính của một α -amino acid; hoá tính của hợp chất iod hữu cơ; hoá tính của nhóm -OH phenol và hoá tính của nhân thơm.

- Cho chế phẩm vào nước, lắ, không tan. Thêm dung dịch natri hydroxyd loãng, lắ, tan hoàn toàn.
- Cho chế phẩm vào chén sứ, thêm acid sulfuric rồi đun nhẹ, hơi màu tím bốc lên.
- Chế phẩm sau khi vô cơ hoá cho phản ứng đặc trưng của ion natri.
- Tác dụng với thuốc thử ninhydrin tạo màu tím.

Định lượng:

Bằng phương pháp đo phổ hấp thụ tử ngoại trực tiếp hoặc sau khi tách bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Các chế phẩm levothyroxin phải bảo quản tránh ánh sáng.

Công dụng:

Chỉ định dùng để điều trị thiếu năng tuyến giáp. Ngoài ra, levothyroxin còn được dùng để phòng và điều trị bướu giáp, phòng và điều trị carcinom tuyến giáp.

Dạng bào chế: Viên nén, dung dịch tiêm hoặc bột pha tiêm.

5.2. Các thuốc kháng giáp trạng

Bệnh ưu năng tuyến giáp, nghĩa là khi tuyến giáp tiết quá nhiều hormon của nó thường phải phẫu thuật. Trước khi phẫu thuật, người ta dùng các thuốc kháng giáp trạng. Các thuốc này thuộc dẫn chất đồng vòng của thioure như dẫn chất 2-thioimidazol và các dẫn chất 2-thiouracil. Cơ chế tác dụng của các hợp chất này giống nhau, cụ thể, chúng ngăn cản việc gắn iod vào các chất tiền thân để tạo ra levothyroxin hoặc liothyronin.

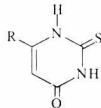
Cấu trúc hoá học chung của chúng như sau:



Thiourea



2 - thioimidazol

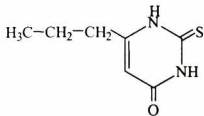


2 - thiouracil

PROPYLTHIOURACIL

Biệt dược: Propyl-Thiracyl.

Công thức:



$C_7H_{10}N_2OS$

ptl: 170,2

Tên khoa học: 2,3-dihydro-6-propyl-2-thioxopyrimidin-4-(1H)-on

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh hoặc tinh thể trắng hoặc hầu như trắng, vị đắng, rất khó tan trong nước, khó tan trong ether; hơi tan trong ethanol; tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm. Điểm chảy 217°C đến 221°C.

Hoà tính:

Hoà tính của propylthiouracil là tính acid, hấp thụ bức xạ tử ngoại.

Để xác định lưu huỳnh trong chế phẩm, đem vô cơ hoá bằng nước brom và đun sôi rồi xác định ion sulfat tạo thành.

- Chế phẩm khó tan trong nước, thêm dung dịch natri hydroxyd loãng, tạo thành dung dịch.
- Định lượng bằng phương pháp đo kiềm, dung môi là nước, chỉ thị do điện thế.
- Định tính bằng sắc ký lớp mỏng, chất hấp phụ silicagel GF₂₅₄ hoặc bằng so sánh phổ hồng ngoại với chất chuẩn.

Dưới dạng muối với kim loại kiềm, chế phẩm tạo tủa hoặc màu với các ion kim loại nặng hoặc kim loại màu.

Công dụng:

Chỉ định dùng để điều trị ưu năng tuyến giáp. Do phân bố vào sữa mẹ và vào nhau thai kém hơn methimazol nên thuận tiện dùng đối với phụ nữ có thai và phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Dạng bào chế: Viên nén 50 mg; 100 mg.

6. HORMON TUYẾN TUY VÀ CÁC THUỐC TỔNG HỢP ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

6.1. Hormon tuyến tụy

Tuyến tụy có những đám tế bào đặc biệt gọi là đảo tụy. Giữa đảo là các tế bào β tiết ra insulin có tác dụng hạ đường huyết; xung quanh là các tế bào α tiết ra glucagon có tác dụng làm tăng đường huyết.

INSULIN

Lần đầu tiên, insulin được chiết tách thành công từ tuyến tụy của chó vào năm 1922 bởi Banting và Best. Năm 1951, Sanger và cộng sự đã xác định được cấu trúc hoá học của insulin và năm 1963, insulin đã được tổng hợp toàn phần. Năm 1972, cấu trúc không gian 3 chiều của insulin đã được xác định bởi Hodg-kin cùng cộng sự bằng phân tích tia X của các đơn tinh thể.

Insulin được tổng hợp ở các tế bào β của tuyến tụy từ *preproinsulin*, một polypeptid mạch đơn gồm 110 acid amin. Sau đó, nó bị tách mất 24 acid amin cuối cùng để tạo thành *proinsulin*. Lúc đó, phân tử cuộn lại và tạo thành ba cầu nối disulfid. Dưới tác dụng của enzym endopeptidase, *proinsulin* biến thành *insulin* chứa 51 acid amin, sắp xếp thành hai chuỗi A và B; trong chuỗi B có một cầu nối disulfid nội chuỗi; giữa hai chuỗi, có hai cầu nối disulfid; phân tử lượng khoảng 5800.

Insulin được điều chế bằng cách phân lập từ tuyến tụy của lợn, bò. Muốn điều chế insulin người, bản tổng hợp từ insulin lợn hoặc bằng công nghệ tái tổ hợp ADN.

Tính chất:

Bột trắng hoặc hầu như trắng, thực tế không tan trong nước, trong ethanol và ether. Insulin tan trong các acid vô cơ loãng và trong các dung dịch loãng của các hydroxyd kim loại kiềm với sự phân huỷ.

Định tính và định lượng:

Bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao với detector UV ở 214 nm.

Công dụng:

- Insulin có tác dụng điều hoà sự dự trữ và chuyển hoá của hydrat carbon, protein và các chất béo. Tác dụng này chủ yếu xảy ra ở gan, ở các cơ và các tổ chức béo.
- Insulin làm tăng việc sử dụng các chất béo, protein và hydrat carbon ở các mô, kích thích việc tổng hợp protein và các acid béo tự do, ức chế việc giải phóng các acid béo tự do ra khỏi các mô mỡ.
- Insulin làm tăng việc vận chuyển glucose hoạt động vào cơ và màng tế bào chất béo; làm tăng việc biến glucose và acid béo tự do trong tế bào thành các dạng dự trữ thích hợp (glycogen và triglycerid tương ứng).
- Ở gan, insulin làm tăng việc biến đổi glucose ở gan thành glycogen và làm giảm sự cung cấp glucose từ gan.

Chỉ định:

Điều trị bệnh đái tháo đường và các biến chứng của nó như đái tháo đường typ 1, đái tháo đường typ 2 (khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả) và điều trị đái tháo đường khi phụ nữ mang thai.

Dạng bào chế: Thuốc tiêm, hàm lượng 100 đơn vị hoặc 500 đơn vị/ml.

6.2. Các thuốc tổng hợp điều trị bệnh đái tháo đường

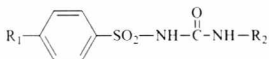
Thuốc tổng hợp chống tăng đường huyết hoặc thuốc làm hạ đường huyết có tác dụng tốt trong điều trị bệnh đái tháo đường typ 2. Theo cơ chế tác dụng, có thể chia các thuốc này thành 4 nhóm:

- Thuốc làm tăng tiết insulin: Các sulfonylure.
- Thuốc làm giảm việc tạo thành glucose và làm tăng độ nhạy cảm của insulin trên thụ thể: Các biguamid như metformin.
- Thuốc làm giảm kháng insulin: Các thiazolidindion như Rosiglitazon, Pioglitazon.
- Thuốc làm giảm sự tạo thành và hấp thu glucose: Các chất ức chế α -glucosidase như Acarbose, Miglitol.

6.2.1. Các sulfonylure

Năm 1942, Janbon và đồng nghiệp phát hiện ra rằng, một số sulfonamid có tác dụng hạ đường huyết. Khám phá này dẫn đến việc đưa 1-butyl-3-sulfonylure (carbutamid) vào điều trị bệnh đái tháo đường. Về sau, do tác dụng có hại lên tủy xương nên hợp chất này không được dùng nữa. Năm 1950, chất đầu tiên được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh đái tháo đường là tolbutamid, và từ đó, 20 hợp chất thuộc nhóm này được đưa vào sử dụng trong điều trị.

Tất cả các hợp chất này đều là dẫn chất sulfonylure, khác nhau ở vị trí R_1 và R_2 . Cấu trúc hoá học chung của chúng như sau:



Với cấu trúc hoá học trên, hoá tính của các sulfonylure là hoá tính của nhân benzen (hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại); hoá tính của nhóm chức sulfonylure (tính acid yếu, dễ bị thủy phân trong môi trường kiềm giải phóng amoniac, acid hoá giải phóng khí CO_2). Các hoá tính này được dùng trong kiểm nghiệm, pha chế các sulfonylure.

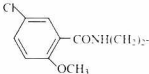
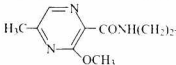
Nhóm thế R_2 có tính thân dầu. Tác dụng tối đa đạt được khi mạch thẳng R_2 có từ 3 đến 6 carbon như clorpropamid, tolbutamid và axetohexamid. Nếu R_2 là vòng thơm thì thường tạo hợp chất độc. Nhóm thế R_1 nói chung ảnh hưởng tới thời gian tác dụng. Ví dụ, tolbutamid bị chuyển hoá rất nhanh thành hợp chất mất hoạt tính, còn clorpropamid chuyển hoá chậm hơn nên tác dụng lâu hơn.

Do có tính acid yếu nên các hợp chất nhóm này liên kết mạnh với protein trong máu. Vì vậy, khi dùng đồng thời với các thuốc khác, chúng có thể đẩy các thuốc đó ra khỏi chỗ liên kết protein, có khi gây tác dụng không mong muốn. Ví dụ, khi dùng tolbutamid đồng thời cùng dicumarol, có thể gây chảy máu.

Các sulfonylure được chia làm 2 thế hệ, thế hệ 2 tác dụng mạnh và thường lâu hơn thuốc thế hệ 1.

Sau đây là công thức cấu tạo của một số hợp chất (bảng 2.3).

Bảng 2.3. Công thức cấu tạo của một số sulfonylure điều trị đái tháo đường

Thế hệ 1	R ₁	R ₂
Tolbutamid	H ₃ C—	—C ₄ H ₉
Clopropamid	Cl—	—C ₃ H ₇
Tolazamid	H ₃ C—	
Acetohexamid	H ₃ COO—	
Thế hệ 2		
Glyburid, Glibenclamid		
Glipizid		
Gliclazid	H ₃ C—	

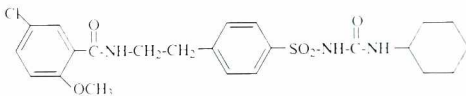
Các sulfonylure có tác dụng kích thích giải phóng insulin từ các tế bào β của đảo tụy còn hoạt động; nghĩa là, các hợp chất này có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường cho những bệnh nhân mà tuyến tụy còn khả năng tạo ra insulin. Khi điều trị lâu ngày, việc tạo insulin không tăng mà quay trở lại mức ban đầu như khi chưa điều trị, nhưng tác dụng của insulin vẫn tăng. Điều này được giải thích rằng, đó là do cơ chế ngoài tụy, nó làm tăng độ nhạy cảm của các mô đích như gan, cơ và mô mỡ cũng như các tế bào khác như các bạch cầu đơn nhân to, các hồng cầu. Kết quả, làm giảm việc biến glycogen thành glucose ở gan và làm tăng tạo glycogen mới.

GLIBENCLAMID

Tên khác: Glyburid

Biệt dược: DiaBeta; Novo-glyburid.

Công thức:



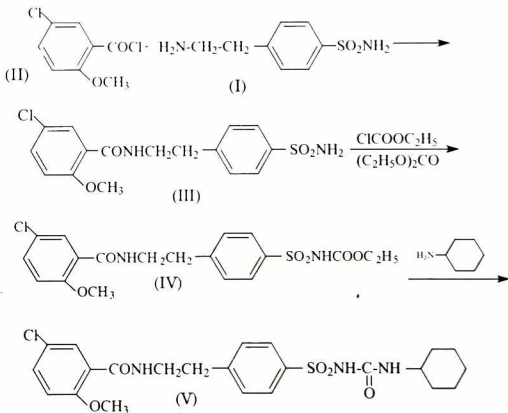
$C_{25}H_{29}ClN_3O_5S$

ptl: 494.01

Tên khoa học: 1 - [4 - [2 - (5 - cloro - 2 - methoxybenzamido) ethyl] benzensulfonyl] - 3 - cyclohexylure.

Điều chế:

Cho 4-(β-aminoethyl) benzen sulfonamid (I) tác dụng với 3-cloro-6-methoxybenzoyl clorid (II) tạo acylaminoethylbenzensulfonamid (III). Cho (III) tác dụng với diethylcarbonat hoặc ethyl cloroformat tạo (IV). Cho (IV) tác dụng với cyclohexylamin tạo glibenclamid (V).



Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, thực tế không tan trong nước, hơi tan trong dicloromethan, khó tan trong methanol và ethanol; thực tế không tan trong ether; tan trong các dung dịch kiềm loãng. Nóng chảy khoảng 169°C đến 174°C.

Hoá tính:

Hoá tính của glibenclamid là hoá tính chung của các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường thuộc dẫn chất sulfonylure. Glibenclamid có pKa 5,3.

Dung dịch chế phẩm 0,1 mg/ml trong methanol đã acid hoá bằng acid hydrocloric có cực đại hấp thụ ở 275 và 300 nm với độ hấp thụ riêng lần lượt là 27-33 và 61-65.

Định lượng:

Bằng phương pháp đo kiểm, dung môi là ethanol, chỉ thị phenolphthalein. Trong phép định lượng này, 1 phân tử glibenclamid phản ứng với 1 phân tử NaOH.

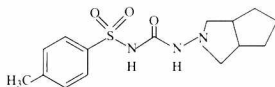
Công dụng: Dùng để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2.

Dạng bào chế: Viên nén với hàm lượng từ 1,25 mg đến 5 mg.

GLICLAZID

Biệt dược: Diamicon

Công thức:



Tên khoa học: 1-(azabicyclo[3,3,0] oct-3-yl)-3-p-tolylsulfonylure.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong dicloromethan, hơi tan trong acetone; khó tan trong ethanol.

Hoá tính:

Là hoá tính chung của các sulfonylure có tác dụng chống đái tháo đường. Gliclazid có pKa 5,98; nghĩa là có tính acid yếu, song lại có tính base khá mạnh của nhân azabicyclo [3,3,0] oct-3-yl. Vì vậy, thường định lượng gliclazid bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan (dung môi acid acetic khan, chất chuẩn acid perchloric, chỉ thị đo điện thế) và 1 phân tử acid perchloric phản ứng với một phân tử gliclazid.

Công dụng:

Chỉ định điều trị bệnh đái tháo đường typ 2. Liều thường dùng cho người lớn 160 mg/lần; ngày 2 lần.

Dạng bào chế: Viên nén 80 mg.

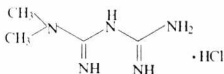
6.2.2. Các biguanid

Thời trung cổ, ở châu Âu, người ta đã dùng cây *Galera officinalis* để điều trị bệnh đái tháo đường. Đầu thế kỷ 20, các nhà khoa học đã xác định được hoạt chất trong cây có tác dụng đó là guanadin. Tuy có tính chất làm hạ đường huyết, nhưng quá độc nên guanadin không được dùng trong điều trị. Một thời gian ngắn sau khi đưa các sulfonylure vào điều trị, một biguanid đầu tiên là phenformin được dùng trong lâm sàng. Phenformin gây nhiễm acid lactic nên ngày nay không được dùng nữa. Metformin, một biguanid khác có tác dụng tốt, ít tác dụng phụ được sử dụng rộng rãi hiện nay.

METFORMIN

Biệt dược: Apo-Metformin; Glucophage; Glycon; Novo-Metformin.

Công thức:



Tên khoa học: 1,1-dimethylbiguanid hydroclorid.

Tính chất:

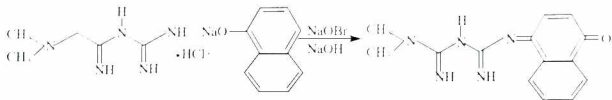
Lý tính:

Tinh thể trắng, dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol, thực tế không tan trong aceton và dicloromethan. Điểm chảy từ 222°C đến 226°C.

Hoá tính:

Hoá tính của metformin là hoá tính của nhóm biguanid, của acid hydrocloric kết hợp.

- Đun chế phẩm với dung dịch natri hydroxyd, hơi bốc lên làm xanh giấy quỳ đỏ.
- Định tính ion clorid bằng thuốc thử bạc nitrat. Có thể định lượng metformin hydroclorid bằng phương pháp đo kiềm.
- Tác dụng với dung dịch α -naphtol trong kiềm và natri hypobromid tạo màu hồng.



Định lượng:

Bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi là hỗn hợp acid formic và anhydrid acetic, chỉ thị đo điện thế. Trong phương pháp định lượng này, 1 phân tử metformin phản ứng với 2 phân tử acid percloric.

Ngoài ra, có thể định tính metformin bằng phương pháp đo phổ hồng ngoại so với phổ chất chuẩn hoặc bằng sắc ký lớp mỏng, phát hiện bằng phun hỗn hợp natri nitroprusid và kali fericyanid.

Công dụng:

Metformin không có tác dụng kích thích tế bào β tiết insulin. Metformin có tác dụng làm tăng độ nhạy cảm của insulin ở receptor và những chỗ liên kết sau receptor, làm tăng sự tiếp nhận và sử dụng glucose ngoại vi; có tác dụng giảm tạo ra glucose và làm tăng sự dự trữ glycogen ở gan; làm giảm sự hấp thu glucose qua ruột. Với liều điều trị, metformin không gây giảm đường huyết ở người bị cũng như người không bị bệnh đái tháo đường.

Metformin có tác dụng ức chế cạnh tranh với phức yếu tố nội-vitamin B_{12} trên receptor của nó nên có thể gây thiếu máu.

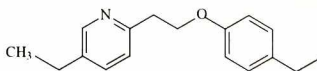
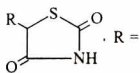
Chỉ định:

Dùng để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2; có thể kết hợp với các sulfonylure hoặc insulin nếu dùng một mình không đạt kết quả.

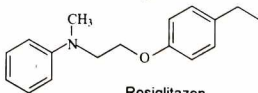
Dạng viên nén 500 mg; 850 mg.

6.2.3. Các thiazolidindion

Đây là một nhóm thuốc mới có tác dụng chống tăng đường huyết. Trong nhóm này, hiện có 2 chất được dùng trong điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 là pioglitazon và rosiglitazon. Cấu trúc hoá học của chúng như sau:



Pioglitazon

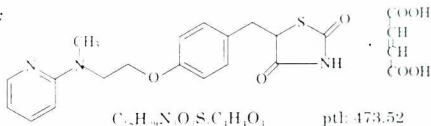


Rosiglitazon

ROSIGLITAZON MALEAT

Biệt dược: Avandia.

Công thức:



Tên khoa học: 5-[[[4(2-methyl-2-pyridinylamino) ethoxy] phenyl] methyl]-2,4-thiazolidindion 2-butendioat (1:1).

Tính chất:

Bột trắng hoặc hầu như trắng, nóng chảy ở 122°C đến 123°C; pKa 6,8 và 6,1. Rosiglitazon dễ tan trong ethanol, trong dung dịch đậm pH 2,3 trong nước; pH tăng, độ tan giảm.

Công dụng:

Rosiglitazon có tác dụng làm giảm sự kháng insulin ở các tổ chức ngoại vi và ở gan; nghĩa là nó chỉ có tác dụng hạ đường huyết khi có mặt insulin.

Dùng một mình hoặc phối hợp với các thuốc khác (sulfonylure; metformin) để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2.

Dạng dùng: Viên nén 2 mg; 4 mg; 8 mg.

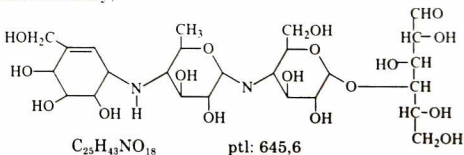
6.2.4. Các chất ức chế α -glucosidase

Trong nhóm này có 2 chất hay được dùng trong điều trị bệnh đái tháo đường là acarbose và miglitol. Cơ chế tác dụng chung là ức chế thuận nghịch các enzym α -glucosidase ở ruột non nên làm giảm việc tạo thành glucose, giảm hấp thu glucose vào máu.

ACARBOSE

Biệt dược: Precose. Glucobay.

Công thức:



Tên khoa học: O-4,6-dideoxy-4-[[4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-cyclohexen-1-yl]amino] - α - D - glucopyranosyl - (1 $\rightarrow$ 4)O - α - D - glucopyranosyl (1 $\rightarrow$ 4)-D-glucose.

Điều chế:

Acarbose là một oligosaccarid được điều chế bằng quá trình lên men của vi khuẩn *Actinoplanes utahensis*.

Tính chất:

Bột trắng hoặc hầu như trắng, tan trong nước; pKa 5.1.

Công dụng:

Acarbose có tác dụng ức chế cạnh tranh thuận nghịch với α -amylase của tuyến tụy và các α -glucosid hydrolase màng ruột. Các enzym này tham gia thủy phân tinh bột thành các oligosaccarid trong lòng ruột non và thủy phân oligosaccarid, trisaccarid và disaccarid thành glucose và các monosaccarid khác ở rìa bàn chải (brush border) ruột non. Vì vậy, acarbose có tác dụng làm giảm nồng độ glucose trong máu sau khi ăn đối với bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2. Acarbose không gây tăng tiết insulin, không gây giảm đường huyết.

Để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2, uống 25 mg, ngày 3 lần trước mỗi bữa ăn chính. Sau 4-8 tuần, có thể điều chỉnh liều.

Khi kết hợp với sulfonylure hoặc insulin, nếu bị giảm đường huyết, không dùng saccharose mà phải dùng glucose. Trong trường hợp giảm đường huyết nặng, phải truyền tĩnh mạch glucose hoặc glucagon.

Dạng bào chế: Viên nén 25; 50 và 100 mg.

THUỐC SÁT TRÙNG, TẮY UẾ, SULFAMID KHÁNG KHUẨN, CÁC QUINOLON

MỤC TIÊU

1. Với thuốc sát trùng: Vẽ được công thức cấu tạo của hoạt chất; trình bày thành phần, tính chất, kiểm nghiệm, tác dụng và sử dụng chế phẩm.
2. Với sulfamid kháng khuẩn: Vẽ được công thức và nêu tính chất chung dùng trong kiểm nghiệm, vẽ công thức, nêu thành phần, tác dụng và công dụng của các chế phẩm, đặc biệt là Co-trimoxazol.
3. Với quinolon: Trình bày được công thức cấu tạo chung, mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng. Vẽ được công thức cấu tạo, các tính chất lý hoá và kiểm nghiệm các chất đại diện.

1. THUỐC SÁT TRÙNG TẮY UẾ

- Các thuốc này diệt vi khuẩn khi tiếp xúc, chỉ dùng ngoài.
- Cơ chế tác dụng tùy theo từng nhóm chất, điểm chung là phổ tác dụng rộng và liên tục.

Phân loại: Theo cấu trúc hoá học, cũng phù hợp với tính chất tác dụng, các thuốc sát trùng, tẩy uế có thể phân thành 6 nhóm:

- Các chất oxy hoá (như các chất giải phóng ra O_2 ; I_2 ; Cl_2 ...).
- Các alcol, phenol, aldehyd và các dẫn chất của chúng.
- Hợp chất kim loại nặng.
- Các phẩm màu.
- Nitrofurazon và dẫn chất.
- Các chất hoạt diện cationic.

Sau đây sẽ trình bày hai nhóm quan trọng.

1.1. Các chất oxy hóa

DUNG DỊCH HYDROPEROXYD

Tên khác: Nước oxy già.

Là dung dịch của hydroperoxyd (H_2O_2 hay $H-O-O-H$) trong nước.

Hydroperoxyd nguyên chất có dạng lỏng, sánh, không màu, nặng hơn nước ($d = 1,45$). Kết tinh ở $-0,89^\circ C$. Tan trong nước, alcol, ether. Trong thực tế chỉ gặp nước oxy già.

Nồng độ nước oxy già được biểu thị theo nồng độ phần trăm (%) hay nồng độ thể tích (V), đó là thể tích oxy giải phóng ra khi một thể tích nước oxy già bị phân huỷ hết do ở điều kiện tiêu chuẩn. Trên thị trường có hai loại:

- Tinh khiết phân tích: Nước oxy già 60% (w/v), ứng với nồng độ thể tích là 200 V; khối lượng riêng $D = 1,18$ g/ml.
- Nước oxy già đậm đặc: Thông dụng là loại 30% (w/v), ứng với nồng độ thể tích là 100 V, khối lượng riêng $D \approx 1,10$ g/ml.

Khi sử dụng pha loãng nước oxy già đậm đặc thành dung dịch nước oxy già có nồng độ 6% (w/v), ứng với 20 V. Nước oxy già loãng có nồng độ 3%, ứng với 10 V.

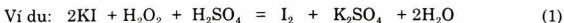
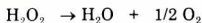
Tính chất:

Lý tính:

Nước oxy già không bền do H_2O_2 dễ phân huỷ giải phóng O_2 làm giảm nồng độ H_2O_2 . Nồng độ càng cao thì sự phân huỷ càng nhanh. Các tác nhân làm tăng quá trình phân huỷ là: Nhiệt độ cao, ánh sáng, chất kiềm, chất khử, sự va chạm cơ học. Nước oxy già đậm đặc phá huỷ cellulose (làm mục giấy, vải...), ăn da. Nước oxy già loãng (được dụng 3%) có thể nấm được, vị tanh kim loại. Ở mọi nồng độ, nước oxy già đều trong suốt, không màu.

Hoá tính:

- Tính oxy hoá do giải phóng oxy:

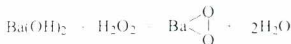


Trước chất oxy hoá mạnh hơn, H_2O_2 lại thể hiện tính khử do $2H - 2e = 2H^+$ (cứ 1 H_2O_2 cho $2e^-$). Ví dụ phản ứng làm mất màu thuốc tím:



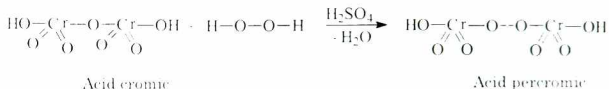
Phản ứng này dùng để định lượng và định tính nước oxy già.

- Tính acid yếu: H_2O_2 là acid do H có thể chuyển thành H^+ hoặc H linh động có thể được thay thế. Phản ứng với base:



Có thể coi các peroxyd kim loại là muối của H_2O_2 .

- Thể bằng một gốc acid, ví dụ phản ứng Barreswill dùng định tính H_2O_2 :



Trong môi trường ether acid percromic có màu xanh bền.

Thử tinh khiết: Dạng thương phẩm (30%) thử một số tiêu chuẩn sau:

- Độ acid: Dùng NaOH 0.1M với chỉ thị đỏ methyl.
- Giới hạn các chất hữu cơ: Thường là các chất thêm vào sản phẩm để ổn định. Tiến hành bằng cách chiết bằng cloroform, bay hơi dịch chiết ở 25°C dưới áp lực giảm. Làm khô cần thu được trong bình hút ẩm rồi cân.
- Thử chất không bay hơi.

Định lượng:

Bằng phép đo permanganat trong môi trường H_2SO_4 loãng, có thể định lượng bằng phép đo iod (theo phương trình trên).

Công dụng:

Tác dụng sát trùng do giải phóng oxy, oxy hoá các enzym của vi khuẩn; kìm hãm vi khuẩn yếm khí do nồng độ oxy cao. Oxy sinh ra ở thể khí có tác dụng phá vỡ sự đông kết các cặn máu, mù ở vết thương, giúp gỡ băng gạc rửa vết thương dễ dàng. Ngược lại, các *catalase* (enzym) trong máu mù xúc tác cho H_2O_2 phân huỷ nhanh hơn, khi dùng không để lại chất phụ vì nước không ảnh hưởng.

Chỉ định:

Sát trùng tai, răng, miệng, súc miệng khi tưa lưỡi, rửa-băng vết thương (khi dùng cho vết thương cần trung tính bằng Na_2CO_3), làm trắng răng, sần và cặn máu nhẹ (chảy máu nhẹ ở chân răng).

Dạng dùng:

Nước oxy già 3% (tương đương 10 V), gọi là nước oxy già được dùng. Trong thực phẩm dùng làm chất bảo quản tạm thời; trong công nghiệp dùng để tẩy trắng vật liệu, vải, sợi...

Bảo quản: Dùng trong bình nhựa, nút kín, để chỗ mát, tránh ánh sáng.

Chú ý: OH⁻ làm tăng phân huỷ và H⁺ làm giảm phân huỷ H₂O₂. Thường dùng các acid boric hoặc acid phosphoric (tỷ lệ 0,3%) để ổn định. Cũng có thể dùng các chất hữu cơ như acetanilid (0,15%), veronal (0,1%) cho mục đích này. Trên nhãn phải ghi tên và hàm lượng chất bảo quản sử dụng. Nếu không có chất bảo quản thì phải để ở dưới 15°C. Bảo quản bằng B đối với nước oxy già đậm đặc.

IOD

I₂

ptl : 253,80

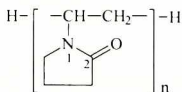
Khi dùng ngoài, iod có tác dụng sát trùng do oxy hoá enzym của vi khuẩn, gắn vào protein và làm biến tính. Iod cũng có tác dụng diệt nấm, đặc biệt với các chủng *Trichophyton gypseum*, *Candida albicans*, nấm gây bệnh hắc lao.

Cồn iod 2,5% và 5%: Dùng ngoài để sát trùng ngoài da, vết thương nông và hẹp, vết mổ, mụn nhọt, chỗ tiêm. Chữa hắc lao và một số bệnh nấm ngoài da khác, dùng cồn iod hoặc dùng phối hợp với acid salicylic và acid benzoic làm các dạng thuốc trị nấm, ví dụ BSI, viết tắt của 3 thành phần: Iod, acid benzoic và acid salicylic. Nhược điểm của cồn iod là gây xót, thời gian tác dụng ngắn.

Dung dịch povidon- iod 1%:

Povidon là một sản phẩm

polymer, có cấu tạo:



(C₆H₉NO)_n ptl: (111,10)_n.

Tên khoa học: Poly[1 - (2 - oxo - 1 - pyrrolidinyl)] ethylen

Là một polymer mạch thẳng của 1 - vinylpyrrolidin - 2 - on. Dạng bột màu trắng hoặc trắng ngà, hấp nước, dễ tan trong cồn, tan ít trong aceton, không tan trong ether. Có các loại povidon khác nhau ở cơ số n, được đánh giá bằng độ nhớt K của dung dịch (thường dùng loại K ≤ 15).

Povidon - iodinat là phức chất của iod và povidon, trong đó iod chiếm 9,0-12,0%, tạo thành khi cho tác dụng iod với povidon. Dung dịch povidon - iod điều chế từ các nguyên liệu iod, povidon và nước hoặc hoà tan bột povidon-iodinat có sẵn vào nước, thường dùng dung dịch có hàm lượng iod 1% (w/v).

Tính chất:

Dung dịch có màu nâu sẫm, mùi iod, nhớt và sánh.

- Thu với dung dịch tinh bột, có màu xanh
- Độ ổn định: Lấy khoảng 10 ml dung dịch povidon - iod vào một cốc nhỏ, đặt miệng cốc bằng mảnh giấy thấm hồ tinh bột. Trong vòng 60 giây giấy không được có màu xanh.
- Xác định phần povidon như sau: Loại hết iod bằng $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0.1N; sau đó:
 - Cho tác dụng với $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ trong môi trường HCl sẽ có tủa đỏ.
 - Cho tác dụng với dung dịch amonicobalthiocyanat (TT) đã acid hoá bằng HCl 5M, có tủa màu xanh.
- Về độ tinh khiết: Thử giới hạn iodid (I⁻) ($\leq 0.6\%$), dùng phép đo bạc.

Định lượng:

Trực tiếp bằng thiosulfat natri, xác định điểm kết thúc bằng điện thế kế.

Công dụng:

Dùng thay cồn iod với các ưu điểm: Không gây xót, giữ được lâu do sánh nhớt, giải phóng iod từ từ nên tác dụng kéo dài và ổn định.

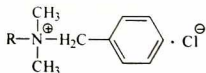
1.2. Các chất điện hoạt cationic

Các chất này là muối của một base amonium bậc 4, ion hoá cho cation có cấu tạo: Đầu thân nước ở $\equiv \text{N}^+$, đầu thân lipid là gốc hydrocarbon mạch dài. Các cation này được hấp phụ lên bề mặt của tế bào vi khuẩn, giống như cation lauryltriethyl amonium hấp phụ ở bề mặt phân cách hai tương dầu - nước, và tại đó gây rối loạn, phân tách các hệ enzym hoạt động ở thành và màng tế bào. Các chất này dễ tan trong nước, bền trong dung dịch, không nhuộm màu, không ăn mòn và có hoạt phổ rộng. Ngoài ra còn có tác dụng tiêu sừng, thẩm vào các mô tốt.

Chú ý: Các chất điện hoạt cationic mất tác dụng do xà phòng, các chất tẩy rửa anionic, cần rửa sạch trước khi dùng.

Dẫn chất DIMETHYLBENZYL AMONIUM CLORID

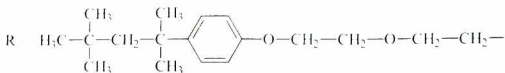
Công thức chung:



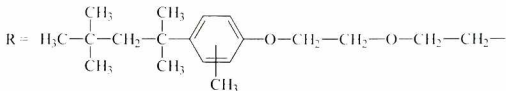
Gồm các chất:

- **Benzalkonium clorid** (viết tắt DMBA): $\text{R} = n\text{-C}_8\text{H}_{17}$ đến $n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$

- **Benzethonium clorid**



- **Methylbenzethonium clorid**



Tác dụng và sử dụng 3 chất giống nhau.

BENZALKONIUM CLORID

Là hỗn hợp các alkylbenzyltrimethyl amonium clorid, bắt đầu từ $\text{-C}_8\text{H}_{17}$, tiếp theo là các đồng đẳng cao hơn như ở phần công thức, trong đó các đồng đẳng có gốc R = $\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$, $\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$ và $\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$ chiếm tỷ lệ cao trong hỗn hợp.

Tính chất:

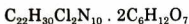
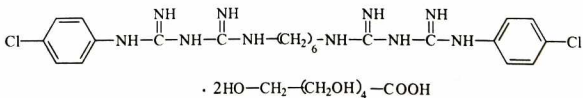
Dạng gel màu trắng. Tan trong nước, alcol và hầu hết các dung môi hữu cơ. Dung dịch nước không màu, hơi kiềm với giấy quì và dễ tạo bọt.

Công dụng:

Benzalkonium clorid có tác dụng tẩy rửa, nhũ hoá và giữ ướt; tác dụng sát trùng như nêu trên. Dùng sát trùng da, màng nhầy nồng độ 1/20.000 đến 1/750; để tươi nồng độ 1/40.000 đến 1/20.000; để bảo quản các dụng cụ phẫu thuật nồng độ 1/5.000 đến 1/750 có thêm 0,5% natri nitrat để bảo quản thuốc.

CLORHEXIDIN GLUCONAT

Công thức:



ptl : 897,77

Tên khoa học: 1,6-di (4'-clorophenyl diguanidino) hexan di D-gluconat

Điều chế:

Cất hồi lưu hỗn hợp gồm hexamethylen bis [dicyandiamid], $[\text{NCNHC}(\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_6]$ và p - cloroanilin hydroclorid trong 2 - ethoxyethanol, ở 130- 140°C trong 2 giờ. Trung hoà bằng acid D-gluconic.

Chế phẩm ở dạng dung dịch 5% hoặc 20%, không màu hoặc hơi vàng, rất dễ hoà lẫn nước, hoà lẫn với 5 thể tích alcol, 3 thể tích acetone.

Tính chất:

Clorhexidin gluconat không phải là muối amonium bậc 4, nhưng do tính kiềm mạnh của hai nhóm guanidin, ở pH gần pH sinh lý sẽ ion hoá và tồn tại ở dạng lưỡng cation (di-cations), có tính chất hoá học và tính diện hoạt giống các chất diện hoạt cationic, tác dụng kháng khuẩn theo cùng cơ chế.

Công dụng:

Hoạt phổ trải rộng trên cả hai gram vi khuẩn, trừ các chủng kháng alcol nhanh, bào tử nấm và virus. Không thấm qua da và màng nhầy nên không độc. Vết cặn lưu giữ trên bề mặt nơi bôi còn có tác dụng trong 1- 2 ngày. Hoạt tính không bị ảnh hưởng bởi dịch cơ thể, nhưng bị mất khi gặp các chất tẩy rửa anionic, các ion phức như phosphat, carbonat, silicat. Xà phòng không làm mất tác dụng.

Chỉ định:

Dùng phổ biến trong ngoại khoa. Dung dịch 4% để sát trùng da, lau chùi dụng cụ trước phẫu thuật (tốt hơn dung dịch povidon - iod hoặc hexacolorophen, có thể kém povidon - iod trên một vài chủng vi khuẩn gram âm).

Dung dịch 1% để chống nhiễm trùng di chuyển (erratic). Cũng được dùng rộng rãi để rửa vết thương, thấm vào băng gạc, điều trị bỏng, súc miệng, tắm cho trẻ sơ sinh và các công việc vệ sinh khác.

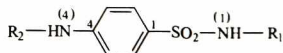
Dung dịch trong cồn tác dụng mạnh hơn dung dịch nước, chẳng hạn dung dịch 0,5% trong cồn có hiệu lực bằng dung dịch nước 4%.

Chú ý: Không sử dụng cho vết thương tích ở mắt, không để thuốc vào trong lỗ tai. Một số người có thể mẫn cảm thuốc sát trùng này.

2. SULFAMID KHÁNG KHUẨN

2.1. Cấu tạo chung

Các sulfamid kháng khuẩn là dẫn chất của p - aminobenzensulfonamid: (sulfonamid gọi tắt là sulfamid).



Trong đó thường gặp $\text{R}_2 = \text{H}$, và cũng chỉ khi R_2 là H thì sulfamid mới có hoạt tính kháng khuẩn. Khi $\text{R}_2 \neq \text{H}$, thì chất đó là tiền thuốc. R_1 có thể là

mạch thẳng, dị vòng. Tuy nhiên nếu R_1 là dị vòng thì hiệu lực kháng khuẩn mạnh hơn, thông thường là các dị vòng 2 - 3 dị tố.

Khi $R_1 = R_2 = H$ có sulfanilamid là chất có cấu tạo đơn giản nhất.

2.2. Tính chất

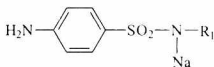
Xét trường hợp phổ biến nhất là khi $R_2 = H$.

Lý tính:

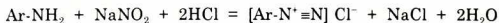
Các sulfamid ở dạng bột màu trắng, không mùi. Rất ít tan trong nước; tan trong dung dịch acid vô cơ loãng và hydroxyd kiềm (trừ sulfaguanidin). Có các thông số xác định về: độ chảy, phổ IR, phổ UV (do chứa nhân thơm).

Hoá tính:

- Các sulfamid lưỡng tính:
 - + Tính acid (trừ sulfaguanidin): Do H ở N -amid linh động; tạo muối tan trong các dung dịch hydroxyd kim loại kiềm (muối natri dùng pha dung dịch):

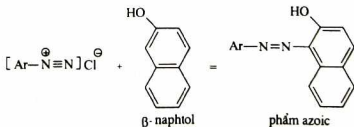


- + Tạo muối kết tủa với các kim loại nặng như Ag, tạo phức màu với CuSO_4 , $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$; tạo muối diolamin (như với diethanolamin) tan; tạo dẫn chất N¹- acetyl không đắng và giữ nguyên hoạt tính.
- + Tính base do nhóm amin thơm tự do, cho kết tủa muối picrat trong dung dịch HCl loãng.
- Nhóm $-\text{NH}_2$ thơm cho phản ứng diazo hoá. Phản ứng này dùng định lượng hầu hết các sulfamid bằng phép đo nitrit (phát hiện điểm kết thúc bằng đo Ampe), chất xúc tác là KBr và tiến hành ở nhiệt độ thấp:



Muối diazoni

- Từ muối diazoni, tạo phẩm màu azoic (đỏ) khi thêm lượng thích hợp dung dịch naphthol hoặc naphtylamin pha trong kiềm:



- Ở đây, Ar- là thành phần $-C_6H_4-SO_2NH-R_1$ của phân tử sulfamid
- Một số sulfamid được định tính bằng phương pháp nhiệt phân.
- Thủ tính khiết: Thường dùng các phép thử sau:
 - Giới hạn acid: Hay dùng xanh bromothymol và dung dịch NaOH 0.1N.
 - TLC là phương pháp rất phổ biến để định tính và thủ tạp chất liên quan.

Định lượng:

Bằng phép đo nitrit (như trên), thường xác định điểm kết thúc bằng phép đo ampe.

Cơ chế tác dụng chung:

- Ngăn cản tổng hợp acid folic của vi khuẩn: Do cấu trúc giống acid paraaminobenzoic (A.PAB), các sulfamid tranh chấp với A.PAB trong quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn làm cho quá trình đó bị gián đoạn hoặc ngừng trệ.
- Ức chế enzym chuyển hoá acid folic: Các sulfamid có hiệu lực điều trị tốt đều có gốc R mang dị vòng; ngoại lệ R = $-COCH_3$ cho sulfacetamid có tác dụng khác biệt. R mang dị vòng 2 dị tố thì tốt hơn dị vòng 1 dị tố. Các sulfamid này còn thêm tác dụng ức chế enzym chuyển hoá acid folic. Do đó các sulfamid còn được xếp vào các chất kháng folat. Ví dụ sulfamethoxazol: Ngoài ức chế tổng hợp acid folic còn ức chế mạnh enzym dihydrofolat synthetase nên ngăn chặn giai đoạn chuyển acid folic thành acid dihydrofolic.

Như vậy, sulfonamid kìm hãm vi khuẩn ở liều điều trị.

Phổ tác dụng:

- Do cơ chế tác dụng nói trên, các sulfamid làm vi khuẩn yếu đi, không phát triển và sinh sản được, dễ bị bạch cầu tiêu diệt. Sulfamid kìm hãm vi khuẩn ở liều điều trị. Đôi khi đạt được nồng độ diệt khuẩn ở đường niệu, đường ruột.
- Các sulfamid hầu như có chung phổ tác dụng và hoạt phổ rộng:
 - + Trên nhiều vi khuẩn gram (+) và (-) như : Tụ cầu, liên cầu, phế cầu, lậu cầu, màng não cầu, trực khuẩn than, phẩy khuẩn tả, Shigella, *E. coli*, trực khuẩn Hansen.
 - + Ít hoặc không tác dụng trên một số vi khuẩn như liên cầu yếm khí, trực khuẩn lao, Rickettsia. Không tác dụng với virus (trừ virus to gây đau mắt nhạy cảm với sulfacylum).
 - + Tác dụng trên một số ký sinh trùng, đặc biệt ký sinh trùng sốt rét.

Nhược điểm chính của các sulfonamid là dễ và nhanh chóng bị vi khuẩn kháng thuốc.

Tác dụng phụ:

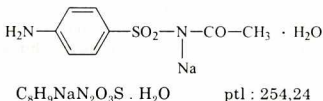
Tuỳ theo từng chất, sulfamid bị acetyl hoá ở gan thành N¹ - acetyl sulfamid: Dẫn chất chuyển hoá này không còn hoạt tính, khó tan trong nước. Để tránh tai biến kết tinh ở đường niệu thì uống nhiều nước, uống kèm với hydrocarbonat hoặc dùng phối hợp các sulfamid. Đối với sulfamid có tác dụng kéo dài dùng đúng liều để tránh độc do tích lũy.

2.3. Một số chế phẩm

SULFACETAMID NATRI

Biệt dược: Sulfacylum.

Công thức:



Tên khoa học: p - aminobenzen acetylsulfonamid natri monohydrat.

Tính chất:

Dạng bột tinh thể trắng, vị đắng. Dễ tan trong nước (1 g/2,5 ml); ít tan trong ethanol; không tan trong nhiều dung môi hữu cơ: cloroform, ether, benzen... Dung dịch trong nước hơi kiềm và dễ bị kết tủa bởi acid và base amin. Do pH dung dịch nước gần với pH nước mắt, không gây xót ngay cả ở nồng độ cao, có khả năng thấm sâu vào niêm mạc và vào tế bào vi khuẩn, có tác dụng trên một số virus to như virus gây mắt hột; sulfacetamid natri được dùng pha thuốc nhỏ mắt, với nồng độ 10 - 30%, thường dùng dung dịch 20%; hoặc thuốc mỡ tra mắt 10%. Cũng có thể dùng ngoài, dạng thuốc mỡ hoặc dung dịch 10% trong cồn điều trị nhiễm khuẩn da, ví dụ trị nang bã (trứng cá), viêm da có tiết nhờn...

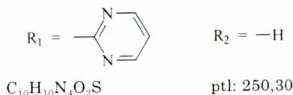
Dạng thuốc phối hợp:

Thuốc nhỏ mắt sulfacetamid natri + methylthionium; Thuốc nhỏ mũi Sulfarin gồm sulfacetamid natri + ephedrin hydroclorid.

SULFADIAZIN

Biệt dược: Adiazin, Pyrimal

Công thức:



Tên khoa học: 4-amino-N-pyrimidin-2-yl benzensulfonamid

Tính chất:

Lý tính:

Dạng bột tinh thể màu trắng. Không tan trong nước; khó tan trong acetone, ethanol 96%. Tan trong các dung dịch acid vô cơ và hydroxyd kiềm loãng. Dạng muối natri sulfadiazin tan trong nước, nhưng dễ bị kết tủa bởi acid và base amin.

Định tính:

- Dùng phổ IR.
- TLC (định tính và thử tạp chất liên quan).
- Nhiệt phân rồi lấy chất bám vào thành ống nghiệm là 2 – aminopirimidin, do độ chảy phải được 123 - 127°C.
- Thử giới hạn acid: Dùng NaOH 0,1M và chỉ thị xanh bromothymol.

Định lượng: Bằng phép đo nitrit.

Công dụng:

Điều trị các nhiễm khuẩn do tụ cầu, lậu cầu, màng não cầu, *E.coli*, phế cầu.

Liều dùng: Uống 5 - 10 g/24 giờ dạng viên nén 0,5 g.

Dung dịch muối natri tiêm tĩnh mạch cho các trường hợp nhiễm khuẩn nặng, điều trị sốt rét. Liều tiêm tương tự liều uống.

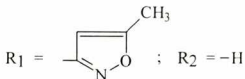
Muối Ag của sulfadiazin có tác dụng tốt trên trực khuẩn mủ xanh, thường dùng làm thuốc chữa bồng.

* Trong công thức trên ở gốc R_1 , nếu gắn $-\text{CH}_3$ vào vị trí 4 ta có sulfamerazin, nếu gắn hai nhóm $-\text{CH}_3$ vào vị trí 4 và 6, ta có sulfadimerazin (hay sulfadimidin).

SULFAMETHOXAZOL

Biệt dược: Gantanol.

Công thức:

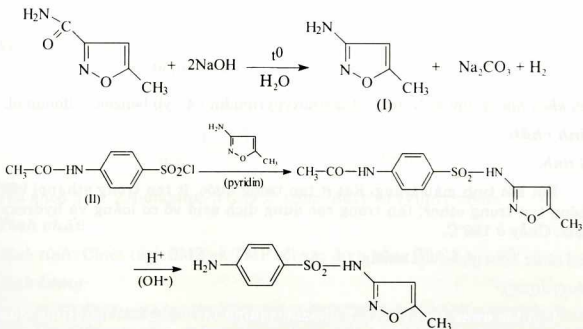


ptl: 263,28

Tên khoa học: N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl) sulfanilamid.

Điều chế:

Điều chế (I), sau cho phản ứng với (II) theo phương pháp chung:



Tính chất:

Lý tính:

Bột tinh thể trắng hoặc trắng ngà. Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ether, hơi tan trong ethanol 96°, dễ tan trong aceton, tan trong các dung dịch hydroxyd kim loại kiềm loãng.

Định tính:

- Đo độ chảy (169 - 172°C) và đo phổ IR.
- Hoặc: + Làm phản ứng của amin thơm bậc I.
- + Thử bằng TLC (kết hợp với phép thử tạp chất liên quan).

Ngoài ra: Dung dịch đặc trong NaOH 0,1N cho tủa vàng rêu với CuSO_4 5%.

– Thử giới hạn acid: Dùng NaOH 0,1N và xanh bromthymol.

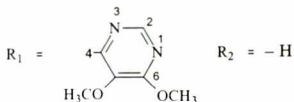
Định lượng: Bằng phép đo nitrit, dùng phép đo ampe.

Công dụng: Xem Co - trimoxazol.

SULFADOXIN

Biệt dược: Fanasil

Công thức:



ptl : 310,30

Tên khoa học: 4-amino-N- (5,6 - dimethoxypyrimidin - 4 - yl) benzen sulfonamid.

Tính chất:

Lý tính:

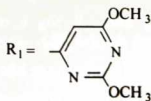
Bột kết tinh màu trắng. Rất ít tan trong nước, ít tan trong ethanol 96%; không tan trong ether; tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng và hydroxyd kiềm. Chảy ở 198°C .

Hoa tính: Xem phần đại cương.

Công dụng:

Phổ tác dụng tương tự sulfadiazin, nhưng tác dụng kéo dài. Được dùng chủ yếu phối hợp với pyrimethamin theo công thức mỗi viên chứa 500 mg sulfadoxin và 25 mg pyrimethamin, dùng phòng và điều trị sốt rét do *P. falciparum* đã kháng cloroquin (biệt dược Fansidar).

* Một đồng phân vị trí của sulfadoxin là sulfadimethoxin (biệt dược Madribon), cũng là một sulfamid chậm, và cũng được dùng phối hợp với pyrimethamin để phòng, chống sốt rét.



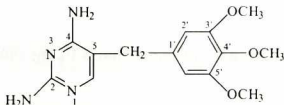
2.4. Phối hợp thuốc

- Phối hợp các sulfamid: Trisulfapyrimidin là phối hợp đồng lượng ba sulfamid dẫn chất của pyrimidin là: sulfadiazin, sulfamerazin, sulfadimidin.
- Phối hợp sulfamid với các thuốc chữa sốt rét: Ví dụ ở sulfadoxin.
- Phối hợp sulfamid với kháng sinh: Nói chung không đạt kết quả mong đợi trừ rất ít trường hợp (với sulfisoxazol).
- Phối hợp với trimethoprim, được chế phẩm tốt sau đây:

CO - TRIMOXAZOL

Biệt dược: Bactrim, Biseptol, Sultrim, Trimazon.

Là dạng thuốc phối hợp giữa sulfamethoxazol (viết tắt SMZ, công thức, tên khoa học ở 2.2.) với trimethoprim (viết tắt TMP). TMP có công thức, tên khoa học như sau:



Tên khoa học: 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidin.

Tính chất:

Định tính: Chiết tách SMZ và TMP rồi xác định bằng TLC.

Định lượng:

- SMZ: Chiết từ bột viên bằng dung dịch HCl loãng, định lượng bằng phép đo nitrit.
- TMP: Dùng cloroform chiết TMP từ hỗn hợp bột viên và dung dịch NaOH; sau đó chiết TMP từ dịch cloroform bằng dung dịch acid acetic. Đo độ hấp thụ ở 271 nm, tính kết quả dựa vào trị số A (1%, 1 cm) = 204.

Công dụng:

SMZ ngăn cản tổng hợp acid folic, đồng thời ức chế dihydrofolat synthetase nên kìm hãm quá trình chuyển acid folic thành acid dihydrofolic. TMP là chất kháng khuẩn mạnh do ức chế dihydrofolat reductase nên ngăn cản sự chuyển acid dihydrofolic thành acid tetrahydrofolic. Như vậy khi phối hợp thì ba giai đoạn liên tiếp của quá trình tổng hợp - chuyển hoá acid folic của vi khuẩn bị kìm hãm. Thời gian bán thải ở huyết tương ($t_{1/2}$) của hai chất

gần nhau: của SMZ là 9 - 12 giờ, của TMP khoảng 9 giờ nên nồng độ tồn tại trong máu của hai chất thay đổi tương đồng. Do các yếu tố trên, phối hợp này cho tác dụng hiệp đồng tốt, tỷ lệ phối hợp tối ưu là 5 phần sulfamid và 1 phần TMP. Tác dụng tăng hàng trăm lần so với khi chỉ dùng SMZ.

