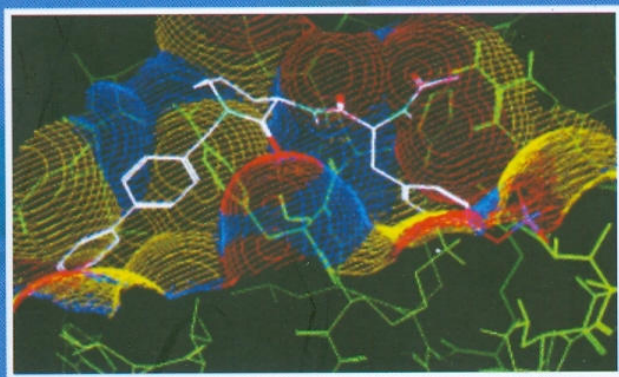


DH2.27

HÓA DƯỢC

Tập 1

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BỘ Y TẾ

HÓA DƯỢC

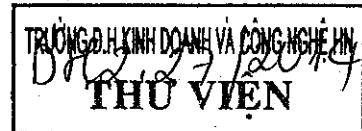
TẬP 1

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

Mã số: Đ.20. Z.03

Chủ biên: PGS. TS. TRẦN ĐỨC HẬU

(Tái bản lần thứ nhất có sửa chữa và bổ sung)



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÓA DƯỢC

Tập 1

Chịu trách nhiệm xuất bản

**TỔNG GIÁM ĐỐC
CHU HÙNG CƯỜNG**

Biên tập viên:

BS. NGUYỄN TIẾN DŨNG

Sửa bản in:

NGUYỄN TIẾN DŨNG

Trình bày bìa:

NGUYỆT THU

Kt vi tính:

BÙI HUỆ CHI

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27 cm tại Công ty in Y học. Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 12 - 2014/CXB/197-192/YH. Số xuất bản: 12/QĐ-YH ngày 10/01/2014. In xong và nộp lưu chiểu quý I năm 2014.

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN:

Cục Khoa học công nghệ & Đào tạo, Bộ Y tế

CHỦ BIÊN:

PGS. TS. Trần Đức Hậu

NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN:

PGS. TS. Trần Đức Hậu

DS. Nguyễn Đình Hiến

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 (Cục Khoa học công nghệ 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 1* 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 1* 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 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 tái bản này chúng tôi đã nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả và đã chỉnh sửa, bổ sung, cập nhật cho cuốn sách hoàn thiện hơn.

CỤC KHOA HỌC CÔNG NGHỆ 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 khảo sát 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 dược, 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 gây mê và thuốc gây tê	9
	<i>DS. Nguyễn Đình Hiến</i>
Chương 2. Thuốc an thần và gây ngủ	26
	<i>DS. Nguyễn Đình Hiến</i>
Chương 3. Thuốc điều trị rối loạn tâm thần	40
	<i>DS. Nguyễn Đình Hiến</i>
Chương 4. Thuốc chống động kinh	61
	PGS. TS. Thái Duy Thìn
Chương 5. Thuốc điều trị bệnh Parkinson	73
	PGS. TS. Thái Duy Thìn
Chương 6. Thuốc giảm đau và thuốc giảm đau hạ sốt, chống viêm	79
	PGS. TS. Thái Duy Thìn
Chương 7. Thuốc gây nôn và chống nôn	115
	PGS. TS. Thái Duy Thìn
Chương 8. Thuốc trị ho và thuốc long đờm	121
	PGS. TS. Thái Duy Thìn
Chương 9. Thuốc kích thích thần kinh trung ương	127
	PGS. TS. Thái Duy Thìn
Chương 10. Thuốc tác dụng lên thần kinh giao cảm và phó giao cảm	139
	PGS. TS. Thái Duy Thìn
Chương 11. Thuốc tim mạch	172
	<i>DS. Nguyễn Đình Hiến</i>
Chương 12. Thuốc lợi tiểu	207
	<i>PGS. TS. Trần Đức Hậu</i>
Chương 13. Vitamin và một số chất dinh dưỡng	224
	<i>PGS. TS. Trần Đức Hậu</i>
Chương 14. Thuốc kháng histamin H ₁ và thuốc ức chế giải phóng histamin	270
	<i>DS. Nguyễn Văn Thục</i>

THUỐC GÂY MÊ VÀ THUỐC GÂY TÊ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được mục đích dùng thuốc gây tê và gây mê, các đường đưa thuốc mê và thuốc tê vào cơ thể. Các tiêu chí đánh giá hiệu lực thuốc gây mê.
2. Trình bày được cấu trúc, tác dụng và tác dụng không mong muốn chung của các nhóm thuốc gây mê và gây tê. Phương pháp điều chế một số thuốc điển hình.
3. Trình bày được công thức, tính chất, định tính, định lượng (nếu có), công dụng và bảo quản một số thuốc: Halothan, nitrogen monoxid, thiopental natri, ketamin hydroclorid, lidocain hydroclorid, procain hydroclorid, ethyl clorid.

1. THUỐC GÂY MÊ

Thuốc mê gồm các chất có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, làm mất cảm giác đau; được dùng cho gây mê phẫu thuật. Các thuốc gây mê được chia làm hai nhóm, theo đường đưa thuốc vào cơ thể:

- Thuốc gây mê đường hô hấp.
- Thuốc gây mê đường tiêm và các đường khác.

1.1. Thuốc gây mê đường hô hấp

Gồm các chất lỏng dễ bay hơi và khí hóa lỏng (Bảng 1.1).

Thuốc mê lỏng:

Thuốc mê cấu trúc ether hoặc hydrocarbon gắn halogen: ether, cloroform, enfluran, isofluran, methoxyfluran, halothan... Các chất này có đủ hiệu lực gây mê độc lập nên gọi là các thuốc mê 100%. Ether và cloroform là các thuốc mê đã được sử dụng nhiều trước đây; tuy nhiên do có nhược điểm: ether gây cháy nổ, cloroform độc với gan nên hiện nay ít được sử dụng. Các thuốc mê gắn flo đạt được nhiều tiêu chí thuốc mê lý tưởng, an toàn hơn, nên có xu hướng được ưu tiên lựa chọn tuy giá thành cao. Trong các thuốc mê này, chất nào có tỷ lệ giải phóng ion F^- (độc với thận) thấp hơn là thuốc mê tốt hơn.



Thuốc mê khí hóa lỏng:

Hiện nay chỉ dùng N_2O là một khí gây mê hiệu lực < 100%.

Các chỉ tiêu đánh giá thuốc gây mê đường hô hấp:

1. Áp suất hơi (Vp): Đơn vị tính "torr" ($1 \text{ torr} = 1/760 \text{ atm}$ ở 20°C). Chỉ tiêu này đánh giá khả năng bay hơi của thuốc mê lỏng.

2. Hệ số phân bố máu/khí (b/g): Biểu thị trạng thái cân bằng phân bố thuốc mê trong máu động mạch phổi và thuốc mê ở phế nang. Lượng thuốc mê hòa vào máu đủ gây mê càng thấp càng thuận lợi cho phục hồi sau phẫu thuật.

3. MAC (minimal alveolar concentration): Nồng độ thuốc mê (%) thấp nhất ở phế nang đủ làm mất phản xạ vận động ở 50% số cá thể chịu kích thích đau hoặc rạch phẫu thuật. Trị số này càng nhỏ thì hiệu lực thuốc mê càng cao.

Bảng 1.1. Các thuốc gây mê đường hô hấp

Tên thuốc mê	Công thức	Đặc điểm
Halothan	$CHBrCl-CF_3$ <i>2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoro-ethan</i>	Chất lỏng bay hơi, không cháy.
Enfluran	$CHF_2-O-CF_2-CHFCl$ <i>2-cloro-1,1,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether</i>	Chất lỏng bay hơi, không cháy.
Isofluran	$CHF_2-O-CHCl-CF_3$ <i>1-cloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether</i>	Chất lỏng bay hơi, không cháy.
Methoxyfluran	$CHCl_2-CF_2-O-CH_3$ <i>2,2-dicloro-1,1-difluoro-1-methoxy ethan</i>	Chất lỏng bay hơi; tỷ lệ giải phóng F^- cao, không cháy.
Desfluran	$CF_3-CHF-O-CHF_2$ <i>(±) 2-(difluoromethoxy)-1,1,1,2-tetrafluoromethan</i>	Chất lỏng bay hơi, không cháy
Nitrogen monoxyd	N_2O <i>Dinitrogen monoxyd</i>	Khí hoá lỏng Khó cháy nổ Hiệu lực < 100%
Secofluran	$CH_2F-O-CH(CF_3)_2$ <i>1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(fluoromethoxy)propan</i>	Chất lỏng bay hơi, vị ngọt, không cháy

Thuốc mê lý tưởng:

Là thuốc mê có đủ các tiêu chí sau:

- Khởi mê nhanh, nhẹ nhàng; hồi phục nhanh.
- Dễ điều chỉnh liều lượng.



- Tác dụng giãn cơ vận động, giảm đau.
- Không ảnh hưởng đến tuần hoàn, hô hấp.
- Không độc và không có tác dụng không mong muốn.
- Không có nguy cơ gây cháy, nổ; giá thành thấp.

Thực tế chưa có thuốc mê nào có đầy đủ các tiêu chí trên. Trong thực hành gây mê thường phối hợp nhiều loại thuốc mê; bổ trợ thêm thuốc tiền mê.

1.2. Thuốc gây mê đường tiêm

Thuốc mê loại này rất được chú ý phát triển vì thuận lợi trong công nghệ chế tạo, dụng cụ gây mê đơn giản; khi sử dụng không gây ô nhiễm khí quyển. Tuy nhiên, cho đến nay mới chỉ có được các thuốc mê với thời hạn tác dụng ngắn, ví dụ thiopental natri kéo dài tác dụng 15 phút.

Theo cấu trúc chia làm hai nhóm:

- Thuốc mê barbiturat: Thiopental natri, thiamylal natri, methohexital natri.
- Thuốc mê cấu trúc khác (không barbiturat): Ketamin, etomidat, propofol.

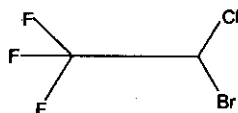
HALOTHAN

Biệt dược: Fluothane

Công thức: (Bảng 1.1)



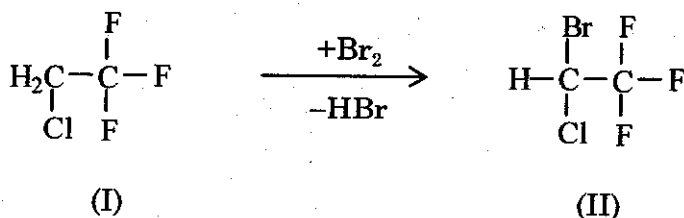
ptl : 197,38



(2) Tên khoa học: 2-Bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroethan

Điều chế:

Brom hoá 2-cloro-1,1,1-trifluoroethan (I); cất phân đoạn ở 50°C thu được halothan (II) tinh khiết:



Tính chất:

Chất lỏng nặng, linh động, không màu, mùi đặc trưng (gần giống mùi cloroform), vị ngọt nóng; hơi halothan không cháy. Không trộn lẫn với nước; trộn lẫn với nhiều dung môi hữu cơ. Tỷ trọng ở 20°C: 1,872-1,877; cất được ở 50°C.

Định tính:

- Nhận thức cảm quan; xác định tỷ trọng, nhiệt độ sôi.
- Phổ IR: chất thử phù hợp với phổ IR của halothan chuẩn.

Thử tinh khiết: Chế phẩm không cho phản ứng của clo và brom

Công dụng:

Vp: 235 torr; b/g: 2,3; MAC: 0,77%.

Thuốc mê đường hô hấp, khởi mê nhanh và nhẹ nhàng.

Thường phối hợp với nitrogen monoxyd và oxy; tỷ lệ halothan trong hỗn hợp gây mê 1-4%.

Tác dụng không mong muốn: Liều cao gây giãn tử cung, có thể gây chảy máu.

Dạng bào chế: Lọ thủy tinh đựng 125 hoặc 250 ml; nút rất kín.

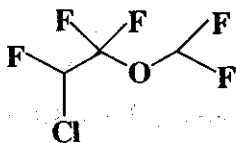
Bảo quản:

- Không dùng bình kim loại đựng halothan vì bị ăn mòn.
- Để ở nhiệt độ không quá 25°C, tránh ánh sáng.

ENFLURAN

Biệt dược: Efrane; Alyrane.

Công thức:



Tên khoa học: 2-chloro-1-(difluoromethoxy)-1,1,2-trifluoro-ethan

Tính chất:

- Chất lỏng trong suốt, không màu, dễ bay hơi, mùi dễ chịu; hơi không cháy. Hầu như không trộn lẫn với nước; trộn lẫn trong nhiều dung môi hữu cơ.
- Tỷ trọng ở 25°C: 1,516-1,519; nhiệt độ sôi 56,6°C.

Công dụng:

Vp: 175 torr; b/g: 1,90; MAC: 1,68%

Thuốc gây mê khởi mê nhanh, nhẹ nhàng; tác dụng giãn cơ trung bình. Mức độ giải phóng F⁻ trong cơ thể thấp.

Chỉ định:

Phối hợp với nitrogen monoxyd và oxy; tỷ lệ enfluran 2-4,5% trong hỗn hợp gây mê.

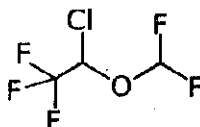
Dạng bào chế: Lọ 125 và 250 ml, nút rất kín.

Bảo quản: Để nơi mát; tránh ánh sáng.

ISOFLURAN

Biệt dược: Forane; Forene.

Công thức:



$C_3H_2ClF_5O$

Ptl: 184,49

Tên khoa học: 2-chloro-2-(difluoromethoxy)-1,1,1-trifluoro-ethan

Là đồng phân của enfluran (Bảng 1.1).

Tính chất:

Chất lỏng dễ bay hơi, mùi cay khó chịu; không cháy. Không hoà lẫn với nước; hoà lẫn trong hầu hết các dung môi hữu cơ và dầu.

Công dụng:

Vp: 240 torr; b/g: 1,46; MAC: 1,2%

Thuốc gây mê hiệu lực cao, khởi mê nhanh; tác dụng giãn cơ (nếu dùng liều cao có thể không cần dùng kèm thuốc giãn cơ); giãn phế quản.

Chỉ định:

Phối hợp với nitrogen monoxyd và oxy trong hỗn hợp gây mê; tỷ lệ isofluran 1-3%.

Dạng bào chế: Lọ đựng 100, 250ml, nút rất kín.

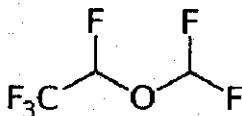
Tác dụng không mong muốn: Thuốc có mùi cay kích ứng (gây ho).

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp, tránh ánh sáng.

DESFLURAN

Biệt dược: Suprane

Công thức:



$C_3H_2F_6O$

Ptl: 168,04



Tính chất:

Dưới 22,8°C, desfluran là chất lỏng bay hơi, không màu, không cháy. Khi bảo quản ở điều kiện ánh sáng trong nhà, desfluran bền vững. Khi tiếp xúc lâu với soda sẽ tạo fluorofom (CHF₃). Desfluran không ăn mòn thép không gỉ, nhôm, đồng.

Công dụng:

Vp: 672 torr ở 20°C; b/g: 0,42; MAC: 6%

Là thuốc gây mê theo đường hô hấp.

Chỉ định gây mê cũng như duy trì mê đối với bệnh nhân là người lớn phẫu thuật trong cũng như ngoài bệnh viện.

Chú ý không dùng gây mê cho trẻ em vì dễ gây tác dụng phụ đường hô hấp trên.

Dạng bào chế: Lọ 240 ml.

NITROGEN MONOXYD

Tên khác: Nitrogenoxyd; Khí cười; Nitơ protoxyd

Công thức: N₂O ptl : 44,01

Tên khoa học: Dinitrogen monoxyd

Điều chế:

Đun ở nhiệt độ 170°C, amoni nitrat bị phân hủy cho N₂O và nước.



Nếu đun ở nhiệt độ cao hơn sản phẩm phân hủy sẽ còn là NH₃, NO₂, N₂.

Chế phẩm dược dụng: Chất lỏng nén dưới áp suất cao và đựng trong bình chịu áp lực. Hàm lượng N₂O ít nhất 98,0% (v/v).

Tính chất:

Khí không màu, không mùi; 1 lít khí ở nhiệt độ 0°C, áp suất 760 mmHg nặng khoảng 1,97 g. Hơi N₂O không cháy, nhưng khi trộn lẫn với chất dễ cháy thì làm tăng khả năng cháy. Hòa tan được vào nước.

Định tính:

- Đặt mẫu than hồng vào luồng khí nitơ protoxyd, mẫu than sẽ bùng cháy.
- Lắc khí N₂O với dung dịch kiềm pyrogalon: không có màu nâu.

Công dụng: b/g: 0,47; MAC: 1,01%

Nitrogen monoxyd được phát hiện từ năm 1776, lần đầu tiên dùng gây mê năm 1840. Thuốc mê < 100% (dùng độc lập không đủ hiệu lực đưa người bệnh vào cơn mê). Vì hiệu lực thấp, nitrogen monoxyd chỉ được dùng làm khí mang, cùng với thuốc mê 100% và oxy thành hỗn hợp gây mê hiệu quả và an toàn. Để tránh thiếu oxy, tỷ lệ N₂O trong hỗn hợp chỉ ở mức dưới 65%.



Tác dụng không mong muốn:

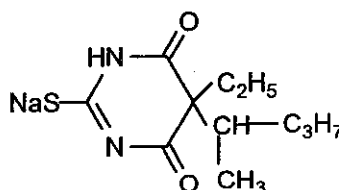
Khi người hít N_2O , một số bệnh nhân cười ngặt nghẽo giống như hội chứng hysteri, vì vậy còn có tên là “khí cười”.

Bảo quản: Để bình N_2O hoá lỏng ở nhiệt độ thấp, thận trọng khi vận chuyển.

THIOPENTAL NATRI

Biệt dược: Pentothal; Trapanal.

Công thức:



ptl : 264,32

Tên khoa học: Muối natri của 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-2-thioxo-1H, 5H-pyrimidin-4,6-dion

Điều chế:

Theo nguyên tắc điều chế dẫn chất acid thiobarbituric (xem Chương 2-Thuốc an thần và gây ngủ).

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng ánh vàng nhạt, hút ẩm, mùi hơi khó chịu. Rất tan trong nước, nhưng dung dịch dễ bị kết tủa lại; tan trong ethanol.

Định tính:

- Phản ứng đặc trưng của barbiturat (xem phần thuốc ngủ barbiturat).
- Ion Na^+ : Đốt trên dây Pt cho ngọn lửa màu vàng.
- Kết tủa acid 5-ethyl-5-methylbutyl-thio-2 barbituric bằng HCl, lọc thu cặn, rửa sạch, sấy khô: nhiệt độ nóng chảy của cặn khoảng 163-165°C.
- Sắc ký lớp mỏng hoặc phổ IR, so với thiopental natri chuẩn.

Định lượng:

- Hàm lượng Na^+ : 10,2-11,2%
Chuẩn độ bằng HCl 0,1M; chỉ thị đỏ methyl.
- Acid 5-ethyl 5-methylbutyl thio-2 barbituric: 84,0-87,0%.

Kết tủa dạng acid bằng dung dịch H_2SO_4 , chiết bằng cloroform, bay hơi thu cặn; chuẩn độ bằng lithi methoxyd 0,1 M trong dung môi DMF.



Công dụng: Thuốc gây mê đường tiêm; tác dụng nhanh, nhưng duy trì mê ngắn.

Chỉ định:

Tiêm tĩnh mạch gây mê cho các cuộc phẫu thuật ngắn hoặc phối hợp với các thuốc mê khác cho phẫu thuật kéo dài.

Liều dùng: Theo chỉ định của bác sỹ gây mê.

Dạng bào chế:

Lọ bột 0,5 và 1,0 g; kèm ống nước pha tiêm. Chỉ pha trước khi dùng; không tiêm khi dung dịch đã bị đục.

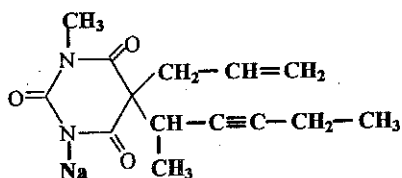
Tác dụng không mong muốn: Co thắt phế quản, không dùng cho người hen.

Bảo quản: Tránh ánh sáng và ẩm.

METHOHEXITAL NATRI

Biệt dược: Brevital; Brietal

Công thức:



$C_{14}H_{17}N_2NaO_3$

ptl: 284,29

Tên khoa học: 5-allyl-1-methyl-5-(1-methyl-2-pentynyl) barbiturat natri

Tính chất:

Bột màu trắng, hút ẩm, không mùi. Rất tan trong nước; tan trong ethanol; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Công dụng: Thuốc barbiturat gây mê đường tiêm; duy trì mê thời hạn ngắn.

Chỉ định: Gây mê cho các ca phẫu thuật ngắn.

Liều dùng: Theo bác sỹ gây mê.

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm, chỉ pha trước khi dùng.

Thành phần:

Methohexital	0,5 g	2,5 g	5 g
Natri carbonat khan	30 mg	150 mg	300 mg

Tác dụng không mong muốn: Tương tự thiopental natri.

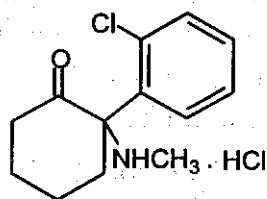
Bảo quản: Tránh ánh sáng.



KETAMIN HYDROCLORID

Biệt dược: Ketalar; Ketalin.

Công thức:



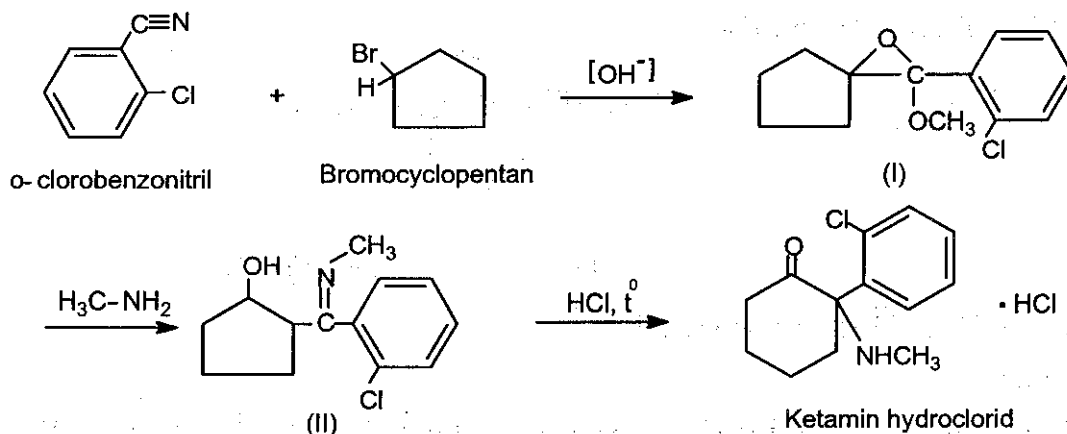
$C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$

ptl : 274,19

Tên khoa học: 2-(o-clorophenyl)- 2-(methylamino) cyclohexanon hydroclorid

Điều chế:

Cho o-clorobenzonitril phản ứng với bromocyclopentan trong môi trường kiềm mạnh, tạo hợp chất epoxyd (I); cho (I) phản ứng với methylamin tạo hợp chất imin (II). Đun với HCl, (II) sắp xếp lại cấu trúc thành ketamin hydroclorid:



263°C với sự phân hủy. Dễ tan trong nước và methanol, tan trong ethanol.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở 262-263°C với sự phân hủy. Dễ tan trong nước và methanol, tan trong ethanol.

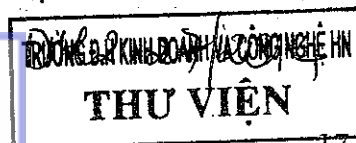
Định tính:

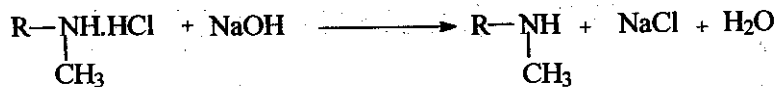
- Phổ IR hoặc sắc ký lớp mỏng, so với ketamin hydroclorid chuẩn.
- Dung dịch cho phản ứng đặc trưng của ion Cl^- .

Định lượng:

Phương pháp acid-base: Chuẩn độ acid hydrochloric kết hợp bằng dung dịch NaOH 0,1 M, trong môi trường methanol, chỉ thị đo điện thế:

HDT₁-T₂





Công dụng:

Thuốc gây mê đường tiêm; phát huy tác dụng nhanh, kèm giảm đau. Thời hạn tác dụng 10-25 phút, tùy theo tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp.

Chỉ định: Gây mê cho các trường hợp phẫu thuật ngắn.

Liều dùng: Dưới đây chỉ là liều tham khảo:

Người lớn, tiêm tĩnh mạch 2 mg/kg cho phẫu thuật 5-10 phút; tiêm bắp 10 mg/kg cho phẫu thuật 12-25 phút.

Dạng bào chế: Lọ 20 ml chứa 10 mg/ml; lọ 10 ml chứa 50 mg/ml; lọ 5 ml chứa 100 mg/ml

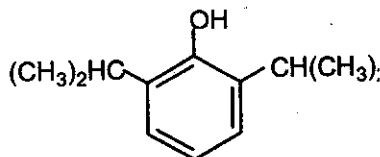
Tác dụng không mong muốn: Gây tăng áp lực dịch não tủy và thủy tinh thể.

Bảo quản: Trong bao bì kín, tránh ánh sáng; thuốc độc bảng B.

PROPOFOL

Biệt dược: Diprivan; Disoprofol.

Công thức:



$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$

ptl : 178,27

Tên khoa học: 2,6-di-isopropylphenol

Tính chất:

Chất lỏng trong không màu, kết tinh ở nhiệt độ < 19°C. Dễ tan trong ethanol và dầu thực vật; rất khó tan trong nước.

Công dụng: Thuốc gây mê đường tiêm, phát huy tác dụng nhanh; không giảm đau.

Chỉ định: Gây mê cho phẫu thuật kéo dài dưới 1 giờ.

Liều dùng (tham khảo): Người lớn, tiêm tĩnh mạch 2,0-2,5 mg/kg.

Dạng bào chế:

Lọ hoặc ống chứa nhũ dịch tiêm, nồng độ 10mg/ml.

Tác dụng không mong muốn: Giãn mạch, hạ huyết áp, đau đầu, buồn nôn.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.



2. THUỐC GÂY TÊ

Thuốc tê tác dụng phong bế dẫn truyền thần kinh ngoại vi, làm mất cảm giác tạm thời ở một phần cơ thể, phục vụ cho các ca phẫu thuật nhỏ, khu trú như: nhổ răng, phẫu thuật chi, chích nốt, đau do chấn thương ...

Theo cấu tạo hóa học, thuốc tê được chia làm 2 nhóm:

2.1. Các amino ester: Là ester của acid benzoic đã bị thế vào nhân

- Dẫn chất acid para aminobenzoic: Procain, tetracain, cloprocain
- Dẫn chất acid aminobenzoic khác: Primacain, parethoxycain

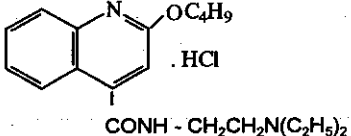
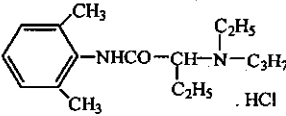
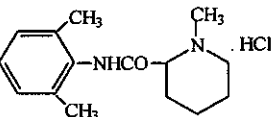
2.2. Các amino amid: Thường là amid của anilin đã gắn nhóm thế vào nhân như lidocain, etidocain, mepivacain, prilocain, lidocain, mepivacain, prilocain... (Bảng 1.2).

- + Các thuốc gây tê đều có các nhóm amin nên có tính base.
- + Để tăng thời hạn gây tê thường tiêm kèm thuốc co mạch như adrenalin. Tuy nhiên, không dùng thuốc co mạch khi gây tê tuỷ sống và các đầu chi để tránh nguy cơ hoại tử các tổ chức này do thiếu máu cục bộ.

Tác dụng không mong muốn:

- + Mẫn cảm thuốc: Nổi mề đay, khó thở do co thắt phế quản... Các thuốc cấu trúc ester thường xuyên gây dị ứng hơn thuốc cấu trúc amid.
- + Thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, suy hô hấp; giảm nhịp tim, hạ huyết áp.

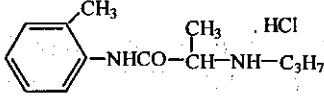
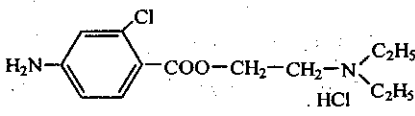
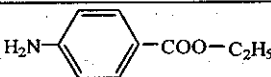
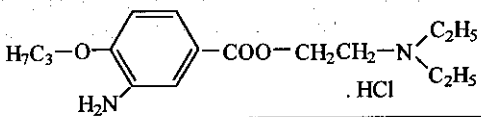
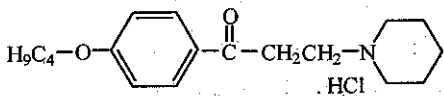
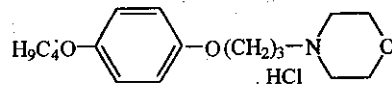
Bảng 1.2. Một số thuốc gây tê và đường dùng

Tên thuốc	Công thức	Công dụng
* Thuốc cấu trúc amid		
Dibucain hydroclorid		Gây tê tiêm, bề mặt N(C ₂ H ₅) ₂ .
Bupivacain . HCl	Xem trong bài	Gây tê tiêm
Etidocain hydroclorid		Gây tê tiêm
Lidocain hydroclorid	Xem trong bài	Gây tê tiêm và bề mặt
Mepivacain hydroclorid		Gây tê tiêm



THƯ VIỆN
HUBT

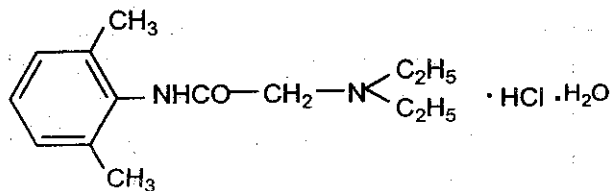
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Prilocain hydroclorid		Gây tê tiêm
* Thuốc cấu trúc ester		
Cloroprocain hydroclorid		Gây tê tiêm
Procain hydroclorid	Xem. trong bài	Gây tê tiêm
Tetracain hydroclorid	Xem trong bài	Gây tê tiêm, bề mặt
Benzocain		Gây tê bề mặt
Proparacain hydroclorid		Gây tê bề mặt, dùng trong nhãn khoa
* Thuốc cấu trúc khác		
Dyclonin hydroclorid		Gây tê bề mặt
Pramoxin hydroclorid		Gây tê bề mặt
Ethyl clorid (Kelen)	C_2H_5-Cl <i>monocloroethan</i>	Gây tê bề mặt da

LIDOCAIN HYDROCLORID

Tên khác: Lignocain hydroclorid, xylocain.

Công thức:



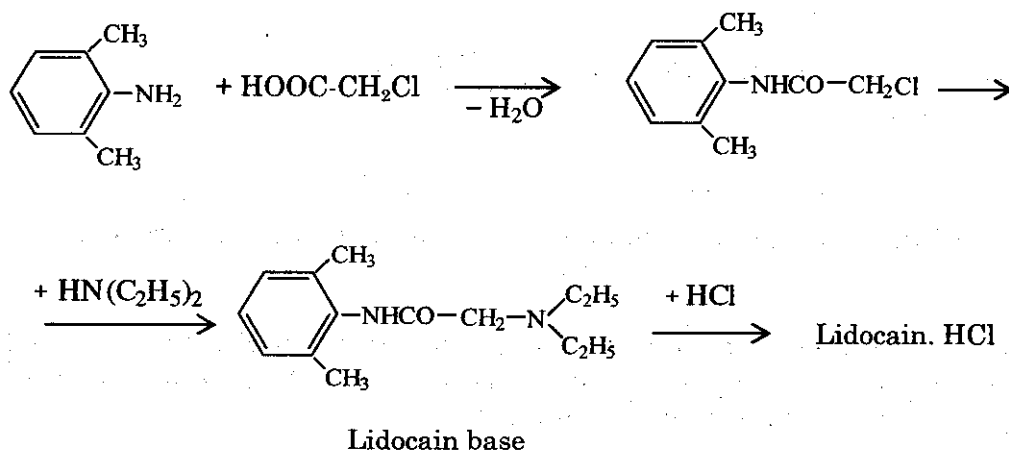
$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$

ptl : 234,30

Tên khoa học: 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid hydrochlorid

Điều chế:

Acetyl hoá 2,6-xylidin (I) bằng acid cloroacetic; ngưng tụ với diethylamin tạo lidocain base; kết tinh dạng muối hydroclorid với HCl trong ethanol.



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị đắng; biến màu chậm trong không khí, ánh sáng; nóng chảy ở khoảng 76°C. Rất dễ tan trong nước; tan trong ethanol, cloroform; hầu như không tan trong ether.

Định tính:

- Dung dịch nước cho phản ứng của ion Cl⁻.
- Phổ IR hoặc SKLM, so với lidocain hydroclorid chuẩn.

Định lượng: Bằng phương pháp acid-base, với các kỹ thuật sau:

- Trong dung môi acid acetic khan; HClO₄ 0,1M; chỉ thị đo điện thế.
- Phân HCl kết hợp, định lượng bằng dung dịch NaOH 0,1M; dung môi ethanol 96%; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng:

- Gây tê: Tác dụng nhanh, kéo dài khoảng 60-75 phút; nếu có kèm adrenalin tác dụng được đến 120 phút. Dạng base dùng gây tê bề mặt.

Liều dùng: Tiêm 0,25-0,35 g; nồng độ thuốc tiêm 0,5-1,5%.

Gây tê bề mặt dùng dạng bào chế nồng độ 2-5%.

- Chống loạn nhịp tim: Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chống loạn nhịp thất.

Liều dùng: Người lớn, truyền 50-100 mg, tốc độ 25-50 mg/phút.

Tác dụng không mong muốn: Hoa mắt, run cơ; có thể bị loạn thần.

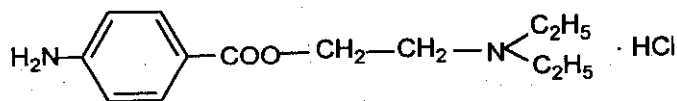
Bảo quản: Tránh ánh sáng.



PROCAIN HYDROCLORID

Tên khác: Novocain

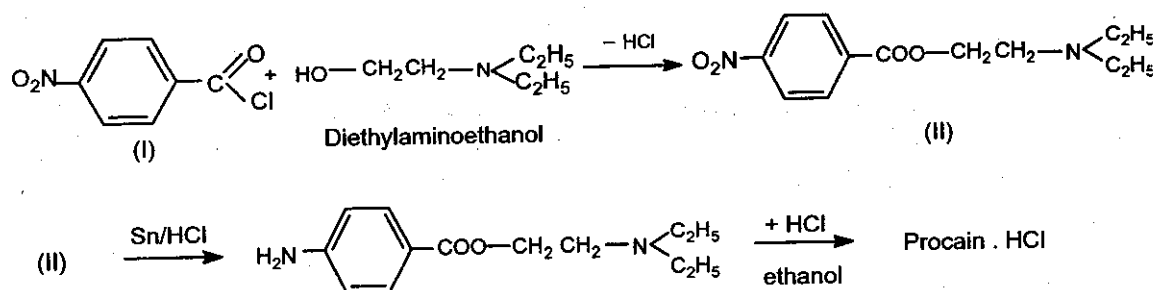
Công thức:



Tên khoa học: 2-(diethylamino)ethyl 4-aminobenzoat hydrochlorid.

Điều chế:

Ester hoá giữa acid 4-nitrobenzoyl clorid (I) với diethylaminoethanol tạo (II); khử hóa nitro của (II) thành amin (procain base); chuyển muối hydroclorid bằng kết tinh trong dung dịch HCl trong ethanol:

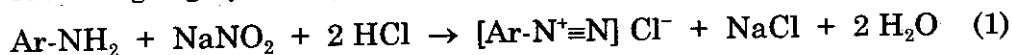


Tính chất:

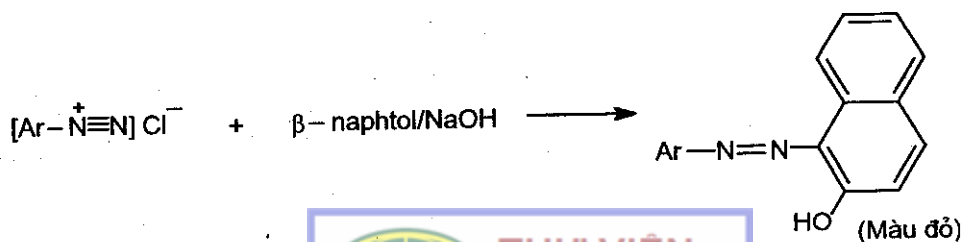
Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị đắng; biến màu chậm khi tiếp xúc lâu với ánh sáng, không khí; nhiệt độ chảy ở khoảng 157°C. Rất dễ tan trong nước (1g/1 ml), tan trong ethanol; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Định tính:

- Phản ứng đặc trưng nhóm amin thơm bậc I: Tạo muối diazoni với HNO_2 , sau đó ngưng tụ với một phenol tạo phẩm màu nitơ (màu đỏ):



Muối diazoni



- Dung dịch procain hydroclorid trong nước làm mất màu tím của kali permanganat (tính khử).
- Dung dịch procain hydroclorid cho kết tủa với các thuốc thử chung của alkaloid: màu vàng với acid picric, màu nâu với dung dịch iod v.v... (tính base).
- Cho phản ứng đặc trưng của ion Cl^- .
- Phổ IR hoặc SKLM, so với procain hydroclorid chuẩn.

Định lượng: Bằng phép đo nitrit.

Dựa vào phản ứng tạo muối diazoni của amin thơm bậc I, phản ứng (1); dung dịch chuẩn NaNO_2 0,1M; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng: Gây tê tiêm, thời hạn tác dụng 1 giờ.

Liều dùng: Tiêm 0,3-1,0 g/lần; tùy vùng và kỹ thuật gây tê.

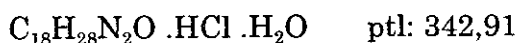
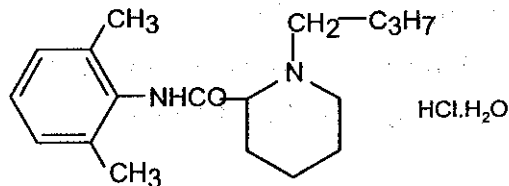
Dạng bào chế: Dung dịch tiêm 1-3%, có chất chống oxy hóa.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

BUPIVACAIN HYDROCLORID

Biệt dược: Bucain; Marcain

Công thức:

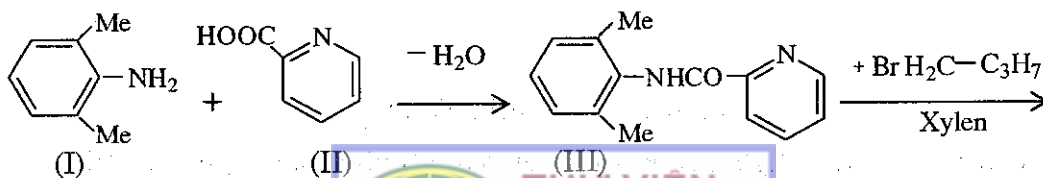


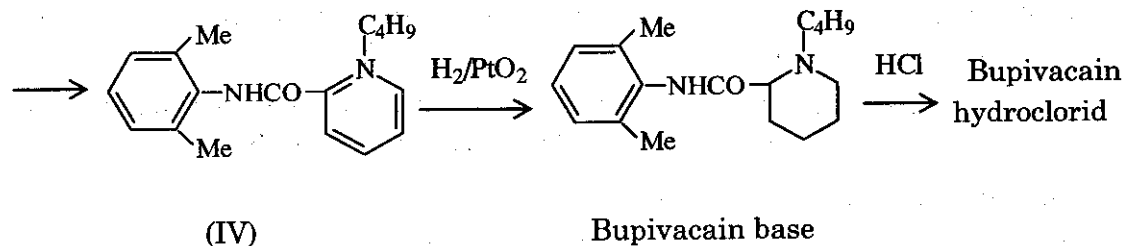
Tên khoa học: 1-Butyl-N-(2,6-dimethylphenyl)piperidine-2-carboxamid hydrochlorid monohydrat

Điều chế:

Ngưng tụ 2,6-xylidin (I) với acid piconilic (II), tạo 2,6-picolinoxylidid (III); cho (III) phản ứng với butylbromid trong xylene, được (IV).

Khử hóa nhân pyridin của (IV), cho bupivacain base. Kết tinh bupivacain hydroclorid trong dung dịch HCl:





Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng hoặc tinh thể không màu; nhiệt độ nóng chảy ở khoảng 254°C với sự phân hủy. Tan trong nước; dễ tan trong ethanol; khó tan trong ether.

Định tính:

- Dung dịch nước cho phản ứng của ion Cl⁻.
- Phổ IR và SKLM, so với bupivacain hydroclorid chuẩn.

Định lượng:

Phương pháp acid-base trong ethanol 96%; NaOH 0,1M; đo điện thế.

Công dụng: Thuốc gây tê tiêm; thời hạn tác dụng kéo dài.

Chỉ định: Gây tê bằng đường tiêm. Dung dịch 0,25-0,5%.

Tiêm liều đơn 150mg, có thể nhắc lại sau 2 giờ: 50mg

Tác dụng không mong muốn: Thuốc gây ngừng tim khi quá liều.