Sản phẩm này mở rộng phổ tác dụng, giảm khả năng kháng thuốc của vi khuẩn, giảm tai biến kết tinh sulfamid ở đường niệu.

Nhược điểm:

Điều trị toàn thân hạn chế đối với một số trường hợp do SMZ không thấm tốt vào mô đích; vẫn tồn tại tác dụng phụ của sulfamid và TMP; không tác dụng trên *M. tuberculosis*, *Treponema pallidum* và *Mycoplasma pneumoniae*.

Chỉ định:

Nhiễm khuẩn đường tiêu hoá: kể cả thương hàn, phó thương hàn, tả. Đặc biệt tác dụng trong phòng và điều trị bệnh tả ở trẻ em vì không dùng được tetracyclin. Nhiễm khuẩn đường niệu (kể cả lậu và viêm tuyến tiền liệt), đường hô hấp, tai - mũi - họng. Các nhiễm khuẩn ngoài da và phần mềm ở ngoại khoa và sản khoa.

Chống chỉ định:

Người suy gan, thận; phụ nữ mang thai 3 tháng cuối và trẻ sơ sinh một tháng.

Dạng thuốc:

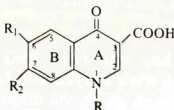
- Viên cho người lớn 480 mg: SMZ 400 mg + TMP 80 mg.
- Viên trẻ em 120 mg: SMZ 100 mg + TMP 20 mg.

Liều dùng: Người lớn 1-2 viên/lần x 2 lần/24 giờ. Trẻ em tùy theo tuổi.

- Phòng, điều trị tả cho trẻ em và người lớn theo phác đồ riêng.
- Có thể gặp dạng thuốc tiêm được phối hợp từ các dạng muối tan.

3. KHÁNG SINH QUINOLON

Cấu tạo chung:



Đôi khi ở vị trí 8 là N. Vậy đa số chúng là dẫn chất của acid 1,4-dihydro-4-oxo-quinolein-3-carboxylic.

Phân loại:

1. Quinolon thế hệ I: Gồm các chất không gắn F (trừ flumequin), hiện nay hầu như chỉ dùng acid nalidixic.
2. Quinolon thế hệ II: Được dùng từ năm 1985, gồm các chất có gắn F (ít nhất là ở vị trí 6) hay các fluoroquinolon có phổ rộng trên cả vi khuẩn gram (-) và gram (+), với hoạt tính mạnh:
 - Tác dụng trên cả vi khuẩn gram (-) đã kháng acid nalidixic, trực khuẩn mủ xanh, nhiều vi khuẩn gram (-) khó trị khác.
 - Trên các vi khuẩn gram (+) thì đặc biệt là tụ cầu vàng, *S. epidermitis* đã kháng gentamycin, liên cầu, cầu khuẩn ruột (*Enterococcus*) và các vi khuẩn kỵ khí.
 - Trên các vi khuẩn phát triển trong tế bào, và một số loại vi khuẩn đặc biệt nguy hiểm (như *Legionella*, *Chlamydia*, *Ureoplasma*, *Mycoplasma*, các vi khuẩn kháng alcol...).

Cơ chế tác dụng:

Theo một hoặc hai cơ chế sau và đều cho tác dụng diệt khuẩn:

- Ức chế ADN-gyrase, là enzym tham gia vào quá trình tổng hợp acid nhân.
- Tạo phức với kim loại hoá trị hai của các protein chứa các kim loại này, đồng thời phức đó ion hoá thành ion phức có hoạt tính cao với các enzym chuyển hoá.

* Liên quan cấu trúc và tác dụng:

Quan trọng là các nhóm thế gắn vào 1, 6, 7, 8.

- Vị trí 1: R cho các chất có tác dụng tốt là các gốc $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH_2-CH_3$, $-OCH_3$, đặc biệt là 
- Vị trí 6: Luôn mang (6)-F để cho các fluoroquinolon là thuốc thế hệ II.
- Vị trí 7: Là gốc piperazinyl-1 thì sẽ cho các chất có tác dụng tăng đáng kể và có tác dụng tốt trên trực khuẩn mủ xanh. Các chất thế hệ II đều mang gốc này. Ở thuốc mới có gốc gồm hệ hai vòng gắn vào (7).
- Vị trí 8: (8)-F hoặc (8)- OCH_3 tăng hoạt tính, giảm tính kháng của vi khuẩn gram (+).

Các đồng phân đối quang có hoạt tính khác nhau.

Định tính và thử tính khiết:

- Phổ UV: Có sự giống nhau và thay đổi chút ít trong các dung môi khác nhau.
- Hai phép sắc ký hay dùng là TLC và HPLC, pha động trong hai phép sắc ký này luôn chứa một thành phần kiềm (hoặc có khi là acid) do tính chất lưỡng tính của các quinolon chứa (7)-piperazin-1-yl.

Định lượng:

- Dựa vào $-COOH$, dùng các base mạnh như natri (hoặc lithi) methylat hoặc tetrabutylamoni hydroxyd, định lượng trong môi trường DMF. Tuy nhiên thường dùng acid pecloric định lượng chức base của phân tử trong môi trường acid acetic khan.
- HPLC, đo quang.

Công dụng:

Quinolon thế hệ I chủ yếu dùng cho các nhiễm khuẩn đường niệu cấp hoặc mạn tính không có biến chứng.

Quinolon thế hệ II: Dùng cho nhiễm khuẩn đường niệu cấp hoặc mạn tính, kể cả có biến chứng, nhiều bệnh nhiễm trùng toàn thân. Nói chung kết quả điều trị tốt hơn khi bệnh do vi khuẩn gram (-).

Tác dụng phụ: Là những rối loạn về thần kinh và thị giác.

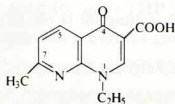
Chống chỉ định:

Phụ nữ có thai, người cho con bú; trẻ em dưới 18 tuổi (đối với các fluoroqui- nolon) và người cao tuổi, tuy nhiên có thể có ngoại lệ; người thiếu men G-6DP vì có nguy cơ thiếu máu. Người động kinh hoặc có tiền sử co giật vì bệnh sẽ tăng và gây rối loạn tâm thần.

ACID NALIDIXIC

Biệt dược: Negram; Nelidic

Công thức:



ptl: 232,2

Tên khoa học: Acid 1-ethyl-7-methyl-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridin-3-carboxylic.

Tính chất:

Có dạng bột tinh thể trắng hoặc vàng nhạt, thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, ít tan trong aceton, alcol; tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng. $T^{\circ}C = 230^{\circ}C$.

Định tính:

- Phổ hấp thụ UV có $\lambda_{max1} = 258 \text{ nm}$, $\lambda_{max2} = 334 \text{ nm}$, tỷ số hai độ hấp thụ ở hai bước sóng này là $A_1/A_2 = 2,2 - 2,4$ (đo với dung dịch 0,05% trong NaOH 1M).

- Thử bằng TLC để định tính và xác định giới hạn tạp chất liên quan.
- Phản ứng màu: Cho vài giọt dung dịch β -naphтол (10%, w/v) trong cồn vào dung dịch chế phẩm trong acid hydrocloric (0,1 g/2 ml), có màu đỏ cam.

Định lượng:

Chuẩn độ bằng NaOH 0,1M pha trong ethanol, trong môi trường methylenclorid-propanol-nước (10:30:10), dùng điện kế thế.

Công dụng:

Đại diện cho các quinolon thế hệ I, chỉ tác dụng trên vi khuẩn gram (-) như: *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter* (không tác dụng trên trực khuẩn mủ xanh).

Chỉ định:

- Nhiễm khuẩn đường niệu cấp, tái phát, nhưng không có biến chứng: uống 1 g/lần $\times$ 4 lần/24 giờ, trong 7 ngày.
- Phòng nhiễm khuẩn hậu phẫu.
- Có thể dùng điều trị tiêu chảy, lỵ tái phát (do *Shigella* đã kháng ampicillin hoặc Co-trimoxazol).

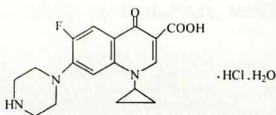
Dạng thuốc: Viên nén 0,25; 0,50 và 1 g, viên sủi; hỗn dịch.

Bảo quản: Nút kín, tránh ánh sáng.

CIPROFLOXACIN HYDROCLORID

Biệt dược: Ciloxan; Ciproxin; Ciflox

Công thức:



$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

ptl: 385,82

Tên khoa học: Acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolein carboxylic monohydroclorid monohydrat.

Dạng dùng còn có dạng muối hydroclorid khan, hoặc muối lactat dễ tan hơn, hay dùng pha tiêm.

Điều chế:

Theo sơ đồ sau:



Chỉ định:

- Viêm xương, khớp, tiêu chảy nhiễm trùng (*Shigella* hoặc *Campylobacter*), viêm đường hô hấp dưới, viêm da, các nhiễm khuẩn đường niệu và mô mềm

Là thuốc chọn lọc điều trị nhiễm khuẩn do *Campylobacter jejuni*, thuốc thay thế điều trị lậu, bệnh do *Salmonella* và *Yersinia*.

Tác dụng phụ: Xem phần đại cương.

Các tai biến đáng kể gặp phải khoảng 7.3% và 3.5% phải ngừng thuốc.

Chống chỉ định: Xem phần đại cương.

Uống: Liều trung bình: 250-750 mg/lần $\times$ 2 lần/24 giờ.

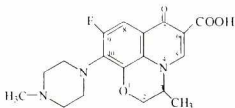
Dạng thuốc:

Viên nén 100; 250; 500 và 750 mg; lọ bột tiêm 200 mg; dung dịch tiêm truyền: 200 mg/100 ml; dung dịch nhỏ mắt 0.3%; dịch nhỏ tai 0.2%.

Bảo quản: Nút kín, tránh ánh sáng.

OFLOXACIN VÀ LEVOFLOXACIN

Công thức:



$C_{18}H_{20}FN_3O_4$ ptl: 361,38 và $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$ ptl: 369,93

OFLOXACIN

Biệt dược: Oflozet; Cilox; Floxin.

Tên khoa học: Acid ($\pm$) 9-fluoro-2,3-dihydro-3- methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3 de]-1,4-bezoxacin-6-carboxylic.

Điều chế: Theo phương pháp tương tự như điều chế ciprofloxacin.

Carbon số 3 bất đối (Biệt dược Oflozet, Floxin).

Tính chất:

Tinh thể hình kim không màu, chảy ở khoảng 255°C, kém phân huỷ, ít tan trong nước hoặc ethanol.

Định tính:

Dùng phổ IR, phổ UV (do tử dung dịch 6.7 µg/ml trong HCl 0.1N, song song với chất chuẩn); $[\alpha]_D^{25} = +1$ đến -1 (do tử dung dịch 10 mg/ml trong cloroform).

Thử tạp liên quan: Bảng TLC.

Định lượng: Bằng acid perchloric 0.1M, dùng điện thế kế, trong anhydrid acetic.

Công dụng:

Ofloxacin có hoạt phổ trung bình của quinolon thế hệ II, hơn norfloxacin, tương tự ciprofloxacin. Ngoài ra ofloxacin có tác dụng tốt trên trực khuẩn Hansen.

LEVOFLOXACIN

Biệt dược: Levaquin; Cravit.

Là đồng phân tả tuyến của ofloxacin. Có dạng tinh thể hình kim, màu từ trắng đến hơi vàng, chảy ở khoảng 226°C (kèm phân hủy).

Levofloxacin có tác dụng mạnh gấp hàng chục tới hàng trăm lần dextrofloxacine, tùy theo từng vi khuẩn.

Tác dụng hơn hẳn của levofloxacin so với ofloxacin là tác dụng trên liên phế cầu (*Strep. pneumoniae*) kể cả các chủng đã kháng penicillin. Tác dụng trên cầu khuẩn ruột và tụ cầu vàng thì tương đương với ciprofloxacin.

Thuốc hấp thu tốt theo đường uống, hơn 80% thải theo nước tiểu và có tác dụng kéo dài. Thời gian bán thải $t_{1/2} = 6-8$ giờ.

Chỉ định:

Viêm xoang, viêm phế quản (cấp, mạn), viêm phổi (do liên phế cầu, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Sta. aureus*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*); viêm các tổ chức của da (do tụ cầu vàng hoặc *Strep.pyogenes*); viêm đường tiết niệu (do *E. coli*, cầu khuẩn ruột, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, trực khuẩn mủ xanh...); viêm bể thận (do *E. coli*). Các trường hợp viêm nặng ở đường hô hấp trên, xoang, đường hô hấp dưới cần tiêm (IV).

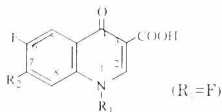
Liều dùng:

Uống hoặc tiêm (IV): 250-500 mg/1-2 lần/24 giờ, tùy nhiễm khuẩn nặng hay nhẹ.

Dạng thuốc: Viên 250 và 500 mg; dung dịch tiêm 500 mg/20 ml.

Bảng 3.1. Tóm tắt các fluoroquinolon (quinolon thế hệ II)

Công thức chung:



* Một số fluoroquinolon kinh điển khác :

Tên (Biệt dược)	Nhóm thế ở các vị trí				Đặc điểm tác dụng Liều dùng
	(5)	(8)	(1) R_2	(7) R_3	
Norfloxacin (Chibroxin, Norcin)			- C_2H_5		- Hấp thu hạn chế, phổ hẹp - Oral: 400 mg/lần x 2 lần/24 giờ
Enoxacin (Penetrex)		N ₍₈₎	- C_2H_5		- Phổ hạn chế
Lomefloxacin (Maxaquin, Logiflox)		-F	- C_2H_5		- Phổ hạn chế (≈ Enoxacin) Tác dụng kéo dài. 400 mg/lần/24 giờ
Pefloxacin (Peflacin)			- C_2H_5		- Phổ trung bình. → Nhạy cảm ánh sáng - UTI, toàn thân, hơi kéo dài. Oral: IV 400mg/lần x 2 lần/24 giờ.

* Các Fluoroquinolon mới: Phổ rộng, ưu điểm dược động học, tác dụng kéo dài.

Sparfloxacin (Zagam, Sparx)	-NH ₂	-F			- Phổ rộng: → Nhạy cảm ánh sáng. - Tác dụng kéo dài ($t_{1/2}$ =20 giờ). Oral: 200 mg/lần/24 giờ. (không có chỉ định viêm đường niệu)
Gatifloxacin (Tequin) (Racemic)		-OCH ₃			- Phổ rộng, trên cả vi khuẩn kị khí; oral, IV; $t_{1/2}$ =7-14 giờ. Nồng độ cao ở tổ chức đường hô hấp, xoang, tiết niệu. Liều 400 mg/lần/24 giờ.
Moxifloxacin hydroclorid (Avelox)		-OCH ₃			- Phổ rộng. Oral, IV, $t_{1/2}$ =14 giờ, cho nồng độ cao ở tổ chức xoang, đường hô hấp, da, cơ. Liều 400 mg/lần/24 giờ
Trovafloxacin mecylat (mono- methansulfonat) (Trovan)		N ₍₈₎			- Phổ mở rộng-rộng nhất. - Hoạt tính cao nhất. Tác dụng kéo dài ($t_{1/2}$ =10h). - Không ảnh hưởng đến các enzym chuyển hoá thuốc. - Nhiều ưu điểm dược động học Oral, IV: 200 mg/lần/24 giờ

Ghi chú: UTIs: nhiễm khuẩn đường tiết niệu Oral: uống IV: tiêm tĩnh mạch

KHÁNG SINH

MỤC TIÊU

1. *Vẽ được công thức cấu tạo chung của các nhóm kháng sinh, công thức của các chất đại diện. Vẽ mô hình phân tử hoặc mô tả cấu trúc, nêu thành phần chủ phẩm đối với kháng sinh có cấu tạo phức tạp (như macrolid, polypeptid...).*
2. *Từ công thức trình bày được lý hoá tính chung của mỗi nhóm, riêng của mỗi chất và nêu các phép thử ứng dụng trong kiểm nghiệm.*
3. *Trình bày được tương quan giữa cấu trúc và tác dụng (nếu có); tác dụng (hoạt phổ, tính bị kháng, đặc điểm được động học) và công dụng của mỗi chế phẩm.*

Năm 1929, Alexander Fleming phát hiện ra khả năng kháng khuẩn của nấm *Penicillium notatum*, mở đầu cho nghiên cứu và sử dụng kháng sinh. Năm 1938, Florey và Chain đã thực nghiệm penicillin trong điều trị. Năm 1942, Waksman (là người phát hiện ra streptomycin và được giải Nobel) đã định nghĩa:

“Một chất kháng sinh hay một hợp chất có tính kháng sinh là một chất do các vi sinh vật sản xuất ra, có khả năng ức chế sự phát triển hoặc thậm chí tiêu diệt các vi khuẩn khác”.

Năm 1950, Baron bổ sung và giới hạn định nghĩa như sau: “*Kháng sinh là những chất được tạo ra bởi những cơ thể sống, có khả năng ức chế sự phát triển hay sự tồn tại của một hay nhiều chủng vi sinh vật ở nồng độ thấp*”.

Nghiên cứu, sản xuất, sử dụng kháng sinh đã phát triển mạnh do tác dụng hơn hẳn trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn so với các thuốc kháng khuẩn khác.

Hiện nay, giới y học quan niệm rằng: *Kháng sinh là những chất tạo thành do chuyển hoá sinh học, có tác dụng ngăn cản sự tồn tại hoặc phát triển của vi khuẩn ở nồng độ thấp, được sản xuất bằng sinh tổng hợp hoặc tổng hợp theo mẫu các kháng sinh tự nhiên.*

* Phân loại:

Nói chung kháng sinh được phân loại dựa vào cấu tạo hoá học, gồm các nhóm sau:

1. Kháng sinh Beta-lactam.
2. Kháng sinh Aminoglycosid.
3. Kháng sinh Tetracyclin.
4. Cloramphenicol và dẫn chất.
5. Kháng sinh Macrolid.
6. Kháng sinh Lincosamid.
7. Kháng sinh Polypeptid.
8. Các kháng sinh khác: Rifamycin.

*** Đánh giá tác dụng:**

1. Theo đơn vị tác dụng (IU): Thường dùng cho các sản phẩm kháng sinh thiên nhiên, không nguyên chất.

2. Theo khối lượng chất chuẩn (g, mg...): Thường dùng cho các chế phẩm kháng sinh bán tổng hợp, tinh khiết.

1. KHÁNG SINH BETA-LACTAM

Cấu trúc:

Là các kháng sinh mà phân tử chứa vòng β -lactam. Hai nhóm lớn của kháng sinh này là penicillin và cephalosporin (công thức I và II, hình 4.1).

1.1. Kháng sinh penicillin

1.1.1. Công thức chung: Công thức I, hình 4.1.

Các penicillin khác nhau bởi gốc R, những carbon bất đối có cấu hình, theo vị trí là 2S, 5R, 6R.

Theo tên thường gọi thì acid đã bị thế gốc acyl (R-CO) là acid 6-amino penicillanic (A6AP). Vậy các penicillin là các acyl hoặc amid của A6AP. Tên các chất luôn có vĩ từ "illin".

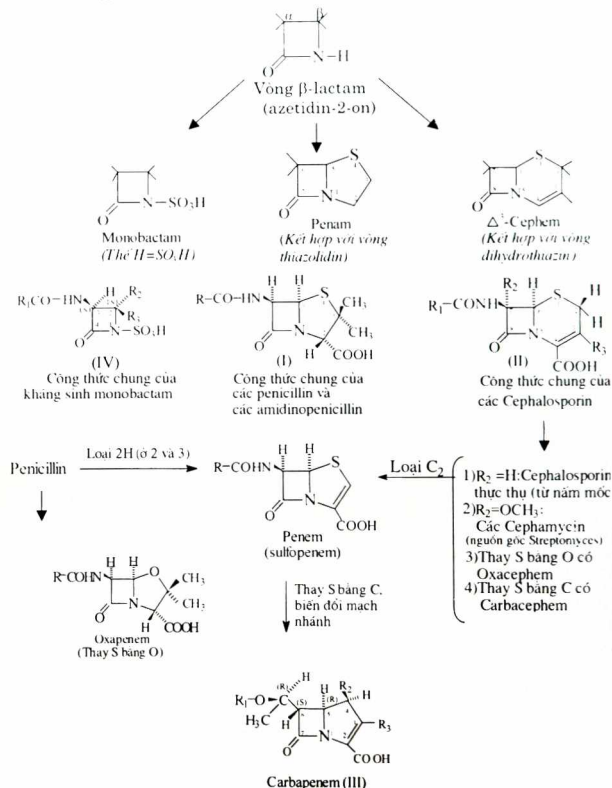
1.1.2. Điều chế

a. Sinh tổng hợp

Là phương pháp chủ yếu. Nuôi cấy chủng nấm *Penicillium notatum* hoặc *Penicillium chrysogenum* trong môi trường và điều kiện thích hợp. Chiết xuất và kết tinh dạng muối natri hoặc kali. Để cho hiệu suất cao thường gây đột biến bằng mù tạt, tia X hoặc tia UV, rồi chọn lọc lấy chủng nấm tốt theo ý muốn; đồng thời thêm vào môi trường nuôi cấy các tiền chất thích hợp để định hướng cho quá trình sinh tổng hợp. Ví dụ khi sản xuất penicillin G, tiền chất thêm vào là acid phenylacetic. Tuy nhiên không phải tiền chất nào cũng định hướng được quá trình lên men. Trong môi trường nuôi cấy có tạo ra các acid amin $\rightarrow$ peptid $\rightarrow$ polypeptid. Penicillin tạo thành từ một tripeptid, sau đó được acyl hoá bởi men.

b. Bán tổng hợp

Các penicillin bán tổng hợp bằng cách chế tạo A6AP rồi acyl hóa bằng các acid thích hợp. Chế tạo A6AP bằng hai cách:

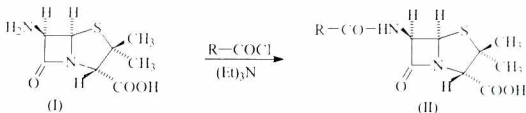


Hình 4.1. Sơ đồ cấu trúc chung kháng sinh β -lactam

1. Nuôi cấy nấm *penicillium* không thêm tiền chất. Khi đó môi trường đôi dào A6AP, chiết lấy trực tiếp.

2. Tách phần phenylacetyl ($C_6H_5-CH_2-CO-$) khỏi phân tử penicillin G bằng acylase thích hợp rồi chiết lấy A6AP.

Acyl hóa A6AP (I) với clorid acid trong môi trường aceton, có mặt triethylamin để hấp thu HCl giải phóng ra trong phản ứng, được penicillin (II):



c. *Tổng hợp hoá học*: Đã có thành công, nhưng chỉ mang ý nghĩa lý thuyết.

1.1.3. Phân loại

Các penicillin được chia thành 3 nhóm, trình bày ở phần 1.1.2

1.1.4. Tính chất

a. Về lý học

Đa số ở dạng bột kết tinh, có mùi đặc trưng; dạng acid khó tan trong nước; dạng muối natri và kali dễ tan trong nước.

- Các nguyên tử bất đối (đặc biệt ở A6AP) làm cho các phân tử penicillin hữu tuyến mạnh. Chỉ số $[\alpha]_D^{20}$ là một trong các tiêu chuẩn kiểm nghiệm.
- Phổ IR được dùng phổ biến để định tính.
- Phổ hấp thụ UV: Cực đại hấp thụ chủ yếu do nhân phenyl. Các cấu trúc khác làm cho dạng phổ thay đổi (đỉnh phụ, vai, sự dịch chuyển sang bước sóng ngắn hoặc dài).
- Các phương pháp sắc ký: TLC, HPLC, GC. Các Dược điển thường có chung một phép thử TLC cho đa số các penicillin (xem ĐBVN III, phụ lục 7.2).

b. Về hoá học

- Các penicillin là các acid, có (2)-COOH với $pK_a = 2,5-2,75$ (tuỳ theo gốc R). Dạng acid khó tan trong nước; dạng muối natri hoặc kali dễ tan, dùng pha thuốc tiêm. Dạng muối với các base amin phân tử lớn rất khó tan trong nước, được dùng với tác dụng kéo dài do giải phóng từ từ penicillin trong cơ thể, ví dụ: Benzathin penicillin G, procain penicillin G.

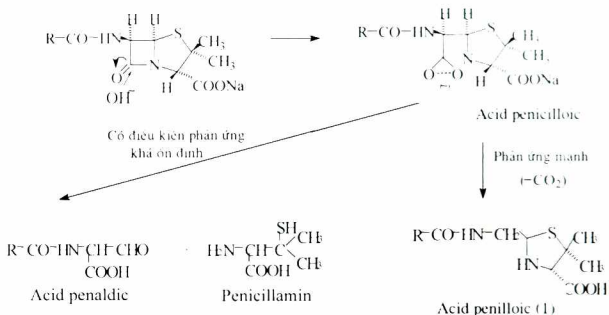
Một số penicillin tương kỵ (kết tủa) với các chất base amin, alcaloid.

- Độ bền chung của khung: Khung không bền với sự thủy phân, alcol phân và amin phân.

* *Tác dụng của tác nhân ái nhân:*

Kiểm (OH^-), amin ($\text{R-N}^+ \text{-R}$, R-NH^+), alcol (R-O)...

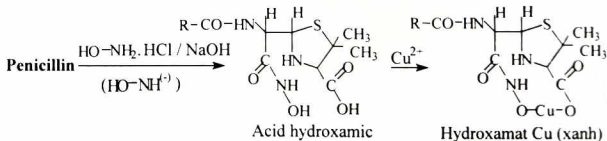
- Trong môi trường kiềm ($\text{pH} > 8$), do hình thành trung tâm ái nhân ở $>\text{CO}$; OH^- sẽ phản ứng vào $>\text{CO}$:



Thêm I_2 thừa để oxy hóa (2) và (3) rồi định lượng iod thừa bằng dung dịch thiosulfat, chỉ thị hồ tinh bột (Xem qui trình ở Dược điển VN III, PL 6.3). Phép đo iod chỉ dùng cho dạng bào chế.

- Phản ứng thủy phân cũng là cơ sở của phép định lượng đo thủy ngân: Sau khi thủy phân, trung hoà và ổn định pH rồi tiến hành định lượng. Một phân tử $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ tác dụng vừa đủ với 2 sản phẩm thủy phân của một phân tử penicillin. Phép đo thủy ngân chính xác, để định lượng nguyên liệu.

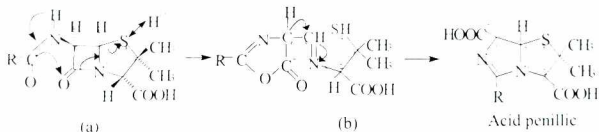
c. *Phản ứng với hydroxylamin hay dùng để định tính*



Nếu dùng muối Fe^{3+} , tạo hydroxamat sắt màu đỏ.

* *Tác dụng của các tác nhân ái điện tử; sự thủy phân acid*

Góc giữa hai vòng 4 và 5 cạnh nhỏ ($\approx 90^\circ$), nên có dịch chuyển điện tử (a), H^+ phản ứng vào S, làm mất vòng β -lactam:



Phản ứng xảy ra nhanh khi pH < 5.

* *Tác dụng của tác nhân oxy hoá, định tính các penicillin bằng phản ứng màu*

Được diễn VN III qui định định tính các penicillin (và cả cephalosporin) bằng phản ứng (A), với H_2SO_4 đặc hoặc (B), với hỗn hợp formol- H_2SO_4 đặc (tỷ lệ 0,2 g formol trong 10 ml H_2SO_4 đặc).

1.1.5. Tác dụng

a. Cơ chế tác dụng

Ngăn cản xây dựng và giảm độ bền của màng tế bào vi khuẩn nên chủ yếu kìm hãm sự tồn tại và phát triển của vi khuẩn.

b. Kháng thuốc

Vi khuẩn sinh ra các β -lactamase, là enzym có tác dụng mở vòng β -lactam, theo phản ứng ái nhân vào $>C=O$, làm kháng sinh mất tác dụng.

Tất cả các cách kháng không sinh ra β -lactamase để thực hiện gọi là kháng gián tiếp (được gọi là kháng methicillin). Ở *Staphylococcus* (tụ cầu) cách kháng này phát triển rất nhanh.

c. Độc tính

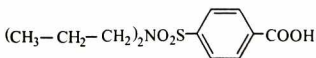
Penicillin là kháng sinh ít độc, ít tác dụng không mong muốn, ngoại trừ phản ứng dị ứng. Phải thử (test) trước khi dùng thuốc. Khi thử, dùng penicilloylpolylysine thì an toàn hơn là dùng penicillin. Đặc biệt chú ý đối với người có tiền sử.

d. Đánh giá tác dụng kháng sinh

Theo đơn vị tác dụng: 1 IU là tác dụng của 0,6 μ g penicillin G natri tinh khiết trên một chủng mẫu tụ cầu. Tính ra, hoạt lực của 1 mg chất này là 1667 IU.

1 IU sẽ ứng với 0,627 μ g penicillin G kali tinh khiết, và 1 mg chất này ứng với 1585 IU.

e. Tương tác thuốc



Probenecid là acid 4-[(dipropylamino) sulfonyl] benzoic.

Chất này giam bắt tiết hầu hết các penicillin, rifampin ở ống thận và được dung phối hợp với nhiều penicillin để duy trì nồng độ tác dụng của các chất này lâu hơn trong máu.

1.1.6. Các chế phẩm

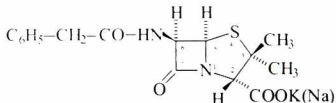
a. Penicillin nhóm I

- Gồm các penicillin tự nhiên: Penicillin G, V và các dẫn chất của 2 kháng sinh này.
- Phổ hẹp, chủ yếu tác dụng trên vi khuẩn gram (+).
- Không kháng acid (penicillin G) hoặc kháng acid (penicillin V).
- Không kháng được β -lactamase (bị β -lactamase làm mất tác dụng).

PENICILLIN G KALI (NATRI)

Tên khác: Benzylpenicillin kali (natri)

Công thức:



ptl: 372,50

Tên khoa học: Kali (2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl) amino]-thia-1-azabicyclo [3,2,0] heptan-2-carboxylat.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, hơi đắng, mùi đặc biệt. Tương đối bền khi khô; dễ hút ẩm, khi ẩm thì dễ phân huỷ và hoạt tính giảm nhanh.

Dễ tan trong nước, muối kali dễ tan và hút ẩm mạnh hơn muối natri. Không tan trong acetone, ether, cloroform. Vì dung dịch trong nước mất hoạt tính nhanh nên thường dùng đệm citrat, phosphat để ổn định pH ở 5,5-6,0 và nhiệt độ $\leq 15^\circ\text{C}$, như vậy có thể còn dùng được sau vài ngày.

Định tính:

- Đo phổ IR.
- Cho phản ứng của ion K^+ (hoặc Na^+): dùng dây platin.
- Cho phản ứng amin phân, dùng hydroxylamin hydroclorid $\text{H}_2\text{N-OH} \cdot \text{HCl}$ trong môi trường NaOH và tạo phức màu với CuSO_4 hoặc FeCl_3 .

- Dung dịch trong nước tạo tủa khi thêm HCl 10%; tủa tan trong HCl thừa, acid acetic, ether, cloroform.
- Phản ứng với formol/H₂SO₄: cho màu nâu ánh đỏ sau khi đun cách thủy.
- Tiến hành làm TLC.

Thử tinh khiết:

- pH = 5,5-7,5 (dung dịch 2 g/2 ml nước không có CO₂).
- $[\alpha]_D^{20} = +270^\circ$ đến $+300^\circ$ (đo với dung dịch 0,5 g benzylpenicillin kali/25 ml nước không có CO₂).
- Đo hấp thụ UV: Dung dịch 94 mg/50 ml nước; đo ở 325, 280 và cực đại 264 nm: độ hấp thụ ở 2 bước sóng đầu không quá 0,1; ở 264 nm là 0,8-0,88.
- Mất khối lượng do sấy khô: < 1% (dùng 1 g; sấy ở 100-105°C).
- Độ vô khuẩn, thử chí nhiệt tố, độc tính.

Định lượng: Bằng phép đo thủy ngân.

Công dụng:

- Phổ hẹp, không kháng acid, không kháng β -lactamase.

Tác dụng chủ yếu trên vi khuẩn gram (+), ưu điểm là tác dụng mạnh; trên một số ít vi khuẩn gram (-) như lậu cầu, màng não cầu.

- Bị acid dịch vị và β -lactamase phá hủy.

Chỉ định cho các nhiễm khuẩn gram (+) như: các chủng tụ cầu không sinh β -lactamase, liên cầu, phế cầu, các trực khuẩn: bạch hầu, uốn ván, than, trực khuẩn gây hoại thư sinh hơi..., trừ trực khuẩn lao; xoắn khuẩn như giang mai.

- Nói chung không chỉ định cho nhiễm khuẩn gram (-) (trừ lậu cầu, màng não cầu) như thương hàn, lỵ, dịch hạch; không tác dụng và không chỉ định cho nhiễm virus.

Dùng đường tiêm, vì thời gian bán thải ngắn ($t_{1/2} = 30-40$ phút) nên tốt nhất là tiêm bắp (ký hiệu IM) và cần 1 lần tiêm/3-4 giờ để duy trì liên tục nồng độ tác dụng.

Liều trung bình: 500.000-1.000.000 IU/lần, thường 3-4 lần/24 giờ.

Với nhiễm khuẩn nặng (như viêm màng não do màng não cầu) có thể 20 triệu IU hoặc hơn cho 24 giờ.

Dùng ngoài làm thuốc nhỏ mắt, mỡ tra mắt, hàm lượng 10.000 IU/g (ml).

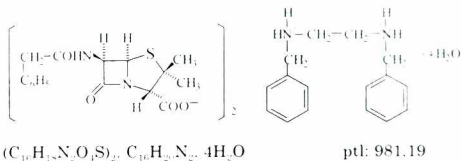
Dạng thuốc: Lọ bột 500.000 IU; 1, 2, 5 và 10 triệu IU.

Bảo quản: Tránh ẩm và nhiệt độ cao.

PENICILLIN G BENZATHIN

Biệt dược: Bicillin L-A, Permapen

Công thức:



Muối của penicillin G với N,N-dibenzylethylendiamin, ngậm 4 phân tử nước. 1 mg thay cho 1211 IU penicillin.

Rất ít tan trong nước (1 g/5000 ml), nên khi tiêm bắp sâu chỉ giải phóng dần (chậm) ra penicillin G và giữ được nồng độ tác dụng trong máu lâu.

Công dụng:

Penicillin chậm không thể dùng điều trị cho trường hợp cần nồng độ penicillin cao. Tính chung với chất này tác dụng kháng khuẩn chỉ bằng 1/2 tác dụng của penicillin G.

- Chỉ dùng điều trị các bệnh do vi khuẩn rất nhạy cảm với penicillin G như liên cầu khuẩn nhóm A, xoắn khuẩn giang mai, vi khuẩn gây ghẻ cóc (yaws).
- Dùng điều trị giang mai, lậu, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên do liên cầu nhóm A; phòng thấp khớp tái phát.

Liều dùng: Tùy trường hợp: 600.000-2.400.000 IU/lần/1-4 tuần.

Dạng thuốc:

Dạng hỗn dịch: 600.000 IU/1 ml; 900.000 IU/1,5 ml; 1.200.000 IU/2 ml và 2.400.000 IU/4 ml; viên nén 200.000 IU.

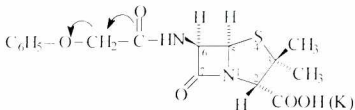
Khi cần có tác dụng sớm hơn: Phối hợp với penicillin G procain.

PHENOXYMETHYL PENICILLIN

Tên khác: Penicillin V

Biệt dược: V-cillin; Vegacillin

Công thức:



ptl: 350,40

Tên khoa học: Acid (2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-(2-phenoxyacetamido) -4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]-heptan-2-carboxylic.

Phát hiện năm 1948, đưa vào điều trị năm 1953. Dạng muối K được dùng tương tự.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng. Khó tan trong nước (1/1200); dễ tan trong ethanol 96%; không tan trong dầu, parafin lỏng.

Định tính:

- Đo phổ IR và so sánh với phổ chuẩn.
- Làm phản ứng với thuốc thử HCHO/H₂SO₄ đặc.
- Tiến hành làm TLC.
- Xác định $[\alpha]_D^{20}$: +186° đến +200° (dung dịch 0,25 g/25 ml butanol-1).
- Độ hấp thụ của dung dịch trong NaOH 0,1N có $\lambda_{\max}$ = 306 nm (A của dung dịch 0,1 g/100 ml NaOH 0,1N không quá 0,36) và $\lambda_{\max}$ chính = 274 nm (A của dung dịch loãng đi 5 lần không nhỏ hơn 0,56).
- Xác định acid phenoxyacetic bằng TLC.

Định lượng: Bằng phép đo thủy ngân.

Công dụng:

Phổ tác dụng giống phổ tác dụng của penicillin G, nhưng tác dụng trên vi khuẩn gram (+) có yếu hơn.

Do có nguyên tử O hút điện tử về phía nó (mũi tên cong), nguyên tử O này ở chức ether nên H⁺ không thể tác dụng theo phản ứng thủy phân acid. Vì vậy penicillin V bền trong môi trường acid, kể cả acid ở dịch vị. Hấp thu được khi uống, đạt sinh khả dụng tới 60%; $t_{1/2}$ = 0,5-1 giờ.

Chỉ định:

Dùng thay penicillin G đối với các nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra, ưu điểm là dùng đường uống với số lần ít hơn.

Liều dùng (uống):

200.000-800.000 IU/lần × 3-4 lần/24 giờ. Khi cần có thể uống tới 10.000.000 IU/24 giờ.

b. Penicillin nhóm II (M)

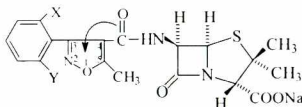
Bao gồm các penicillin bán tổng hợp với đặc điểm chung sau:

- Có hoạt phổ hẹp, chủ yếu trên vi khuẩn gram (+), tương tự penicillin G.
- Kháng *penicillinase*, nhưng vẫn bị vi khuẩn kháng gián tiếp (kháng M).
- Kháng hoặc không kháng acid (dùng đường uống hoặc tiêm, tùy trường hợp).
- Được dùng điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn kháng penicillin nhóm I bằng cách sinh ra *penicillinase*.

Ghi chú: Chữ M chỉ methicillin, chất đầu tiên của nhóm, nay ít dùng.

* CÁC ISOXAZOLYPENICILLIN:

Công thức chung:



Bảng 4.1. Các isoxazolympenicillin khác nhau ở gốc thế X và Y

X	Y	Tên (biệt dược)
H	H	Oxacillin (Bristopen)
Cl	H	Cloxacillin (Cloxypen, Orbenin)
Cl	Cl	Dicloxacillin (Diclocil)
Cl	F	Flucloxacillin (Floxapen)

Cấu trúc chung và công dụng:

- Tác dụng cản trở không gian đối với penicillinase là do nhân isoxazol mang 2 nhóm 5-methyl và 3-phenyl ở vị trí *ortho* đối với vị trí 4 - nối với -CO-.
- Do tác dụng hút điện tử của nhân isoxazol (giống như nguyên tử O trong penicillin V), các kháng sinh này bền với acid và hấp thu tốt khi uống nên có thể dùng cả đường uống hoặc đường tiêm.
- Phổ tác dụng tương tự phổ tác dụng của penicillin G, hoạt lực kém hơn nhưng đối với các chủng tụ cầu tiết ra penicillinase thì hoạt lực lại hơn hẳn hoạt lực của penicillin G.
- Sự có mặt của các nguyên tử halogen có hai tác dụng:
 - + Tăng độ hấp thu khi uống, tính trung bình độ hấp thu tăng gấp hai lần khi thêm một nguyên tử halogen.
 - + Tăng hoạt tính, ví dụ cloxacillin tác dụng trên cả tụ cầu kháng methicillin.

Chỉ định chung:

Cho các nhiễm tụ cầu sinh penicillinase gây ra như các nhiễm khuẩn đường tiết niệu, đường hô hấp, ở các mô mềm, xương-khớp, da...

Thường dùng theo đường uống. Thức ăn có ảnh hưởng đến hấp thu.

Tiêm (IM, IV) đối với các trường hợp bệnh nặng, cấp tính. Có thể phối hợp với các kháng sinh khác, đặc biệt là ampicillin, để mở rộng phổ tác dụng.

Liều dùng (ví dụ của cloxacillin):

Uống 0,25-0,50 g/lần $\times$ 4 lần/24 giờ. Tiêm (IM, IV) tương đương liều uống. Chất này được dùng phổ biến nhất.

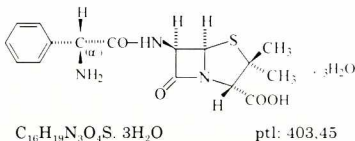
c. *Penicillin nhóm III*

* AMINO BENZYL PENICILLIN

AMPICILLIN

Biệt dược: Totapen; Polycillin; Ultrapen.

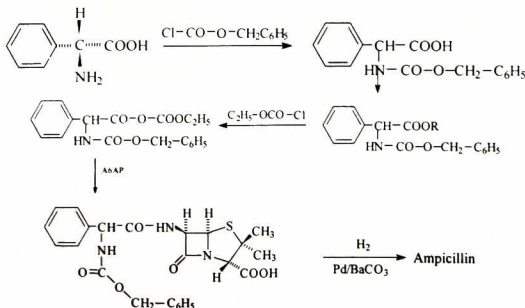
Công thức:



Tên khoa học: Acid (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-amino-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3,2,0]-heptan-2-carboxylic.

Điều chế:

Acyl hóa A6AP với D(-) glycyl (là acid D (-)- α -aminophenylacetic):



Nếu dùng acid L-(+)- α -aminophenylacetic thì được L- α -aminobenzylpenicillin, là dạng ampicillin kém hoạt tính hơn.

Tính chất:

Dạng bột kết tinh trắng, ít tan trong nước (1/90), dạng khan ít tan hơn; thực tế không tan trong nhiều dung môi hữu cơ, dầu thực vật. Tan trong các dung dịch acid loãng và hydroxyd kiềm (do có $-\text{NH}_2$ và $-\text{COOH}$ trong phân tử).

(Cho phản ứng của amino acid với ninhydrin (hoặc thuốc thử Fehling).

Định tính: Tiến hành các phép thử:

- Đo phổ IR và so sánh với phổ chuẩn. Nếu không đo phổ IR thì tiến hành các phép thử sau:
- Làm phép TLC.
- Phản ứng với thuốc thử $\text{HCHO}/\text{H}_2\text{SO}_4$, cho: không màu, màu vàng sẫm.

Thử tinh khiết:

- pH (dung dịch 0,25% trong nước không có CO_2) = 3,5-5,5.
- $[\alpha]_D^{20} = +280^\circ$ đến 350° (dùng dung dịch 0,25% nước).
- Xác định nước bằng thuốc thử Karl - Fischer, (12-15%).
- Thử tạp N,N-dimethylanilin bằng sắc ký khí.

Định lượng:

- Bằng phép đo thủy ngân.
- Dùng HPLC.

Công dụng:

Trong môi trường nước, phân tử phân cực (do có mặt $-\text{NH}_2$) như một acid amin nên H^+ chỉ tác dụng vào $-\text{COO}^-$ thành $-\text{COOH}$ và $-\text{NH}_3^+$ thành $-\text{NH}_2 + \text{H}^+$. Vậy ampicillin bền với acid, không bị dịch vị phá hủy. Tuy nhiên kiềm và các tác nhân ái nhân khác phá hủy dễ dàng vòng β -lactam.

Sự phân cực của phân tử làm tăng tính thấm qua màng tế bào vi khuẩn gram (-), có tác dụng trên nhiều vi khuẩn gram (-).

Cấu trúc α -amino- α -phenyl không cản trở không gian với β -lactamase.

- Ampicillin có hoạt phổ rộng, tác dụng trên cả vi khuẩn gram (+) và gram (-), so với penicillin G thì tác dụng trên vi khuẩn gram(+) yếu hơn, là chất duy nhất trong nhóm aminopenicillin có hiệu lực đối với *Salmonella*, *Shigella*. Không có tác dụng trên trực khuẩn mủ xanh (*Ps. aeruginosa*), *Proteus indol*, *Bacteroides*.
- Kháng acid (không bị dịch vị phá hủy) và hấp thu được theo đường uống (30-50%), nên có thể dùng uống và tiêm.
- Không kháng β -lactamase.

Sau khi uống 2 giờ đạt nồng độ cao nhất trong máu. Bị đào thải nhanh, nguyên vẹn qua đường niệu. Thức ăn có ảnh hưởng đến hấp thu. Dạng trihydrat dễ tan và hấp thu nhanh hơn dạng khan. Thuốc tiêm đã pha cần dùng ngay trong khoảng 1 giờ.

Chỉ định: Có chỉ định của kháng sinh phổ rộng:

Điều trị nhiễm khuẩn do *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*; *E. coli*; *H. influenzae*; *Enterococci*; *N. meningitidis*; *Salmonella* gây ra bệnh nhiễm trùng ở đường hô hấp trên, đường tiêu hóa, đường niệu.

Tiêm: cho các trường hợp cấp tính, nặng như nhiễm trùng máu, viêm màng trong tim, viêm màng não...

Liều dùng:

Uống 0,25-1,0 g/lần $\times$ 4 lần/24 giờ, uống trước bữa ăn 1 giờ hoặc sau bữa ăn 2 giờ.

Dạng thuốc:

Viên nén, viên nhộng 250 và 500 mg; lọ bột pha tiêm 250 mg, 500 mg, 1 g và 2 g.

Các phối hợp thường gặp:

- Ampicillin với probenecid (tỷ lệ 3:5:1) để kéo dài tác dụng: Viên Probampacin hay dùng chữa lậu.
- Ampicillin-sulbactam (chất kháng β -lactamase), tỷ lệ 2:1, thuốc tiêm biệt được Unasyn, có tác dụng trên cả các vi khuẩn sinh ra penicillinase.
- Ampicillin với cloxacillin (tỷ lệ 2:1) hoặc ampicillin với gentamicin, với cloramphenicol trong một số trường hợp cần thiết.

AMOXICILIN

Biệt dược: Clamoxyl; Hiconcil.

Công thức: Chỉ khác ampicillin là có -OH ở vị trí *para*- của nhân phenyl.



ptl: 419,40

Tên khoa học: Acid (2S, 5R, 6R) - 6 - [(R) - 2 - amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido] - 3,3 - dimethyl - 7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3,2,0]-heptan-2-carboxylic.

Được dùng cả dạng acid khan và dạng muối natri.

Điều chế:

Acyl hoá A6AP bằng D (-)-2-(p-hydroxyphenyl) glycine.

Tính chất:

Dạng bột tinh thể màu trắng, vị đắng, khó tan trong nước (1/370), alcol (1/2000); thực tế không tan trong ether, cloroform, dầu; tan trong các dung

địch acid hoặc hydroxyd kiềm loãng (do là một acid amin). Bị phân hủy nhanh ở độ ẩm cao và nhiệt độ trên 37 °C.

Trong kiểm nghiệm cũng tiến hành các phép thử và định lượng tương tự như ở ampicillin.

Công dụng:

- Hoạt phổ giống như ở ampicillin, nhưng tác dụng trên tụ cầu, màng não cầu (*N. meningitidis*), *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella* có kém hơn ampicillin.
- Cũng bị penicillinase phá hủy.
- Bền hơn với acid, khi uống hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn hơn. 75-90% được hấp thu, thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu, đạt được nồng độ trong máu nhanh và cao hơn, nên uống để chữa bệnh toàn thân hoặc đường niệu thì tốt hơn ampicillin, để chữa bệnh đường ruột thì kém hơn ampicillin.

Chỉ định:

- Uống để điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ và vừa do cầu khuẩn ruột (*Enterococcus*), *Str. faecalis*, *Branhamella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis*.
- Kết hợp với probenecid để điều trị lậu; với clavulanat kali (là chất kháng β -lactamase; biệt dược Augmentin) để điều trị bệnh do tụ cầu, *E. coli*, *Pasteurella multocida*; với metronidazol hoặc clarithromycin điều trị *H. pylori*.

Liều dùng: 0,25 g-0,50 g/lần $\times$ 3 lần/24 giờ.

Tác dụng phụ: ít gây tiêu chảy hơn ampicillin.

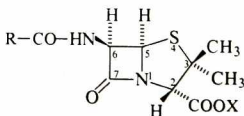
Dạng thuốc: Viên nhộng 0,25 g và 0,50 g; lọ bột pha tiêm 0,25 g và 0,50 g.

* CARBOXYBENZYL PENICILLIN: Xem ở bảng 4.2, các số 1, 2, 3.

* UREIDOPENICILLIN: Xem ở bảng 4.2, các số 4, 5, 6.

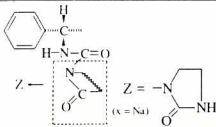
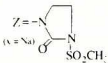
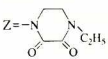
1.2. Amidinopenicillin: Mecillinam: Xem ở bảng 4.2 số 7.

Công thức chung:



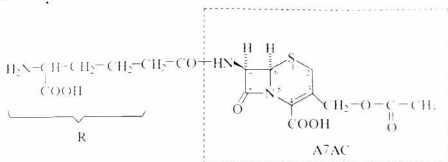
X = Na, K, H

Bảng 4.2. Tóm tắt một số kháng sinh penicillin khác (ít sử dụng)

Tên	R	Hoạt phổ	Kháng β -lactamase	Kháng acid	Sử dụng
1- Carbenicillin (Geoplin)	 (x=Na)	Rộng nhất. gram (+) và (-) <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>Providencia</i> , <i>Proteus</i> <i>indol</i> .	-	-	IM, IV → Các VK Ampicillin không tử Liều cao → 40 g/24 giờ /4 lần
2- Ticarcillin (Ticar)	 (x=Na)	Tương tự carbenicillin	-	-	IM, IV → 0.5 g/kg/24 giờ
3- Temocillin	 (x=Na) và 6-ox-OCH ₃	Phổ tương tự carbenicillin. (cả trên VK kháng ticarcillin và ampicillin).	+	-	IV, IM -
4- Azlocillin	 (x=Na)	Phổ rộng. Gắn carbenicillin hơn ampicillin. Như trên. → (<i>Ps. aeruginosa</i>) → <i>Pseudomonas sp.</i>	-	-	IV, bệnh nặng 4 g/lần/24 giờ
5- Mezlocillin	 (x=Na)	Như trên: → <i>Pseudomonas sp.</i>	-	-	IV → 4 g/lần/6 giờ bệnh nặng
6- Piperacillin	 Z = -N-C ₂ H ₅	Như trên → <i>Pseudomonas sp.</i> Kết hợp với tazobactam được Tazocillin.	-	-	Tiêm IV - Bệnh nặng - Phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật → 24 g/24 giờ/ (2)-4-6 lần
7- Mecillinam (Aminocillin)	 CH = A6AP (x=Na) (không có -CO ở mạch nhánh)	Phổ hẹp, chỉ trên vi khuẩn gram (-) → <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> .	-	-	IM, IV: 5-15 mg /kg/6 giờ

1.3. Kháng sinh cephalosporin

Lịch sử, cấu tạo:



Năm 1948, Abraham và cộng sự phân lập từ môi trường nuôi cấy nấm *Cephalosporium acremonium* được cephalosporin C có gốc R của penicillin N, nhưng cephalosporin C là dẫn chất acyl của acid 7-aminocephalosporanic (viết tắt là A7AC), cũng có hoạt lực yếu.

Các kháng sinh cephalosporin được dùng là kháng sinh bán tổng hợp có công thức chung (II)- (xem hình 4.1), chúng là dẫn chất acyl hoá của A7AC, mang cấu trúc Δ^3 -cephem; Δ^3 mới đủ liên hợp điện tử với vòng β -lactam để hợp chất có tác dụng sinh học.

Trong A7AC, các carbon bất đối $\text{C}_{(6)}$ và $\text{C}_{(7)}$ đều có cấu hình R, và hầu như là nguyên nhân làm cho các cephalosporin có tính hữu tuyến khá mạnh.