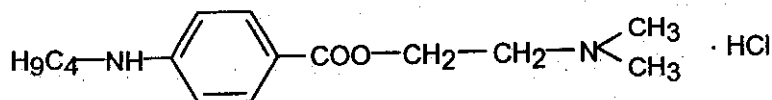
Chống chỉ định: Gây tê sản khoa, trẻ em dưới 12 tuổi.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

TETRACAIN HYDROCLORID

Tên khác: Amethocain hydroclorid.

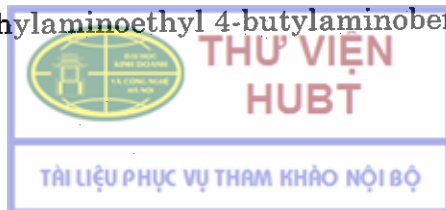
Công thức:



$C_{15}H_{24}N_2O_2$

ptl : 300,83

Tên khoa học: 2-dimethylaminoethyl 4-butylaminobenzoat hydroclorid



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị hơi đắng và tê lưỡi. Thường kết tinh ở hai dạng và nhiệt độ nóng chảy trong khoảng 134-147°C (hỗn hợp kết tinh).

Dễ tan trong nước; tan trong ethanol; khó tan trong các dung môi hữu cơ.

Định tính:

Bốc hơi tới khô hỗn hợp tetracain và HNO₃ đặc trên nồi cách thủy; hòa cạn vào aceton, thêm 1ml KOH 0,1M trong ethanol: xuất hiện màu tím.

Định lượng: Bằng các phương pháp tương tự lidocain hydroclorid.

Công dụng:

Thuốc gây tê tiêm; thích hợp dùng trong nhãn khoa và gây tê tủy sống cho phẫu thuật kéo dài 2-3 giờ.

Liều dùng:

- Nhỏ mắt gây tê: Dùng dung dịch 0,5%.
- Gây tê tủy sống: Tiêm 5-15 mg/lần; dung dịch 0,2-1%.

Tác dụng không mong muốn: Tương tự procain hydroclorid.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

THUỐC AN THẦN VÀ GÂY NGỦ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cách phân loại các thuốc an thần, gây ngủ theo cấu trúc. Tính chất hóa học, phương pháp định lượng chung của barbiturat và các dẫn chất benzodiazepin. Phương pháp điều chế một số chất điển hình.
2. Trình bày được công thức, tính chất, công dụng, chế độ bảo quản và quản lý của các thuốc: Phenobarbital, nitrazepam, diazepam, zolpidem tartrat, hydroxyzin.

Thuốc an thần, gây ngủ là thuốc dùng khắc phục chứng mất ngủ, bồn chồn, lo lắng, căng thẳng tạm thời hoặc mạn tính do rối loạn thần kinh trung ương.

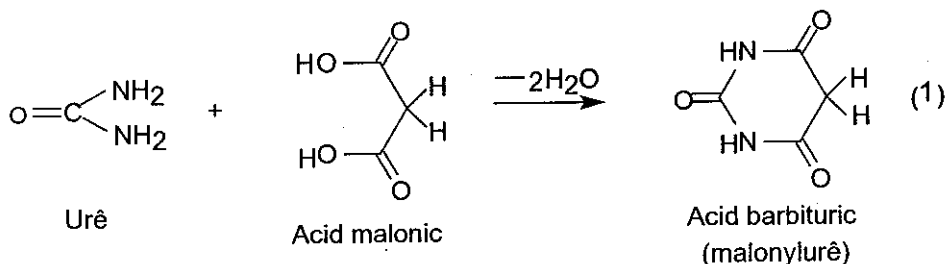
Theo cấu trúc, các thuốc an thần, gây ngủ được chia thành 3 nhóm:

- Dẫn chất acid barbituric (các barbiturat).
- Dẫn chất benzodiazepin.
- Thuốc cấu trúc khác.

1. DẪN CHẤT ACID BARBITURIC

Cấu trúc:

Là diureid đóng vòng giữa acid malonic và urê, theo phản ứng (1):

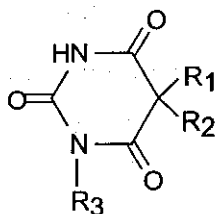


Malonylurê có các H ở các vị trí 1, 3 đứng xen kẽ giữa các nhóm carbonyl nên linh động, thay thế được bằng các ion kim loại Me^{+n} , tạo muối. Vì mang đầy đủ tính chất một acid nên malonylurê được gọi là *acid barbituric*.

Acid barbituric có tác dụng sinh học không đáng kể, chỉ các dẫn chất thế ở vị trí 5 (và cả ở vị trí 1) là có tác dụng ức chế thần kinh trung ương.

Một cấu trúc tương tự là acid thiobarbituric, tạo thành theo phản ứng (1), trong đó thay urê bằng thiourê (O của urê được thay bằng S). Các dẫn chất thế ở vị trí 5 của acid thiobarbituric có tác dụng ức chế thần kinh trung ương sâu hơn, được sử dụng làm thuốc mê đường tiêm (xem Chương 1).

Công thức chung:



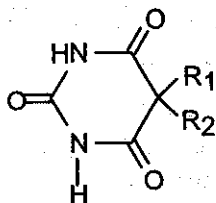
Bảng 2.1. Các dẫn chất acid barbituric

Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	Công dụng
Barbital	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	An thần, ngủ
Pentobarbital	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-C ₃ H ₇	-H	An thần, ngủ
Talbutal	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH(CH ₃)-C ₂ H ₅	-H	An thần, ngủ
Butobarbital	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-C ₂ H ₅	-H	An thần, ngủ
Phenobarbital	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	Gây ngủ Giãn cơ vân
Mephobarbital	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	-CH ₃	Gây ngủ, Giãn cơ vân
Metharbital	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	Gây ngủ Giãn cơ vân
Secobarbital	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH(CH ₃)-C ₃ H ₇	-H	An thần, ngủ Giãn cơ vân
Amobarbital	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ - CH(CH ₃) ₂	-H	Gây ngủ Giãn cơ vân
Butobarbital	-C ₂ H ₅	-C ₄ H ₉	-H	An thần, ngủ Giảm đau

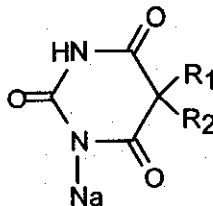
Dạng dược dụng:

Trong y học dùng hai dạng: acid (vị trí 1 và 3 còn H) và muối mononatri (vị trí 1 thay H bằng Na). Muối mononatri tan trong nước, dùng pha tiêm:





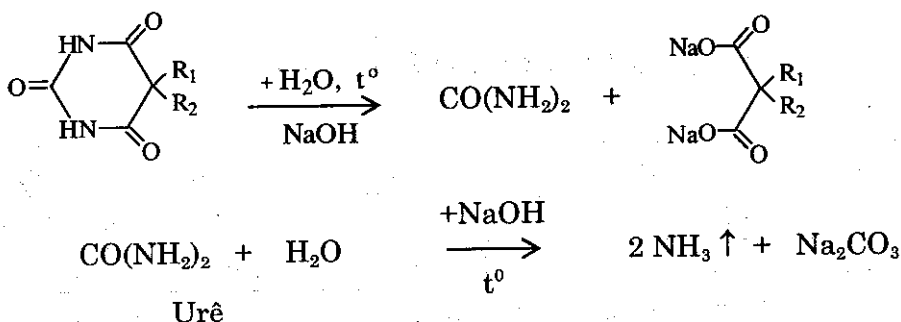
Dạng acid



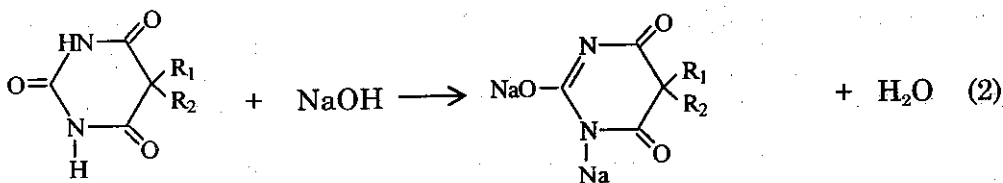
Dạng muối mononatri

Tính chất hoá học chung: Là hóa tính của nhóm chức imid

1. Khi đun nóng trong dung dịch kiềm đặc, vòng ureid bị thủy phân, giải phóng các thành phần urê và malonat; tiếp sau thủy phân urê thành NH_3 và nước:



2. Dạng acid tan trong NaOH tạo muối natri:



3. Muối dinatri cho kết tủa màu với các ion kim loại màu Me^{n+} , cho màu khác nhau, ví dụ: với Ag^+ cho tủa màu trắng; với Co^{++} cho kết tủa màu xanh tím... Phản ứng với cobalt là phản ứng đặc trưng của các barbiturat.

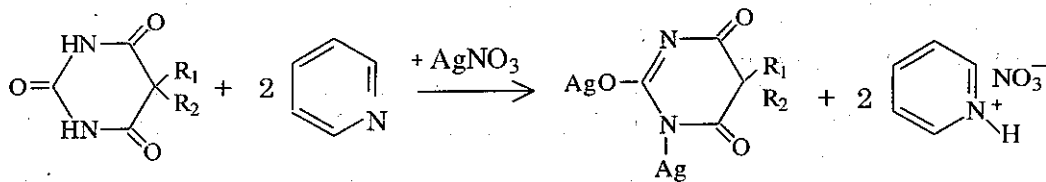
Các phương pháp định lượng:

Tất cả các chế phẩm dạng acid hoặc dạng muối mononatri đều còn H linh động nên định lượng bằng phương pháp acid-base, với các kỹ thuật:

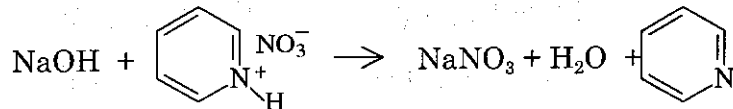
1. **Áp dụng cho dạng acid:** Bằng các kỹ thuật (a) và (b) dưới đây:

(a)- Dung môi có tính base là dimethylformamid (DMF): Trong dung môi này, các phân tử acid yếu phân ly gần 100%, trở thành acid mạnh; cho phép định lượng bằng NaOH 0,1M pha trong ethanol.

(b)- Trong dung môi pyridin, có tham gia của AgNO_3 quá thừa:



Chuẩn độ bằng NaOH 0,1M trong ethanol, chỉ thị thymolphthalein:



Đương lượng barbiturat $N = M/2$ (vì có 2 H linh động).

2. *Áp dụng cho dạng muối mononatri*: Dùng kỹ thuật (b) như đối với dạng acid. Đương lượng của chất định lượng $N = M$, vì chỉ còn 1 H linh động.

Tác dụng:

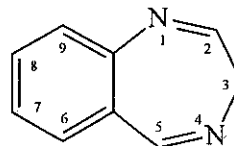
- An thần, gây ngủ: Barbitol, pentobarbital, talbutal, butobarbital, butabarbital.
- An thần, gây ngủ kèm giãn cơ vân: Phenobarbutal, mephobarbital, metharbital, secobarbital, amobarbital.

Độc tính:

Ngộ độc barbiturat xảy ra khi dùng quá liều điều trị, với các triệu chứng: ngủ li bì bất thường, suy giảm hô hấp và tuần hoàn. Trường hợp ngộ độc nặng không được cấp cứu kịp thời sẽ tử vong do liệt hô hấp.

2. DẪN CHẤT BENZODIAZEPIN

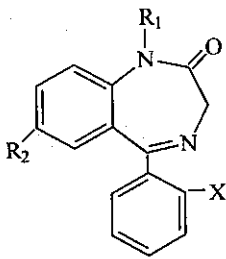
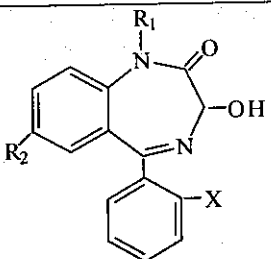
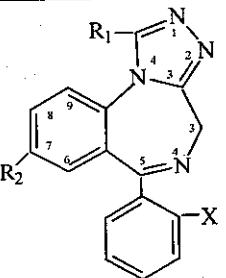
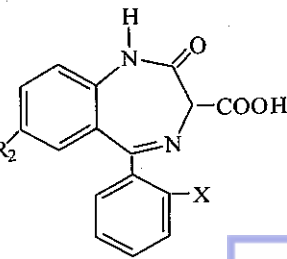
Cấu trúc: Là dẫn chất 1,4-benzodiazepin



Các phép thử định tính:

- Một số chất có phản ứng tạo màu, ví dụ: diazepam cho huỳnh quang màu xanh lục khi hoà tan vào H_2SO_4 đậm đặc; bromazepam tác dụng với phen sắt amoni cho màu tím.. Phản ứng của các nhóm thế: $-\text{NO}_2$, phenyl...
- Phổ IR hoặc sắc ký, so với chất chuẩn.
- Dẫn chất benzodiazepin hấp thụ UV, ví dụ nitrazepam: λ_{max} ở 280 nm; flurazepam: λ_{max} ở 240 và 284 nm...

Bảng 2.2. Cấu trúc khung và các thuốc tương ứng

Cấu trúc khung	Tên chất	R ₁	R ₂	X
2H-1,4-benzodiazepin-2-on				
	Diazepam (AT)	-Me	-Cl	-H
	Prazepam (AT)	-H	-Cl	-H
	Halazepam (AT)	-Et	-Cl	-H
	Flurazepam (N)	-(CH ₂) ₂ N(Et) ₂	-Cl	-F
	Nitrazepam (N)	-H	-NO ₂	-H
	Clonazepam (ĐK)	-H	-NO ₂	-Cl
2H-1,4-benzodiazepin-2-on 3-hydroxy				
	Lorazepam (AT)	-H	-Cl	-Cl
	Oxazepam (AT)	-H	-Cl	-H
	Temazepam (N)	-Me	-Cl	-H
4H-1,2,4-triazolo[3,4-a][1,4]-benzodiazepin				
	Alprazolam (AT)	-Me	-Cl	-H
	Triazolam (N)	-Me	-Cl	-Cl
	Estazolam (N)	-H	-Cl	-H
1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxylic				
	Clorazepat kali (AT)	-H	-Cl	-H

Cấu trúc khung	Tên chất	R ₁	R ₂	X
3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid				
	Clodiazepoxid (AT)	-NHMe	-Cl	-H
2H-1,4-benzodiazepin-2-thion				
	Quazepam (N)			

Ghi chú: N = thuốc ngủ; AT = thuốc an thần; ĐK = thuốc chữa động kinh
 Et = C₂H₅; Me = -CH₃
 Nhóm thế vị trí 5 thường là -phenyl; R₂ = -Cl, -Br, -NO₂.

Phương pháp định lượng :

- Phương pháp acid-base trong dung môi acid acetic khan, dung dịch chuẩn HClO₄ 0,1M; chỉ thị đo điện thế.
- Quang phổ UV: Thường áp dụng cho các dạng bào chế.

Tác dụng:

An thần, gây ngủ; một số chất có kèm tác dụng giãn cơ. Các tác dụng trên thể hiện không đầy đủ ở mỗi chất và cũng không có mối liên quan rõ rệt giữa cấu trúc khung và tác dụng. Các chất có tác dụng giãn cơ được dùng chống cơ co do các nguyên nhân.

Cơ chế tác dụng:

Thuốc dẫn chất benzodiazepin ức chế thần kinh trung ương theo kiểu GABA (viết tắt của gama-aminobutyric acid).

Theo hoạt tính của sản phẩm chuyển hoá còn phân biệt ra hai loại:

- Thuốc có sản phẩm chuyển hoá còn hoạt tính: Clorazepat, clodiazepoxid, diazepam, halazepam, flurazepam, quazepam và prazepam.
- Thuốc có sản phẩm chuyển hoá không hoạt tính: Lorazepam, oxazepam, temazepam và triazolam.

Tác dụng không mong muốn:

Gây trầm cảm, giảm thị lực, đau đầu, hạ huyết áp, suy giảm hô hấp.

Quản lý: Tất cả các thuốc dẫn chất benzodiazepin đều là thuốc hướng thần.

3. THUỐC AN THẦN, GÂY NGỦ CẤU TRÚC KHÁC

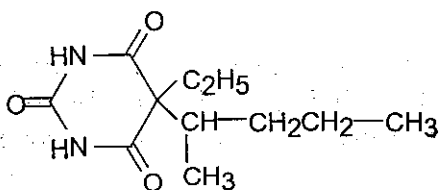
Bảng 2.3. Một số thuốc an thần, gây ngủ cấu trúc khác

Tên thuốc	Tác dụng	Liều dùng (người lớn)
<i>Cloralhydrat</i>	An thần Gây ngủ	- Uống 0,25-1,0 g
<i>Ethchlovynol</i>	Gây ngủ ngắn hạn	- Uống 0,5-0,75 g
<i>Ethinamat</i>	Gây ngủ ngắn hạn	- Uống 0,5-1,0 g
<i>Glutethimid</i>	Gây ngủ	- Uống 0,25 - 0,5 g
<i>Methypylon</i>	Gây ngủ, Tạo giấc ngủ 5-8 giờ	- Uống 0,2-0,4 g
<i>Zolpidem</i>	Gây ngủ ngắn hạn	- Uống 20 mg
<i>Hydroxyzin</i>	An thần	- Uống 25 mg/lần
<i>Meprobamat</i>	An thần	- Uống 0,4 g/lần; không quá 2,4 g/24 giờ
<i>Buspiron hydroclorid</i>	An thần	- Uống 5 mg/lần; 3 lần/24 giờ

PENTOBARBITAL

Biệt dược: Mebubarbital; Pentobarbitone.

Công thức:



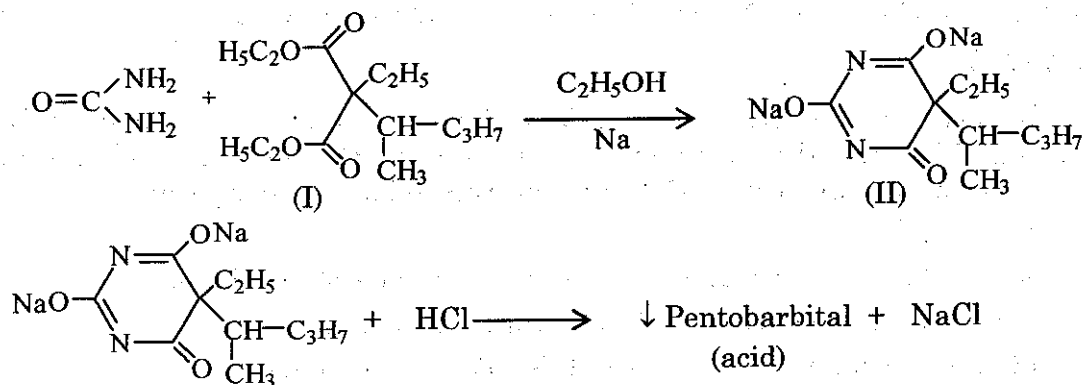
$C_{11}H_{18}N_2O_3$ ptl : 226,27

Tên khoa học: 5-ethyl-5-[(1*RS*)-1-methylbutyl]pyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion.

Điều chế:

Theo nguyên tắc chung điều chế dẫn chất acid barbituric, trong đó dùng 2-ethyl 2-methylbutyl malonat ethyl (I) làm nguyên liệu ngưng tụ với urê: Đun sôi với ống sinh hàn ngược, có Na kim loại, tạo ra dạng muối natri (II) kèm giải

phóng ethanol; acid hoá sẽ kết tủa pentobarbital; cất loại ethanol, kết tinh nhiều lần trong nước sôi thu pentobarbital được dụng:



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị hơi đắng. Khó tan trong nước; dễ tan trong ethanol và một số dung môi hữu cơ; tan trong dung dịch hydroxyd và carbonat kim loại kiềm, tan trong dung dịch amoniac.

Định tính:

- Trộn 10 mg chất thử với vanilin và H₂SO₄ đậm đặc, đun trên cách thủy: xuất hiện màu đỏ nâu. Làm nguội, thêm ethanol: màu đỏ chuyển sang xanh lơ.
- Cho các phản ứng chung của barbiturat (xem phần chung).
- Phổ IR hoặc SKLM, so với pentobarbital chuẩn.

Định lượng: Phương pháp acid-base áp dụng cho dạng acid, theo kỹ thuật (b).

Công dụng:

Thuốc an thần, gây ngủ; thường dùng dạng muối mononatri.

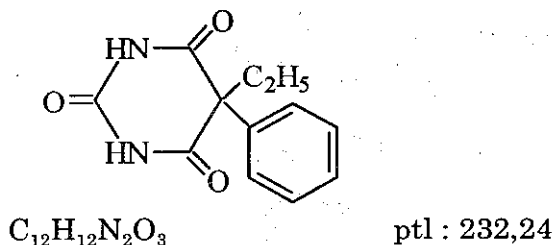
Liều dùng: Người lớn, uống ngủ 100 mg; uống an thần 20 mg/lần x 3 lần/24 giờ.

Bảo quản: Thuốc hướng thần.

PHENOBARBITAL

Tên khác: Phenobarbitone; Phenemalum

Công thức:



Tên khoa học: 5-ethyl-5-phenylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion



Điều chế:

Theo nguyên tắc chung điều chế barbiturat, trong đó nguyên liệu đầu là ester diethyl của acid 2-ethyl-2-phenyl malonat ethyl và urê.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị đắng; bền trong không khí; nóng chảy ở khoảng 176°C. Rất khó tan trong nước; dễ tan trong ethanol và một số dung môi hữu cơ; tan trong dung dịch NaOH và các dung dịch kiềm khác (tạo muối).

Định tính:

Ngoài các phản ứng chung, phản ứng riêng của nhóm thế phenyl:

- Nitro hoá bằng HNO₃ cho dẫn chất nitro màu vàng.
- Phản ứng với hỗn hợp formol + H₂SO₄ đặc, cho màu đỏ.

Định lượng: Bằng các phương pháp chung của barbiturat.

Công dụng:

An thần, gây ngủ, giãn cơ vân; được dùng từ năm 1910 để chống co giật trong các trường hợp: uốn ván, động kinh, ngộ độc, sốt cao ở trẻ em...., đến nay vẫn còn giá trị. Dùng chống căng thẳng thần kinh, lo lắng. Dạng muối mononatri được dùng làm thuốc tiền mê.

Liều dùng:

Người lớn, uống an thần 20-120 mg/24giờ, chia 2-3 lần. Uống ngủ: 100-320 mg/lần. Trẻ em uống chống co giật 2-5 mg/kg/24 giờ.

Nhược điểm của phenobarbital là liều gây ngủ gần liều giãn cơ.

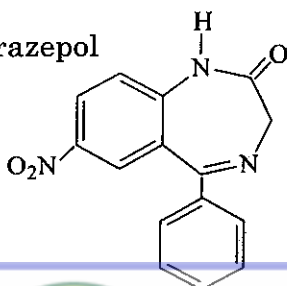
Để khắc phục nhược điểm này, khi điều chế gắn thêm 1 nhóm -CH₃ vào vị trí 1, được chất 1-methyl phenobarbital (mephobarbital). Mephobarbital vẫn giữ được tác dụng an thần và giãn cơ vân như phenobarbital; nhưng khoảng cách giữa liều gây ngủ và giãn cơ đã cách xa nhau. Chỉ định mephobarbital chủ yếu làm thuốc giãn cơ. Liều dùng: Người lớn, uống 400-600 mg/24 giờ; trẻ em uống chống co giật 30-60 mg/lần/24 giờ.

Bảo quản: Thuốc độc bảng B.

NITRAZEPAM

Tên khác: Alodorm; Nitrazepol

Công thức:

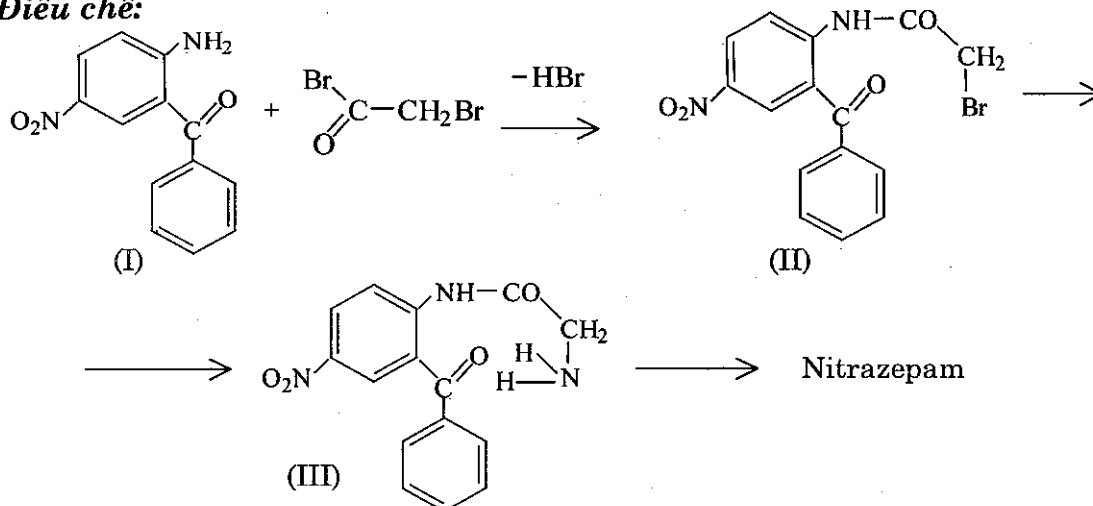


C₁₅H₁₁N₃O₃

ptl : 281,26

Tên khoa học: 7-nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Điều chế:



Cho 2-amino 5-nitro benzophenon (I) phản ứng với bromoacetyl bromid tạo 2-bromoacetamido-5-nitrobenzophenon (II); tiếp tục cho (II) phẩm ứng với NH_3 cho 2-aminoacetamido-5-nitro benzophenon (III); loại nước của (III) bằng HCl , trong methanol, tạo nitrazepam.

Tính chất:

Bột kết tinh màu vàng nhạt; nóng chảy ở $226-230^\circ\text{C}$. Thực tế không tan trong nước; khó tan trong ethanol và nhiều dung môi hữu cơ.

Định tính:

- Dung dịch nitrazepam trong methanol, thêm NaOH : màu vàng đậm lên.
- Hấp thụ UV cho cực đại ở 280 nm , với trị số $E(1\%, 1\text{ cm}) = 890-950$ (dung dịch trong $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{methanol}$).
- Sau khi thủy phân bằng đun sôi trong HCl , nhóm amin thơm bậc I giải phóng cho phản ứng tạo phẩm màu nitơ đặc trưng.
- Sắc ký lớp mỏng, so với nitrazepam chuẩn.

Định lượng: Bằng các phương pháp đã nói ở phần chung.

Công dụng: Gây giấc ngủ 6-8 giờ, kèm giãn cơ trung bình.

Chỉ định: Mất ngủ; khắc phục cơ cơ ngoài ý muốn.

Liều dùng: Người lớn, uống ngủ 5-10 mg.

Chú ý: Chất chuyển hóa còn hoạt tính; không sử dụng liên tục, kéo dài.

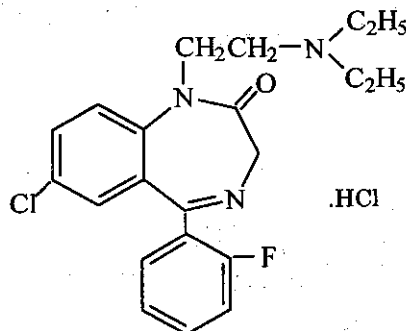
Bảo quản: Tránh ánh sáng.



FLURAZEPAM HYDROCLORID

Tên khác: Daimadorm; Dalmane

Công thức:



$C_{21}H_{23}ClFN_3O \cdot HCl$

ptl : 424,30

Tên khoa học: 7-Chloro-1-[2-(diethylamino)ethyl]-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one monohydrochlorid.

Tính chất:

Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Rất dễ tan trong nước; dễ tan trong ethanol, cloroform; không tan trong ether. Nóng chảy ở khoảng 212°C.

Định tính:

- Hấp thụ UV: hai cực đại ở 240 và 284 nm (0,001% trong H_2SO_4 2,7%).
- Dung dịch nước cho phản ứng của ion Cl^- .
- Sắc ký lớp mỏng, so với flurazepam hydrochlorid chuẩn.

Định lượng:

Phương pháp acid-base trong dung môi ethanol 96%; dung dịch NaOH 0,1M; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng:

An thần, gây ngủ. Thuốc thuộc nhóm có sản phẩm chuyển hóa còn hoạt tính.

Chỉ định: Mất ngủ do các nguyên nhân.

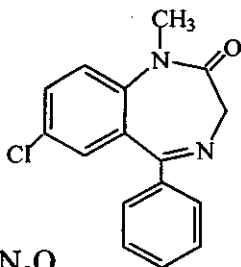
Liều dùng: Người lớn, uống lúc đi ngủ 15-30 mg.

Bảo quản: Tránh ánh sáng. Thuốc hướng thần.

DIAZEPAM

Biệt dược: Seduxen; Valium

Công thức:



$C_{16}H_{13}ClN_2O$

ptl : 284,74

Tên khoa học: 7-Cloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Điều chế:

Theo nguyên tắc điều chế nitrazepam, trong đó dùng nguyên liệu đầu là 2-methylamino-5-clorobenzophenon trong ether.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, không mùi; bền ngoài không khí. Tan trong các dung môi hữu cơ; khó tan trong nước. Nóng chảy ở 131-135°C.

Định tính:

- Dung dịch diazepam trong H_2SO_4 đậm đặc cho huỳnh quang màu xanh lục-vàng trong ánh sáng UV 365 nm.
- Hấp thụ UV: Dung dịch diazepam trong H_2SO_4 0,5%/methanol, cho ba cực đại hấp thụ ở 242; 285 và 366 nm.

Định lượng: Bằng các phương pháp như đã nói ở phần chung.

Công dụng: An thần; giãn cơ vận động; sản phẩm chuyển hoá có hoạt tính.

Chỉ định: Lo âu, căng thẳng; hội chứng cai rượu; cơ cơ vân.

Liều dùng: Người lớn, uống 2-10 mg/lần \times 2-4 lần/24 giờ; giảm liều với trẻ em.

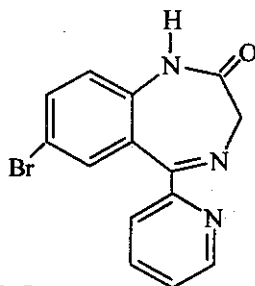
Cấp tính: Tiêm tĩnh mạch 2-25 mg/lần.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; Thuốc hướng thân.

BROMAZEPAM

Biệt dược: Calmex; Lexotal

Công thức:



$C_{14}H_{10}BrN_3O$

ptl : 316,16



Tên khoa học: 7-Bromo-5-(2-pyridinyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng hoặc trắng ánh vàng. Thực tế không tan trong nước; hơi tan trong ethanol, methylen clorid. Hấp thụ UV cho hai cực đại ở 233 và 325 nm.

Định tính: Dung dịch trong methanol cho màu tím với phen sắt amoni 1%.

Định lượng: Bằng một trong các phương pháp đã nói ở phần đại cương.

Công dụng: Thuốc an thần, giãn cơ; được dùng tương tự diazepam.

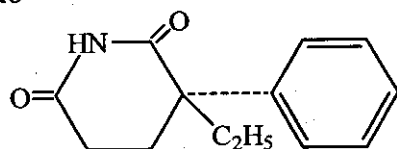
Liều dùng: Người lớn, uống 3-18 mg/24 giờ; chia 2-3 lần.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

GLUTETHIMID

Tên khác: Glutetimide

Công thức:



$C_{13}H_{15}NO_2$

ptl : 217,27

Tên khoa học: 3-Ethyl-3-phenylpiperidin-2,6-dion

Tính chất:

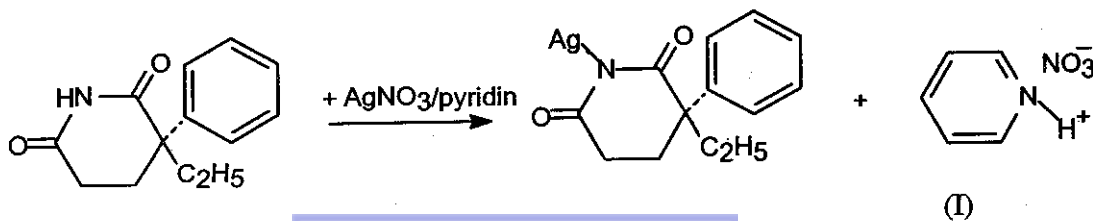
Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở 86-89°C. Khó tan trong nước; tan trong nhiều dung môi hữu cơ: ether, cloroform, ethanol, methanol, aceton.

Định tính:

- Hòa tan glutethimid vào methanol; thêm hỗn hợp formol/acid sulfuric đậm đặc, đun cách thủy; cho màu đỏ nhạt, huỳnh quang xanh lơ dưới đèn UV.
- SKLM, so với glutethimid chuẩn.

Định lượng:

Cấu trúc -CO-NH-CO- có H linh động, tính acid; có thể áp dụng phương pháp acid-base trong pyridin, có $AgNO_3$ tham gia, tương tự dẫn chất acid barbituric. Dung dịch chuẩn NaOH 0,1M.



Công dụng: Thuốc ngủ hiệu lực trung bình, kéo dài giấc ngủ 4-8 giờ.

Liều dùng: Người lớn, uống lúc đi ngủ 250-500 mg.

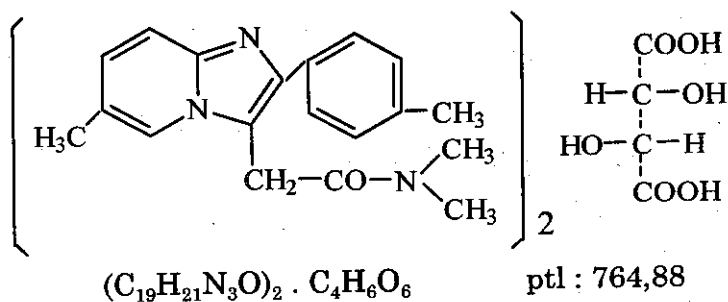
Tác dụng không mong muốn: Mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

ZOLPIDEM TARTRAT

Biệt dược: Stilnox; Jonfa.

Công thức:



Tên khoa học: Bis [N,N-dimethyl-2-[6-methyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]] acetamid 2,3-dihydroxybutanedioat

Tính chất: hay bằng bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm, khó tan trong nước, hơi tan trong methanol, thực tế không tan trong methylen clorid..

Công dụng:

Thuốc ngủ; tạo giấc ngủ khoảng 2 giờ; tác dụng giãn cơ nhẹ.

Hấp thu tốt ở đường tiêu hoá. Trong thời gian 7 ngày liên tục không có tích lũy, nhưng lâu hơn phải đề phòng tồn dư thuốc.

Chỉ định: Mất ngủ; lo lắng bồn chồn; cơ cơ vận động.

Liều dùng: Người lớn, uống 10-20 mg trước lúc đi ngủ;

Không dùng liên tục quá 4 tuần.

Tác dụng không mong muốn: Mệt mỏi, đau đầu, suy giảm vận động.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

THUỐC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN TÂM THẦN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được sự khác biệt giữa thuốc chống tâm thần hưng và trầm cảm, hiệu lực và tác dụng không mong muốn chung của từng loại thuốc. Chế độ quản lý thuốc chống rối loạn tâm thần.
2. Trình bày được cấu trúc, tính chất lý-hóa, phương pháp kiểm nghiệm chung. Phương pháp điều chế một số thuốc điển hình.
3. Trình bày được công thức, tính chất lý-hóa, kiểm nghiệm, công dụng của các thuốc:
 - Chống tâm thần hưng cảm:
 - Clopromazin, thioridazin, cloprothixen, haloperidol, risperidol.
 - Chống tâm thần trầm cảm: Imipramin, phenelzin, doxepin.

1. THUỐC ĐIỀU TRỊ TÂM THẦN HƯNG CẢM

Loại thuốc này còn được gọi là "thuốc liệt thần", dùng điều trị các triệu chứng tăng khí sắc, hoang tưởng, ảo giác trong bệnh tâm thần hưng cảm hoặc pha hưng trong rối loạn tâm thần hưng-trầm cảm luân phiên ... Đưa người bệnh trở về trạng thái cân bằng tâm thần.

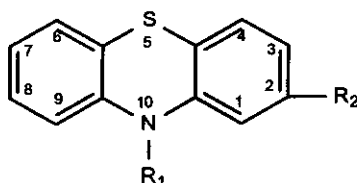
Phân loại:

Được chia làm 2 nhóm:

- Thuốc điều trị tâm thần hưng cảm điển hình:
 - + Dẫn chất phenothiazin
 - + Dẫn chất thioxanthen
 - + Dẫn chất butyrophenon
- Thuốc điều trị tâm thần hưng cảm không điển hình như clozapin, risperidon, sulpirid, olanzapin

1.1. Thuốc dẫn chất phenothiazin

Công thức chung:



Đặc điểm:

- Nhân phenothiazin với nhóm thế ở các vị trí 2 và 10.
- Theo cấu trúc mạch nhánh (R_1) chia ra các phân nhóm (Bảng 3.1):

Bảng 3.1. Các phân nhóm thuốc dẫn chất phenothiazin

Tên chất	R_1	R_2
- Phân nhóm 1: R_1 là propyl dialkylamin		
Clopromazin	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{Cl}$
Triflupromazin	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CF}_3$
Levomepromazin	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{OCH}_3$
- Phân nhóm 2: R_1 là alkyl piperidyl		
Mesoridazin		$-\text{SOCH}_3$
Piperacetazin	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \text{ (piperazine ring) } \text{N}-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{COCH}_3$
Thioridazin		$-\text{SCH}_3$
- Phân nhóm 3: R_1 là propyl piperazin		
Acetophenazin	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \text{ (piperazine ring) } \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{COCH}_3$
Fluphanazin	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \text{ (piperazine ring) } \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{CF}_3$
Perphenazin	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \text{ (piperazine ring) } \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{Cl}$
Trifluoperazin	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \text{ (piperazine ring) } \text{N}-\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất lý-hoá chung:

Tất cả các chất đều có nhóm amin bậc III nên có tính base; dạng base không kết tinh và không tan trong nước. Thường dùng dạng muối hydroclorid hoặc muối với các acid khác. Tất cả đều có dạng tinh thể màu trắng, khó tan trong các dung môi hữu cơ; dễ biến màu do ánh sáng; kích ứng da và niêm mạc khi tiếp xúc.

Hoá tính và định tính:

- Nhân phenothiazin dễ bị oxy hoá ngay cả với oxy không khí; khi gặp các chất oxy hoá mạnh như H_2SO_4 , HNO_3 , phản ứng xảy ra nhanh, cho màu.
- Dung dịch chế phẩm trong nước cho kết tủa với thuốc thử chung alcaloid.
- Các phương pháp vật lý: SKLM, phổ IR, hấp thụ UV ...

Phương pháp định lượng:

Các chế phẩm là muối hydroclorid, định lượng bằng hai phương pháp:

1. Phương pháp acid-base trong dung môi acid acetic khan; dung dịch chuẩn $HClO_4$ 0,1M; chỉ thị đo điện thế (hoặc chỉ thị màu). Phải thêm vào dung dịch chuẩn độ dung dịch thủy ngân acetate.

2. Phương pháp acid-base trong dung môi ethanol 96%; dung dịch chuẩn NaOH 0,1M trong nước hoặc ethanol; chỉ thị đo điện thế.

Tác dụng:

Thuốc dẫn chất phenothiazin phong bế thụ thể dopamin sau sinap gây liệt thần. Ngoài ra, các thuốc còn tác dụng an thần, kháng histamin nhẹ. Trong 3 phân nhóm trên, dẫn chất piperazin và piperidin có tác dụng liệt thần mạnh hơn.

Tác dụng không mong muốn:

Đáng kể nhất của thuốc dẫn chất phenothiazin là phản ứng ngoại tháp với các triệu chứng: run tay kiểu Parkinson; vận cơ vận động ngoài ý muốn như vẹo cổ, máy cơ, bồn chồn, đứng ngồi không yên, tay cứng đờ. Các thuốc có R là piperazin và piperidin gây phản ứng ngoại tháp thường xuyên hơn.

Các tác dụng khác: Đờ đẫn, khô miệng, giảm thị lực, nôn khan, bí đại.

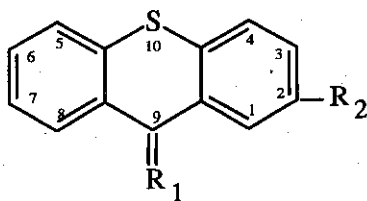
Bảo quản và quản lý: Tránh ánh sáng; quản lý theo chế độ thuốc hướng thần.

1.2. Thuốc dẫn chất thioxanthen

Cấu trúc:

Nhân phenothiazin trong đó N thay bằng C (vị trí 9); mạch nhánh R_1 nối với nhân qua dây nối Δ , tồn tại đồng phân *cis* và *trans*. Các nhóm thế R_1 , R_2 tương tự như ở thuốc dẫn chất phenothiazin.

Công thức chung:



Danh mục thuốc: Thiothixen, cloprothixen, flupenthixol.

Tính chất lý-hóa chung:

Thường dùng dạng base hoặc muối hydroclorid. Bị biến màu khi tiếp xúc với ánh sáng, không khí; phản ứng với các thuốc thử oxy hoá cho sản phẩm phân hủy có màu; hấp thụ UV...

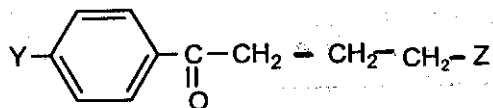
Tác dụng: Tương tự dẫn chất phenothiazin về tác dụng liệt thần.

Bảo quản và quản lý: Tránh ánh sáng; quản lý theo chế độ thuốc hướng thần.

1.3. Thuốc dẫn chất butyrophenon

Công thức chung:

(Y và Z là các nhóm thế)



Tác dụng: Liệt thần và chống nôn.

Tác dụng không mong muốn:

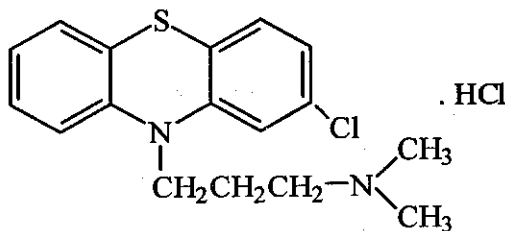
Tác dụng ngoại tháp thường xuyên hơn thuốc dẫn chất phenothiazin.

Danh mục thuốc: Haloperidol, benperidol, fluanison, pipamperon, trifluoperidol.

CLOPROMAZIN HYDROCLORID

Biệt dược: Aminazin; Plegomazine.

Công thức:



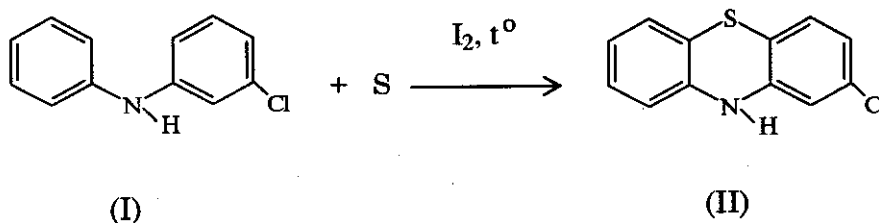
$C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$ pttl : 355,32



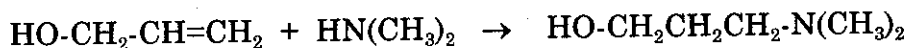
Tên khoa học: 3-(2-Chloro-10H-phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin hydrochlorid.

Điều chế: Tổng hợp qua 3 giai đoạn:

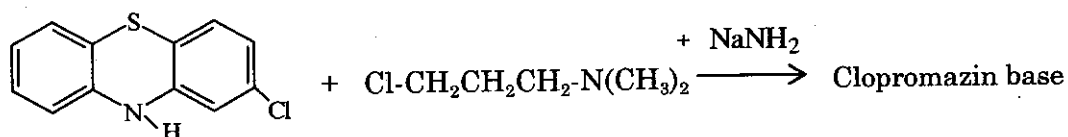
- **Gđ 1:** Tạo khung 2-clorophenothiazin từ *m*-clorodiphenylamin (I) và lưu huỳnh:



- **Gđ 2:** Tạo mạch dimethylaminopropyl từ alcol allylic và dimethylamin, có tham gia của thionyl clorid:



- **Gđ 3:** Gắn mạch nhánh vào (II), tạo clopromazin base:



Kết tinh clopromazin hydrochlorid trong dung dịch HCl/ethanol.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị đắng; bị biến màu, phân hủy khi để tiếp xúc lâu với ánh sáng, không khí; hút ẩm nhẹ. Nóng chảy ở khoảng 196°C.

Rất dễ tan trong nước; dễ tan được trong ethanol; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ. Hấp thụ UV, cho hai cực đại hấp thụ ở 254 và 306 nm.

Hoá tính, định tính: Như nói ở phần chung.

Định lượng: Bằng phương pháp acid-base (xem phần chung).

Công dụng:

Uống hoặc tiêm điều trị tâm thần hưng cảm. Ngoài ra thuốc còn được dùng chống dị ứng, giảm cơn co giật nhẹ.

Người lớn, uống 25-50 mg/lần × 2-3 lần/24 giờ; tiêm bắp 25-50 mg/24 giờ.

Tác dụng không mong muốn: Như nói ở phần chung.

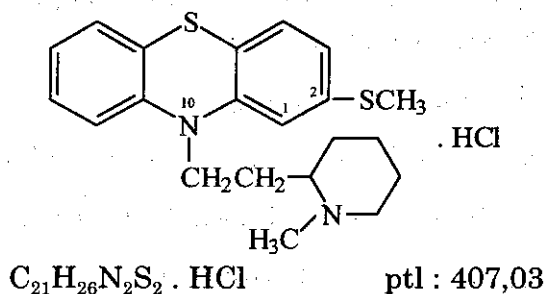
Chống chỉ định: Bệnh nhân Parkinson, rối loạn thần kinh; mẫn cảm thuốc.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc hướng thân.

THIORIDAZIN HYDROCLORID

Biệt dược: Aldazine; Mellaril.

Công thức:



Tên khoa học: 10-[2-[(2RS)-1-Methylpiperidin-2-yl]ethyl]-2-(methylsulphonyl)-10H-phenothiazine hydrochlorid.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, vị đắng kích ứng lưỡi và niêm mạc; bị biến màu khi để trần trong ánh sáng và không khí. Dễ tan trong nước; tan trong ethanol; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Hoá tính, định tính, định lượng: Như nói ở phần chung.

Công dụng:

Thuốc liệt thần, tương tự clopromazin hydrochlorid. Dùng điều trị triệu chứng tâm thần hưng cảm; chứng lo âu căng thẳng tạm thời.

Liều dùng:

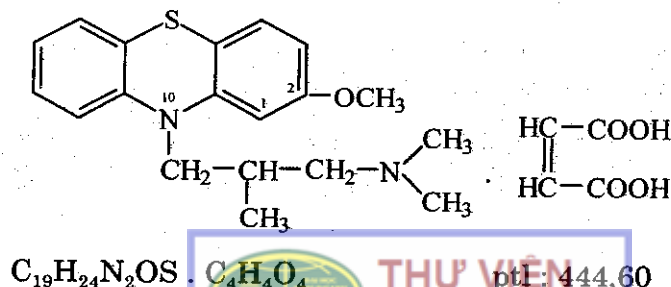
Người lớn, uống 25-100 mg/lần \times 2-3 lần/24 giờ. Điều chỉnh liều phù hợp cho từng người bệnh.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc hướng thần.

LEVOMEPRMAZIN MALEAT

Tên khác: Methotrimeprazin maleat

Công thức:



Tên khoa học: (2*R*)-3-(2-methoxy-10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N,N*,2-trimethylpropan-1-amin (*Z*)-butenedioat.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng ánh vàng nhạt; nóng chảy ở khoảng 186°C. Khó tan trong nước, alcol; không tan trong ether.

Hoá tính, định tính: Như nói ở phần chung.

Định lượng: Phương pháp acid-base trong dung môi acid acetic khan.

Công dụng: Tác dụng liệt thần mạnh, kháng histamin nhẹ.

Chỉ định: Tương tự như clopromazin hydroclorid

Liều dùng: Người lớn, uống 25-100 mg/24 giờ, chia 2-3 lần.

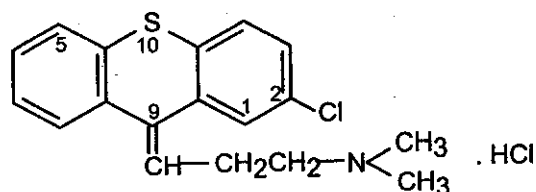
Dạng thuốc tiêm được pha từ levomepromazin hydroclorid.

Tác dụng không mong muốn: Tương tự clopromazin nhưng nhẹ hơn.

CLOPROTHIXEN HYDROCLORID

Biệt dược: Clothixen; Tarasen

Công thức:



$C_{18}H_{18}ClNS \cdot HCl$

ptl: 352,30

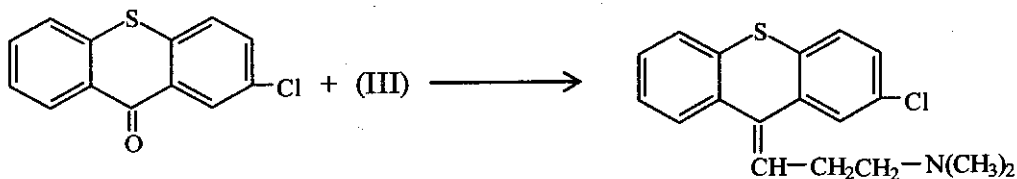
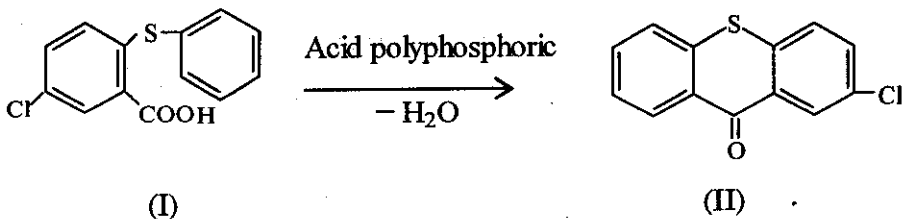
Tên khoa học: (*Z*)-3-(2-Chloro-9*H*-thioxanthen-9-ylidene)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin hydrochlorid.

Điều chế:

Đóng vòng acid 5-cloro-2-(phenylthio) benzoic (I), có tham gia của acid polyphosphoric, thành 2-clorothioxanthen-9-on (II).

Cho (II) phản ứng với [3-(dimethylamino) propyliden]-triphenylphosphoran (III), tạo cloprothixen base. Đun trong môi trường kiềm mạnh để chuyển dạng *trans* hoạt tính.





Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng. Tan trong nước và alcol; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ. Nóng chảy ở khoảng 220°C.

Định tính:

- Dung dịch cloprothixen trong HNO₃ đặc cho màu đỏ.
- Dịch lọc, sau khi kết tủa, loại tủa bằng ether, cho phản ứng của ion Cl⁻.
- Sắc ký lớp mỏng, so với cloprothixen hydroclorid chuẩn.

Định lượng:

Bằng phương pháp acid-base trong dung môi ethanol 96%; dung dịch chuẩn NaOH 0,1M; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng:

Tác dụng liệt thần tương tự clopromazin, hiệu lực và tác dụng không mong muốn thấp hơn.

Chỉ định: Điều trị triệu chứng tâm thần phân liệt.

Người lớn, uống 25-50 mg/lần × 3 - 4 lần/24 giờ. Có thể tiêm bắp dung dịch 25 mg/2 ml, như liều uống.

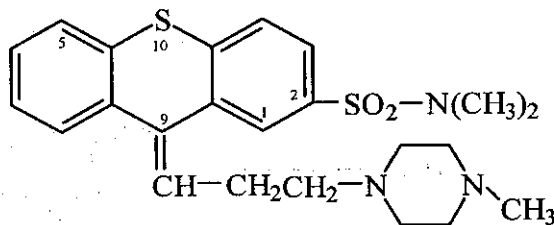
Chống chỉ định: Như đối với thuốc liệt thần dẫn chất phenothiazin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc hướng thần.

THIOTHIXEN

Biệt dược: Navane

Công thức:



$C_{23}H_{29}N_3O_2S_2$

ptl : 443,62

Tên khoa học: (9Z)-N,N-dimethyl-9-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylidene]-9H-thioxanthen-2-sulfonamid.

Tính chất:

Bột màu trắng đục, không mùi, vị đắng; biến màu ngoài ánh sáng. Không tan trong nước; tan trong alcol và nhiều dung môi hữu cơ.

Hoá tính và định tính: Dùng các phép thử tương tự như với cloprothixen.

Định lượng:

Phương pháp acid-base trong dung môi acid acetic khan; dung dịch $HClO_4$ 0,1M; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng: Tác dụng liệt thần cao hơn cloprothixen khoảng 10 lần.

Chỉ định: Tâm thần hưng cảm. Người lớn, uống 2-5 mg/lần \times 2 lần/24 giờ.

Dạng bào chế: Viên 1; 2; 5 và 10 mg.

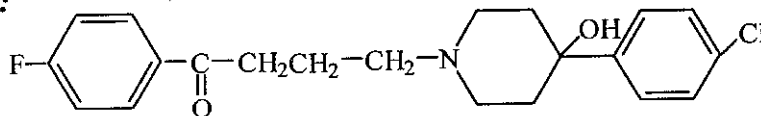
Chống chỉ định: Tương tự thuốc liệt thần dẫn chất phenothiazin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc hướng thần.

HALOPERIDOL

Biệt dược: Haldol; Aloperidin

Công thức:



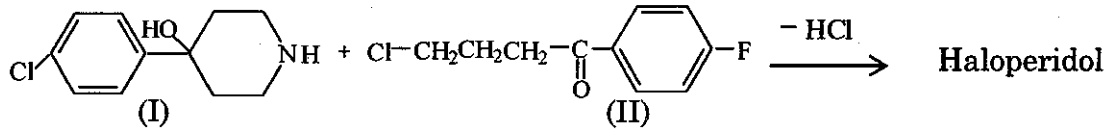
$C_{21}H_{23}ClFNO_2$

ptl: 375,78

Tên khoa học: 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl) butan-1-on

Điều chế:

Ngưng tụ 4-(p-clorophenyl)-4-piperidinol (I) với 4-cloro-4-fluorobutyrophenon (II) trong toluen; chiết haloperidol và kết tinh lại trong ether diisopropyl hoặc dung môi thích hợp khác:



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi; bị biến màu trong ánh sáng; nóng chảy ở khoảng 150°C. Thực tế không tan trong nước, tăng độ tan khi thêm acid lactic; khó tan trong ethanol, methanol.

Định tính:

- Hấp thụ UV cho cực đại ở 245 nm (dung dịch 0,002% trong HCl 0,1M).
- Dung dịch haloperidol trong ethanol; thêm các thuốc thử dinitrobenzen và KOH trong ethanol, cho màu tím chuyển đỏ nâu.
- Sắc ký lớp mỏng, so với haloperidol chuẩn.

Định lượng:

Phương pháp acid-base trong dung môi acid acetic khan; dung dịch HClO₄ 0,1M; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng: Tác dụng liệt thân.

Chỉ định: Tâm thần hưng cảm.

Người lớn, uống 5-100 mg/24 giờ; chia 2-3 lần.

Trường hợp cấp: Tiêm bắp dung dịch 5 mg/ml.

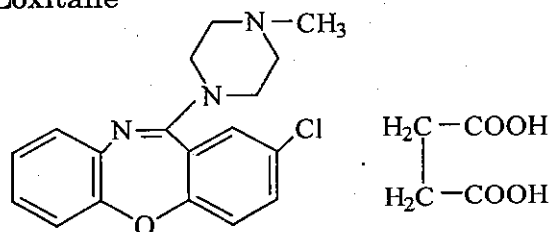
Tác dụng không mong muốn: Tương tự thuốc liệt thân dẫn chất phenothiazin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; quản lý theo chế độ thuốc hướng thân.

LOXAPIN SUCCINAT

Biệt dược: Loxapac; Loxitane

Công thức:



$C_{18}H_{18}ClN_3O \cdot C_4H_6O_4$

ptl : 445,90

Tên khoa học: 2-cloro -11-(4-methylpiperazin-1-yl) dibenz[b,f][1,4] oxazepin succinat

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

Công dụng: Bệnh tâm thần phân liệt.

Liều dùng: Người lớn, uống 10-25 mg/lần \times 2 lần/24 giờ; tối đa 250 mg/24 giờ.

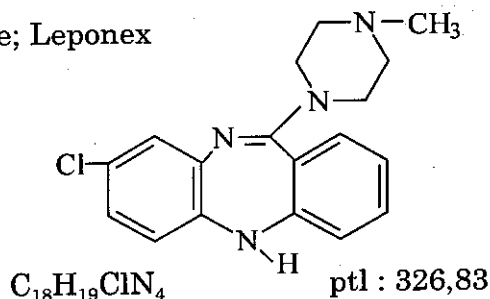
Tác dụng không mong muốn: Buồn nôn, đau đầu, sai lạc cảm giác.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; quản lý theo chế độ thuốc hướng thần.

CLOZAPIN

Biệt dược: Clopine; Leponex

Công thức:



$C_{18}H_{19}ClN_4$

ptl : 326,83

Tên khoa học: 8-cloro-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b,e] [1,4]diazepin

Tính chất:

Bột kết tinh màu vàng. Thực tế không tan trong nước; tan trong ether. Nóng chảy ở khoảng 182 - 186°C.

Công dụng:

Thuốc chống tâm thần hưng cảm không điển hình; dùng điều trị tâm thần phân liệt khi các thuốc khác không còn hiệu quả.

Liều dùng: Người lớn, uống 25-200 mg/24 giờ, chia nhiều lần; tối đa 600 mg/24 giờ.

Tác dụng không mong muốn:

Phản ứng ngoại tháp mức trung bình và không thường xuyên; hạ huyết áp, tăng nhịp tim, khô miệng, buồn nôn.

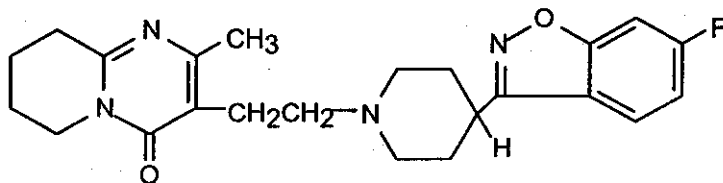
Chú ý theo dõi lượng bạch cầu trung tính khi điều trị kéo dài.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; quản lý theo chế độ thuốc hướng thân.

RISPERIDON

Biệt dược: Risperdal

Công thức:



$C_{23}H_{27}FN_4O_2$

ptl : 410,49

Tên khoa học: 3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on.

Thuốc tổng hợp mới được đưa vào điều trị triệu chứng tâm thần phân liệt.

Tính chất:

Bột màu trắng; nóng chảy ở khoảng 170°C. Rất tan trong methanol, acid hydroclorid 0,1M và methylen clorid.

Cơ chế tác dụng:

Đối kháng dopamin D_2 và serotonin (5-HT₂) tạo ức chế dẫn truyền thần kinh trung ương.

Công dụng: Dùng cho tâm thần hưng cảm.

Chỉ định: Phối hợp điều trị triệu chứng tâm thần hưng cảm.

Liều dùng: Người lớn, uống 2-6 mg/24 giờ; chia 2 lần.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; quản lý theo chế độ thuốc hướng thân.

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ TÂM THẦN TRẦM CẢM

Bệnh tâm thần trầm cảm có các triệu chứng: Chán nản sâu sắc, tự ti hoang tưởng, ức chế vận động, có thể tới tuyệt vọng cao độ. Thuốc kích hoạt, làm tăng dẫn truyền thần kinh trung ương sẽ khắc phục được tâm thần trầm cảm.

Phân loại: Các thuốc chống trầm cảm được chia thành 4 nhóm:

Nhóm 1: Thuốc tricyclic

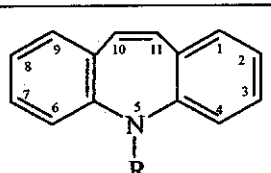
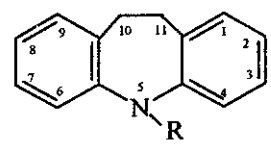
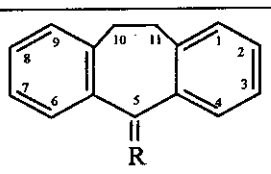
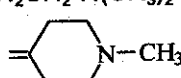
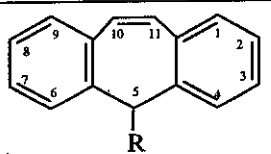
Nhóm 2: Thuốc ức chế enzym oxy hóa các monoamin sinh học (MAO).

Nhóm 3: Thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin.

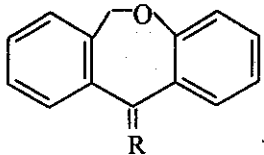
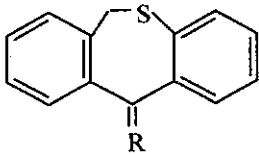
Nhóm 4: Các thuốc chưa xếp loại.

2.1. Thuốc tricyclic (Bảng 3.2).

Bảng 3.2. Thuốc cấu trúc tricyclic

Cấu trúc khung	R	Tên thuốc
Dẫn chất 5H-dibenzo [b, f] azepin		
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CH}_3$ $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Opipramol Imipramin Desipramin Trimipramin
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{10})_2-\text{CONH}_2$	Carpipramin
Dẫn chất 5H-dibenzo [a, d] cyclohepten		
	$=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ $=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Nortriptylin Amitriptylin Noxipitylin
		Cyproheptadin
Dẫn chất 5H-dibenzo[a, d] heptatrien		
	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CH}_3$	Protriptylin



Dẫn chất dibenz [b, e] oxepin		
	$=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Doxepin
Dẫn chất dibenz [b, e] thiepin		
	$=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Dothiepin

Tác dụng: Chống triệu chứng lo lắng trầm cảm.

Tác dụng không mong muốn: Khô miệng, táo bón, rối loạn thị giác. Chuyển sang pha hưng cảm khi vượt liều điều trị.

2.2. Thuốc ức chế enzym oxy hoá các monoamin sinh học

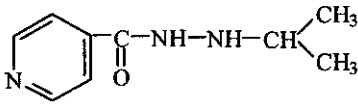
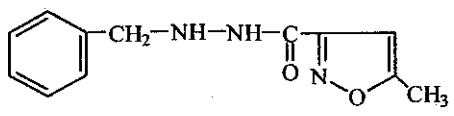
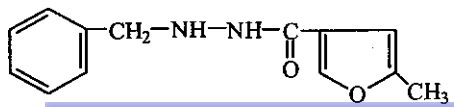
(MAO, viết tắt từ Monoamin Oxydase Inhibitors).

Tác dụng:

Ức chế enzym oxy hoá phân huỷ các monoamin dẫn truyền thần kinh, làm tăng nồng độ các amin này ở sinap, tăng tốc độ dẫn truyền.

Tác dụng không mong muốn: Thường xuyên gây hạ huyết áp.

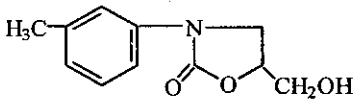
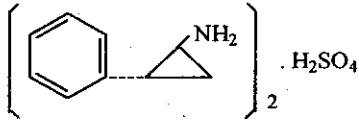
Bảng 3.3. Danh mục thuốc MAO

Tên chất	Công thức	Liều dùng
Iproniazid		Người lớn, uống: 100-150 mg/24 giờ
Isocarboxazid		Người lớn, uống: 30-60 mg/24 giờ
Moclobemid		Người lớn, uống: 100- 400 mg/24 giờ



THƯ VIỆN
HUBT

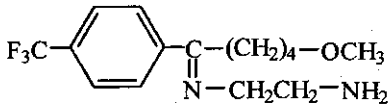
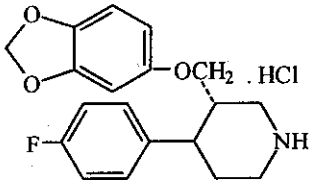
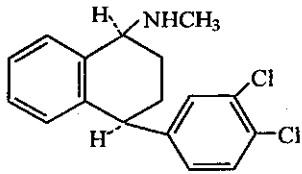
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phenelzin	Xem trong bài	Người lớn, uống 45 mg/24 giờ
Toloxaton		Người lớn, uống: 600 mg/24 giờ
Tranylcypromin		Người lớn, uống: 10-20 mg/24 giờ

2.3. Thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin

(Viết tắt SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).

Bảng 3.4. Danh mục thuốc SSRI

Tên chất	Công thức	Liều dùng
Fluoxetin hydroclorid	Xem trong bài	Người lớn, uống 20-80 mg/24 giờ
Fluoxamin		100-200 mg/24 giờ
Paroxetin hydroclorid		Người lớn, uống: 20 mg/24 giờ
Sertralin hydroclorid		Người lớn, uống: 50 mg/24 giờ

Tác dụng:

Ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin sau synap, tăng dẫn truyền thần kinh trung ương, chống trầm cảm.

Tác dụng không mong muốn:

Gây rối loạn đường tiêu hoá vì ống tiêu hoá sử dụng serotonin nhiều hơn các tổ chức khác; tuy nhiên tác dụng này không xảy ra thường xuyên nên thuốc có độ an toàn cao và được ưu tiên lựa chọn trong điều trị. Cũng có thể có các tác dụng không thuận lợi như nhóm thuốc tricyclic nhưng không đáng kể.

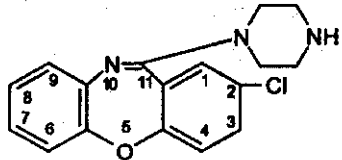
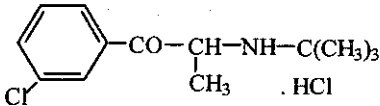
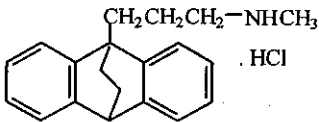
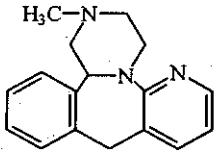
2.4. Thuốc chưa xếp loại (Heterocyclic)

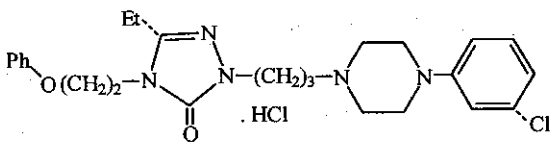
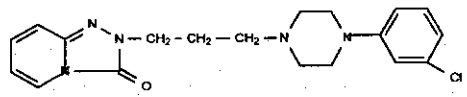
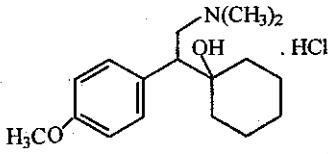
Hiệu lực không cao nên không phải là thuốc lựa chọn đầu trong điều trị tâm thần trầm cảm; chỉ dùng thay thế khi dùng các thuốc khác không hiệu quả.

Nhận xét chung về tác dụng:

Thuốc của cả 4 nhóm đều tác dụng hoạt hóa dẫn truyền thần kinh, khắc phục triệu chứng trầm cảm. Hiệu lực của các nhóm hơn, kém nhau không đáng kể; sự khác biệt để lựa chọn sử dụng là ở tác dụng không mong muốn. Hiện nay nhóm SSRI và một số thuốc nhóm 4 có tác dụng bất lợi nhẹ, được coi là các thuốc lựa chọn điều trị tâm thần trầm cảm.

Bảng 3.5. Danh mục thuốc khác

Tên chất	Công thức	Liều dùng
Amoxapin		Người lớn, uống: 100 mg/24 giờ
Bupropion hydroclorid		Người lớn, uống: 200 mg/24 giờ
Marprotilin hydroclorid		Người lớn, uống: 25-75 mg/24 giờ
Mirtazapin		Người lớn, uống: 15-45 mg/24 giờ

Tên chất	Công thức	Liều dùng
Nefazodon hydroclorid		Người lớn, uống: 50-100 mg/24 giờ
Trazodon hydroclorid		Người lớn, uống: 150 mg/24 giờ
Venlafaxin hydroclorid		Người lớn, uống: 100-150 mg/24 giờ

Tính chất lý-hóa chung:

- Đa số các chất đều có nhóm amin trong phân tử, tính base; dạng dược dụng là base hoặc muối hydroclorid.
- Khung tricyclic và cấu trúc tương tự không bền với các tác nhân oxy hóa, dễ bị chuyển màu khi tiếp xúc lâu với không khí, ánh sáng.

Định tính: Bằng các phương pháp vật lý: Phổ IR, sắc ký, hấp thụ UV.

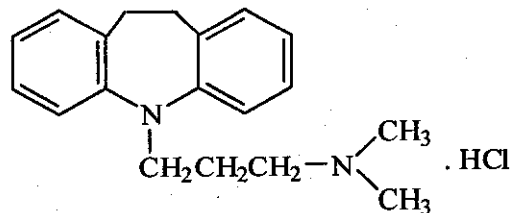
Định lượng: Áp dụng một trong các phương pháp sau:

1. Acid-base trong acid acetic khan; dung dịch chuẩn là HClO_4 0,1M; đo điện thế.
2. Acid-base trong ethanol 96%; dung dịch chuẩn NaOH 0,1M; đo điện thế (áp dụng cho dạng muối hydroclorid).
3. Quang phổ UV: Áp dụng cho các dạng bào chế.

IMIPRAMIN HYDROCLORID

Biệt dược: Melipramin; Tofranil

Công thức:

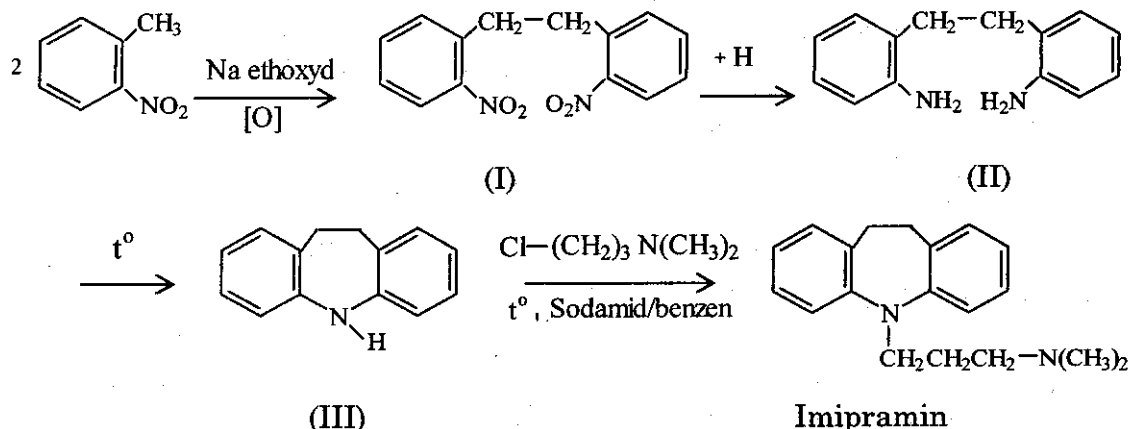


$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$

ptl : 316,87

Tên khoa học: 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin hydrochlorid.

Điều chế:



Ngưng tụ *o*-nitrotoluen, dưới tác dụng của natri ethoxyd và một tác nhân oxy hóa, tạo ra 1,2-bis(*o*-nitrophenyl) ethan (I); khử -NO_2 của (I) bằng H thành hợp chất amin (II); đun nóng để đóng vòng 10,11-dihydro-5H-dibenz[b, f] azepin (III); gắn (III) với 3-cloro-N,N-dimethylpropylamin bằng đun sôi hồi lưu trong benzen, có tham gia của sodamid, thành imipramin base.

Kết tinh imipramin hydroclorid với dung dịch HCl trong ethanol.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng ánh vàng, không mùi; dễ biến màu ngoài không khí, ánh sáng. Nóng chảy ở khoảng 172°C . Dễ tan trong nước, ethanol; tan trong acetone; hầu như không tan trong ether, benzen.

Hóa tính: Tính base và tính khử.

Định tính:

- Hoà tan chất thử vào HNO_3 đặc cho màu đỏ đậm.
- Dung dịch cho kết tủa với thuốc thử alcaloid và phản ứng của ion Cl^- .
- Phổ UV: Cực đại hấp thụ ở 251 nm, E (1%, 1 cm) khoảng 260 (dung dịch 0,002% trong HCl 0,01M).

Định lượng: Phương pháp acid-base trong dung môi ethanol 96%.

Công dụng: Thuốc nhóm tricyclic; điều trị tâm thần trầm cảm.

Liều dùng người lớn:

Cấp tính: Tiêm bắp 25-100 mg/24 giờ.

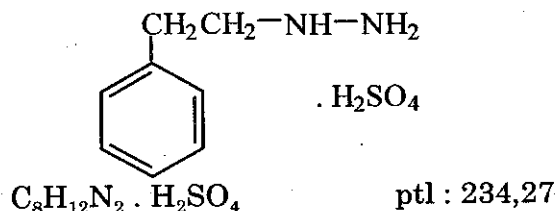
Duy trì, uống 25 mg/lần \times 3 lần/24 giờ.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; quản lý theo chế độ thuốc hướng thần.

PHENELZIN SULFAT

Biệt dược: Nardil; Nardelzin

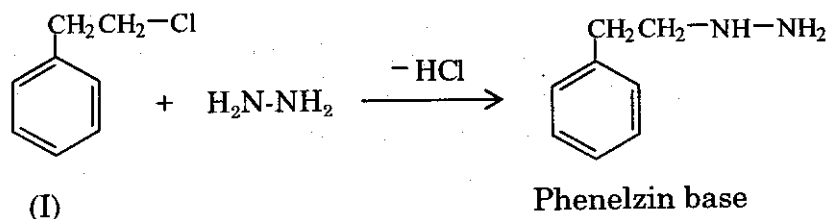
Công thức:



Tên khoa học: Phenethylhydrazin hydrogen sulphat

Điều chế:

Phản ứng phenethyl clorid (I) với hydrazin tạo phenelzin hydroclorid; kết tủa phenelzin base bằng NaOH, rửa sạch. Hoà tan phenelzin base vào dung dịch acid sulfuric theo tỷ lệ tính trước và kết tinh dạng muối sulfat:



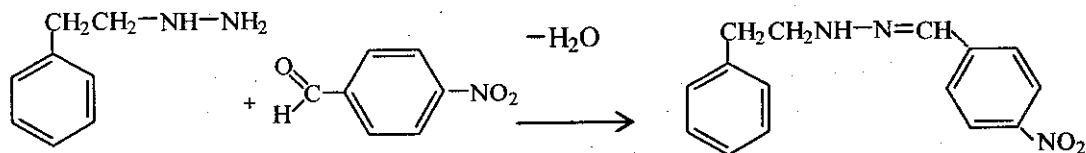
Tính chất:

Bột màu trắng ánh vàng, không mùi, vị hơi cay; bị biến màu ngoài ánh sáng, không khí. Dễ tan trong nước; khó tan trong ethanol và nhiều dung môi hữu cơ thông thường. Nóng chảy ở khoảng 164-168°C.

Hoá tính (do phần hydrazin): Tính base, tính khử và tạo hydrazone với aldehyd.

Định tính:

- Đun sôi với thuốc thử Fehling (A+B): kết tủa oxyd đồng (I) màu nâu đỏ.
- Đun sôi với *p*-nitrobenzaldehyd, tạo hydrazone màu vàng:



- Dung dịch trong cho phản ứng của ion SO_4^{2-} (tủa trắng BaSO_4 với BaCl_2).
- Hấp thụ UV: Dung dịch trong H_2SO_4 0,05M cho 3 cực đại hấp thụ ở 252; 158 và 263 nm.

Định lượng: Phương pháp đo iod, trên cơ sở phản ứng oxy-khử của hydrazin.

Công dụng: Thuốc IMAO; điều trị tâm thần trầm cảm cấp và mạn tính.

Liều dùng: Người lớn, uống 15 mg/lần \times 3 lần/24 giờ.

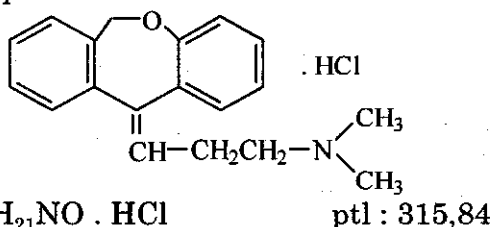
Thận trọng: Theo dõi huyết áp thường xuyên để điều chỉnh liều dùng phù hợp.

Bảo quản: Tránh ánh sáng và nhiệt; quản lý theo chế độ thuốc hướng thần.

DOXEPIN HYDROCLORID

Biệt dược: Adapin; Sinequan

Công thức:



Tên khoa học: (*E*)-3-(dibenzo[*b,e*]oxepin-11(6*H*)-yliden)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin hydrochlorid.

Đặc điểm cấu trúc:

Do nối kết giữa khung và phần mạch thẳng qua dây Δ nên tồn tại hai đồng phân cấu hình *E* (*cis*) và *Z* (*trans*). Chế phẩm dược dụng là hỗn hợp hai đồng phân, theo tỷ lệ: *Z* (72-78%); *E* (12-16%).

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị đắng; bị ánh sáng phân huỷ chậm; bền với nhiệt. Tan trong nước và một số dung môi hữu cơ: ethanol, cloroform, methylen clorid... Nóng chảy ở 185-191°C.

Định tính:

- Hoà tan chất thử vào acid sulfuric đặc cho màu đỏ đậm.
- Dung dịch cho phản ứng của ion Cl^- .
- Hấp thụ UV: Cho 1 cực đại hấp thụ ở 297 nm (HCl 0,02M).

Định lượng: Bằng các phương pháp acid-base như nói ở phần chung.

Công dụng: Thuốc tricyclic, chỉ định như imipramin.

Liều dùng: Người lớn, uống 25-50 mg/lần \times 3 lần/24 giờ.

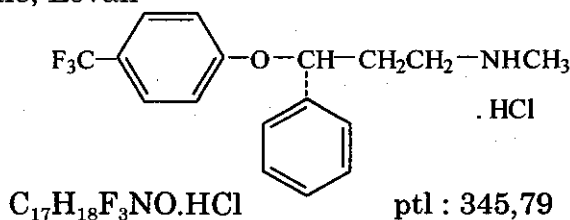
Dạng bào chế: Viên 10; 25; 50 và 100 mg.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; quản lý theo chế độ thuốc hướng thần.

FLUOXETIN HYDROCLORID

Biệt dược: Fluoxibene; Lovan

Công thức:



Tên khoa học: (3*RS*)-*N*-methyl-3-phenyl-3-[4-trifluoromethyl]phenoxy]propan-1-amin hydrochlorid



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan trong nước và alcol.

Công dụng: Thuốc chống trầm cảm nhóm SSRI.

Chỉ định: Trầm cảm.

Liều dùng:

Người lớn, uống 20-80 mg/24 giờ những ngày đầu; điều chỉnh liều giảm dần những ngày tiếp theo.

Tác dụng không mong muốn: Mức độ thấp; thuốc có thể tích lũy. Không sử dụng cùng thuốc nhóm IMAO.

Quản lý: Theo chế độ thuốc hướng thần.

3. THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH TÂM THÂN HƯNG TRẦM CẢM

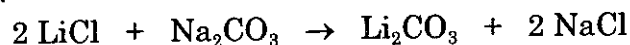
LITHI CARBONAT

Bệnh tâm thần hưng trầm cảm là 1 loại bệnh tâm thần, bệnh nhân trải qua các giai đoạn hưng cảm xen lẫn các giai đoạn trầm cảm.

Thuốc điều trị bệnh này là các thuốc ổn định tính khí, thường dùng là lithi carbonat và các thuốc chống động kinh như acid valproic và natri valproat, carbamazepin, lamotrigin, topiramet

Công thức: Li_2CO_3 ptl: 73,89

Điều chế: Tạo kết tủa giữa lithi clorid và natri carbonat:

**Tính chất:**

Bột màu trắng. Tan vừa trong nước; tan trong acid vô cơ; không tan trong ethanol và nhiều dung môi hữu cơ.

Công dụng:

Từ xa xưa đã dùng muối này điều trị rối loạn tâm thần hưng cảm.

Liều dùng: Người lớn, uống 300-600 mg/lần \times 3 lần/24 giờ.

Ngộ độc:

Nồng độ Li^+ điều trị 0,7-1,3 mmol/lít huyết tương; nồng độ ngộ độc khoảng 1,5-2 mmol/lít, gần nồng độ điều trị.

Tích lũy do tái hấp thu ở ống thận (như Na^+).

Ngộ độc xảy ra khi lượng lithi trong máu cao; vì vậy điều trị tâm thần hưng cảm bằng lithi carbonat phải thường xuyên xác định nồng độ Li^+ trong máu, duy trì ở khoảng 0,6-1,2 mmol/lít.

Triệu chứng ngộ độc:

Tiêu chảy, nói lắp, mờ mắt, ngủ lịm khó dậy, tim đập nhanh. Giải độc bằng truyền dung dịch NaCl để thúc thải nhanh Li^+ .

THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

MỤC TIÊU

1. Trình bày được phân loại thuốc chống động kinh theo cấu tạo hoá học (cho ví dụ), nguyên tắc dùng thuốc chữa động kinh.
2. Trình bày được công thức cấu tạo, tên khoa học, điều chế (nếu có), tính chất lý hoá ứng dụng trong kiểm nghiệm và công dụng chính của phenobarbital, primidon, phenytoin, trimethadion, carbamazepin, natri valproat.

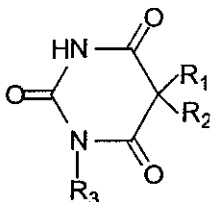
Động kinh là hiện tượng rối loạn chức năng não gây ra cơn co giật.

Thuốc chống động kinh là những thuốc có khả năng loại trừ hoặc làm giảm tần số, mức độ của các cơn động kinh hoặc các triệu chứng tâm thần kèm theo bệnh động kinh.

Cho tới nay cơ chế tác dụng của các thuốc chống động kinh còn chưa được giải thích một cách đầy đủ. Nói chung các thuốc này có tác dụng làm tăng ngưỡng kích thích của các tế bào thần kinh ở quanh vùng gây ra các cơn động kinh, ngăn cản sự lan truyền các xung tác bệnh lý gây ra cơn co giật, hoặc làm giảm sự phóng điện của các tế bào ở vùng tổn thương.

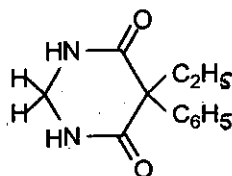
Về cấu tạo, đa số có cấu trúc ureid —CO—N—CO—NH— (vòng hay mạch thẳng) gồm các nhóm chính sau:

- Các barbiturat



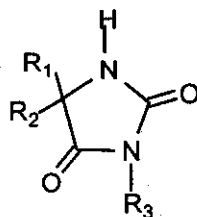
Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃
Phenobarbital	- C ₂ H ₅	- C ₆ H ₅	- H
Methylphenobarbital (Mephobarbital)	- C ₂ H ₅	- C ₆ H ₅	- CH ₃

- Dẫn chất deoxybarbiturat. Ví dụ:



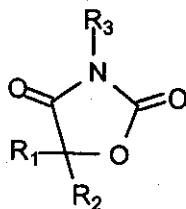
Primidon

- Dẫn chất hydantoin



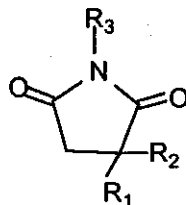
Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃
Phenytoin	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-H
Fosphenytoin	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-CH ₂ -O-P(=O)(OH) ₂
Mephenytoin	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	-CH ₃
Ethotoin	-H	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅

- Dẫn chất oxazolidindion



Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃
Trimethadion	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
Paramethadion	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃

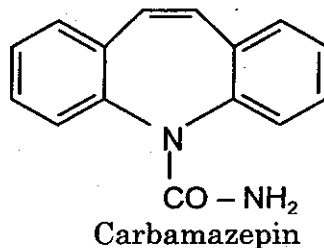
- Dẫn chất succinimid



Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃
Mesuximid	-CH ₃	-C ₆ H ₅	-CH ₃
Phensuximid	-H	-C ₆ H ₅	-CH ₃
Ethosuximid	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-H

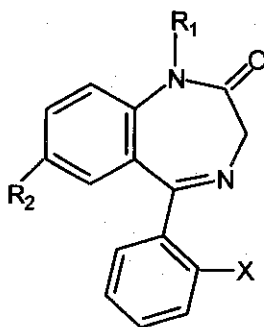


- Dẫn chất dibenzapin (các carboxamid): Carbamazepin, oxacarbazepin, eslicarbamazepin, rufinamid



- Dẫn chất benzodiazepin: Clonazepam, diazepam, clodiazepoxid, lorazepam, clobazam, clorazepat.