Điều chế:

Có hai phương pháp điều chế cephalosporin:

1. Bán tổng hợp từ cephalosporin C, qua 3 giai đoạn:

a. Lên men *Cephalosporium acremonium* trong môi trường và điều kiện thích hợp để tạo ra cephalosporin C.

b. Tạo ra A7AC: Là giai đoạn quan trọng, Peter, Bickel và Vischer dùng POCl_3 và ethanol trong môi trường pyridin tách được A7AC với hiệu suất 75%.

c. Acyl hoá A7AC hoặc dẫn chất R_3 của A7AC: Dùng clorid acid thích hợp, có mặt một base để nhận proton (hấp thụ HCl) theo nguyên tắc tương tự acyl hoá A6AP.

2. Bán tổng hợp từ penicillin:

3. Bán tổng hợp cephamycin:

Gắn $(7)-\text{OCH}_3$ vào A7AC; hoặc nuôi cấy *Streptomyces lactamdurans* để có cephamycin C (công thức chỉ khác cephalosporin C là có $(7)-\text{OCH}_3$) rồi tách bỏ gốc acyl để có A7AC đã mang $(7)-\text{OCH}_3$; biến đổi $-\text{CH}_2\text{OCO}-\text{CH}_3$ thành R_3 và acyl hoá để có R_1 theo ý muốn.

Tính chất:

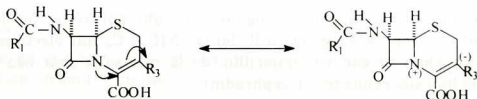
Tính chất vật lý và các phương pháp liên quan:

- Các cephalosporin thường ở dạng bột kết tinh trắng hoặc trắng ngà, không mùi hoặc hơi có mùi, một số chất có mùi lưu huỳnh (như cephalixin).
- Thường là các chất hữu tuyến.
- Điện tử π ở Δ^3 cùng với các cromophor (nhân thơm) làm cho phổ hấp thụ UV của cephalosporin có cực đại xác định.
- Các phương pháp sắc ký: TLC, HPLC, GC.

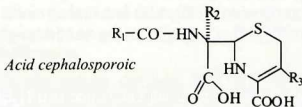
Tính chất hoá học và ứng dụng:

1. Độ bền của khung cephalosporin:

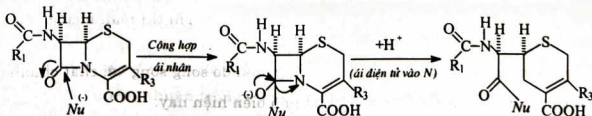
- Vòng β -lactam trong cephalosporin kém bền do cộng hưởng amid không tồn tại.
- Cộng hưởng amid mất đi chủ yếu còn do có cộng hưởng en-amin. Cộng hưởng này mạnh lên khi R_3 hút điện tử.



- So với penicillin thì các cephalosporin bền với acid hơn, tuy nhiên do cộng hưởng en-amin mà phản ứng cộng hợp ái điện tử vẫn xảy ra tại trung tâm (-), kéo theo cắt đứt đường nối amid. Đó là quá trình thủy phân acid. Chất đầu tiên tạo thành là acid cephalosporoic:



- Tác dụng của tác nhân ái nhân: $N^{(-)}_u = OH^-$ hoặc $R-N^{(-)}-R'$ hoặc $R-O^{(-)}$. Do không có cộng hưởng amid nên các tác nhân ái nhân (kiềm, alcol, amin) tác dụng vào C carbonyl tương tự như ở penicillin, gây ra các phản ứng (thủy phân kiềm, alcol và amin phân), làm mở vòng β -lactam:

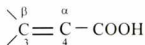


Phản ứng tương tự như ở penicillin.

- Các β -lactamase mở vòng β -lactam ở kháng sinh β -lactam theo cơ chế nêu trên.
- Do thủy phân (OH^- hoặc H^+), cephalosporin không bền trong dung dịch.
- Do bị phá huỷ ở dịch dạ dày và hấp thu qua đường tiêu hoá hạn chế nên đa số kháng sinh cephalosporin dùng đường tiêm.

2. Tính acid do (4)-COOH:

Các cephalosporin có tính acid khá mạnh của acid α , β không no:



3. Tính chất và ảnh hưởng của các nhóm thế R_1 , R_2 , R_3 :

- Khi $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$, các tính chất hoá-lý ảnh hưởng ít.
- Góc R_3 :
 - + Có ảnh hưởng đến cộng hưởng en-amin (như nói trên). Nếu R_3 không hút electron và đồng thời ở R_1 lại có $-\text{NH}_2$ ở C_α hút electron, thì mô hình phân tử gần với ampicillin, đó là một số ít chất bền với acid (cephalexin, cephradroxil, cephradine).
 - + Khi là gốc không bền, $\text{R}_3 = -\text{CH}_2-\text{OCO}-\text{CH}_3$ (gốc ở A7AC) thì gốc này có thể bị thủy phân bởi enzym hoặc thủy phân hoá học, làm mất hoạt tính sinh học của chất. Trong tổng hợp thì gốc này là trung tâm phản ứng thế ái nhân để tạo ra R_3 theo ý muốn.
- Góc R_1 : Nói chung có vai trò giống như ảnh hưởng của R trong các penicillin, đó là ảnh hưởng tới độ bền chung của khung và tác dụng sinh học.

4. Phản ứng oxy hoá:

Làm phản ứng và quan sát màu với các thuốc thử H_2SO_4 và formol/ H_2SO_4 đặc, như ở penicillin.

Định lượng: Có thể có các phương pháp sau đây:

- Phép đo iod: Nguyên tắc tương tự như ở penicillin.
- Phương pháp trung hoà: Dựa vào (4)-COOH: hoà chế phẩm vào DMF rồi chuẩn độ bằng dung dịch natri methylat, dùng chỉ thị màu hoặc phép đo điện thế để xác định điểm kết thúc.
- Phương pháp quang phổ UV: Thường phải đo song song với chất chuẩn.
- Dùng HPLC, là phương pháp khá phổ biến hiện nay.

Tác dụng, phân loại và độc tính:

- Cơ chế tác dụng tương tự như ở các penicillin.
- Phân loại theo cấu trúc không thực dụng và tiện lợi. Dựa vào đặc điểm tác dụng xếp chúng vào các thể hệ cephalosporin.
- Kháng thuốc: Về cơ bản vi khuẩn kháng cephalosporin giống như kháng penicillin, và có kháng chéo.
- Độc tính-tác dụng không mong muốn: Tương tự penicillin và có dị ứng chéo.

Do làm tăng độc tính của một kháng sinh độc đối với thận và thính giác nên không phối hợp cephalosporin với các nhóm kháng sinh này.

Các thể hệ cephalosporin và chế phẩm đại diện:

Hiện nay bốn thể hệ cephalosporin được phân loại dựa trên phổ tác dụng đối với vi khuẩn gram (-) và độ bền của chúng đối với các β -lactamase.

Cephalosporin mới có những ngoại lệ.

*** CEPHALOSPORIN THỂ HỆ I**

Gồm các chất có hai đặc điểm sau:

- Tác dụng mạnh nhất trên các vi khuẩn gram (+) và yếu nhất trên vi khuẩn gram (-), cụ thể:

Tác dụng tốt đối với hầu hết các tụ cầu (kể cả tụ cầu sinh ra penicillinase, trừ tụ cầu kháng methicillin) và hầu hết các chủng liên cầu thường gặp (*Strep. pyogenes*, *viridans* và *pneumoniae*), trừ các cầu khuẩn ruột (*Enterococci*). Có tác dụng trung bình đối với một số vi khuẩn gram (-) như: lậu cầu (*N. gonorrhoeae*), màng não cầu (gây viêm màng não - meningitidis), *E. coli*, một vài *H. influenzae*, một vài chủng *Klebsiella* và *Proteus mirabilis* không phân lập được ở bệnh viện, một vài chủng *Salmonella* và *Shigella*.

Nói chung trên cầu khuẩn thì hoạt tính không hơn penicillin; trên *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* thì tương tự ampicillin.

- Không bền và dễ bị β -lactamase phá huỷ:

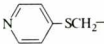
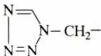
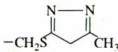
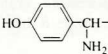
Theo cấu trúc và một phần phù hợp với tính chất tác dụng, thể hệ I được chia ra 3 nhóm, trong đó đều có $R_2 = H$ (bảng 4.3).

Chỉ định chung của các cephalosporin thể hệ I:

- Thường thay thế các penicillin để chống tụ cầu, thay penicillin G chống nhiễm tụ cầu hoặc liên cầu nặng, trừ trường hợp bệnh do cầu khuẩn ruột, viêm màng não do màng não cầu.
- Phòng nhiễm khuẩn trong và sau phẫu thuật ở một số trường hợp phẫu thuật.

Bảng 4.3. Tóm tắt cephalosporin thế hệ I

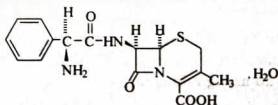
Chống tụ cầu và một số trực khuẩn ruột gram (-).

Nhóm	Tên KS	R ₁	R ₂ = H	R ₃	Đặc điểm, sử dụng
1. R ₃ không bền	Cephalothin			-CH ₂ - OCOCH ₃	IM, IV, ngắn hạn, Hoạt phổ kém nhất 1-4 g/4 giờ
	Cephapirin			-CH ₂ - OCOCH ₃	IM, IV, ngắn hạn, 1-2 g/4 giờ
2. R ₁ , R ₃ là dị vòng	Cephazolin				IM, IV (ít gây đau) trung bình 1-1,5 g/6 giờ
	Cephalexidin				IM, IV. ~
3. Phân tử có mô hình ampi- cillin	Cephalexin			-CH ₃	Oral, ngắn hạn. 1 g/6 giờ
	Cephradin			-CH ₃	IM, IV, Oral Ngắn hạn. 1 g/4-6 giờ
	Cefradoxil			-CH ₃	Oral; trung bình 1 g/12 giờ

CEPHALEXIN

Biệt dược: Keflex; Keforal

Công thức:



$C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

ptl: 365,40

Tên khoa học: Acid 7-(α -amino- α -phenylacetamido)-3-methylcephem-4-carboxylic monohydrat

Tính chất:

Dạng bột kết tinh trắng, hơi có mùi lưu huỳnh. Tan ít trong nước (1/100); tan trong các dung dịch kiềm loãng; thực tế không tan trong ethanol 96%, ether.

Định tính:

- Tiến hành TLC.
- Phản ứng với thuốc thử HCHO/H₂SO₄ cho màu vàng nhạt, vàng thẫm.
- Độ hấp thụ của dung dịch 0,05% ở 330 nm: $A \leq 0,05$; của dung dịch 0,002% có $\lambda_{\max} = 262$ nm với A (1%, 1 cm) là 220-245.
- Trị số $[\alpha]_D^{20} = +149$ đến $+158^\circ$ (đo từ dung dịch 0,5% trong dung dịch đệm phthalat pH 4,4).
- Thử N,N-dimethylamin bằng GC.
- Tập liên quan: Chủ yếu là acid 7-aminodesacethoxy cephalosporanic và DL-phenylglycine bằng TLC.
- Hàm lượng nước: 4,0 - 8,0%, dùng thuốc thử Karl-Fischer.

Định lượng: Bằng HPLC.

Công dụng: Thuộc nhóm 3 của thế hệ I; có phổ tác dụng của thế hệ I.

Cephalexin có cấu trúc theo mô hình của ampicillin nên bền với acid. Dễ hấp thu khi uống và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn nên dùng theo đường uống. Đào thải chủ yếu qua đường niệu, cũng tốt cho nhiễm trùng đường niệu.

$t_{1/2} = 0,9$ giờ, tác dụng ngắn hạn.

Chỉ định:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp (do phế cầu và liên cầu hoại huyết beta nhóm A); viêm tai giữa (do *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, phế cầu, tụ cầu và liên cầu); viêm xương-khớp (do *Pr. mirabilis* và tụ cầu); viêm da và các mô mềm (do tụ cầu, liên cầu); nhiễm khuẩn đường niệu (do *E. coli*, *Klebsiella*, *Pr. mirabilis*).

Liều dùng: Uống 1 g/lần $\times$ 4 lần/24 giờ.

Dạng thuốc: Viên (nang, nén) 0,25 g; 0,5 g.

*** CEPHALOSPORIN THẾ HỆ II**

Gồm các chất tác dụng mạnh hơn trên vi khuẩn gram (-) và yếu hơn trên vi khuẩn gram (+) so với thế hệ I, trong đó đáng chú ý là tác dụng mạnh hơn trên *H. influenzae* và một số chất (cefoxitin, cefotetan, cefmetazol) có hiệu lực hơn đối với vi khuẩn yếm khí (*Bacteroides fragilis*) và *Proteus indol* dương tính.

Giống như thế hệ I, các chất thế hệ II không tác dụng trên trực khuẩn mủ xanh (*Ps. aeruginosa*).

Các chất thế hệ II bền với β -lactamase (kháng β -lactamase). Khả năng này do các cấu trúc sau:

- $R_2 = -OCH_3$ (ở các cephamycin) hoặc $R_1 = C_6H_5-CH-$ đều có tác dụng làm giảm sự sinh ra β -lactamase của vi khuẩn.
- Quan trọng là cấu trúc *syn*- α -alkoxyimino ($=N-O-R$), hay gặp là *syn*- α -methoxyimino ($=N-OCH_3$), cấu hình lập thể của $=N-OCH_3$ có vai trò quyết định. Do có $>C_{(a)} = N$ mà hợp chất sẽ có đồng phân Z (*syn*) và đồng phân E (*anti*). Đồng phân Z cản trở không gian tốt hơn trước tác dụng của β -lactamase đối với vòng β -lactam; đồng thời có ái lực mạnh hơn đối với PBPs nên tăng hoạt tính đối với các vi khuẩn gram (-); và ở thế hệ III đồng phân này tác dụng mạnh trên *Pseudomonas*.

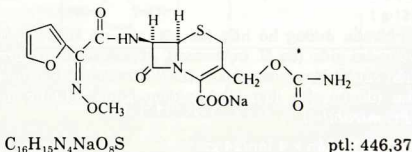
Chỉ định chung:

- Dùng điều trị hầu hết các nhiễm khuẩn nặng do tụ cầu và trực khuẩn gram(-) yếm khí, phòng nhiễm khuẩn trong một số trường hợp phẫu thuật.
- Các chất thế hệ I và II đều không đạt nồng độ tác dụng ở dịch não tủy trừ cefuroxim.

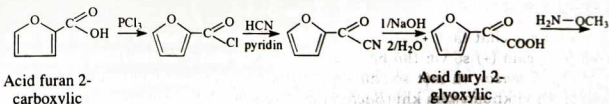
CEFUROXIM NATRI

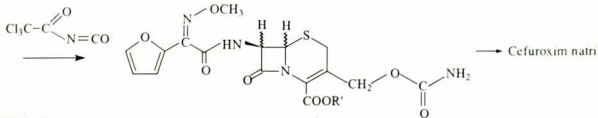
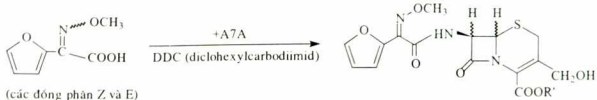
Biệt dược: Kefurox, Zinacef

Công thức:



Điều chế: Theo sơ đồ phản ứng sau:





Tính chất:

Dạng bột kết tinh trắng, hút ẩm. Tan trong nước; rất ít tan trong ethanol; thực tế không tan trong ether.

Định tính:

- Tiến hành TLC.
- Phản ứng với thuốc thử HCHO/H₂SO₄ được các màu nâu nhạt, nâu đỏ.
- Dung dịch 10% phải trong suốt và $A_{450nm} \leq 0,25$.
- $[\alpha]_D^{20} = +59$ đến $+60^\circ$ (đo từ dung dịch 5 g/25 ml đệm acetat pH 4,6).
- Tạp chất liên quan: Dùng HPLC (tiến hành như định lượng). Gồm các chất sinh ra do thay đổi ở R₃.

Định lượng: Bằng phương pháp HPLC.

Công dụng:

Có phổ kháng khuẩn điển hình của cephalosporin thế hệ II, và trong thế hệ này, duy nhất là chất đạt nồng độ tác dụng ở dịch não tủy.

Chỉ định: Cho các trường hợp:

- Viêm màng não (do *H. influenzae*, *Strep. pneumoniae*, màng não cầu, tụ cầu vàng); bệnh lậu (do tác dụng tốt với lậu cầu).
- Viêm đường hô hấp dưới, viêm phổi, viêm phế quản (do *H. influenzae* và *parainfluenzae*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Str. pneumoniae* và *pyogenes*, tụ cầu vàng).
- Viêm đường tiết niệu (do *E. coli*, *Klebsiella*); có hạn chế số trường hợp được dùng so với các chất thế hệ II.
- Nhiễm trùng máu, viêm xương (bởi các vi khuẩn nhạy cảm).
- Phòng nhiễm trùng trong phẫu thuật.

Uống ít được hấp thu, dùng đường tiêm (IM, IV); $t_{1/2} = 1,3-1,7$ giờ; thải trừ 85% qua đường niệu.

Liều trung bình: 0,75-1,5 g/lần $\times$ 3 lần/24 giờ.

Dạng thuốc: Lọ bột pha tiêm: 0,75 g; 1 g.

Cefuroxim acetyl

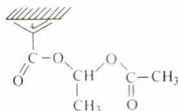
Ester acetyloxyethyl của cefuroxim:

Do thân lipid hơn dạng muối natri nên hấp thu được theo đường uống (30-50%), vào cơ thể giải phóng cefuroxim phát huy tác dụng.

Chỉ định: Cho các nhiễm khuẩn nhẹ hơn, nhất là các trường hợp: viêm tai giữa, viêm phổi, viêm đường tiết niệu.

Liều uống: 0,5 g/lần $\times$ 2-3 lần/24 giờ. Viên 0,5 g.

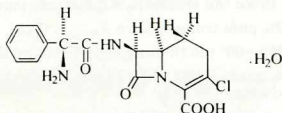
Cũng có dạng Cefuroxim acetylamid với các tính chất và sử dụng tương tự dạng ester.



LORACARBEF

Biệt dược: Lorabid

Công thức:



ptl: 367,79

Được bán tổng hợp năm 1987. Nguyên tử S được thay bằng C. Nếu nguyên tử S được giữ nguyên ta có Cefaclor (biệt dược Ceclor, Alfatil) là chất đầu tiên dùng đường uống (1975) của thuốc thế hệ II.

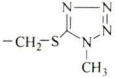
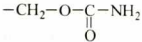
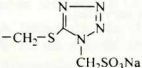
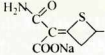
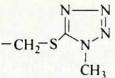
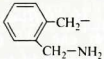
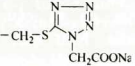
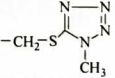
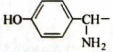
Là một carbacephem có tác dụng giống và được xếp vào cephalosporin thế hệ II. Có cấu tạo rất giống với cefaclor là cấu tạo tăng độ bền với acid. Loracarbef kháng β -lactamase tốt và có hoạt phổ tương tự cefaclor, cefprozil hoặc cefuroxim. Được dùng uống; $t_{1/2} = 1$ giờ; đào thải theo đường thận. Để điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp (trên và dưới) do *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* hoặc *Branhamnella catarrhalis*; hoặc nhiễm khuẩn đường niệu không biến chứng do *E. coli*, *Staph. saprophyticus*.

Liều dùng: 0,2 - 0,4 g/lần, 2 - 3 lần/24 giờ.

Tác dụng không mong muốn: Hay gặp là tiêu chảy và tỷ lệ gây dị ứng cao, kể cả sốc phản vệ.

- Tác dụng mạnh hơn trên vi khuẩn gram (-).
- Một số tác dụng tốt với *H. influenzae*, hoặc các vi khuẩn kỵ khí.

Bảng 4.4. Tóm tắt các cephalosporin thế hệ II khác
(Công thức chung ở hình 4.1).

Tên	R ₁	R ₂	R ₃	Đặc điểm, sử dụng
1-Cephamandol natri (Mandol, Kefandol)		-H		- IM,IV; T _{1/2} = 0,8 giờ - Ngắn hạn 0,5-2 g/lần × 4-6 lần/24 giờ
2-Cefoxitin natri (Mefoxin)		-OCH ₃		- IM,IV; T _{1/2} = 2/3-1 giờ - Ngắn hạn Tốt đối với v/k kỵ khí. 1-2 g/lần × 4-6 lần/24 giờ
3-Cefaclor (Ceclor, Alfatil)		-H	-Cl	- Oral, T _{1/2} = 0,7 giờ - Ngắn hạn Tác dụng <i>H.influenzae</i> 1 g/lần × 4lần/24 giờ
4-Cefonicid natri (Monocid)		-H		- IM,IV; T _{1/2} = 4,4 giờ - Td dài trung bình 2 g/lần/24 giờ
5-Cefotetan dinatri (Cefotan)		-OCH ₃		- IM,IV; T _{1/2} = 3,3 giờ - Kéo dài trung bình - Tốt đối với vi khuẩn kỵ khí.
6-Ceforanid dinatri (Precef)		-H		- IM,IV; T _{1/2} = 2,6 giờ - Kéo dài trung bình 1 g/lần × 2 lần/24 giờ
7-Cefmetazol natri (Cepazon)	N≡C-CH ₂ -S-CH ₂ -	-OCH ₃		- IV. ~ - Tác dụng ngắn hạn - Tốt đối với vi khuẩn kỵ khí.
8-Cefprozil (Cefzil)		-H	-CH=CH-CH ₃	- Oral. ~ - Ngắn hạn. ~

Đặc điểm:

- Trên vi khuẩn gram (+), đặc biệt tụ cầu, tác dụng kém hơn cephalosporin thế hệ I, nhưng có phổ rộng, tác dụng mạnh trên vi khuẩn gram (-).
- Kháng β -lactamase của vi khuẩn gram (-) mạnh hơn (so với thế hệ II). Cụ thể như: Rất có tác dụng đối với vi khuẩn gram (-) kỵ khí; nói chung có tác dụng trên họ vi khuẩn đường ruột (*E. coli*, *Enterobacter*, *Kl. pneumoniae*), kể cả các chủng đa kháng.
- Một số chất (ceftazidim, cefoperazon) có hoạt tính cao với *Pseudomonas*, nhưng hoạt tính yếu hơn trên vi khuẩn gram (-); dùng trị nhiễm trực khuẩn mủ xanh, *Ps. cepacia* hoặc *Ps. maltophilia*.
- Một số chất có ưu điểm hơn (thế hệ I, II) về dược động học như thấm tốt vào các tổ chức (như dịch não tủy), hoặc có tác dụng kéo dài.

Chỉ định:

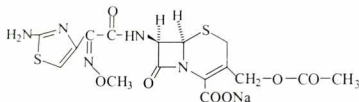
- Viêm màng não do *H. influenzae* (như cefuroxim).
- Một số (cefotaxim, ceftizoxim, ceftriaxon) điều trị nhiễm khuẩn nặng do khuẩn ruột gram (-) (như *Enterobacter*, *Proteus indol*, *Providencia stuartii* hoặc *serratia*).
- Chống nhiễm khuẩn do *H. influenzae* (cefotaxim, ceftizoxim), *Proteus indol*, *Providencia*; *Salmonella* không gây thương hàn.
- Thuốc điều trị lậu chọn lọc: Ceftriaxon.
- Nói chung một cephalosporin (thế hệ I, II, III) có thể thay một penicillin phổ rộng để điều trị nhiễm khuẩn do *Kl. pneumoniae*, thay các penicillin để điều trị nhiễm khuẩn do *Branhamella catarrhalis* và nhiễm khuẩn nhẹ hoặc vừa do tụ cầu, liên cầu, *H. influenzae*, *E. coli* và *N. meningitidis*. Như vậy, kết hợp với các chỉ định trên, thì ở cephalosporin thế hệ III có một số chất được coi là kháng sinh đa trị, như ceftazidim, cefoperazon.

Cấu trúc của R_1 , R_3 rất khác nhau, ở R_1 hầu hết có syn- α -methoxyimino, hoặc nhóm này nhưng các H ở -OCH₃ bị thay thế; R_3 bền (trừ cefotaxim), thường mang dị vòng hoặc amin làm phân tử phân cực.

CEFOTAXIM NATRI

Biết được: Claforan

Công thức:



ptl: 477,44

Tính chất:

Chế phẩm có dạng bột màu trắng hoặc trắng ngà, háo nước, dễ tan trong nước, ít tan trong methanol, thực tế không tan trong ether.

- Tiến hành TLC.
- Độ trong, độ acid và pH dung dịch: Dung dịch 10% phải trong và pH = 4,5-6,5; dung dịch 1% trong CH_3COOH có độ hấp thụ A (ở 430 nm) $\leq 0,20$.
- $[\alpha]_D^{20} = +58$ đến $+64^\circ$.
- Phổ hấp thụ UV: Có λ_{max} ở 235 nm với A (1%, 1 cm) = 360-390 (do với dung dịch 0,002%).
- Thử dimethylanilin: Dùng GC, naphtalen làm chuẩn nội.
- Tạp chất liên quan: Kết hợp với định lượng (là các chất biến đổi ở R_3 , đồng phân E).

Định lượng: Bằng HPLC.

Công dụng:

Cefotaxim là chất đầu tiên của thế hệ III được sử dụng. R_3 không bền, một phần chuyển hoá ở R_3 thành $R_3 = -CH_2OH$ ít tác dụng. Có hoạt phổ điện hình của thuốc thế hệ III, với các đặc điểm riêng sau:

- Tác dụng trên trục khuẩn gram (-) tương đương các kháng sinh aminosid, trừ trục khuẩn mũ xanh, *Acinebacterium* và một số chủng *Enterobacter*.
- Tác dụng trên trục khuẩn gram(-) đa kháng, hơn moxalactam, ceftazidim và cefoperazon.
- Khả năng kháng cao với nhiều β -lactamase.
- Tuy nhiên trên cầu vàng thì tác dụng kém các cephalosporin thế hệ I hoặc II.

Ít hấp thu theo đường uống; dùng đường tiêm; $t_{1/2} = 1-1,2$ giờ. Thuốc thấm được vào dịch não tủy.

Chỉ định:

- Viêm màng não do vi khuẩn gram(-), các nhiễm khuẩn nặng khác ở ngoài hệ thần kinh trung ương do trực khuẩn gram (-) gây ra (đường niệu, hô hấp, xương-khớp, da, máu).
- Dùng phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật, có thể phối hợp với kháng sinh aminosid khi cần.

Liều (IM, IV):

1-2 g/lần $\times$ 3-6 lần/24 giờ. Bệnh lậu liều đơn 1 g (IM).

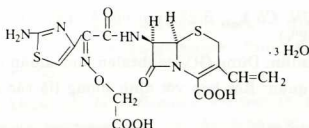
Dung dịch đã pha cần dùng ngay trong ngày. Để ở tủ lạnh ($\leq 5^{\circ}\text{C}$) có thể dùng trong tuần.

Dạng thuốc: Lọ bột pha tiêm 0,5 g; 1 g và 2 g.

CEFIXIM

Biệt dược: Suprax, Oroken.

Công thức:



$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

ptl: 507,50

Tính chất:

Dạng bột tinh thể trắng. Dạng khan chảy ở trên 250°C ; dạng ngậm 3 H_2O (trihydrat) chảy ở $\approx 220^{\circ}\text{C}$, kèm phân huỷ.

Tan rất ít trong nước, ít tan trong alcol; tan trong methanol; không tan trong ethylacetat.

Công dụng:

Cefixim bền với acid và được hấp thu chậm, không hoàn toàn theo đường uống, sinh khả dụng 40-50%. Thức ăn không ảnh hưởng tới tỷ lệ mà chỉ làm chậm hấp thu. $t_{1/2} = 3-4$ giờ.

Dùng theo đường uống, có tác dụng rất tốt với hầu hết *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *Branhamella catarrhalis*, *N. meningitidis* và *gonorrhoeae*, kể cả các chủng sinh β -lactamase. Có tác dụng trên các liên cầu thường gặp, nhưng bị các tụ cầu kháng. Tác dụng kéo dài trung bình.

Chỉ định:

Cho các nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn đường niệu không biến chứng, viêm tai giữa.

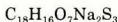
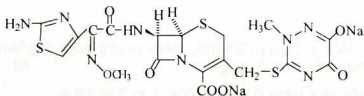
Dạng thuốc:

Hỗn dịch uống hoặc viên nén; với cùng một liều lượng uống thì dạng hỗn dịch có thể cho nồng độ cao nhất trong máu, cao hơn 20-50% so với nồng độ cao nhất khi dùng viên.

CEFTRIAXON NATRI

Biệt dược: Rocephin

Công thức:



ptl: 598,53

Bán tổng hợp năm 1980.

Tính chất:

Ở dạng acid có $pK_a(-COOH) = 3$; $pK_a(-OH_{enol}) = 4,1$ và $pK_a(-NH_3^+) = 3,2$.

Dạng muối dinatri là bột tinh thể có màu từ trắng đến vàng nhạt, chảy ở $155^\circ C$, kèm phân hủy. Dễ tan trong nước (40 g/100 ml ở $25^\circ C$), dung dịch nước có màu từ vàng đến vàng hổ phách tùy thời gian, pH (C_1) khoảng 6,7; ít tan trong ethanol.

Định tính:

- Tiến hành TLC.
- Phản ứng với thuốc thử $HCHO/H_2SO_4$: cho các màu vàng xanh và vàng.
- $[\alpha]_D^{20} = -155^\circ$ đến -70° (đặc biệt trong số các cephalosporin).
- Tạp chất liên quan: Thử cùng phép định lượng bằng HPLC.
- Giới hạn nước: Dùng thuốc thử Kar-Fischer.

Công dụng:

- Có phổ kháng khuẩn của thuốc thế hệ III, với tác dụng tốt trên lậu cầu, tác dụng rộng trên vi khuẩn gram (-), không tác dụng trên cầu khuẩn ruột (*Enterococci*). Bền với nhiều β -lactamase.

- Có những ưu điểm mới về dược động học: Do R_3 mang hệ thống dị vòng có chức enol- có tính acid- làm cho tỉ lệ kết hợp của thuốc với protein huyết tương cao (83-96%), phân tán tốt trong cơ thể, thời gian tái phân bố dài (2 giờ), thải trừ chậm, thời gian bán thải lớn ($t_{1/2} = 6-9$ giờ ở người thiếu năng thận có thể tới 34 giờ). Do đó thuốc có tác dụng kéo dài, chỉ cần dùng 1 lần/24 giờ.

Chỉ định:

- Là thuốc chọn lọc điều trị các nhiễm khuẩn (không có biến chứng và không phát tán) do lậu cầu. Ngoài ra:
- Viêm màng não trẻ em (do *H. influenzae*, màng não cầu, *Str. pneumoniae*); viêm màng não và các nhiễm khuẩn nặng khác (do trực khuẩn gram(-)) kể cả khi có các biến chứng liên quan đến bệnh Lyme.
- Các nhiễm khuẩn ở: xương, khớp, ổ bụng, đường hô hấp dưới, vùng chậu-hông, da, đường niệu.
- Phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật, tác dụng tương đương cefazolin.

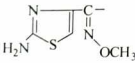
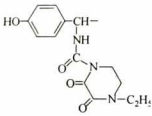
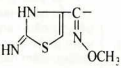
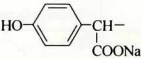
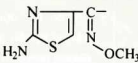
Liều dùng:

Tiêm (IM, IV): 1-2 g/lần/24 giờ, viêm màng não: 2 g/lần $\times$ 2 lần/24 giờ; bệnh lậu: tiêm (IM) liều đơn 0,25 g.

Dạng thuốc: Lọ bột pha tiêm 0,25 g; 0,5 g; 1 g; 2 g; 10 g.

Bảng 4.5. Tóm tắt các cephalosporin thế hệ III khác và một cephalosporin thế hệ IV (công thức chung ở hình 4.1)

Tên	R_1	R_2	R_3	Đặc điểm
1-Ceftazidim (Fortaz, Tazidim, Tazicef) (T.H. III)		-H		$T_{1/2}=2$ giờ hạn; Tốt với <i>Pseudomonas</i> . IM, IV. 1-2 g/lần $\times$ 2-3 lần/24 giờ
2-Ceftibuten (Cedax) (T.H. III)		-H	-H	Oral, tương tự cefixim
3-Cefdinir (T.H. III)		-H	-CH=CH ₂	Oral, tương tự cefixim

Tên	R ₁	R ₂	R ₃	Đặc điểm
4-Cefpodoxim,- [proxetil] (Vantin) (T.H. III)		-H	-CH ₂ -O-CH ₃ $\left[(4) \text{-} \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-O-CH-CH-CH-CH-} \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-O-C(CH}_3\text{)}_2 \right]$	Cefpodoxim proxetil là tiền thuốc (este)- Oral, tương tự cefixim
5-Cefoperazon natri (Cefobid) (T.H. III)		-H		T _{1/2} ≈ 2 giờ; gần trung bình, Tốt với <i>Pseudomonas</i> . IM, IV; 1-2 g/lần × 2 lần/24 giờ (→ 12 g/24 giờ)
6-Ceftizoxim natri (Cefizox) (T.H. III)		-H	-H	T _{1/2} = 1,7 giờ, Nồng độ cao ở dịch não tủy; Ngắn hạn. IM; thường IV. 1-2 g/lần × 2 lần/24 giờ. (→ 12 g/24 giờ)
7-Moxalactam (Moxam) (T.H. III) là một oxacephem		-OCH ₃ Thay S₍₁₎ bằng O₍₁₎		Ngắn hạn. Tốt với: họ vi khuẩn đường ruột, gram (-) kỵ khí, trực khuẩn mủ xanh. IM, IV; 1-4 g/lần × 2-3 lần/24 giờ
8-Cefepim (Maxipim) (T.H. IV)		-H (4)-COO⁻ Betain		T _(Cmax) ≈ 1,5 giờ, (IM, IV). Tốt với liên phế cầu, tụ cầu vàng gram (-) kỵ khí; hơn thuốc thế hệ III. 1-2 g/lần × 2 lần/24 giờ

Hoạt phổ tốt hơn thế hệ I và II lên vi khuẩn gram (-), kháng β-lactamase, tác dụng yếu trên tụ cầu.

* CEPHALOSPORIN THẾ HỆ IV

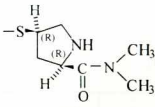
Đặc điểm:

- Vẫn giữ hoạt phổ của thuốc thế hệ III đối với vi khuẩn gram (-) nhưng tác dụng mạnh hơn; trên vi khuẩn gram (+) so với thuốc thế hệ III tác dụng tốt hơn.

- Kháng nhiều β -lactamase.

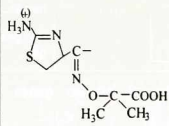
1.4. Kháng sinh carbapenem (hay kháng sinh thienamycin): Xem bảng 4.6

Bảng 4.6. Tóm tắt các kháng sinh carbapenem (công thức chung ở hình 4.1)

Tên	R ₁	R ₂	R ₃	Đặc điểm
1-Imipenem (Primaxin)	-H	-H	$-S-CH_2-CH_2-\underset{\substack{ \\ NH-CH=NH_2^{(+)}}}{C}$ (2)-COO⁻ Betain	+ Phổ rộng nhất trong kháng sinh β-lactam. Bền và ức chế thuận nghịch nhiều β-lactamase. Bền cephalosporin trên tụ cầu, penicillin G trên liên cầu, cephalosporin thế hệ III trên trực khuẩn gram (-) kỵ khí, clindamycin trên vi khuẩn gram (-) kỵ khí. + Bị DHP-1 phá hủy, cần phối hợp với cilastatin. + IM, IV; T_{1/2}=1 giờ; liều ≤ 4 g/24 giờ.
2-Meropenem (Merrem)	-H	-CH ₃		+ Hoạt phổ giống imipenem, kháng tốt hầu hết β-lactamase, tác dụng tốt trên tụ cầu vàng. Chỉ định đặc biệt: viêm phúc mạc, viêm ruột thừa biến chứng, viêm não ở trẻ em. + IM, IV; T_{1/2}=1 giờ; 1 g/lần $\times$ 3 lần/24 giờ. + Không cần phối hợp với cilastatin.

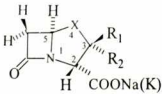
1.5. Kháng sinh monobactam: Xem bảng 4.7.

Bảng 4.7. Kháng sinh monobactam (công thức chung ở hình 18.1)

Tên	R ₁	R ₂	R ₃	Đặc điểm
Aztreonam (Azactam)	 Có cấu trúc syn α-alkoxyimino	-CH ₃	-H	(1)-SO₃⁻ Betain + Chỉ có tác dụng và tác dụng mạnh trên vi khuẩn gram(-) hiếu khí (tương đương penicilin phổ rộng). + Không làm vi khuẩn tăng tiết β-lactamase, ức chế cephalosporinase. Bền với nhiều β-lactamase. + Hiệp đồng với kháng sinh aminosid. (IM,IV) T_{1/2}=1,7 giờ; 0,5-2 g/lần $\times$ 2-3 lần/24 giờ. + Không dị ứng chéo với các kháng sinh β-lactam khác.

1.6. Các chất ức chế β -lactamase: Xem bảng 4.8.

Bảng 4.8. Tóm tắt về các chất ức chế β -lactamase

Công thức chung				Tác dụng chung
				+ Ức chế không thuận nghịch nhiều β-lactamase: HO-Serin ở enzym gắn vào $>C=O$ của các chất này (như gắn vào cơ chất). Sau đó sinh các quá trình biến đổi làm thay đổi cấu trúc, enzym không hoạt động được và cũng không được giải phóng trở lại. + Dùng phối hợp với penicillin phổ rộng.
Tên	X	R ₁	R ₂	Sử dụng
Clavulanat kali		(3) = CH - CH ₂ - OH (Cấu trúc Z)		- β-lactamase của tụ cầu vàng, các typ II và III, IV, V của một số vi khuẩn gram (-). - Augmentin (amoxicillin + kali clavulanat 4:1): điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn có thể tiết β-lactamase. Dạng bột tiêm, có tỷ lệ 5:1.
Sulbactam Natri				- Mạnh với typ I (của tụ cầu vàng). Kém trên β-lactamase của vi khuẩn gram(-) so với kali clavulanat. - Unasyn (ampicillin natri + sulbactam natri tỷ lệ 2:1); 2 dạng thuốc, để uống hoặc tiêm.
Tazobactam natri				- Một chất kháng β-lactamase mới nhất. - Tazocillin (Tazocin, Zocyn) gồm piperacillin natri + tazobactam natri tỷ lệ 8:1; (IV) cho các bệnh nặng do vi khuẩn gram (-).

2. KHÁNG SINH AMINOSID

Kháng sinh aminoglycosid, gọi tắt là aminosid, gồm các chất phân lập từ môi trường nuôi cấy các chủng vi sinh. Chất đầu tiên được Waksman (Mỹ) phát hiện năm 1943 là streptomycin, từ môi trường nuôi cấy chủng *Streptomyces griseus*. Lúc đó streptomycin rất được chú ý vì là chất kháng sinh kiểu mới, tác dụng trên vi khuẩn gram (-), bổ sung cho phổ tác dụng của penicillin trên vi khuẩn gram (+). Cho đến nay đã có khoảng gần 100 aminosid được biết tới, trong số đó trên 10 chất đã được nghiên cứu đầy đủ và đưa vào điều trị.

Từ một số aminosid thiên nhiên không sử dụng được, khi tiến hành thay đổi một vài chi tiết cấu trúc đã tạo ra aminosid bán tổng hợp với nhiều ưu điểm, đáp ứng được yêu cầu điều trị; ví dụ netilmicin là chất bán tổng hợp từ sisomicin, amikacin từ kanamycin A ...

Cấu trúc:

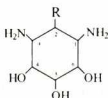
Các aminosid có cấu trúc heterosid: “Genin-O-Ose”.

Phần genin:

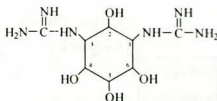
Là vòng cyclitol (polyalcol đóng vòng), trong đó hai -OH ở vị trí 1,3 hoặc 1,4 đã thay bằng hai nhóm amin (dẫn chất 1,3- hoặc 1,4-diamino).

– Dẫn chất 1,3-diaminocyclitol:

Gồm 3 cấu trúc: Streptamin, Deoxy-2 streptamin và Streptidin (hai nhóm guanidin thay cho hai -OH ở các vị trí 1,3):



R = OH : Streptamin
= H: Deoxystreptamin



Streptidin

Các aminosid dẫn xuất 2 - deoxystreptamin liên kết glycosid vào các vị trí 4,5 hoặc 4,6 được gọi là dẫn chất thế 4,5 hoặc 4,6 của 2 - deoxystreptamin. Ngoài sự khác nhau về vị trí nối đường, hai nhánh dẫn chất này còn khác nhau về độc tính: loại thế 4,6 có phổ tác dụng rộng trên cả hai gram vi khuẩn, độc tính thấp hơn nên có thể tiêm; loại thế 4,5 độc tính cao chỉ dùng ngoài.

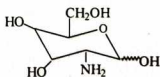
– Dẫn chất 1,4-diaminocyclitol (fortamin):

Là loại aminosid mới được phát hiện, số lượng chất còn rất ít, đại diện là Fortimicin A sulfat (từ chủng *M. olivoasterospora*).

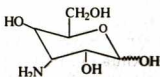
Phần đường (ose):

Là các đường amin 6 cạnh và đường 5 cạnh trung tính:

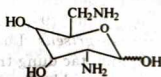
– Đường amin 6 cạnh:



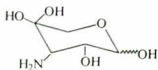
D-glucosamin-2



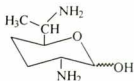
D-glucosamin-3



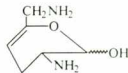
Neosamin C



Garosamin

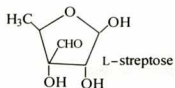


Purpurosamin

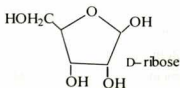


Sisosamin

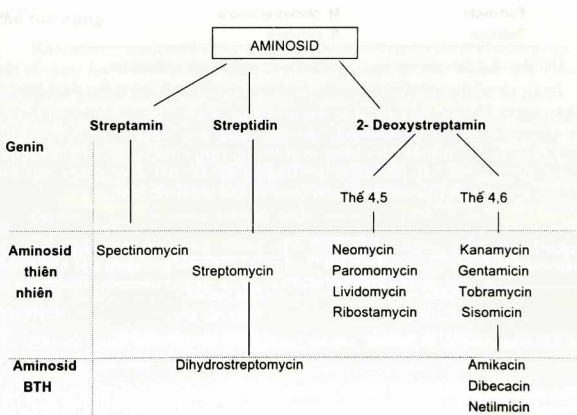
– Đường 5 cạnh:



L-streptose



D-ribose



Hình 4.2. Sắp xếp các aminosid dẫn chất 1,3-diaminocyclitol

Điều chế:

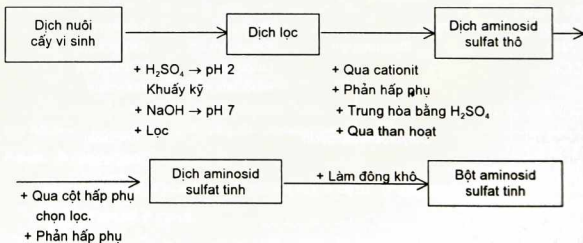
Các aminosid thiên nhiên được sản xuất bằng phương pháp nuôi cấy các chủng vi sinh *Streptomyces*, *Micromonospora* và *Bacillus* (bảng 4.9):

Bảng 4. 9. Aminosid và chủng vi sinh tạo kháng sinh

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. spectabilis</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>
Butirosin	<i>B. circulans</i>

Ghi chú: S. = Streptomyces; M. = Micromonospora; B. = Bacillus

Phân tử aminosid có tỷ lệ phần genin nhỏ so với phần đường cổng kênh và thân nước. Vì vậy, mặc dù có nhiều nhóm amin (tính base), không thể chiết xuất aminosid theo kiểu alcaloid; thường dùng giải pháp trao đổi ion qua cationit, sau đó phân hấp phụ bằng acid loãng; tinh chế bằng cách cho đi qua than hoạt hoặc chất hấp phụ chọn lọc (thường các chi tiết được giữ bí mật ở cơ sở sản xuất), sau đó thu hồi aminosid base và tạo muối với acid.



Hình 4.3. Qui trình chiết xuất kháng sinh aminosid

Đặc điểm lý - hóa:

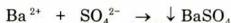
- Aminosid thân nước do phần đường; tính base do các nhóm amin. Dạng base tan trong dung môi hữu cơ, nhưng cũng tan được trong nước.

- Tạo muối với acid, trong đó muối sulfat dễ tan trong nước hơn cả.
- Bền ở pH gần trung tính; bị thủy phân chậm trong pH acid, kèm giảm hiệu lực kháng khuẩn.
- Tạo phức màu tím với ninhydrin. Phản ứng này dùng định tính aminosid.

Định lượng:

Các chế phẩm được dùng thường là hỗn hợp các aminosid gần nhau, do một chủng vi sinh tạo ra, dạng muối với $x \text{ H}_2\text{SO}_4$ (x = số phân tử H_2SO_4). Việc định lượng các chế phẩm này cần xác định hai chỉ tiêu:

1. *Hoạt lực kháng khuẩn*: Bằng phương pháp vi sinh hoặc HPLC.
2. *Giới hạn sulfat*: Bằng phương pháp complexon, qua dung dịch BaCl_2 chuẩn quá thừa tạo kết tủa BaSO_4 :



Phổ tác dụng:

Kháng sinh aminosid đặc trưng với phổ tác dụng trên vi khuẩn gram (-); một số chọn lọc trên một số chủng vi khuẩn gram (+). Tuy nhiên, mỗi chất lại có hoạt tính nổi trội trên một hay một vài chủng vi khuẩn, ví dụ:

- Streptomycin nhạy cảm với *Mycobacterium* (lao, phong...), kanamycin cũng nhạy cảm trên các vi khuẩn này nhưng yếu hơn streptomycin.
- Gentamicin có hoạt tính mạnh trên cả hai gram vi khuẩn, đặc biệt nhạy cảm với *Ps. aeruginosa*; tuy nhiên hoạt lực thấp hơn tobramycin.
- Paromomycin tác dụng trên ký sinh trùng: amip, sán ruột.

Các aminosid gần như không qua được màng nhầy niêm mạc ruột nên không hấp thu ở đường tiêu hóa. Như vậy, khi điều trị nhiễm khuẩn toàn thân thì phải tiêm; còn nếu chống nhiễm khuẩn ruột thì thuận lợi.

Độc tính:

Khi sử dụng liều cao và thời gian kéo dài, kháng sinh aminosid thể hiện độc tính chủ yếu sau:

- Với thính giác: Gây hoại tử tổ chức dây thần kinh thính giác, biểu hiện ù tai, khó nghe, có thể dẫn đến điếc khó hồi phục.
- Với tiết niệu: Kích ứng cầu thận và ống thận, nặng hơn gây hoại tử cấp ống thận. Độc tính này rất đáng quan tâm vì aminosid thải trừ qua nước tiểu.
- Mẫn cảm thuốc hay xảy ra, vì vậy nên thử trước khi tiêm. Loại dẫn chất thế 4,5 deoxy-2 streptamin có độc tính cao nhất, không dùng đường tiêm.

Sự kháng aminosid của vi khuẩn:

Nhìn chung kháng sinh aminosid dễ bị vi khuẩn kháng, có thể ngay từ đợt điều trị đầu; phổ biến hiện tượng kháng chéo giữa các aminosid.

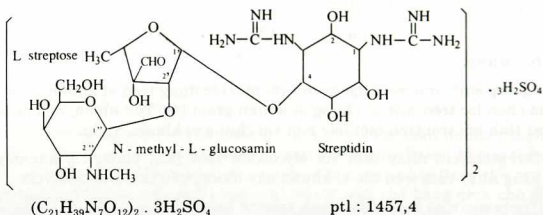
Vi khuẩn kháng aminosid bằng tạo ra các enzym tác động vào vị trí nào đó của phân tử chất kháng sinh làm mất hiệu lực. Thay đổi nhóm thế để bị enzym tác động sẽ tạo ra các aminosid bán tổng hợp có khả năng chống vi khuẩn kháng.

* MỘT SỐ AMINOSID THIÊN NHIÊN

STREPTOMYCIN SULFAT

Biệt dược: Cidan; Streptocidan.

Công thức:



Nguồn gốc và điều chế:

Streptomycin là aminosid đầu tiên được phát hiện từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces griseus*. Hiện nay vẫn được sản xuất bằng phương pháp nuôi cấy chủng vi sinh này. Các công đoạn tách lấy kháng sinh bao gồm:

- Lọc lấy dịch lên men, cho chảy qua cột cationit để giữ kháng sinh, sau đó phản hấp phụ thu streptomycin base.
- Hòa tan streptomycin base vào methanol; kết tủa dạng phức với dung dịch calci clorid trong HCl: $(strep. 3HCl)_2 \cdot CaCl_2$; lọc thu tủa.
- Cho tủa phức phản ứng với trimethylsulfat trong môi trường nước, tạo streptomycin sulfat, lọc loại $CaSO_4$; kết tủa streptomycin sulfat trong methanol, khi đó phần lớn các chất đi kèm như streptomycin B sẽ ở lại dịch; lọc thu cặn, tinh chế nhiều lần trong methanol thu streptomycin sulfat được dụng.

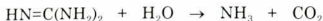
Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị đắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước; khó trong dung môi hữu cơ.

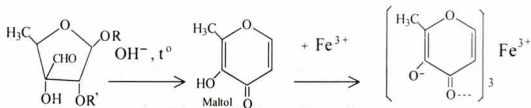
Streptomycin có tính base và tính khử.

Định tính:

- Đun sôi dung dịch streptomycin sulfat trong dung dịch NaOH đặc sẽ có amoniac bay ra, làm xanh giấy quỳ đỏ (phản ứng của guanidin).



- Tính khử do aldehyd ở đường L-streptose: Đun streptomycin với thuốc thử Fehling cho kết tủa Cu_2O màu đỏ nâu.
- Phản ứng tạo maltol: Khi đun nóng dung dịch streptomycin với NaOH, đường L-streptose chuyển thành maltol; với FeCl_3 cho màu tím đỏ:



Phản ứng này dùng trong phép thử tinh khiết: Đo độ hấp thụ ở 525 nm, so với streptomycin chuẩn.

- Dung dịch streptomycin sulfat trong nước cho phản ứng của ion SO_4^{2-} .
- Sắc ký lớp mỏng được sử dụng cho định tính và thử tinh khiết.

Thử tinh khiết: Methanol không quá 0,3%; streptomycin B không quá 3%.

Định lượng: Bằng phương pháp vi sinh. Hoạt lực ≥ 720 UI/1 mg chất thử.

Công dụng:

Streptomycin sulfat tác dụng chủ yếu trên vi khuẩn gram (-). Trước đây streptomycin được dùng điều trị nhiễm khuẩn gram (-). Hiện nay chỉ dùng trong phác đồ phối hợp điều trị lao.

Liều dùng trị lao: Người lớn, tiêm bắp 1-2 g/24 giờ, chia 2 lần.

Để giảm độ độc còn sử dụng dạng muối pentotenat.

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm 0,5 và 1 g. Thuốc chỉ pha khi dùng.

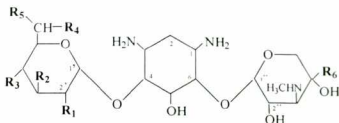
Bảo quản: Tránh ẩm; để ở nhiệt độ dưới 15°C .

GENTAMICIN

Nguồn gốc:

Gentamicin là hỗn hợp các chất cấu trúc gần nhau, được chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *M. purpurea* và *M. echinospora*.

Công thức chung:



Các gentamicin khác nhau ở các gốc R (1...6) (xem bảng 4.10)

Hai đường amin gắn vào deoxy-2 streptamin ở vị trí 4 và 6.

Ghi chú:

Theo thói quen, các aminosid nguồn gốc *Micromonospora* (M.), vãn cuối "-mycin" chữ "y" viết thành "i". Tuy nhiên không phải là qui tắc bắt buộc.

Bảng 4.10. 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
B₁	-OH	-OH	-OH	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃
C₁	-NH ₂	-H	-H	-CH ₃	-NHCH ₃	-CH ₃
C_{1a}	-NH ₂	-H	-H	-H	-NH ₂	-CH ₃
C₂	-NH ₂	-H	-H	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃
^(*) C_{2a}	-NH ₂	-H	-H	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃
X	-NH ₂	-OH	-OH	-H	-OH	-CH ₃

(*) Gentamicin C_{2a} là đồng phân không gian của gentamicin C₂ ở vị trí R₆.