Ví dụ:



Clonazepam ($R_1=H$; $R_2=NO_2$; $X=Cl$).

(Các chất khác xem Chương 2 - Thuốc an thần và gây ngủ, phần dẫn chất benzodiazepin).

Dẫn chất acid béo: Các valproat, tiagabin, progabid, vigabatrin.

Các mức độ động kinh và thuốc sử dụng:

Có nhiều mức độ động kinh, do đó cần chọn loại thuốc thích hợp.

- Động kinh toàn bộ:
 - + Thể lớn: Gây co giật toàn thân, mất ý thức hoàn toàn. Các thuốc được dùng cho thể này là các barbiturat (phenobarbital), deoxybarbiturat (primidon), dẫn chất hydantoin (phenytoin), dẫn chất dibenzoazepin (carbamazepin), acid valproic (hoặc muối natri của nó).
 - + Thể nhỏ: Chỉ gây mất trí thoáng qua, thường gặp ở trẻ em với những cơn rất ngắn (khoảng 5-30 giây). Thuốc thường dùng là dẫn chất oxazol (như trimethadion), dẫn chất succinimid (như ethosuximid), natri valproat...
- Động kinh cục bộ:

- + Thể phức tạp (có suy giảm ý thức). Các thuốc thường dùng là carbamazepin, phenytoin, phenacemid.
- + Thể đơn thuần (trạng thái động kinh) không có sự suy giảm ý thức. Có thể dùng các thuốc là dẫn chất barbituric, dẫn chất benzodiazepin (như diazepam, clonazepam) (Xem Chương 2. Thuốc an thần và gây ngủ).

Một số nguyên tắc dùng thuốc chống động kinh:

- Sử dụng đúng loại thuốc cho từng thể bệnh, phù hợp cho từng bệnh nhân.
- Xác định liều thích hợp. Vì mục đích của điều trị là loại trừ được các cơn co giật bằng cách duy trì nồng độ tối ưu của thuốc trong huyết tương và mô não, do đó việc xác định được liều dùng thường xuyên là cần thiết. Ban đầu dùng liều nhỏ (để tránh được sự lên cơn) và tăng dần tới liều duy trì tối ưu. Không dùng thuốc đột ngột mà phải giảm liều dần trước khi ngừng hẳn.
- Điều trị lâu dài, liên tục nhiều năm (khoảng 3-5 năm).
- Muốn thay đổi thuốc, không nên thay đột ngột mà phải thêm dần thuốc mới cùng với việc giảm dần thuốc cũ.
- Qua thực tế điều trị thấy dùng đơn trị liệu được thì tốt hơn (giảm phản ứng có hại), trừ trường hợp bệnh nặng. Sau đây là một số thuốc.

PHENOBARBITAL

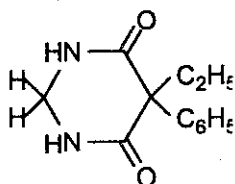
(Xem Chương 2. Thuốc an thần và gây ngủ).

Để điều trị động kinh, người lớn dùng uống với liều 1-6 mg/kg cơ thể/ngày (1 lần). Trẻ em dùng 3-4 mg/kg/ngày (1 lần).

PRIMIDON

Biệt dược: Mysoline, Sertan.

Công thức:



$C_{12}H_{14}N_2O_2$

ptl: 218,25

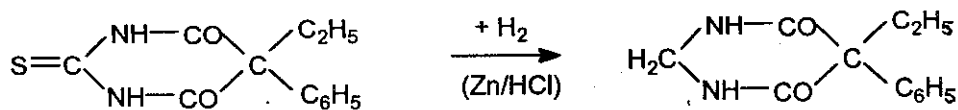
Tên khoa học: 5-ethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-4,6 (1H, 5H)-pyrimidindion.

Hoặc: 5-phenyl-5-ethyl hexahydropyrimidin-4,6-dion.



Điều chế:

Tổng hợp từ dẫn chất thiobarbituric:



Acid-5-phenyl-5-ethyl
thiobarbituric

Primidon

Tính chất: Bột kết tinh trắng, rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol.

Định tính:

- Đo phổ IR, so với chất chuẩn.
- Đo phổ hấp thụ tử ngoại: Dung dịch chế phẩm 0,6 mg/ml trong ethanol có 3 cực đại hấp thụ ở 252 nm; 257 nm và 264 nm; 2 cực tiểu hấp thụ ở 254 nm và 261 nm với tỷ số độ hấp thụ ở 257 nm so với độ hấp thụ ở 261 nm từ 2,0 đến 2,2.
- Vô cơ hóa bằng cách đun nóng chảy hỗn hợp đồng lượng chế phẩm với natri carbonat khan tạo ammoniac, hơi bốc lên làm giấy quỳ đỏ chuyển sang màu xanh.

Định lượng: Bằng phương pháp đo độ hấp thụ tử ngoại ở 257 nm (trong ethanol).

Công dụng:

Giống như phenobarbital, primidon được dùng để điều trị động kinh cả trường hợp toàn bộ và cục bộ.

Liều dùng: Ban đầu 125 mg/ngày, sau tăng dần cho tới tối đa 1,5-2 g/ngày (chia làm 3 lần).

Chống chỉ định: Bệnh nặng ở gan, thận hoặc cơ quan tạo huyết, phụ nữ có thai.

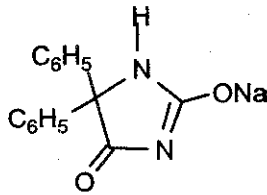
Dạng bào chế: Dịch treo 50 mg/5 ml; viên nén 50 mg, 250 mg.

PHENYTOIN (HOẶC MUỐI NATRI)

Tên khác: Phenytoin tan (dạng muối natri).

Biệt dược: Dilantin, Alepsin, Epanutin, Eptoin.

Công thức (muối natri):

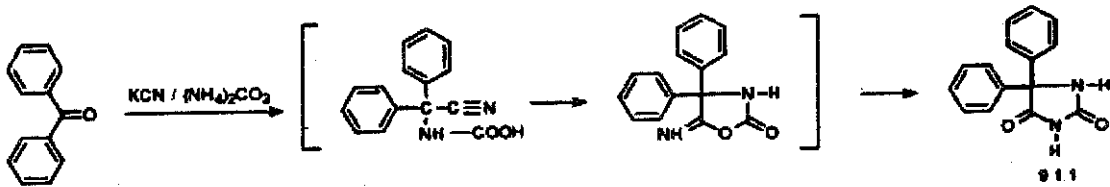


$C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ ptt: 274,3

Tên khoa học: Muối natri của 4-oxo-5,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-olat.

Điều chế:

Tổng hợp hoá học theo sơ đồ sau:



Tính chất:

Phenytoin là bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng, độ chảy $295^{\circ}C$ - $298^{\circ}C$. Chế phẩm rất ít tan trong nước, hơi tan trong ethanol, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Dạng muối natri tan trong nước, không tan trong ether, cloroform, để ra ngoài không khí sẽ hấp thụ khí CO_2 từ từ và giải phóng ra phenytoin.

Định tính:

- Đo phổ IR, so với chất chuẩn.
- Bằng sắc ký lớp mỏng.
- Đun với kiềm sẽ giải phóng NH_3 .
- Nếu là muối natri thì cho phản ứng của ion Na^+ và phản ứng với muối đồng (II) trong môi trường amoniac cho tủa hồng.

Định lượng:

Đối với phenytoin, thường dùng phương pháp môi trường khan, ví dụ: Hoà chế phẩm vào dimethylformamid, định lượng bằng dung dịch natri methoxid (CH_3ONa), xác định điểm kết thúc bằng đo thế.

Công dụng:

Điều trị cơn động kinh toàn bộ (thể lớn) hay cục bộ (thể phức tạp), động kinh tâm thần vận động.

Liều phải được điều chỉnh theo nhu cầu từng người bệnh, uống cùng hoặc sau bữa ăn để giảm kích ứng dạ dày.

Dạng bào chế:

- Viên nang 30; 100 mg.
- Viên nang kết hợp gồm có 100 mg phenytoin + 0,16-0,32 mg phenobarbital.

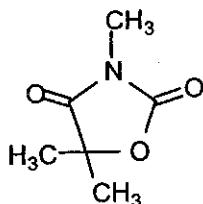
Chống chỉ định:

Người mẫn cảm với dẫn chất hydantoin, người đang nuôi con bú, người rối loạn chuyển hoá porphyrin.

TRIMETHADION

Biệt dược: Tridione, Trimethin, Tripal.

Công thức:

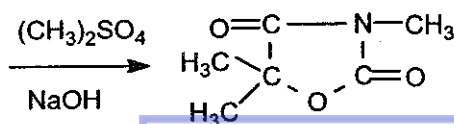
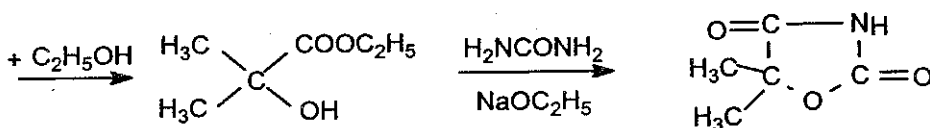
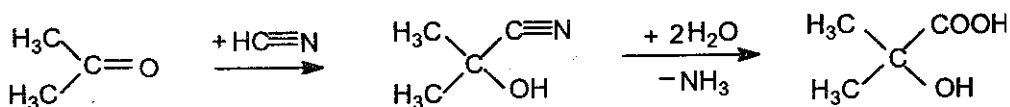


$C_6H_9NO_3$

ptl: 143,14

Tên khoa học: 3,5,5-trimethyloxazolidin -2,4-dion.

Điều chế:



Tổng hợp hoá học, ví dụ: Cho aceton phản ứng với acid cyanhydric tạo thành cyanhydrin, sau đó thuỷ phân nhóm nitril tạo thành acid α -hydroxy isobutyric. Ester etylic của acid này ngưng tụ với urê trong môi trường cồn tuyệt đối, có mặt Na kim loại, tạo thành 5,5-dimethyl oxazolidin-2,4-dion, methyl hoá chất này với sulfat dimethyl trong môi trường kiềm.

Tính chất:

Tinh thể không màu, tan trong nước, rất dễ tan trong cồn và ether.

Độ chảy: $45^{\circ}\text{C} - 47^{\circ}\text{C}$.

Tác dụng với $\text{Ba}(\text{OH})_2$ cho tủa trắng tan trong dung dịch HCl.

Công dụng:

Điều trị cơn động kinh thể nhỏ (không lên cơn). Trong cơ thể thuốc bị khử nhóm methyl tạo ra sản phẩm chuyển hoá dimethadion có hoạt tính mạnh hơn trimethadion. Thuốc không được dùng rộng rãi vì độc tính tương đối cao, hơn nữa lại khó xác định được nồng độ chính xác trong huyết tương nên chỉ được dùng cho những bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc chữa động kinh khác.

Liều dùng:

Bắt đầu 300 mg/lần x 3 lần/ngày, rồi cứ sau một tuần lại tăng thêm 300 mg cho đến khi đạt kết quả mong muốn hoặc xuất hiện triệu chứng ngộ độc.

Liều tối đa: Người lớn 2,4 g/ngày. Trẻ em: 300-900 mg/ngày.

Dạng bào chế: Viên nén 300 mg; viên nang 300 mg; viên nhai 150 mg.

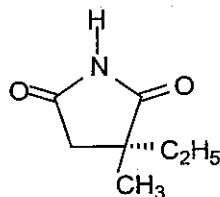
Chống chỉ định:

Rối loạn về máu, thiếu máu, suy thận hay gan nặng, phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú.

ETHOSUXIMID

Biệt dược: Emeside, Suxinutin, Zarontin.

Công thức:



$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$

ptl: 141,2



Tên khoa học: 3-methyl-3-ethylsuccinimid hoặc 3-methyl-3-ethylpyrolidin-2,5-dion.

Tính chất:

Bột trắng, có mùi đặc biệt, dễ tan trong nước, rất tan trong ethanol, ether và methylen clorid.

Nhiệt độ nóng chảy: 45°C - 50°C.

Định tính:

- Dung dịch 50 mg/50 ml ethanol có cực đại hấp thụ ở 248 nm, độ hấp thụ riêng ở cực đại hấp thụ là 8 đến 9.
- Cho dung dịch chế phẩm trong methanol tác dụng với dung dịch cobalt clorid và dung dịch calci clorid trong môi trường kiềm loãng cho màu đỏ tía và không có tủa.
- Cho khoảng 10 mg resorcinol và 0,2 ml acid sulfuric vào 10 mg chế phẩm, đun ở 140°C trong 5 phút và làm lạnh. Thêm 5 ml nước và 2 ml amoniac đặc sẽ có màu nâu, thêm khoảng 100 ml nước thì xuất hiện huỳnh quang xanh.

Định lượng:

Bằng dung dịch tetrabutylamonium hydroxyd 0,1M trong dung môi dimethylformamid với chỉ thị thymolphthalein (trong dimethylformamid) đến màu xanh rõ.

Công dụng:

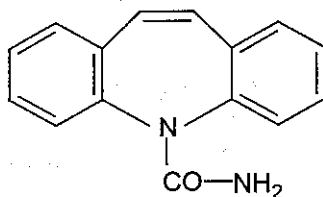
Ethosuximid là một thuốc chống động kinh, dùng điều trị các thể động kinh không lên cơn. Ngoài ra cũng có thể dùng phối hợp với các thuốc chống động kinh khác như phenobarbital, phenytoin, primidon hoặc natri valproat... khi cần thiết.

Dạng bào chế: Viên nang 250 mg, siro 250 mg/5 ml.

CARBAMAZEPIN

Biệt dược: Tegretol, Servimazepine.

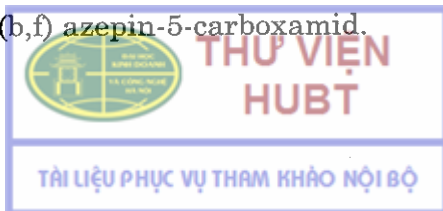
Công thức:



$C_{15}H_{12}N_2O$

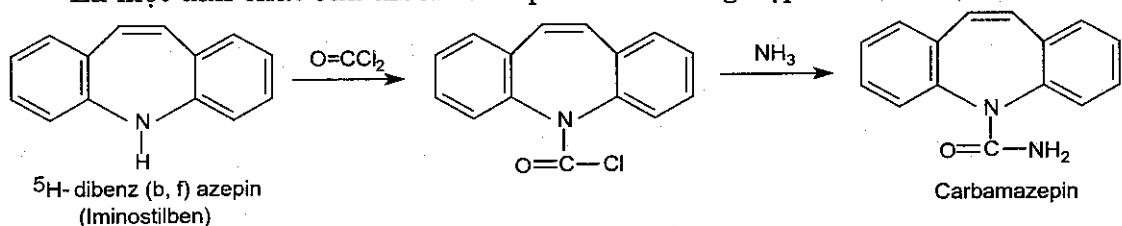
ptl: 236,3

Tên khoa học: 5H- dibenz(b,f) azepin-5-carboxamid.



Điều chế:

Là một dẫn chất của dibenzoazepin có thể tổng hợp như sau:



Tính chất:

Bột kết tinh trắng, nóng chảy ở $189-193^{\circ}C$, thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol, aceton, propylen glycol.

Định tính:

- Đo độ chảy.
- Đo phổ hồng ngoại.
- Đun với kiềm giải phóng NH_3 (do nhóm amid $-CO-NH_2$).

Định lượng: Bằng phổ tử ngoại (hoà vào methanol, đo độ hấp thụ ở 285 nm).

Công dụng:

Thuốc chống động kinh và có tác dụng hướng tâm thần, dùng uống để chữa các thể động kinh có rối loạn hoạt động tâm thần, động kinh toàn bộ và cục bộ, đặc biệt là cho những người bệnh không đáp ứng với các thuốc chữa động kinh khác ít độc hơn. Ngoài ra còn dùng trị bệnh đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh lười hầu tự phát. Có thể phối hợp với thuốc chống co giật khác.

Liều dùng:

- Chữa động kinh (toàn bộ hay cục bộ): Liều người lớn bắt đầu 0,1-0,2 g/lần x 1-2 lần/ngày. Sau tăng dần tới 0,8-1,2 g/ngày.
- Đau dây thần kinh sinh ba: Ngày đầu uống 0,1 g/lần x 2 lần/ngày. Sau tăng dần tới tối đa 1,6 g/ngày, khi hết đau phải giảm liều dần trước khi dừng hẳn.

Dạng bào chế: Viên nén 100 mg; 200 mg; viên nhai 100 mg.

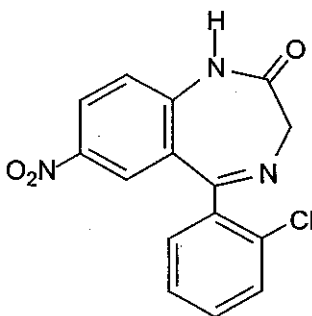
DIAZEPAM

(Xem Chương 2 - Thuốc an thần và gây ngủ).

CLONAZEPAM

Biệt dược: Anteplepsin; Clonex; Klonopin.

Công thức:



$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$

ptl: 315,7

Tên khoa học: 5-(2-clorophenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Tính chất:

Bột tinh thể màu vàng nhạt, mùi nhẹ, thực tế không tan trong nước, ít tan trong ethanol, aceton, cloroform, rất ít tan trong ether. Độ chảy khoảng 239°C.

Công dụng:

Là một dẫn chất benzodiazepin có tác dụng chống động kinh và thư giãn cơ. Dùng điều trị tất cả các thể động kinh, đặc biệt là chứng động kinh giật rung cơ, bệnh não gây động kinh ở trẻ em. Có thể dùng một mình hoặc dùng như một thuốc hỗ trợ trong điều trị thể động kinh không lên cơn mà người bệnh không đáp ứng các thuốc chữa động kinh khác như valproat hoặc ethosuximid...

Liều dùng:

Bắt đầu uống 1 mg vào buổi tối, sau đó tăng dần đến liều duy trì 4-8 mg/ngày. Liều tối đa 20 mg/ngày.

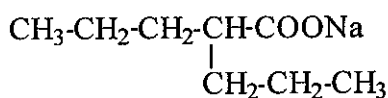
Dạng bào chế: Viên nén 0,5 mg; 1 mg; 2 mg; thuốc nước để uống 0,25%.

Còn có thể dùng dạng thuốc tiêm ống 1 mg/2 ml, tiêm tĩnh mạch rất chậm.

NATRI VALPROAT

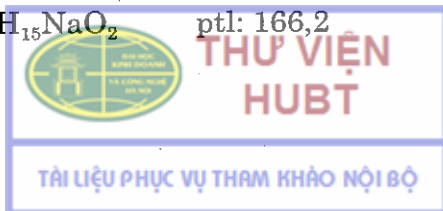
Biệt dược: Depaken, Depakin.

Công thức:



$C_8H_{15}NaO_2$

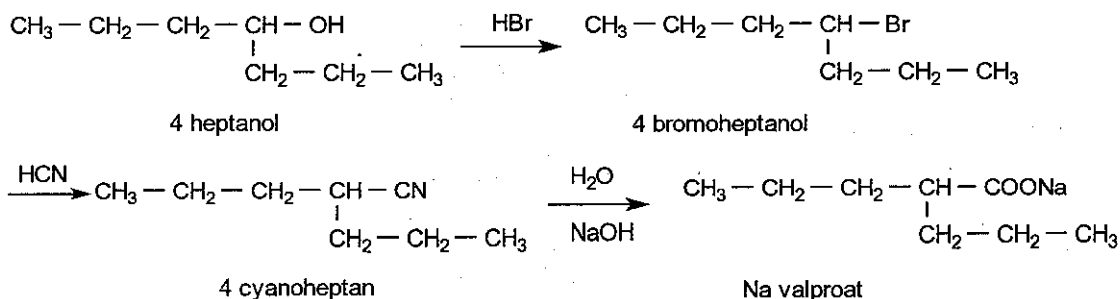
ptl: 166,2



Tên khoa học: Muối natri của acid-2-propylpentanoic hay 2-propylvalerat natri.

Điều chế:

Có thể tổng hợp theo sơ đồ sau:



Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị mặn, dễ hút ẩm.

Chế phẩm rất dễ tan trong nước và ethanol, thực tế không tan trong ether. (Dạng acid là chất lỏng không màu hoặc vàng nhạt, ít tan trong nước, dễ tan trong cồn và dung môi hữu cơ).

Định tính:

Bằng cách đo phổ hồng ngoại (so với chất chuẩn), bằng sắc ký lớp mỏng và làm phản ứng của ion natri.

Định lượng:

Bằng acid percloric trong dung môi acid acetic khan, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo thế.

Công dụng:

Điều trị các thể động kinh toàn bộ, các cơn co giật gây ra bởi strychnin.

Dạng bào chế: Viên nén; viên nang, siro 100 hoặc 200 mg/ml.

Chống chỉ định:

Viêm gan cấp hoặc mạn tính, phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú, rối loạn chức năng tụy.



THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH PARKINSON

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nhóm thuốc điều trị Parkinson theo tác dụng, cho ví dụ minh họa. Nói được cơ chế tác dụng của levodopa và carbidopa.
2. Trình bày được công thức cấu tạo, tên khoa học, tính chất lý hoá và công dụng chính của levodopa, carbidopa, benztropin mesylat và biperiden hydroclorid.

Hội chứng Parkinson được James Parkinson mô tả lần đầu tiên vào năm 1817, còn gọi là bệnh liệt rung, một loại bệnh thần kinh thường gặp ở người cao tuổi (nhất là sau độ tuổi 55).

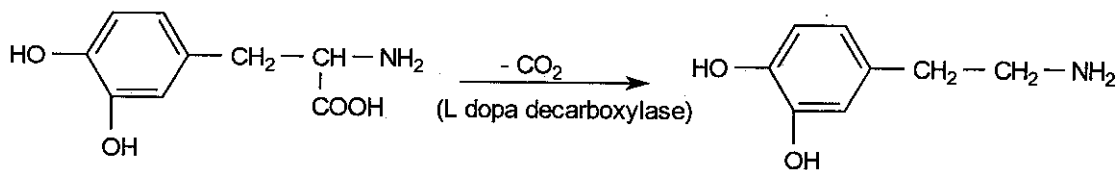
Nguyên nhân bệnh còn chưa được giải thích rõ ràng. Bệnh có thể do di chứng viêm não, do dùng thuốc hoặc do nguyên nhân khác.

Các triệu chứng chính của bệnh là:

- Run.
- Cứng đờ (tăng trương lực cơ gây tư thế cứng nhắc).
- Giảm động tác.

Trong bệnh Parkinson có sự giảm lượng dopamin (một chất trung gian để chuyển hoá thành adrenalin). Do đó muốn làm giảm triệu chứng Parkinson cần bổ sung lượng dopamin.

Vì dopamin không qua được hàng rào máu não nên người ta sử dụng chất **levodopa**. Chất này có khả năng thấm được vào tế bào thần kinh trung ương, sau đó bị khử nhóm carboxylic để tạo ra dopamin có tác dụng.



Để ngăn sự chuyển hoá trên ở ngoại vi người ta sử dụng các chất ức chế enzym decarboxylase như benserazid, carbidopa... Các chất này không qua hàng rào máu não. Ví dụ biệt dược **Modopar** gồm có levodopa + benserazid; Thuốc **Sinemet** có levodopa + carbidopa.

Ngoài sự giảm lượng dopamin, trong bệnh Parkinson còn có sự tăng tiết cholin quá mức, do đó người ta còn sử dụng các chất kháng cholin (các thuốc huỷ phó giao cảm) để điều trị bệnh này như các chất alcaloid (ví dụ atropin...), các chất tổng hợp, ví dụ trihexyphenidyl (trihexan)....

Trong khi điều trị bệnh cúm, người ta tình cờ phát hiện ra tác dụng chống Parkinson của chất amantadin vì cũng có tác dụng làm giải phóng dopamin ở thần kinh giao cảm.

Như vậy trong điều trị Parkinson, theo cơ chế tác dụng người ta dùng các nhóm thuốc sau:

Các thuốc cường hệ dopaminergic gồm:

- Thuốc cung cấp dopamin: Levodopa.
- Thuốc ức chế dopa decarboxylase (enzym chuyển hoá levodopa thành dopamin) như: Carbidopa, benserazid...

Thuốc kháng cholin gồm:

- Các chất tự nhiên: Atropin sulfat, hyoscyamin, scopolamin (xem phần thuốc huỷ phó giao cảm). Các thuốc này hiện nay ít dùng trong điều trị Parkinson.
- Các chất tổng hợp: Benztropin, trihexyphenidyl, procyclidin, biperiden, orphenadrin...

Thuốc khác:

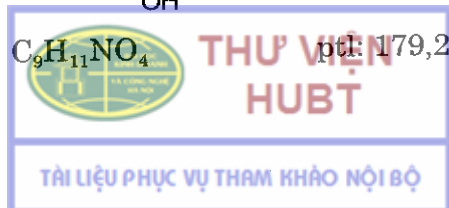
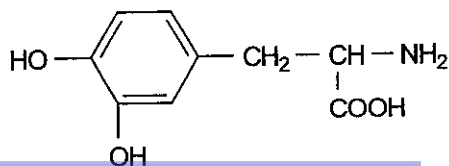
Amantadin (xem Chương 8, sách Hóa dược, tập 2), diethazin (dẫn chất của phenothiazin).

LEVODOPA

Tên khác: L-dopa; 3-hydroxy-L-tyrosin.

Biệt dược: Bendopa; Dopar; Larodopa; Levopa.

Công thức:



Tên khoa học: Acid-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl) propanoic.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, dưới tác dụng của không khí và độ ẩm sẽ bị thẫm màu dần. Chế phẩm dễ tan trong dung dịch HCl loãng và dung dịch hydroxyd kiềm, ít tan trong nước, ethanol, rất khó tan trong cloroform.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 280°C (phân huỷ).

Hoá tính của levodopa là do các nhóm OH phenol (tính khử, cho màu xanh tím với thuốc thử FeCl₃), nhân thơm (hấp thụ ánh sáng tử ngoại) và chức acid amin (tính lưỡng tính).

Định lượng: Bằng acid percloric trong môi trường gồm acid formic khan, acid acetic và dioxan với chỉ thị tím tinh thể (đến màu xanh).

Công dụng:

Levodopa là chất tiền thân của dopamin. Vì dopamin không qua được hàng rào máu não nên trong điều trị phải dùng levodopa, chất này có khả năng thẫm được vào thần kinh trung ương và sau đó bị khử nhóm carboxylic để tạo thành dopamin.

Hiện levodopa được coi là thuốc tốt nhất trong điều trị hội chứng Parkinson, nó làm giảm mạnh triệu chứng cứng đờ và vận động chậm chạp nhưng ít tác dụng với triệu chứng run.

Tuy có tác dụng tốt nhưng levodopa cũng có nhiều tác dụng phụ và tai biến.

Trong điều trị thường dùng phối hợp levodopa với các chất ức chế enzym dopa decarboxylase như: carbidopa, benserazid.

Dạng bào chế: Viên nén 100 mg, 250 mg, 500 mg.

Viên nang 100 mg, 250 mg, 500 mg.

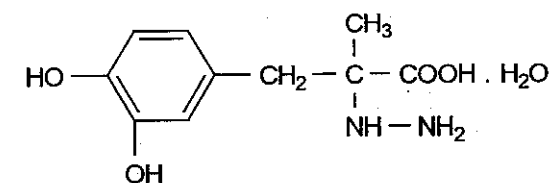
Chú ý:

Liều cao của vitamin B₆ (> 5 mg) sẽ làm giảm tác dụng của levodopa do làm tăng quá trình khử nhóm carboxylic ở ngoại vi, tuy nhiên nếu dùng levodopa cùng với chất ức chế dopa decarboxylase thì sẽ khắc phục được hiện tượng trên.

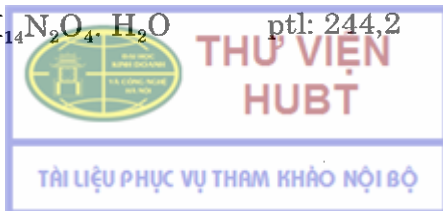
CARBIDOPA

Biệt dược: Lodosyn; Sinemet.

Công thức:



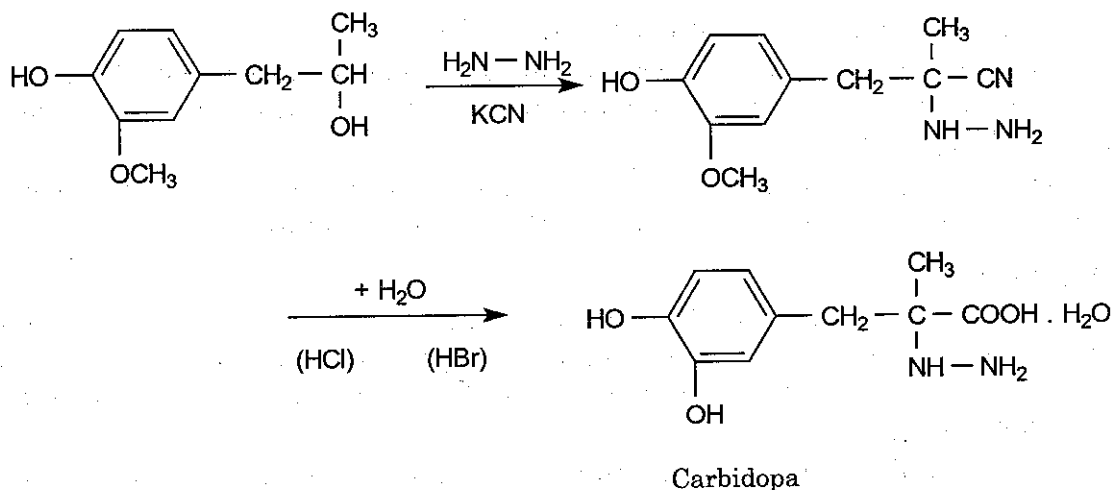
C₁₀H₁₄N₂O₄ · H₂O p.tl: 244,2



Tên khoa học: Acid 3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoic monohydrat.

Điều chế:

Tổng hợp theo sơ đồ sau:



Tính chất:

Bột trắng đến trắng ngà, không mùi; nóng chảy ở khoảng 205°C (phân huỷ). Chế phẩm ít tan trong nước; thực tế không tan trong ethanol, cloroform hoặc ether; dễ tan trong dung dịch acid vô cơ và dung dịch kiềm.

- Với thuốc thử FeCl₃ cho màu xanh chuyển nhanh sang màu đỏ nâu.
- Với dung dịch đồng nitrat và đun nóng sẽ có màu nâu và tủa đỏ tạo thành.
- Hấp thụ tử ngoại: Trong môi trường HCl/methanol có cực đại hấp thụ ở 283 nm.

Định lượng: Bằng acid perchloric trong acid acetic khan (đo thế).

Công dụng:

Carbidopa không có tác dụng điều trị trực tiếp, nó chỉ được dùng phối hợp để bảo vệ levodopa không chuyển thành dopamin ở ngoại vi.

Dạng bào chế:

- Viên nén 25 mg.
- Viên kết hợp với levodopa có 2 loại hàm lượng:

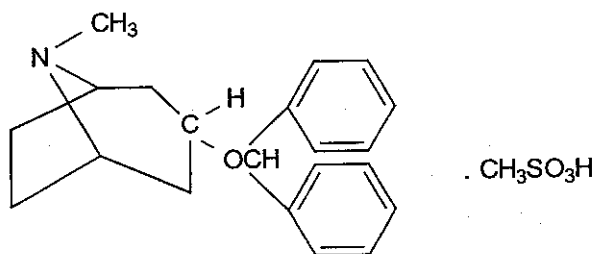
Levodopa	100 mg.	Levodopa	250 mg.
Carbidopa	10 mg.	Carbidopa	25 mg.



BENZTROPIN MESYLAT

Biệt dược: Cogentin; Acatin; Cogentinol.

Công thức:



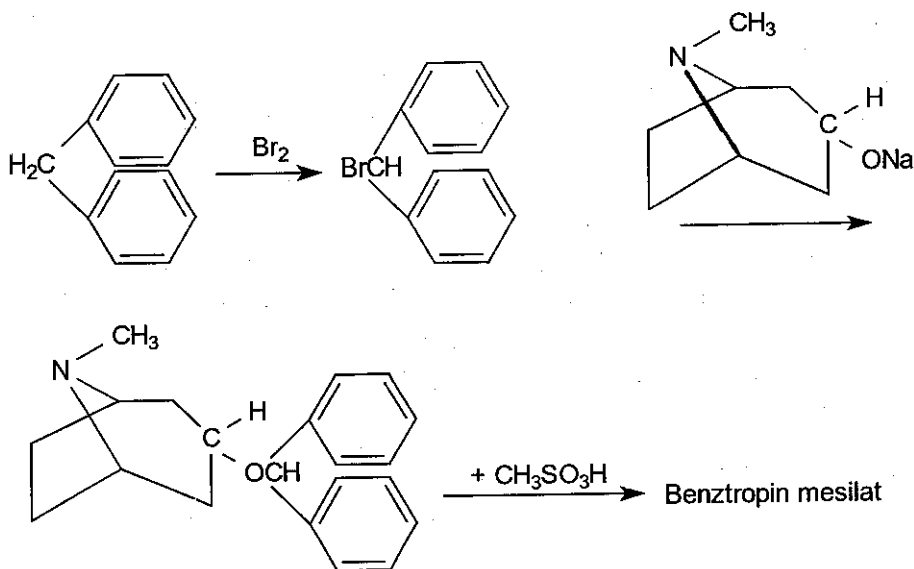
$C_{21}H_{25}NO \cdot CH_4O_3S$

ptl: 403,5.

Tên khoa học: 3 α -(diphenylmethoxy)1 α H, 5 α H-tropan methansulfonat.

Điều chế:

Tổng hợp theo sơ đồ sau:



Tính chất:

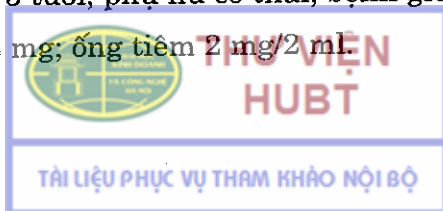
Bột kết tinh trắng, không mùi, hơi hút ẩm, nóng chảy ở 141^oC-145^oC. Chế phẩm rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol, rất ít tan trong ether.

Công dụng:

Có tác dụng chống tiết cholin ở hệ thần kinh trung ương và ngoại vi. Được dùng điều trị hội chứng Parkinson (do xơ mạch, sau viêm não, do thuốc an thần kinh).

Chống chỉ định: Trẻ dưới 5 tuổi, phụ nữ có thai, bệnh glacom, dễ ứ nước tiểu.

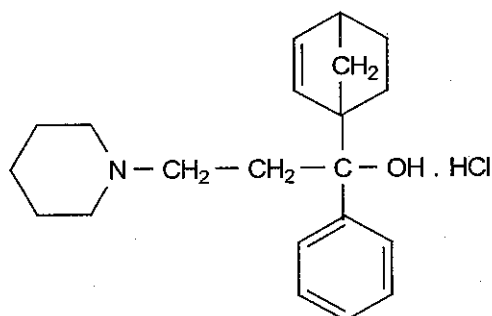
Dạng bào chế: Viên nén 2 mg; ống tiêm 2 mg/2 ml.



BIPERIDEN HYDROCLORID

Biệt dược: Akineton, Ipsatol.

Công thức:



$C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$ ptl: 347,9

Tên khoa học: α -5-nor bornen-2-yl- α -phenyl-1-piperidinpropanol hydroclorid hoặc α -bicyclo [2,2,1] hept-5-en-2-yl- α -phenyl-1-piperidinpropanol hydroclorid.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi, phân huỷ ở khoảng 275°C, ít tan trong nước, ethanol, cloroform hoặc ether, hơi tan trong methanol.

Định tính:

- Đo phổ hồng ngoại, so với chuẩn.
- Đo phổ tử ngoại: Dung dịch 1 mg/ml trong methanol có cực đại ở 257 nm.
- Làm phản ứng với acid phosphoric: Hoà khoảng 20 mg chế phẩm trong 5 ml acid phosphoric đặc sẽ xuất hiện màu xanh.
- Chế phẩm cho phản ứng của ion clorid.

Định lượng:

Trong acid acetic khan, thêm dung dịch thuỷ ngân II acetat, chuẩn độ bằng acid percloric 0,1M đến màu xanh da trời với chỉ thị tím tinh thể.

Công dụng:

Có tác dụng chống tiết cholin, điều chỉnh các rối loạn ngoại tháp.

Chỉ định: Trong bệnh Parkinson hoặc triệu chứng Parkinson.

Liều dùng:

Bắt đầu ngày 2 lần x 1 mg, sau tăng dần đến liều ngày 2-3 lần, mỗi lần 1-4 mg. Bệnh nặng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm ngày 2-4 ống 5 mg/ml.

Dạng dùng: Viên nén 2 mg và 4 mg; ống tiêm 1 ml/5 mg.

Chống chỉ định: Glacom, tắc nghẽn cơ học ở dạ dày-ruột.

THUỐC GIẢM ĐAU VÀ THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT, CHỐNG VIÊM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được phân loại và liên quan giữa cấu trúc và tác dụng, cơ chế tác dụng của nhóm thuốc loại opioid.
2. Trình bày được phân loại và cơ chế tác dụng chung của nhóm thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm (không có cấu trúc steroid).
3. Trình bày được công thức cấu tạo, tên khoa học, điều chế (nếu có trong bài), tính chất lý hoá (hoặc kiểm nghiệm) và công dụng chính của các thuốc giảm đau đã học.

Đau là một triệu chứng cần thiết giúp cho người bệnh và thầy thuốc trong việc chẩn đoán bệnh. Tuy nhiên nếu đau nhiều và kéo dài sẽ gây khó chịu, bệnh nhân không chịu được hoặc bị choáng. Do đó thuốc giảm đau là không thể thiếu.

Thuốc giảm đau được dùng đầu tiên là những sản phẩm tự nhiên như các cây cỏ... (điển hình là nhựa thuốc phiện, còn gọi là opi). Tiếp theo đó là dùng các hoạt chất chiết được từ dược liệu (ví dụ morphin từ thuốc phiện).

Khi công nghệ hoá học đã phát triển, người ta mới bán tổng hợp rồi tổng hợp ra nhiều thuốc giảm đau khác được sử dụng một cách rộng rãi như hiện nay.

Hai nhóm thuốc giảm đau chính là nhóm thuốc giảm đau loại opioid và nhóm thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm.

1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Thuốc giảm đau loại opioid là các thuốc tác dụng trực tiếp và chọn lọc lên thần kinh trung ương, làm giảm hoặc mất cảm giác đau một cách đặc biệt. Chúng còn có thể gây ngủ, gây cảm giác khoan khoái, dễ chịu, do đó dễ dẫn đến tình trạng lệ thuộc hay gây nghiện (nên còn gọi là thuốc giảm đau gây nghiện).

Thuốc giảm đau loại này được dùng lâu đời nhất là thuốc phiện (opi). Do đó chúng được gọi là các chất opioid.

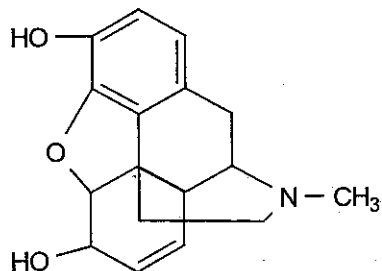


Morphin là hoạt chất chính của thuốc phiện, là một opiat điển hình. Các chất có tác dụng kiểu như morphin đều được gọi là các opioid.

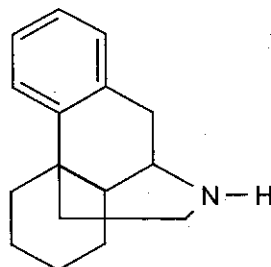
1.1. Phân loại

Theo cấu trúc hoá học có thể chia ra các nhóm sau:

1.1.1. Morphin và các chất liên quan (có khung morphinan)



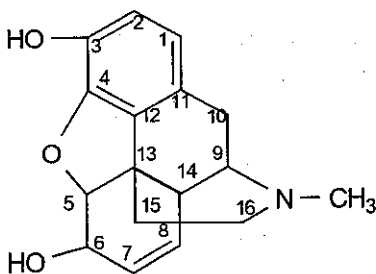
Morphin



Khung morphinan

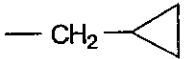
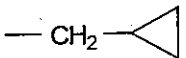
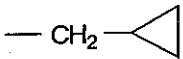
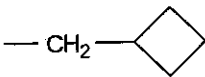
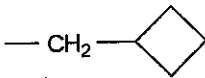
Từ morphin người ta đã bán tổng hợp ra nhiều dẫn chất và cũng đã tổng hợp ra nhiều chất có cấu trúc tương tự (Bảng 6.1).