GENTAMICIN SULFAT

Biệt dược: Cidomycin; Garamycin.

Là muối sulfat của hỗn hợp gentamicin C₁, C_{1a}, C₂, C_{2a}.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, hút ẩm. Rất tan trong nước; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ; $[\alpha]_D^{20} = +107^\circ$ đến $+121^\circ$. Bền trong pH acid.

Hóa tính: Tính base (do có nhiều nhóm amin bậc I và II), tạo muối tan với acid.

Định tính:

- Sắc ký lớp mỏng: So với gentamicin sulfat chuẩn phải có 3 vết tương đương trên các sắc đồ thử và chuẩn. Phép thử này đồng thời để thử tinh khiết.
- Tạo màu tím với ninhydrin (chung của các aminosid).

Định lượng: Phương pháp vi sinh, chủng vi khuẩn thử là *Bacillus pumilus*.

Hoạt lực kháng sinh: 590 UI/1 mg chất thử.

Phổ tác dụng:

Là kháng sinh hoạt phổ rộng, nhạy cảm trên nhiều vi khuẩn gram (-) và gram (+); đặc biệt trên *Staph. aureus* đã kháng methicilin, trực khuẩn mủ xanh.

Hoạt lực yếu với các chủng *Neisseria* và liên cầu.

Chỉ định:

Nhiễm khuẩn đã kháng β -lactam; dùng phối hợp điều trị và phòng nhiễm trực khuẩn mủ xanh.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp, đường tiết niệu do vi khuẩn gram (-).

Liều dùng: Người lớn, tiêm bắp 1-1,5 mg/kg/8 giờ.

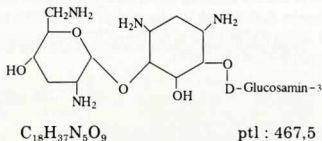
Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp; tránh ẩm.

TOBRAMYCIN

Tên khác: Nebcin.

Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces tenebrarius* hoặc bán tổng hợp từ kanamycin B.

Công thức:



Là dẫn chất deoxy-3' của kanamycin B.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng. Rất dễ tan trong nước; khó tan trong alcol.

Định tính:

- Dung dịch 5 mg tobramycin trong nước, thêm ninhydrin 0,1%; đun cách thủy: xuất hiện màu xanh tím.
- Sắc ký lớp mỏng, so với tobramycin chuẩn.

Định lượng: Bằng các phương pháp:

- Phương pháp vi sinh. Hoạt lực không thấp hơn 930 UI/mg.
- HPLC, so với tobramycin chuẩn.

Phổ tác dụng:

Tác dụng trên hầu hết các vi khuẩn gram (-); với trực khuẩn mủ xanh hiệu lực cao hơn gentamicin.

Trên vi khuẩn gram (+): Nhạy cảm với tụ cầu vàng. Không tác dụng trên nhiều chủng liên cầu.

Chỉ định:

Tobramycin là thuốc lựa chọn điều trị nhiễm trực khuẩn mủ xanh, được dùng phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật. Các chỉ định khác tương tự gentamicin.

Liều dùng: Người lớn và trẻ em, tiêm bắp 1-1,7 mg/kg/8 giờ; đợt 7-10 ngày.

Ghi chú: Thuốc tiêm pha chế từ tobramycin base, thêm acid sulfuric để ổn định.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 15°C.

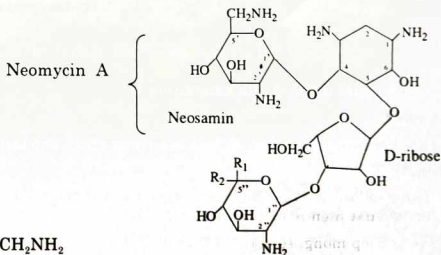
NEOMYCIN

Tên khác: Mycifradin; Fradiomycin (Nhật).

Nguồn gốc:

Được Waksman và Lechevalier phát hiện từ môi trường nuôi cấy của chủng *Streptomyces fradiae* năm 1949. Hỗn hợp 3 chất: neomycin A, B và C, trong đó neomycin B chiếm khoảng 90%; neomycin C là đồng phân lập thể của neomycin B; neomycin A được coi là sản phẩm thủy phân của neomycin B và C. Cả 3 chất đều có hoạt tính kháng khuẩn. Hiện nay, neomycin vẫn được sản xuất bằng lên men chủng vi sinh này.

Công thức:



- Neomycin B

$R_1 = H; R_2 = -CH_2NH_2$

- Neomycin C

$R_1 = -CH_2NH_2; R_2 = H$

NEOMYCIN SULFAT

Biệt dược: Neomin; Nivemycin

Công thức: $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot x H_2SO_4$ (Lấy đại diện là neomycin B).

Chế phẩm được dùng: Là hỗn hợp neomycin A, B và C, dạng muối sulfat.

Tính chất:

Bột màu trắng, không mùi, vị đắng. Dễ tan trong nước; tan trong ethanol; hầu như không tan trong các dung môi hữu cơ.

Định tính:

- Phản ứng tạo màu tím với ninhydrin (chung của aminosid).
- SKLM: Tiến hành cùng neomycin sulfat chuẩn, trên các sắc độ cho cả 3 vết tương ứng neomycin A, B và C. Phép thử đồng thời là thử tinh khiết.

Định lượng: Phương pháp vi sinh. Hoạt lực không thấp hơn 680 UI/mg.

Phổ tác dụng:

Nhạy cảm với hầu hết vi khuẩn gram (-); trên vi khuẩn gram (+), nhạy cảm với *B. anthracis*, *C. diphtheriae*, *Staph. aureus* và *Strep. faecalis*. Không tác dụng trên trực khuẩn mủ xanh (*Ps. aeruginosa*).

Chỉ định: Phối hợp neomycin với polymyxin B làm thuốc dùng ngoài.

PAROMOMYCIN SULFAT

Biệt dược: Aminoxidin; Humatin.

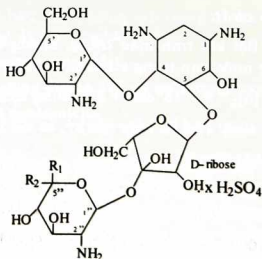
Công thức:

Paromomycin I:

$R_1 = H; R_2 = -CH_2NH_2$

Paromomycin II:

$R_1 = -CH_2NH_2; R_2 = H$



$C_{23}H_{45}N_5O_{14} \cdot x H_2SO_4$

ptl: 615,65 (base)

Là hỗn hợp hai đồng phân paromomycin I và II, khác nhau cấu trúc không gian của hai nhóm thế R_1, R_2 ở 5". Dạng được dụng là paromomycin sulfat.

Tính chất:

Bột vô định hình màu trắng ánh vàng, không mùi, hút ẩm. Dễ tan trong nước; hầu như không tan trong ethanol và các dung môi hữu cơ.

Phổ tác dụng:

Phổ kháng khuẩn của aminosid nói chung. Tuy nhiên, điểm khác biệt là tác dụng diệt amip lòng ruột. Vì vậy, paromomycin xếp vào nhóm thuốc trị amip.

Chỉ định: Lỵ amip: Người lớn, trẻ em uống 25-35 mg/kg/24 giờ.

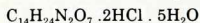
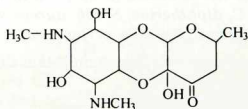
Dạng bào chế: Viên nang 250 mg.

SPECTINOMYCIN HYDROCLORID

Biệt dược: Togamycin; Trobicin

Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces spectabilis*.

Công thức:



ptl : 495,35

Tên khoa học: 4a,7,9-trihydroxy-2-methyl-6,8-bis (methylamino) pyrano [2,3-b]; [1,4] perhydro-(2,4a,5a,6,7,8,9,9a,10a) benzodioxin-4-on.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng; không bền ngoài không khí, ánh sáng. Dễ tan trong nước; tan trong ethanol, cloroform, aceton, benzen; khó tan trong ether.

$[\alpha]_D^{20} = + 15^\circ$ đến $+ 21^\circ$ (dung dịch 10% trong nước).

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

Phổ tác dụng:

Nhạy cảm đặc biệt trên *N. gonorrhoeae*, vì vậy hiện nay spectinomycin hydroclorid được dùng điều trị lậu. Độ độc thấp; thời hạn tác dụng trên 24 giờ.

Liều điều trị lậu: Người lớn, tiêm bắp sâu 2-4 g/lần/24 giờ. Lọ bột pha tiêm 2 g.

* MỘT SỐ AMINOSID BÁN TỔNG HỢP

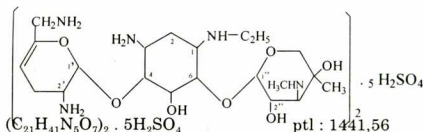
NETILMICIN SULFAT

Biệt dược: Netillin; Netromycin

Nguồn gốc:

Bán tổng hợp từ sisomicin, một chất kháng sinh thu được từ môi trường nuôi cấy *Micromonospora inyonensis* (1970); phổ tác dụng giống như gentamicin. Tuy nhiên do bị vi khuẩn kháng nhanh nên sisomicin không được sử dụng.

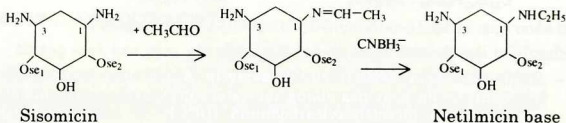
Công thức:



Tên khoa học: N (1) - ethyl sisomicin

Điều chế:

Phản ứng sisomicin với acetaldehyd quá thừa ở pH 5, có mặt cyanoborohydrid, được netilmicin base; kết tinh tạo muối sulfat với H_2SO_4 trong alcol:



Tính chất:

Bột màu trắng, dễ tan trong nước; hầu như không tan trong nhiều dung môi hữu cơ. $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ đến $+96^\circ$ (dung dịch 30 mg/ml nước).

Định tính, định lượng: Tương tự như gentamicin sulfat.

Hoạt lực: 1 mg netilmicin sulfat tương đương 595 μ g netilmicin base.

Phổ tác dụng: Tương tự tobramycin và gentamicin.

Đặc điểm:

Không bị enzym vi khuẩn tác động nên netilmicin sulfat được dùng thay các aminosid khác khi các thuốc này đã bị vi khuẩn kháng.

Chỉ định: Tương tự gentamicin.

Liều dùng: Người lớn, tiêm bắp hoặc truyền 1,3-2,2 mg/kg/8 giờ; đợt 7-10 ngày.

Dạng bào chế: Thuốc tiêm 20 và 50 mg/2 ml.

AMIKACIN SULFAT

Biệt dược: Amikin

Nguồn gốc: Bản tổng hợp từ kanamycin A, kháng sinh chiết từ môi trường nuôi cấy chủng *Streptomyces kanamyceticus*.

Công thức:

- Kanamycin A :

$R_1 = \text{NH}_2$; $R_2 = \text{OH}$

- Kanamycin B :

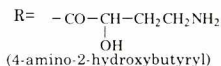
$R_1 = \text{NH}_2$; $R_2 = \text{NH}_2$

- Kanamycin C :

$R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{NH}_2$

Kanamycin A, B, C : $R_3 = \text{H}$

Amikacin : R_1, R_2 như kanamycin A



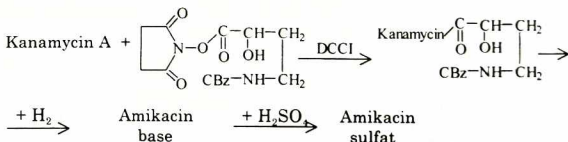
$\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{23} \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$

ptl : 781,78

Tên khoa học: 1-N-[L(-)-4-amino 2-hydroxybutyryl] kanamycin A

Điều chế:

- Amid hóa nhóm $\text{-NH}_2(1)$ của kanamycin A với acid L(-)-4-amino-2-hydroxybutyric đã hoạt hóa bằng tạo ester với N-hydroxysuccinimid, có tham gia của dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) và benzyloxycarbonyl (CBz) để bảo vệ các chức -NH_2 của kanamycin A.
- Hydro hóa giải phóng nhóm bảo vệ CBz, cho amikacin base.
- Kết tinh muối amikacin sulfat trong dung dịch acid sulfuric.



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở 220-230°C. Dễ tan trong nước; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Phổ tác dụng:

Tương tự như gentamicin, nhưng hoạt lực cao hơn.

Đặc biệt:

Nhạy cảm với một số chủng vi khuẩn khó như *Ps. aeruginosa*, tụ cầu kháng penicillin, trực khuẩn lao và một số chủng *Mycobacterium* khác.

Nhóm thế N-(4-amino 2-hydroxybutyryl) có tác dụng bảo vệ chống lại tác động của enzym vi khuẩn (có tới 80% chủng vi khuẩn đã kháng các aminosid khác vẫn bị amikacin diệt *in vitro*).

Vì vậy thường dùng amikacin như một kháng sinh thay thế, khi các kháng sinh cùng tác dụng đã bị kháng.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn nhạy cảm với amikacin.

Liều dùng: Người lớn và trẻ em, tiêm 5 mg/kg/8 giờ; đợt 7-10 ngày.

Không vượt quá 1,5 g/24 giờ. Nên pha trong dung dịch glucose đẳng trương.

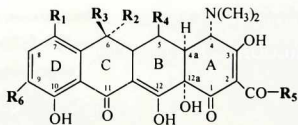
Dạng bào chế: Ống tiêm 100 và 500 mg/2 ml.

Tác dụng phụ, chống chỉ định: Chung như các aminosid khác.

3. KHÁNG SINH TETRACYCLIN

Kháng sinh bao gồm các chất thiên nhiên chiết được từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces* và các chất bán tổng hợp từ các tetracyclin thiên nhiên.

Cấu trúc chung: Tất cả đều là dẫn chất của nhân octahydronaphtacen.



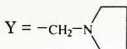
Các tetracyclin khác nhau ở các nhóm thế $R_1 \dots R_6$ (bảng 4.11).

Bảng 4.11. Nhóm thế của các tetracyclin

Tên KS	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Phát hiện
Clotetracyclin ^(*)	-Cl	-CH ₃	-OH	-H	-NH ₂	-H	1948
Oxytetracyclin ^(*)	-H	-CH ₃	-OH	-OH	-NH ₂	-H	1950
Tetracyclin ^(*)	-H	-CH ₃	-OH	-H	-NH ₂	-H	1953
Demeclocyclin ^(*)	-Cl	-H	-OH	-H	-NH ₂	-H	1957
Demecyclin ^(*)	-H	-H	-OH	-H	-NH ₂	-H	1957
Doxycyclin	-H	-CH ₃	-H	-OH	-NH ₂	-H	1958
Methacyclin	-H	=CH ₂		-OH	-NH ₂	-H	1960
Minocyclin	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	-NH ₂	-H	1964
Sancyclin	-H	-H	-H	-H	-NH ₂	-H	1960
Amicyclin	-H	-H	-H	-H	-NH ₂	-NH ₂	
Terramycin X ^(*)	-H	-CH ₃	-OH	-OH	-CH ₃	-H	1960
Lymecyclin	-H	-CH ₃	-OH	-H	-NHX	-H	1962
Mepicyclin	-H	-CH ₃	-OH	-H	-NHZ	-H	1959
Rolicyclin	-H	-CH ₃	-OH	-H	-NHY	-H	1958

Ghi chú: ^(*) = Các tetracyclin thiên nhiên

X = -CH₂-NH-CH(COOH)-(CH₂)₃-CH₂-NH₂



Phân loại:

Theo hiệu lực tác dụng, các tetracyclin chia ra thế hệ I và II (bảng 4.12).

Mục tiêu bán tổng hợp tetracyclin:

- Mở rộng phổ; kéo dài thời hạn tác dụng và tăng hiệu lực kháng khuẩn.
- Cải thiện về dược động học: tăng tỷ lệ hấp thu khi uống; bền với acid...

Bảng 4.12. Phân loại tetracyclin

Kháng sinh	Hấp thu ở ruột (%)	T _{1/2} (giờ)	Kháng acid	Liều dùng 24 giờ
* Tetracyclin thế hệ I				
Tetracyclin	77 - 80	6 - 9	-	1 - 2 g
Oxytetracyclin	58 - 60	9	-	1 - 2 g
Clotetracyclin	25 - 30	5 - 6	-	Dùng ngoài
* Tetracyclin thế hệ II				
Methacyclin	58	7 - 10	+	1,2 - 1,4 g
Doxycyclin	90 - 95	16 - 22	+	0,1 - 0,2 g
Minocyclin	90 - 100	12 - 20	+	0,2 g
Demeclocyclin		10 - 17	+	0,6 g

Phổ tác dụng:

a. Rất nhạy cảm ($MIC < 1 \mu g / 1 ml$ huyết tương):

- Vi khuẩn gram (+)

Streptococcus pyogenes

Liên cầu A

Streptococcus viridans

Staphylococcus pyogenes

Tụ cầu

- Vi khuẩn gram (-)

Neisseria gonorrhoeae

Lậu cầu

Neisseria meningitidis

Màng não cầu

Haemophilus influenzae

Bacillus anthracis

TK than

Yersinia pestis

VK dịch hạch

Clostridium welchii

Clostridium tetani

TK uốn ván

Corynebacterium diphtheriae

TK bạch hầu

b. Nhạy cảm ($1 \mu g / 1 ml < MIC < 10 \mu g / 1 ml$)

- Vi khuẩn gram (+)

Streptococcus faecalis

Liên cầu D

- Vi khuẩn gram (-)

Escherichia coli

E. coli

Klebsiella pneumoniae

Salmonella

TK thương hàn

Shigella

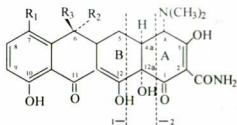
TK lỵ

Ghi chú: MIC = Nồng độ kháng sinh thấp nhất ức chế vi khuẩn *in vitro*.

Liên quan cấu trúc-tác dụng:

Các nhóm thế và cấu hình phân tử có thể làm tăng hoặc giảm hiệu lực kháng sinh. Xét cấu hình d:

Cấu hình "d"



– Các yếu tố duy trì hoặc làm tăng hoạt tính:

- + Hai vòng A/B cấu hình *cis*; hai hệ thống điện tử π (1 và 2) phân cách qua C_{12a} gắn OH α là bắt buộc để duy trì hoạt tính.
- + Nhóm $-N(CH_3)_2$ (4) liên kết α thì tetracyclin mới có hoạt tính; nếu xảy ra sự *epi* hóa (chuyển sang liên kết β) thì hoạt lực sẽ mất đi khoảng 90%.
- + Khả năng chuyển dạng thuận nghịch giữa đồng phân hổ biến do cộng hưởng vòng A là yếu tố bảo tồn hoạt tính.
- + Các nhóm thế làm tăng hoạt tính: $-Cl$, $-NO_2$ (7); $-OH$ (5).

– Các yếu tố làm giảm hoạt tính:

- + Nhóm thế $-Cl$ (9), $-NH_2$ (7).
- + Chelat giữa tetracyclin với các kim loại đa hóa trị Me^{+n} ($n \geq 2$).
- + $pH > 8$, vòng C của một số tetracyclin bị phá hủy; nhóm thế $-Cl$ (7) thúc đẩy nhanh sự phân hủy này.

Tác dụng không mong muốn:

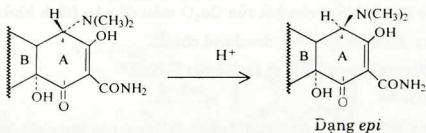
Nhìn chung kháng sinh tetracyclin có độc tính thấp, đa số bệnh nhân chấp nhận thuốc. Tuy nhiên có một số tác dụng bất lợi cần đề cập tới:

- Do ái lực với Ca^{++} , kháng sinh liên kết không thuận nghịch với tổ chức xương, răng; làm chuyển màu răng, giảm liên kết răng-lợi, cản trở phát triển xương và răng ở trẻ em trong thời kỳ phát triển (< 8 tuổi).
- Tác dụng không thường xuyên: Viêm gan, tổn thương ống thận, sai lệch công thức máu do các sản phẩm chuyển hóa của thuốc gây ra.

Tính chất lý-hóa chung:

Cùng là dẫn chất của octahydronaphtacen nên các tetracyclin có chung nhiều tính chất lý-hóa:

- Bột màu vàng; phát huỳnh quang vàng trong ánh sáng UV.
- Hấp thụ UV với nhiều cực đại hấp thụ.
- Nhóm -OH ở vòng D là phenol, cho phức màu với FeCl_3 .
- Tính khử: Bị biến màu chậm khi tiếp xúc lâu với không khí, ánh sáng; khử thuốc thử Fehling cho kết tủa Cu_2O màu đỏ nâu.
- Lưỡng tính: Nhóm dimethylamin (4) tính base; các nhóm -OH tính acid.
- Tạo phức với các ion kim loại: Fe^{3+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} ... Các chelat tạo thành có màu; vị trí liên kết với ion kim loại thay đổi theo pH.
- Trong môi trường acid, nhiệt độ phòng, xảy ra hiện tượng chuyển cấu hình, gọi là "epi hóa": các nhóm $-\text{CH}_3(6)$ và $-\text{N}(\text{CH}_3)_2(4)$ từ liên kết α chuyển sang liên kết β làm giảm hoạt lực kháng khuẩn. Urê, phosphat, citrat, acetat xúc tác cho sự chuyển này. Tuy nhiên khi về pH thích hợp, cấu trúc và hoạt tính kháng sinh trở lại bình thường:

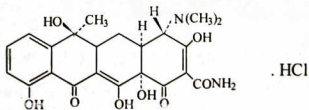


Như vậy các tetracyclin không bền trong không khí, ánh sáng; mất hoạt tính ở pH quá kiềm hoặc quá acid.

TETRACYCLIN HYDROCLORID

Biệt dược: Achromycin; Economycin

Công thức:



$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl}$

ptl : 480,90

Điều chế:

Lên men các chủng *S. aureofaciens* hoặc *S. viridofaciens* trong môi trường nghèo Cl^- (giàu Cl^- sinh ra clotetracyclin).

Chiết tetracyclin từ môi trường nuôi cấy:

Chiết tetracyclin base từ dịch nuôi cấy ở pH 8,5 bằng butanol. Lắc dịch butanol với dung môi không phân cực để kết tủa tetracyclin.

Tinh chế bằng cách hòa tan tủa vào dung dịch HCl loãng, điều chỉnh về pH 6 tạo kết tủa tetracyclin hydroclorid. Kết tinh lại trong methanol.

Tính chất:

Bột kết tinh màu vàng, vị rất đắng, không mùi. Tan trong nước nhưng dung dịch không bền, tan trong dung dịch acid và kiềm loãng (lưỡng tính); khó tan trong ethanol; hầu như không tan trong aceton, cloroform, ether.

Định tính:

- Hòa tan tetracyclin vào H_2SO_4 đậm đặc, cho màu tím đỏ, chuyển sang vàng khi thêm nước.
- Tạo màu tím đỏ với FeCl_3 (do có OH phenol);
- Với thuốc thử Fehling cho kết tủa Cu_2O màu đỏ nâu (tính khử).
- SKLM, so với tetracyclin hydroclorid chuẩn.

Định lượng: Bằng phương pháp vi sinh hoặc HPLC.

Thử tinh khiết:

Bằng các phương pháp sắc ký xác định giới hạn các tạp chất độc với thận: 4-epitetracyclin, anhydrotetracyclin và 4-epianhydrotetracyclin.

Công dụng:

Nói chung có thể chỉ định tetracyclin khi nhiễm các vi khuẩn nhạy cảm. Tuy nhiên, do tetracyclin có một số tác dụng bất lợi với răng, xương và thận; hiện nay chỉ nên dùng khi nhiễm khuẩn mà tetracyclin là thuốc đặc trị: dịch hạch, than, *Rickettsia*.

Người lớn, uống 0,25-0,50 g/6 giờ; trẻ em trên 8 tuổi: 6-12 mg/kg/6 giờ.

Dùng ngoài dạng kem, mỡ 1% điều trị đau mắt nhiễm đa khuẩn.

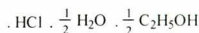
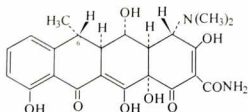
Chống chỉ định: Trẻ em dưới 8 tuổi; phụ nữ mang thai và thời kỳ cho con bú.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

DOXYCYCLIN HYCLAT

Tên khác: Vibramycin hydroclorid.

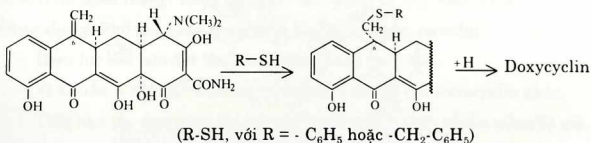
Công thức:



Là chế phẩm gồm một phân tử doxycyclin hydroclorid kết tinh với 1/2 phân tử ethanol và 1/2 phân tử nước.

Điều chế:

Cho methacyclin phản ứng với thiophenyl (hoặc benzylthiol); các gốc này gắn vào nhóm methylen (6) của methacyclin, định hướng α ổn định; hydro hóa để giải phóng nhóm methyl (α) bằng Ni Raney, thu được doxycyclin base. Kết tinh trong dung dịch HCl/ethanol-nước:



Methacyclin là chất bán tổng hợp từ oxytetracyclin, hiệu lực cao hơn, chịu acid tốt hơn oxytetracyclin, nhưng hấp thu kém ở đường tiêu hóa. Khi chuyển methacyclin thành doxycyclin đã khắc phục được nhược điểm này. Như vậy, cũng có thể coi doxycyclin là sản phẩm bán tổng hợp từ oxytetracyclin.

Tính chất:

Bột kết tinh màu vàng, vị đắng. Dễ tan trong nước, methanol, ethanol.

Định tính:

- Trộn với H₂SO₄ đậm đặc cho màu vàng bền vững.
- Dung dịch trong nước cho phản ứng của ion Cl⁻.
- Sắc ký lớp mỏng, so với doxycyclin hydroclorid chuẩn.

Định lượng: Bằng phương pháp HPLC.

Công dụng:

Phổ tác dụng chung của nhóm thuốc. Ưu điểm so với tetracyclin:

- Trên vi khuẩn gram (+): Hiệu lực mạnh hơn gấp đôi.
- Bền với acid; thời hạn tác dụng dài hơn. Hấp thu tốt ở đường tiêu hoá.

Chỉ định:

Tương tự tetracyclin, đặc biệt trị nhiễm khuẩn da, đường ruột không rõ chủng vi khuẩn gây bệnh.

Liều dùng:

Người lớn, uống 50-100 mg/12 giờ; trẻ em trên 8 tuổi, uống 2-4 mg/kg/24 giờ.

Chống nhiễm khuẩn da dùng kem 1%.

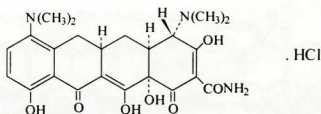
Chống chỉ định: Như các tetracyclin khác (xem phần chung).

Bảo quản: Tránh ánh sáng và ẩm.

MINOCYCLIN HYDROCLORID

Biệt dược: Minocin; Minomycin

Công thức:



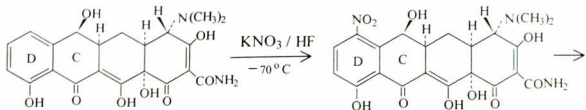
ptl : 493,94

Điều chế:

Đi từ demecyclin là kháng sinh thiên nhiên chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces aureofaciens*. Demecyclin hấp thu kém ở đường tiêu hóa, thời hạn tác dụng ngắn nên không được dùng. Khi chuyển sang minocyclin đã khắc phục được những nhược điểm này.

Nitro hóa demecyclin (DMT) bằng KNO_3 / HF ở nhiệt độ $-70^\circ C$, được hỗn hợp hai đồng phân 7-nitro và 9-nitrodemecyclin; tách lấy đồng phân 7-nitro-DMT bằng kết tinh phân đoạn trong methanol.

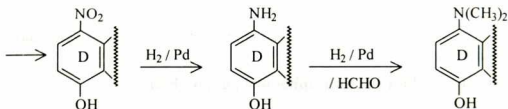
Khử hóa nhóm $-NO_2$ thành amin; tiếp sau methyl hóa nhóm amin sẽ thu được minocyclin; kết tinh muối hydroclorid trong dung dịch HCl:



Demecyclin

(DMT = demethyltetracyclin)

7-nitrodemecyclin (7-nitro-DMT)



7-nitro-DMT

Minocyclin

Tính chất:

Bột kết tinh màu vàng, vị đắng, không mùi. Tan vừa trong nước, ethanol; tan trong các dung dịch kiềm (lưỡng tính); không tan trong ether, cloroform.

Định tính, định lượng: Bằng các phép thử tương tự như doxycyclin.

Công dụng: Phổ tác dụng chung của nhóm; so với tetracyclin:

- Hiệu lực cao hơn 2-4 lần; vì vậy liều dùng thấp hơn.
- Vì khuẩn ít kháng và không có kháng chéo với các tetracyclin khác.
- Thời hạn tác dụng kéo dài hơn 2 lần nên giảm được số lần uống/24 giờ.
- Hấp thu gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa.

Chỉ định: Tương tự tetracyclin hydroclorid.

Liều dùng: Người lớn, uống 100-200 mg/12 giờ.

Tác dụng không mong muốn: Chung của kháng sinh tetracyclin.

4. CLORAMPHENICOL VÀ DẪN CHẤT

Loại kháng sinh này chỉ có cloramphenicol (kháng sinh thiên nhiên) và các ester.

Thiamphenicol là chất tổng hợp theo mô hình cloramphenicol.

CLORAMPHENICOL

Biệt dược: Clorocid; Nevimycin

Nguồn gốc:

Từ mẫu đất vùng phụ cận Caracas (thủ đô Venezuela) J. Erlich, Q. Bartr, R. Smith, D. Joslyn và P. Burkholder (1947) phát hiện trong môi trường nuôi cấy một chủng xạ khuẩn. Sau đó chủng xạ khuẩn này được đặt tên là *Streptomyces venezuelae*.

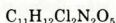
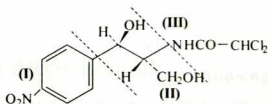
Năm 1949, xác định xong công thức cấu tạo và tổng hợp toàn phần *cloramphenicol* với hiệu suất cao; từ đó kháng sinh này được sản xuất bằng tổng hợp hóa học.

Cấu trúc: Cấu tạo phân tử cloramphenicol gồm 3 phần:

(I) : *p*-nitrobenzen

(II) : mạch 2-aminopropandi-ol-1,3

(III) : dicloacetyl

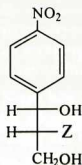


ptl : 323,14

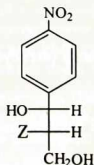
Tên khoa học: D(-)-*threo* -2-dicloroacetamido-1-*p*-nitrophenyl-1,3-propandi-ol hoặc 2,2-dicloro-N-[2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(4-nitrophenyl) ethyl] acetamid.

Liên quan cấu trúc-tác dụng:

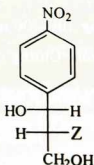
Cloramphenicol có 2 $C^*_{1,2}$ vì vậy sẽ tồn tại 4 đồng phân quang học. Cách gọi “*threo*” và “*erythro*” các đồng phân này xuất phát từ cách gọi các đồng phân đường. Hai cặp đồng phân D(-), L(+)-*erythro* và D(-), L(+)-*threo* biểu diễn như hình dưới đây. Chỉ D(-)-*threo* có đủ hoạt lực kháng sinh dùng trong điều trị.



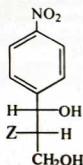
D(-)-*erythro*



L(+)-*erythro*



D(-)-*threo*



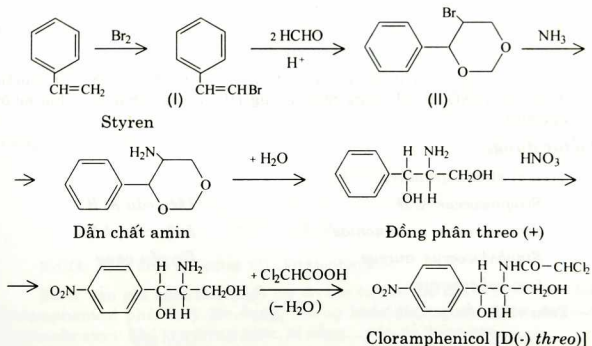
L(+)-*threo*

Ghi chú: Z = -NHCO-CHCl₂

Điều chế:

Có nhiều qui trình tổng hợp cloramphenicol từ các nguyên liệu dầu khác nhau như *p*-nitroacetophenol; acetophenol; styren... Sau đây là qui trình Carlo erba đi từ styren:

Brom hóa trực tiếp styren, trong điều kiện bảo vệ, được ω -bromostyren (I); ngưng tụ với 2 phân tử formaldehyd trong acid được 5-bromo 4-phenyldioxan-1,3 (II); chuyển brom thành amin bằng sức khí amoniac; thủy phân giải phóng OH alcol. Tách đồng phân bằng kết tinh phân đoạn; nitro hoá nhân thơm và amid hóa amin bậc I ở mạch thẳng được đồng phân D(-)-*threo*:



Tính chất:

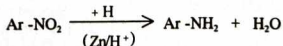
Lý tính:

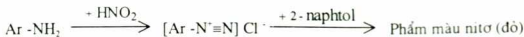
Bột kết tinh màu trắng hoặc trắng hơi xám, không mùi, vị rất đắng; bền ngoài không khí; nóng chảy ở 149-153°C. Rất khó tan trong nước; không tan trong ether; tan trong ethanol, ethylacetat, propylen glycol (PEG).

- Dung môi ảnh hưởng $[\alpha]_D$, ví dụ: + 19,5° (ethanol); - 25° (ethylacetat).
- Hấp thụ UV cho một cực đại hấp thụ trong khoảng 276-278 nm.

Hóa tính:

- Nhóm -NO₂ sau khi khử hóa bằng H (Zn/acid) chuyển thành amin thơm bậc I, cho phản ứng đặc trưng là tạo phẩm màu nitơ:





- Trong phản ứng khử hóa trên, các nguyên tử clo hữu cơ sẽ chuyển thành Cl^- , cho kết tủa trắng xám với dung dịch AgNO_3 .
- Alcol bậc I ở cuối mạch thẳng tạo ester với các acid hữu cơ.
- Đun sôi hỗn hợp cloramphenicol trong dung dịch NaOH đặc cho màu chuyển từ vàng sang vàng cam, cuối cùng màu đỏ bền.

Định lượng:

- Quang phổ hấp thụ UV: Dựa vào cực đại hấp thụ UV của cloramphenicol trong khoảng 276-278 nm, với cường độ mạnh.
- Phương pháp đo nitrit: Khử hóa $-\text{NO}_2$ thành amin thơm I bằng H; chuẩn độ bằng NaNO_2 0,1M trong môi trường HCl loãng (phản ứng tạo muối diazoni).

Phổ tác dụng:

- Trên vi khuẩn gram (+):

Streptococcus A, B

Liên cầu A, B

Streptococcus pneumoniae

Liên cầu phổi

Staphylococcus aureus

Tụ cầu vàng

Corynebacterium

- Trên vi khuẩn gram (-):

Neisseria gonorrhoeae

Lậu cầu

Neisseria meningitidis

Màng não cầu

Salmonella

Thương hàn

Shigella

Lỵ trực khuẩn

Vibrio cholera

Phẩy khuẩn tả

Yersinia pestis

TK dịch hạch

Haemophilus influenzae

- Các vi khuẩn khác: Clostridium, Rickettsiae, Chlamydiae.

Tác dụng không mong muốn:

Uống cloramphenicol liều cao và kéo dài sẽ gây suy tuỷ khó hồi phục do sản phẩm giáng vị ức chế tổng hợp ADN của tổ chức tuỷ sống.

Khi dùng cloramphenicol điều trị thương hàn phải bắt đầu liều thấp để tránh diệt nhiều vi khuẩn một lúc, nổi độc tố vi khuẩn giải phóng ô ạt nguy hiểm.

Chỉ định:

Do độc tính với tủy xương, hiện nay cloramphenicol chỉ dùng khi nhiễm khuẩn đường ruột nặng, cần điều trị cấp: tả, lỵ trực khuẩn, thương hàn. Phối hợp điều trị viêm màng não cấp, bệnh do *Rickettsiae*.

Liều dùng: Người lớn, uống 0,25-0,5 g/lần $\times$ 2-3 lần/24 giờ.

Dùng ngoài làm thuốc tra mắt dung dịch 0,4% hoặc thuốc mỡ.

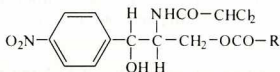
Chống chỉ định:

Tiền sử thiếu năng tủy sống, trẻ em dưới 6 tháng tuổi, phụ nữ mang thai và thời kỳ cho con bú.

* CÁC ESTER CỦA CLORAMPHENICOL

Nhóm -OH (3) của cloramphenicol tạo ester với các acid hữu cơ. Các chế phẩm được dùng: Cloramphenicol palmitat, cloramphenicol succinat ...

Công thức chung:



R-CO- : Gốc acid tạo ester với cloramphenicol

Ester vẫn giữ hoạt tính chất mẹ do khi vào cơ thể thủy phân giải phóng cloramphenicol phát huy tác dụng; nhưng khắc phục được nhược điểm của cloramphenicol: khó tan trong nước, vị đắng... nên dễ dùng hơn.

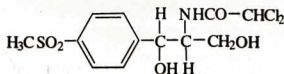
Thời hạn tác dụng dài hơn; liều dùng tính qui ra cloramphenicol.

THIAMPHENICOL

Biệt dược: Flogotisol; Hyrazin

Là sản phẩm bán tổng hợp hóa học cải tiến công thức của cloramphenicol, trong đó thay nhóm thế -NO₂ bằng -SO₂CH₃ (methylsulfonyl).

Công thức:

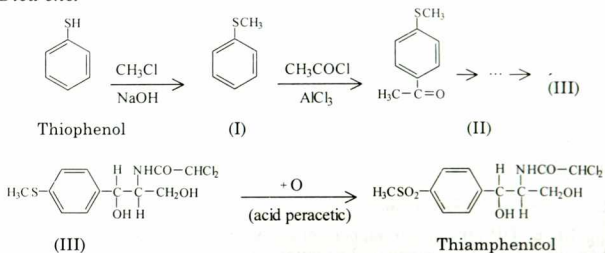


C₁₂H₁₅Cl₂NO₂S

ptl : 356,23

Tên khoa học: 2,2-dicloro-N-[2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(4-methylsulfonyl phenyl) ethyl] acetamid.

Điều chế:



Methyl hóa thiophenol thành thioanisol (I); phản ứng tiếp với acetyl clorid thành 4-methylthioacetophenon (II). Qua nhiều giai đoạn chuyển tiếp cho hợp chất (III); oxy hóa (III) bằng acid peracetic được thiamphenicol.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng ánh vàng; nóng chảy ở 163-167°C. Tan rất ít trong nước, ether, ethylacetat; tan trong methanol; tan nhẹ trong ethanol, aceton.

Định tính:

- Phổ IR hoặc sắc ký, so với thiamphenicol chuẩn.
- Hấp thụ UV: 2 cực đại hấp thụ 266 và 273 nm (dung dịch 0,02%/nước) với độ hấp thụ riêng 28 và 22, tương ứng. Pha loãng dung dịch trên 20 lần, cho cực đại hấp thụ ở 224 nm với độ hấp thụ riêng 370-400.

Định lượng:

- Phương pháp đo bạc: Đun thiamphenicol trong dung dịch KOH 50% khoảng 4 giờ để giải phóng clo dạng Cl^- ; thêm HNO_3 loãng; chuẩn độ bằng AgNO_3 0,1M; đo điện thế.
- Phương pháp quang phổ UV: Đo ở bước sóng 224 nm (dung dịch nước).

Phổ tác dụng và chỉ định:

Như cloramphenicol, hiệu lực thấp hơn chút ít. Có thể dùng điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Tác dụng phụ: Nhẹ hơn cloramphenicol.

Liều dùng: Người lớn, uống 0,5 g/lần $\times$ 2-3 lần/24 giờ.

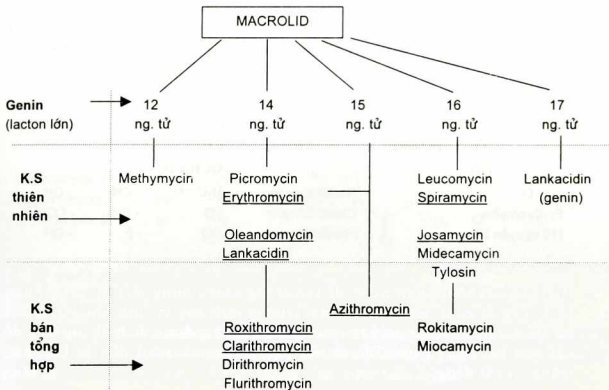
Bảo quản: Tránh ánh sáng.

5. KHÁNG SINH MACROLID

Cấu trúc: Các glycosid thân lipid (lipophile): “Genin-O-Ose”.

- **Phần genin:** Là vòng lacton lớn, với số nguyên tử từ 12 đến 17. Các nhóm thế trên vòng lacton là alkyl và -OH; nhóm thế aldehyd đặc trưng cho macrolid 16 nguyên tử; nhóm thế ceton đặc trưng macrolid 14 nguyên tử.
- **Phần đường (Ose):** Gồm đường trung tính và đường thế amin.

Các macrolid có gạch dưới đã được ghi trong các dược điển.



Hình 4.2. Sơ đồ phân nhóm macrolid

Ghi chú: Phân nhóm căn cứ vào số nguyên tử của vòng lacton lớn.

Nhận xét:

Hai nhóm macrolid 14 và 16 nguyên tử có số lượng thành viên nhiều hơn, nhiều chất đã được đưa vào điều trị.

Nguồn gốc:

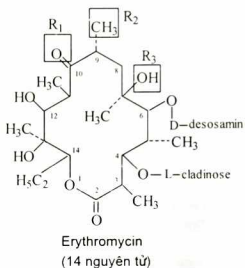
Macrolid thiên nhiên được chiết xuất từ môi trường nuôi cấy một số chủng *Streptomyces*.

Sự liên quan giữa cấu trúc và tác dụng:

Macrolid bán tổng hợp được tạo thành bằng cách biến đổi một vài chi tiết cấu trúc của macrolid thiên nhiên, để đạt được mục tiêu khắc phục những nhược điểm của chất kháng sinh mẹ. Ví dụ từ erythromycin A, khi thay đổi một số nhóm thế tạo ra các chất bán tổng hợp bền hơn với pH dịch dạ dày, hiệu lực kháng khuẩn cao hơn, thời hạn tác dụng dài hơn nên liều 24 giờ giảm nhiều:

- Thay nhóm ceton (10) bằng dẫn chất oxim, được *roxithromycin*.
- Thay -OH (7) bằng nhóm -OCH₃ (methoxy), được *clarithromycin*.
- Mở rộng vòng lacton ra 15 nguyên tử (có 1 N), được *azithromycin*.
- Thay -F vào (9) được *flurithromycin* bên với acid.

Mô hình cải tiến công thức erythromycin A:



K.S.	R ₁	R ₂	R ₃
Erythromycin A	= O	- CH ₃	- OH
Roxithromycin	$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	- CH ₃	- OH
Clarithromycin	=O	- CH ₃	- OCH ₃
Flurithromycin	=O	- F	- OH

Đặc điểm lý-hóa tính:

- Dạng base không thân nước; dễ tan trong nhiều dung môi hữu cơ, thuận lợi khi chiết xuất macrolid từ môi trường nuôi cấy vi sinh như chiết một alcaloid. Muối với các acid tan trong nước nhưng dung dịch không bền, dễ kết tủa lại dạng base. Tất cả các chế phẩm macrolid đều là bột màu trắng, vị rất đắng.
- Hấp thụ UV: Macrolid với vòng lacton có nhiều dây nối Δ sẽ hấp thụ ánh sáng UV cường độ cao, thuận lợi phân tích bằng quang phổ UV.
- Vòng lacton lớn dễ bị mở trong môi trường pH kiềm hoặc acid.
- Macrolid tạo màu với một số thuốc thử: acid HCl, H₂SO₄ đậm đặc, xanthidrol, *p*-dimethylamino benzaldehyd. Những phản ứng màu này được dùng định tính, nhận biết sơ bộ macrolid.

Phổ tác dụng:

- Vi khuẩn gram (+): Tụ cầu, phế cầu, liên cầu, trực khuẩn than, bạch hầu.
- Vi khuẩn gram (-): Lậu cầu, màng não cầu.
- Một số vi khuẩn yếm khí, *Mycoplasma*, *Rickettsiae*, *Chlamydiae* ...

Không nhạy cảm với phần lớn vi khuẩn gram (-), do kháng sinh khó thâm nhập vào nội bào vi khuẩn.

Với phổ tác dụng trên, kết hợp đặc tính phân bố, macrolid chỉ uống điều trị nhiễm vi khuẩn gram (+), vi khuẩn yếm khí ở các cơ quan sâu trong cơ thể.

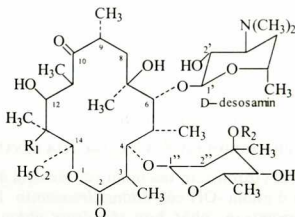
ERYTHROMYCIN

Biệt được: Erymax; Retsin

Là hỗn hợp 3 chất gần nhau: Erythromycin A, B và C, trong đó chủ yếu là erythromycin A, được chiết từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces erythreus* và một số chủng *Streptomyces* khác.

Công thức:

	R ₁	R ₂
Erythromycin A	- OH	- CH ₃
C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₃ ptt : 733,92		
Erythromycin B	- H	- CH ₃
Erythromycin C	- OH	- H
Erythromycin D	- H	- H



Chiết xuất erythromycin từ môi trường nuôi cấy:

Nguyên lý:

Chiết bằng dung môi hữu cơ, như một alcaloid, từ dịch nuôi cấy sau khi đã kiềm hóa. Còn có thể dùng nhựa trao đổi ion để hấp phụ tách lấy macrolid, nhất là ở giai đoạn tinh chế sản phẩm. Các bước tiến hành:

- Tách dịch lên men vi sinh khỏi bã men bằng ly tâm hoặc lọc trống.
- Kiềm hóa dịch lọc đến pH 9; chiết erythromycin base bằng ethyl acetat; cất loại dung môi, thu cặn.
- Hòa cặn vào dung dịch acid; kiềm hóa để kết tủa erythromycin base; lại chiết bằng dung môi hữu cơ. Tiến hành nhiều lần thu sản phẩm được dụng.

Tính chất:

Bột màu trắng hoặc trắng ánh vàng, vị rất đắng; bền ở pH 7-8, không bền ở pH < 4. Tan rất ít trong nước; tan trong alcol và cloroform.

Định tính:

- Hòa 5 mg chất thử vào dung dịch xanthidrol 0,02% pha trong hỗn hợp acid hydrocloric- acid acetic (1:9), đun trên cách thủy: xuất hiện màu đỏ.
- Hòa 10 mg vào 5 ml HCl đặc, để yên 10 phút: xuất hiện màu vàng.
- Sắc ký bản mỏng, so với erythromycin chuẩn.

Chú ý: Không dùng phổ IR định tính vì chế phẩm là một hỗn hợp.

Thử tinh khiết: Xác định tạp erythromycin E, F; erythromycin A enolether...

Định lượng: Bằng HPLC hoặc phương pháp vi sinh.

Chỉ định:

- Nhiễm khuẩn tai, mũi, hạnh nhân, phế quản, da, răng, tiết niệu, sinh dục.
- Uống dự phòng tái phát thấp khớp do vi khuẩn nhạy cảm.

Liều dùng: Người lớn, uống 0,1-1 g/lần $\times$ 2 lần/24 giờ.

Tác dụng phụ:

Dùng kéo dài, erythromycin làm giảm khả năng chuyển hóa vật chất của gan; tuy không gây mức trầm trọng.

Thận trọng: Người thiếu năng gan, mẫn cảm với macrolid.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp.

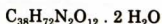
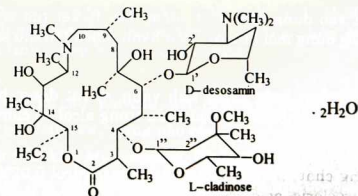
Các chế phẩm muối và ester của erythromycin

Erythromycin tạo muối với các acid ở vị trí các nhóm amin của đường; tạo ester ở nhóm -OH của đường *desozamin*. Khi vào cơ thể thủy phân giải phóng erythromycin, phát huy tác dụng chậm nhưng kéo dài như erythromycin estolat, erythromycin stearat, erythromycin ethylsuccinat, erythromycin lactobionat.

Từ erythromycin A đã bán tổng hợp ra roxythromycin, clarithromycin và azithromycin. Các chế phẩm này có ưu thế vượt trội về tính chịu acid, thời hạn tác dụng kéo dài hơn so với erythromycin.

AZITHROMYCIN

Công thức:



ptl : 785,02

Tên khoa học: Methyl-aza-11-desoxo-10 homoerythromycin A

Macrolid bán tổng hợp từ erythromycin A, trong đó đưa thêm vào khung một N (macrolid 15 nguyên tử chưa phát hiện thấy trong thiên nhiên).

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng; khó tan trong nước; tan trong một số dung môi hữu cơ: methanol, ethanol... $[\alpha]_D^{20}$ từ - 45° đến - 49° (dung dịch 20 mg/ml ethanol).

Phổ tác dụng:

Như erythromycin, mở rộng sang vi khuẩn gram (-), ví dụ nhạy cảm với một số chủng vi khuẩn đường ruột.

Chỉ định: Tương tự erythromycin; có thể điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

Liều dùng: Người lớn, uống 250 mg/lần/24 giờ.

CLARITHROMYCIN

Công thức: Xem sơ đồ bán tổng hợp từ erythromycin A.

Tên khoa học: 6-O-methylerythromycin A

Tính chất:

Bột màu trắng đục; gần như không tan trong nước; tan vừa trong methanol, ethanol tuyệt đối, acetonitril; tan trong acetone. Bền ở pH acid.

Phổ tác dụng: Như erythromycin. Một số ưu thế hơn so với erythromycin:

- Hiệu lực cao hơn với một số chủng tụ cầu và liên cầu *in vitro*.
- Nhạy cảm với một số chủng *Mycobacterium (M.)*: *M. avium*, *M. leprae*...
- Nồng độ ức chế vi khuẩn tối thiểu (MIC) thấp hơn 2-4 lần.
- Sản phẩm chuyển hóa chính là 14-hydroxyclearithromycin vẫn hoạt tính, làm tăng hiệu lực của clarithromycin với *H. influenzae*.

Hấp thu nhanh khi uống, sinh khả dụng chỉ đạt khoảng 55%.

Chỉ định và chống chỉ định: Như erythromycin.

Vượt trội hơn erythromycin khi điều trị *H. pylori* nên được dùng phối hợp điều trị viêm loét dạ dày-tá tràng.

Liều dùng: Người lớn, uống 250-500 mg/lần × 2 lần/24 giờ; đợt 7-14 ngày.

Phối hợp điều trị phong: Người lớn, uống 500 mg/24 giờ.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp.

ROXITHROMYCIN

Tên khác: Roxythromycin

Công thức: Xem sơ đồ bán tổng hợp từ erythromycin A.

Tên khoa học: Erythromycin-O-[(methoxy-2-ethoxy) methyl] oxim-10

Erythromycin 9-(E)-[O-[(2-methoxyethoxy) methyl] oxim-10

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong ethanol, acetone; tan nhẹ trong nước; tan nhẹ trong acid hydrochloric loãng.

Tác dụng: Như erythromycin, nhưng thời hạn tác dụng dài hơn. Uống dễ hấp thu.

Chỉ định: Thay thế erythromycin.

Liều dùng: Người lớn, uống 300 mg/lần/24 giờ.

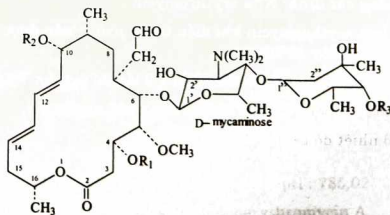
Bảng 4.13. So sánh erythromycin (E.) và các dẫn chất

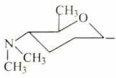
Chế phẩm	Liều 1 lần NL, (mg)	Liều 24 giờ NL, (mg)	Bền với acid	Đường dùng
E. base	1000	2000	-	Uống
E. stearat	500	1500	-	Uống
E. lactobionat	500	2000	-	Tiêm
Roxythromycin		300	+	Uống
Clarithromycin	500	1000	+	Uống
Azithromycin	250	250	+	Uống

* MARCROLID 16 NGUYÊN TỬ

Gồm: Spiramycin, josamycin, midecamycin; khác nhau ở R_1 - R_3 .