Bảng 6.1. Morphin và các dẫn chất



Morphin

Tên thuốc	Gốc hoá học ở vị trí			Những thay đổi khác
	3	6	17	
Morphin	-OH	-OH	-CH ₃	
Heroin	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-CH ₃	
Hydromorphon	-OH	=O	-CH ₃	(1)
Oxymorphon	-OH	=O	-CH ₃	(1), (2)
Levorphanol	-OH	-H	-CH ₃	(1), (3)
Dextromethorphan	-OCH ₃	-H	-CH ₃	(1), (3)

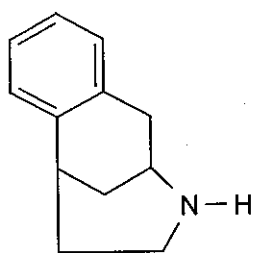
Levallorphan	-OH	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	(1), (3)
Codein	-OCH ₃	-OH	-CH ₃	
Hydrocodon	-OCH ₃	=O	-CH ₃	(1)
Oxycodon	-OCH ₃	=O	-CH ₃	(1), (2)
Nalmefen	-OH	=CH ₂		(1), (2)
Nalorphin	-OH	-OH	-CH ₂ CH=CH ₂	
Naloxon	-OH	=O	-CH ₂ CH=CH ₂	(1), (2)
Naltrexon	-OH	=O		(1), (2)
Buprenorphin	-OH	-OCH ₃		(1), (4)
Butorphanol	-OH	-H		(2), (3)
Nalbuphin	-OH	-OH		(1), (2)

* Vị trí 3, 6, 17 là vị trí trong phân tử morphin như công thức trên. Những sự thay đổi khác trong phân tử morphin là:

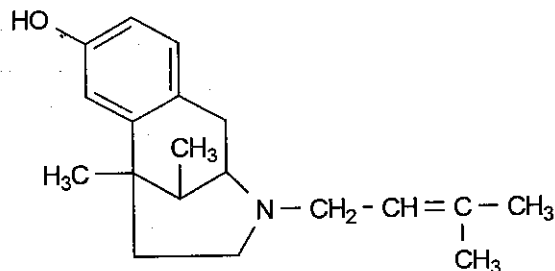
- (1) Không có dây nối đôi giữa C₇ và C₈
- (2) Thêm nhóm -OH vào C₁₄
- (3) Không có oxy giữa C₄ và C₅
- (4) Thêm cầu etheno nội giữa C₆ và C₁₄ và nhóm 1-hydroxy-1,2,2 trimethyl propyl ở C₇.

1.1.2. Các opioid tổng hợp khác

- Dẫn chất của benzomorphan (ví dụ pentazocin):



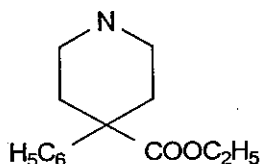
Khung benzomorphan



Pentazocin

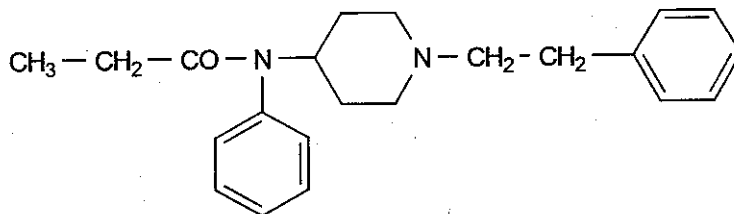
- Dẫn chất của piperidin (pethidin và các chất liên quan):

Ví dụ: Pethidin (meperidin):



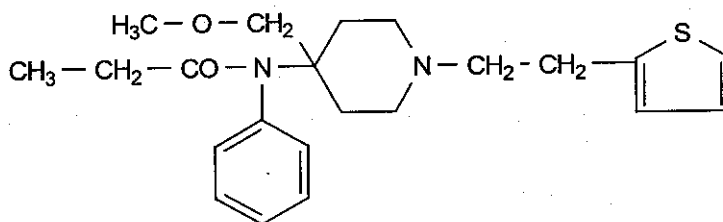
1-methyl-4-phenyl-4-carbethoxy piperidin.

Fentanyl:



N(1-phenethyl-4-piperidyl)-propionanilid

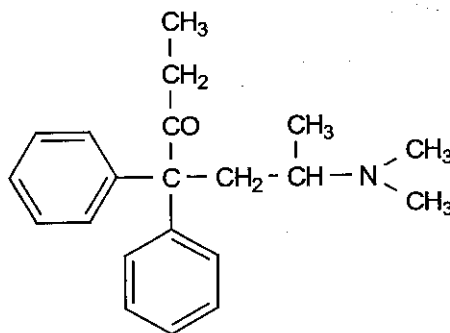
Sufentanil:



Propanamid-N [4(methoxymethyl) 1 (2-thyeny) ethyl]4-piperidiny N-phenyl

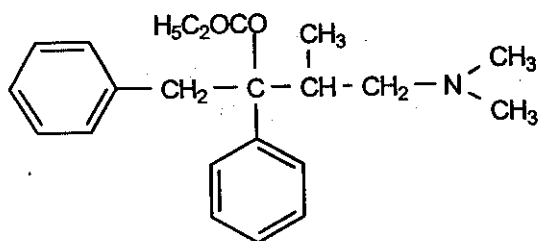
1.1.3. Methadon và các chất liên quan

Methadon:



6-dimethylamino-4,4-diphenylheptanon 3.

Propoxyphen:



1-benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenyl propanol propionat

1.1.4. Opioid nội sinh

Người ta thấy rằng, trên bề mặt của vùng tác dụng của receptor opioid không phải chỉ có những chất hữu cơ tương tự như morphin được liên kết mà còn có những loại peptid cũng có khả năng liên kết vào đó để tạo được một tác dụng dược lý như morphin gọi là các opioid nội sinh (endorphin).

Sau khi tổng hợp và làm tròn nhiệm vụ sinh học, các endorphin sẽ giáng hoá nhanh trong cơ thể nhờ xúc tác của những enzym đặc hiệu.

1.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Các nhóm chức có liên quan nhiều đến tác dụng là nhóm -OH phenol ở vị trí 3, nhóm -OH alcol ở vị trí 6 và nhóm thế ở vị trí 17. Ví dụ thay -OH phenol của morphin bằng nhóm -OCH₃ thì được codein có tác dụng giảm đau kém hơn nhiều nhưng chữa ho tốt; acetyl hoá cả 2 nhóm -OH thì được heroin có tác dụng giảm đau và gây nghiện mạnh hơn morphin; thay -CH₃ ở vị trí 17 của morphin bằng nhóm allyl (-CH₂-CH=CH₂) thì được nalorphin, tác dụng đối kháng với morphin.

1.3. Tác dụng của opioid

Morphin gây được tác dụng là nhờ tác động lên hệ thống receptor của nó.

Receptor của opioid có nhiều loại: Mui (μ), delta (δ), kappa (κ) và sigma (σ), trong đó receptor mui (μ) quyết định tác dụng trung ương của opiat, receptor delta (δ) quyết định tác dụng ngoại vi.

Morphin và các opiat có tác dụng làm giảm đau do ức chế vỏ não, trung tâm ở gian não. Chúng ức chế cảm giác đau rất đặc hiệu, thông qua tương tác với receptor mui (μ), có tính chọn lọc đặc biệt vì khi dùng morphin, những trung tâm khác của vỏ não vẫn hoạt động bình thường chỉ mất cảm giác đau..

Morphin và các opiat được sử dụng trong điều trị làm thuốc giảm đau, một số dùng làm thuốc chữa ho. Nó cũng tạo ra cảm giác sảng khoái và gây nghiện. Đặc biệt heroin là chất gây nghiện rất mạnh và rất khó cai.

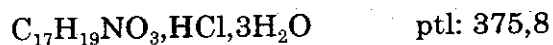
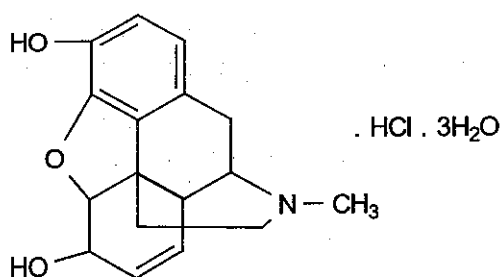
1.4. Chất đối kháng với opioid

Các chất đối kháng opiat có sự tranh chấp ở receptor morphinic. Những thuốc này có ái lực mạnh với thụ thể của morphin nhưng lại có hiệu lực rất yếu. Gọi là đối kháng cũng không hoàn toàn chính xác vì (trừ naloxon và nalthrexon) có chất vừa có tính kháng morphin vừa có hoạt tính của morphin (ví dụ như nalorphin).

MORPHIN HYDROCLORID

Biệt dược: Epimor; Morphitec; M.O.S; Theba-intran.

Công thức:



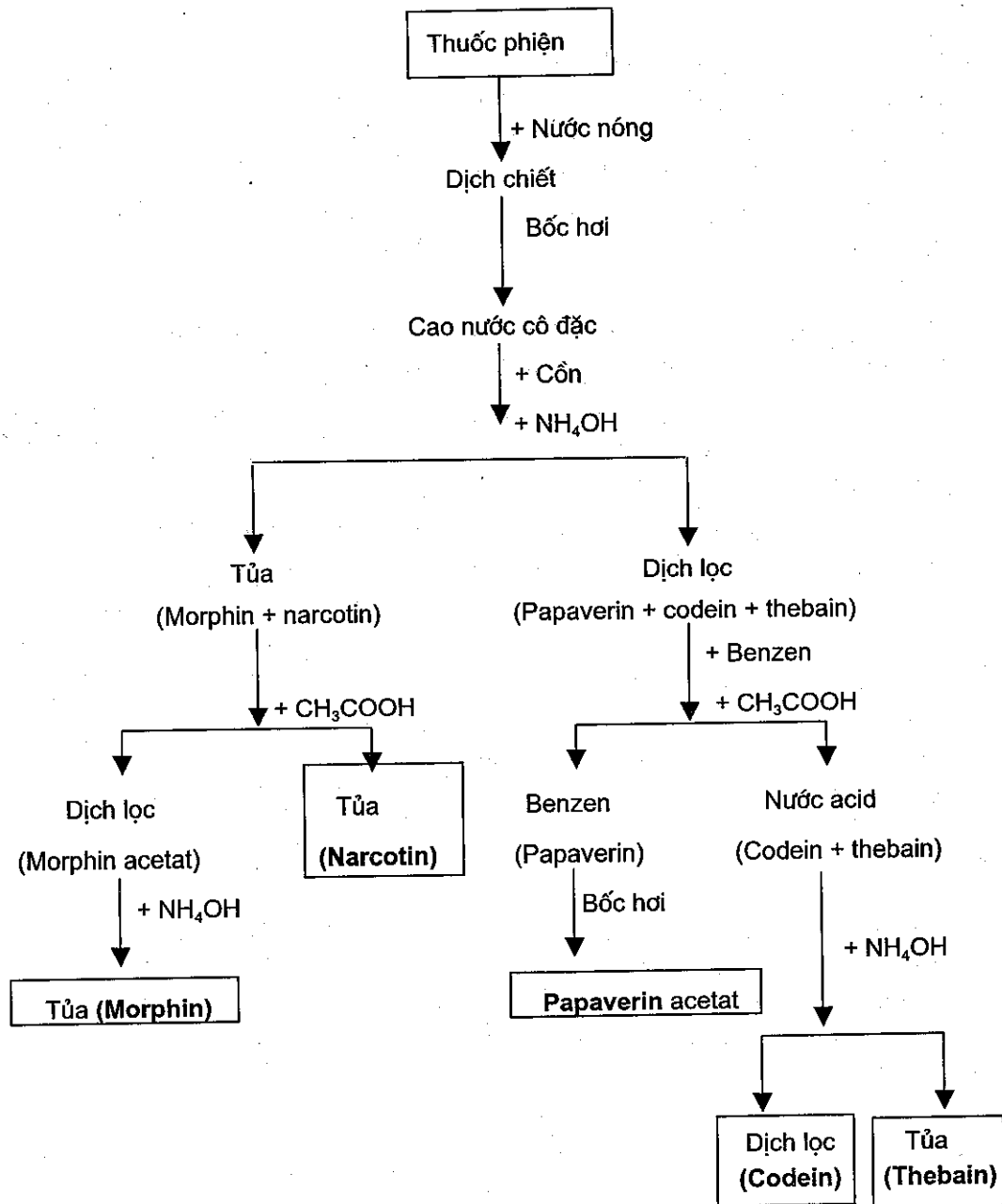
Tên khoa học: 7,8-Didehydro-4,5a-epoxy-17-methylmorphinan-3,6a-diol hydrochlorid trihydrat.

Morphin là một alkaloid của thuốc phiện được Segen phát hiện lần đầu tiên vào năm 1804. Đến năm 1950 thì công thức cấu tạo của morphin mới được xác định một cách đầy đủ nhờ các công trình nghiên cứu tổng hợp toàn phần morphin.

Trong y học morphin thường được dùng dưới dạng muối như morphin hydroclorid, morphin sulfat, muối tartrat và cả dạng acetat.

Điều chế:

Có nhiều phương pháp để chiết xuất morphin và các alkaloid khác từ thuốc phiện. Phương pháp của S.I.Canepskava và B.A.Kliaskinava tiến hành theo sơ đồ 6.1.



Sơ đồ 6.1. Chiết xuất morphin và các alcaloid khác từ thuốc phiện

Tính chất:

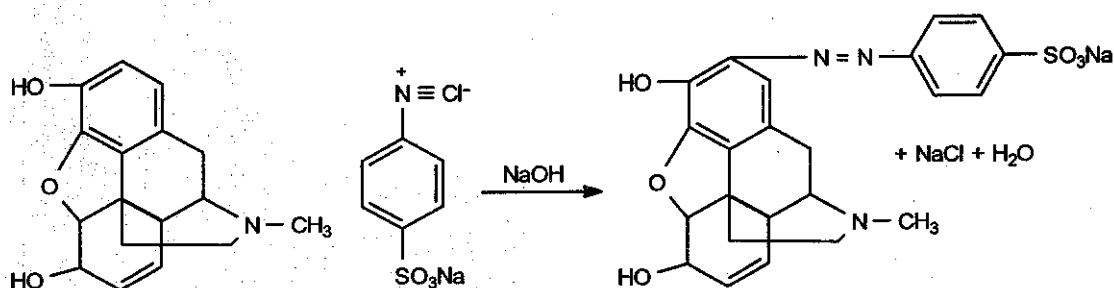
Morphin hydroclorid ở dưới dạng bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hoặc hình kim không màu hoặc khối lập phương không màu, dễ biến màu do bị oxy hoá, lên hoa ngoài không khí khô. Chế phẩm tan trong nước và trong glycerin, khó tan trong ethanol 96%, thực tế không tan trong ether, tan trong các dung dịch kiềm mạnh.

Năng suất quay cực từ -110° đến -115° (dung dịch 0,5 g trong 25 ml nước).

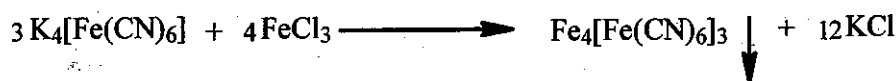
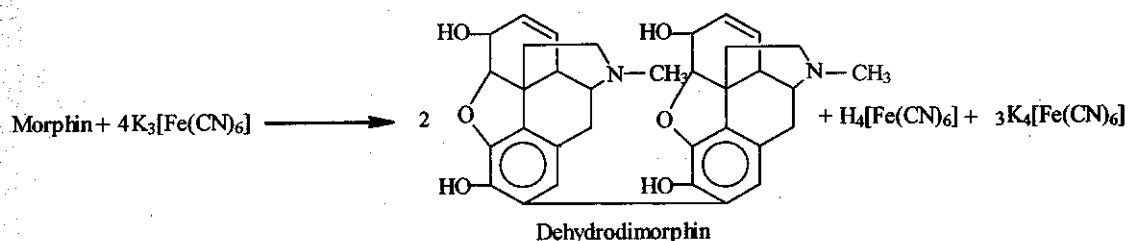


Hoá tính và phản ứng định tính:

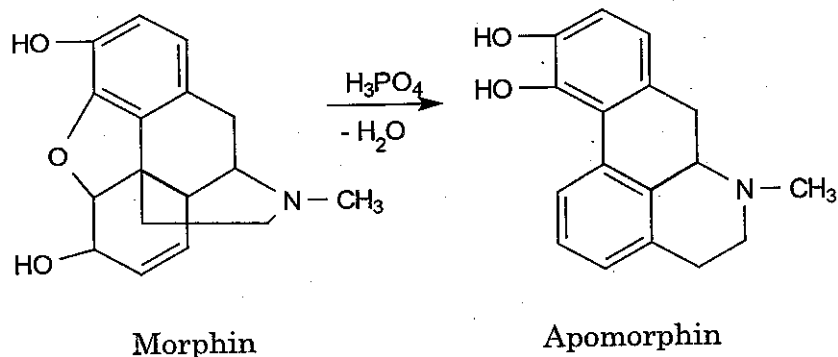
- Dung dịch morphin hydroclorid cho tủa với các thuốc thử chung của alcaloid, ví dụ với thuốc thử Dragendoff cho tủa màu da cam; với thuốc thử Marquis (formaldehyd/acid sulfuric) cho màu đỏ tía sau chuyển thành tím; với thuốc thử Frod thì có màu tím chuyển sang xanh.
- Phổ tử ngoại: Dung dịch 10 mg/100 ml nước, đo trong khoảng từ 250 nm đến 350 nm, có cực đại hấp thụ ở 285 nm và A (1%,1 cm) ở 285 nm là khoảng 41.
- Trong phân tử morphin có nhóm OH phenolic nên có tính acid (tan trong kiềm mạnh) và cho màu tím với dung dịch sắt III clorid.
- Thêm 1 ml dung dịch nước oxy già loãng, 1 ml dung dịch amoniac loãng và 0,05 ml dung dịch đồng sulfat 4,0% vào 5 ml dung dịch chế phẩm 0,1% trong nước, màu đỏ sẽ xuất hiện.
- Cũng do có nhóm OH phenolic nên morphin tác dụng với các muối diazoni trong môi trường kiềm cho màu đỏ của phẩm màu nitơ:



- Morphin dễ bị oxy hoá. Trong môi trường acid, dưới tác dụng của kalifericyanid thì nó sẽ tạo thành dehydromorphin (còn gọi là oxydimorphin) và acid ferocyanic. Nếu cho thêm dung dịch sắt III clorid thì sẽ có màu xanh lam phổ của ferocyanid ferric (codein không cho phản ứng này).



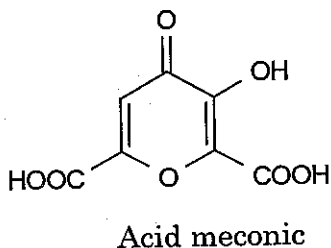
- Morphin có thể giải phóng được iod từ kali iodat.
- Đặc biệt khi đun nóng morphin với acid vô cơ như acid hydrocloric, acid phosphoric đặc rồi sau đó cho thêm acid nitric đặc thì sẽ có màu đỏ máu. Đó là do khi đun với acid vô cơ thì morphin mất nước tạo thành apomorphin, chất này rất dễ bị oxy hoá bởi acid nitric đặc cho màu đỏ máu.



- Chế phẩm cho phản ứng của ion clorid.

Các tạp chất chính:

- Tạp chất liên quan: Xác định bằng sắc ký lớp mỏng.
- Meconat: Đo độ hấp thụ ở 480 nm sau khi cho phản ứng với dung dịch sắt (III) clorid, độ hấp thụ không được vượt quá giới hạn.



Định lượng:

- Bằng acid percloric 0,1N trong môi trường acid acetic khan, chỉ thị tím tinh thể (cần thêm dung dịch thủy ngân II acetat).
- Định lượng HCl bằng đo bạc (phương pháp Volhard).

Công dụng:

Morphin là một thuốc có tác dụng giảm đau, gây nghiện điển hình. Thuốc tác động lên hệ thần kinh và cơ trơn. Nó kích thích một số trung tâm dẫn đến gây buồn nôn và nôn, làm co đồng tử, làm tăng trương lực cơ, đặc biệt là cơ vòng giữa ruột với dạ dày và đường mật. Morphin gây nghiện cả về thể chất lẫn tinh thần.

Chỉ định:

- Dùng trong các trường hợp đau nhiều như đau quặn do sỏi thận, sỏi mật, bệnh nhân đau do ung thư, nhồi máu cơ tim hoặc dùng trong phẫu thuật.
- Morphin còn có tác dụng gây ngủ nên được dùng khi mất ngủ do đau.
- Morphin làm giảm nhu động ruột nên được dùng để trị ỉa chảy.
- Trong phẫu thuật, morphin còn được dùng để gây mê, giảm đau và giảm lo lắng.

Dạng dùng: Thuốc tiêm (hoặc truyền), uống (viên hoặc dung dịch).

Liều thường dùng: 5 - 20 mg/4 giờ.

Liều dùng của morphin thay đổi tùy theo mức độ đau, nếu đau nhiều hoặc đã quen thuốc có thể tăng lên 30; 60; 100 mg/ngày.

Chống chỉ định:

Trẻ em dưới 5 tuổi, giảm chức năng hô hấp, tổn thương ở đầu và mô sọ, hen phế quản, phù phổi nặng, các bệnh gan, thận nặng.

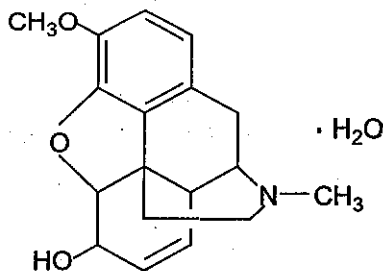
Bảo quản:

Theo chế độ thuốc gây nghiện; đựng trong lọ thủy tinh màu, kín, tránh ánh sáng.

CODEIN

Biệt dược: Codicept; Rami, Pentuss.

Công thức:

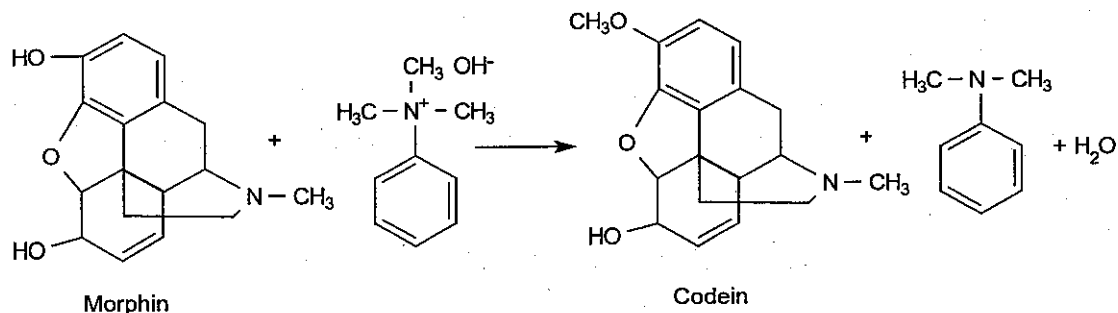


$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$ ptl: 317,39.

Tên khoa học: 7,8-Didehydro-4,5a-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6a-ol monohydrat

Điều chế:

Codein là methyl morphin, cũng chiết được từ thuốc phiện (xem điều chế morphin ở trên) nhưng với tỷ lệ thấp, do đó nó được điều chế chủ yếu bằng cách bán tổng hợp từ morphin. Ví dụ methyl hoá morphin bằng trimethyl phenylamoni hydroxyd:



Tính chất:

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng, ít tan trong nước, tan nhiều hơn trong nước sôi, tan trong ethanol 96°, cloroform và các acid loãng. Nhiệt độ nóng chảy khoảng 155°C-159°C. Độ quay cực riêng từ -142° đến -146° (dung dịch 2% trong ethanol 96%).

Codein không có nhóm -OH phenol nên bền vững hơn morphin, không tan trong kiềm mạnh, không cho màu với thuốc thử sắt III clorid, nhưng khi loại nhóm -CH₃ để giải phóng nhóm -OH tự do (ví dụ đun với acid sulfuric) thì sẽ cho màu với thuốc thử này.

Định tính: Đo độ chảy (xem phân tích chất).

- So phổ hồng ngoại với chuẩn.
- Đo phổ tử ngoại (có cực đại hấp thụ ở 284 nm).
- Thêm 1 ml acid sulfuric và 2 giọt dung dịch sắt III clorid 2% vào 10 mg chế phẩm, đun nóng trên cách thuỷ sẽ xuất hiện màu xanh lam, sau đó chuyển sang màu đỏ khi thêm 2 giọt acid nitric đặc.
- Cho phản ứng tủa với các thuốc thử chung của alcaloid.

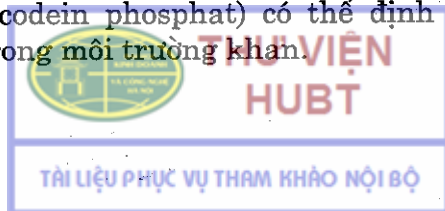
Tạp chất chính:

- Morphin: Không được quá 0,13% (Làm phản ứng màu của morphin với dung dịch natri nitrit rồi so màu với mẫu).
- Alcaloid lạ: Phát hiện bằng sắc ký lớp mỏng (xem ĐĐVN III).

Định lượng:

Codein base và muối của nó có thể định lượng bằng acid perchloric 0,1M trong môi trường khan (acid acetic khan), với chỉ thị tím tinh thể.

Dạng muối (ví dụ codein phosphat) có thể định lượng bằng dung dịch NaOH hoặc định lượng trong môi trường khan.



Công dụng:

Codein có tác dụng giảm đau kém, nhưng nó ức chế trung tâm ho, do đó có tác dụng giảm ho, giảm các phản xạ kích thích gây ho.

Chỉ định:

Codein chủ yếu được dùng làm thuốc chữa ho, ngoài ra còn dùng trị ỉa chảy, làm thuốc an thần, giảm đau (kết hợp với thuốc giảm đau khác).

Liều tối đa:

Uống: 0,05 g/lần; 0,20 g/24 giờ.

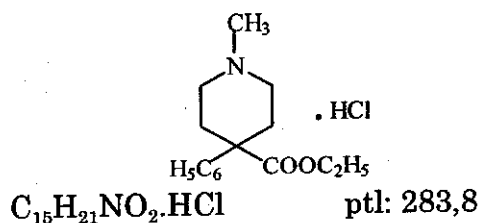
Tiêm: 0,03 - 0,08 g trong 24 giờ.

Bảo quản: Thuốc độc bảng B, tránh ánh sáng. Thuốc có thể gây nghiện.

PETHIDIN HYDROCLORID

Biệt dược: Meperidin, Dolargan, Dolcontral, Dolosal, Dolantin.

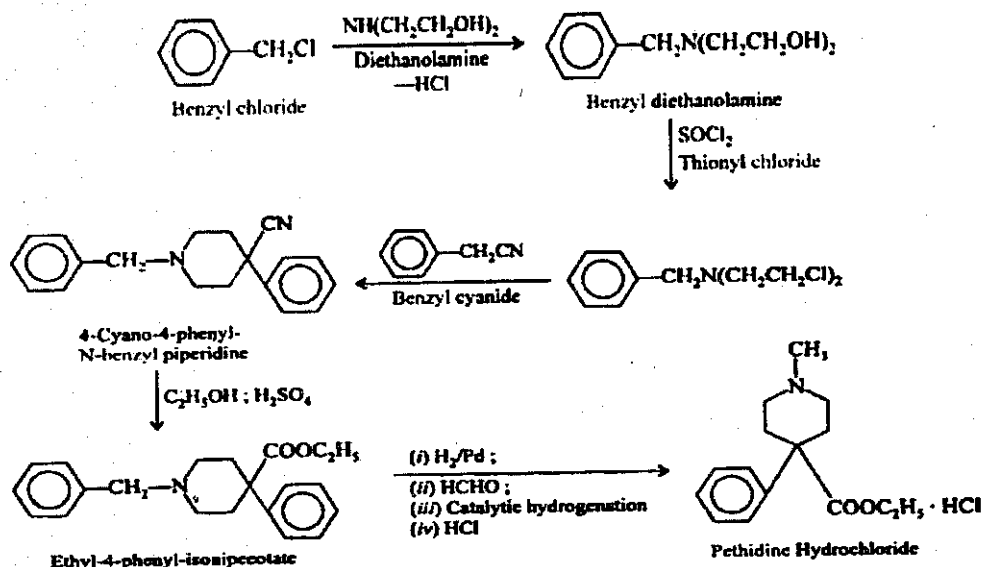
Công thức:



Tên khoa học: Ethyl 1-methyl-4-phenylpiperidin-4-carboxylat hydrochlorid

Điều chế:

Là một chất tổng hợp hoá học, có thể điều chế từ benzyl clorid theo các bước sau:



Meperidin là một dẫn chất của piperidin có cấu trúc carbon bậc 4 cách nitơ 2 vị trí carbon và có nhóm $-CH_3$ ở nitơ.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi, dễ tan trong nước, trong ethanol, ít tan trong ether và benzen, vững bền trong không khí. Nhiệt độ nóng chảy là 187°C - 190°C.

Hoá tính của pethidin hydroclorid là do nhân piperidin, gốc phenyl, nhóm chức ester và phân tử HCl. Các tính chất này được ứng dụng trong định tính và định lượng.

Định tính:

- Phổ hấp thụ vùng tử ngoại của dung dịch 0,1% trong nước có cực đại hấp thụ ở các bước sóng 251 nm, 257 nm và 263 nm.
- Đun chế phẩm với acid acetic và acid sulfuric sẽ có mùi thơm đặc biệt của ethyl acetat tạo thành.
- Dung dịch trong nước thêm dung dịch acid picric cho tủa. Tủa này có độ chảy ở 187 - 189°C.
- Chế phẩm cho phản ứng của ion clorid.

Định lượng:

Phương pháp môi trường khan: Trong dung môi acid acetic khan, với dung dịch chuẩn acid perchloric và chỉ thị tím tinh thể (Theo ĐĐVN III).

Phương pháp trung hoà: Hoà chế phẩm vào nước, thêm dung dịch NaOH và chiết pethidin base bằng dung môi hữu cơ, bốc hơi dung môi, hoà cặn vào dung dịch HCl 0,1N (dư) và định lượng acid dư bằng NaOH 0,1N với chỉ thị phenolphthalein.

Công dụng:

Pethidin có tác dụng giảm đau kém morphin 8 - 10 lần, ít gây nôn và táo bón, không giảm ho, ít độc hơn morphin 3 lần, không gây ngủ.

Pethidin được sử dụng trong điều trị như morphin, ngoài ra còn dùng để giảm đau khi đẻ vì nó ức chế các sợi cơ tử cung. Thuốc thường hay được dùng để gây tiền mê, điều trị glacom cấp, nhồi máu cơ tim cấp.

Dạng dùng, cách dùng và liều:

Ống tiêm 25, 50, 75, 100 mg/ml. Viên nén 50 hoặc 100 mg. Thuốc đạn 100 mg.

Dùng uống hay đặt hậu môn: 25 - 50 mg/lần x 1 - 3 lần/ngày.

Tiêm bắp hay tiêm dưới da: tối đa 0,1 g/lần; 0,25 g/24 giờ.

Trường hợp đau cấp có thể tiêm tĩnh mạch chậm 1 ống 2 ml pha vào 20 ml dung dịch NaCl 0,9%.

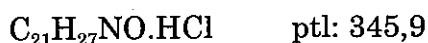
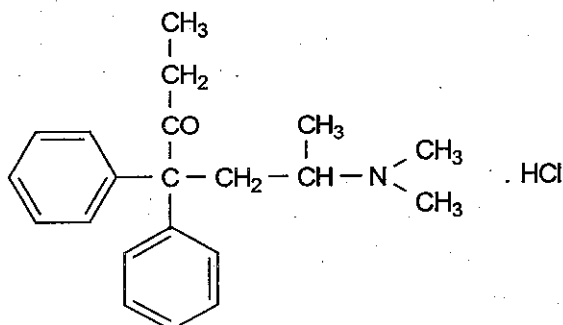
Bảo quản: Thuốc gây nghiện, bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.



METHADON HYDROCLORID

Biệt dược: Dolophine, Adanon, Physeptone.

Công thức:



Tên khoa học: 6-dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-on hydroclorid.

Tính chất:

Methadon hydroclorid ở dưới dạng tinh thể trắng, không mùi, tan trong nước, dễ tan trong ethanol hoặc cloroform, không tan trong ether.

Định tính:

- Đo độ chảy: khoảng 233°C-236°C.
- Đo phổ hồng ngoại, so với chuẩn.
- Làm phản ứng với dung dịch amoni thiocyanat trong môi trường acid hydrocloric cho tủa trắng, có độ chảy 143°C-148°C.
- Kết tủa dung dịch chế phẩm với dung dịch amoniac, lọc. Dịch lọc cho phản ứng của ion clorid.

Định lượng: Bằng acid percloric trong môi trường khan.

Công dụng:

Methadon có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin 5 lần, tác dụng xuất hiện chậm nhưng kéo dài. Nó còn có tác dụng an thần, giảm ho, ít gây táo bón, dễ gây buồn nôn.

Chỉ định:

Methadon dùng để giảm đau do ung thư, sau phẫu thuật hoặc nhồi máu cơ tim, đau do sỏi mật, sỏi thận, các chứng ho dai dẳng.

Methadon dùng để cai nghiện heroin vì nếu có nghiện methadon thì sẽ ít bị ràng buộc, ít làm suy yếu hơn heroin.

Dạng dùng: Viên nén 2,5 mg và 10 mg; ống tiêm 5 mg, 10 mg; thuốc đạn 5 mg.

Liều tối đa uống: 10 mg/lần x 3 lần/ngày.

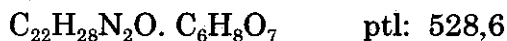
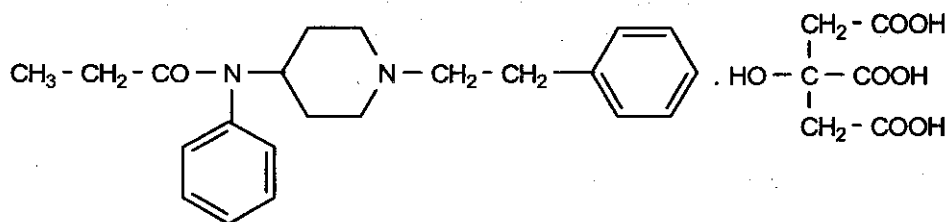
Chống chỉ định: Không dùng cho người suy hô hấp; trẻ em dưới 7 tuổi.

Bảo quản: Thuốc gây nghiện.

FENTANYL CITRAT

Biệt dược: Sublimaze, Fetanest, Leptanal.

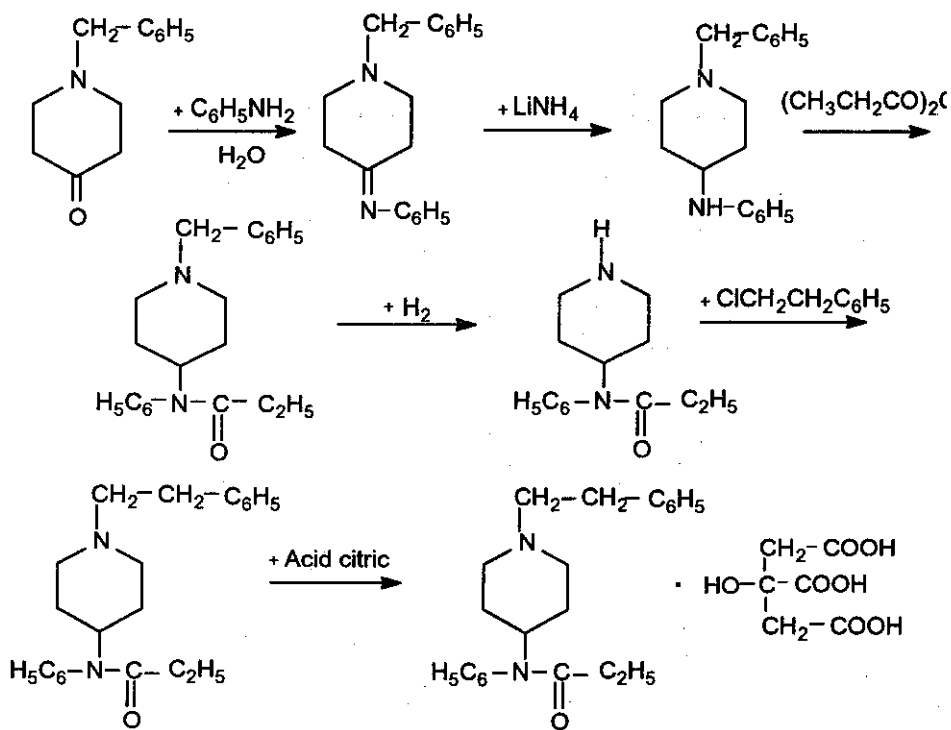
Công thức:



Tên khoa học: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]propanamid dihydrogen 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat.

Điều chế:

Có thể tổng hợp từ N - benzylpiperidon theo sơ đồ phản ứng sau:



Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi, tan trong 40 phần nước, ít tan trong cồn, khó tan trong ether, cloroform. Nhiệt độ nóng chảy: 149 - 151°C.

Định tính: Thường dựa vào phổ IR, UV và làm phản ứng của citrat.

Định lượng: Bằng acid perchloric trong môi trường khan.

Công dụng:

Fentanyl có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin khoảng 100 lần nhưng ngắn hơn, dùng để giảm đau trong phẫu thuật, tiền mê, tăng tác dụng của thuốc mê, phối hợp với droperidol để kết hợp tác dụng giảm đau với tác dụng an thần.

Chống chỉ định: Như morphin.

Dạng dùng, liều dùng và cách dùng:

Ống tiêm 0,05 mg/ml; 2 và 10 ml.

Tiêm để phẫu thuật: tiêm bắp 0,05 - 0,1 mg trước khi mổ 30 - 60 phút.

Giảm đau sau phẫu thuật: tiêm bắp như trên. Sau 1 - 2 giờ có thể tiêm lại nếu cần. Người già và trẻ em giảm 1/2 liều.

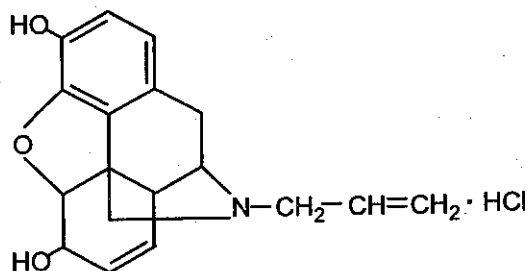
Bổ trợ cho các thuốc mê và thuốc tê từng vùng: tiêm tĩnh mạch 0,25 - 0,5 mg, sau 1 - 2 giờ có thể tiêm nhắc lại.

NALORPHIN HYDROCLORID

Tên khác: N - allylnormorphin.

Biệt dược: Lethidrone, Norfin.

Công thức:

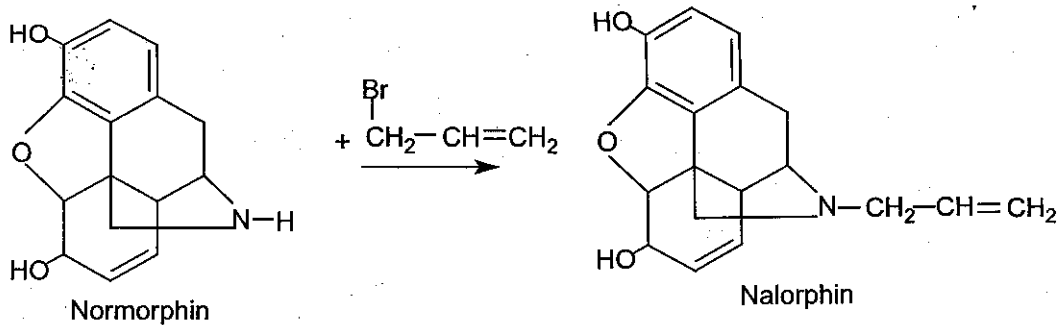


$C_{19}H_{21}NO_3 \cdot HCl$ ptt: 347,9

Tên khoa học: (5 α ,6 α)-17-allyl- 7,8-didehydro- 4,5-epoxymorphinan- 3,6-diol

Điều chế:

Ví dụ alkyl hoá morphin (hoặc nor-morphin) bằng allylbromid.



Tính chất:

Bột kết tinh có nhiệt độ nóng chảy từ 260°C đến 263°C (phân hủy). Năng suất quay cực từ -122° đến -125° (dung dịch 2% trong H₂O).

Tính chất lý học và hoá học tương tự morphin hydroclorid.

Định tính: Đo phổ hồng ngoại, phổ tử ngoại và làm phản ứng của ion clorid.

Định lượng (theo USP 24): Đo phổ tử ngoại ở 285 nm (môi trường nước).

Công dụng:

Nalorphin đối kháng một phần tác dụng của morphin và các opiat khác.

Được dùng làm thuốc giải độc các opiat. Trong khoa sản, dùng để cấp cứu trẻ sơ sinh bị ngạt thở do bị ức chế hô hấp.

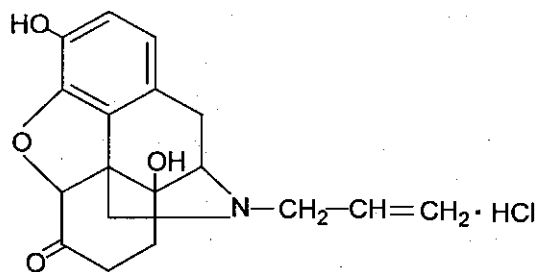
Liều chữa ngộ độc: Người lớn tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg (ống tiêm 10 mg/1 ml).

Để cấp cứu trẻ sơ sinh: Tiêm tĩnh mạch rốn 0,5 ml dung dịch 0,5%.

NALOXON HYDROCLORID

Biệt dược: Narcanti.

Công thức:



$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ p.tl: 399,9



Tên khoa học: 3,14-dihydroxy-4,5-epoxy-N-allyl morphinan-6-on hydroclorid

Tính chất:

Naloxon hydroclorid ở dưới dạng bột trắng, độ chảy khoảng 200 - 205°C. Chế phẩm dễ tan trong nước, trong ethanol, thực tế không tan trong toluen.