Cấu trúc chung:



Kháng sinh	R ₁	R ₂	R ₃
Spiramycin I	-H		-H
Spiramycin II	-CO-CH ₃		
Spiramycin III	-CO-C ₂ H ₅		D-forosamin
Josamycin	-CO-CH ₃	-H	-CO-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Midecamycin	-CO-C ₂ H ₅	-H	-CO-C ₂ H ₅

SPIRAMYCIN

Tên khác: Rovamycin

Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces ambofaciens*. Hiện nay vẫn sản xuất bằng lên men chủng vi sinh này.

Chiết xuất: Áp dụng phương pháp chiết xuất alcaloid (xem erythromycin).

Spiramycin được dụng: Dạng base của hỗn hợp spiramycin I, II và III:

Spiramycin I; C₄₃H₇₄N₂O₁₄ : khoảng 63%.

Spiramycin II; C₄₅H₇₆N₂O₁₅ : khoảng 24%.

Spiramycin III; C₄₆H₇₈N₂O₁₅ : khoảng 13%.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng ánh vàng nhạt. Tan ít trong nước; dễ tan trong các dung môi hữu cơ: methanol, ethanol, aceton...; tan được trong acid. Góc quay cực riêng $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ đến -85° (dung dịch 2% trong acid acetic 10%).

Định tính:

- Hòa spiramycin vào acid sulfuric đậm đặc cho màu nâu.
- Hấp thụ UV: 1 cực đại hấp thụ ở 232 nm (dung dịch methanol).

Định lượng: Bằng phương pháp vi sinh;

Hoạt lực không thấp hơn 3900 UI/1 mg chất thử.

Công dụng: Phổ tác dụng như đã nói ở phần chung.

Tuy cùng phổ tác dụng nhưng giữa spiramycin và các macrolid khác nhạy cảm không như nhau trên các vi khuẩn: Spiramycin tỏ ra tác dụng tốt trong điều trị viêm tủy răng và lợi, nhưng hiệu quả thấp khi điều trị viêm gân, khớp, đường hô hấp, so với erythromycin.

Một số ưu điểm:

Gần như không ảnh hưởng tới hệ thống enzym chuyển hóa ở gan nên coi là không độc với gan; chịu được pH acid dạ dày tốt hơn erythromycin.

Chỉ định: Viêm tủy răng, lợi và các nhiễm khuẩn khác.

Phối hợp với metronidazol điều trị nhiễm vi khuẩn yếm khí.

Liều dùng: Người lớn uống 0,5-1,0 g/lần $\times$ 3 lần/24 giờ.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; để ở nhiệt độ thấp.

6. LINCOSAMID

Gồm lincomycin, kháng sinh thiên nhiên phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces lincolnensis* (1962); clindamycin, chất bán tổng hợp từ lincomycin.

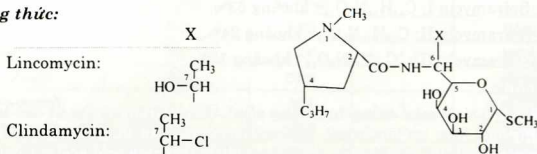
Cấu trúc:

Lincomycin có cấu trúc amid, tạo ra giữa acid 4-n-propyl hygric (acid 1-methyl-4-propyl-2-pyrolidincarboxylic) với đường amin có nhóm thế $-SCH_3$ (methylthio).

Amino acid đóng vòng có tính base, tạo muối với acid; dạng muối với HCl dễ tan trong nước, dung dịch ổn định, thuận lợi cho pha tiêm.

Clindamycin được tạo thành khi thay nhóm OH (7) đường amin của lincomycin bằng Cl, kèm quay ngược cấu hình C₍₇₎; tính base như lincomycin.

Công thức:



Nhóm OH (2) phần đường amin cho khả năng tạo ester với các acid, ví dụ với acid palmitic, phosphoric...

Tính chất:

- Dạng muối với acid hydrocloric rất tan trong nước.
- Sau khi thủy phân trong dung dịch HCl; tác dụng với natri nitroprusiat và Na_2CO_3 : xuất hiện màu đỏ tím (chung cho cả hai chất).

Định lượng:

- Phương pháp vi sinh, chủng thử là *Sarcina lutea*.
- Phương pháp HPLC hoặc sắc ký khí.

Phổ tác dụng:

Tương tự kháng sinh macrolid; một số đặc điểm riêng:

- Nhạy cảm với *Clostridium perfringens* nhưng không nhạy cảm với chủng vi khuẩn ruột *Clostridium difficile*, loại có độc tố gây viêm ruột kết màng giả.

- *Staphylococcus aureus* nhạy cảm và ít kháng lại kháng sinh lincosamid, thuận lợi khi dùng lincomycin thay thế kháng sinh β -lactam.
- Nhạy cảm với các chủng vi khuẩn yếm khí nói chung, loại nguồn gốc ruột và sinh dục nói riêng, thuận lợi khi dùng lincosamid điều trị nhiễm khuẩn vùng bụng và vùng chậu.

Clindamycin còn nhạy cảm với ký sinh trùng sốt rét. Không nhạy cảm với *Neisseria sp.* và *Strep. faecalis*.

Sự kháng của vi khuẩn:

Vi khuẩn cũng kháng lại lincosamid; kháng chéo giữa lincosamid với các kháng sinh cùng phổ tác dụng là macrolid và streptogramin (người ta còn nói lincosamid, macrolid và streptogramin là các kháng sinh đồng loại).

Tác dụng phụ:

Viêm ruột kết màng giả khi dùng kháng sinh lincosamid. Nguyên nhân không phải trực tiếp do kháng sinh mà do sự phát triển thuận lợi của chủng vi khuẩn ruột *Clostridium difficile* không nhạy cảm với lincosamid, giải phóng lượng độc tố cao gây viêm ruột. Clindamycin xảy ra thường xuyên hơn.

LINCOMYCIN HYDROCLORID

Biệt dược: Lincocin; Lincogin

Công thức: $C_{18}H_{34}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$ ptl : 461,01

Tên khoa học: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2S, 4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid hydrochlorid.

Điều chế:

Bằng phương pháp vi sinh, gồm các công đoạn sau:

- Lên men chủng *Streptomyces lincolnensis* trong môi trường thích hợp.
- Lọc lấy dịch lên men; chiết lincomycin base bằng dung môi hữu cơ.
- Tách lincomycin B (phân tử song sinh với lincomycin, vị trí 4 là nhóm thế ethyl) bằng sắc ký.
- Kết tinh dạng muối hydroclorid trong dung dịch acid HCl.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, vị đắng, hút ẩm. Rất tan trong nước, dung dịch bền; tan trong ethanol, methanol; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ. $[\alpha]_D^{20} = +135^\circ$ đến $+150^\circ$ (nước).

Định tính:

- Phản ứng màu như đã nói ở phần chung.

- Sắc ký lớp mỏng, so với lincomycin và clindamycin chuẩn.
- Dung dịch nước cho phản ứng của ion Cl^- .

Thử tinh khiết: Hàm lượng lincomycin B không vượt quá 5%.

Định lượng: Bằng các phương pháp đã nói ở phần chung.

Chỉ định:

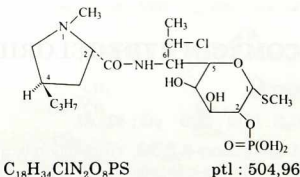
- Nhiễm khuẩn yếm khí ổ bụng, vùng chậu, gân và khớp.
- Thay thế kháng sinh β -lactam trong điều trị nhiễm vi khuẩn gram (+); có thể phối hợp với kháng sinh aminosid để mở rộng điều trị nhiễm khuẩn gram (-).

Liều dùng: Người lớn, tiêm bắp 0,5 g/lần $\times$ 2 lần/24 giờ.

CLINDAMYCIN PHOSPHAT

Biệt dược: Cleocin; Dalacin.

Công thức:



Tên khoa học: Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[2S,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-L-threo- α -D-galacto-octopyranosid 2-(dihydrogen phosphat)

Điều chế:

Cho lincomycin tác dụng với hợp chất chứa clo như thionyl clorid, Cl_2 hoặc tetraclorid carbon; Cl sẽ thay thế -OH (7) kèm theo sự thay đổi cấu hình ở vị trí này, được clindamycin. Tạo ester với acid phosphoric.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, vị đắng nhẹ, hút ẩm. Rất tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol; hầu như không tan trong dung môi hữu cơ.

$[\alpha]_D^{20} = +115^\circ$ đến $+130^\circ$ (dung dịch 1% trong nước).

Định tính:

- Phản ứng màu; sắc ký lớp mỏng: Tương tự lincomycin hydroclorid.

- Phản ứng ion PO_4^{3-} : Thủy phân clindamycin phosphat trong NaOH đặc; chiết loại bỏ các sản phẩm thủy phân bằng methylen clorid; dịch còn lại cho kết tủa màu vàng với thuốc thử amonimolypdat.

Định lượng: Bằng phương pháp HPLC.

Công dụng:

Khi vào cơ thể thủy phân ester giải phóng clindamycin tự do phát huy tác dụng. Uống hấp thu tốt và ít bị thức ăn cản trở. Có thể pha dung dịch tiêm.

Chỉ định: Như lincomycin hydroclorid

Liều dùng: Người lớn, tiêm bắp hoặc truyền chậm 0,6 - 2,7 g/24 giờ.

Tác dụng phụ:

Clindamycin gây viêm ruột kết màng giả thường xuyên hơn lincomycin.

Bảo quản: Tránh ẩm và nhiệt độ cao.

7. KHÁNG SINH POLYPEPTID

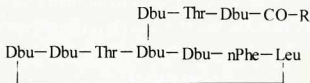
Là các chất cấu trúc peptid tác dụng kháng khuẩn, chiết xuất từ môi trường nuôi cấy một số chủng *Streptomyces* và *Bacillus*. Hiện dùng trong điều trị các chất polymyxin B, gramicidin, colistin...

POLYMYXIN B SULFAT

Nguồn gốc: Chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *Bacillus polymyxa*.

Cấu trúc:

N-monoacylat decapeptid, gồm mạch 7 acid amin đóng vòng nối với mạch 3 acid amin kết thúc bằng gốc N-acyl (R):



(Dbu = acid 2,4-diaminobutanoic)

Polymyxin B₁: R = (+)-5-methylheptyl; $\text{C}_{56}\text{H}_{98}\text{N}_{16}\text{O}_{13}$

Polymyxin B₂: R = 5-methylhexyl; $\text{C}_{55}\text{H}_{96}\text{N}_{16}\text{O}_{13}$

Chế phẩm được dùng là muối sulfat hỗn hợp polymyxin B₁ và B₂.

Điều chế:

Nuôi cấy *Bacillus polymyxa* trong điều kiện thích hợp; chiết hoạt chất:

Lọc lấy dịch lên men; thêm phụ gia tạo phức kết tủa với polymyxin B, lọc thu cặn và rửa bằng nước;

Hòa cần vào dung dịch muối sulfat của một amin béo mạch ngắn, trong alcol: polymyxin B sulfat được tạo thành; kết tinh.

Tính chất: Bột màu trắng ngà; rất tan trong nước; tan ít trong alcol.

Phổ tác dụng: Nhạy cảm chủ yếu với vi khuẩn gram (-):

Aerobacter, *E. coli*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, hầu hết *Vibrio* và *Yersinia*.

Hầu như không tác dụng trên vi khuẩn gram (+).

Uống không hấp thu. Bị chất diện hoạt (xà phòng) làm mất hoạt tính.

Chỉ định:

Phối hợp với neomycin và gramicidin điều trị nhiễm khuẩn da, tai, mắt.

Truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp điều trị nhiễm khuẩn gram (-) nhạy cảm với polymyxin B, đặc biệt do trực khuẩn mủ xanh (thay thế các kháng sinh cùng phổ tác dụng khi các kháng sinh này không còn hiệu quả).

Liều dùng: Người lớn truyền 1,5-2,5 mg (15 000-25 000 UI)/kg/24 giờ.

Chú ý:

Điều trị viêm não do vi khuẩn gram (-) phải tiêm tuỷ sống, vì tiêm tĩnh mạch thuốc không vào được não.

Độc tính: Liều cao hơn 3 mg/kg/24 giờ có thể độc với thần kinh, thận và tim.

GRAMICIDIN

Biệt dược: Biomydrin; Graneodin

Nguồn gốc: Chiết được từ môi trường nuôi cấy *Bacillus brevis*.

Là một kháng sinh polypeptid hỗn hợp 4 đồng phân: gramicidin A, B, C, D, cấu tạo từ 15 acid amin đóng vòng phân nhánh luân phiên, dạng (L) và (D):

HOC-Val-Gly-Ala-Leu-Ala-Val-Val-Val-[Trp-Leu]₃-Trp-NHCH₂-CH₂OH

(L) (L) (D) (L) (D) (L) (D) (L) (D) (L)

Gramicidin A

Chế phẩm được dùng: Gramicidin: A (87,5%); B (7,1%); C (5,1%); D (0,3%).

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

Không tan trong nước, ether, hydrocarbon; tan được trong ethanol, pyridin, acid acetic; tạo dịch keo với nước.

Phổ tác dụng: Nhạy cảm với nhiều vi khuẩn gram (+).

Do dễ mất hoạt tính, độc tính cao nên không dùng điều trị toàn thân. Thường phối hợp với các kháng sinh nhạy cảm với vi khuẩn gram (-) như polymyxin B, neomycin điều trị nhiễm khuẩn da và mắt, ví dụ thuốc mỡ tra mắt nồng độ gramicidin 0,0025% (trong thành phần phối hợp với polymyxin B).

8. KHÁNG SINH KHÁC

Phần này đề cập một số kháng sinh có cấu trúc khác nhau như rifamycin, vancomycin, clofazimin... các kháng sinh này có số chất còn hạn chế.

Kháng sinh rifamycin

Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces mediterranei* chiết xuất được một số chất kháng sinh rifamycin có hiệu lực kháng khuẩn thấp.

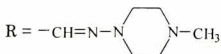
Chế phẩm bán tổng hợp từ các kháng sinh thiên nhiên này là rifamycin SV và rifampicin có hoạt lực mạnh hơn và được dùng trong điều trị.

Công thức:

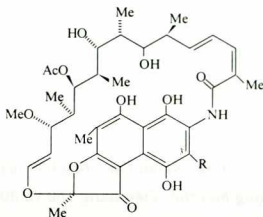
Rifamycin SV:

R = -H

Rifampicin:



1-methylenamino-4-methylpiperazin



RIFAMPICIN

Tên khác: Rifampin

Công thức: $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ p_{tl} : 822,95

Là rifamycin SV gắn nhóm thế 1-methylenamino-4-methylpiperazin vào

(3). Sự thay đổi này cho sản phẩm có nhiều ưu điểm hơn so với rifamycin SV: hấp thu tốt khi uống, chịu được pH acid dạ dày, kéo dài hơn thời hạn tác dụng. Vì vậy rifampicin là chế phẩm được dùng phổ biến.

Tính chất:

Bột kết tinh màu đỏ cam hoặc đỏ nâu, không bền khi bị ẩm. Dễ tan trong cloroform; tan trong methanol; tan ít trong nước, ethanol, ether.

Dung dịch rifampicin không bền, biến đổi theo pH và nhiệt độ.

Định tính:

- Rifampicin đã sẵn màu đỏ; khi tác dụng với amonipersulfat trong đệm pH 7,4 sẽ chuyển sang màu đỏ tím.
- Hấp thụ UV: Dung dịch rifampicin trong hỗn hợp dung môi methanol-đệm phosphat pH 7,4 cho các cực đại hấp thụ ở 237; 254; 334 và 475 nm.

- Sắc ký lớp mỏng, so với rifampicin chuẩn.

Định lượng:

Phương pháp HPLC hoặc quang phổ UV, đo ở bước sóng 254 nm.

Công dụng:

Rifampicin nhạy cảm với hầu hết các vi khuẩn gram (+), mạnh nhất trên *Staph. pyogenes*, *Strep. pyogenes* và *Strep. viridans*; tác dụng trên một số vi khuẩn gram (-): *H. influenzae*, *Neisseria*. Tuy nhiên, các vi khuẩn nhạy cảm kháng lại rifampicin rất nhanh. Riêng *Mycobacterium tuberculosis* và *Myc. leprae* (trực khuẩn lao và phong) rất nhạy cảm với rifampicin, kháng chậm. Vì lẽ đó hiện nay rifampicin chủ yếu dùng trong phác đồ phối hợp điều trị lao và phong, ví dụ:

- Điều trị lao: INH + Rifampicin + Pyrazinamid
- Điều trị phong: Rifampicin + Dapson

Dùng dự phòng viêm màng não, viêm phổi do *H. influenzae*, một số dạng nhiễm *Neisseria*.

Liều dùng: Người lớn, uống 600 mg/24 giờ, chia 1-2 lần.

Dạng bào chế: Viên nang 150 và 300 mg.

Tác dụng không mong muốn:

Độc nhẹ với gan, làm giảm tiểu cầu. Trong điều trị lao và phong thường dùng thuốc kéo dài, nên định kỳ kiểm tra công thức máu và chức năng gan.

Thông báo cho bệnh nhân biết khi uống thuốc, nước tiểu sẽ có màu đỏ.

Bảo quản: Tránh ẩm; để ở nhiệt độ thấp.

THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO VÀ PHÒNG

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nhóm thuốc dùng trong điều trị lao và phòng, bao gồm tên mỗi nhóm, tên các thuốc chính trong mỗi nhóm, nguyên tắc sử dụng thuốc trong điều trị lao và phòng.
2. Vẽ được công thức cấu tạo, phân tích công thức cấu tạo để trình bày các tính chất lý hoá và ứng dụng các tính chất đó trong định tính và định lượng các thuốc: Isoniazid; ethambutol; pyrazinamid; ethionamid; dapson; clofazimin.

1. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO

Bệnh lao là một bệnh nhiễm khuẩn, chủ yếu do *Mycobacterium tuberculosis* gây ra. Thường gặp nhất là bệnh lao phổi, ngoài ra còn có bệnh lao ở các cơ quan khác ngoài phổi. Nếu được điều trị đúng, bệnh lại do các loại vi khuẩn nhạy cảm với thuốc gây ra thì hầu hết các trường hợp bị bệnh lao đều có thể điều trị khỏi hoàn toàn. Nếu không được điều trị thì chỉ sau 5 năm, một nửa số bệnh nhân sẽ bị chết.

Vi khuẩn lao là vi khuẩn ái khí, hình que, không tạo bào tử. Thành tế bào của vi khuẩn lao được tạo ra bởi các acid mycolic liên kết chéo với nhau nên có độ thấm rất thấp. Vì vậy, sau khi nhuộm Gram, màu không bị mất khi cho vào dung dịch acid trong cồn nên được gọi là loại vi khuẩn kháng acid “acid-fast bacilli” (AFB) và đại đa số kháng sinh không có tác dụng đối với vi khuẩn lao.

Một đặc tính quan trọng của vi khuẩn lao là dễ sinh ra các chủng đột biến kháng thuốc nên phải kết hợp nhiều thuốc trong điều trị, phải điều trị đúng phác đồ.

Ngày nay, các thuốc dùng điều trị lao được chia làm hai nhóm:

- + Thuốc điều trị lao nhóm một “the first-line agents”: Nhóm này gồm 5 thuốc là isoniazid, rifampicin, pyrazinamid, ethambutol và streptomycin, chúng được dùng trong mọi phác đồ điều trị lao. Các thuốc nhóm này có chỉ số điều trị cao, ít độc.
- + Thuốc điều trị lao nhóm hai “the second-line agents”: Các thuốc nhóm này hoạt lực thấp hơn, độc hơn thuốc nhóm một và chỉ dùng khi bệnh

nhân không dung nạp được thuốc nhóm một hoặc khi vi khuẩn lao kháng thuốc nhóm một. Thuốc nhóm hai gồm kanamycin, amikacin, capreomycin là dạng thuốc tiêm; ethionamid, cycloserin, PAS ... dùng đường uống.

Ở nước ta, theo chương trình chống lao quốc gia năm 1999, phác đồ điều trị lần đầu cho bệnh nhân lao như sau:

Người lớn $2\text{SHRZE}/1\text{HRZE}/5\text{H}_3\text{R}_3\text{E}_3 = 2\text{SIRPE}/1\text{IRPE}/5\text{I}_3\text{R}_3\text{E}_3$.

Trẻ em $2\text{HRZ}/4\text{HR} = 2\text{IRP}/4\text{IR}$

Hiện nay, trên thế giới, phác đồ điều trị lần đầu cho bệnh nhân bị lao ở những nước có tỷ lệ mắc bệnh lao cao như ở nước ta là: $2\text{IRPE}/4\text{IR}$.

Liều dùng: Liều dùng cho người lớn (tính theo mg/kg cân nặng) và được trình bày ở bảng 5.1 và liều dùng cho trẻ em trình bày ở bảng 5.2.

Bảng 5.1. Liều dùng cho người lớn

Tên thuốc	Liều dùng hàng ngày	Liều cách quãng	
		3 lần/tuần	2 lần/tuần
Isoniazid (I)	5 (5)	15 (10)	15 (15)
Rifampicin (R)	10 (10)	10 (10)	10 (10)
Pyrazinamid (P)	30 (25)	70 (35)	70 (50)
Ethambutol (E)	15 (15)	40 (30)	50 (45)
Streptomycin (S)	0 (15)	0 (15)	0 (15)

(Những chữ số trong ngoặc là của Việt Nam)

Bảng 5.2. Liều dùng cho trẻ em tính theo mg/kg cân nặng

Tên thuốc	Dùng hàng ngày	3 lần/tuần	2 lần/tuần
Isoniazid (I)	15 (300 mg)	30 (900 mg)	30 (900 mg)
Rifampicin (R)	15 (600 mg)	15 (600 mg)	15 (600 mg)
Pyrazinamid (P)	20 (2 g)	60 (3 g)	60 (4 g)
Ethambutol (E)	15	30	50
Streptomycin (S)	30 (1,0 g)	30 (1,5 g)	30 (1,5 g)

(Những chữ số trong ngoặc là liều tối đa).

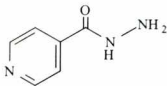
1.1. Thuốc điều trị lao nhóm một (còn gọi là thuốc chống lao thiết yếu; thuốc điều trị lao tuyến một; the first-line agents)

ISONIAZID

Tên khác: INH

Biệt dược: Isotamine; Laniazid; Nydrazid; PMS Isoniazid; Rimifon.

Công thức:

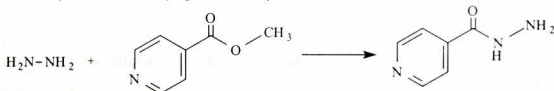


ptl: 137,1

Tên khoa học: Hydrazid của acid isonicotinic.

Điều chế:

Cho hydrazin tác dụng với methyl isonicotinat:



Tính chất:

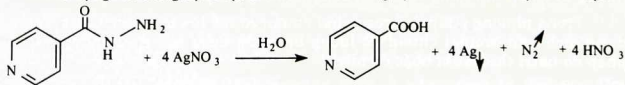
Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol, rất khó tan trong ether.

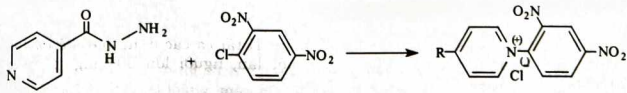
Hoá tính:

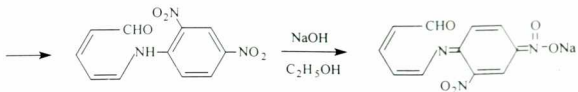
Hoá tính của isoniazid là hoá tính của nhân pyridin, của nhóm chức hydrazid.

- Đun chế phẩm với natri carbonat khan giải phóng pyridin có mùi đặc biệt.
- Tác dụng với dung dịch bạc nitrat và đun nóng tạo tủa đen của bạc kim loại.

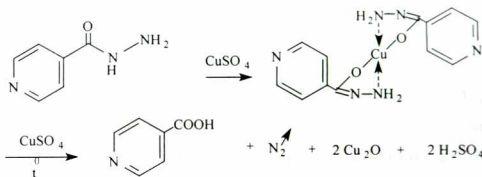


- Dung dịch chế phẩm trong ethanol, khi tác dụng với 1-cloro-2,4-dinitrobenzen trong môi trường kiềm tạo màu đỏ nâu.

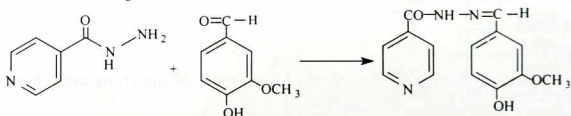




- Dung dịch chế phẩm trong nước, tác dụng với dung dịch đồng sulfat tạo màu xanh da trời và có tủa. Đun nóng, dung dịch chuyển sang màu xanh ngọc thạch và có bọt khí bay ra.



- Dung dịch chế phẩm trong ethanol, tác dụng với vanilin và đun nóng tạo tủa màu vàng.



Ngoài các phản ứng trên, có thể định tính isoniazid bằng phương pháp so sánh phổ hấp thụ tử ngoại, hồng ngoại so với phổ chất chuẩn.

Định lượng:

Bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ vùng tử ngoại, bằng phương pháp đo brom hoặc iod.

Trong phương pháp đo brom, chất chuẩn có thể là dung dịch brom chuẩn, dung dịch kali bromat chuẩn và lượng brom dư được xác định bằng phương pháp đo natri thiosulfat hoặc đo nitrit.

Công dụng:

Isoniazid có tác dụng ức chế việc tổng hợp acid mycolic, thành phần cơ bản của thành tế bào vi khuẩn lao, phá vỡ thành tế bào nên vi khuẩn lao bị chết.

Chỉ định:

Dùng phối hợp các thuốc khác để điều trị tất cả các dạng lao, kể cả lao màng não. Uống hoặc tiêm bắp, ngày một lần, người lớn 300 mg; trẻ em 10 mg/kg cân nặng.

Dạng bào chế: Xirô; viên nén; thuốc tiêm

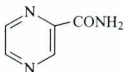
Tác dụng phụ:

Khi dùng có thể gây viêm gan, viêm dây thần kinh ngoại biên. Để phòng viêm dây thần kinh ngoại biên, cần uống kèm vitamin B₆.

PYRAZINAMID

Biệt dược: Tebrazid; pms-Pyrazinamide.

Công thức:

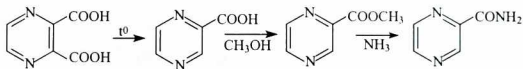


ptl: 123,1

Tên khoa học: Pyrazin-2-carboxamid

Điều chế:

Decarboxyl hoá acid 2,3-pyrazindicarboxylic tạo acid monocarboxylic; ester hoá acid này bằng methanol, sau đó đem amid hoá bằng amoniac.



Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng, hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol và dicloromethan, rất khó tan trong ether.

Hoá tính:

Hoá tính của pyrazinamid là hoá tính của nhân pyrazin và của nhóm chức amid. Pyrazinamid hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại, dễ bị thủy phân khi đun với dung dịch kiềm, có thể tạo muối khi tác dụng với các muối khác.

- Dung dịch chế phẩm 0,005% trong nước, ở vùng sóng từ 290 nm đến 350 nm có một cực đại hấp thụ ở 310 nm. Dung dịch chế phẩm 0,0001% trong nước, ở vùng sóng từ 230 nm đến 290 nm có một cực đại hấp thụ ở 268 nm với độ hấp thụ riêng từ 640 đến 680.
- Đun sôi chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd, hơi bốc lên làm xanh giấy quỳ đỏ.
- Tác dụng với dung dịch sắt (II) sulfat tạo màu vàng, thêm dung dịch natri hydroxyd loãng, màu biến sang xanh đen.

Định lượng:

Bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan; bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại (thường đo ở 268 nm, lấy giá trị A (1%, 1 cm) tại bước sóng này là 650 để tính kết quả); bằng phương pháp đo amoniac giải phóng sau khi thủy phân.

Công dụng:

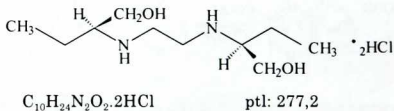
Dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị bệnh lao. Pyrazinamid có tác dụng kìm hoặc diệt vi khuẩn lao tùy theo nồng độ và độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với thuốc. Ở pH thấp (như trong các đại thực bào), pyrazinamid có tác dụng mạnh nhất nên được dùng để diệt các vi khuẩn lao chuyển hoá chậm. Do độc với gan, dễ tạo các chứng đột biến kháng thuốc và không có tác dụng đối với vi trùng lao không hoạt động chuyển hoá nên pyrazinamid không dùng điều trị lao dài ngày.

Khi dùng có thể gây đau khớp, viêm khớp do gút, độc với gan.

ETHAMBUTOL HYDROCLORID

Biết được: Etibi; Myambutol.

Công thức:



Tên khoa học: 2,2'-(ethylenđiimino)-dibutanol dihydroclorid.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng; dễ tan trong nước, tan trong ethanol, rất khó tan trong ether, cloroform. Ethambutol vững bền với nhiệt độ và ánh sáng, dễ hút ẩm. Điểm chảy khoảng 202°C.

Hoa tính:

Hoá tính nổi bật của ethambutol là tính base. Khi tác dụng với các acid, ethambutol tạo muối. Muối hydroclorid dễ tan trong nước và là chế phẩm được dùng. Dựa vào tính base này, nhiều dược điển dùng phương pháp đo acid trong môi trường khan để định lượng ethambutol.

Khi tác dụng với dung dịch đồng sulfat, ethambutol tạo muối phức có màu xanh đậm. Phản ứng này được dùng để định tính và định lượng ethambutol.

Ngoài ra, trong phân tử ethambutol có hai nguyên tử carbon bất đối xứng nên có các đồng phân quang học. Tính chất này có thể dùng để định tính và định lượng ethambutol.

Công dụng:

Ethambutol là thuốc tổng hợp có tác dụng kìm khuẩn chọn lọc đối với các loại Mycobacterium bằng cách khuếch tán vào trong vi khuẩn và ức chế quá trình phân chia tế bào của chúng.

Chỉ định:

Dùng kết hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị tất cả các dạng lao, kể cả lao màng não. Ngoài ra, ethambutol còn được dùng để điều trị các bệnh do nhiễm Mycobacterium không điển hình như MAC "*Mycobacterium avium complex*".

Dạng bào chế: Viên nén 100 mg; 400 mg.

Khi dùng có thể gây viêm khớp do gút (acute gouty arthritis), viêm dây thần kinh thị giác sau nhãn cầu. Vì lý do này, trẻ em dưới 6 tuổi không được chỉ định dùng ethambutol.

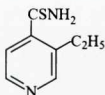
STREPTOMYCIN VÀ RIFAMPICIN (xem chương 4)

1.2. Thuốc điều trị lao nhóm hai

ETHIONAMID

Biệt dược: Trecator

Công thức:



$C_{10}H_8N_2S$

ptl: 166,2

Tên khoa học: 2-Ethylpyridin-4-carbothioamid.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh màu vàng hoặc các tinh thể nhỏ màu vàng; thực tế không tan trong nước, tan trong methanol, hơi tan trong ethanol, khó tan trong ether. Điểm chảy 158°C đến 164°C .

Hoá tính:

Hoá tính của ethionamid là hoá tính của nhân pyridin, của nhóm chức thioamid. Ethionamid hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại, có tính base, có tính acid yếu. Ứng dụng các tính chất đó để định tính và định lượng ethionamid.

- Dung dịch chế phẩm 0,001% trong methanol, ở vùng sóng từ 230 nm đến 350 nm có một cực đại hấp thụ ở 290 nm với độ hấp thụ riêng từ 380 đến 440.
- Dung dịch chế phẩm trong methanol tạo tủa màu nâu đen với thuốc thử bạc nitrat.

Định lượng:

Bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid acetic, chỉ thị do điện thế. Trong phép định lượng này, một phân tử acid perchloric phản ứng với một phân tử ethionamid.

Công dụng:

Ethionamid là thuốc kìm khuẩn đối với *M. tuberculosis*; có tác dụng ức chế việc tổng hợp các peptid.

Chỉ định:

Dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị tất cả các dạng lao, kể cả lao màng não khi thuốc chống lao nhóm một không có tác dụng; khi bệnh nhân không dùng được các thuốc chống lao nhóm một. Ngoài ra, ethionamid còn được dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị nhiễm *Mycobacterium* không điển hình như MAC (*Mycobacterium avium complex*); kết hợp với các thuốc chống phong khác để điều trị bệnh phong.

Liều lượng:

Trong điều trị các loại *Mycobacterium* nêu trên, uống mỗi lần 250mg, ngày 2 đến 3 lần. Dạng viên nén 250 mg.

Khi dùng có thể gây viêm gan hoặc vàng da; viêm dây thần kinh ngoại biên, rối loạn tâm thần, thiếu năng tuyến giáp hoặc bướu giáp, giảm đường huyết, viêm dây thần kinh mắt, phát ban da. Để phòng viêm dây thần kinh ngoại vi, dùng kèm vitamin B₆.

2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ PHONG

Bệnh phong là một bệnh nhiễm khuẩn do *Mycobacterium leprae* sinh ra. Hiện nay, trên thế giới có khoảng 2,4 triệu người bị bệnh và hàng năm có khoảng 600.000 trường hợp nhiễm mới. Các khu vực có tỷ lệ bệnh nhân cao là các vùng hẻo lánh thuộc châu Á, châu Phi, châu Mỹ Latinh. Trên 80% các trường hợp bị bệnh phong trên thế giới thuộc một số nước như Ấn Độ, Trung Quốc, Myamar, Indonesia, Brazil và Nigeria.

Thuốc điều trị bệnh phong gồm 3 thuốc chính: dapson, rifampicin và clofazimin. Để làm giảm việc tạo thành các chủng đột biến kháng thuốc và

tăng hoạt lực điều trị, trong điều trị bệnh phong, luôn phải kết hợp các thuốc trên với nhau.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, có một số phác đồ điều trị phong như sau:

Bệnh phong có ít vi khuẩn: Uống dapson 100 mg/ngày; rifampicin 600 mg/tháng và dùng trong 6 tháng.

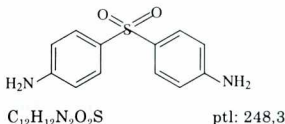
Đối với bệnh nhân có nhiều vi khuẩn: Uống, dapson 100 mg cùng clofazimin 50 mg/ngày (không cần giám sát) và 600 mg rifampicin cùng 300 mg clofazimin/tháng (phải giám sát) và kéo dài tối thiểu 2 năm, thường là 5 năm cho đến khi kiểm tra AFB âm tính.

DAPSON

Tên khác: DDS.

Biệt dược: Avlosulfon.

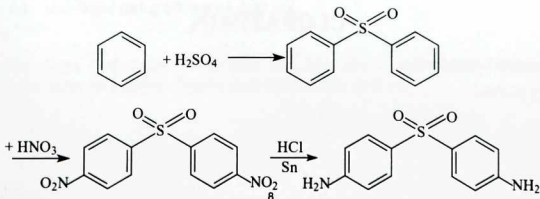
Công thức:



Tên khoa học: 4,4'-sulphonyldianilin hoặc 4,4'-diamino diphenyl sulfon.

Điều chế:

Benzen tác dụng với acid sulfuric tạo phenyl sulfon. Nitrat hoá phenyl sulfon tạo dẫn chất 4,4'-dinitro. Khử hoá dẫn chất này bằng thiếc và acid hydrocloric hoặc các chất khử khác tạo dapson.



Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc trắng hơi vàng, khó tan trong nước, dễ tan trong acetone, hơi tan trong ethanol. Dapson tan trong các acid vô cơ loãng.

Hoá tính:

Hoá tính của dapson là hoá tính của amin thơm bậc nhất, của nhân thơm và của nhóm sulfon.

- Tác dụng với tác nhân oxy hoá như acid nitric hoặc hydro peroxyd và đun nóng tạo ion sulfat. Xác định ion sulfat bằng thuốc thử bari clorid.
- Dung dịch chế phẩm 0,0005% trong methanol, ở vùng sóng từ 230 nm đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở 260 nm và 295 nm. Độ hấp thụ riêng tại các cực đại này lần lượt là 700 đến 760 và 1150 đến 1250.
- Định tính dapson bằng phản ứng tạo phẩm màu azo và định lượng dapson bằng phương pháp đo nitrit.
- Cũng có thể định tính dapson dựa vào điểm chảy. Điểm chảy của dapson từ 175°C đến 181°C.

Công dụng:

Là một sulfon, cơ chế tác dụng của dapson có lẽ là ức chế việc tổng hợp các folat như các sulfonamid; nghĩa là có tác dụng đối kháng với acid para-aminobenzoic.

Chỉ định:

Dùng phối hợp với các thuốc chống phong khác để điều trị tất cả các loại bệnh phong do *M. leprae* gây ra.

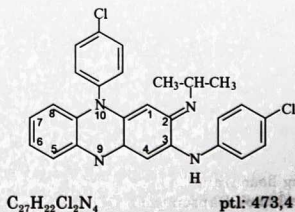
Liều lượng và cách dùng: Như trình bày ở trên.

Ngoài ra, dapson còn được dùng để điều trị bệnh viêm da dạng herpes "dermatitis herpetiformis"; u nấm tia "actinomycotic mycetoma"; phòng bệnh sốt rét (phối hợp pyrimethamin); điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii*...

CLOFAZIMIN

Biệt dược: Lamprene.

Công thức:



Tên khoa học: 3-(4-cloranilino)-10-(4-clorophenyl)-2,10-dihydrophenazin-2-ylideneisopropylamin.

Tính chất:

Lý tính:

Bột mịn, màu nâu hơi đỏ, không mùi hoặc hầu như không mùi; thực tế không tan trong nước, tan trong cloroform, khó tan trong ethanol, rất khó tan trong ether.

Hoá tính:

Hoá tính nổi bật của clofazimin là hoá tính của hệ dây nối đôi luân phiên tương đối dài. Vì vậy, chế phẩm có màu, hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại và cả bức xạ vùng trông thấy.

- Dung dịch chế phẩm 0,001% trong dung dịch acid hydrocloric 0,01N trong methanol có hai cực đại hấp thụ ở 283 nm và 487 nm với độ hấp thụ tương ứng lần lượt là 1,30 và 0,64.
- Tác dụng với acid hydrocloric tạo sản phẩm có màu tím đậm, màu chuyển sang đỏ vàng khi kiểm hoá bằng natri hydroxyd.
- Được điển Anh 2001 dùng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao để định tính và định lượng clofazimin, detector UV ở 280 nm.

Công dụng:

Clofazimin là thuốc chống phong nhóm hai; có tác dụng diệt *M. leprae* chậm. Clofazimin được dùng điều trị bệnh phong kể cả khi vi khuẩn phong kháng dapson do *M. leprae* gây ra. Khi điều trị lần đầu loại bệnh phong có nhiều vi khuẩn, phải dùng kết hợp với các thuốc chống phong khác để ngăn ngừa phát triển chủng kháng thuốc.

Dạng bào chế: Viên nang 50 mg và 100 mg.

Chú ý:

Khi dùng clofazimin, nước tiểu, mồ hôi, phân, nước bọt... có màu do clofazimin hoặc sản phẩm chuyển hoá của nó đào thải ra.

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ NẤM

MỤC TIÊU

1. Kể tên và trình bày cơ chế tác dụng của các nhóm thuốc dùng trong điều trị nấm; các thuốc thường dùng trong mỗi nhóm và chỉ định dùng của mỗi thuốc.
2. Trình bày được công thức cấu tạo, các tính chất lý hoá và ứng dụng các tính chất đó trong kiểm nghiệm các thuốc: Clotrimazol; ketoconazol; fluconazol; naftifin hydroclorid; amphotericin B; nystatin; griseofulvin.

Đại đa số những người bị bệnh nấm là bị nhiễm ở ngoài da hoặc niêm mạc các hốc cơ thể.

Về mặt bệnh căn, có thể chia thành hai nhóm bệnh nấm: (1) Bệnh nấm da (dermatophytoses) do các loại nấm biểu bì (*Epidermophyton*), nấm *Microsporium* và *Trichophyton* gây ra và (2) bệnh nấm do các loại nấm men hoại sinh gây bệnh (pathogenic saprophytic yeasts) gây ra, nó cũng gây nhiễm trên da và niêm mạc. Một số loại nấm men hoại sinh như *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Sporothrix* và *Torulopsis*, trong những điều kiện xác định có khả năng xâm nhập vào các khoang ổ sâu hơn trong cơ thể và gây bệnh nấm toàn thân. Bệnh nấm này khó điều trị và có khi đe dọa đến cuộc sống bệnh nhân. Trong những năm gần đây, việc điều trị bệnh nấm này càng trở nên quan trọng vì tỷ lệ những người bị nhiễm nấm cơ hội ngày càng tăng. Những người bị nhiễm nấm cơ hội là những người dùng thuốc ức chế miễn dịch sau phẫu thuật ghép cơ quan, người bị ung thư; những người bị suy giảm miễn dịch. Ngoài ra, việc bội nhiễm nấm ở đường tiêu hoá, nhiễm nấm cục bộ do lạm dụng các kháng sinh phổ rộng như tetracyclin ngày càng phổ biến.

Vì vậy, việc nghiên cứu sử dụng thuốc điều trị nấm không ngừng phát triển và thuốc điều trị nấm ngày càng phong phú.

Đầu tiên người ta phát hiện thấy rằng, các acid béo có trong mô hôi có tác dụng kìm nấm, từ đó, các acid béo hoặc muối của chúng được dùng trong điều trị như acid propionic, natri caprylat, acid undecylenic; sau đó là các muối kẽm và đồng như kẽm propionat, kẽm caprylat. Các acid thơm, đặc biệt là acid salicylic và các dẫn chất của nó, do có tác dụng làm tróc lớp sừng trên da nên được đưa vào điều trị nấm. Tất cả các thuốc nêu trên chỉ có tác dụng

tại chỗ để điều trị nấm ngoài da. Khi nhiễm nấm ngoài da sâu, các thuốc trên không có tác dụng và kháng sinh griseofulvin được đưa vào sử dụng với tác dụng toàn thân. Sau griseofulvin, các kháng sinh polyen như nystatin, amphotericin B và pimaricin cũng được đưa vào điều trị. Vào những năm 1960, ở các phòng thí nghiệm ở Bỉ đã khám phá ra các dẫn chất imidazol thân dầu có phổ kháng nấm rộng và từ đó các dẫn chất imidazol và triazol có tác dụng tương tự cũng được đưa vào sử dụng. Gần đây, các thuốc kháng nấm mới thuộc loại allylamin như naftifin và terbinafin đã được đưa vào điều trị bệnh nấm. Sau đây là các nhóm thuốc chính dùng điều trị bệnh nấm hiện nay.

1. CÁC AZOL

Do cơ chế tác dụng giống nhau, các dẫn chất imidazol và triazol được gộp vào cùng một nhóm và gọi chung là các azol. Về tác dụng, các azol có tác dụng chống nhiễm nấm bề mặt ở da và niêm mạc; có tác dụng chống các loại nấm gây nhiễm toàn thân. Ở nồng độ cao (μm : micro mol), chúng có tác dụng diệt nấm. Ở nồng độ thấp (nm: nano mol), chúng có tác dụng kìm nấm. Các thuốc kháng nấm azol ức chế các enzym cytochrom P 450 của nấm, các enzym này rất cần thiết để demethyl hoá các 14α -methylsterol thành ergosterol. Ergosterol là sterol chủ yếu của màng tế bào nấm. Khi ergosterol không được tạo thành, màng tế bào nấm bị tổn thương nên làm thay đổi chức năng và độ thấm của màng, dẫn đến làm mất các chất quan trọng trong tế bào nấm như ion kali, các acid amin và nấm bị tiêu diệt.

Các thuốc kháng nấm loại azol cũng ức chế các enzym cytochrom P450 oxydase ở người nên chúng ức chế việc sinh tổng hợp các hormon steroid, làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chuyển hoá thông qua các enzym này. Về tác dụng này, các thuốc dẫn chất triazol ức chế cytochrom P450 kém hơn loại imidazol.

Đối với các *Candida albican*, các thuốc azol ức chế việc biến đổi bào tử chồi thành sợi nấm gây bệnh.

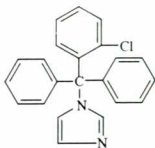
Trong số các thuốc điều trị nấm thuộc dẫn chất azol, có ba chất có tác dụng toàn thân là fluconazol, itraconazol và ketoconazol, các thuốc còn lại có tác dụng tại chỗ kể cả ketoconazol.

Về cấu tạo hoá học, tất cả các hợp chất nhóm này phải chứa nhân imidazol hoặc 1,2,4-triazol và có tính base yếu (pK_a từ 6,5 đến 6,8). Các hợp chất có tính kháng nấm mạnh phải chứa hai đến ba nhân thơm, trong đó ít nhất một nhân bị thế bởi halogen như 2,4-diclorophenyl; 4-clorophenyl; hoặc 2,4-difluorophenyl. Các base tự do nói chung không tan trong nước, nhưng tan trong đại đa số dung môi hữu cơ. Ngược lại, các muối của acid như nitrat chỉ hơi tan trong nước, nhưng tan trong các dung môi phân cực (ethanol). Các azol dùng trong điều trị bệnh nấm gồm clotrimazol, econazol nitrat, butoconazol nitrat, sulconazol nitrat, oxiconazol nitrat, tioconazol, miconazol nitrat, ketoconazol, terconazol, itraconazol, fluconazol.

CLOTRIMAZOL

Biệt dược: Lotrimin; Gyne-Lotrimin; Mycelex; Canesten; Myclo.

Công thức:

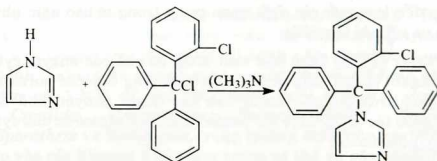


ptl: 344,8

Tên khoa học: 1-[(2-clorophenyl) diphenylmethyl]-1*H*-imidazol.

Điều chế:

Phản ứng giữa imidazol và 2-clorotriphenylmethyl clorid, dùng trimethylamin làm chất nhận proton.



Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol và dicloromethan, khó tan trong ether; tan trong các acid vô cơ loãng. Điểm chảy khoảng 141°C đến 145°C.

Hoá tính:

Hoá tính của clotrimazol là hoá tính của nhân imidazol và của các gốc phenyl.

Chế phẩm không tan trong nước, thêm acid hydrocloric loãng, lắ, tan hoàn toàn.

Định lượng:

Bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dùng môi acid acetic khan, chỉ thị naphtholbenzein. Trong phương pháp này, một phân tử clotrimazol phản ứng với một phân tử acid percloric.

- Dung dịch chế phẩm 0,04% trong dung dịch acid hydrocloric 0,01M trong methanol, ở vùng sóng từ 230 nm đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở 262 nm và 265 nm.
- Vô cơ hoá rồi xác định sự có mặt của ion clorid bằng thuốc thử bạc nitrat.

Công dụng:

Dùng ngoài để điều trị nấm ngoài da do *Candida albicans* gây ra; điều trị nấm ở thân, hăng, bàn chân do *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* và *Microsporum canis* gây ra và nhiều loại nấm ngoài da khác.

Dạng bào chế:

Kem bôi 1%, dung dịch dùng ngoài 1%, dung dịch rửa 1%; viên nén đặt âm đạo 100 mg và 500 mg.

Để phòng và điều trị nấm ở miệng-hầu do các loại *Candida* gây ra dùng dạng viên hình thoi "lozenge" 10 mg để ngậm.

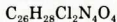
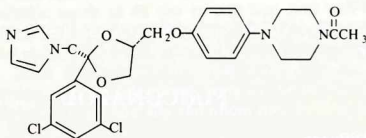
Tác dụng phụ:

Tuy thuốc có tác dụng kháng nhiều loại nấm, uống hấp thu tốt, song do gây rối loạn tiêu hoá nặng nên không được dùng để điều trị nhiễm nấm toàn thân.

KETOCONAZOL

Biệt dược: Nizoral.

Công thức:



ptl: 531,4

Tên khoa học: 1-Acetyl-4-[4-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)1,3-dioxolan-4-yl] methoxy] phenyl] piperazin.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, thực tế không tan trong nước; dễ tan trong dicloromethan, tan trong methanol; hơi tan trong ethanol. Nóng chảy ở 148°C-152°C.

Định tính:

- So sánh phổ hồng ngoại với phổ của chất chuẩn. Xác định clo bằng cách vô cơ hoá rồi dùng thuốc thử bạc nitrat.
- Dùng phương pháp đo phổ hấp thụ tử ngoại.
- Dùng các thuốc thử chung của alkaloid để định tính.

Định lượng:

- Dùng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi là hỗn hợp acid acetic khan và ethyl methyl ceton, chỉ thị do điện thế. 1 phân tử ketoconazol phản ứng với 2 phân tử acid percloric.
- Dùng phương pháp đo phổ hấp thụ tử ngoại.

Công dụng:

- Điều trị bệnh nấm do các loài *Blastomyces* gây ra (giống itraconazol).
- Điều trị bệnh viêm phổi, viêm màng bụng, viêm đường tiết niệu, bệnh nấm miệng-hầu, âm hộ-âm đạo do các loài nấm *Candida* gây ra (giống fluconazol).
- Điều trị nấm phổi, nấm móng, nấm huyết (giống fluconazol và itraconazol).
- Ngoài ra, ketoconazol còn dùng điều trị ung thư biểu bì, hội chứng Cushing; phụ nữ rậm râu.

Uống 200-400 mg/ngày.

Là thuốc kháng nấm phổ rộng, dùng uống để điều trị nhiễm nấm toàn thân. Ketoconazol dễ tan trong môi trường acid của dạ dày nên dễ hấp thu, vì vậy không dùng đồng thời cùng các thuốc làm giảm pH dạ dày.

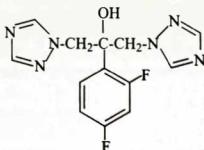
Dạng bào chế:

Kem bôi 2%; dầu gội "shampoo" 1%; hỗn dịch uống 100 mg/5 ml; viên nén 200 mg.

FLUCONAZOL

Biệt dược: Diflucan.

Công thức:



$C_{13}H_{12}F_2N_6O$

ptl: 306,27

Tên khoa học: α -(2,4-difluorophenyl)- α -(1H-1,2,4-triazol-1-yl methyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol.

Tính chất:

Lý tính:

Tinh thể hoặc bột kết tinh trắng, khó tan trong nước và ethanol. Nóng chảy ở khoảng 139°C.

Hoá tính:

Hoá tính của fluconazol chủ yếu là hoá tính của nhân thơm. Tuy có 6 nguyên tử nitơ trong 2 dị vòng triazol, song fluconazol có tính base rất yếu (pKa khoảng 1,76). Vì vậy, ngoài các phép thử chung như xác định điểm chảy, đo phổ hồng ngoại hoặc sắc ký lớp mỏng để định tính fluconazol thì một phương pháp hay được dùng để định tính và định lượng fluconazol là đo phổ hấp thụ tử ngoại.

Công dụng:

Chủ yếu để điều trị các bệnh nấm do *Candida* như bệnh nấm *Candida* ở âm đạo, miệng-hầu, thực quản, đường tiết niệu, màng bụng và nhiễm *Candida* toàn thân như *Candida* huyết, *Candida* phát tán, viêm phổi. Ngoài ra, fluconazol còn được dùng điều trị viêm não do *Cryptococcus*.

Dạng bào chế:

Viên nén, hỗn dịch uống, dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch. Do uống hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn nên chỉ dùng dạng tiêm đối với bệnh nhân không dung nạp hoặc không thể dùng được đường uống.

2. ALLYLAMIN VÀ CÁC HỢP CHẤT LIÊN QUAN

Chất đầu tiên của nhóm là naftifin được phát hiện một cách tình cờ là có tác dụng chống nấm. Khi nghiên cứu liên quan cấu trúc và tác dụng của một loạt dẫn chất thế naftifin, người ta đã tìm ra một hợp chất mới có tác dụng mạnh hơn là terbinafin và hai thuốc này đã được chấp nhận dùng điều trị nấm khu vực như nấm bàn chân, nấm ở đùi, nấm ở thân do *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, hoặc *Epidermophyton floccosum* gây ra. Ngoài ra, tolinaftat, mặc dầu không phải loại allylamin, song cơ chế tác dụng và phổ tác dụng tương tự các allylamin nên cũng xếp vào nhóm này.