Định tính:

- Đo phổ hồng ngoại, phải phù hợp với phổ của chất chuẩn.
- Bằng sắc ký lớp mỏng.
- Làm phản ứng của ion clorid.

Định lượng:

Hoà chế phẩm vào ethanol, thêm dung dịch HCl 0,01M và chuẩn độ bằng dung dịch NaOH 0,1M trong ethanol. Xác định điểm kết thúc bằng đo thế, đọc thế tích giữa 2 điểm uốn.

Công dụng:

Naloxon là thuốc đối kháng thực sự của opiat, giải độc đối kháng với morphin. Thời gian hiệu lực của naloxon phụ thuộc vào liều và thường từ 1 - 4 giờ.

Naloxon được sử dụng cho trường hợp suy hô hấp do morphin và các thuốc giảm đau tổng hợp. Người lớn dùng liều 0,4 - 2 mg/ngày bằng cách tiêm bắp, tiêm dưới da hay tĩnh mạch. Trẻ em dùng liều 0,01 mg/kg cơ thể/24 giờ.

Dạng dùng: Ống tiêm 0,4 mg/1 ml; 0,04 mg/1 ml (cho trẻ em).

2. CÁC THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT, CHỐNG VIÊM

Nhóm thuốc này bao gồm các chất có tác dụng giảm đau, hạ sốt, chống viêm ở những mức độ khác nhau không thuộc nhóm các opiat và trong cấu tạo của chúng không có cấu trúc steroid. Do đó chúng còn được gọi là các thuốc chống viêm phi steroid (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs hay NSAID).

Các thuốc này có tác dụng ức chế sự tiết chất trung gian hoá học gây đau ở ngoại vi nên còn gọi là thuốc giảm đau ngoại vi.

Một số chất đồng thời có cả 3 tác dụng trên, có thể có một, hai tác dụng trội hơn hoặc không có một tác dụng nào đó (paracetamol không có tác dụng chống viêm) nhưng cùng một cơ chế tác dụng.

Cơ chế tác dụng chủ yếu là ức chế enzym cyclooxygenase (COX) là enzym xúc tác việc sản xuất một số chất trung gian, đặc biệt là chất prostaglandin, một chất gây ra phản ứng đau, sốt, viêm. Có hai loại enzym cyclooxygenase là COX-1 có ở thành dạ dày, thành mạch, thận và COX-2 có ở tổ chức mô viêm hay tổn thương. Do đó thuốc ức chế COX-2 thì có tác dụng điều trị, thuốc tác dụng lên COX-1 gây ra tác dụng phụ. Các thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm thông thường có tác dụng lên cả hai loại enzym trên. Một số chất có tác dụng ưu tiên lên COX-2 thì ít có tác dụng phụ hơn.

Tác dụng hạ nhiệt còn do ức chế trung tâm điều hoà nhiệt ở vùng dưới đồi, gây giãn mạch ngoại biên, tăng toả nhiệt và tăng tiết mồ hôi. Như vậy thuốc hạ nhiệt chỉ có tác dụng chữa triệu chứng.

Tác dụng giảm đau của nhóm thuốc này chỉ đối với triệu chứng đau nhẹ do viêm như đau đầu, đau răng, đau dây thần kinh, đau khớp, đau cơ; không có tác dụng giảm đau nội tạng, không kích thích, không gây nghiện; có thể phối hợp các thuốc với nhau để tăng cường tác dụng.

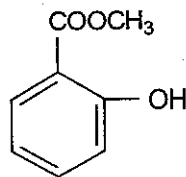
Cấu tạo hoá học: Đa số là những acid hữu cơ hoặc ester của chúng. Có thể phân loại như sau:

- Các dẫn chất của acid salicylic: Natri salicylat, methyl salicylat, salicylamid, acid acetylsalicylic (aspirin), salsalat...
- Các dẫn chất của anilin: Acetanilid, phenacetin, paracetamol...
- Dẫn chất của pyrazolon: Antipyrin, pyramidon, analgin, phenylbutazon...
- Dẫn chất của acid indol và inden acetic: Indomethacin, sulindac, etodolac...
- Dẫn chất của acid aryl propionic: Ibuprofen, naproxen, phenoprofen, ketoprofen...
- Dẫn chất của acid anthranilic: Acid mefenamic, acid meclofenamic...
- Dẫn chất của acid aryl acetic: Diclofenac (và muối natri), bromfenac natri, ketorolac...
- Các oxycam: Piroxicam, tenoxicam, meloxicam...
- Các chất khác: Nabumeton, celebrex, nimesulid...

METHYL SALICYLAT

Biệt dược: Bengay.

Công thức:



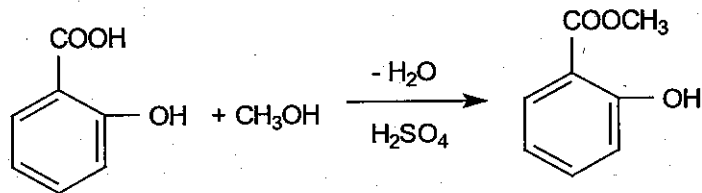
$C_8H_8O_3$

ptl: 152,1

Tên khoa học: Methyl-2-hydroxybenzoat.

Điều chế:

Tổng hợp bằng cách ester hoá acid salicylic với methanol.



Tính chất:

Methyl salicylat là chất lỏng không màu hay màu vàng nhạt; rất khó tan trong nước, trộn lẫn được với ethanol (96%), với dầu béo và tinh dầu.

Định tính:

- Thủy phân chế phẩm bằng cách đun nóng với dung dịch natri hydroxyd loãng, sau đó acid hoá bằng acid vô cơ, rửa rửa và sấy khô. Tủa acid salicylic tạo thành có độ chảy từ 156°C đến 162°C.
- Cho màu tím với thuốc thử sắt III clorid (phản ứng của nhóm OH phenol).

Định lượng:

Tiến hành thủy phân bằng cách đun hồi lưu với dung dịch natri hydroxyd 0,1N, sau đó để nguội và định lượng kiềm dư bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1N.

Công dụng:

Có tác dụng giảm đau, dùng trong các trường hợp đau khớp, đau cơ...

Chú ý:

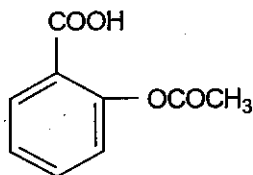
Thuốc chỉ được dùng ngoài dưới dạng kem hoặc gel bôi 2,5%. Chế phẩm còn có nhiều trong các thuốc xoa bóp và cao dán làm giảm đau.

ACID ACETYLSALICYLIC

Tên khác: Aspirin.

Biệt dược: Apirin pH8; Acetyl-SAL...

Công thức:



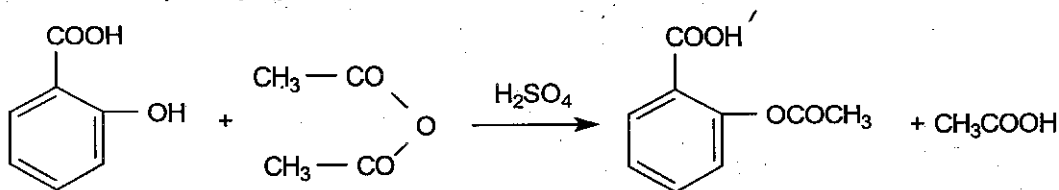
$C_9H_8O_4$

ptl: 180,2

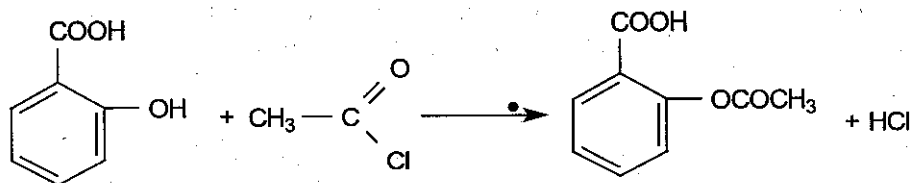
Tên khoa học: Acid -2-acetoxy benzoic.

Điều chế:

Ester hoá nhóm -OH của acid salicylic bằng anhydrid acetic với xúc tác là acid sulfuric đặc hoặc pyridin.



Hoặc dùng acetyl clorid trong môi trường pyridin (trong công nghệ ít dùng vì acetyl clorid và HCl sinh ra sẽ ăn mòn kim loại):



Tính chất:

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng không mùi hoặc gần như không mùi. Có thể có mùi dấm do ẩm và nóng làm cho aspirin thủy phân giải phóng ra acid acetic. Nhiệt độ nóng chảy khoảng 143°C (Nhiệt độ này dễ thay đổi theo cách đo, cần nâng nhiệt độ tới 130°C rồi mới cho aspirin vào).

Độ tan: Khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96%, tan trong ether và cloroform; tan trong các dung dịch kiềm và carbonat kiềm (do có nhóm acid).

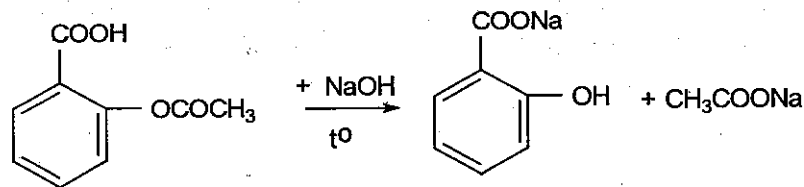
Dung dịch trong nước làm đỏ giấy quỳ xanh và không cho màu với thuốc thử sắt III clorid vì không còn nhóm -OH phenolic tự do.

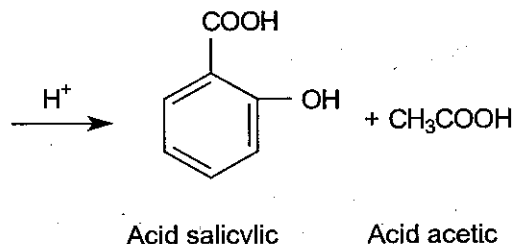
Định tính:

Thủy phân chức ester bằng cách đun với dung dịch NaOH. Sau khi để nguội, acid hoá dung dịch sẽ có tủa acid salicylic. Lọc tách tủa và dịch lọc.

Phần tủa rửa sạch rồi thêm dung dịch sắt III clorid sẽ có màu tím.

Phần dịch lọc đem trung tính hoá bằng CaCO₃ (lọc nếu cần) sau đó thêm thuốc thử sắt III clorid thì sẽ có màu hồng của Fe(CH₃COO)₃.





Thử tinh khiết :

- Chế phẩm không được có mùi dấm.
- Phải thử giới hạn acid salicylic tự do. Nguyên tắc là dùng muối sắt III (thường dùng phen sắt amoni) để phát hiện. Màu tím xuất hiện trong dung dịch thử không được đậm hơn một dung dịch mẫu chứa một lượng acid salicylic nhất định và tiến hành như dung dịch thử.

Định lượng:

- Trung hoà nhóm chức acid bằng dung dịch NaOH 0,1N với chỉ thị phenolphthalein, trong môi trường ethanol. Chú ý để tránh phản ứng vào chức ester cần tiến hành ở nhiệt độ thấp và không thao tác quá chậm.
- Cho chế phẩm tác dụng với một lượng kiềm quá dư để thủy phân chức ester, sau đó định lượng kiềm dư bằng acid chuẩn.

Công dụng:

Aspirin là một thuốc đã được dùng từ rất lâu với tác dụng giảm đau, hạ nhiệt, chống viêm và làm tăng thải trừ acid uric qua nước tiểu. Gần đây người ta xác nhận tác dụng làm giảm sự ngưng kết của tiểu cầu, làm giảm khả năng tổng hợp prothrombin nên thuốc có ảnh hưởng tới quá trình đông máu.

Chỉ định:

Điều trị các chứng cảm cúm, nhức đầu, đau răng, đau mình mẩy, thấp khớp cấp và mạn tính, chống viêm tắc tĩnh mạch và huyết khối, phòng nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Dùng ngoài có tác dụng trị nấm, hắc lào.

Dạng dùng:

Viên nén hoặc viên bao; gói thuốc bột 0,9 g muối lysin. Liều dùng cho người lớn là 1-6 g/24 giờ.

Để chống viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối liều chữa bệnh là 0,5-1 g/lần x 3 lần/24 giờ; để phòng bệnh dùng 0,1 g/lần x 1-3 lần/24 giờ.

Thuốc phải uống vào lúc no.

Tác dụng phụ:

- Ức chế tim, thường phối hợp với thuốc trợ tim (cafein trong viên APC).
- Kích ứng dạ dày, do đó hay dùng các muối hoặc dạng bào chế đặc biệt:



- + Muối calci acetylsalicylat (biệt dược Calmopirin) vừa giảm kích ứng vừa cung cấp calci cho cơ thể vì dùng acetylsalicylat lâu ngày sẽ làm giảm calci.
- + Muối nhôm (dạng viên 670 mg ứng với 600 mg aspirin; 600 mg ứng với 500 mg aspirin ...) uống không bị kích ứng.
- + Lysin acetylsalicylat trong chế phẩm aspirin tiêm (biệt dược Aspegic của Pháp) dùng tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch.
- + Dạng bào chế viên sủi bọt, trong thành phần có thêm NaHCO_3 , hoặc có thêm acid citric và NaHCO_3 .
- + Dạng viên bao tan ở ruột (không tan trong dạ dày).

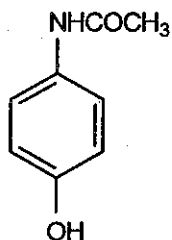
Bảo quản: Trong lọ nút kín, tránh ẩm, để chỗ mát, tránh ánh sáng.

PARACETAMOL

Tên khác: Acetaminophen.

Biệt dược: Panadol; Efferalgan.

Công thức:

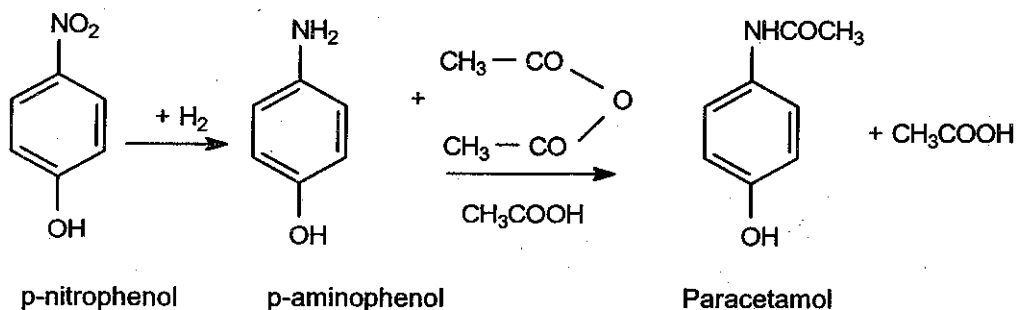


$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ ptl: 151,2.

Tên khoa học: N-(4-hydroxyphenyl) acetamid.

Điều chế:

Tổng hợp hoá học, ví dụ theo sơ đồ sau:



Dem kết tinh lại paracetamol trong hỗn hợp ethanol-nước.



Tính chất:

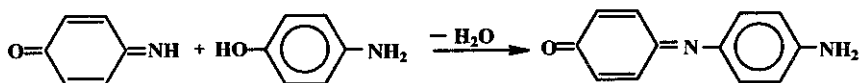
Lý tính:

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng nhẹ, nóng chảy ở khoảng 170°C. Chế phẩm hơi tan trong nước, tan nhiều hơn trong nước sôi, rất khó tan trong cloroform, ether, dễ tan trong ethanol và các dung dịch kiềm. Dung dịch bão hoà trong nước có pH khoảng 5,3-5,6; pKa=9,51.

Hoá tính:

Hóa tính của paracetamol là do nhóm -OH phenolic, nhóm chức acetamid và tính chất của nhân thơm.

- Nhóm -OH phenolic mang lại tính acid cho chế phẩm, với dung dịch muối sắt III cho màu tím.
- Đun với dung dịch HCl để thuỷ phân, thêm nước thì không có tủa vì p-aminophenol tạo thành tan trong acid. Thêm thuốc thử kali bicromat thì có màu tím (khác với phenacetin là không chuyển sang đỏ). Quá trình xảy ra chủ yếu là:



- Đun nóng với acid sulfuric có mùi acid acetic.
- Nhân thơm hấp thụ ánh sáng tử ngoại, có thể ứng dụng để định tính và định lượng.

Tạp chất chính là p.aminophenol, xác định giới hạn tạp chất này bằng phép đo nitrit hoặc bằng sắc ký lớp mỏng.

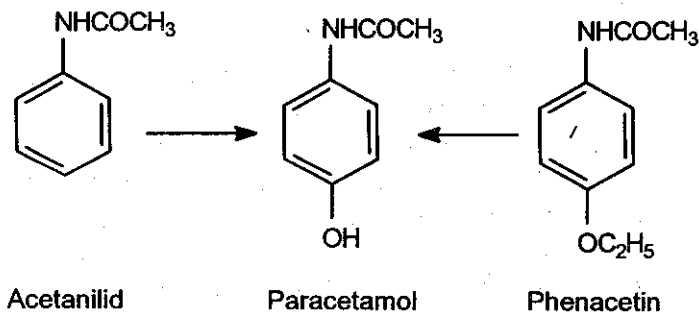
Định lượng:

- Phương pháp đo nitơ: Vô cơ hoá, giải phóng nitơ dưới dạng NH₃, cho chất này tác dụng với H₂SO₄ 0,1N dư và định lượng acid dư bằng NaOH 0,1N.
- Thuỷ phân bằng acid rồi định lượng p-aminophenol bằng phép đo nitrit hoặc định bằng ceri IV.
- Bằng đo phổ tử ngoại trong môi trường methanol hoặc môi trường kiềm.

Công dụng:

Người ta cho rằng khi dùng acetanilid và phenacetin vào cơ thể sẽ chuyển hoá thành paracetamol, chính chất này mới có tác dụng.

Từ đó đã dùng trực tiếp paracetamol làm thuốc giảm đau, hạ nhiệt. Paracetamol ít độc do ít tạo ra methemoglobin. So với aspirin, tác dụng hạ nhiệt của paracetamol êm dịu hơn, tác dụng giảm đau mạnh hơn và kéo dài hơn, và còn có tác dụng làm thư giãn cơ, không gây kích ứng ở dạ dày và dung nạp tốt. Thuốc không có tác dụng chống viêm.



Chỉ định:

Đau đầu, đau dây thần kinh, đau cơ, đau răng, đau do chấn thương, đau mỗi mình mẩy, sốt, cảm cúm, đau do thấp khớp mạn tính. Hiện nay paracetamol là một thuốc giảm đau được sử dụng rộng rãi nhất.

Liều dùng: 0,3-0,6 g/lần; 1-4 g/24 giờ.

Dạng bào chế:

Viên nén, viên nang 0,1; 0,2; 0,5 g. Còn dùng dạng viên sủi, viên đặt... Còn có các dạng thuốc kết hợp như paracetamol với codein, cafein, ibuprofen hay với aspirin... để phối hợp tác dụng.

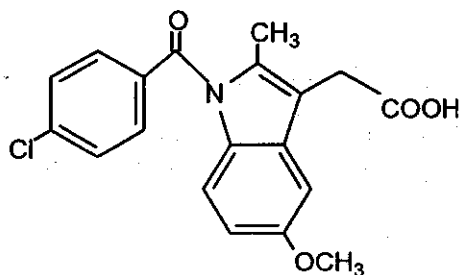
Chú ý:

Tuy ít độc nhưng paracetamol có thể gây mẫn cảm, liều cao có thể gây hoại tử tế bào gan, không dùng cho người suy gan, thận.

INDOMETHACIN

Biệt dược: Indocin; Indocid; Dolcidium.

Công thức:



$C_{19}H_{16}ClNO_4$

ptl: 357,8

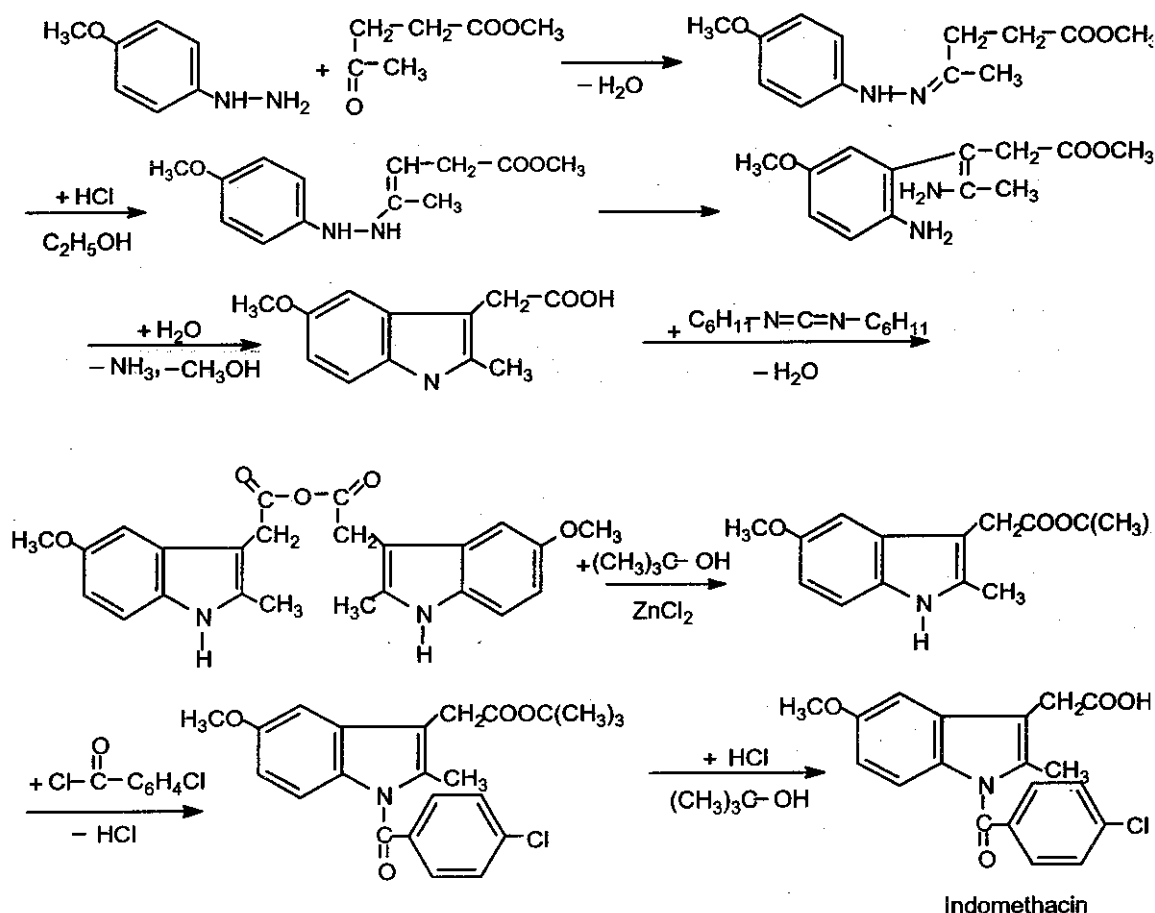
Tên khoa học: Acid [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl] acetic.



Điều chế:

Tổng hợp hoá học, ví dụ theo qui trình sau: Ngưng tụ p-methoxyphenylhydrazin với levalinat methyl tạo thành một p-methoxyphenylhydrazon. Đun nóng sản phẩm này với dung dịch acid hydrocloric trong cồn sẽ xảy ra phản ứng đóng vòng indol qua một số chất trung gian, đầu tiên là đồng phân hoá tạo thành dẫn chất hydrazo rồi chuyển thành dạng ortho benzidinic và loại amoniac tạo ra acid 5-methoxy-2-methyl indolylacetic, tiếp tục loại nước tạo deanhydrid (với sự có mặt dicyclohexyl carbodiimid trong tetrahydrofuran). Đun nóng trong alcol tert-butylic và $ZnCl_2$ tạo thành ester tert-butylic của acid 5-methoxy-2-methyl indolylacetic. Acid hoá với p-clorbenzoyl clorid rồi thủy phân chức ester trong môi trường acid hoặc kiềm thì được indomethacin.

Phản ứng xảy ra theo sơ đồ sau:



Tính chất:

Indomethacin ở dưới dạng bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng (không bền với ánh sáng), thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol, aceton; vững bền trong môi trường trung tính hay acid yếu, phân huỷ trong dung dịch kiềm mạnh.

Độ chảy khoảng 158°C - 162°C.

Có tính acid, cho phản ứng của nhân indol, nhân thơm và clo hữu cơ.

Định tính:

- Đo độ chảy.
- Đo phổ hồng ngoại.
- Đo phổ tử ngoại: Pha chế phẩm trong hỗn hợp methanol và dung dịch acid hydrocloric, đo trong khoảng từ 300 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ ở 318 nm với độ hấp thụ riêng từ 170 đến 190.
- Dung dịch chế phẩm trong ethanol, thêm dung dịch hydroxylamin hydroclorid trong NaOH rồi thêm dung dịch acid hydrocloric và dung dịch sắt III clorid sẽ xuất hiện màu tím hồng.
- Dung dịch trong ethanol, thêm dung dịch dimethylaminobenzaldehyd thì có tủa, tủa tan khi lắc. Đun nóng trên cách thủy thì xuất hiện màu xanh chàm. Tiếp tục đun trong 5 phút và làm lạnh trong nước đá 2 phút, xuất hiện tủa và màu chuyển sang xanh xám nhạt. Thêm ethanol thì dung dịch trong và có màu tím hồng.

Định lượng:

Dựa vào nhóm chức acid, định lượng bằng dung dịch natri hydroxyd trong môi trường aceton, chỉ thị phenolphthalein. Có thể định lượng bằng phương pháp đo phổ tử ngoại.

Công dụng:

Indomethacin có tác dụng chống viêm mạnh hơn các dẫn chất của pyrazol như phenybutazon. Tác dụng giảm đau và hạ sốt yếu.

Áp dụng điều trị các chứng bệnh về khớp cơ như thấp khớp, viêm khớp... giảm đau khi đau lưng, đau dây thần kinh, bệnh gút.

Liều uống:

0,05-0,075 g/ngày chia làm 3 lần sau khi ăn (viên nén 0,025 g) hoặc đặt hậu môn viên đạn 0,05 g hay 0,10 g vào buổi tối.

Tác dụng phụ:

Có thể gây chóng mặt, nhức đầu, viêm loét dạ dày, tá tràng... Do có độc tính cao nên chỉ dùng khi không đáp ứng với các thuốc khác.

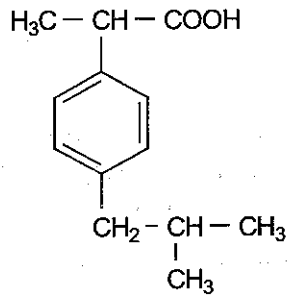
Không dùng cho người bị viêm loét dạ dày, người có thai, cho con bú.



IBUPROFEN

Biệt dược: Mofen; Ibulgan.

Công thức:



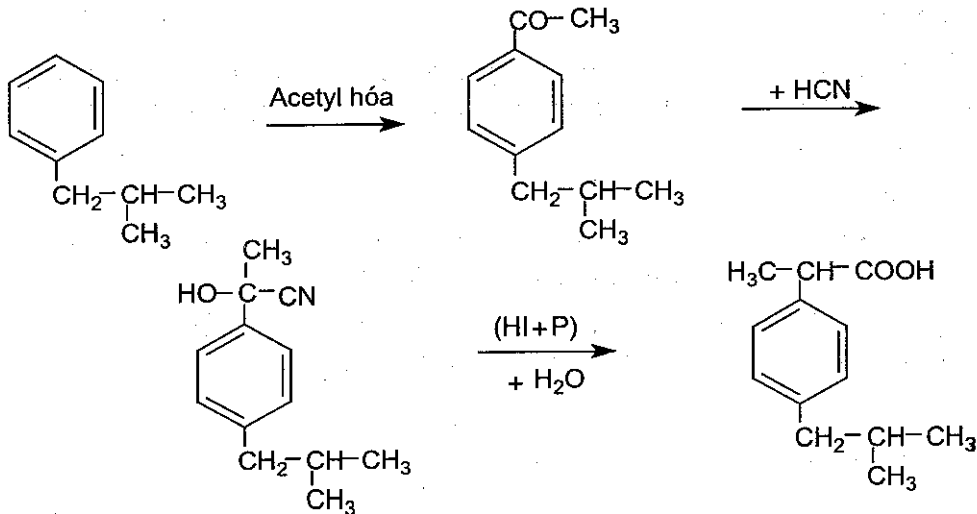
$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$

ptl:206,3

Tên khoa học: Acid (2RS)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic

Điều chế:

Chế phẩm là một dẫn chất của acid phenyl propionic, đã được S.S.Adams tổng hợp hoá học năm 1964. Có thể điều chế theo sơ đồ sau:



Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, ether, ethanol, dicloromethan; tan trong các dung dịch hydroxyd và carbonat kiềm (do nhóm chức acid).

Độ chảy từ 75°C đến 78°C .

Định tính:

Bằng cách đo độ chảy, đo phổ tử ngoại, phổ hồng ngoại và sắc ký lớp mỏng.

Định lượng:

Dựa vào nhóm chức acid, định lượng bằng dung dịch natri hydroxyd với chỉ thị phenolphthalein (hoà chế phẩm trong methanol).

Công dụng:

Ibuprofen có tác dụng giảm đau, hạ sốt, chống viêm. So với aspirin có ít tác dụng phụ hơn, nhất là trên hệ tiêu hoá.

Được áp dụng điều trị tương tự như indomethacin (chống đau khớp, thoái hoá cột sống, các chấn thương).

Liều uống:

0,20-0,60 g mỗi ngày chia làm 2-4 lần (dưới dạng viên nén 0,20 g hoặc dịch treo 100 mg/5 ml, lọ 200 ml).

Tác dụng phụ:

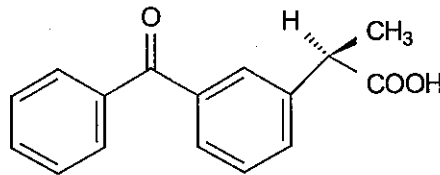
Buồn nôn, chóng mặt, nhức đầu, dị ứng, rối loạn về máu.

Không dùng cho người loét dạ dày, mẫn cảm với thuốc, người bệnh gan thận, phụ nữ có thai, trẻ em.

KETOPROFEN

Biệt dược: Profenid; Rofenid.

Công thức:



$C_{16}H_{14}O_3$

ptl: 254,3

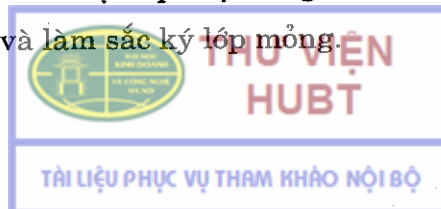
Tên khoa học: Acid 2-(3-benzoylphenyl) propionic.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng; thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, ethanol và methylen clorid.

Định tính:

- Đo độ chảy (từ 94°C đến 97°C).
- Đo phổ tử ngoại trong ethanol trong khoảng 230 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ ở 255 nm với độ hấp thụ riêng từ 615 đến 680.
- Đo phổ hồng ngoại và làm sắc ký lớp mỏng.



Định lượng:

Bằng dung dịch natri hydroxyd trong môi trường ethanol + nước, xác định điểm kết thúc bằng đo thế.

Công dụng:

Có tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ nhiệt, được dùng trong viêm khớp mạn, viêm xương, khớp, hư khớp biến dạng...

Liều dùng:

Vài ngày đầu dùng liều tấn công 300 mg chia làm 3 lần trong ngày, uống sau bữa ăn. Sau dùng duy trì 150-200 mg, hoặc nạp ngày 1-2 viên thuốc đạn. Liều tiêm bắp ngày 50-100 mg.

Thuốc bôi trị bong gân, viêm gân, hư khớp, ngày bôi 2-3 lần.

Dạng dùng:

Viên nang 40 và 50 mg, thuốc đạn 100 mg, thuốc bột để pha tiêm 50 và 100 mg, viên nén tác dụng kéo dài 150 mg, gel bôi 2,5%.

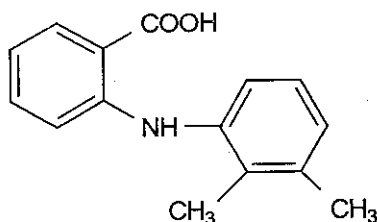
Chống chỉ định:

Loét dạ dày, tá tràng, suy gan, thận, phụ nữ có thai, nuôi con bú, trẻ dưới 15 tuổi, không dùng cùng với thuốc chống đông máu.

ACID MEFENAMIC

Biệt dược: Lysalgo; Mefacit.

Công thức:



$C_{15}H_{15}NO_2$

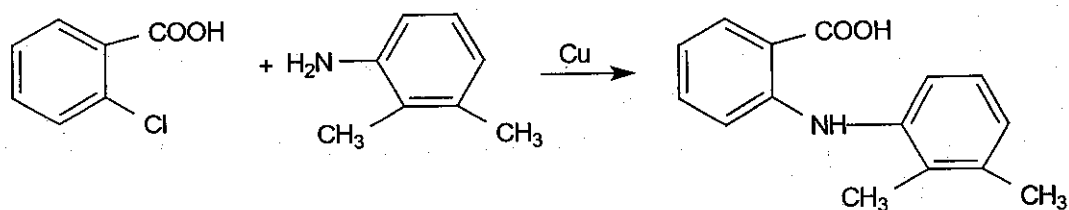
ptl: 241,3

Tên khoa học: Acid 2-[(2,3-dimethylphenyl) amino] benzoic.

Điều chế:

Ví dụ ngưng tụ acid orthoclorbenzoic với 2,3-dimethylanilin có đồng làm xúc tác:





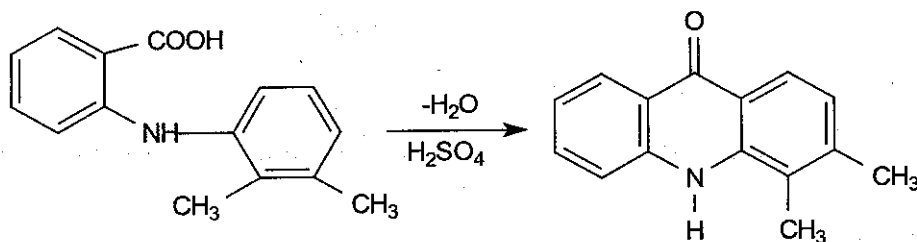
Tính chất:

Bột vi kết tinh trắng, thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol (96%), tan trong các dung dịch kiềm (do tạo muối kim loại kiềm tan trong nước).

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 230°C-231°C.

Định tính:

- Hoà chế phẩm vào acid sulfuric đậm đặc sẽ có huỳnh quang màu xanh trong ánh sáng trắng và xanh da trời trong ánh sáng tử ngoại, do chế phẩm bị mất nước tạo thành acridon có huỳnh quang.



Acridon

- Đo phổ tử ngoại: Trong môi trường methanol (có acid hydrocloric), đo trong khoảng từ 250 nm đến 380 nm, có 2 cực đại hấp thụ ở 279 nm và 350 nm, tỷ lệ giữa độ hấp thụ ở hai cực đại này là từ 1,1 đến 1,3.
- Đo phổ hồng ngoại, so với chất chuẩn.

Định lượng:

Phương pháp trung hoà (dựa vào tính acid). Hoà chế phẩm vào ethanol đã được trung tính hoá theo chỉ thị phenol đỏ và chuẩn độ bằng dung dịch NaOH 0,1M.

Công dụng:

Có tác dụng giảm đau, hạ nhiệt và chống viêm.

Tác dụng giảm đau và hạ nhiệt tốt hơn acid acetylsalicylic, tác dụng chống viêm tương đương với phenylbutazon.

Được chỉ định trong các chứng đau khớp, đau răng, đau dây thần kinh, đau sau chấn thương hoặc phẫu thuật, đau do bong gân, nhức đầu, đau khi thấy kinh.

Liều dùng:

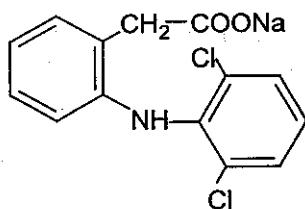
Người lớn, ngày 2-3 lần mỗi lần 250-500 mg uống sau bữa ăn. Tối đa 1,5g/24 giờ, không dùng quá 7 ngày liên.

Không dùng cho người loét dạ dày, tá tràng, suy gan thận, người nhạy cảm với thuốc và phụ nữ có thai.

DICLOFENAC NATRI

Biệt dược: Voltaren, Difenac, Volfenac

Công thức:



$C_{14}H_{10}Cl_2NaO_2$

ptl: 318,1

Tên khoa học: Muối natri của acid 2-[(2,6-diclorophenyl) amino]phenylacetic

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hay vàng nhạt, hơi hút ẩm. Chế phẩm hơi tan trong nước, dễ tan trong methanol, tan trong ethanol; ít tan trong acetone; thực tế không tan trong ether.

Là một dẫn chất của anilin, diclofenac có thể bị oxy hoá:

- Dung dịch trong methanol, thêm acid nitric đặc sẽ có màu đỏ nâu.
- Dung dịch chế phẩm trong cồn cho phản ứng với các dung dịch kalifericyanid, sắt III clorid và acid hydrocloric sẽ cho màu xanh và có tủa.
- Cho phản ứng của ion natri.

Định tính:

Ngoài các phản ứng hoá học trên còn xác định bằng đo phổ tử ngoại và bằng sắc ký lớp mỏng.

Định lượng:

- Định lượng bằng acid perchloric trong dung môi là acid acetic khan, xác định điểm kết thúc bằng đo thế.
- Đối với dạng acid có thể định lượng bằng dung dịch KOH trong methanol trong môi trường là cloroform.

Công dụng:

Diclofenac có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt.

Được dùng trong các trường hợp đau do viêm khớp, đau thắt lưng, đau rễ thần kinh, đau bụng do kinh nguyệt...

Liều dùng:

Điều trị bệnh thấp khớp, uống với liều tấn công 150 mg/ngày chia làm 3 lần, liều duy trì 75-100 mg/ngày.

Tiêm bắp thịt sâu và chậm 75 mg/lần trong một ngày. Dùng trong 2 ngày, nếu cần thì điều trị tiếp bằng dạng uống.

Trẻ em chỉ dùng dạng uống.

Dạng dùng:

Viên 25 mg, 50 mg, 75 mg; ống tiêm 75 mg hoặc mỡ để bôi ngoài da, thuốc nhỏ mắt (ví dụ thuốc Naclof).

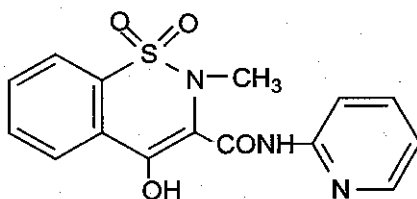
Chống chỉ định:

Không dùng đối với người quá mẫn cảm với thuốc, loét dạ dày, suy tế bào gan, suy thận.

PIROXICAM

Biệt dược: Felden; Jenoxicam; Pirocam

Công thức:



$C_{15}H_{13}N_3O_4S$

ptl: 331,4

Tên khoa học: 4-hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid- 1,1-dioxyd.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hay vàng nhạt; thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol. Dung dịch bão hoà trong dioxan-nước (2:1) có pKa khoảng 6,3.

Nhiệt độ nóng chảy ở khoảng 200°C.



Định tính: Bằng đo phổ tử ngoại, phổ hồng ngoại và sắc ký lớp mỏng.

Độ hấp thụ tử ngoại: Dung dịch trong methanol và acid hydrocloric đo trong khoảng 220 nm đến 420 nm có hai cực đại hấp thụ ở 242 nm và 334 nm, tỷ lệ giữa độ hấp thụ ở 334 nm và ở 242 nm là từ 2,2 đến 2,5.

Định lượng:

Bằng acid perchloric trong môi trường acid acetic khan, xác định điểm kết thúc bằng đo thế.

Công dụng:

Piroxicam có tác dụng tương tự như indomethacin, tác dụng giảm đau xuất hiện nhanh và thời gian bán thải dài hơn, nên chỉ cần uống một lần trong 24 giờ.

Thuốc sử dụng trong các trường hợp:

- Các chứng thấp khớp có viêm hoặc thoái hoá, viêm cứng khớp cột sống, các chứng thấp ngoài khớp và bệnh gút cấp.
- Thuốc tiêm điều trị các cơn đau cấp trong thời gian ngắn và sau chấn thương ở hệ vận động.

Liều dùng:

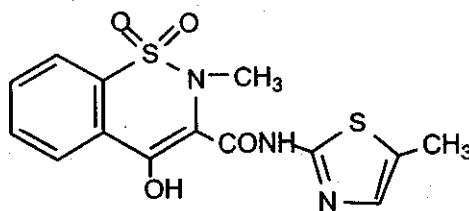
Người lớn uống 10-30 mg trong 1 ngày, 1 lần vào bữa ăn (không quá liều tối đa 40 mg/ngày); hoặc nạp thuốc đạn 1 viên vào buổi tối trước khi đi ngủ.

Đau cấp: Tiêm bắp ngày 1 ống (nếu đau nặng có thể tiêm 2 ống) chỉ dùng trong vài ngày rồi chuyển sang uống hoặc nạp thuốc đạn.

Dạng dùng: Viên nén, thuốc đạn 10 mg và 20 mg. Ống tiêm 1 ml chứa 20 mg.

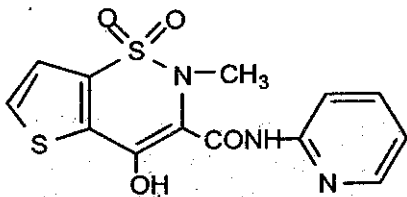
Ngoài piroxicam còn dùng các chất tương tự là meloxicam và tenoxicam.

Meloxicam: 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.



Thuốc có tác dụng ức chế tổng hợp các prostaglandin, chọn lọc lên COX-2 nên ít tác dụng phụ lên dạ dày, ruột. Dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, thoái hoá khớp với liều 7,5-15 mg/ngày.