Cơ chế tác dụng:

Các allylamin ức chế việc sinh tổng hợp ergosterol ở giai đoạn đầu tiên trong việc tổng hợp nó, nghĩa là sự epoxy hoá squalen thành squalen epoxid. Squalen epoxid sau đó biến thành lanosterol → 14-demethylansosterol → ergosterol. Squalen không bị biến đổi sẽ tích tụ lại và làm tổn hại màng tế bào nấm. Kết quả, nấm bị tiêu diệt.

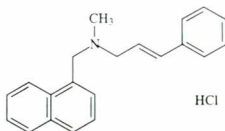
Khác với các thuốc kháng nấm loại azol, các allylamin không ức chế các enzym cytochrom P450, enzym tham gia sinh tổng hợp hormon steroid và chuyển hoá thuốc.

Các allylamin là các base yếu, dễ tạo muối hydroclorid hơi tan trong nước.

NAFTIFIN HYDROCLORID

Biệt dược: Naftin.

Công thức:



$C_{21}H_{21}N.HCl$

ptl: 323,86

Tên khoa học: N-methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-1-naphtalen methanamin hydroclorid.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, tan trong các dung môi phân cực như ethanol, dicloromethan. Nóng chảy ở $175^{\circ}C$ đến $179^{\circ}C$.

Hoá tính của naftifin là tính base của nhóm methylamin, hấp thụ bức xạ tử ngoại của nhân thơm, hoá tính dây nối đôi và hoá tính của acid hydrocloric kết hợp. Để định tính, ngoài các phương pháp như đo phổ hồng ngoại, sắc ký lỏng hiệu năng cao như trong USP25, có thể định tính và định lượng bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại; định lượng bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan hoặc bằng phương pháp đo kiềm trong môi trường ethanol.

Công dụng:

Điều trị nấm da chân, nấm da đùi, nấm da thân, nấm râu, nấm da đầu, nấm da nhiều màu "tinea versicolor" hay nấm mặt trời "sun fungus".

Dạng dùng: Kem 1%; gel 1%;

3. CÁC KHÁNG SINH CHỐNG NẤM

Một số kháng sinh chống nấm có cấu tạo phức tạp được phân lập từ vi khuẩn trong đất đều chứa một vòng lacton lớn với hệ dây nối đôi luân phiên. Các chất này khác các kháng sinh macrolid loại erythromycin về kích thước vòng lacton và sự có mặt của hệ dây nối đôi liên hợp nên chúng được gọi là các polyen.

Dựa vào kích thước vòng lacton, các kháng sinh chống nấm được chia làm hai nhóm: Các polyen có vòng 26 cạnh như natamycin (pimaricin) và các polyen có vòng 38 cạnh như nystatin và amphotericin B. Tất cả các kháng sinh này đều chứa đường deoxyaminohexose liên kết glycosid; khác nhau về số lượng dây nối đôi trong vòng lacton: natamycin là pentaen, nystatin là hexaen và amphotericin B là heptaen.

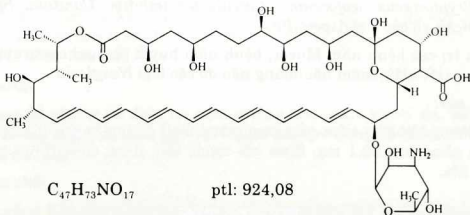
Các kháng sinh polyen là các thuốc kháng nấm phổ rộng, tác dụng mạnh trên các nấm men sinh bệnh, mốc và nấm da. Tuy nhiên, do độc, khó tan trong nước và không vững bền về mặt hoá học nên việc sử dụng trong điều trị nhiễm nấm toàn thân bị hạn chế. Chỉ có amphotericin B là được dùng để điều trị nhiễm nấm toàn thân nặng dưới dạng dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch. Các kháng sinh polyen khác chỉ dùng điều trị nhiễm nấm bề mặt.

Về cơ chế tác dụng, các kháng sinh này liên kết với các sterol trên màng tế bào nấm, làm thay đổi độ thấm của màng nên các thành phần quan trọng trong tế bào bị thoát ra ngoài, đặc biệt là ion kali và nấm bị tiêu diệt. Tùy theo nồng độ mà các kháng sinh polyen có tác dụng kìm nấm hoặc diệt nấm.

AMPHOTERICIN B

Biệt dược: Fungizone; Amphocin.

Công thức:



Amphotericin được phân lập từ loài xạ khuẩn *Streptomyces nodusus* có trong mẫu đất lấy từ Venezuela vào năm 1956 bởi Gold và cộng sự. Về sau, người ta xác định rằng, đây là hai chất có cấu tạo rất giống nhau và đặt tên là amphotericin A và B. Amphotericin B có hoạt tính mạnh hơn và được dùng trong điều trị.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh màu vàng hoặc vàng da cam, thực tế không tan trong nước và ethanol, tan trong dimethylsulphoxid và propylen glycol; khó tan trong dimethylformamid, rất khó tan trong methanol.

Hoá tính:

Hoá tính chính của amphotericin B là của hệ dây nối đôi luân phiên, của nhóm amin và nhóm carboxylic tự do.

- Vì có tính lưỡng tính nên có tên gọi là amphotericin.
- Tạo muối hơi tan trong nước khi tác dụng với acid hydrocloric hoặc các dung dịch hydroxyd kim loại kiềm.
- Dễ mất hoạt tính khi tiếp xúc với ánh sáng, trong môi trường kiềm hoặc acid.
- Dung dịch chế phẩm 0,0005% trong methanol, ở vùng sóng từ 300 - 450 nm có 3 cực đại hấp thụ ở 362, 381 và 405 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở 362 nm so với 381 nm là 0,57-0,61; tỷ số độ hấp thụ ở 381 so với 405 nm là 0,87-0,93.

Các dược điển dùng phương pháp vi sinh để định lượng amphotericin B.

Công dụng:

Amphotericin B có tác dụng chống nấm và nguyên sinh động vật.

- Điều trị các bệnh nấm gây ra do *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, viêm màng trong tim do nấm (fungal endocarditis), viêm nội nhân do nấm *Candida*, bệnh nấm do *Histoplasma capsulatum*, viêm phúc mạc do thẩm tách hoặc không phải do thẩm tách, điều trị và ngăn chặn viêm màng não do *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Candida*, *Sporothrix schenckii* và các loại *Aspergillus*.
- Điều trị các bệnh nấm Mucor, bệnh nấm huyết (fungal septicemia), nấm đường tiết niệu, viêm não-màng não do các loại *Naegleria*.

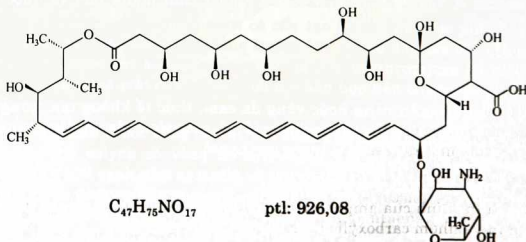
Dạng bào chế:

Bột đông khô pha tiêm gồm amphotericin B 50 mg, natri deoxycholat 41 mg, natri phosphat 20,1 mg. Kem bôi ngoài 3%, dung dịch dùng ngoài 3%; thuốc mỡ 3%.

NYSTATIN

Biệt dược: Mycostatin; Mykinac; Nadostine; Nilstat; Nystex.

Công thức:



Nystatin là kháng sinh polyen được phân lập lần đầu tiên vào năm 1951 từ *S. noursei* bởi Hazen và Brown.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh màu vàng hoặc hơi vàng, dễ hút ẩm; rất khó tan trong nước, dễ tan trong dimethylformamid, khó tan trong methanol; thực tế không tan trong ethanol và ether. Nystatin không bền với nhiệt độ, độ ẩm và ánh sáng.

Hoá tính:

- Hoá tính của nystatin tương tự hoá tính của amphotericin B; nghĩa là tính base của nhóm amin, hoá tính của nhóm chức acid tự do và hoá tính của hệ dây nối đôi luân phiên (song hệ này không dài bằng hệ dây nối đôi trong amphotericin). Vì vậy, phổ hấp thụ tử ngoại của nystatin khác với phổ hấp thụ tử ngoại của amphotericin B.
- Dung dịch chế phẩm 0,001% trong methanol, ở vùng sóng từ 220-350 nm có 4 cực đại hấp thụ ở 230; 291; 305 và 319 nm và một vai ở 280 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở 291 và 319 nm so với độ hấp thụ ở 305 nm lần lượt là 0,61 đến 0,73 và 0,83 đến 0,96. Tỷ số độ hấp thụ ở 230 nm so với độ hấp thụ ở 280 nm là 0,83 đến 1,25.

Công dụng:

Dùng để phòng và điều trị nấm miệng-hầu, nấm ngoài da, nấm âm hộ-âm đạo do các loại *Candida* gây ra. Ngoài ra, còn dùng để điều trị bệnh nấm râu, nấm da đầu.

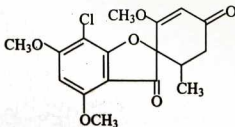
Dạng bào chế:

Do uống hầu như không hấp thu nên dạng bào chế là dạng kem, bột pha để súc, viên đặt âm đạo...

GRISEOFULVIN

Biệt dược: Fulvicin; Grifulvin V; Grisactin.

Công thức:



Tên khoa học: 7-cloro-2',4,6-trimethoxy-6'-methylspiro [benzofuran-2(3*H*),1'-[2]-cyclohexen]-3,4'dion.

Điều chế:

Bằng phương pháp vi sinh tổng hợp, thường dùng các chủng *Penicillium patulum* đã chọn lọc.

Tính chất:

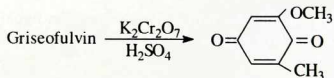
Lý tính:

Bột rất mịn, màu trắng hoặc trắng hơi vàng, kích thước thông thường dưới 5 μm, không mùi, không vị. Griseofulvin thực tế không tan trong nước, dễ tan trong dimethylformamid và tetrachloroethan; khó tan trong ethanol và methanol. Nóng chảy ở khoảng 220°C.

Hoá tính:

Hoá tính của griseofulvin là hoá tính của nhân thơm, của nhóm methoxy gắn vào nhân thơm, của vòng 2-cyclohexen-3,4-dion; nghĩa là hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại, cho phản ứng tạo màu với thuốc thử Marki (formaldehyd và acid sulfuric đặc); cho phản ứng của ion clor sau khi vô cơ hoá chế phẩm.

Để định tính, các dược điển hay dùng phản ứng tạo màu với kali bicromat và acid sulfuric (tạo màu đỏ vang):



Để định lượng, các dược điển dùng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại (đo ở bước sóng 291 nm, lấy giá trị A (1%, 1 cm) là 686 để tính kết quả).

Công dụng:

Dùng để điều trị nấm da (*dermatophytoses*) như nấm da trên thân, nấm ở háng, nấm bàn chân, nấm da đầu và tóc, nấm râu, nấm móng. Griseofulvin không có tác dụng đối với bệnh nấm do *Candida* gây ra.

Dạng bào chế: Viên nang, viên nén, hỗn dịch uống.

THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH DO KÝ SINH TRÙNG

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các thuốc điều trị giun sán thường dùng bao gồm tên thuốc, công thức cấu tạo, các tính chất lý hoá và ứng dụng các tính chất đó trong kiểm nghiệm; chỉ định dùng của mỗi thuốc.
2. Trình bày được các thuốc điều trị bệnh sốt rét thường dùng bao gồm tên thuốc, công thức cấu tạo, phân tích công thức cấu tạo để trình bày các hoá tính chính và ứng dụng các hoá tính đó trong pha chế, kiểm nghiệm; chỉ định dùng của mỗi thuốc.
3. Trình bày được các thuốc điều trị lỵ amip và *Trichomonas* thường dùng bao gồm tên thuốc, công thức cấu tạo, các tính chất lý hoá, mối liên quan giữa các tính chất lý hoá với các phép thử định tính và định lượng; chỉ định dùng của mỗi thuốc.

Trong chương này sẽ trình bày các thuốc sau:

- Thuốc điều trị bệnh giun sán.
- Thuốc điều trị bệnh sốt rét.
- Thuốc điều trị bệnh lỵ amip và *Trichomonas*.

1. THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH GIUN SÁN

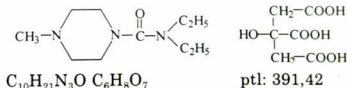
Giun sán ký sinh thuộc động vật đa bào. Bệnh giun sán ở người rất phổ biến trên thế giới. Trên 2 tỷ người là vật chủ của các loại giun sán khác nhau và số lượng này ngày càng tăng do di dân, du lịch, tăng diện tích đất canh tác, phát triển ốc sên dưới nước... Vì vậy, thuốc dùng để điều trị giun sán là vô cùng quan trọng.

Sau đây là một số thuốc chính.

DIETHYLCARBAMAZIN CITRAT

Biệt dược: Hetrazan.

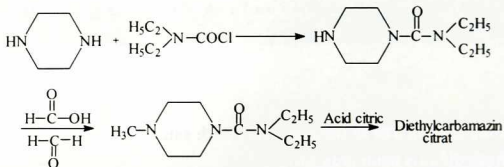
Công thức:



Tên khoa học: N,N-diethyl-4-methylpiperazin-1-carboxamid dihydrogen 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat.

Điều chế:

Piperazin tác dụng với diethylcarbamoyl clorid, sau đó đem methyl hoá ở vị trí 4 bằng hỗn hợp acid formic và formaldehyd. Sản phẩm tạo thành cho tác dụng với acid citric với tỷ lệ mol bằng nhau thu được diethylcarbamazin citrat.



Tính chất:

Lý tính:

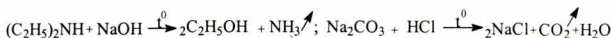
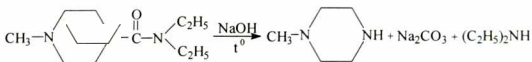
Bột kết tinh trắng, không mùi hoặc hơi có mùi, hút ẩm. Nóng chảy ở khoảng 138°C với sự phân huỷ. Diethylcarbamazin citrat rất dễ tan trong nước, ít tan trong ethanol, thực tế không tan trong acetone, cloroform và ether.

Hoá tính:

Sự có mặt của nhân piperazin, carboxamid và nhóm diethylamin làm cho diethylcarbamazin có tính base, dễ bị thủy phân; các tính chất đó được ứng dụng trong định tính, định lượng và pha chế.

- Dạng chế phẩm được dùng là dạng muối diethylcarbamazin citrat vì nó vững bền, dễ tan trong nước hơn diethylcarbamazin base.
- Định lượng bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi là hỗn hợp acid acetic và anhydrid acetic, chỉ thị tím tinh thể. Trong phương pháp định lượng này, chỉ một nitơ tham gia phản ứng.

- Dung dịch chế phẩm trong nước cho phản ứng tạo tủa với các thuốc thử chung của alcaloid.
- Để định tính muối citrat, dùng thuốc thử calci clorid.
- Đun sôi chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 10%, hơi bốc lên làm xanh giấy quỳ đỏ. Acid hoá môi trường, giải phóng khí carbonic làm đục nước vôi trong.



Công dụng:

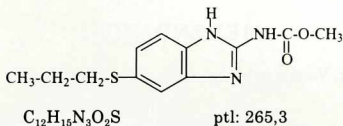
Thuốc chọn lọc điều trị bệnh giun chỉ. Ngoài ra, diethylcarbamazin citrat còn dùng điều trị chứng tăng bạch cầu ưa eosin nhiệt đới "Tropical eosinophillia".

Dạng bào chế: Viên nén 50; 200 và 400 mg.

ALBENDAZOL

Biệt dược: Eskazole; Zentel; Albenza; Albenda.

Công thức:



Tên khoa học: Methyl [5-(propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl] carbamat.

Tính chất:

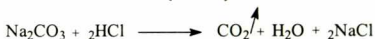
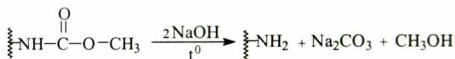
Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng; thực tế không tan trong nước, dễ tan trong acid formic khan; ít tan trong dicloromethan; thực tế không tan trong ethanol.

Hoá tính:

Hoá tính của albendazol là tính base; hoá tính của nhóm chức ester, nhóm chức amid; hoá tính của nhân thơm. Ứng dụng:

- Cho chế phẩm vào nước, lắc. Không tan. Thêm acid hydrochloric loãng. Lắc. Tan hoàn toàn. Dung dịch này tạo muối kết tủa với một số acid như acid silicovolframíc.
- Định lượng albendazol bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi là hỗn hợp acid acetic và acid formic khan, chỉ thị đo điện thế. Trong phép định lượng này, một phân tử albendazol phản ứng với một phân tử acid perchloric.
- Đun sôi chế phẩm với dung dịch natri hydroxyd loãng. Acid hoá dung dịch giải phóng khí carbonic làm đục nước vôi trong.



- Định tính và định lượng albendazol bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ vùng tử ngoại.
- Đun sôi chế phẩm với dung dịch kiềm giải phóng nhóm amin thơm. Có thể định tính và định lượng albendazol dựa vào nhóm amin thơm này.

Công dụng:

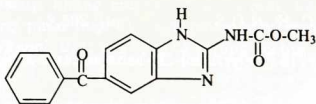
Điều trị giun đũa, giun kim, giun móc, giun tóc; bệnh nang sán "hydatid disease"; bệnh giun lươn; bệnh sán lợn, sán bò.

Dạng bào chế: Viên nén 200; 400 mg; hỗn dịch uống 100 mg/5 ml.

MEBENDAZOL

Biệt dược: Vermox; Vermoran.

Công thức:



$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$

ptl: 295,3

Tên khoa học: Methyl N-(5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl) carbamat.

Tính chất:

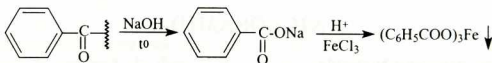
Lý tính:

Bột trắng hoặc hơi vàng; thực tế không tan trong nước, trong ethanol, ether và trong dicloromethan.

Hoá tính:

Hoá tính của mebendazol tương tự albendazol, song mebendazol còn có thêm hoá tính của nhóm benzoyl.

- Mebendazol không tan trong nước, nhưng tan được trong các dung dịch hydroxyd kim loại kiềm và acid hydrocloric loãng.
- Định lượng mebendazol bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi là hỗn hợp acid formic và acid acetic, chỉ thị đo điện thế. Trong phương pháp định lượng này, một phân tử mebendazol tác dụng với một phân tử acid perchloric.
- Đun sôi chế phẩm với dung dịch natri hydroxyd loãng, trung hoà dung dịch. Thêm dung dịch sắt (III) clorid. Tạo tủa màu hồng thịt (khác với albendazol).



- Định tính và định lượng mebendazol bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ vùng tử ngoại. Dung dịch chế phẩm 0,0008% trong 2-propanol, ở vùng sóng từ 230 đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở 247 và 312 nm. Độ hấp thụ riêng tại các bước sóng trên lần lượt là 940-1040 và 485-535.

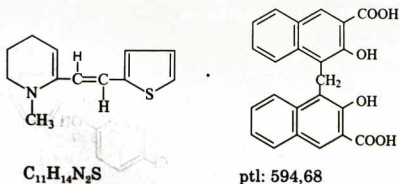
Công dụng: Điều trị giun đũa, giun móc, giun tóc, giun kim; bệnh nang sán.

Dạng bào chế: Viên nhai 100 mg.

PYRANTEL PAMOAT

Biệt dược: Combantrin; Anthel; Helmintox.

Công thức:



Tên khoa học: Là sản phẩm cộng hợp của 1,4,5,6-tetrahydro-1-methyl-2-[2-(2-thienyl) ethenyl] pyrimidin với methylen bis[acid 3-hydroxynaphtalen-2-carboxylic].

Tính chất:

Bột màu vàng, không mùi, không vị; phân huỷ dần khi tiếp xúc với ánh sáng. Pyrantel pamoat không tan trong nước, khó tan trong ethanol; không hút ẩm; khá vững bền với nhiệt độ. Chảy ở khoảng 247°C đến 261°C với sự phân huỷ.

Công dụng:

Chỉ định dùng để điều trị bệnh giun đũa, giun kim và giun móc.

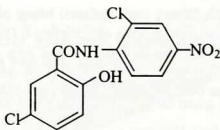
Dạng bào chế:

Hỗn dịch uống 250 mg pyrantel base/5 ml; viên nén 62,5 mg và 125 mg pyrantel base.

NICLOSAMID

Biệt dược: Yomesan; Niclocide.

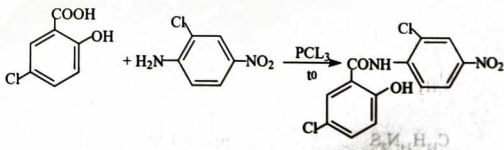
Công thức:



Tên khoa học: 5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrophenyl)-2-hydroxybenzamid.

Điều chế:

Cho từ từ PCl_3 vào dung dịch xylen đang sôi chứa acid 5-cloro-salicylic và 2-cloro-4-nitroanilin với tỷ lệ mol như nhau. Đun nóng tiếp 3 giờ. Để nguội, niclosamid kết tinh. Kết tinh lại từ ethanol.



Tính chất:

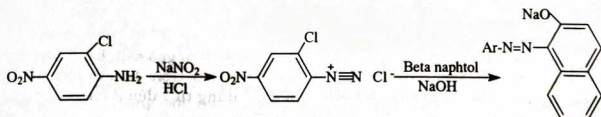
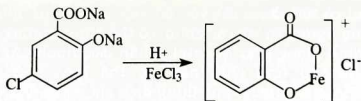
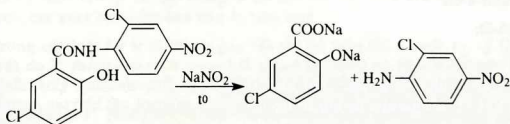
Lý tính:

Bột tinh thể mịn, màu hơi vàng; chảy ở 225°C - 230°C . Niclosamid hầu như không tan trong nước, ít tan trong ethanol, cloroform, ether; tan được trong aceton.

Hoá tính:

Hoá tính của niclosamid là hoá tính của nhóm $-\text{OH}$ phenol; của nhóm chức amid và của nhân thơm.

- Niclosamid tan được trong các dung dịch kiềm; tác dụng với dung dịch FeCl_3 tạo muối phức có màu; dễ tham gia phản ứng thế vào vị trí số 3; dễ bị oxy hoá tạo sản phẩm có màu và mất tác dụng (đặc biệt trong môi trường kiềm và có ánh sáng xúc tác). Định lượng niclosamid bằng phương pháp đo kiềm, dung môi là hỗn hợp aceton và methanol, chất chuẩn tetrabutylamoni hydroxyd, chỉ thị đo điện thế.
- Đun sôi chế phẩm với dung dịch natri hydroxyd 10% giải phóng acid 5-clorosaliciclyc và 2-cloro-4-nitroanilin. Hai chất này cũng là hai nguyên liệu ban đầu trong việc tổng hợp niclosamid. Vì vậy, các dược điển quy định, niclosamid chỉ được chứa các tạp chất trên ở một giới hạn nhất định. Dựa vào các sản phẩm thuỷ phân này, có thể định tính và định lượng niclosamid. Acid 5-clorosaliciclyc được xác định bằng phản ứng tạo màu với ion sắt (III); 2-cloro-4-nitroanilin được xác định bằng phản ứng tạo phẩm màu azo.



- Nhóm nitro thơm: Khử hóa thành nhóm amin thơm rồi định tính bằng phản ứng tạo phẩm màu azo; định lượng bằng phép đo nitrit.
- Định tính và định lượng niclosamid bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ vùng tử ngoại.

Công dụng:

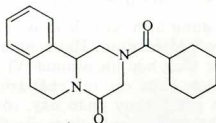
Điều trị các loại sán dây ở ruột như sán cá (*Diphyllbothrium latum*), sán bò (*Taenia saginata*), sán lợn (*T. solium*). Ngoài ra, còn được dùng để điều trị sán chuột (*Hymenolepis diminuta*), sán *Hymenolepis nana*.

Dạng bào chế: Viên nén nhai 500 mg.

PRAZIQUANTEL

Biệt dược: Biltricid; Cesol; Pyquiton.

Công thức:



$C_{19}H_{24}N_2O_2$

ptl: 312,41

Tên khoa học: 2-cyclohexylcarbonyl-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino-[2,1-a]isoquinolin-4-on.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, hút ẩm, vị đắng. Chảy ở khoảng 136°C - 140°C . Praziquantel dễ tan trong cloroform, ethanol, rất khó tan trong nước.

Hoá tính:

Praziquantel có tính base rất yếu do ảnh hưởng của nhóm carbonyl; dễ tham gia phản ứng ngưng tụ với các amin; có thể dùng isoniazid làm thuốc thử để định tính và định lượng praziquantel. Nhân isoquinolin hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại. Dựa vào tính chất này, có thể định tính và định lượng praziquantel. Trong định lượng, pha dung dịch chế phẩm và dung dịch chuẩn có nồng độ khoảng 0,04% trong ethanol và đo ở cực đại hấp thụ 265 nm.

Công dụng:

Điều trị sán lá gan, sán máng, tất cả các loại bệnh gao sán, bệnh sán dây (Dipylidiasis), sán lợn, sán bò. Người lớn và trẻ em trên 4 tuổi, liều 10-25 mg/kg cân nặng/lần. Tuỳ từng loại sán mà ngày dùng từ 1 đến 3 lần.

Dạng bào chế: Viên nén 600 mg.

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH SỐT RÉT

Bệnh sốt rét do ký sinh trùng đơn bào Plasmodium gây ra. Có bốn loại Plasmodium gây bệnh sốt rét ở người: *P. falciparum*; *P. vivax*; *P. ovale*; *P. malariae*.

Sơ lược về chu kỳ phát triển của ký sinh trùng sốt rét:

Khi muỗi Anophen chứa thoa trùng ở tuyến nước bọt đốt người, thoa trùng vào máu, sau 30 phút tới gan. Tại gan, thoa trùng chui vào các tế bào gan và phát triển vô tính, phân chia thành nhiều mảnh, từ một thoa trùng có thể tạo ra 10.000 đến 30.000 mảnh (tiểu thể) gây sưng gan, phá vỡ tế bào gan. Đây là giai đoạn tiền hồng cầu và ký sinh trùng trong giai đoạn này gọi là thể tiền hồng cầu. Sau khi phá vỡ tế bào gan, tất cả ký sinh trùng này vào máu. Đối với *P. vivax* và *P. ovale*, một phần không phân chia ngay mà ở dạng ngủ (dạng không hoạt động) hàng tháng đến hàng năm, sau đó mới hoạt động phân chia vô tính (thể ngoài hồng cầu).

Trong máu, ký sinh trùng chui vào các hồng cầu và sinh sản vô tính, phân chia ra nhiều mảnh, phá vỡ hồng cầu gây cơn sốt rét. Đây là thể phân liệt trong máu. Các mảnh này lại chui vào các hồng cầu khác và lập lại chu kỳ. Đối với *P. falciparum*; *P. vivax*; *P. ovale* thì chu kỳ này là 48 giờ (gây sốt cách nhật); với *P. malariae* là 72 giờ (gây sốt cách 2 ngày). Một số mảnh không chui vào hồng cầu mà chuyển thành các thể hữu tính là giao bào dự và giao bào cái. Thể này gọi là thể giao tử. Những giao bào này, nếu muỗi Anophen hút vào dạ dày của chúng thì ở muỗi cái, ký sinh trùng phát triển và sinh sản hữu tính tạo ra thoa trùng và tập trung ở tuyến nước bọt của muỗi. Nếu không bị muỗi hút, các giao bào này dần dần bị tiêu hủy.

Trong các loại ký sinh trùng gây sốt rét kể trên thì ở nước ta, tỷ lệ người bị sốt rét do *P. falciparum* là cao nhất (khoảng 80%) và là loại dễ gây sốt rét ác tính nhất, tỷ lệ tử vong cao nhất; sau đó là do *P. vivax* (khoảng 20%).

Nếu nhiễm *P. falciparum* mà không được điều trị sớm sẽ gây các biến chứng không hồi phục hoặc tử vong.

Thuốc điều trị sốt rét có thể phân loại theo tác dụng của chúng trên các thể ký sinh trùng.

- **Thuốc diệt thể phân liệt trong máu - Blood schizontocides:** Thuốc này diệt thể vô tính trong hồng cầu nên ngăn chặn được cơn sốt rét. Thuốc tác dụng nhanh trong nhóm này là cloroquin, mefloquin, quinin, artemisinin và dẫn chất; các thuốc có tác dụng chậm là pyrimethamin, các sulfonamid, các sulfon.
- **Thuốc diệt thể giao tử trong máu - Gametocytocides và thoa trùng - Sporontocides:** Nhóm thuốc này có tác dụng ngăn ngừa sự lan truyền của ký sinh trùng sốt rét sang muỗi. Primaquin (đối với *P. falciparum*); cloroquin, quinin (đối với *P. vivax*; *P. malariae*). Thuốc diệt thoa trùng có

tác dụng ngăn cản việc tạo thành trùng và thoa trùng ở muỗi. Đó là primaquin và cloroguanid.

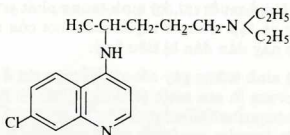
- *Thuốc diệt thể phân liệt ở gan (thể ngoài hồng cầu):* Các thuốc này có tác dụng ngăn ngừa sự phát triển của bệnh do *P. vivax* và *P. malariae*. Khi kết hợp với các thuốc diệt thể phân liệt trong máu, có thể điều trị khỏi hoàn toàn bệnh sốt rét do hai loại ký sinh trùng này gây ra. Đó là primaquin và pyrimethamin.
- *Thuốc diệt thể tiền hồng cầu:* Các thuốc này ngăn cản sự xâm nhập vào hồng cầu nên ngăn chặn được sự lan truyền tiếp theo của ký sinh trùng sốt rét vào muỗi và ngăn chặn được cơn sốt. Đó là pyrimethamin. Primaquin cũng có tác dụng này, song độc nên không dùng với mục đích này.

Để phòng bệnh, thường uống thuốc trước khi vào vùng có dịch sốt rét từ 1 đến 2 tuần, khi ở trong vùng có dịch, phải uống thuốc hàng tuần và khi ra khỏi vùng đó phải tiếp tục uống thuốc thêm 4 tuần nữa.

CLOROQUIN

Biệt dược: Nivaquin; Aralen; Resochin.

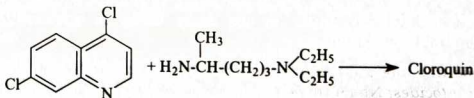
Công thức:



Tên khoa học: 7-cloro-4-[(4-diethylamino-1-methylbutyl) amino] quinolin.

Điều chế:

Đun hỗn hợp 4,7-dicloroquinolin và N,N-diethylaminopentylamin tạo cloroquin. Để điều chế các muối khác nhau, hoà cloroquin base trong ethanol rồi cho tác dụng với các acid tương ứng (H_3PO_4 ; H_2SO_4 ; HCl).



Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, không mùi, vị đắng; rất khó tan trong nước, tan trong các acid loãng, cloroform, ether.

Hoá tính:

Hoá tính của cloroquin là hoá tính của nhân quinolin và của nhóm diethylamino; nghĩa là có tính base và hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại. Ứng dụng các hoá tính đó để định tính, định lượng và dùng trong pha chế.

- Chế phẩm dược dụng của cloroquin là dạng muối như cloroquin phosphat ($\text{cloroquin} \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$); cloroquin sulphat ($\text{cloroquin} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$) và cloroquin hydroclorid ($\text{cloroquin} \cdot 2\text{HCl}$). Các muối này vững bền hơn và dễ tan trong nước hơn cloroquin base.
- Dung dịch cloroquin trong nước tạo tủa với một số thuốc thử chung của alcaloid như tạo tủa màu vàng với acid picric; tủa màu trắng với acid silicovolframic.
- Định lượng cloroquin bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid acetic, chỉ thị đo thể hoặc tím kết tinh. Trong phương pháp định lượng này, 1 phân tử cloroquin phản ứng với 2 phân tử acid perchloric. Dưới dạng muối hydroclorid, phải loại ion clorid bằng cách cho thêm thủy ngân (II) acetat; trong trường hợp muối sulphat, phải phân lập riêng cloroquin base bằng cloroform rồi mới tiến hành định lượng vì các ion này cản trở quá trình định lượng; hoặc xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế, song 1 phân tử cloroquin sulphat chỉ phản ứng với 1 phân tử acid perchloric.
- Dung dịch chế phẩm 0,001% của các dạng muối cloroquin trong nước, ở vùng sóng từ 210 nm đến 360 nm có 5 cực đại hấp thụ ở 220; 235; 256; 329 và 342 nm. Độ hấp thụ riêng tại mỗi cực đại thay đổi tùy theo dạng muối.
- Để phân biệt các muối, dùng phản ứng đặc trưng cho các anion. Đối với dạng muối phosphat, dùng thuốc thử amoni molybdat cho tủa màu vàng. Đối với dạng muối sulphat, dùng thuốc thử bari clorid cho tủa màu trắng. Dạng muối hydroclorid, dùng thuốc thử bạc nitrat tạo tủa trắng xám, tủa tan trong amoniac.

Công dụng:

Cloroquin có tác dụng diệt thể phân liệt trong máu của *P. falciparum*; *P. vivax* và thể giao tử của *P. vivax*. Vì vậy, cloroquin được dùng để cắt chu kỳ cơn sốt.

Chỉ định dùng để phòng và điều trị sốt rét do *P. vivax*; *P. ovale*; *P. malariae* và những chủng *P. falciparum* nhạy cảm với cloroquin. Dùng dạng uống hoặc tiêm (tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch). Ngoài ra, cloroquin còn

được dùng để điều trị áp xe gan do amip, viêm khớp tuổi thanh thiếu niên, viêm thấp khớp, lupus ban đỏ.

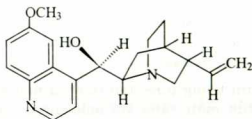
Dạng bào chế: Viên nén 150; 300 mg. Thuốc tiêm 40 mg/ml.

Chú ý: Khối lượng mg ở đây là tính theo dạng base.

Dùng lâu có thể gây điếc và tổn thương thị giác.

QUININ

Công thức:



$C_{20}H_{24}N_2O_2$

ptl: 324,4

Tên khoa học: (6-methoxyquinolin-4-yl) (5-ethenyl-1-azabicyclo [2.2.2] oct-2-yl) methanol.

Là alcaloid chính phân lập từ vỏ cây canh ki na. Về cấu tạo hoá học, phân tử quinin gồm nhân quinolin gắn với nhân quinuclidin qua nhóm alcol bậc hai. Vì vậy, quinin có tính base, hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại. Ứng dụng các tính chất này để:

- Điều chế các dạng muối quinin được dùng như quinin hydroclorid (Q.HCl) quinin dihydroclorid (Q.2HCl); quinin sulphat (Q.2H2SO4) quinin bisulphat (Q. H2SO4). Các muối này bền vững hơn và dễ tan trong nước hơn quinin base.
- Định lượng quinin bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid acetic, chỉ thị tím kết tinh. Trong phương pháp định lượng này, một phân tử quinin phản ứng với hai phân tử acid percloric. Tuy nhiên, trước khi định lượng, phải loại trừ ảnh hưởng của acid kết hợp.
- Có thể định tính và định lượng quinin bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ vùng tử ngoại.

Trong công thức quinin có carbon bất đối xứng nên có các đồng phân quang học. Quinin là đồng phân quay trái (tả tuyến); quinidin là đồng phân quay phải (hữu tuyến).

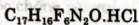
Nhóm methoxy gắn vào nhân quinolin nên quinin cho phản ứng màu đặc trưng phản ứng Thaleoquinin. Quinin tác dụng với nước brom, sau đó thêm amoniac tạo màu xanh.



Để phân biệt các muối quinin, dựa vào pH của dung dịch và dựa vào các phản ứng đặc trưng của các anion.

Dùng phối hợp với các thuốc khác như doxycyclin, tetracyclin, clindamycin hoặc sulfadoxin/pyrimethamin để điều trị bệnh sốt rét chưa biến chứng do *P. falciparum*, *P. vivax* kháng cloroquin gây ra. Dùng dạng uống hoặc tiêm (tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sâu).

Viên nang quinin sulphat 200; 300; 320 mg; viên nén quinin sulphat 260; 325 mg. Thuốc tiêm quinin dihydroclorid.

Cc1ccc(C(F)(F)F)c2nc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c12C1CCCNC1 · HCl

211

Tên khoa học: [2,8-bis (trifluoromethyl) quinolin-4-yl] (piperidin-2-yl) methanol hydroclorid.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng; rất khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, tan trong ethanol. Chảy ở khoảng 260°C với sự phân hủy.

Hoá tính:

Hoá tính của mefloquin là tính base và hấp thụ bức xạ tử ngoại; hoá tính của acid hydrocloric kết hợp. Ngoài ra, do cấu trúc tương tự quinin nên mefloquin cũng phát huỳnh quang trong dung môi có acid chứa oxy. Dựa vào các tính chất này để định tính, định lượng và dùng trong điều chế chế phẩm được dùng.

- Chế phẩm được dùng là mefloquin hydroclorid, nó vững bền hơn và dễ tan trong nước hơn mefloquin base.
- Cho acid sulfuric vào chế phẩm, huỳnh quang màu xanh xuất hiện dưới đèn tử ngoại 360 nm.
- Định lượng mefloquin hydroclorid bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid formic và anhydrid acetic, chỉ thị đo điện thế. Trong phương pháp định lượng này, 1 phân tử mefloquin hydroclorid phản ứng với 1 phân tử acid perchloric.
- Có thể định tính và định lượng mefloquin bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại.
- Vô cơ hoá rồi xác định ion fluorid bằng thuốc thử calci clorid, tủa calci fluorid không tan trong acid acetic loãng.
- Ion clorid được xác định bằng thuốc thử bạc nitrat.

Công dụng:

Dùng để phòng và điều trị sốt rét do *P. falciparum* và *P. vivax*; kể cả những chủng đã kháng cloroquin.

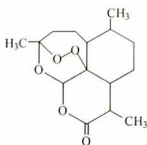
Dạng bào chế: Viên nén 250; 274 mg mefloquin hydroclorid.

Artemisinin và dẫn chất

Artemisinin được phân lập từ cây thanh cao (hao) hoa vàng (*Artemisia annua*) và có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét. Từ artemisinin, đã bán tổng hợp ra artesunat, artemether và arteether, những chất có tác dụng mạnh hơn artemisinin.

ARTEMISININ

Công thức:



ptl: 282,35

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể hình kim không màu, không mùi, vị hơi đắng. Artemisinin hầu như không tan trong nước, rất dễ tan trong dicloromethan, dễ tan trong acetone, ethylacetat, tan trong cloroform, methanol và ethanol.

Hoá tính:

Hoá tính của artemisinin là hoá tính của nhóm chức peroxyd, của nhóm chức lacton. Ứng dụng các hoá tính này để định tính và định lượng artemisinin.

- Tác dụng với dung dịch kali iodid trong môi trường acid giải phóng iod.
- Tác dụng với dung dịch kali bicromat trong môi trường acid sulfuric tạo acid perchromic; acid này tan trong ether làm cho lớp ether có màu xanh.
- Thuỷ phân bằng kiềm, acid hoá dung dịch, thêm dung dịch sắt (III) clorid. Dung dịch có màu tím.
- Thuỷ phân chế phẩm bằng kiềm, dung dịch cho phản ứng tráng gương bạc hoặc tạo tủa oxyd đồng (I) màu nâu đỏ.
- Sản phẩm thu được sau khi đun nóng với kiềm có cực đại hấp thụ ở 292 nm.
- Tác dụng với hydroxylamin trong môi trường kiềm, acid hoá dung dịch, thêm dung dịch sắt (III) clorid. Tạo màu tím.

Công dụng:

Có tác dụng diệt thể phân liệt trong máu của tất cả các loại ký sinh trùng sốt rét, kể cả các loại đã kháng cloroquin hoặc các thuốc chống sốt rét khác. Artemisinin còn qua được hàng rào máu não nên có tác dụng tốt đối với sốt rét não. Uống, ngày đầu 1000 mg; những ngày sau 500 mg. Dùng trong 5 ngày.

Do tỷ lệ tái phát cao khi chỉ dùng artemisinin hoặc các dẫn chất của nó; hiện nay, để điều trị sốt rét, thường phối hợp artemisinin hoặc các dẫn chất của nó với các thuốc chống sốt rét khác.

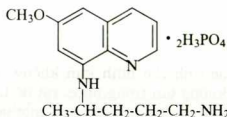
Một số nghiên cứu gần đây cho thấy, artemisinin có tác dụng diệt tế bào ung thư trong hầu hết các loại ung thư; tuy nhiên, tác dụng này chưa được ứng dụng trong điều trị.

Dạng bào chế: Viên nang 250 mg; viên nén 250 mg; thuốc đạn; hỗn dịch uống.

PRIMAQUIN PHOSPHAT

Biệt dược: Primaquine; Primachin phosphate; Primaquinin Diphosphate.

Công thức:

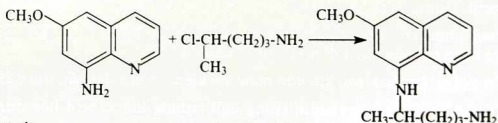


ptl: 455,34

Tên khoa học: 8-(4-Amino-1-methylbutylamino)-6-methoxyquinolin diphosphat.

Điều chế:

Ngưng tụ 2-cloropentylamin với 8-amino-6-methoxyquinolin. Mỗi phân tử gam của primaquin base tạo thành cho tác dụng với hai phân tử gam acid phosphoric được primaquin phosphat.



Tính chất:

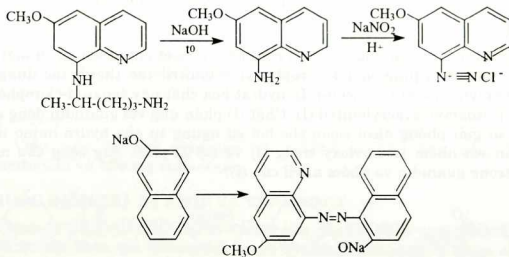
Lý tính:

Bột kết tinh màu vàng cam, không mùi, vị đắng. Dung dịch trong nước acid với giấy quỳ. Chảy ở khoảng 200°C với sự phân hủy. Primaquin phosphat tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol, cloroform, ether.

Hoá tính:

Hoá tính của primaquin là hoá tính của nhân quinolin, nhóm amin bậc nhất và hoá tính của acid phosphoric kết hợp. Ứng dụng các hoá tính đó trong định tính và định lượng primaquin.

- Chế phẩm được dùng của primaquin là muối primaquin phosphat, nó vững bền và dễ tan trong nước hơn primaquin base.
- Dung dịch chế phẩm trong nước tạo tủa với một số acid như acid picric; acid silicovolframic.
- Định lượng primaquin phosphat bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid acetic khan, chỉ thị do điện thế. Trong phương pháp định lượng này, 1 phân tử primaquin phản ứng với 2 phân tử acid perchloric.
- Thuỷ phân chế phẩm bằng dung dịch natri hydroxyd 10% giải phóng nhóm amin thơm. Dựa vào nhóm chức này, có thể định tính primaquin bằng phản ứng tạo phẩm màu azo và định lượng primaquin bằng phép đo nitrit.



- Dung dịch chế phẩm 0,015% trong acid hydrocloric 0,01N, ở vùng sóng từ 310 nm đến 450 nm có hai cực đại hấp thụ ở 332 nm và 415 nm. Độ hấp thụ riêng tương ứng là 45-52 và 27-35. Dung dịch chế phẩm 0,0015% trong acid hydrocloric 0,01N, ở vùng sóng từ 215nm đến 310 nm có ba cực đại hấp thụ ở 225 nm; 265 nm và 282 nm với độ hấp thụ riêng tương ứng là 495-515; 335-350 và 330-345.

Công dụng:

Primaquin phosphat được dùng để phòng tái phát bệnh sốt rét do *P. vivax* và *P. ovale* (diệt thể ngoài hồng cầu); có tác dụng diệt thể giao tử của *P. falciparum*. Ngoài ra, còn dùng phối hợp với clindamycin để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* gây ra.

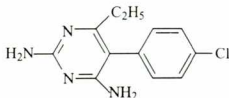
Dạng bào chế:

Viên nén bao film primaquin phosphat 26,3 mg, tương ứng 15 mg primaquin base.

PYRIMETHAMIN

Biệt được: Daraprim; Pirimecidan; Tindurin.

Công thức:

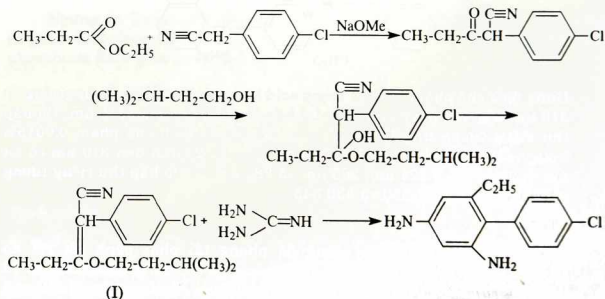


ptl: 248,71

Tên khoa học: 2,4-diamino-5-(4-clorophenyl)-6-ethylpyrimidin.

Điều chế:

Ngưng tụ ethylpropionat với 4-clorophenyl acetonitril với sự có mặt của natri methylat. α -propionyl-4-clorophenylacetonitril tạo thành tác dụng với alcol isoamylic tạo ra bán acetal. Dehydrat hoá chất này tạo α -(4-clorophenyl) β -ethyl- β -isoamyloxyacrylonitril (I). Chất (I) phản ứng với guanidin đóng vòng do (a)- sự giải phóng alcol isoamylic bởi sự ngưng tụ của hydro imino trong guanidin với nhóm isoamyloxy trong (I) và (b) là phản ứng cộng của nhóm amino trong guanidin và nhóm nitril của (I).



Tính chất:

Lý tính:

Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh hầu như trắng, không mùi. Nóng chảy ở khoảng 239°C đến 243°C. Pyrimethamin hầu như không tan trong nước, rất khó tan trong ether, khó tan trong ethanol và cloroform.

Hoá tính:

Hoá tính của pyrimethamin là hoá tính của nhân thơm và tính base của 4 nguyên tử nitơ.

- Pyrimethamin không tan trong nước, khi thêm acid hydrocloric, tan.
- Định lượng pyrimethamin bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid acetic, chỉ thị đo điện thế. Trong phương pháp định lượng này, một phân tử pyrimethamin phản ứng với một phân tử acid perchloric.
- Dung dịch chế phẩm 0,0014% trong acid hydrocloric 0,1N, trong vùng sóng từ 250 nm đến 300 nm có một cực đại hấp thụ ở 272 nm và một cực tiểu ở 261 nm. A (1%, 1 cm) ở 272 nm từ 310-330.
- Vô cơ hoá rồi xác định ion clorid bằng thuốc thử bạc nitrat.

Công dụng:

Dùng để điều trị bệnh sốt rét: Thường dùng phối hợp với quinin và sulfadoxin; kết hợp với mefloquin và sulfadoxin để điều trị bệnh sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin gây ra.

Dạng bào chế:

Viên nén 25 mg; viên nén "Fansidar" là hỗn hợp gồm 25 mg pyrimethamin và 500 mg sulfadoxin.

3. THUỐC ĐIỀU TRỊ LỖY AMIP VÀ TRICHOMONAS

Bệnh lỵ amip do *Entamoeba histolytica* gây ra, nó là loại động vật đơn bào thuộc lớp chân giả (*Rhizopoda*); còn *Trichomonas* cũng là động vật đơn bào, thuộc lớp trùng roi (*Flagellata*).

Amip tồn tại trong cơ thể người dưới hai dạng là thể hoạt động và thể bào nang. Thể hoạt động lại có hai loại là thể ăn hồng cầu gây bệnh (magna) và thể chưa ăn hồng cầu, chưa gây bệnh gọi là tiểu thể (minuta).

Khi bào nang lọt vào đường tiêu hoá của người (do ăn phải, uống phải, tay bẩn...), dưới ảnh hưởng của pH và dịch tiêu hoá, nó thoát kén ở ruột non thành nhiều amip nhỏ ở thể hoạt động (tiểu thể). Tiểu thể sống trong lòng ruột già, trên bề mặt niêm mạc ruột. 90% số người nhiễm amip không có triệu chứng, các tiểu thể chuyển sang dạng bào nang rồi theo phân ra ngoài. Khoảng 10% số người bị nhiễm, khi sức chống đỡ của thành ruột bị yếu (do nhiễm khuẩn, nhiễm độc thức ăn, do cảm lạnh...), thành ruột bị tổn thương, amip tiết men phá huỷ niêm mạc, phá thành mao mạch thành thể ăn hồng cầu ở ruột già, gây chảy máu và gây ra hội chứng lỵ. Hội chứng lỵ xảy ra từ từ với các triệu chứng như đau bụng, đau mót, ỉa chảy, trong phân có máu và dịch nhầy. Amip có thể xâm nhập vào các tổ chức hạ niêm mạc gây các ổ mù, áp xe, gây loét, có thể xuyên qua thành ruột vào ổ bụng, gây viêm màng bụng cấp, dễ gây tử vong; có khi nó theo máu xâm nhập vào gan hoặc các tổ chức

khác gây nhiễm amip ngoài ruột, thường nhất là gây áp xe gan. Một số amip ở niêm mạc ruột vẫn ở dạng tiểu thể, chuyển thành bào nang rồi theo phân ra ngoài.

Bệnh lý amip có nhiều ở châu Phi, châu Á, Trung và Nam Mỹ. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc bệnh khoảng 2-6%.

Thuốc dùng điều trị amip gồm:

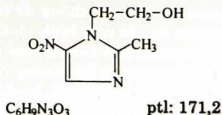
- Thuốc diệt amip ở ruột: Diloxanid furoat và các dẫn chất khác của dicloacetamid; các dẫn chất 8-hydroxyquinolin.
- Thuốc diệt amip toàn thân: Emetin, dehydroemetin, cloroquin. Các thuốc này dùng điều trị lý amip cấp, áp xe gan do amip. Do độc nên nay ít dùng. Chỉ định dùng các thuốc này khi bệnh nhân không dung nạp được các thuốc khác hoặc khi các thuốc khác không có tác dụng.
- Thuốc diệt amip hỗn hợp: Là các dẫn chất của 5-nitroimidazol như metronidazol, tinidazol... Chúng có tác dụng diệt cả amip trong lòng ruột và amip ở các tổ chức khác. Các chất này dễ hấp thu khi uống nên nồng độ trong ruột không cao, hạn chế tác dụng diệt amip trong lòng ruột. Vì vậy, cần phối hợp với thuốc diệt amip trong lòng ruột để đạt kết quả tốt hơn. Ngoài ra, các kháng sinh như paromomycin, tetracyclin có thể dùng phối hợp với metronidazol để điều trị các dạng lý amip nặng.

Trichomonas có ba loại: *T. buccalis* ký sinh ở miệng gây viêm quanh răng, chảy mủ; *T. intestinalis* sống ở ruột kết, gây bệnh tiêu chảy, ít khi gây hội chứng lý; *T. vaginalis* sống ở âm đạo, tuyến tiền liệt, niệu đạo nam và nữ gây viêm âm đạo, âm hộ, khí hư hoặc viêm cả âm đạo lẫn bàng quang. Ở nam, gây viêm niệu đạo. Loại ký sinh trùng này lan truyền qua đường sinh dục. Hàng năm trên thế giới có khoảng 260 triệu người bị nhiễm. Để điều trị đạt kết quả, phải điều trị cả vợ lẫn chồng. Thuốc chọn lọc là metronidazol hoặc các dẫn chất khác của 5-nitroimidazol.

METRONIDAZOL

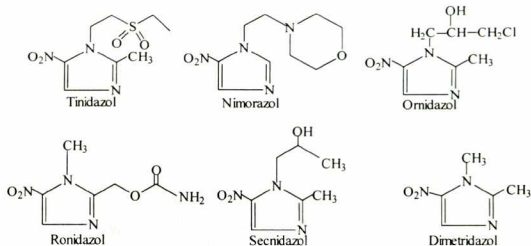
Biệt dược: Flagyl; Klion; Protostat; Metro IV; Novonidazol.

Công thức:



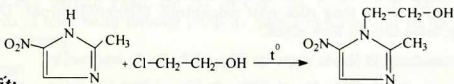
Tên khoa học: 2-(5-nitro-2-methylimidazol-1-yl) ethanol.