Tenoxicam: 4-hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid

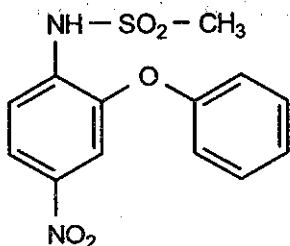


Tác dụng chống viêm tương tự piroxicam. Dùng điều trị viêm thấp khớp mạn, viêm khớp dạng thấp, viêm cứng khớp dạng thấp. Liều: 10-20 mg/ngày.

NIMESULID

Biệt dược: Novolid, Mesulid, Aulin...

Công thức:



$C_{13}H_{12}N_2O_5S$

ptl: 308,3

Tên khoa học: N-(4-nitro-2-phenoxy phenyl) methansulfonamid.

Tính chất:

Bột kết tinh màu hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong acetone, khó tan trong ethanol. Nóng chảy ở 148°C-151°C.

Không giống các NSAID khác, cấu trúc hoá học của nimesulid không chứa nhóm carboxylic. Về mặt hoá tính, đó là hoá tính của nhóm nitro thơm, hoá tính của nhân thơm và hoá tính của nhóm sulfonamid.

Nimesulid có tính acid yếu. Chế phẩm có thể hoà tan trong các dung dịch kiềm. Khi đun nóng với các dung dịch kiềm sẽ giải phóng nhóm amin thơm. Chế phẩm cũng dễ tham gia phản ứng khử hoá nhóm nitro thơm thành nhóm amin thơm (cho phản ứng diazo hoá). Chế phẩm hấp thụ mạnh bức xạ vùng tử ngoại.

Có thể ứng dụng các tính chất trên để định tính và định lượng nimesulid. Còn định tính bằng phổ hồng ngoại.

Định lượng:

Bằng NaOH trong dung môi là hỗn hợp aceton và nước. Xác định điểm kết thúc bằng đo thế.

Công dụng:

Nimesulid là chất có tác dụng chọn lọc trên COX-2 nên có tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm tốt; ít có tác dụng phụ lên dạ dày, ruột, thận. Ngoài ra, nó còn có tác dụng ức chế giải phóng histamin nên có tính chất kháng histamin và có tác dụng chống dị ứng.

Chỉ định dùng trong viêm đa khớp dạng thấp, viêm khớp xương, viêm đau gân, đau bụng kinh, đau răng, viêm huyết khối tĩnh mạch. Do dễ hấp thu qua đường tiêu hoá nên được dùng dưới dạng viên để uống.

Dạng dùng: Viên nén 100 mg; viên sủi 100 mg.

Liều dùng: Người lớn, uống mỗi lần 100 mg, ngày 2 lần.

Chống chỉ định:

Loét dạ dày tiến triển, suy gan, phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú. Thận trọng với người cao tuổi có suy thận vừa, suy tim sung huyết hoặc suy gan.

THUỐC GÂY NÔN VÀ CHỐNG NÔN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các cơ chế tác dụng của thuốc gây nôn và chống nôn, cho ví dụ.
2. Trình bày công thức cấu tạo, tên khoa học, điều chế (nếu có) của apomorphin hydroclorid, metoclopramid và dimenhydrinat.

Các thuốc gây nôn và chống nôn tác dụng theo nhiều cơ chế khác nhau. Một số thuốc tác dụng lên thần kinh trung ương, kích thích hoặc ức chế trung tâm gây nôn ở hành tuỷ, một số thuốc khác lại có tác dụng lên cơ trơn, làm giảm hoặc tăng co bóp cơ trơn, do đó làm ức chế hoặc gây ra phản xạ nôn.

Thuốc có tác dụng gây nôn do kích thích trung tâm gây nôn như apomorphin, emetin... được dùng để giải độc thuốc hoặc thức ăn.

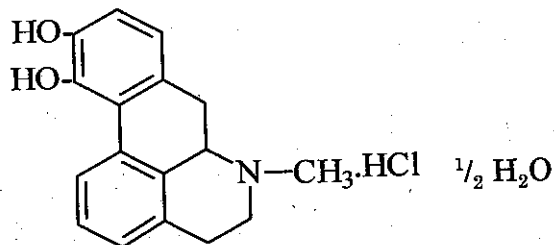
Các thuốc có tác dụng chống nôn như metoclopramid, thiethylperazin, atropin, dimenhydrinat, scopolamin... được dùng trong các trường hợp nôn do tăng nhu động ruột, do rối loạn thần kinh trung ương (ví dụ khi say tàu, xe) hoặc do phản xạ.

Một số thuốc có tác dụng chống nôn (hoặc gây nôn) được trình bày ở các chương khác (như thuốc huỷ phó giao cảm, thuốc kháng thụ thể H_1 ...).

1. THUỐC GÂY NÔN

APOMORPHIN HYDROCLORID

Công thức:



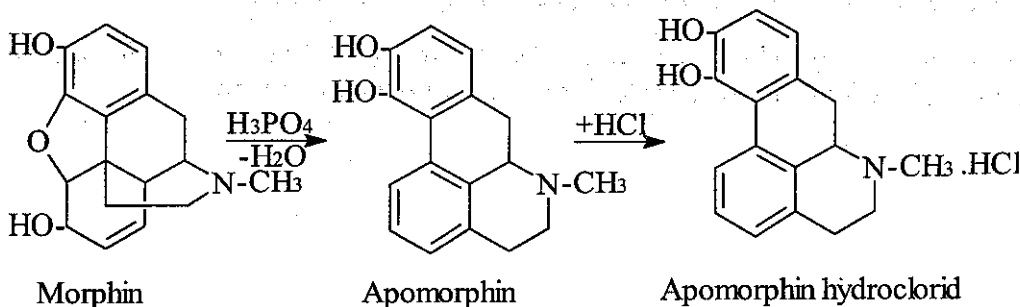
$C_{17}H_{18}ClNO_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ p.tl: 312,8



Tên khoa học: 6-methyl-5,6,6a,7-tetrahydro-4H-dibenzo[de,g]quinolin-10,11-diol hydroclorid.

Điều chế:

Có nhiều phương pháp để điều chế apomorphin nhưng cách hay dùng nhất là đun nóng morphin với acid phosphoric đặc (có tỷ trọng khoảng 1,76-1,78) ở nhiệt độ từ 120°C đến 140°C. Khi đó morphin bị mất nước và tạo thành apomorphin. Kiểm hóa để được apomorphin base rồi cho tác dụng với acid hydrocloric thì được apomorphin hydroclorid.



Tính chất:

Lý tính:

Apomorphin hydroclorid ở dưới dạng bột kết tinh trắng hơi xám vàng. Trong không khí dễ bị oxy hoá thành màu xanh.

Chế phẩm tan trong nước (1/60), trong ethanol (1/50); gần như không tan trong ether, cloroform.

Nhiệt độ nóng chảy ở khoảng 195°C.

$[\alpha]_D^{20}$ = từ -46° đến -56° (dung dịch 1,5% trong acid hydrocloric loãng).

Hoá tính:

Do có 2 nhóm chức -OH phenol nên apomorphin rất dễ bị oxy hoá:

- Tác dụng với acid nitric đặc cho màu đỏ máu.
- Tác dụng với dung dịch iod trong môi trường kiềm natri carbonat rồi thêm ether và lắc. Sau khi để lắng thì lớp ether có màu tím đỏ, lớp nước ở phía dưới có màu xanh lá cây.
- Cho phản ứng của ion clorid.

Định lượng:

Thường dùng phương pháp môi trường khan với acid percloric (ví dụ theo BP 2000).

Có thể định lượng ion clorid bằng phương pháp đo bạc.

Công dụng:

Apomorphin tác dụng lên trung tâm gây nôn, kích thích trung tâm này gây ra phản xạ nôn.

Chế phẩm được dùng để giải độc khi bị ngộ độc thuốc hoặc thức ăn.

Dạng dùng: Thuốc uống hay thuốc tiêm.

Liều dùng: Uống, tối đa 0,01 g/lần; 0,03 g/24 giờ.

Tiêm tối đa 0,005 g/lần; 0,01 g/24 giờ.

Chú ý: Chế phẩm dễ bị oxy hoá nên khi dùng mỗi pha.

Khi trung tâm gây nôn bị ức chế (chẳng hạn do thuốc ngủ) thì thuốc không còn có tác dụng.

Bảo quản: Thuốc độc bảng A, cần đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng vì rất dễ bị oxy hoá.

EMETIN HYDROCLORID

(Xem Chương 7-Hóa dược 2)

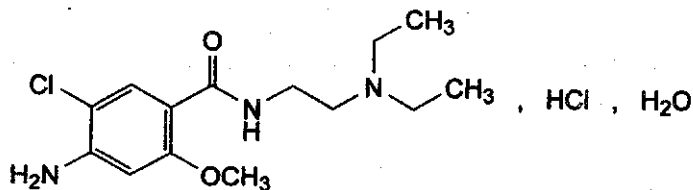
Trước đây dùng emetin (có trong dược liệu Ipeca) để gây nôn (theo đường uống), nay chất này chủ yếu dùng dạng thuốc tiêm để trị lỵ amip.

2. THUỐC CHỐNG NÔN

METOCLOPRAMID HYDROCLORID

Biệt dược: Gastronerton; Maxeran; Reglan

Công thức:



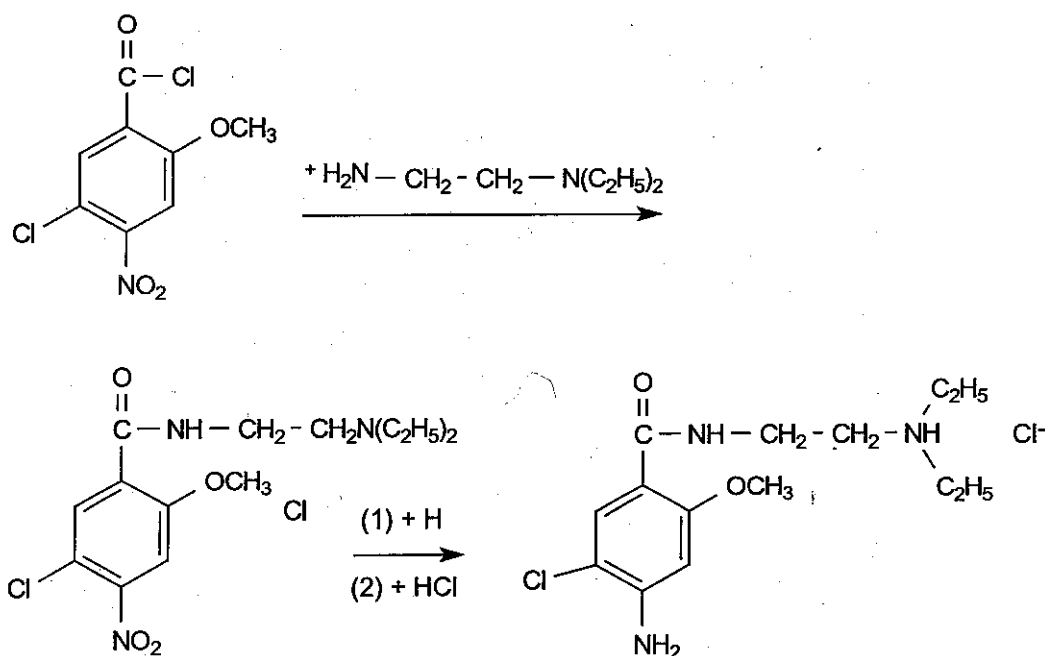
$C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ ptt: 354,3

Tên khoa học: 4-amino-5-chloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid hydrochlorid monohydrat.



Điều chế:

Tổng hợp hoá học, ví dụ ngưng tụ 2-methoxy-4-nitro-5-clor benzoyl clorid với N,N-diethyl ethylen diamin, sau đó khử hoá nhóm nitro và thêm acid hydrochloric:



Tính chất:

Bột kết tinh nhỏ, trắng, vị đắng, không bền với ánh sáng, rất dễ tan trong nước (tạo thành dung dịch có pH từ 5,3 đến 6,3), dễ tan trong ethanol, thực tế không tan trong ether.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 183°C - 185°C .

Định tính:

- Hấp thụ ánh sáng tử ngoại: Có các cực đại hấp thụ ở 272,5 nm và 308 nm. (có thể ứng dụng để định tính và định lượng).
- Là một amin thơm bậc nhất nên cho phản ứng diazo hoá: Với natri nitrit trong môi trường acid sau đó thêm dung dịch naphthol trong kiềm thì có tủa màu đỏ.
- Cho phản ứng của ion clorid.

Định lượng:

Thường dùng phương pháp môi trường khan. Ví dụ hoà chế phẩm vào anhydrid acetic, thêm cloroform và acetat thủy ngân II, định lượng bằng dung dịch acid perchloric 0,1M trong dioxan đến màu đỏ tím (chỉ thị là vàng methanil).

Công dụng:

Metoclopramid là một thuốc tổng hợp có tác dụng chống nôn mạnh và điều hoà nhu động ruột.

Được chỉ định trong các chứng nôn, buồn nôn, nấc, đau nửa đầu, rối loạn vận động đường tiêu hoá như khó tiêu do rối loạn nhu động ruột hoặc chuẩn bị cho một số xét nghiệm đường tiêu hoá.

Liều dùng:

Người lớn uống 5-10 mg/lần, 3 lần/ngày. Trong hội chứng cấp thì tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 đến 3 ống (ống 10 mg/2 ml) trong 1 ngày.

Trẻ em thường dùng uống thuốc giọt với liều 0,5 mg/kg cơ thể trong 1 ngày, chia làm 3 lần.

Dạng dùng:

Viên nén 5, 10 và 15 mg; ống tiêm 2 mg/18 ml; dung dịch uống 5 mg/5ml; thuốc giọt 0,1 mg/giọt; thuốc đạn 10 và 20 mg.

Chống chỉ định:

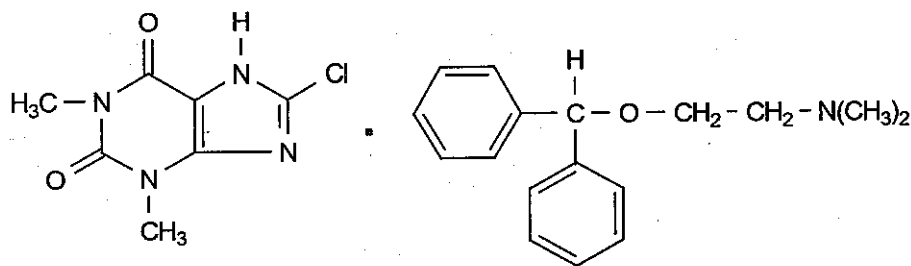
Bệnh ở đường tiêu hoá (có biểu hiện xuất huyết, tắc, thủng...), rối loạn vận động ruột do thuốc, u tuỷ thượng thận, người động kinh.

DIMENHYDRINAT

Tên khác: Diphenhydramine theoclat,

Biệt dược: Dramamine; Agolene; Dimenate; Xamamina.

Công thức:



$C_7H_7ClN_4O_2$. $C_{17}H_{21}NO$ ptl: 470,0

Là muối diphenhydramin của 8-chlorotheophyllinat.

Tên khoa học: 8-chloro-3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1H-purin-2,6-dion kết hợp với 2-(diphenylmethoxy)-N,N dimethylethylamin (tỷ lệ 1:1).



Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi, ít tan trong nước, dễ tan trong ethanol hoặc cloroform, hơi tan trong ether. Nhiệt độ nóng chảy khoảng 102°C-106°C.

Hoá tính của chế phẩm là hoá tính của hai thành phần trong công thức trên.

Định tính:

- Đo nhiệt độ nóng chảy.
- Đo phổ hồng ngoại, so với chuẩn dimenhydrinat.
- Làm phản ứng kết tủa với acid picric (môi trường cồn) rồi đo độ chảy của tủa (130 đến 134°C).

Định lượng:

- Diphenylhydramin: Định lượng bằng acid perchloric trong môi trường khan (acid acetic khan). Xác định điểm kết thúc bằng đo thế.
- 8-clorotheophylin: Dùng dung dịch AgNO₃ để kết tủa (môi trường có amoniac và amoni nitrat). Lọc bỏ tủa và định lượng bạc dư bằng dung dịch amoni thiocyanat chuẩn với chỉ thị phen sắat amoni đến khi xuất hiện màu vàng nâu.

Công dụng:

Có tác dụng kháng histamin, chống nôn và chóng mặt.

Được dùng trong trường hợp say tàu, xe.

Liều dùng:

- Say tàu xe: Người lớn uống 1-2 viên trước lúc lên tàu (xe) nửa giờ và sau đó nếu cần cứ 4 giờ uống 1 viên. Trẻ em từ 8 đến 15 tuổi uống từ 1/2 đến 1 viên (hoặc nạp một viên thuốc đạn).
- Buồn nôn: Người lớn uống 1-2 viên hoặc nạp một viên thuốc đạn 100 mg.
- Chóng mặt, quay cuồng do rối loạn tiền đình: Uống 1-2 viên/lần hoặc nạp 1 viên thuốc đạn/lần, ngày 2 lần, kết hợp với cinarizin.

Dạng thuốc: Viên nén 50 mg; thuốc đạn 25 mg và 100 mg.

Chống chỉ định: Glacom góc đóng, bí đái do rối loạn niệu đạo-tuyến tiền liệt.

THUỐC ĐIỀU TRỊ HO VÀ THUỐC LONG ĐỜM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đặc điểm tác dụng của các thuốc điều trị ho và thuốc long đờm.
2. Trình bày được phương pháp điều chế codein, clofedanol, N-acetylcystein.
3. Trình bày được công thức, tên khoa học, tính chất lý hoá và công dụng chính của codein, dextromethophan hydrobromid, clofedanol hydroclorid, bromhexin hydroclorid, N-acetylcystein.

Ho là một phản xạ bảo vệ của cơ thể cho phép đẩy ra ngoài những chất tiết của phế quản khi hệ thống tiêu mao làm sạch chất nhầy bị biến đổi hay quá tải.

Ho còn là một trong những triệu chứng của một số bệnh viêm nhiễm đường hô hấp như nhiễm lạnh, viêm họng, viêm phế quản, viêm phổi.

Thường thì không nhất thiết phải điều trị triệu chứng ho. Tuy nhiên nếu để ho nhiều sẽ gây tổn thương các mao quản, mệt mỏi và có thể làm khó thở. Do đó, trong trường hợp cần thiết thì phải làm dịu bằng các thuốc giảm ho nhưng phải chăm sóc mũi họng, phải điều trị bằng kháng sinh nếu có bệnh nhiễm trùng hoặc điều trị các nguyên nhân khác.

Không nên dùng thuốc ho quá lâu (thường chỉ dùng trong vài ngày) vì thuốc ho chỉ là một thuốc chữa triệu chứng.

Thuốc ho thường dùng bao gồm các chế phẩm của thuốc phiện, codein, codethilin, narcotin và một số chất tổng hợp khác.

Cơ chế tác dụng của các thuốc chống ho là ức chế trung tâm ho ở hành tuỷ, giảm kích thích dây thần kinh và các vùng có liên quan.

Trong điều trị ho, thường kết hợp với các thuốc long đờm như: Natri benzoat, terpin, bromhexin, ambroxol, N-acetylcystein...



CODEIN

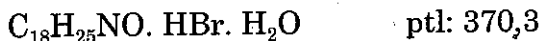
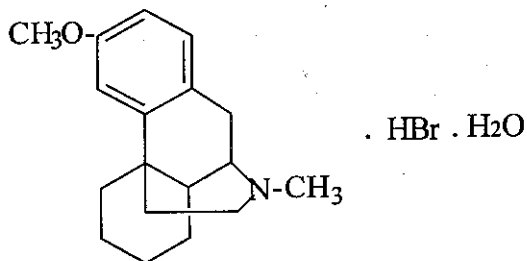
(Xem Chương 6, phần thuốc giảm đau loại opioid).

DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMID

Biệt dược: Agrippol; Ati-Cough; Atuxane; Methorphan; Tussils; Tuxium.

Dextromethorphan là một thuốc được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hoá học, thường được dùng dưới dạng muối hydrobromid.

Công thức:



Tên khoa học: (+) N-methyl-3-methoxy morphinan hydrobromid.

Tính chất:

Dextromethorphan hydrobromid ở dưới dạng tinh thể trắng, nóng chảy ở khoảng 125°C kèm theo sự phân huỷ. Năng suất quay cực từ +28 đến +30°, tính theo chế phẩm khan (xác định trên dung dịch chế phẩm 2% trong dung dịch acid hydrochloric 0,1N).

Chế phẩm hơi tan trong nước, dễ tan trong ethanol và thực tế không tan trong ether.

Định tính:

- Xác định bằng phổ hồng ngoại (phải phù hợp với phổ của dextromethorphan hydrobromid chuẩn).
- Bằng sắc ký lớp mỏng với bản mỏng silicagel G, dung môi triển khai là hỗn hợp: ammoniac đậm đặc - methylen clorid - methanol - ethyl acetat - toluen (2:10:13:20:55), các dung dịch thử và chuẩn pha trong methanol.
- Đo góc quay cực riêng.
- Làm phản ứng của ion bromid.

Định lượng:

Bằng phương pháp trung hoà, tiến hành như sau: Hoà chế phẩm vào hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01N và 20 ml ethanol 96%. Chuẩn độ

bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1N. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế, đọc thế tích thêm vào giữa hai điểm uốn.

Công dụng:

Dextromethorphan hydrobromid có tác dụng ức chế trung khu ho. Nghiên cứu về liên quan giữa cấu tạo và tác dụng cho thấy cả đồng phân (+) và (-) đều gắn được vào receptor có tác dụng làm giảm phản xạ ho. Tuy nhiên dạng (+) khác dạng (-) ở chỗ khó gắn hơn vào receptor gây tác dụng giảm đau, làm táo bón, gây nghiện, do đó được dùng để điều trị ho tốt hơn. Dextromethorphan không gây ngủ, không ảnh hưởng tới nhu động ruột và tiết dịch đường hô hấp.

Chế phẩm có tác dụng giảm ho mạnh hơn codein.

Chỉ định:

Ho do nhiều nguyên nhân như ho do kích ứng, viêm nhiễm đường hô hấp, do phản xạ, sau phẫu thuật, còn dùng để chuẩn bị cho việc soi phế quản.

Liều dùng: Người lớn uống 10 - 20 mg/lần x 2 - 4 lần/ngày.

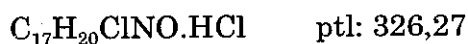
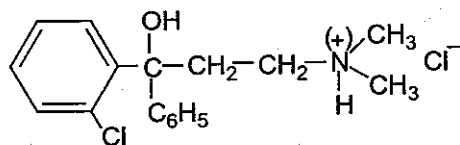
Chống chỉ định: Trẻ em dưới 24 tháng, phụ nữ có thai hoặc đang nuôi con bú.

Bảo quản: Thuốc độc bảng B, tránh ánh sáng.

CLOFEDANOL HYDROCLORID

Biệt dược: Calmotusin, Detigon.

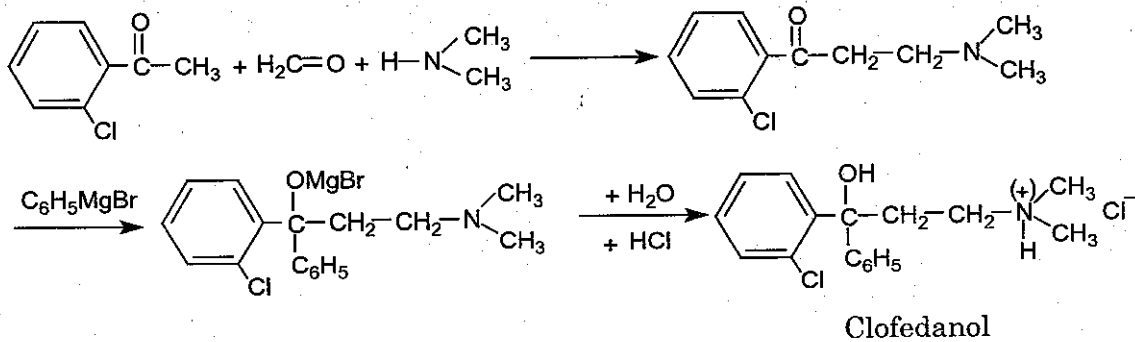
Công thức:



Tên khoa học: 1-phenyl-1-(o-clorphenyl)-3-dimethylamino propanol hydroclorid.

Điều chế:

Tổng hợp hoá học, ví dụ bằng ngưng tụ o-cloracetophenon với formaldehyd và dimethylamin (phản ứng Mannich) tạo dẫn chất ceton trung gian rồi cho phản ứng tiếp với phenyl magnesi bromid trong ether khan (phản ứng Grignard). Thủy phân hợp chất magnesi hữu cơ tạo thành sẽ được clofedanol.



Tính chất:

Bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy: 190^o-191^oC.
 Hoá tính chủ yếu là của nhân thơm, chức amin ở mạch thẳng và của HCl.

Công dụng:

Thuốc có tác dụng ức chế trung khu gây ho.

Được dùng để điều trị các chứng ho do những nguyên nhân khác nhau (do kích ứng, bệnh lao, do viêm phế quản...).

Liều dùng: Người lớn uống 15-30 mg/lần, 3-4 lần/ngày.

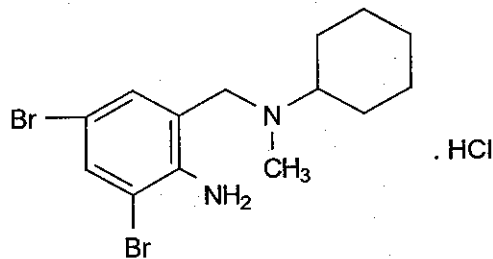
Dạng dùng: Thuốc uống giọt 50 mg/ml tương ứng với 40 giọt; viên nén 20 mg.

Chống chỉ định: Không dùng cho người suy hô hấp.

BROMHEXIN HYDROCLORID

Biệt dược: Aparsonin; Bromxine; Brotussol.

Công thức:

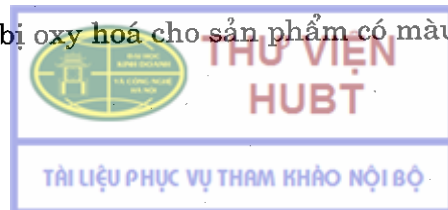


$C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ ptl: 412,6

Tên khoa học: N (2-amino-3,5-dibromophenyl methyl) N-methyl cyclohexyl amin hydroclorid.

Tính chất:

- Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, rất ít tan trong nước, ít tan trong ethanol và methylen clorid.
- Có tính khử, dễ bị oxy hoá cho sản phẩm có màu.



- Cho phản ứng của amin thơm bậc nhất: Phản ứng diazo hoá.
- Cho phản ứng của ion clorid.
- Còn có thể định tính bằng đo phổ hồng ngoại và làm sắc ký lớp mỏng.

Định lượng:

Hoà chế phẩm vào ethanol, thêm acid hydrocloric; chuẩn độ bằng dung dịch NaOH 0,1M, xác định điểm kết thúc bằng đo thế, đọc thể tích dung dịch chuẩn giữa 2 điểm uốn (2 bước nhảy).

Công dụng:

Thuốc làm lỏng dịch tiết phế quản, khí quản, làm dễ khạc đờm, dị ho.

Chỉ định:

Viêm cấp và mạn tính ở thanh quản, khí quản, phế quản, phổi, giãn phế quản, bụi phổi, chuẩn bị trước và sau phẫu thuật ở phổi, phế quản và khí quản cũng như trước khi chụp X quang phế quản. Kết hợp với thuốc thuốc giảm đau.

Liều dùng:

Người lớn ngày uống 2-3 lần, mỗi lần 4 mg. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm 8 đến 24 mg chia làm 4 lần (hoà với dung dịch glucose).

Chú ý: Không trộn thuốc với chất kiềm vì sẽ gây tủa (dạng base).

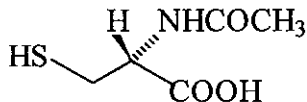
Không dùng với thuốc làm keo đờm (như atropin).

Tránh dùng cho người mang thai và nuôi con bú.

N-ACETYLCYSTEIN

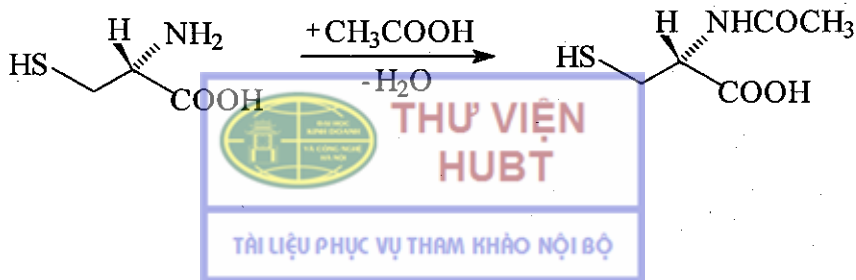
Biệt dược: Acemuc; Mucomyst, Fluimucil

Công thức:



Tên khoa học: Acid (R)-2-acetamido-3-mercaptopropanoic.

Điều chế: Acetyl hoá trực tiếp L-cystein:



Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, dễ tan trong nước và trong ethanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

Định tính:

- Đo năng suất quay cực: Độ quay cực riêng từ $+21,0^{\circ}$ đến $+27,0^{\circ}$ (Trong môi trường dung dịch đậm pH 7,0).
- Đo độ chảy: Từ 104°C đến 110°C .
- Đo phổ hồng ngoại, so với chất chuẩn.
- Bằng sắc ký lỏng: So sánh thời gian lưu với chất chuẩn.
- Thêm 0,05 ml dung dịch natri nitroprussiat (50 g/l) và 0,05 ml amoniac đặc vào 0,5 ml dung dịch chế phẩm 5%, sẽ xuất hiện màu tím đậm.

Định lượng:

Hoà chế phẩm vào nước và dung dịch HCl loãng, làm lạnh, thêm dung dịch KI và định lượng bằng dung dịch iod 0,05M.

Công dụng:

Thuốc làm lỏng dịch nhầy đường hô hấp, làm lành tổn thương, bảo vệ tế bào gan.

Chỉ định:

- Tiêu chất nhầy trong bệnh hen suyễn, viêm phế quản cấp, phế quản phổi mạn dưới dạng uống, xông khí dung hoặc nhỏ tại chỗ (dung dịch acetylcystein 10-20%).
- Để bảo vệ tế bào nhu mô gan khi dùng liều cao paracetamol (ví dụ bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch biệt dược Fluimucil theo chỉ định).

THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đặc điểm tác dụng và công dụng của các loại thuốc kích thích thần kinh trung ương.
2. Trình bày được công thức cấu tạo, tên khoa học, phương pháp điều chế (nếu có trong bài), tính chất lý hoá (hoặc định tính, định lượng) và công dụng chính của cafein, niketamid, pentylentetrazol và methylphenidat hydrochlorid.

Các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương bao gồm các chất ảnh hưởng đến hai quá trình hưng phấn và ức chế. Các thuốc an thần, gây ngủ và một số thuốc giảm đau (đã nói ở các chương khác) có tác dụng ức chế. Chương này sẽ đề cập đến những chất có tác dụng kích thích hệ thống thần kinh trung ương.

Dựa vào tác dụng chọn lọc của các thuốc này, có thể chia chúng thành các loại sau:

- Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên tuỷ sống, có tác dụng làm tăng phản xạ, tăng hoạt động cơ vân và các chi, điển hình là strychnin.
- Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên hành tuỷ, kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch như long não, niketamid, pentylentetrazol, lobelin...
- Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên vỏ não, chống mỏi mệt như cafein, theobromin, ephedrin...
- Thuốc kích thích tâm thần vận động (psychomotor stimulants), làm tăng vận động và tăng hoạt động trí tuệ như amphetamin, dextro-amphetamin, fenfluramin (xem Chương 10), mazidol, methylphenidat, pemolin...
- Các thuốc chống trầm cảm (xem Chương 3).

Tuy nhiên các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương có ảnh hưởng tới nhiều bộ phận, nhiều vùng của hệ thần kinh trung ương, không phải chỉ có tác dụng trên một bộ phận nào. Ví dụ cafein có tác dụng ưu tiên trên vỏ não nhưng cũng có tác dụng trên trung tâm vận mạch...

Do tác dụng kích thích nên các thuốc này được dùng khi mệt mỏi, suy nhược cơ thể (strychnin), trợ hô hấp và tuần hoàn, làm thuốc hồi sức cấp cứu (cafein, nicketamid, lobelin...).

Làm thuốc giải độc thuốc ngủ, thuốc ức chế thần kinh trung ương (strychnin, pentylentetrazol, bemegrid..)

Một số chất kích thích thần kinh trung ương được sử dụng như những chất ma tuý (gây nghiện) như cocain, amphetamin, methamphetamin...

Có chất được dùng để điều trị chứng béo phì như chất fenfluramin (hydroclorid), dextro-amphetamin (sulfat), mazindol...

Về nguồn gốc:

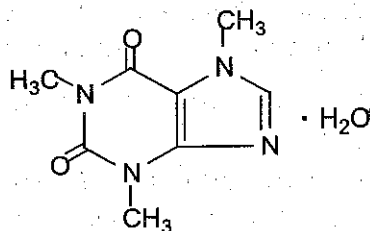
Một số thuốc được chiết xuất từ dược liệu (strychnin, cafein, lobelin, long não...). Đa số các thuốc khác được tổng hợp hoá học và có nhiều loại cấu trúc khác nhau.

Sau đây là một số thuốc kích thích thần kinh trung ương được sử dụng trong điều trị.

CAFEIN

Biệt dược: Cafanil; Nodaca.

Công thức:



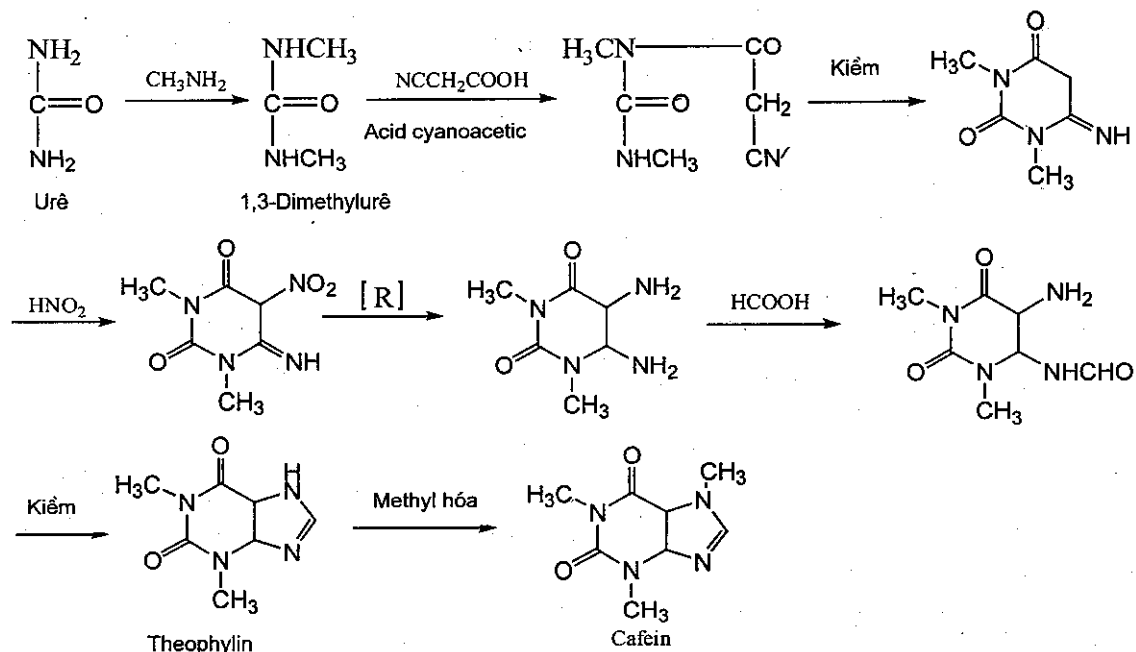
$C_8H_{10}N_4O_2$ ptt: 194,2 (loại khan).

Tên khoa học: 1,3,7-trimethyl xanthin monohydrat.

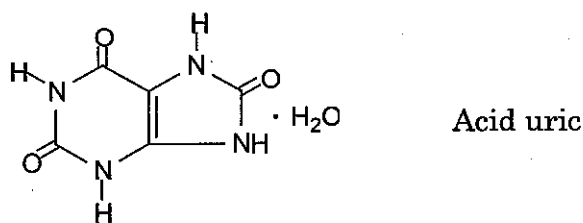
Điều chế:

Cafein là một alkaloid có nhân purin được tìm thấy trong nhiều loại thực vật như chè, cà phê, cacao... Nó đã được Runge chiết xuất vào năm 1920; Pelletier và Caventou chiết vào năm 1921. Do nhu cầu sử dụng lớn nên hiện nay cafein được điều chế chủ yếu bằng phương pháp tổng hợp hoá học.

Phương pháp đi từ dẫn chất của urê và acid cyanoacetic theo sơ đồ sau:



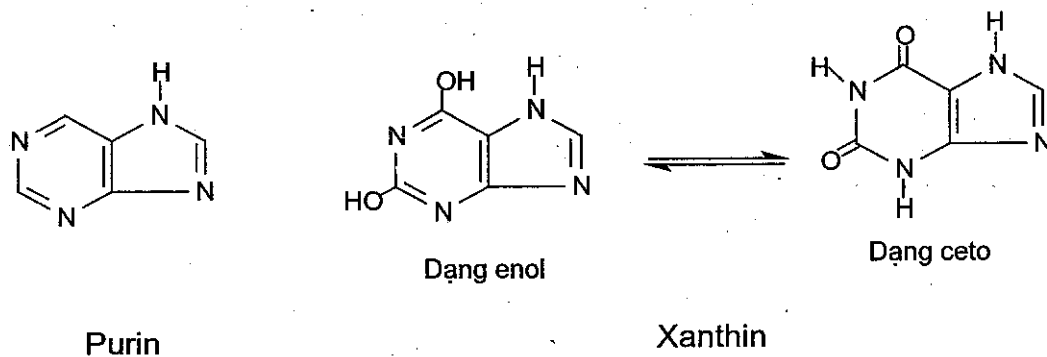
Trong công nghiệp dược phẩm còn sử dụng nguyên liệu có nhân purin để tổng hợp caffeine, ví dụ như acid uric lấy từ phân gà, phân chim.



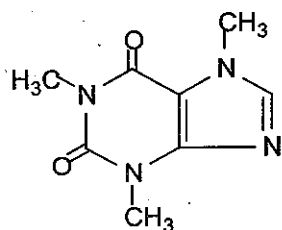
Caffein còn được điều chế bằng cách methyl hoá theobromin lấy từ công nghiệp chế biến cacao và bán tổng hợp từ xanthin.

Các dẫn chất của xanthin:

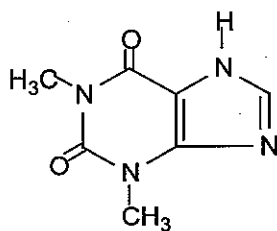
Xanthin là dẫn chất hydroxy của nhân purin.



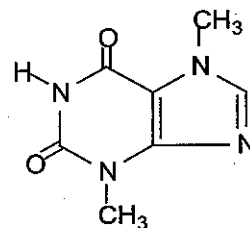
Bản thân xanthin không có tác dụng sinh học nhưng dẫn chất methyl hoá của nó là những chất có tác dụng tốt như:



Cafein



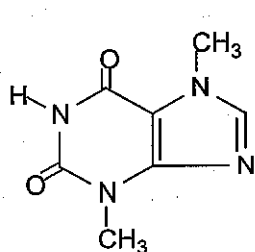
Theophylin



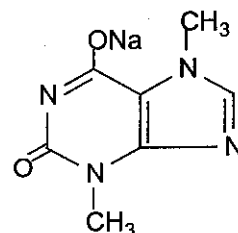
Theobromin

(1,3,7-trimethylxanthin) (1,3-dimethylxanthin) (3,7-dimethylxanthin)

Cafein, theophylin và theobromin đều là những base yếu do nguyên tử nitơ ở vị trí 9. Hai chất sau còn có tính acid vì chúng có một nguyên tử hydro linh động ở nhóm imid (vị trí 7 đối với theophylin và vị trí 1 đối với theobromin). Các hydro này có thể chuyển thành dạng enol với nguyên tử oxy bên cạnh. Vì vậy theophylin và theobromin là những chất lưỡng tính (vừa có tính kiềm vừa có tính acid). Chúng có thể tạo muối dễ tan trong nước với các acid và kiềm.



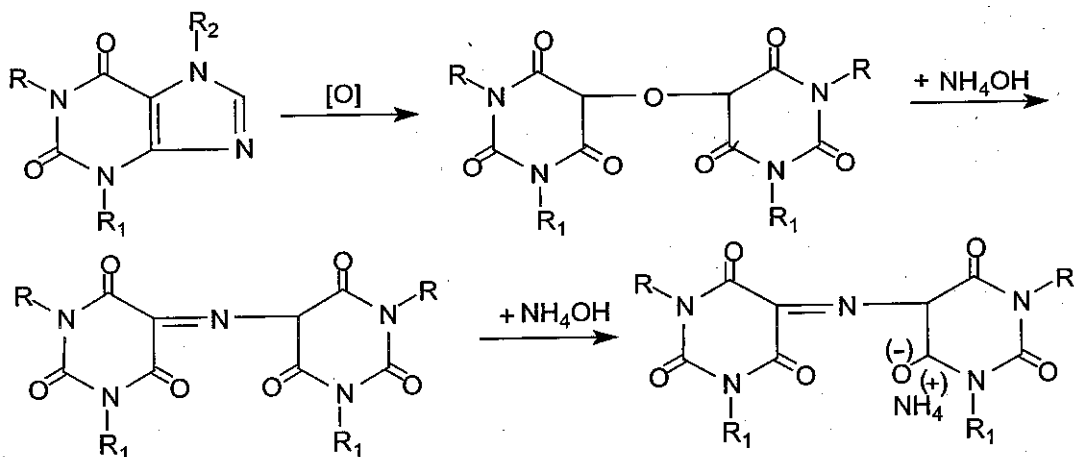
Theobromin



Natri theobromiat

Trong môi trường kiềm chúng có thể tạo muối với các muối kim loại khác như muối bạc cho tủa trắng, muối cobalt cho tủa có màu (ứng dụng để định tính các chất này). Cafein trong phân tử không có hydro linh động nên không có tính acid mà chỉ là một base yếu. Dựa vào sự khác nhau này để xác định giới hạn tạp chất theophylin và theobromin trong cafein.