Việc phát hiện ra azomycin (2-nitroimidazol) có tác dụng diệt *Trichomonas* đã dẫn đến việc tổng hợp và thử tác dụng của một loạt dẫn chất nitroimidazol. Nhiều hợp chất trong số đó (metronidazol, tinidazol, nimorazol, ornidazol...) được dùng trong điều trị. Cấu trúc hoá học của chúng như sau:



Điều chế:

Cho một lượng dư ethylen clorohydrin ngưng tụ với 2-methyl-5-nitroimidazol bằng cách đun nóng. Tách clorohydrin thừa, chiết cặn bằng nước, kiềm hoá dịch chiết rồi chiết bằng cloroform. Bốc hơi dịch chiết cloroform được metronidazol thô. Kết tinh lại từ ethylacetat.



Tính chất:

Lý tính:

Tinh thể hoặc bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, không mùi, vũng bên ngoài không khí, song sẫm màu dần khi tiếp xúc với ánh sáng. Nóng chảy ở khoảng 159°C - 163°C. Metronidazol khó tan trong nước, acetone, dicloromethan; rất khó tan trong ether.

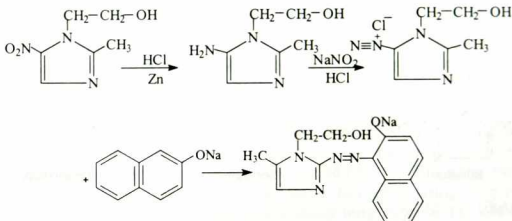
Hoá tính:

Hoá tính của metronidazol là hoá tính của nhân imidazol, của nhóm nitro thơm. Ứng dụng các hoá tính này để định tính, định lượng và pha chế metronidazol.

- Điều chế muối hydroclorid dễ tan trong nước pha dung dịch tiêm.
- Định lượng metronidazol bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi acid acetic, chỉ thị đo điện thế (có thể dùng chỉ thị naphtholbenzein hoặc xanh malachit). Trong phương pháp định lượng này, 1 phân tử metronidazol phản ứng với 1 phân tử acid perchloric.

- Dung dịch chế phẩm 0,002% trong acid hydrocloric 0,1M, ở vùng sóng từ 230 nm đến 350 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở 277 nm với độ hấp thụ riêng từ 365 đến 395 và một cực tiểu ở 240 nm.
- Khử hoá nhóm nitro thơm bằng hydro mới sinh thành nhóm amin thơm. Định tính và định lượng metronidazol dựa vào nhóm chức amin thơm này.

Ví dụ, tác dụng với natri nitrit trong môi trường acid, thêm dung dịch β -naphtol trong kiềm tạo màu đỏ.



Công dụng:

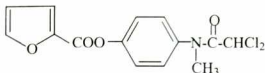
- Metronidazol là thuốc chọn lọc để điều trị tất cả các dạng amip hoạt động (trừ amip não). Trong trường hợp ly amip, cần phối hợp thêm các thuốc diệt amip trong lòng ruột như iodoquinol, diloxanid furoat. Dùng dạng uống, tiêm truyền tĩnh mạch.
- Metronidazol là thuốc chọn lọc dùng điều trị *T. vaginalis*.
- Điều trị viêm loét dạ dày tá tràng do *H. pylori* (xem chương 1).
- Ngoài ra, metronidazol còn được dùng để phòng và điều trị nhiễm khuẩn kỵ khí do các loại *Bacteroides*, kể cả nhóm *B. fragilis* gây ra như nhiễm trùng xương khớp, nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương, áp xe não, viêm màng trong tim, nhiễm trùng trong bụng, viêm phổi, nhiễm trùng da và các mô mềm...

Dạng bào chế:

Viên nang 375 mg; 500 mg. Viên nén 250; 500 mg. Viên nén giải phóng kéo dài 750 mg. Thuốc tiêm 500 mg/100 ml. Trong phụ khoa còn dùng dạng kem, gel, viên đặt.

DILOXANID FUROAT

Biệt dược: Furamide; Entamide.

Công thức:

ptl: 328,2

Tên khoa học: 4-(N-methyl-2,2-dichloroacetamido) phenyl 2-furoat.

Trong việc tìm kiếm các dẫn chất của acetanilid để điều trị amip, các nhà khoa học đã tìm ra diloxanid có tác dụng tốt trên thể chưa gây bệnh của amip, song kém tác dụng trên thể ăn hồng cầu (thể gây bệnh) ở ruột.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, không mùi hoặc hầu như không mùi. Nóng chảy ở khoảng 114°C đến 116°C . Diloxanid furoat rất ít tan trong nước, khó tan trong ethanol và ether, dễ tan trong cloroform.

Định tính và định lượng:

- Dung dịch chế phẩm 0,0014% trong ethanol, ở vùng sóng từ 240 nm đến 350 nm có một cực đại hấp thụ ở 258 nm với độ hấp thụ riêng khoảng 705.
- Vô cơ hoá và xác định ion clorid bằng thuốc thử bạc nitrat.
- Định lượng diloxanid bằng phương pháp đo kiểm trong môi trường khan, dung môi pyridin khan, chỉ thị đo điện thế, chất chuẩn tetrabutylamoni hydroxyd hoặc bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại (ở bước sóng 258 nm).

Công dụng:

Dùng đơn độc để điều trị amip thể chưa gây bệnh ở ruột. Dùng phối hợp với các thuốc diệt amip toàn thân hoặc hỗn hợp để điều trị amip thể gây bệnh.

Liều dùng:

Uống, trẻ em trên 12 tuổi và người lớn, mỗi ngày 3 lần, mỗi lần 500 mg. Dùng trong 10 ngày. Trẻ em dưới 12 tuổi, uống mỗi ngày 20 mg/kg cân nặng, chia làm 3 lần.

Dạng bào chế: Viên nén 500 mg.

THUỐC CHỐNG VIRUS

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đặc điểm cấu tạo chính của virus, các bệnh do virus gây ra, phân loại các thuốc chống virus.
2. Trình bày được công thức cấu tạo, tên khoa học tính chất lý hoá (hoặc định tính, định lượng) cơ chế tác dụng của: Zidovudin, zalcitabin, lamivudin, acyclovir (và thuốc tương tự), amantadin (và thuốc tương tự).

1. ĐẠI CƯƠNG

Virus là những sinh vật rất nhỏ bé và có cấu tạo rất đơn giản. Chúng gây ra nhiều loại bệnh nguy hiểm như dịch cúm, viêm đường hô hấp, đậu mùa, thủy đậu, zona, bệnh AIDS và có thể là nguyên nhân gây ung thư...

Virus có cấu tạo gồm một nhân acid nucleic được bao bọc bởi một lớp vỏ có cấu tạo protein gọi là capsid. Như một loại ký sinh trùng tế bào, chúng phụ thuộc vào tế bào chủ (như tế bào con người và động vật) cả về năng lượng hoạt động và các chất sinh học để đảm bảo cho chúng phát triển. Các virus sử dụng bộ máy hoá sinh của các tế bào chủ để sinh tổng hợp các protein, acid nucleic đặc trưng và đó là nguyên nhân gây bệnh.

Phân loại các virus:

Khác với vi khuẩn và các động vật, trong nhân mỗi loại virus chỉ có một loại acid nucleic, hoặc là acid ribonucleic (ARN) hoặc là acid deoxyribonucleic (ADN). Vì vậy người ta phân ra 2 nhóm virus dựa vào đặc điểm acid nucleic của chúng là ADN virus và ARN virus. Ngoài ra, có thể phân loại các virus theo hình dáng, theo các lớp bọc của virus hoặc theo bệnh mà chúng gây ra...

Phòng và điều trị bệnh do virus:

Chú ý là các thuốc kháng sinh hầu như không tác dụng đối với các virus.

Để phòng chống các bệnh do virus gây ra thì biện pháp hiệu quả nhất là sử dụng các loại vaccin. Vaccin là những yếu tố gây miễn dịch, chúng đã bị làm mất độc lực nhưng không mất tính kháng nguyên.

Người ta đã sản xuất được các vaccin để phòng chống một số bệnh như: bại liệt, vaccin bệnh dại, vaccin để chống lại bệnh viêm não, bệnh sởi, bệnh sốt

phồng da, bệnh herpes sinh dục và nhất là bệnh đậu mùa, gần đây đã sản xuất được vaccin phòng chống bệnh viêm gan.

Tuy nhiên còn nhiều bệnh do virus gây ra chưa có được vaccin hữu hiệu.

Vì vậy bên cạnh việc nghiên cứu sản xuất các vaccin, con người vẫn phải tìm các loại thuốc để điều trị bệnh do virus. Đã có một số thuốc để điều trị các bệnh như bệnh cúm, bệnh do herpes virus, bệnh AIDS hay bệnh viêm gan B.

Bảng 8.1 và 8.2 trình bày một số loại virus theo 2 nhóm (các virus ADN và các virus ARN), các bệnh do chúng gây ra và các vaccin để phòng bệnh.

Bảng 8.1. Nhóm các virus ADN

Virus	Bệnh	Vaccin
<i>Herpes simplex typ₁</i> (HSV ₁)	Sốt phồng da	Có vaccin
<i>Herpes simplex typ₂</i> (HSV ₂)	Herpes sinh dục	Có vaccin
<i>Herpes zoster</i> (varicella)	Thủy đậu	Có vaccin
Adenovirus người	Các triệu chứng đường hô hấp trên	Không có
Variola	Đậu mùa	Vaccin (hiệu quả)
Virus hepatitis (HBV)	Viêm gan cấp - mạn	Có vaccin

Bảng 8.2. Nhóm các virus ARN

Virus	Bệnh	Vaccin
Enterovirus	Bại liệt	Vaccin sống và chết
Rhinovirus	Cảm lạnh	Không có
Alphavirus	Viêm não	Vaccin
Flavivirus	Sốt vàng	Vaccin
Rubivirus	Sởi Rubella	Vaccin
Virus dại	Dại	Vaccin (hiệu quả)
Parainfluenzavirus	Viêm đường hô hấp cấp	Không có
Morbilivirus	Sởi (measles)	Vaccin
Pneumovirus	Viêm đường hô hấp cấp trẻ em	Vaccin
Các virus cúm	Cúm, viêm đường hô hấp typ A, B, C	Vaccin
Oncomavirus	Bạch cầu tế bào T ở người	Không có
HIV	Bệnh AIDS và các bệnh phức hợp liên quan	Chưa có

Quá trình phát triển nhân lên của virus trong tế bào chủ có thể chia làm 5 giai đoạn, đó là: hấp phụ, cởi vỏ, tổng hợp, lắp ráp và cuối cùng là phóng thích.

Mỗi loại thuốc chống virus tác dụng lên từng giai đoạn trong quá trình trên.

Về cấu tạo hoá học có thể chia thành các nhóm thuốc sau:

- Các dẫn chất kiểu nucleosid như zidovudin, didanosin, zalcitabin, stavudin, lamivudin, ribavirin, idoxuridin, trifluridin, vidarabin...
- Dẫn chất của guanin: acyclovir, ganciclovir, penciclovir, famciclovir...
- Các dẫn chất của adamantan như amantadin, rimantadin...
- Một số chất khác như 9-cloro tibo, foscarnet, oseltamivir, các interferon, các chất kháng protease như indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir...

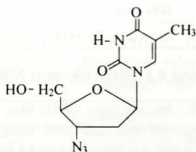
2. MỘT SỐ THUỐC

ZIDOVUDIN (AZT)

Tên khác: Azidothymidin.

Biệt dược: Apo-Zidovudin; Novo-AZT; Retrovir.

Công thức:

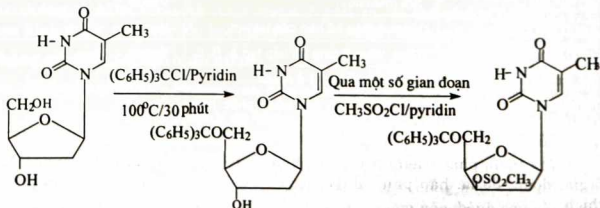


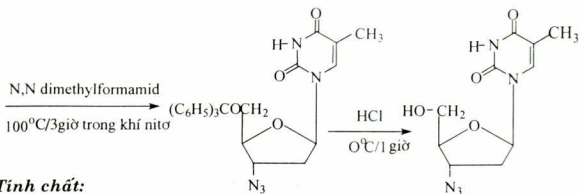
ptl: 267,2

Tên khoa học: 1-(3-azido-2,3-dideoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-methyl pirimidin-2,4 (1H,3H)-dion.

Điều chế:

Được tổng hợp từ năm 1964. Sơ đồ tổng hợp zidovudin từ 1(3-hydroxy-2,3-dideoxy-β-d-ribofuranosyl) 5-methyl pyrimidin-2,4-dion như sau:





Tính chất:

Zidovudin ở dưới dạng tinh thể trắng hoặc hơi nâu, khó tan trong nước, trong ethanol, nóng chảy ở khoảng 124°C . Chế phẩm có nhiều dạng định hình (polymorphism). $[\alpha]_D^{25} = +60,5^{\circ} \rightarrow +63,0^{\circ}$ ($C = 1\%$, trong ethanol) hoặc $= +99^{\circ}$ ($C = 0,5\%$, trong nước); $\lambda_{\text{max}} = 266,5 \text{ nm}$ (trong nước).

Định tính:

- Xác định phổ hồng ngoại so với phổ chuẩn của zidovudin.
- Xác định bằng sắc ký lớp mỏng với chất hấp phụ là silicagel, pha động là hỗn hợp gồm 10 thể tích methanol + 90 thể tích methylen clorid, phát hiện vết bằng đèn tử ngoại ở 254 nm .
- Định tính và thử giới hạn các tạp chất bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng hoặc bằng HPLC (theo BP 1998).

Định lượng:

- Bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).
- Bằng phương pháp đo phổ tử ngoại.

Công dụng:

Zidovudin là một chất chống virus mạnh, đặc biệt chống lại các retrovirus bao gồm cả HIV_1 và HIV_2 . Thuốc được hấp thụ vào tế bào chủ, đầu tiên được phosphoryl hoá bởi enzym thymidin kinase của tế bào thành zidovudin monophosphat sau đó cũng bằng enzym này chuyển thành zidovudin diphosphat và triphosphat. Zidovudin triphosphat cạnh tranh ức chế enzym phiên mã ngược với thymidin triphosphat (TTP).

Zidovudin monophosphat cũng cạnh tranh ức chế enzym thymidin kinase của tế bào gây giảm mức TTP trong tế bào, tác dụng này làm tăng tác dụng chống virus của zidovudin triphosphat.

Thuốc có hoạt tính kháng virus gây giảm miễn dịch ở người (HIV) do đó được sử dụng để điều trị AIDS và các phức hệ có liên quan đến AIDS.

Chỉ định:

Điều trị nhiễm HIV_1 khi lượng $\text{CD}_4 \leq 500/\text{mm}^3$, trong điều trị AIDS và phức hợp AIDS. Zidovudin còn được dùng điều trị bệnh do một số virus khác.

Liều dùng: 500-600 mg/ngày đối với người lớn.

Chống chỉ định:

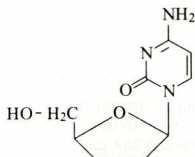
Biến loạn về huyết học (tỷ lệ hemoglobin dưới 7,5 g/100 ml và bạch cầu đa nhân hạ dưới $7,5 \times 10^3/\text{lit}$).

Dạng bào chế: Viên nang 100 mg, viên nén 300 mg, dung dịch tiêm 10 mg/ml.

ZALCITABIN

Biệt dược: Hivid; DDC.

Công thức:



$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$

ptl: 211,2

Tên khoa học: 2',3'-dideoxycytidin

Tính chất:

Tinh thể trắng, nhiệt độ nóng chảy $115^\circ\text{C} - 117^\circ\text{C}$ (kết tinh từ ethanol + benzen). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +81^\circ$ ($C = 0,635\%$ trong nước). $\lambda_{\text{max}} = 280 \text{ nm}$ (trong HCl 0,1N), $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ nm}$ (trong NaOH 0,1N).

Định tính và định lượng bằng các phương pháp giống như zidovudin.

Công dụng:

Là dẫn chất nucleosid có hoạt tính chống cả HIV₁ và HIV₂ (kể cả những chủng đã kháng lại zidovudin).

Chỉ định:

Zalcitabin được dùng riêng hay kết hợp với zidovudin để điều trị nhiễm HIV₁ và bệnh AIDS khi có lượng $\text{CD}_4 < 300/\text{mm}^3$, trong trường hợp bệnh nhân không chấp nhận hoặc bệnh xấu đi khi dùng zidovudin.

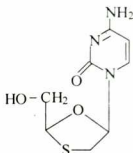
Liều uống: 0,375 mg- 0,75 mg/lần $\times 3$ lần/ngày.

Kết hợp với zidovudin 200 mg/lần $3 \times$ lần/ngày.

LAMIVUDIN

Biệt dược: Zeffix, Epivir, 3TC.

Công thức:



$C_8H_{11}N_3O_3S$

ptl: 229,3

Tên khoa học: 4-amino-1[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)pyrimidinon.

Năm 1991 J.A.V và các cộng sự ở Mỹ đã tổng hợp được lamivudin.

Tính chất:

Lamivudin là bột kết tinh trắng, nóng chảy ở nhiệt độ $160^{\circ}C - 162^{\circ}C$, tan trong cồn, năng suất quay cực $-130^{\circ} \rightarrow -140^{\circ}$ ($C=0,38\%$, trong methanol).

Độ tan: Tan trong khoảng 70 mg/ml nước ở $20^{\circ}C$.

Định tính: Bằng cách đo phổ hồng ngoại (so với chuẩn), đo độ chảy...

Định lượng: Bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Công dụng:

Lamivudin là thuốc vừa có tác dụng điều trị bệnh AIDS vừa có tác dụng điều trị bệnh viêm gan B mạn tính. Được phối hợp với zidovudin (AZT) dưới tên "Combivir", được dùng rất hiệu quả để chống HIV cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi, dùng dưới dạng thuốc uống.

Một viên Combivir có:

150 mg 3 CT

300 mg AZT

Người lớn ngày uống 2 viên, 1 viên buổi sáng, 1 viên buổi chiều và uống lâu dài. Combivir được đánh giá là một trong những thuốc tốt nhất hiện nay trong điều trị AIDS.

Điều trị bằng lamivudin kết hợp với AZT làm giảm nguy cơ truyền bệnh từ mẹ sang con.

Lamivudin còn được dùng cho bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn tính có bằng chứng nhân lên của virus viêm gan B (HBV). Người lớn dùng ngày từ 100 mg đến 150 mg (ví dụ uống viên nén Zeffix chứa 100 mg lamivudin), điều trị lâu dài theo sự chỉ dẫn của thầy thuốc.

Chống chỉ định: Người bị dị ứng thuốc, bệnh thận.

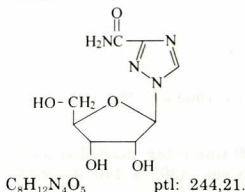
Tác dụng phụ:

Gây đau dạ dày, nôn, tê, ngứa, bỏng rát hoặc đau ở chân tay, sốt, ớn lạnh, đau bụng, xuất huyết, chảy máu, mệt mỏi, đau đầu, tiêu chảy, chán ăn, đầy bụng, chóng mặt, sổ mũi hoặc ngạt mũi.

RIBAVIRIN

Biệt dược: Tribavirin, Virazol.

Công thức:

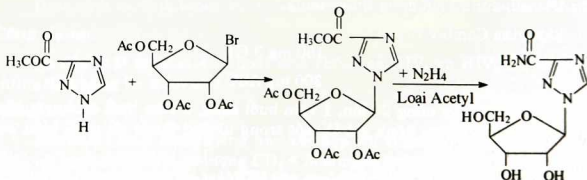


Tên khoa học: 1 (β-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid.

Điều chế:

Ribavirin được J.T.Witkovski và các cộng sự tổng hợp năm 1972 (theo J.Med.chem.15, 1150 - 1972) như sau:

Ngưng tụ methyl-1,2,4-triazol-3-carboxylat với ribofuranosyl bromid (loại bỏ hydrobromid) thì được dẫn chất trung gian, sau đó cho chất này tác dụng với hydrazin (N_2H_4) và tiến hành phản ứng loại bỏ gốc acetyl thì được ribavirin:



Tính chất:

Bột kết tinh không màu, tồn tại dưới nhiều dạng định hình (polymorphic). Dạng kết tinh từ hỗn hợp nước-ethanol có độ chảy khoảng $167^{\circ}C$; dạng kết tinh từ ethanol có độ chảy ở khoảng $175^{\circ}C$.

Độ tan: Tan trong nước ở $25^{\circ}C$ (142 mg/ml); hơi tan trong ethanol.

Công dụng:

Ribavirin chỉ định dùng để điều trị nhiễm virus cúm RSV và phế viêm do nhiễm virus ở trẻ em.

Thuốc còn được dùng trong điều trị á cúm, sởi, nhiễm virus ở thận, sốt xuất huyết, viêm gan mạn tính.

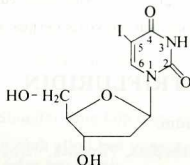
Ngoài ra ribavirin còn có tác dụng chống lại HIV₁.

IDOXURIDIN

Tên khác: IDU.

Biệt dược: Dedrid, Herplex, Idoxen.

Công thức:



ptl: 354,1

Tên khoa học: 5-iodo-1(2-deoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-1H-3H-pyrimidin-2,4-dion.

Idoxuridin được Prusoff tổng hợp năm 1959.

Có thể điều chế bằng cách đun hồi lưu deoxuridin trong dung dịch acid vô cơ với sự có mặt của iod.

Tính chất:

Chế phẩm ở dưới dạng bột kết tinh trắng khó tan trong nước và ethanol, thực tế không tan trong ether, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Chế phẩm nóng chảy ở khoảng 180°C, sau đó phân hủy.

Định tính:

- Xác định bằng phổ hồng ngoại so với phổ của idoxuridin chuẩn.
- Xác định bằng sắc ký lớp mỏng so với chất chuẩn.
- Đun nóng trong lọ thủy tinh trên ngọn lửa sẽ có hơi màu tím bay lên.
- Đun với nước và dung dịch diphenylamin trên nồi cách thủy sẽ xuất hiện màu xanh nhạt.
- Đo năng suất quay cực: $[\alpha]_D = +28 \rightarrow +32^\circ$.

Định lượng:

Hoà chế phẩm vào dimethylformamid, rồi định lượng bằng dung dịch tetrabutylammoni hydroxyd 0,1M, xác định điểm kết thúc bằng đo thế.

Công dụng:

Thuốc chủ yếu dùng nhỏ mắt để điều trị viêm giác mạc do HSV gây ra. Cơ chế tác dụng của chất này còn chưa rõ nhưng một trong những cách tác dụng của nó là ức chế sinh tổng hợp ADN của virus.

Dạng thuốc:

Thuốc nhỏ mắt 0,1% (lọ 10 ml); thuốc mỡ hoặc gel tra mắt 0,25-0,5% (ống 5 g).

Liều dùng:

Liều tấn công, ngày đầu cứ mỗi giờ nhỏ 1 giọt, ngày sau cứ 2 giờ nhỏ 1 giọt. Ban đêm tra thuốc mỡ hoặc bôi gel. Đợt dùng từ 6 đến 10 ngày.

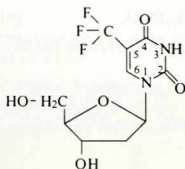
Chống chỉ định: Giác mạc bị loét sâu do virus herpes, mẫn cảm với thuốc.

TRIFLURIDIN

Tên khác: Trifluorothymidinum.

Biệt dược: Bephen, TFT, Triherpine, Virophtha, Viroptic.

Công thức:



$C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$

ptl: 296,2

Tên khoa học: 5 - trifluoro methyl - 2' - deoxyuridin.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, nóng chảy ở khoảng 188°C.

Độ hấp thụ tử ngoại: Có cực đại hấp thụ ở 260 nm (trong môi trường HCl 0,1N hoặc NaOH 0,1N). Có thể dùng tính chất này để định tính và định lượng.

Công dụng:

Trifluridin có tác dụng chống lại HSV typ 1 và typ 2, CMV, VZV...

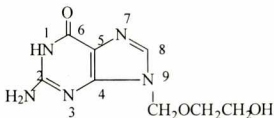
Với nồng độ 0,2 - 10 $\mu\text{g/ml}$ nó ức chế sự sao chép của các virus herpes. Tác dụng của nó là ức chế sinh tổng hợp ADN của tế bào.

Thuốc được dùng chủ yếu để điều trị viêm giác mạc do HSV typ 1 và typ 2 gây ra. Nó có hoạt tính cao hơn idoxuridin và vidarabin. Thuốc còn có tác dụng chống lại các HSV ngoài da đã kháng lại acyclovir.

ACYCLOVIR

Biệt dược: Aclova, Zovirax.

Công thức:



ptl: 225,2

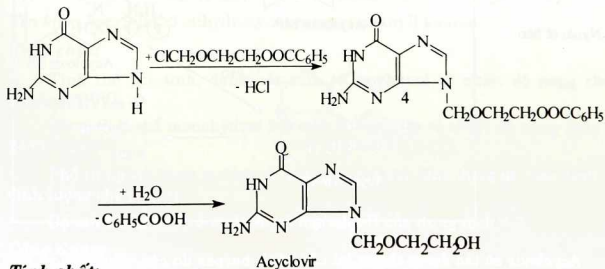
Tên khoa học: 9[(2 - hydroxy ethoxy) methyl] - 9H - guanin.

Điều chế:

Acyclovir được H.T.Shaeffer tổng hợp năm 1974.

Có thể điều chế bằng cách alkyl hoá guanin bằng 2-(cloromethoxy) ethyl bezoat, sau đó thủy phân ester tạo thành.

Sơ đồ phản ứng như sau:



Tính chất:

Chế phẩm ở dưới dạng bột kết tinh trắng, nóng chảy ở khoảng 230°C, sau đó phân huỷ, khó tan trong nước, thực tế không tan trong hầu hết các dung môi hữu cơ, tan trong các dung dịch loãng hydroxyd kiềm hoặc acid vô cơ.

Định tính:

– Định tính bằng phổ hồng ngoại so với phổ của acyclovir chuẩn.

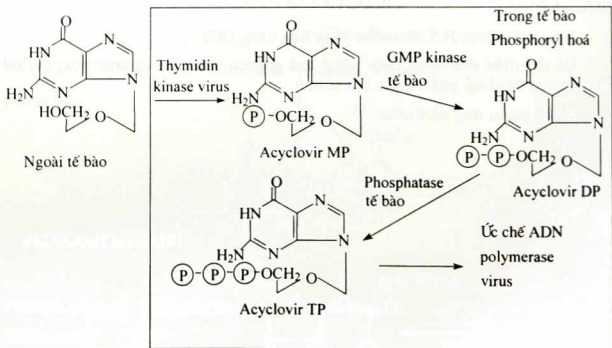
- Định tính và tìm tạp chất bằng sắc ký lớp mỏng với chất hấp phụ silicagel GF₂₅₄, triển khai bằng hệ dung môi: Amoni sulfat 5% - amoniac - propan-1-ol (60:30:10).

Định lượng:

- Phương pháp môi trường khan: Hoà chế phẩm vào acid acetic khan, định lượng bằng acid perchloric 0,1M.
- Phương pháp đo phổ tử ngoại: Trong môi trường acid, đo ở $\lambda_{\text{max}} = 255 \text{ nm}$, so với chất chuẩn.

Công dụng:

Acyclovir là một chất có tác dụng chống lại các herpes virus, đặc biệt với HSV₁. Khi vào tế bào nó có tác dụng ức chế sinh tổng hợp ADN của virus. Nhờ tác động của các enzym nó được chuyển thành acyclovir monophosphat, acyclovir diphosphat và acyclovir triphosphat. Chất cuối cùng ức chế các enzym ADN polymerase của virus. Acyclovir triphosphat được thu nhận vào ADN của virus, ở đó nó tác động như là nhánh cuối cùng vì trong cấu tạo của nó không có nhóm 3'-hydroxy, do vậy làm gián đoạn hoạt động của ADN polymerase.



Acyclovir có tác dụng chống lại các bệnh herpes do các virus gây ra cho người như herpes simplex virus (HSV), cả HSV₁ và HSV₂, varicella zoster virus (VZV), Epstein Barr virus (EBV), cytomegalo virus (CMV).

Nó có tác dụng ức chế chọn lọc cao với các virus gây bệnh.

Trong lâm sàng, acyclovir dùng để điều trị nhiễm virus herpes simplex da và niêm mạc, bao gồm herpes sinh dục khởi phát và tái phát. Dùng để dự phòng herpes virus ở các bệnh do varicella zoster ở trẻ em, bệnh viêm não do herpes...

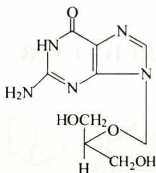
Dạng thuốc và liều dùng:

- Thuốc viên: Người lớn uống 200 mg x 5 lần/24 giờ. Các bệnh nặng có thể dùng liều cao hơn.
- Thuốc tiêm: Cho người lớn tiêm tĩnh mạch chậm 5 - 10 mg/kg/24 giờ. Người già dùng liều nhỏ hơn liều trung bình cho người lớn.
- Kem bôi ngoài da (5%): 5 lần/ngày, dùng từ 5 - 10 ngày để điều trị nhiễm Herpes virus ở da, cơ quan sinh dục.
- Thuốc tra mắt: Để điều trị viêm giác mạc do herpes virus.

GANCICLOVIR

Biệt dược: Cymevan; Cymevene; Cytovene.

Công thức:



ptl: 255,3

Tên khoa học: 9-[(1'-3'-dihydroxy-2-propoxy) methyl] guanin.

Tính chất:

Tinh thể kết tinh, dạng kết tinh từ methanol có nhiệt độ nóng chảy khoảng 250°C.

Dạng tinh thể monohydrat kết tinh trong nước có nhiệt độ nóng chảy là 248°C - 249°C.

Phổ tử ngoại trong methanol có $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$ (ứng dụng để định tính và định lượng chế phẩm).

Độ tan trong nước ở 25°C là 4,3 mg/ml, pH của dung dịch = 7.

Công dụng:

Ganciclovir có tác dụng như acyclovir.

Chỉ định:

- Nhiễm cytomegalovirus.
- Trong các trường hợp suy giảm miễn dịch như: AIDS, ghép cơ quan hoặc tuỷ sống kèm điều trị gây mất miễn dịch, giảm miễn dịch do ung thư hoặc liệu pháp gây miễn dịch.

- Trong các bệnh như: Viêm vồng mạc, viêm đại tràng hoặc tổn thương các đường tiêu hoá, viêm phổi, viêm não.

Chống chỉ định:

- Giảm bạch cầu đa nhân trung tính từ $500/\text{mm}^3$ máu trở xuống.
- Phụ nữ có thai, cho con bú.

Dạng bào chế - cách dùng - liều dùng:

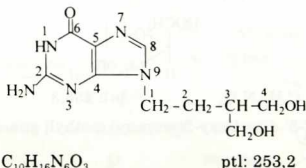
- Dạng bào chế: Lọ bột đông khô tương ứng với 500 mg ganciclovir.
- Liều dùng: Điều trị tấn công 5 mg/kg tiêm truyền 1 lần/12 giờ (truyền trong 1 giờ) đợt dùng từ 14 - 21 ngày, ở người lớn có chức năng thận bình thường.

Điều trị duy trì: Ở những người có nguy cơ tái nhiễm CMV dùng liều 6 mg/kg/ngày x 5 ngày/tuần hoặc 5 mg/kg/ngày x 7 ngày/tuần.

PENCICLOVIR

Biệt dược: Denavir.

Công thức:



Tên khoa học: 9-[(4-hydroxy-3-hydroxymethyl) butyl-1] guanin.

Tính chất:

Tinh thể trắng đến vàng nhạt, không hút ẩm, nóng chảy ở khoảng 275°C (dạng monohydrat).

Độ tan: Tan trong nước khoảng 1,7 mg/ml ở 20°C ; 0,2 mg/ml methanol; 1,3 mg/ml propylenglycol; 10 mg/ml dung dịch đệm pH 2.

Công dụng:

Penciclovir có tác dụng giống acyclovir, có hoạt tính cao chống lại HSV và VZV.

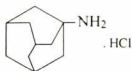
Thuốc được dùng dưới dạng uống: người lớn uống 500 mg x 3 lần/ngày, uống trong 7 ngày. Nó còn có tác dụng chống HBV nên đang được nghiên cứu để điều trị bệnh do virus viêm gan B.

Người ta còn dùng chất famciclovir là diester acetyl của penciclovir. Việc gắn 2 gốc acetyl đã làm cho thuốc có tác dụng tốt hơn.

AMANTADIN HYDROCLORID

Biệt dược: Synadin; Virofral.

Công thức:



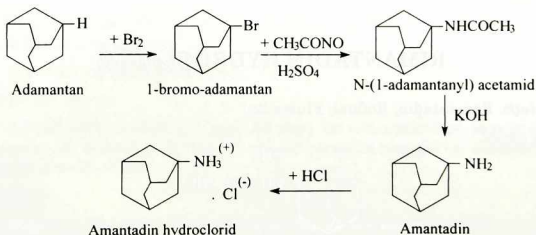
$C_{10}H_{18}ClN$

ptl: 187,7

Tên khoa học: Tricyclo (3.3.1.1^{3,7}) decan - 1-yl amin hydroclorid.

Điều chế:

Amantadin được Stettler và các cộng sự tổng hợp năm 1960 như sau: Bromid hoá adamantan thành hợp chất 1-bromo adamantan. Sau đó tiến hành phản ứng với acetonitril với sự có mặt của acid sulfuric sẽ tạo ra N-(1-adamantanyl) acetamid, cho chất này tác dụng với dung dịch KOH thì sẽ giải phóng ra gốc acetyl và tạo thành amantadin. Sau đó cho amantadin base phản ứng với dung dịch acid hydrocloric thì được dung dịch muối amantadin hydroclorid. Sơ đồ phản ứng như sau:



Tính chất:

Chế phẩm ở dưới dạng bột tinh thể trắng, rất dễ tan trong nước và ethanol, thực tế không tan trong ether, thăng hoa khi đun nóng, bền với ánh sáng và không khí. pH (dung dịch 20% trong nước): 3,0 - 5,5.

Định tính: Theo BP có các phương pháp sau:

- Phổ IR của chế phẩm phải khớp với phổ IR của amantadin chuẩn.
- Dung dịch amantadin trong dung dịch HCl loãng cho tủa trắng với dung dịch natri nitrit 80%.
- Acetyl hoá chế phẩm bằng anhydrid acetic và pyridin, sau đó thêm dung dịch HCl loãng, để nguội, lọc lấy tủa, rửa tủa, sấy ở 60°C trong 1 giờ và đo nhiệt độ nóng chảy thì nhiệt độ nóng chảy của tủa là 147°C - 151°C.

– Chế phẩm phải cho phản ứng của ion Cl^- .

Định lượng:

Bằng phương pháp sắc ký khí.

Có thể định lượng bằng phương pháp trung hoà với dung dịch NaOH chuẩn.

Công dụng:

Amantadin có tác dụng chống lại sự cởi vỏ của virus cúm trong tế bào chủ. Nó ngăn cản bước đầu sự sao chép của virus cúm. Thuốc không tác động lên chức năng của tế bào chủ nên ít độc. Thuốc này ức chế sự phát triển của các virus cúm typ A ở nồng độ thấp, tác dụng tốt qua đường tiêu hoá.

Chỉ định: Để phòng và điều trị bệnh cúm.

Liều người lớn uống 200 mg/ngày x 5 ngày.

Ngoài tác dụng trên, amantadin còn được dùng để điều trị bệnh Parkinson.

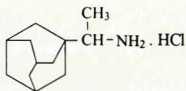
Tác dụng phụ:

Lo lắng, bồn chồn, choáng váng, trầm cảm, ảo giác, rối loạn tiêu hoá, ăn mất ngon, buồn nôn.

RIMANTADIN HYDROCLORID

Biệt dược: Remantadin; Roflual; Flumadin.

Công thức:



$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N} \cdot \text{HCl}$

ptl: 215,8

Tên khoa học: α - methyl -1- adamantan methylamin hydroclorid.

Tính chất:

Rimantadin hydroclorid ở dưới dạng tinh thể trắng, nóng chảy ở 373°C - 375°C .

Định tính và định lượng giống như amantadin.

Công dụng:

Cũng như amantadin, rimantadin có tác dụng ngăn cản sự sao chép của virus cúm ở nồng độ thấp. Với nồng độ ≥ 10 mg/ml trong huyết tương đã ức chế lên sự cởi áo của virus cúm.

Rimantadin có tác dụng gấp khoảng 4 lần amantadin.

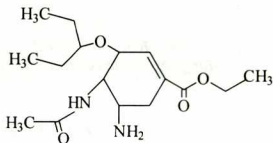
Rimantadin tập trung trong chất nhầy của mũi cao hơn 50% trong huyết tương, nó bị hydroxyl hoá khi đào thải qua nước tiểu.

Chỉ định: Giống như amantadin.

OSELTAMIVIR

Tên khác: Tamiflu (muối phosphat).

Công thức:



Tên khoa học: Ester ethylic của acid 4-acetylamino 5-amino-3-(1-ethylpropoxy) 1-cyclohexen 1-carboxylic.

Là thuốc chống cúm đặc hiệu.

Cơ chế tác dụng:

Là một chất ức chế cực mạnh và chọn lọc neuraminidase là một enzym chung cho các virus cúm A và B. Vì vậy các virion bị cầm giữ tại chỗ không thể lan được ở trong cơ thể.

Chỉ định:

- **Điều trị:** Chỉ định dùng cho người lớn và trẻ em trên 1 tuổi có những triệu chứng điển hình của cúm trong thời kỳ có dịch. Phải uống sớm, tốt nhất là trong 2 ngày sau khi bắt đầu có triệu chứng.
- **Dự phòng:** Chỉ định để dự phòng sau phơi nhiễm dùng cho người lớn và thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên, sau khi có tiếp xúc với người bị cúm đã được chẩn đoán lâm sàng, trong thời kỳ có dịch. Osetamivir cũng phải dùng càng sớm càng tốt, chậm nhất là trong vòng 2 ngày sau khi tiếp xúc với người bị cúm.

Liều lượng:

Người lớn và thiếu niên từ 13 tuổi trở lên: 1 viên nang 75 mg sáng và tối trong 2 ngày.

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được phân loại thuốc điều trị ung thư và cơ chế tác dụng của mỗi nhóm thuốc đó.
2. Trình bày được công thức cấu tạo, điều chế (nếu có) tính chất lý hoá (hoặc định tính, định lượng) và công dụng chính của các thuốc trong chương đã học.

Ung thư là một loại bệnh do sự phát triển không bình thường của tế bào. Cơ thể của con người được hình thành từ rất nhiều loại tế bào. Bình thường những tế bào được phát triển và phân chia khi cơ thể cần đến. Tuy nhiên đôi khi các tế bào tiếp tục phân chia kể cả khi không cần thiết làm hình thành nên những nhóm mô gọi là khối u.

- U lành: Có thể cắt bỏ mà không phát sinh thêm nữa.
- U ác: Là ung thư, có thể lan toả và hình thành u mới ở các vị trí khác trong cơ thể.

Ung thư là một bệnh có tỷ lệ tử vong cao. Cho đến nay người ta vẫn chưa tìm được thuốc nào điều trị đạt được kết quả một cách triệt để.

Có 3 phương pháp chính để điều trị bệnh ung thư là:

- Phương pháp vật lý trị liệu: Dùng tia phóng xạ để tiêu diệt các tế bào ác tính.
- Phương pháp hoá trị liệu: Dùng hoá chất để ngăn cản hoặc diệt tế bào ung thư, không cho phát triển.
- Phẫu thuật: Cắt bỏ khối u, đặc biệt có giá trị khi được phát hiện sớm.

Kết hợp chặt chẽ việc chẩn đoán sớm và các phương pháp điều trị sẽ thu được kết quả khá hơn, kéo dài được sự sống cho người bệnh.

Tài liệu này chỉ trình bày các thuốc tức là các hoá trị liệu ung thư.

Chu kỳ tế bào gồm 4 giai đoạn (hay 4 pha):

- Pha S (Synthes): Là giai đoạn tổng hợp acid nucleic ADN.
- Pha M (Mitosis): Tế bào thực hiện sự phân bào.

- Pha G_1 và G_2 : Là giai đoạn trước và sau phân bào, có các hoạt động về sinh hoá nhưng tế bào không thay đổi về mặt hình thái học.
- Pha G_0 : Tế bào không tham gia vào quá trình phân chia (nằm ngoài chu kỳ).

Các thuốc điều trị ung thư có thể tác dụng đặc hiệu cho từng giai đoạn hoặc không phụ thuộc vào giai đoạn nào của chu kỳ trên.

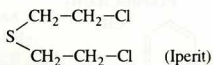
Có nhiều cách phân loại thuốc điều trị ung thư. Căn cứ vào cơ chế tác dụng có thể phân thành các nhóm: Các tác nhân alkyl hoá, các chất chống chuyển hoá, các kháng sinh chống ung thư, một số alkaloid, một số chất hormon, enzym và một số thuốc khác.

Các chất này có tác dụng ức chế sự phát triển hoặc diệt tế bào ung thư nhưng cũng rất độc với cả tế bào thường. Chúng gây ra nhiều tác dụng phụ như làm rụng tóc, gây viêm miệng loét, độc với máu, gan, thận ...

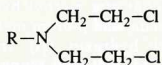
Sau đây là một số thuốc.

1. CÁC TÁC NHÂN ALKYL HOÁ

Trong chiến tranh thế giới lần thứ nhất, người ta đã sử dụng một chất độc là iperit:

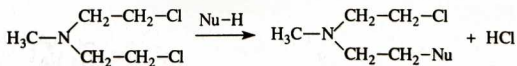


Chất này có tác dụng kìm hãm sự phát triển của tế bào (làm giảm bạch cầu...), do đó người ta nghĩ đến việc sử dụng nó làm thuốc điều trị ung thư. Để giảm độc tính mà vẫn có tác dụng như iperit, người ta đã điều chế ra các dẫn chất azotiperit.

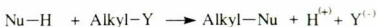


Azotiperit

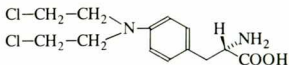
Các dẫn chất azotiperit còn được gọi là các chất β -clorethylamin. Khi tác dụng vào tế bào thì một nguyên tử hydro của acid nhân tế bào được thay thế bằng một nhóm alkyl. Ví dụ:



Các chất có tác dụng kiểu này gọi là những tác nhân alkyl hoá. Một cách tổng quát:



Các dẫn chất azotiperit ít độc hơn iperit, ứng dụng được trong điều trị, nhiều chất loại này còn được sử dụng đến ngày nay ví dụ như melphalan.



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

Pt: 305,2

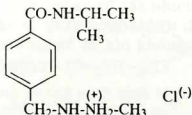
Melphalan: 4 bis[2 cloroethyl] amino L-phenylalanin.

Một số thuốc không có cấu trúc kiểu azotiperit nhưng khi vào cơ thể được chuyển hoá thành các gốc tự do và tác dụng như một tác nhân alkyl hoá, ví dụ procarbazin...

PROCARBAZIN HYDROCLORID

Tên khác: Ibenzmethyzin, Natulan, Matulanar.

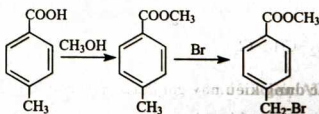
Công thức:



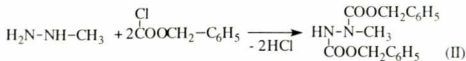
Tên khoa học: 1-methyl-2-[p-isopropyl-carbamoylbenzyl] hydrazin hydroclorid.

Điều chế:

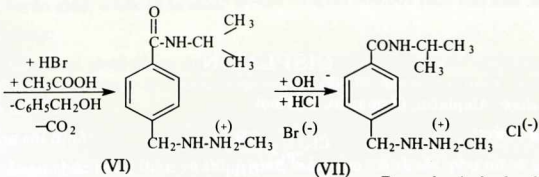
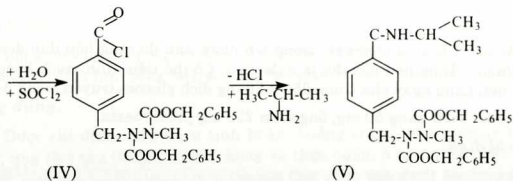
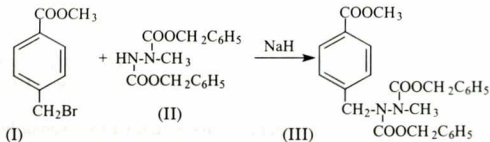
Procarbazin thuộc dẫn chất của methyl hydrazin, được tổng hợp bằng cách ngưng tụ ester methylic của acid p-brom methylbenzoic (I) với N-methyl-N,N'-bis benzyloxy carbonyl hydrazin (II) trong môi trường dimethyl formamid (có mặt NaH) thu được một chất trung gian (III), chất này sau khi thuỷ phân cho phản ứng với thionylchlorid rồi với isopropylamin, tạo chất trung gian (IV) và (V). Loại các nhóm benzyloxy carbonilic bằng acid hydrobromic trong môi trường acid acetic thu được procarbazin hydrobromid (VI). Kiểm hoá, giải phóng procarbazin base, sau đó kết tinh lại từ acid hydrocloric thì được procarbazin hydroclorid. Ester methylic của acid p-brom methylbenzoic (I) được điều chế dễ dàng theo sơ đồ sau:



Còn N-methyl-N,N'-bisbenzyloxy carbonyl hydrazin (II) thu được từ phản ứng của methyl hydrazin với cloroformiat benzylic:



Các phản ứng tiếp theo xảy ra như sau:



Procabazin hydroclorid

Tính chất:

Procabazin hydroclorid ở dạng bột kết tinh trắng hoặc trắng hơi vàng. Chế phẩm dễ tan trong nước, tan trong methanol, ít tan trong ethanol, thực tế không tan trong ether.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 223°C (phân hủy).

Định tính:

- Hoà chế phẩm trong dung dịch sulfat loãng (1/10) và thêm dung dịch NaOH, sẽ xuất hiện ngay tủa xanh và màu chuyển dần từ xanh đến vàng rồi vàng cam.

- Cho phản ứng của ion Cl^- .
- Phổ hấp thụ ánh sáng của dung dịch 1/100.000 trong HCl 0,1N có một cực đại ở giữa 229 nm và 233 nm.

Định lượng:

Hoà chế phẩm vào nước, thêm dung dịch HCl loãng, làm lạnh. Thêm cloroform rồi định lượng bằng dung dịch kali iodat 0,05M cho đến khi xuất hiện màu đỏ ở lớp cloroform.

Công dụng:

Khi vào cơ thể thuốc sẽ giải phóng ra những gốc tự do, các gốc này alkyl hoá acid nucleic, gây đột biến, phá vỡ nhiễm sắc thể, làm cho quá trình tổng hợp ADN bị sai lệch hoặc gián đoạn.

Được chỉ định trong bệnh Hodgkin, sarcom lưới và các trường hợp ung thư khác (như ung thư gan, tủy sống, ung thư biểu mô cuống phổi...).

Liều dùng:

Bắt đầu uống 50 mg/ngày, trong 5-6 ngày, sau đó tăng liều dần đến 250-350 mg/ngày. Tổng liều mỗi đợt là 6 đến 8 g. Có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền, liều hàng ngày pha trong 250 ml dung dịch glucose truyền trong 3-4 giờ.

Dạng thuốc: Viên nang 50 mg; ống tiêm 250 mg procarbazin.

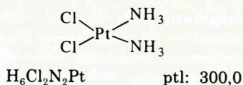
Chống chỉ định:

Phụ nữ có thai, suy tủy, suy gan thận nặng. Khi bạch cầu giảm dưới 3.000, tiểu cầu dưới 100.000 thì phải ngừng thuốc.

CISPLATIN

Biệt dược: Abiplatin, Cismaplat, Platinol

Công thức:



Tên khoa học: Cis- diamin dicloroplatin.

Chế phẩm được điều chế bằng cách cho kali cloro- platinat tác dụng với amoniac.

Tính chất:

Bột màu vàng hay tinh thể vàng hoặc vàng cam. Ít tan trong nước, hơi tan trong dimethylformamid (1:42). Thực tế không tan trong ethanol.

Chế phẩm phân hủy và hoá đen ở khoảng 270°C .

Định tính: Theo được điển Anh 1998 và được điển Châu Âu 1997:

- Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm phải phù hợp với phổ của cisplatin chuẩn.
- Sắc ký lớp mỏng với chất hấp phụ là microcrystalin cellulose, hệ dung môi là hỗn hợp dimethylformamid và aceton, tỷ lệ (90:10). Phun thuốc hiện màu là dung dịch thiếc II clorid trong acid hydrocloric. Vết chính trên sắc ký đồ của chế phẩm phải tương ứng với chuẩn về vị trí, màu và kích thước (Phương pháp này còn được dùng để tìm tạp chất liên quan).
- Thêm 50 mg chế phẩm vào 20 ml dung dịch NaOH loãng trong một đĩa thủy tinh, bốc hơi đến khô. Hoà cạn vào hỗn hợp gồm 0,5 ml acid nitric và 1,5 ml acid hydrocloric loãng. Bốc hơi đến khô. Cặn có màu da cam. Hoà cạn vào 0,5 ml nước và thêm 0,5 ml dung dịch NH_4Cl , xuất hiện tủa kết tinh màu vàng.

Định lượng:

Bằng phương pháp sắc ký lỏng và so sánh với chất chuẩn (Phương pháp này còn dùng để định tính bằng cách so sánh thời gian lưu của pic chính với mẫu).

Công dụng:

Được chỉ định điều trị u tinh hoàn, buồng trứng, cổ và màng trong tử cung, ung thư rau thai, u ở vòm họng và thực quản, ở tuyến tiền liệt và bàng quang, ung thư phổi, xương và mô mềm. Còn được dùng cho các ung thư ở dạ dày, tuyến giáp, u hạch tố ác tính.

Liều dùng:

Có nhiều phác đồ, ví dụ tiêm truyền với liều 15-20 mg/m^2 da/ngày, mỗi đợt 6 ngày cách nhau 3-4 tuần, hoặc truyền 50-100 mg/m^2 da/ ngày và cứ 3-6 tuần một lần.

Chống chỉ định:

Loạn chức năng thận và thính giác, mẫn cảm với thuốc, phụ nữ có thai...

Tác dụng phụ:

Có thể gây buồn nôn, nôn, thuốc có độc tính ở thận, tai cũng như ở gan nên trước khi dùng phải kiểm tra thính lực và công thức máu.

Dạng dùng: Lọ thuốc bột để pha tiêm hoặc lọ dung dịch tiêm.

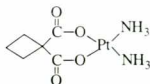
Bảo quản:

Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới $+25^\circ\text{C}$ và không nên lạnh quá dưới $+4^\circ\text{C}$.

CARBOPLATIN

Tên khác: Carboplat.

Công thức:



$C_6H_{12}O_4N_2$

ptl: 371,3

Tên khoa học: Cis-diamin [cyclobutan-1,1-dicarboxylato (2) o, o'] platin.

Tính chất:

Bột kết tinh không màu, tan ít trong nước. Rất ít tan trong aceton và cồn.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng $200^{\circ}C$ (phân hủy).

Định tính:

Bằng cách đo phổ hồng ngoại, phổ này phải phù hợp với phổ chuẩn của carboplatin (Dược điển Châu Âu).

Định lượng:

Nung 0,2 g (đã sấy khô) ở $800^{\circ}C$ đến khối lượng không đổi, cân cặn còn lại. 1 mg cặn tương ứng với 1,903 mg $C_6H_{12}N_2O_4Pt$.

Công dụng:

Carboplatin có tác dụng tương tự cisplatin, được chỉ định điều trị ung thư buồng trứng, phổi, đường hô hấp, tiêu hoá...

2. CÁC THUỐC KHÁNG CHUYỂN HOÁ

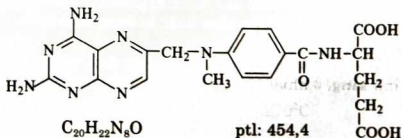
Các thuốc này tác dụng lên các tế bào có nhịp độ phát triển nhanh cũng như các tế bào ung thư. Chúng chiếm chỗ các sản phẩm tự nhiên tương ứng ngăn cản các phản ứng sinh học, làm giảm sự chuyển hoá các tế bào.

Nhóm này bao gồm những chất có công thức tương tự acid folic (như methotrexat), các dẫn chất purin (như 6-mercaptopurin) và pirimidin (như 5-FU)...

METHOTREXAT

Tên khác: Metotressato; MTX; Mexate; Ambitrexat; Emthexat; Metrexan.

Công thức:



$C_{20}H_{22}N_8O$

ptl: 454,4

Tên khoa học: Acid-4 -amino- 4 - deoxy- 10- methylpteroyl- L -glutamic

Hoặc: Acid-N{4-[(2,4-diaminopteridiny-6)methylamino]benzoyl}-L-glutamic

Chế phẩm được điều chế bằng phương pháp tổng hợp hoá học, có công thức cấu tạo gần giống acid folic (thay nhóm -OH ở vị trí 4 bằng nhóm -NH₂ và thêm nhóm - CH₃ ở nitơ vị trí 10).

Tính chất:

Bột kết tinh màu vàng hoặc vàng da cam. Chế phẩm không tan trong nước, trong 1,2- dichloroethan, trong ethanol và ether; tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng cũng như các dung dịch hydroxyd và carbonat kiềm loãng. Nhiệt độ nóng chảy khoảng 185⁰- 204⁰C (phân huỷ).

Định tính:

- Phổ hấp thụ ánh sáng đo trong khoảng 230 đến 380 nm của dung dịch 0,001% trong NaOH 0,1M có 3 cực đại hấp thụ ở 258 nm, 303 nm và 371 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ giữa cực đại 303 nm và cực đại 371 nm là từ 2,8 đến 3,3.
- Năng suất quay cực đo với dung dịch natri carbonat 1,4% là +19⁰ đến +24⁰.

Định lượng: Bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, so sánh với chất chuẩn.

Công dụng:

Methotrexat ngăn cản quá trình tổng hợp acid nucleic ở nhân tế bào (ức chế quá trình khử acid folic cần thiết cho việc tổng hợp acid nucleic và acid amin ở tế bào ung thư).

Được dùng để điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp, carcinom biểu mô đường hô hấp và đường tiêu hoá trên, ung thư rau, buồng trứng, vú, ung thư tinh hoàn, ung thư gan...

Dạng thuốc:

Thuốc uống: Viên nén 2,5 mg. Liều người lớn 3- 4 viên một ngày chia làm 2-3 lần.

Thuốc tiêm: Ống 5 mg methotrexat natri, tiêm tĩnh mạch, cách 1 ngày tiêm 1 ống.

Chống chỉ định:

Suy gan thận nặng, suy tủy, phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú, loét dạ dày tá tràng.

Chú ý:

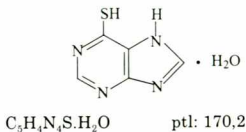
Kiểm tra chức năng gan thận, công thức bạch cầu. Thuốc đối kháng là acid folic.

Bảo quản: Thuốc độc bảng A.

6-MERCAPTOPURIN

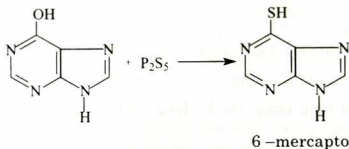
Tên khác: 6-MP; Purinethol, Mercapleukin; Ismipur; Oncomerapto purina.

Công thức:



Tên khoa học: Purin- 6 thiol monohydrat.

Điều chế: Cho hypoxanthin phản ứng với pentasulfid phosphor



Tính chất:

6-mercaptopurin ở dưới dạng bột kết tinh màu vàng, không mùi. Thực tế không tan trong nước và ether, tan ít trong ethanol, tan được trong các dung dịch hydroxyd kiềm.

Nhiệt độ nóng chảy 313- 314°C (phân hủy).

Định tính:

- Đun nóng dung dịch chế phẩm trong ethanol đến 60°C, sau đó thêm dung dịch thủy ngân II acetat trong ethanol sẽ xuất hiện tủa trắng.
- Thay dung dịch thủy ngân II acetat bằng dung dịch chì acetat/ethanol thì có tủa vàng.
- Người ta còn định tính chế phẩm bằng đo phổ tử ngoại.
- Tạp chất hypoxanthin được phát hiện bằng sắc ký lớp mỏng. Sử dụng chất hấp phụ là silicagel GF₂₅₄ và hỗn hợp dung môi acetone, nước và amoniac 13,5M (tỷ lệ 90:7:3) làm pha động. Vết tạp không được đậm hơn một vết hypoxanthin mẫu (dưới ánh sáng tử ngoại).

Định lượng:

Bằng phương pháp định lượng trong môi trường khan với dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1M trong dung môi là dimethylformamid, xác định điểm kết thúc bằng đo thế. 1 ml dung dịch tetrabutylformamid 0,1M tương ứng với 15,22 mg C₅H₄N₄S.

Công dụng:

Mercaptopurin là thuốc điều trị bệnh bạch cầu cấp hoặc bán cấp, bệnh bạch cầu thể tủy mạn, sarcom. Còn dùng để làm mất miễn dịch (để điều trị một số bệnh tự miễn dịch). Thuốc uống dưới dạng viên nén 50 mg.

Chống chỉ định:

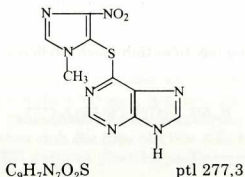
Giảm bạch cầu nặng, kèm hội chứng chảy máu, tổn thương ở gan.

Thuốc độc bảng A, khi dùng phải theo dõi công thức máu, chế độ ăn cho chu đáo.

AZATHIOPRIN

Tên khác: Thioprin; Imuran; Azamun; Azanin; Azatox; Berkaprin; Imurex.

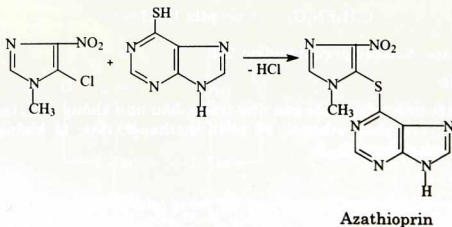
Công thức:



Tên khoa học: 6- [1 methyl- 4- (nitroimidazol) - 5- ylthio] purin.

Điều chế:

Tổng hợp bằng cách ngưng tụ 5 cloro-1-methyl -4-nitroimidazol với 6 mercaptopurin. Tinh chế bằng cách kết tinh lại từ hỗn hợp aceton- nước (1:1).



Tính chất:

Azathioprin là một bột màu vàng nhạt; thực tế không tan trong nước, ethanol và cloroform; tan một phần trong acid vô cơ loãng. Chế phẩm hoà tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm.

Đem khử chế phẩm bằng bột kẽm trong môi trường acid rồi cho phản ứng với dung dịch natri nitrit và dung dịch β - naphthol thì sẽ có tủa màu hồng nhạt.

Định tính: Bằng đo phổ hấp thụ ánh sáng và phổ hồng ngoại của chế phẩm

Định lượng:

Hoà tan chế phẩm trong dimethyl formamid, định lượng bằng dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1M. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo thế. 1 ml dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1M tương ứng với 27,73 mg $C_9H_7N_7O_2S$.

Công dụng:

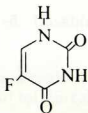
Có tác dụng kìm hãm tế bào giống như 6-mercaptapurin. Nó chuyển hoá chậm nhưng hoàn toàn trong cơ thể. Chế phẩm được dùng như một thuốc làm giảm miễn dịch (immunosuppressive) và sử dụng khi ghép các cơ quan, đặc biệt là ghép thận.

Dùng dưới dạng uống hay tiêm tĩnh mạch với liều 2- 5 mg/1 kg cơ thể/ngày.

5-FLUOROURACIL

Tên khác: 5-FU; Phthoruracilum; Adrucil; Arumel; Effluderm...

Công thức:



$C_4H_3FN_2O_2$

ptl: 130,1

Tên khoa học: 5-fluoro pyrimidindion-2,4.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hầu như không mùi, tan trong 80 phần nước, 170 phần ethanol, 55 phần methanol; thực tế không tan trong cloroform, ether, benzen.

Định tính:

Bằng phổ hồng ngoại và sắc ký lớp mỏng (cùng với phép thử giới hạn các tạp chất liên quan).

Định lượng:

Hoà chế phẩm vào dimethylformamid, chuẩn độ bằng dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd với chỉ thị là thymol xanh (pha trong dimethylformamid).

Công dụng:

Chỉ định trong ung thư đường tiêu hoá (dạ dày, tụy, ruột kết), ung thư vú, buồng trứng, bàng quang, ung thư da (bôi tại chỗ) và một số chứng dày sừng.

Dùng đơn độc hay phối hợp với calcifolinat hoặc interferon trong điều trị ung thư dạ dày.

Liều dùng:

Tiêm tĩnh mạch 15 mg/kg/24-48 giờ. Đợt dùng 3-5 ngày, nghỉ 1 tháng.

Tiêm truyền tĩnh mạch 500 mg/m² bề mặt cơ thể/ngày × 4 ngày/tháng (pha trong dung dịch glucose 5% để truyền trong 1,5 giờ). Còn có thể tiêm bắp hoặc bôi.

Chống chỉ định:

Phụ nữ có thai, suy tuỷ, giảm bạch cầu và tiểu cầu, người mẫn cảm.

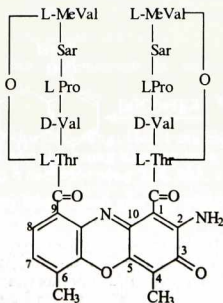
3. CÁC CHẤT KHÁNG SINH CHỐNG UNG THƯ

Người ta đã thí nghiệm với nhiều chất kháng sinh thông thường để điều trị ung thư nhưng không thu được kết quả. Hơn nữa độc tính quá cao khi phải sử dụng lâu dài. Tuy vậy qua nghiên cứu cấu trúc và tác dụng của chúng, đã chọn lọc được một số chất kháng sinh đặc hiệu cho việc điều trị một số loại ung thư.

DACTINOMYCIN

Tên khác: Meractinomycin, Cosmegen, Actinomycin.

Công thức:



$C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ ptt : 1255,4

Điều chế:

Actinomycin là một hỗn hợp kháng sinh được phát hiện năm 1940 bởi S.A. Waksman và M. Tishler từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces antibioticus* sau đó còn tìm thấy trong một số loài khác của *Streptomyces* và *Micromonospora*.

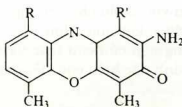
Sau khi chiết xuất từ môi trường lên men, tinh chế bằng phương pháp sắc ký và kết tinh lại.

Dactinomycin là actinomycin D.

Tính chất:

Bột kết tinh màu hồng. Nhiệt độ nóng chảy ở khoảng 246°C (phân hủy). Chế phẩm dễ tan trong cloroform và benzen, ít tan hơn trong aceton, khó tan trong nước và ether. Không bền dưới tác dụng của acid và kiềm.

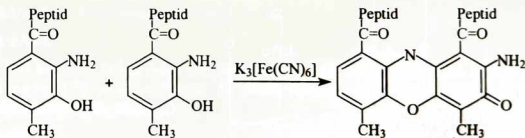
Actinomycin là những cromopeptid. Khi thủy phân sẽ giải phóng ra các amino acid, amoniac và một cromofor.



Ví dụ: Actinocinin: $\text{R} = -\text{COOH}$, $\text{R}' = \text{H}$

Actinocin: $\text{R} = \text{R}' = -\text{COOH}$

Bằng cách ngưng tụ oxy hoá một số dẫn chất mono, tri, tetrapeptid của acid 3-hydroxy-4-methyl anthranilic người ta thu được các chất tương tự actinomycin.



Công dụng:

Actinomycin D là một loại kháng sinh đặc biệt, có tác dụng kháng ung thư theo cơ chế kìm hãm u ác tính phát triển. Dùng điều trị một số bệnh ung thư như sarcom xương, u bào thai thần, ung thư tinh hoàn, u hắc tố.

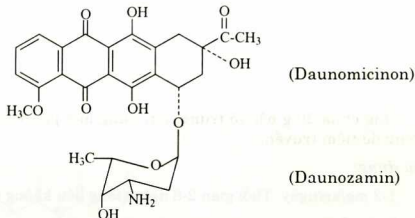
Dạng dùng: Thuốc tiêm tĩnh mạch, lọ 0,5 mg kèm 20 ml mannitol.

Liều dùng: 1 lọ/ngày, đợt dùng 5 ngày.

Thuốc độc bảng A.

DAUNORUBICIN HYDROCLORID

Công thức:



$C_{27}H_{29}NO_{10}HCl$

ptl: 564,0

Điều chế:

Daunorubicin (d) là một kháng sinh thuộc nhóm anthracyclin, được Dubost và cộng sự [1963] chiết từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces coeruleorubidus* và cùng thời gian đó A. Dimarco và cộng sự chiết từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces peucetius*.

Tính chất:

Bột kết tinh màu đỏ da cam, phân huỷ ở khoảng $190^{\circ}C$. Chế phẩm dễ tan trong nước, trong methanol và ethanol, không tan trong ether và cloroform.

Dung dịch 0,5% có pH= 4,5- 6,5.

Cấu trúc của daunomycin là một α -glycosid của daunozamin và daunomicinon.

Định tính:

- Đo phổ hấp thụ ánh sáng: Hoà 1 mg chế phẩm trong ethanol để được 10 ml. Đo phổ hấp thụ trong khoảng bước sóng từ 220 đến 550 nm; có 6 cực đại hấp thụ ở các bước sóng 234, 252, 288, 475, 495 và 530 nm.
- Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm phải phù hợp với phổ của chất chuẩn.
- Sắc ký lớp mỏng, sử dụng silicagel H làm chất hấp phụ, hệ dung môi là hỗn hợp nước, anhydrit formic, methanol và methylen clorid (tỷ lệ 1:2:15:82). Vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với mẫu.

- Phản ứng của ion Cl^- : Hoà chế phẩm vào dung dịch HNO_3 loãng và đun nóng, để nguội rồi thêm dung dịch AgNO_3 sẽ có tủa trắng.

Định lượng:

Bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (so với chất chuẩn).

Công dụng:

Daunorubicin là một kháng sinh có tác dụng kháng khuẩn yếu nhưng chống ung thư mạnh, nó ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp acid nucleic của tế bào.

Được chỉ định trong bệnh bạch cầu cấp tính, bạch cầu tuỷ mạn, bệnh Hodgkin, sarcom lưới, sarcom lympho...

Dạng dùng:

Ống chứa 20 g bột vô trùng, khi dùng mới pha vào dung dịch NaCl đẳng trương để tiêm truyền.

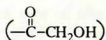
Liều dùng:

1-2 mg/kg/ngày. Thời gian 2-8 ngày (tổng liều không quá 25 mg/kg cơ thể).

Tác dụng phụ:

Có thể gây một số biến chứng như: rụng tóc, bất sản tuỷ, tai biến tuần hoàn, viêm miệng loét... Khi dùng nước tiểu có màu đỏ.

Doxorubicin là một sản phẩm tương tự như daunorubicin hydroclorid được phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces peucetius*. Chất này có cấu tạo khác với daunorubicin ở chỗ nhóm acetyl ở vị trí 8 được thay bằng nhóm hydroxyacetyl.



Công thức: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{11} \cdot \text{HCl}$ ptt: 580,0.

Tên khoa học: 10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-pyranosyl) oxy] 6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydronaphtacen-5,12-dion hydroclorid.

Tính chất:

Bột kết tinh màu đỏ da cam, hút ẩm, tan trong nước, hơi tan trong methanol, thực tế không tan trong cloroform, ether và các dung môi hữu cơ khác.

Dung dịch 0,5% trong nước có pH khoảng 4,0-5,5.

Định tính và định lượng: Giống như daunorubicin hydroclorid.

Công dụng: Giống như daunorubicin.

Chống chỉ định: Bệnh tim, phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú.

4. CÁC CHẤT ALCALOID ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

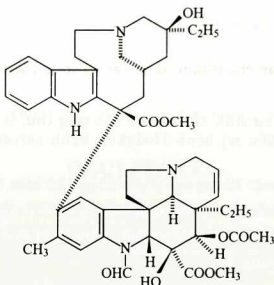
Người ta đã sử dụng một số chất chiết được từ thực vật trong điều trị ung thư. Lúc đầu người ta dùng chất colchicin có trong một số cây thuộc họ hành tỏi, nhưng chất này độc.

Các chất alkaloid được dùng nhiều nhất cho đến nay là các chất chiết được từ dừa cạn, đặc biệt là 2 chất vinblastin và vincristin.

VINBLASTIN SULFAT

Tên khác: Vincaleukoblastin sulfat, Velban.

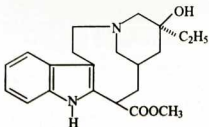
Công thức:



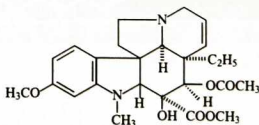
ptl: 909,1

Điều chế:

Vinblastin được chiết từ lá, vỏ hoặc rễ của cây dừa cạn (*Vinca rosea* hay *Catharanthus roseus*). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên oxyd nhôm rồi cho tác dụng với một lượng vừa đủ acid sulfuric (tỷ lệ phân tử 1:1). Nó cũng đã được tổng hợp hoá học hay sinh tổng hợp từ catharanthin và vindolin.



Catharanthin



Vindolin

Hai chất thành phần này cũng đã được tìm thấy trong cây dừa cạn.

Tính chất:

Vinblastin sulfat là bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt, rất dễ hút ẩm. Chế phẩm tan trong 10 phần nước, thực tế không tan trong ethanol và ether.

Dung dịch 0,15% trong nước có pH từ 3,5 đến 5,0.

$[\alpha]_D = -28^\circ$ đến -35° (trong methanol).

Nhiệt độ nóng chảy = 284° - 285°C (vinblastin base nóng chảy ở $216 - 217^\circ\text{C}$, không tan trong nước, tan trong ethanol, aceton, cloroform).

Hoà chế phẩm vào dung dịch mới pha của vanilin 1% trong acid hydrocloric thì có màu hồng (phản ứng của nhân indol).

Trộn một ít chế phẩm với dimethyl aminobenzaldehyd và acid acetic kết tinh rồi cho thêm acid sulfuric thì sẽ có màu hồng.

Có thể định tính bằng đo phổ hồng ngoại và sắc ký lớp mỏng (so với chất chuẩn).

Thường định lượng chế phẩm bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Công dụng:

Tác dụng ức chế sự sinh sản của tế bào ung thư, ít ảnh hưởng đến hồng cầu, tiểu cầu. Dùng điều trị bệnh Hodgkin, bệnh sarcom lympho và sarcom lưới, u tuỷ mạn tính...

Dạng dùng: Lọ 5 mg hoặc 10 mg chế phẩm đông khô kèm theo 1 ống dung môi.

Liều người lớn: 0,025-0,1 mg/kg thể trọng/tuần, hoặc 5-7 mg/1 m² da/1 tuần.

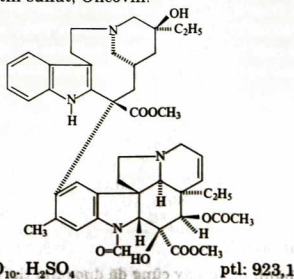
Chống chỉ định: Người có thai, nuôi con bú, giảm bạch cầu, nhiễm trùng.

Bảo quản: Thuốc độc bảng A.

VINCRISTIN SULFAT

Tên khác: Vincal leukocristin sulfat, Oncovin.

Công thức:



Vincristin cũng được tách chiết từ dừa cạn (từ năm 1962). Tỷ lệ trong lá khô khoảng 1/100.000, ít hơn vinblastin 10 lần. Nó có cấu trúc phân tử giống vinblastin (thay nhóm methyl ở N của nhân indol bằng nhóm aldehyd). Trong công nghiệp dược, vincristin được bán tổng hợp từ vinblastin bằng phản ứng oxy hoá đặc hiệu.

Tính chất:

Vincristin sulfat là một bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, rất dễ hút ẩm. Chế phẩm dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol và ether.

- Phản ứng với dimethylaminobenzaldehyd cho màu giống như với vinblastin sulfat.
- Trộn dung dịch chế phẩm với dung dịch vanilin 1% (mới pha) trong acid hydrocloric sẽ cho màu da cam.

Định tính và định lượng tương tự với vinblastin sulfat.

Công dụng:

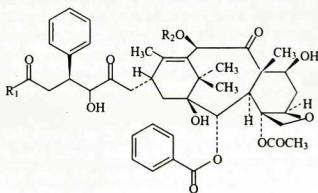
Có tác dụng tương tự như vinblastin nhưng mạnh hơn nên dùng liều thấp hơn.

Bảo quản: Độc bảng A. Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ thấp.

PACLITAXEL

Paclitaxel lần đầu tiên được tách từ cây thủy tùng ở vùng bờ biển Thái Bình Dương vào năm 1971. Hiện nay paclitaxel và doxetaxel được bán tổng hợp từ 10-desacetylbaccatin, một tiền chất có hàm lượng lớn trong lá cây thủy tùng.

Công thức:



	R ₁	R ₂
Paclitaxel		
Doxetaxel		H -

Cơ chế tác dụng:

Paclitaxel liên kết đặc hiệu với các beta-tubulin của microtubules và ngăn cản sự phân ly của chúng. Kết quả là microtubules bị đông cứng dẫn đến sự phân bào cũng bị ngưng lại.

Công dụng:

Paclitaxel được chỉ định trong điều trị ung thư buồng trứng đã kháng cisplatin. Paclitaxel cũng có tác dụng tốt trong điều trị các loại ung thư vú, phổi, thực quản, đầu và cổ. Phác đồ điều trị tối ưu của paclitaxel và kết hợp paclitaxel với các thuốc điều trị ung thư khác hiện chưa được thiết lập.

Tác dụng phụ: Suy tuỷ là tác dụng phụ phổ biến hay gặp với paclitaxel.

THUỐC CẢN QUANG

MỤC TIÊU

1. Trình bày nguyên lý ứng dụng tia X vào chụp chẩn đoán X quang. Sự khác biệt giữa thuốc cản quang đường tiêu hóa và ngoài đường tiêu hóa.
2. Trình bày cấu tạo, phương pháp định tính và định lượng chung, tác dụng không mong muốn và cách phòng tránh của thuốc cản quang gắn iod.
3. Tính chất, công dụng, cách dùng và bảo quản các thuốc: Bari sulfat, acid diatrizoic, metrizamid và ethiodol.

1. NGUYÊN LÝ DÙNG THUỐC CẢN QUANG

Thuốc cản quang thuộc nhóm thuốc thăm dò chẩn đoán, là các thuốc khi đưa vào cơ thể có tác dụng hấp thụ bức xạ Roentgen (tia X) dùng chiếu, chụp phát hiện các khuyết tật nằm sâu trong cơ thể.

Tia X được nhà vật lý học Roentgen (Đức) phát hiện năm 1895, là bức xạ năng lượng dạng sóng điện từ. Trên thang sóng điện từ, tia X có bước sóng ngắn hơn tia UV xa, khả năng đâm xuyên mạnh; chỉ bị hấp thụ bởi các vật liệu được cấu tạo từ các nguyên tố hoá học có khối lượng nguyên tử nặng như Pb, Ag, Bi, Ca, I... Môi trường chứa các nguyên tố này với mật độ cao được coi là “đục”; còn chứa các nguyên tố nhẹ như C, H, N, O, S... thì “trong suốt” với tia X.

Trong y học sử dụng tia X để chiếu, chụp phát hiện xương gãy, gai đốt sống, sai khớp, vết loét trong đường tiêu hoá, khối u, các bất thường ở đường tiết niệu... Bộ xương được cấu tạo chủ yếu từ Ca và P, các viên sỏi calci oxalat trong hệ thống tiết niệu có khả năng hấp thụ tia X nên khi chụp X quang không phải sử dụng thuốc cản quang. Phần còn lại của cơ thể được cấu tạo chủ yếu từ các nguyên tố nhẹ, tia X đi qua dễ dàng, khi chụp X quang sẽ không thu được hình ảnh của các bộ phận cần chẩn đoán. Trường hợp này phải đưa môi trường cản quang vào, ví dụ bơm đầy BaSO_4 vào dạ dày, sau chụp sẽ thu được hình ảnh đường viền (ứng với niêm mạc) của thành dạ dày.

2. THUỐC CẢN QUANG

2.1. Phân loại

Các thuốc dùng chụp X quang gồm hai loại:

2.1.1. Thuốc cản quang chụp đường tiêu hoá: Bari sulfat.

2.1.2. Thuốc cản quang chụp ngoài đường tiêu hoá

Cấu trúc:

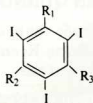
Hiện nay sử dụng chủ yếu các hợp chất hữu gắn iod. Qua chọn lọc, các chất cản quang gắn iod thông dụng thuộc 2 loại cấu trúc:

a. Nhân benzen gắn iod:

Thuốc loại này phải đạt các tiêu chí sau:

- Gắn bền vững được nhiều nguyên tử iod;
- Có nhóm thân nước để dễ pha dung dịch tiêm;
- Có tỷ lệ I⁻ giải phóng do chuyển hoá trong cơ thể thấp (hạn chế tối đa nguy cơ gây tai biến ngộ độc iod).

Công thức chung:



R₁ là nhóm thân nước (-COONa hoặc cấu trúc khác).

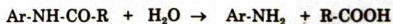
Chụp X quang mạch máu, tiết niệu, não... đều dùng thuốc cản quang có cấu trúc kiểu này.

b. Mạch thẳng gắn iod:

Lipiodol, ethiodol là triglycerid hoặc acid béo chưa no gắn iod. Tan trong dầu thực vật, không tan trong nước. Dùng để chụp X quang các hốc tự nhiên của cơ thể và đặc biệt tiêm bắp dung dịch trong dầu chữa bệnh bướu cổ.

Các phép thử định tính chung:

- Đốt hỗn hợp chất gắn iod với Na₂CO₃ khan trong chén sứ, iod nguyên tố giải phóng bay lên cho hơi màu tím.
- Phản ứng của nhóm thế: Các phân tử có nhóm thế kiểu Ar-NH-CO-R, sau khi thủy phân sẽ giải phóng amin thơm bậc I và cho phản ứng đặc trưng tạo phẩm màu nitơ (đỏ):



– Phổ IR hoặc sắc ký thường được sử dụng định tính các chất.

Định lượng:

Các hợp chất gắn iod được định lượng bằng phương pháp đo bạc sau khi chuyển iod hữu cơ thành iodid, qua các bước:

1. Đun sôi hỗn hợp chất thử với Zn bột trong dung dịch NaOH đặc; H giải phóng đầy I ra khỏi nhân thơm, dạng I^- (iodid):



2. Chuẩn độ I^- giải phóng bằng $AgNO_3$ 0,1M:



Phép đo bạc được tiến hành trong môi trường acid, chỉ thị đo điện thế.

Tác dụng không mong muốn và cách để phòng:

Do sự chuyển hoá trong cơ thể, lượng I^- giải phóng quá mức gây tai biến, biểu hiện: cảm giác ấm nóng người, bồn chồn, toát mồ hôi, cảm giác chèn ép ở vùng bụng trên, khó thở, nôn, ngất do trụy tuần hoàn. Nếu không được cấp cứu kịp thời sẽ tử vong. Vì vậy phải luôn có phương án để phòng ngộ độc ngay tại cơ sở chụp X quang: trang bị bóng oxy và mặt nạ thở, thuốc chống trụy tuần hoàn, thuốc chống hen... Sau khi chụp X quang phải lưu bệnh nhân tối thiểu 1 giờ, để phòng dị ứng xuất hiện chậm.

Chỉ định:

Các bộ phận chụp X quang dùng loại thuốc gắn iod gồm: mạch máu, ống dẫn niệu, não, mật và ống dẫn mật, các hạch tự nhiên.

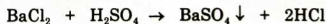
Tuy nhiên ngày nay một số bộ phận, cơ quan cơ thể được chẩn đoán bằng siêu âm, cho kết quả nhanh và an toàn hơn nên có thể không cần sử dụng giải pháp chụp X quang.

BARI SULFAT

Công thức: $BaSO_4$ ptl: 233,0

Điều chế:

Cho dung dịch $BaCl_2$ phản ứng với dung dịch ion SO_4^{2-} (natri sulfat hoặc acid sulfuric) trong môi trường acid, tạo kết tủa $BaSO_4$; rửa sạch tủa, điều chỉnh cỡ hạt thích hợp.



Tính chất:

Bột màu trắng, hạt mịn, không mùi, không vị. Không tan trong nước, dung dịch kiềm và acid loãng. Trong dung dịch kiềm carbonat đậm đặc, đun sôi, một phần $BaSO_4$ sẽ trao đổi chuyển sang $BaCO_3$ tan được trong acid.

Định tính:

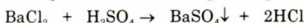
Xác định thành phần là các ion Ba^{2+} và SO_4^{2-} :

Đun sôi hỗn dịch BaSO_4 trong dung dịch Na_2CO_3 đặc để chuyển BaSO_4 thành BaCO_3 :



Lọc tách riêng tủa và dịch lọc.

- Na_2SO_4 tan trong dịch lọc, sau khi trung hòa, phát hiện ion SO_4^{2-} bằng phản ứng tủa BaSO_4 màu trắng với thuốc thử BaCl_2 .
- Phần tủa BaCO_3 được hoà tan vào dung dịch HCl loãng, tạo muối tan BaCl_2 ; phát hiện ion Ba^{2+} bằng tạo tủa BaSO_4 với H_2SO_4 :



Thử tinh khiết: Tạp chất đi kèm bari sulfat bao gồm :

- Các tạp thông thường: Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , S^{2-} , Fe^{3+} .
- Các tạp có nguy cơ gây ngộ độc: Arsenic, kim loại nặng; đặc biệt các muối bari hoà tan được trong acid: BaS , BaCO_3 , nếu có lẫn trong bột bari sulfat sẽ gây ngộ độc cấp cho người uống. Vì lý do này, khi kiểm nghiệm, trọng tâm là phải tiến hành thử các tạp muối bari tan được trong acid.

Công dụng:

Chụp X quang đường tiêu hoá: dạ dày, đại tràng, thực quản.

Liều dùng: Người lớn:

- Chụp dạ dày-tá tràng: Uống 250 ml hỗn dịch chứa 110-130 g BaSO_4 .
- Chụp đại tràng dùng liều hơn gấp đôi liều chụp dạ dày.

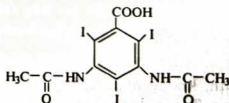
Dạng bào chế:

- Gói bột dùng pha hỗn dịch trước khi uống.
- Hỗn dịch đặc BaSO_4 , pha loãng trước khi dùng.

ACID DIATRIZOIC

Tên khác: Acid amidotrizoic.

Công thức: Hai dạng được dùng: khan và ngậm 2 phân tử nước (dihydrat).



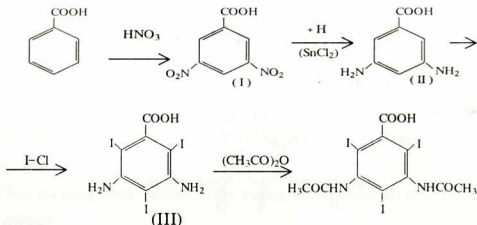
$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{I}_3\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ptl: 650,0 và $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{I}_3\text{N}_2\text{O}_4$ ptl: 613,94

Tên khoa học: Acid 2,4,6-triiodo -3,5-bis (acetylamino) benzoic

Điều chế:

Đi từ acid benzoic, qua các công đoạn:

- Nitro hóa thành acid 3,5-dinitrobenzoic (I);
- Khử hóa (I) thành acid 3,5-diaminobenzoic (II);
- Gắn iod vào nhân bằng phản ứng với monoclorid iod, cho (III);
- Acetyl hóa các nhóm amin với anhydrid acetic:



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng; bị biến màu khi để tiếp xúc ánh sáng, không khí. Tan rất ít trong nước; tan trong dung dịch hydroxyd kiềm.

Định tính:

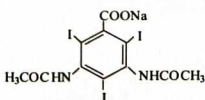
- Trộn (50 mg) chất thử với Na_2CO_3 khan trong chén sứ nhỏ, đốt hỗn hợp trên ngọn lửa: quan sát thấy hơi iod màu tím bốc lên.
- Sắc ký lớp mỏng, so sánh với acid diatrizoic chuẩn.

Định lượng: Bằng phép đo bạc (phần chung).

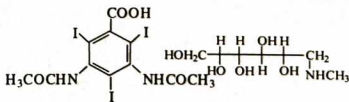
Công dụng:

Nguyên liệu pha dịch môi trường chụp X quang ngoài đường tiêu hóa.

Dung dịch tiêm là dung dịch hỗn hợp hai muối natri và meglumin của acid diatrizoic. Sự kết hợp này nhằm mục đích tận dụng hàm lượng iod cao của muối natri diatrizoat và độc tính thấp của muối meglumin diatrizoat. Công thức:



Diatrizoat natri



Diatrizoat meglumin

Ví dụ:

Natri diatrizoat	29%	35,0%
Meglumin diatrizoat	28,5%	34,3%

Cách pha: Hoà tan acid diatrizoic vào nước đã có lượng NaOH và meglumin tương ứng (mol). Thêm dung dịch đậm và dinatri calci edetat để ổn định dung dịch; lọc trong, đóng lọ và tiệt trùng.

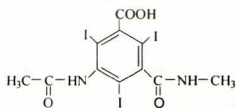
Liều dùng: Theo chỉ định của bác sỹ, căn cứ vào tuổi và thể trạng người bệnh.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

ACID IOTHALAMIC

Tên khác: Acid methalamic; Acid iotalamic.

Công thức:



ptl: 613,94

Là đồng phân của acid diatrizoic.

Tên khoa học:

Acid 3-(acetylamino)-2,4,6-triiodo-5-[(methylamino) carbonyl] benzoic

Tính chất:

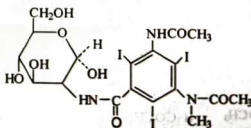
Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Tan ít trong nước và ethanol; tan trong dung dịch hydroxyd kiềm (tạo muối).

Công dụng: Thuốc cản quang. Cách sử dụng tương tự acid diatrizoic.

METRIZAMID

Biệt dược: Amipaque

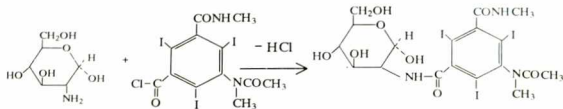
Công thức:



ptl: 789,10

Tên khoa học: 2-[[3-(Acetylamino)-5-(acetylmethylamino)-2,4,6-triiodo-benzoyl] amino]-2-deoxy-D-glucose

Điều chế: Amid hoá D-glucosamin bằng clorid của acid metrizoic.



Tính chất:

Bột màu trắng, dễ tan trong nước.

Định tính:

- Trộn chất thử với NaCO_3 khan, rang trên lửa: hơi iod màu tím bay lên.
- Phổ IR hoặc sắc ký lớp mỏng, so với metrizamid chuẩn.

Định lượng:

Theo phương pháp chung. Hàm lượng iod khoảng 48,2%.

Công dụng:

Dùng pha dung dịch tiêm chụp X-quang tuỷ xương; còn dùng cho chụp động mạch não và ngoại vi. Thời điểm chụp phim tốt nhất là sau tiêm 30 phút.

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm 2,5 g/20 ml; 3,75 g/50 ml; pha trước khi tiêm.

Chống chỉ định:

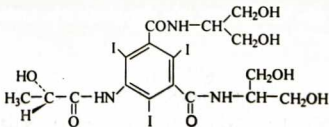
Người mẫn cảm thuốc iod, có tiền sử động kinh hoặc co cơ, suy thận, người nghiện rượu. Thận trọng với phụ nữ mang thai.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

IOPAMIDOL

Biệt dược: Iopamiron; Niopam

Công thức:



$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_8$

ptl: 777,10

Tên khoa học: N,N'-Bis[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethyl]-5-[(2-hydroxy-1-oxopropyl) amino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarboxamid.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi. Đốt đến 300°C bị phân huỷ nhưng không chảy. Dễ tan trong nước nhưng không ion hoá; tan trong methanol, ethanol sôi; hầu như không tan trong cloroform.

Định tính:

- Phổ IR mẫu thử phải tương đương phổ IR của iopamidol chuẩn.
- Góc quay cực riêng $[\alpha]_D = -4,6$ đến $-5,2^\circ$ (dung dịch 1 g/25 ml nước).

Định lượng:

Bằng phương pháp đo bạc (xem phần chung). Hàm lượng iod khoảng 49%.

Thử tinh khiết:

- Iod tự do: Dung dịch 2 g trong 25 ml nước, thêm 5 ml toluen và 5 ml acid sulfuric loãng, lắc kỹ và ly tâm phân lớp: lớp trên không có màu đỏ.
- Iodid tự do: ≤ 10 phần triệu (ppm); chuẩn độ bằng AgNO_3 0,1M.

Công dụng:

Pha thuốc tiêm tạo môi trường cản quang chụp X quang tuỷ sống; động mạch não và ngoại vi.

Liều dùng: Theo chỉ định của bác sỹ X quang.

Dạng bào chế: Lọ thuốc tiêm 20; 50 và 100 ml dung dịch 61%.

Chống chỉ định: Cường dịch não tuỷ, bệnh tim-mạch, co giật, quá già yếu.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

LIPIODOL

Tên khác: Iodolipol

Điều chế:

Gắn iod vào dầu hạt anh túc, dầu vừng hoặc dầu hướng dương.

Tính chất:

Chất lỏng sánh dầu, mùi đặc trưng, màu từ vàng đến nâu sáng; để ngoài không khí và ánh sáng sẽ đậm màu dần (giải phóng iod).

Tỷ trọng khoảng 1,3. Không tan trong nước; tan trong dung môi hữu cơ.

Định tính, định lượng: Chung như các hợp chất hữu cơ gắn iod khác.

Công dụng:

Bơm 1-30 ml vào hốc tự nhiên làm môi trường chụp X quang.

Tiêm sâu 0,5 ml/lần vào cơ lớn chứa bướu cổ.

Chống chỉ định: Người mẫn cảm thuốc iod; viêm nhiễm bộ phận cần chụp.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

ETHIODOL

Là ester ethylic của các acid béo gốc dầu thực vật, gắn iod.

Điều chế:

Xà phòng hoá dầu hạt anh túc, thu lấy các acid béo chưa no. Iod hoá các đây = của các acid béo; ester hoá các nhóm carboxylic -COOH bằng ethanol.

Tính chất:

Chất lỏng dầu màu vàng rơm, mùi đặc trưng nhẹ. Không tan trong nước; tan trong nhiều dung môi hữu cơ: ether, cloroform...

Công dụng:

Thuốc cản quang chụp X quang tử cung, vòi trứng, hệ bạch huyết.

Liều dùng: Theo chỉ định của bác sỹ X quang.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Hoá dược-Trường Đại học Dược Hà Nội: *Hoá dược tập 1*
2. Bộ môn Hoá dược - Trường Đại học Dược Hà Nội: *Hoá dược, tập II.*
3. Bộ môn Dược lâm sàng - Trường Đại học Dược Hà Nội: *Dược lâm sàng và điều trị.* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội 2001.
4. Bộ môn Dược lý-Trường Đại học Y Hà Nội: *Dược lý học.* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1999.
5. *Dược điển Việt Nam*, lần xuất bản thứ 3.
6. J. N. Delgado; W.A. Remers: *Wilson and Gisvold's Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*, 10th.ed. Lippincott-Raven, 1998.
7. E. Braunwald et al. : *Harison's priciples of internal medicine*, 15th. ed; International edition, New York, 2001.
8. USP DI ® *Drug information for the health care profesional.* Micromadex Thomson Healthcare, 2001.
9. V. G.Belikov: *Pharmacevchitreskaja chimia*, Piachigorsk, 1998.
10. J. G. Hardman et al.: *Goodman and Gilman's the pharmacological Basis of therapeutics.* 9th. ed; McGraw-Hill; New york, 1996.
11. Alfonso R Gennaro: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy.* 20th. ed. Philadelphia, 2000.
12. Y. Adam và cộng sự: *Traité de Chimie thérapeutique.* Tec.et Doc. Lavoisier, Paris, 1992.
13. British pharmacopoeia, 1998.
14. British pharmacopoeia, 2001.
15. British pharmacopoeia, 2003
16. The United states pharmacopeia 24.
17. The United states pharmacopeia 25.
18. The United states pharmacopeia 28

MỤC LỤC TÊN THUỐC

A

Abiplatin, 242
Acarbose, 78
Achromycin, 153
Acid amidotrizoic, 260
Acid Control, 14
Acid diatrizoic, 260
Acid iotalamic, 262
Acid Iothalamic, 262
Acid methalamic, 262
Aid nalidixic, 96
Aclova, 231
Act, 14
Actinomycin, 249
Acyclovir, 231
Adiazin, 90
Adrucil, 248
Agovirin, 43
Albenda, 201
Albendazol, 201
Albenza, 201
Amantadin hydroclorid, 235
Ambitrexat, 244
Amikacin sulfat, 148
Amikin, 148
Aminoxidin, 145
Amipaque, 262
Amoxicilin, 115
Amphocin, 195
Amphotericin B, 195
Ampicillin, 113
Androfort, 43
Anthel, 203

Apo-Metformin, 76
Apo-Zidovudin, 224
Aralen, 208
Artemisinin, 213
arumel, 248
Avandia, 78
Avlosulfon, 185
Azamun, 247
Azanin, 247
Azathioprin, 247
Azatox, 247
Azidothymidin, 224
Azithromycin, 166

B

Bactrim, 93
Bari sulfat, 259
BaSO₄, 259
Beclomethason dipropionat, 60
Beclovent, 60
Beconase, 60
Benzalkonium clorid, 85
Benzo - gynoestryl, 33
Benzylpenicillin kali (natri), 108
Bephen, 230
Berkaprin, 247
Bicillin L-A, 110
Biltricid, 206
Biomydrin, 174
Bisacodyl, 21
Bisacolax, 21
Bisco-Lax, 21
Biseptol, 93

Bismatrol, 19
Bismed, 19
Bismuth subsalicilat, 19
Budesonid, 61

C

Canesten, 190
Carafate, 19
Carboplat, 244
Carboplatin, 244
Cefixim, 130
Cefotaxim natri, 129
Ceftriaxon natri, 131
Cefuroxim natri, 124
Cephalexin, 122
Cesol, 206
Cidan, 140
Cidomycin, 142
Ciflox, 97
Cilox, 99
Ciloxan, 97
Cimetidin, 12
Ciprofloxacin hydroclorid, 97
Ciproxin, 97
Cismaplat, 242
Cisplatin, 242
Claforan, 129
Clamoxyl, 115
Clarithromycin, 167
Cleocin, 172
Clindamycin phosphat, 172
Clofazimin, 186
Clomid, 36

Clomiphen citrat, 36
 Cloramphenicol, 158
 Clorhexidin gluconat, 85
 Clorocid, 158
 Cloroquin, 208
 Clotrimazol, 190
 Co - trimoxazol, 93
 Combantrin, 203
 Cortin, 63
 Cortisol acetat, 51
 Cravit, 100
 Cymevan, 233
 Cymevene, 233
 Cytovene, 233

D

Dactinomycin, 249
 Dalacin, 172
 Dapson, 185
 Daraprim, 216
 Daunorubicin
 hydroclorid, 251
 DDC, 226
 DDS, 185
 Decacort, 57
 Decortin, 54
 Dedrid, 229
 Deficol, 21
 Delta - cortel, 54
 Dẫn chất dimethylbenzyl
 amonium clorid, 84
 Denavir, 234
 Desoxycorton, 63
 Depersolon, 55
 Depo - Provera, 40
 Derma, 62
 Desoxycorticosteron
 acetat (D.O.C.A), 63

Desoxycorton, 63
 Dexadron, 57
 Dexamethason, 57
 Dexason, 57
 DiaBeta, 73
 Diamicron, 75
 Diethylcarbamazin citrat,
 200
 Diflucan, 192
 Diloxanid furoat, 220
 Diphenoxylat
 hydroclorid, 27
 Dispep HB, 14
 Doxycyclin hyclat, 155
 Dulcolax, 21
 Dung dịch Hydroperoxyd,
 81

E

Economycin, 153
 Effluderm, 248
 Eltroxin, 68
 Emthexat, 244
 Entamide, 220
 Epivir, 227
 Erymax, 165
 Erythromycin, 165
 Eskazole, 201
 Estigyn, 34
 Estradiol monobenzoat,
 33
 Ethambutol hydroclorid,
 182
 Ethinylestradiol, 34
 Ethiodol, 265
 Ethionamid, 183
 Etibi, 182

F

Famotidin, 14
 Fanasil, 92
 Farlital, 40
 Flagyl, 218
 Flogotisol, 161
 Florinef, 64
 Floxin, 99
 Flucinar, 62
 Fluconazol, 192
 Fludrocortison acetat, 64
 Flumadin, 236
 Fluocinolon acetamid, 62
 5-Fluorouracil, 248
 Fradiomycin, 144
 5-FU, 248
 Fulvicin, 197
 Fungizone, 195
 Furamide, 220

G

Gancilovir, 233
 Gantanol, 91
 Garamycin, 142
 Gentamicin, 141
 Gentamicin sulfat, 142
 Glibenclamid, 73
 Gliclazid, 75
 Glucobay, 78
 Glucophage, 76
 Glyburid, 73
 Glycon, 76
 Gramacidin, 174
 Graneodin, 174
 Grifulvin V, 197
 Grisactin, 197
 Griseofulvin, 197
 Gyne-Lotrimin, 190

H

Helmintox, 203
Herplex, 229
Hetrazan, 200
Hiconcil, 115
Hivid, 226
Humatin, 145
Hydrocortancyl, 54
Hydrocortison acetat, 51
Hyrazin, 161

I

Ibenzmethylin, 240
Idoxen, 229
Idoxuridin, 229
IDU, 229
Imodium, 29
Imuran, 247
Imurex, 247
INH, 179
insulin, 70
Iod, 83
Iodolipol, 264
Iopamidol, 263
Iopamiron, 263
Ismipur, 246
Isoniazid, 179
Isotamine, 179

K

Kaopectate, 29
Keflex, 122
Keforal, 122
Kefurox, 124
Ketoconazol, 191
Klion, 218

L

Lamivudin, 227
Lamprene, 186
Laniazid, 179
Lariam, 211
Laxit, 21
Levaquin, 100
Levofloxacin, 100
Levonorgestrel, 42
Levo-T, 68
Levothroid, 68
Levoxyl, 68
Lincocin, 171
Lincogin, 171
Lincomycin hydroclorid, 171
Lipiodol, 264
Logen, 27
Lomonate, 27
Lomotil, 27
Lonox, 27
Loperacap, 29
Loperamid hydroclorid, 29
Lorabid, 126
Loracarbef, 126
Losec, 17
Lotrimin, 190
Lutein, 37

M

Magnesi sulfat, 25
Matulanar, 240
Mazipredon, 55
Mebendazol, 202
Medrol, 56
Medroxyprogesteron acetat, 40

Mefloquin, 211

Mephaquin, 211
Meprodon, 56
Meractinomycin, 249
Mercalleukin, 246
6-Merptopurin, 246
Metandren, 45
Metformin, 76
Methotrexat, 244
Methylprednisolon, 56
Methyltestosteron, 45
Metotressato, 244
Metrexan, 244
Metrizamid, 262
Metro, 218
Metronidazol, 218
Mexate, 244
Milophen, 36
Minocin, 156
Minocyclin hydroclorid, 156
Minomycin, 156
MP, 246
MTX, 244
Muđi docusat, 23
Muđi phosphat, 237
Myambutol, 182
Mycelex, 190
Mycifradin, 144
Myclo, 190
Mycostatin, 196
Mykinac, 196

N

Nadostine, 196
Naftifin hydroclorid, 194
Naftin, 194
Natri levothyroxin, 68

Natulan, 240
 Nebcin, 143
 Negram, 96
 Nelidic, 96
 Neomin, 145
 Neomycin, 144
 Neomycin sulfat, 145
 Netillin, 147
 Netilmicin sulfat, 147
 Netromycin, 147
 Nevimycin, 158
 Nhôm hydroxyd gel, 10
 Nước oxy già, 81
 Niclocide, 204
 Niclosamid, 204
 Nilstat, 196
 Niopam, 263
 Nivaquin, 208
 Nivemycin, 145
 Nizoral, 191
 Norethindron acetat, 40
 Norethisteron acetat, 40
 Norplant, 42
 Novo-AZT, 224
 Novo-glyburid, 73
 Novo-Metformin, 76
 Novonidazol, 218
 Nu-Ranit, 13
 Nydrazid, 179
 Nystatin, 196
 Nystex, 196

O

Oflocet, 99
 Ofloxacin, 99
 Ofloxacin và
 levofloxacin, 99
 Omeprazol, 17

Oncomercapto purina, 246
 Oncovin, 254
 Oroken, 130
 ORS (oral rehydration
 salts), 26
 Oseltamivir, 237
 Oxytocin, 67

P

Paclitaxel, 255
 Pancreatin, 31
 Pantoloc, 18
 Pantoprazol, 18
 Paromomycin sulfat, 145
 Penciclovir, 234
 Penicillin, 110
 Penicillin G benzathin,
 110
 Penicillin G kali (natri),
 108
 Pepcid, 14
 Pepto-Bismol, 19
 Peptol, 12
 Permapen, 110
 Phenoxymethyl
 penicillin, 110
 Phthoruracilum, 248
 Pirimecidan, 216
 Pitocin, 67
 Platinol, 242
 PMS Isoniazid, 179
 PMS-Pyrazinamide, 181
 Polycillin, 113
 Polymyxin B sulfat, 173
 Praziquantel, 206
 Precose, 78
 Prednisol, 54
 Prednisolon, 54
 Prilosec, 17

Primachin phosphate, 214
 Primaquin phosphat, 214
 Primaquine, 214
 Primaquinin Diphosphate,
 214
 Procarbazin hydroclorid,
 240
 Progesteron, 37
 Progynon, 34
 Progynon-depot, 33
 Propylthiouracil, 69
 Propyl-Thiracyl, 69
 Protonix, 18
 Protostat, 218
 Purinethol, 246
 Pyquiton, 206
 Pyrantel pamoat, 203
 Pyrazinamid, 181
 Pyrimin, 90
 Pyrimethamin, 216

Q

Quinin, 210

R

Ranitidin hydroclorid, 13
 Remantadin, 236
 Resochin, 208
 Retcin, 165
 Retrovir, 224
 Ribavirin, 228
 Rifampicin, 183
 Rifampicin, 175
 Rifampin, 175
 Rimantadin hydroclorid,
 236
 Rimifon, 179
 Rocephin, 131

Roflual, 236
Rosiglitazon maleat, 78
Rovamycin, 169
Roxithromycin, 168
Roxythromycin, 168

S

Serophen, 36
Smoother, 62
Spectinomycin
hydrochlorid, 146
Spiramycin, 169
Streptocidan, 140
Streptomycin, 183
Streptomycin sulfat, 140
Sucralfat, 19
Sulcrate, 19
Sulfacetamid natri, 89
Sulfacylum, 89
Sulfadiazin, 90
Sulfadoxin, 92
Sulfamethoxazol, 91
Sultrim, 93
Suprax, 130
Synadin, 235
Synalar, 62
Synthroid, 68
Syntocinon, 67

T

3TC, 227

T4, 68
Tagamet, 12
Tamiflu, 237
Tebrazid, 181
Testolin, 43
Testoral, 45
Testosteron propionat, 43
Tetracyclin hydrochlorid,
153
TFT, 230
Theralax, 21
Thiamphenicol, 161
Thioprin, 247
Thyroxin, 68
Tindurin, 216
Tobramycin, 143
Togamycin, 146
Totapen, 113
Trecator, 183
Tribavirin, 228
Trifluorothymidinum,
230
Trifluridin, 230
Triherpine, 230
Trimazon, 93
Trobicin, 146

U

Ultrapen, 113

V

Vanceril, 60

V-cillin, 110
Vegacillin, 110
Velban, 253
Vermoran, 202
Vermox, 202
Vibramycin hydrochlorid,
155
Vinblastin sulfat, 253
Vincal leukoblastin sulfat,
253
Vincal leukocristin sulfat,
254
Vincristin sulfat, 254
Virazol, 228
Virofral, 235
Virophtha, 230
Viroptic, 230

Y

Yomesan, 204

Z

Zalcitabin, 226
Zantac, 13
Zeffix, 227
Zentel, 201
Zidovudin (AZT), 224
Zinacef, 124
Zovirax, 231

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÓA DƯỢC

Tập 2

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập:

DS. VŨ PHƯƠNG THẢO

Sửa bản in:

TRUNG TẤN

Trình bày bìa:

CHU HÙNG

Kỹ thuật vi tính:

NGUYỄN TRẦN SAN

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.

Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 22 - 2007/CXB/95 - 151/YH

In xong và nộp lưu chiểu quý III năm 2007.