Phản ứng chung của các alcaloid có nhân xanthin là phản ứng Murexit: Cho các chế phẩm tác dụng với chất oxy hoá (như Br_2 , H_2O_2 , HNO_3 ...) bằng cách đun trên cách thuỷ đến cạn. Sau đó cho tác dụng với amoniac thì có màu đỏ tía do tạo thành muối amoni của acid purpuric.



Trong số các dẫn chất của xanthin thì cafein có tác dụng kích thích thần kinh trung ương tốt nhất.

Tính chất

Lý tính:

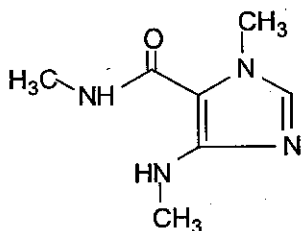
Cafein ở dưới dạng tinh thể trắng, mịn hay bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng, nóng chảy ở 234°C - 239°C, vụn nát ngoài không khí khô. Khi đun nóng ở 100°C cafein sẽ mất nước và thăng hoa ở khoảng 200°C.

Cafein hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi, cloroform, khó tan trong ethanol và ether, tan trong các dung dịch acid và trong các dung dịch đậm đặc của benzoat hay salicylat kiềm. Dung dịch cafein trong nước có phản ứng trung tính với giấy quỳ.

Hóa tính:

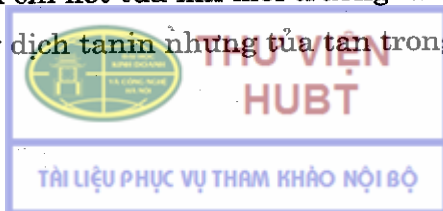
Cafein là một chất có tính base yếu, chỉ tạo muối với các acid mạnh và các muối này không bền, dễ bị phân ly.

- + Trong môi trường kiềm cafein không bền, dễ bị phân huỷ thành chất cafeidin không có tác dụng và độc.



Cafeidin

- + Chế phẩm cho phản ứng Murexit (phản ứng chung của dẫn chất xanthin).
- + Đặc biệt, là một alcaloid nhưng cafein không cho tủa với thuốc thử Mayer.
- + Với dung dịch iod chỉ kết tủa khi môi trường là acid.
- + Cho tủa với dung dịch tannin nhưng tủa tan trong thuốc thử quá thừa.



Các tạp chất chính:

- Các alkaloid lạ: Phát hiện bằng thuốc thử Mayer hoặc bằng SKLM.
- Theophyllin và theobromin: Dựa vào tính acid của hai chất này, hoà một lượng chế phẩm vào nước, thêm chỉ thị thymolphthalein, màu xanh phải xuất hiện khi cho thêm một lượng kiềm nhất định vào dung dịch.
- Có thể tìm các chất liên quan nói chung bằng sắc ký lớp mỏng.

Định lượng:

- Phương pháp môi trường khan: Hoà chế phẩm vào acid acetic khan và benzen. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1N với chỉ thị tím tinh thể (đến màu vàng), hoặc xác định điểm kết thúc bằng đo thế.
- Phương pháp đo iod: Trong môi trường acid sulfuric, cafein cho tủa periodid [$C_8H_{10}N_4O_2 \cdot HI \cdot I_4$] với dung dịch iod (cho dư). Lọc bỏ tủa, định lượng iod dư bằng dung dịch natri thiosulfat chuẩn.
- Phương pháp cân: Ví dụ định lượng cafein trong dung dịch tiêm cafein (có natri benzoat) bằng cách kiềm hoá dung dịch, chiết bằng cloroform, bốc hơi dung môi rồi cân cặn.

Công dụng:

Cafein có tác dụng kích thích hoạt động của thần kinh trung ương chọn lọc trên vỏ não, làm tăng khả năng nhận thức, tăng khả năng làm việc trí óc, làm giảm cảm giác mệt mỏi, buồn ngủ. Trên tim, thuốc có tác dụng kích thích, liều cao làm tim đập nhanh, co bóp mạnh, tăng lưu lượng máu qua tim. Trên thận, có tác dụng lợi tiểu nhưng kém theophyllin và theobromin.

Chỉ định:

Làm thuốc hồi sức cấp cứu (truy tim mạch và hô hấp cấp), chống mệt mỏi, suy nhược thần kinh, giải độc thuốc mê, thuốc ngủ.

Chống chỉ định:

Cao huyết áp, tổn thương tim mạch, trẻ dưới 15 tháng tuổi. Không dùng thuốc vào buổi tối hoặc trước khi đi ngủ.

Liều dùng:

Người lớn uống từ 0,2 đến 1 g/ngày (viên nén 0,01 g).

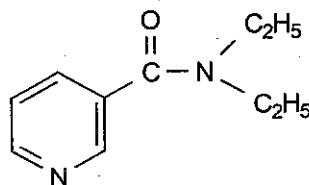
Cafein ít tan trong nước nhưng độ tan của nó tăng lên nhiều khi kết hợp muối benzoat hoặc salicylat kiềm. Vì vậy trong ngành dược thường dùng dung dịch cafein natri benzoat (chứa 7% cafein) làm thuốc tiêm. Người lớn tiêm dưới da 0,07-0,14 g/lần, 1-2 lần/ngày.



NIKETAMID

Biệt dược: Coramine, Eucoran, Cardiamid.

Công thức:

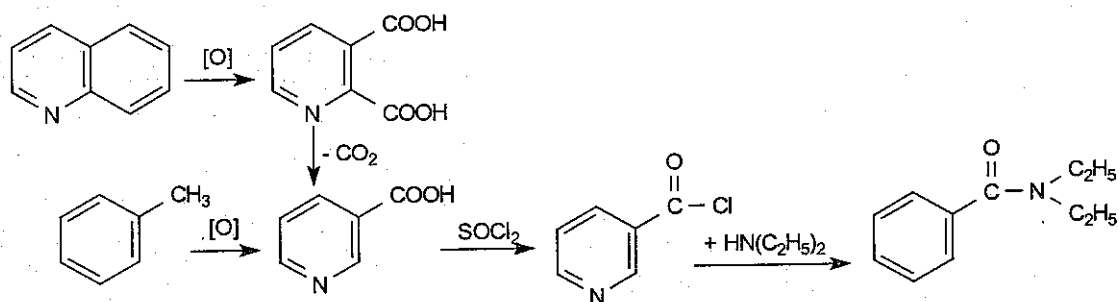


$C_{10}H_{14}N_2O$ ptl: 178,2

Tên khoa học: N,N-diethylnicotinamid hay N,N-diethylpyridin-3-carboxamid.

Điều chế:

Niketamid có thể được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng sau:



Tính chất:

Lý tính:

Niketamid ở dưới dạng chất lỏng sánh như dầu, không màu hoặc màu hơi vàng. Có thể trộn lẫn với nước, cloroform, ethanol 96% và ether ở bất kỳ tỷ lệ nào.

Tỷ trọng ở 25°C là 1,058-1,066. Chỉ số khúc xạ là 1,524-1,526. pH của dung dịch 25% trong nước là từ 6,0 đến 7,8.

Hoá tính:

Niketamid có hóa tính của niketamid là tính chất của nhân pyridin và của nhóm chức diethylamid.

- + Khi đun nóng chế phẩm với dung dịch natri hydroxyd thì sẽ bị thủy phân, giải phóng diethylamin có mùi đặc biệt.
- + Dung dịch chế phẩm 25% trong nước tác dụng với dung dịch đồng sulfat cho màu xanh đậm.
- + Với acid nitric đặc, chế phẩm tạo muối nitrat kết tủa (kèm theo sự toả nhiệt). Chiết tinh thể bằng aceton, bốc hơi dung môi. Tinh thể có độ chảy 100° đến 102°C (Chú ý tinh thể tan trong nước và trong acid nitric loãng). Thêm 2 ml dung dịch cyanogen bromid và 3 ml dung dịch anilin 2,5% vào 2 ml dung dịch chế phẩm 0,1% và lắc, sẽ xuất hiện màu vàng.

Định lượng:

- Phương pháp môi trường khan: Hoà chế phẩm vào acid acetic khan và anhydrid acetic, chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1N, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo thế.
- Có thể định lượng bằng cách đun chế phẩm với acid sulfuric để thủy phân. Sau đó kiềm hoá bằng dung dịch natri hydroxyd. Cất diethylamin vào một lượng quá thừa acid hydrochloric 0,1N rồi định lượng acid thừa bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1N.

Công dụng:

Niketamid kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên hành tuỷ, đặc biệt trên trung tâm hô hấp và tuần hoàn, làm tăng nhịp thở, tăng độ nhạy cảm CO₂ của trung tâm hô hấp, tăng sức co bóp cơ tim, tăng nhịp tim và làm tăng nhẹ huyết áp. Liều cao kích thích toàn bộ thần kinh trung ương gây các cơn co giật rung.

Chỉ định:

Được sử dụng khi hô hấp và tuần hoàn bị ức chế như suy hô hấp và tuần hoàn, ngạt thở, trụy tim mạch. Phối hợp chữa suy tim giữa các đợt nghỉ dùng glycosid trợ tim. Còn dùng chống ngộ độc thuốc mê, thuốc ngủ, morphin...

Liều dùng:

Người lớn uống 10-20 giọt dung dịch 25%/lần, 1-3 lần/ngày, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 1 ml dung dịch 25%/lần, 1-3 lần/ngày.

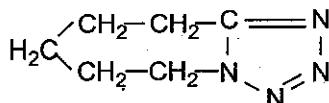
Chống chỉ định:

Người cao huyết áp, động kinh.

PENTYLENTETRAZOL

Biệt dược: Cardiazol, Corazol, Metrazol.

Công thức:

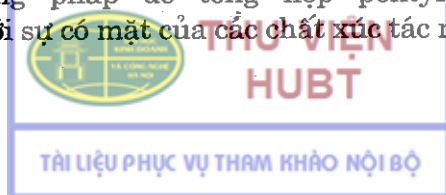


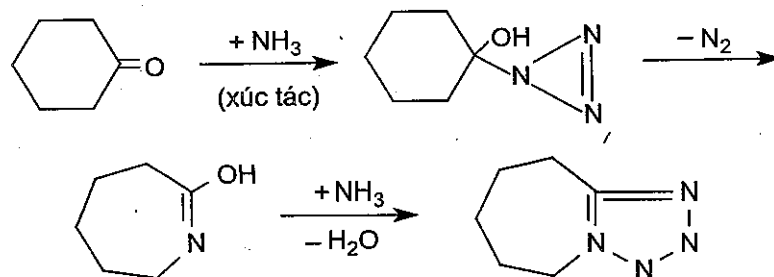
C₆H₁₀N₄ ptl: 138,2.

Tên khoa học: 1,5-pentamethyltetrazol.

Điều chế:

Có nhiều phương pháp để tổng hợp pentylentetrazol. Ví dụ: Đi từ cyclohexanol và NH₃ với sự có mặt của các chất xúc tác như ZnCl₂, P₂O₅, H₂SO₄...





Pentylentetrazol

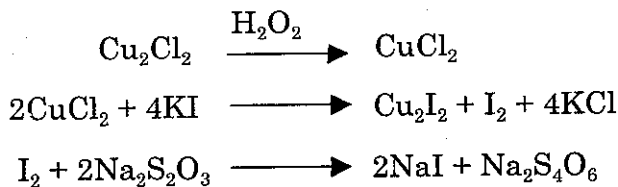
Tính chất:

Pentylentetrazol ở dưới dạng bột kết tinh trắng, nóng chảy ở 59° - 61°C, dễ tan trong nước, ether, cloroform. Dung dịch trong nước có phản ứng trung tính và không bị biến đổi khi tiệt trùng ở 100°C.

Khi cho dung dịch chế phẩm tác dụng với dung dịch thuỷ ngân (II) clorid bão hoà thì cho tủa kết tinh trắng của muối phức có độ chảy 175°C - 180°C, tan trong acid hydrocloric.

Định lượng:

Phương pháp đo iod dựa vào phản ứng tạo muối phức của pentylentetrazol với dung dịch đồng (I) clorid, cách làm như sau: Thêm dung dịch đồng (I) clorid (mới pha) vào dung dịch pentylentetrazol trong nước thì được tủa 8[pentylentetrazol].7Cu₂Cl₂. Lọc bỏ tủa, rửa tủa bằng dung dịch acid acetic 1%. Gộp dịch lọc và nước rửa rồi thêm dung dịch nước oxy già 6%. Sau khi đun sôi, làm lạnh dung dịch, cho thêm dung dịch kali iodid rồi định lượng iod giải phóng ra bằng dung dịch natrithiosulfat. Các phản ứng xảy ra như sau:



Song song làm một mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch Na₂S₂O₃ 0,1N tương ứng với 0,007896 g pentylentetrazol.

Công dụng:

Pentylentetrazol có tác dụng kích thích trung tâm hô hấp và tuần hoàn ở hành não (không có tác dụng trực tiếp lên cơ tim và mạch máu), làm tăng hoạt động của tim, làm thở sâu và nhanh.

Chế phẩm được dùng khi hô hấp và tuần hoàn bị ức chế, dùng để giải độc thuốc ức chế thần kinh như morphin...



Liều dùng:

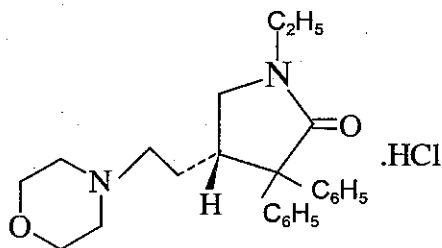
Liều trung bình cho người lớn: Uống 0,1 g/lần, 2-3 lần/ngày, tiêm bắp 0,1-0,2 g/ngày.

Thuốc còn dùng để gây cơn co giật, điều trị bệnh tâm thần: Tiêm tĩnh mạch chậm 2-5 ml dung dịch 10%, cơn co giật xuất hiện ngay và duy trì 30-60 giây.

DOXAPRAM HYDROCLORID

Biệt dược: Docatone; Dopram; Doxapril; Stimulexin.

Công thức:



Tên khoa học: 1-ethyl-4- [(2-morpholin-4-yl) ethyl]-3,3-diphenylpyrrolidin-2 - on hydroclorid.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, tan trong nước, trong ethanol và trong methylen clorid.

Định tính:

- Đo phổ hồng ngoại, so với chất chuẩn.
- Phổ tử ngoại: Trong môi trường nước, cực đại ở khoảng 258 nm.
- Sắc ký lớp mỏng: Chất hấp phụ là silicagel, pha động là hỗn hợp gồm 20 thể tích dung dịch amoniac (17 g/l) và 80 thể tích 2-propanol, hiện màu bằng dung dịch kali iodobismutat loãng và kiểm tra ngay. Vết thử và vết chuẩn phải tương ứng với nhau về vị trí, màu và kích cỡ.
- Phải cho phản ứng của ion clorid.

Định lượng:

- Hoà chế phẩm vào hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric và ethanol, chuẩn độ bằng dung dịch NaOH 0,1M, đọc thể tích giữa 2 điểm uốn.
- Hoặc định lượng trong môi trường khan (acid acetic khan) với chỉ thị tím tinh thể, có thêm dung dịch thủy ngân II acetat, chuẩn độ bằng acid perchloric đến màu xanh.

Công dụng:

Thuốc kích thích thần kinh trung ương, tác dụng trực tiếp lên trung khu hô hấp, kích thích sự thông gió ở phế nang, tăng thể tích không khí luân chuyển, cải thiện các trao đổi khí.

Chỉ định:

- Suy hô hấp mạn trong các trường hợp viêm phế quản mạn khó thở.
- Cơ khó thở cấp hoặc bán cấp do bội nhiễm đột xuất hoặc theo mùa, khi nghỉ dùng các loại thuốc trợ hô hấp tiêm tĩnh mạch.
- Cơ giảm hô hấp do dùng quá liều một số thuốc ức chế thần kinh trung ương như thuốc ngủ, thuốc mê, atropin, oxy liệu pháp không đúng cách.
- Trường hợp suy hô hấp, khó thở trong khoa gây mê hồi sức.

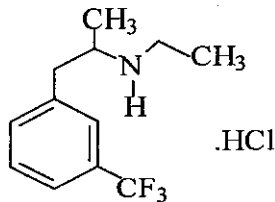
Chống chỉ định:

Bệnh động kinh, tăng huyết áp mạnh và tai biến mạch máu não, cơn hen nặng, cường tuyến giáp, bệnh mạch vành, trẻ sơ sinh.

FENFLURAMIN HYDROCLORID

Biệt dược: Adipomin; Deobesan; Minifage.

Công thức:



$C_{12}H_{16}F_3N \cdot HCl$

ptl: 267,7

Tên khoa học: N-ethyl- α -methyl-3-trifluoromethyl phenethylamin hydroclorid

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi hoặc gần như không mùi, tan trong 20 phần nước, 10 phần ethanol và cloroform, thực tế không tan trong ether.

Công dụng:

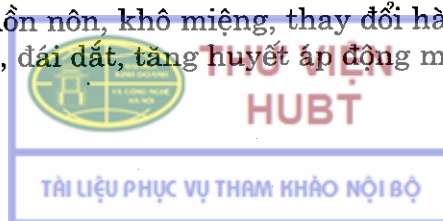
Thuốc kích thích thần kinh trung ương; đặc biệt gây chán ăn, dùng chủ yếu cho các thể béo phì.

Chống chỉ định:

Glocôm góc đóng, bí tiểu tiện liên quan đến rối loạn niệu đạo - tiền liệt tuyến, tâm thần không ổn định, người mắc chứng chán ăn...

Tác dụng phụ:

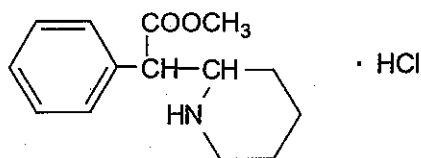
Rối loạn tiêu hoá, buồn nôn, khô miệng, thay đổi hành vi thường ngày, dễ bị kích động, choáng váng, **tăng huyết áp động mạch...**



METHYLPHENIDAT HYDROCLORID

Biệt dược: Centedrin; Meridil; Metilofenidan.

Công thức:



$C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$

ptl: 269,8

Tên khoa học: Methyl- α -phenyl- α -(2-piperidyl) acetat hydroclorid.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, mịn, không mùi, dễ tan trong nước, tan trong ethanol, ít tan trong aceton và cloroform. Dung dịch trong nước có phản ứng acid với giấy quì.

Định tính:

- Đo phổ hồng ngoại so với chất chuẩn.
- Làm phản ứng của ion clorid.

Định lượng:

Bằng phương pháp môi trường khan (theo USP 25). Hoà chế phẩm vào acid acetic khan, thêm dung dịch thuỷ ngân II acetat, dùng chỉ thị là p-naphthobenzoin và chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric đến màu xanh. (song song làm một mẫu trắng để điều chỉnh).

Công dụng:

Thuốc có tác dụng kích thích thần kinh trung ương, được dùng trong trường hợp rối loạn thần kinh, thiếu chú ý tập trung, cơn ngủ thoáng qua, trầm cảm nhẹ, tính vô cảm tuổi già.

Liều dùng:

Cho người lớn, 20-30 mg/ngày chia làm 2-3 lần, có người cần tới 40-60 mg/ngày nhưng có người chỉ cần 10-15 mg/ngày; uống trước khi ăn.

Trẻ em, bắt đầu dùng liều nhỏ 5 mg, tăng dần 10 mg mỗi tuần. Tối đa không quá 60 mg/ngày.

Chống chỉ định:

Ưu tư nhiều, căng thẳng, vật vã, glacom, trầm cảm nặng, phụ nữ có thai. Thận trọng với người tăng huyết áp.

THUỐC TÁC DỤNG LÊN THẦN KINH GIAO CẢM VÀ PHÓ GIAO CẢM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đặc điểm tác dụng và phân loại các thuốc kiểu giao cảm và huỷ giao cảm.
2. Trình bày được đặc điểm tác dụng các thuốc kiểu phó giao cảm và huỷ phó giao cảm.
3. Trình bày được công thức cấu tạo, tên khoa học, điều chế (nếu có trong bài), tính chất lý hoá (hoặc định tính, định lượng) và công dụng chính của các thuốc trong chương đã học.

Thuốc tác dụng kiểu giao cảm hay cường giao cảm (Sympathomimetic) có tác dụng kích thích các dây thần kinh giao cảm. Đối với hệ tim mạch, chúng làm tăng hoạt động, làm tăng nhịp co bóp tim, làm co mạch, tăng huyết áp. Chúng làm giảm co thắt cơ trơn, giãn cơ phế quản. Trên mắt thuốc làm giãn đồng tử còn đối với các tuyến ngoại tiết thì chúng làm giảm tiết dịch (làm đặc các dịch).

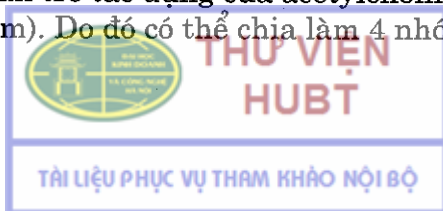
Các chất có tác dụng kiểu phó giao cảm (Parasympathomimetic) làm giảm hoạt động của hệ tim mạch, giãn mạch gây hạ huyết áp. Chúng làm tăng co bóp cơ trơn, co thắt cơ trơn, co đồng tử, làm tăng tiết dịch của các tuyến ngoại tiết.

Các chất tác dụng được lên các cơ quan qua hệ thần kinh giao cảm và phó giao cảm (thần kinh thực vật) là nhờ các thụ thể (các receptor) của chúng.

Adrenalin (và noradrenalin) là những chất cường giao cảm điển hình. Các thuốc cường giao cảm khác tác dụng được là nhờ thụ thể của adrenalin (các thụ thể này được chia ra làm nhiều loại như thụ thể α , thụ thể β ...).

Thuốc cường phó giao cảm tác dụng lên các thụ thể của acetylcholin, phân biệt thuốc tác dụng lên hệ M (như muscarin) hay hệ N (giống như nicotin).

Chất gây cản trở tác dụng của adrenalin, là thuốc huỷ giao cảm (hay chẹn giao cảm); còn thuốc gây cản trở tác dụng của acetylcholin là thuốc huỷ phó giao cảm (hay chẹn phó giao cảm). Do đó có thể chia làm 4 nhóm:



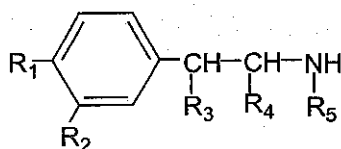
- Thuốc tác dụng kiểu giao cảm.
- Thuốc tác dụng huỷ giao cảm.
- Thuốc tác dụng kiểu phó giao cảm.
- Thuốc tác dụng huỷ phó giao cảm.

1. THUỐC TÁC DỤNG KIỂU GIAO CẢM

Về cấu trúc hoá học, hầu hết các thuốc có tác dụng cường giao cảm là dẫn chất của phenylethylamin:

Có thể chia các chất cường giao cảm ra làm hai nhóm:

- Nhóm I (Bảng 10.1): Gồm một số chất như adrenalin, noradrenalin, dopamin, salbutamol, terbutalin, dobutamin..., có nhóm chức -OH phenolic, do đó kém bền, dễ bị oxy hoá, đặc biệt là khi có hai nhóm -OH ở nhân thơm (như adrenalin).



Nhóm này có tác dụng cường giao cảm mạnh, thời gian tác dụng ngắn.

- Nhóm II (Bảng 10.2): Không có nhóm chức -OH phenolic nên vững bền hơn, có tác dụng cường giao cảm yếu nhưng lâu hơn, có lại có tác dụng kích thích thần kinh trung ương (có thể do có $R_4 = -CH_3$ là khác nhóm trên).

Bảng 10.1. Các thuốc nhóm I

Tên thuốc	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Adrenalin	-OH	-OH	-OH	-H	$-CH_3$
Noradrenalin	-OH	-OH	-OH	-H	-H
Dopamin	-OH	-OH	-H	-H	-H
Salbutamol	-OH	$-CH_2OH$	-OH	-H	$-C(CH_3)_3$
Terbutalin	-OH	-OH	-H	-H	$-C(CH_3)_3$

Bảng 10.2. Các thuốc nhóm II

Tên thuốc	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ephedrin	-H	-H	-OH	$-CH_3$	$-CH_3$
Norephedrin	-H	-H	-OH	$-CH_3$	-H
Amphetamin	-H	-H	-H	$-CH_3$	-H
Fenfluramin	-H	$-CF_3$	-H	$-CH_3$	$-C_2H_5$

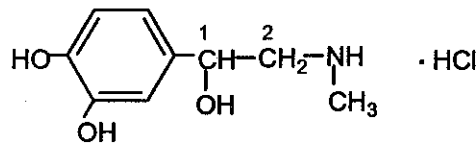
Quá trình lên men các chất ở ruột sinh ra một số amin độc. Enzym amino oxydase của cơ thể phân huỷ các amin này, tạo ra một số aldehyd gây ngủ. Các chất thuộc nhóm (II) cũng là một amin nhưng nhờ có cấu trúc $R_4 = -CH_3$ mà chúng không những bền vững với amino oxydase mà còn ức chế men này, ngăn cản sự tiêu huỷ amin độc, không tạo ra các aldehyd gây ngủ, do đó làm tỉnh táo, tăng khả năng làm việc trí óc (kích thích thần kinh trung ương). Tác dụng này mất đi, không còn hiệu quả kích thích gì sau thời gian thuốc hết tác dụng.

Các chất thuộc nhóm (I) độc hơn các thuốc nhóm (II): Adrenalin, noradrenalin là những thuốc độc bảng A, còn ephedrin và amphetamin thuộc bảng B. Sau đây là một số thuốc.

ADRENALIN HYDROCLORID

Tên khác: Epinephrin.

Công thức:



ptl: 219,7

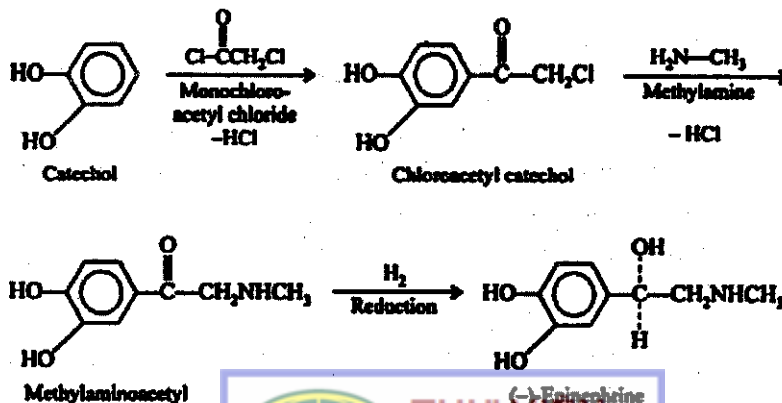
Tên khoa học: (-)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylaminoethanol hydroclorid

Các muối khác thường dùng là muối lactat, bitartrat...

Nguyên tử carbon số 1 là bất đối, chất này có 2 đồng phân hoạt quang và một hỗn hợp racemic. Dạng dược dụng là đồng phân tả tuyến. Đồng phân hữu tuyến có tác dụng kém đồng phân tả tuyến khoảng 20 lần.

Trong cơ thể adrenalin được sinh ra ở phần tuỷ của tuyến thượng thận. Trong công nghiệp dược người ta sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hoá học.

Điều chế: Có thể đi từ pyrocatechin theo sơ đồ sau:



Tách đồng phân tả tuyền từ hỗn hợp racemic dựa vào độ tan: Muối tartrat của đồng phân tả tuyền ít tan hơn muối này của đồng phân hữu tuyền nên sẽ tủa trước.

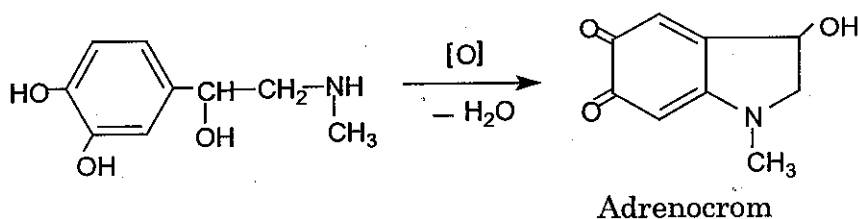
Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc trắng ngà, không mùi, vị đắng. Do có hai nhóm -OH phenol nên adrenalin rất dễ bị oxy hoá. Khi để ra ngoài không khí, ánh sáng nó sẽ bị sẫm màu nhanh thành màu nâu hoặc đỏ. Các tác nhân làm tăng nhanh sự oxy hoá là ánh sáng, nhiệt, các chất kiềm... Dung dịch adrenalin bền trong môi trường acid nhẹ, pH = 4,2-4,5.

Chế phẩm tan ít trong nước và cồn, không tan trong các dung dịch amoniac và carbonat kiềm, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm (do các nhóm -OH phenol) và các acid vô cơ (do tính base).

$[\alpha]_D^{20} = -50^{\circ}$ đến -53° (đo trong dung dịch 4% mới pha trong HCl 1M)

Hoá tính nổi bật của adrenalin là tính khử. Một sản phẩm oxy hoá chính là adrenocrom:



Dùng HCl để điều chỉnh pH và thêm chất ổn định như natribisulfit, natrimetabisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), acid boric... với tỷ lệ 0,1% vào dung dịch tiêm. Vì chế phẩm không bền nên không tiệt trùng được bằng nhiệt.

Định tính:

- Dùng phản ứng oxy hoá bởi các thuốc thử: Bạc amoniac, kali iodat, muối sắt III, iod... Ví dụ với dung dịch iod ở môi trường đệm pH = 3,5 hoặc 6,5 thì có màu đỏ do tạo thành adrenocrom (Đối với noradrenalin chỉ thực hiện được ở pH = 6,5 cho màu tím hồng của noradrenocrom).
- Đo phổ hồng ngoại, so với chuẩn.
- Làm phản ứng của ion clorid.

Định lượng:

Thường dùng phương pháp môi trường khan (D.Đ. Việt Nam III và BP).

Đối với dung dịch tiêm có thể dùng phương pháp đo màu, ví dụ làm phản ứng màu với thuốc thử sắt III hoặc với dung dịch iod.

Công dụng:

- Làm tăng nhịp tim, tăng lưu lượng tim, co mạch do đó làm tăng huyết áp.
- Làm giãn phế quản, làm dễ thở, nên dùng để chữa hen phế quản.

- Làm co các động mạch nhỏ: Dùng cho vào dung dịch thuốc tê có tác dụng kéo dài tác dụng của thuốc tê. Dùng để giảm sưng huyết niêm mạc khi viêm mũi, viêm xoang viêm kết mạc mắt ... Dùng để cầm máu tại chỗ. Tác dụng cầm máu không chỉ do làm co mạch mà chủ yếu do chất chuyển hoá adrenocrom.
- Làm giãn đồng tử: Dùng điều trị glacom và để kiểm tra nhãn áp.

Dạng dùng:

Dung dịch tiêm 0,1%. Tiêm bắp hoặc dưới da trung bình 0,2-0,5 mg/lần; tối đa 1 mg/lần, 2 mg/24 giờ. Dạng viên với liều gấp đôi liều tiêm.

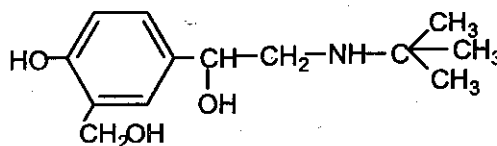
Bảo quản:

Dạng bột đóng trong ống thủy tinh màu, trung tính, hàn kín.

SALBUTAMOL

Biệt dược: Albuterol; Sultanol.

Công thức:



$C_{15}H_{21}NO_3$ ptl: 239,3 (dạng base)

Tên khoa học: 4-[2-(*tert*-butylamino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol.

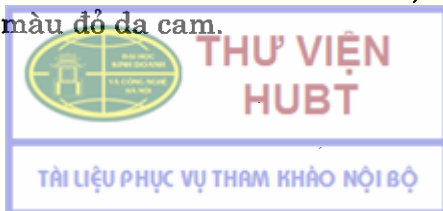
Tính chất:

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, vị hơi đắng, chảy ở khoảng 155°C (kèm sự phân huỷ).

Chế phẩm hơi tan trong nước, tan trong ethanol 96%, khó tan trong ether. Là một monophenol nên bền hơn adrenalin, noradrenalin và dopamin (diphenol).

Định tính:

- Đo phổ hồng ngoại.
- Đo phổ tử ngoại: Dung dịch trong môi trường acid hydrocloric có cực đại hấp thụ ở 276 nm với A (1%, 1 cm) từ 66 đến 75.
- Phản ứng màu: Hoà tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 50 ml dung dịch natri tetraborat 2%, thêm 1 ml dung dịch 4-aminophenazon 3%, 10 ml dung dịch kali fericyanid 2% và 10 ml cloroform, lắc và để yên cho tách lớp. Lớp cloroform có màu đỏ da cam.



Định lượng:

Bằng phương pháp môi trường khan, với dung dịch chuẩn acid perchloric 0,1N.

Công dụng:

Công dụng chính là để điều trị hen co thắt phế quản, khó thở gián đoạn và cơn hen kéo dài; dùng cho người lớn và trẻ em. Chú ý dùng thuốc sớm để trị cơn hen đúng lúc. Còn dùng để chống đẻ non.

Liều dùng: Người lớn uống 2-4 mg/lần/24 giờ. Tối đa 30 mg/24 giờ.

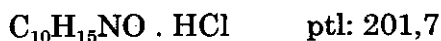
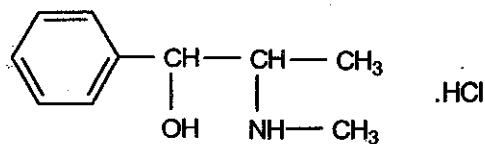
Dạng thuốc:

Viên nén; thuốc bơm hít; thuốc xông; thuốc tiêm 0,05 mg/ml; 0,20 mg/ml; 0,50 mg/ml; thuốc đạn 1 mg dùng cho cơn đau quận ở tử cung.

EPHEDRIN HYDROCLORID

Biệt dược: Ephedrivo; Lexofedrin...

Công thức:

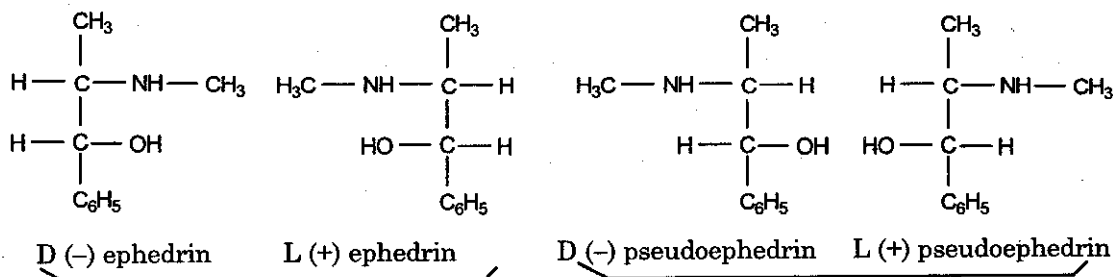


Tên khoa học: (1R,2S)-2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-ol hydroclorid

Điều chế:

Ephedrin là alcaloid của một số loài Ephedra (như *E. vulgaris*; *E. sinica*; *E. equisetina*), đã được Nagai (người Nhật) chiết xuất năm 1887 từ cây ma hoàng.

Trong phân tử ephedrin có 2 nguyên tử carbon bất đối, nên nó có 4 đồng phân hoạt quang và 2 hỗn hợp racemic.



Có cấu hình erythro (Cis)

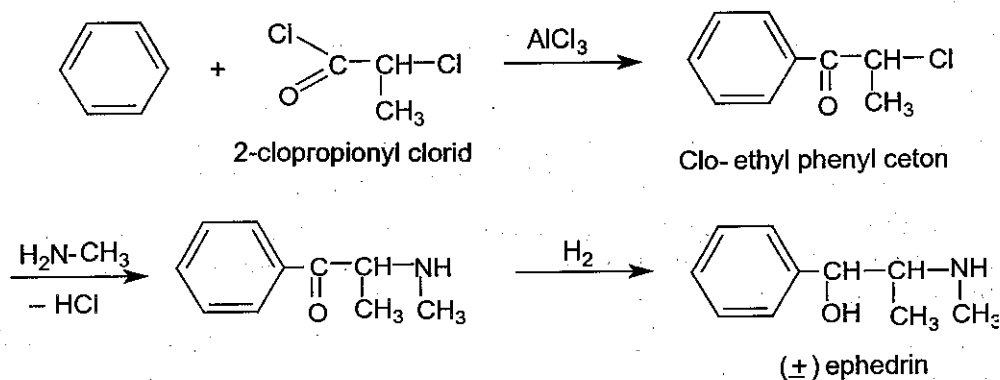
Có cấu hình threo (Trans)



D (-) ephedrin có cấu hình erythro và L (+) pseudoephedrin có cấu hình threo là 2 đồng phân có trong cây. Dạng dược dụng là đồng phân D (-) ephedrin.

Đồng phân racemic (\pm) ephedrin được tổng hợp hoá học cũng được dùng dưới dạng muối sulfat (ví dụ biệt dược Ephetonin) có tác dụng kém hơn D (-) ephedrin.

Có thể tổng hợp ephedrin theo sơ đồ như sau:



Tính chất:

Lý tính:

Ephedrin hydroclorid ở dưới dạng tinh thể nhỏ không màu hay bột kết tinh trắng, vị đắng, dễ tan trong nước, tan trong ethanol, thực tế không tan trong ether.

Nhiệt độ nóng chảy: 217^o-220^oC.

Năng suất quay cực: Từ -33,5^o đến -35,5^o (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Hoá tính:

- So với adrenalin thì ephedrin vững bền hơn vì không có nhóm -OH phenol. Không cho màu với thuốc thử sắt III clorid, nhưng khi đun nóng với dung dịch kali fericyanid trong môi trường kiềm thì ephedrin bị phân huỷ tạo thành benzaldehyd có mùi hạnh nhân.
- Với thuốc thử CuSO₄ có mặt NaOH, tạo phức nội có màu xanh [Cu(C₁₀H₁₅NO)₂]_n. [Cu(OH)₂]_m. Thêm ether, lắc rồi để phân lớp, lớp nước vẫn giữ màu xanh, còn lớp ether có màu tím đỏ.
- Đun sôi cẩn thận dung dịch chế phẩm trong NaOH 30%, có mặt iod, sẽ có mùi iodoform (phản ứng của nhóm ethylic).
- Dung dịch chế phẩm cho phản ứng của ion clorid.

Ngoài các phản ứng hoá học trên còn có thể định tính ephedrin bằng đo phổ hồng ngoại, đo độ quay cực và bằng sắc ký lớp mỏng.

Định lượng:

- Bằng phương pháp môi trường khan (dung môi là aceton có mặt dung dịch thủy ngân II acetat) với dung dịch acid perchloric 0,1M, chỉ thị là methyl da cam đến khi có màu đỏ.
- Bằng phương pháp đo bạc, dùng chỉ thị hấp phụ xanh bromphenol, trong môi trường acid acetic, chuẩn độ trực tiếp bằng dung dịch AgNO_3 0,1N cho đến khi tủa vón lại và dung dịch có màu tím.
- Bằng đo màu dựa vào phản ứng tạo phức với CuSO_4 .

Công dụng:

Tác dụng cường giao cảm yếu nhưng kéo dài, có thể uống được, ít độc hơn adrenalin. Còn có tác dụng kích thích thần kinh trung ương (Nhóm II).

- Ephedrin làm giãn phế quản tốt, dùng uống (hoặc tiêm) để phòng hoặc hạ cơn hen, kích thích hô hấp. Chú ý uống trước khi có cơn hen để thuốc có tác dụng vào lúc có cơn hen thì tốt hơn.
- Tác dụng co mạch làm tăng máu, giảm sung huyết, dùng chữa sổ mũi, viêm mũi mạn tính bằng cách nhỏ mũi dung dịch 1-2%, thường phối hợp với một sulfamid kháng khuẩn ví dụ như với sulfacetamid trong chế phẩm "Sulfarin".
- Có tác dụng làm giãn đồng tử: Dùng để soi đáy mắt.
- Tác dụng kích thích thần kinh trung ương: Dùng làm thuốc chống ngộ độc các chất ức chế thần kinh trung ương như alcol, morphin, các chất barbituric.

Chống chỉ định:

Cơn hen nặng, khó thở do suy tim, phối hợp với IMAO, tình trạng nhiễm acid huyết, suy mạch vành, bệnh cơ tim gây nghẽn, tăng huyết áp, cường giáp, glôcôm góc đóng.

Dạng thuốc:

Viên nén hoặc viên nang 10 mg và 30 mg; ống tiêm 10 mg hoặc 50 mg/ml; thuốc nhỏ mũi 1% cho trẻ em và 3% cho người lớn.

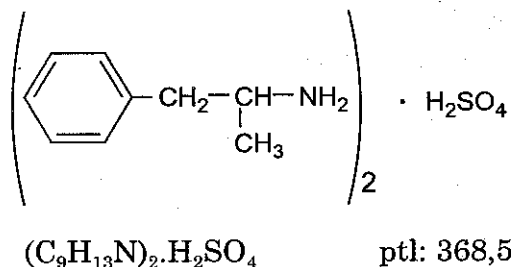
Liều dùng: Người lớn 20-60 mg/ngày. Uống trước bữa ăn.

Bảo quản: Thuốc độc bảng B.

AMPHETAMIN SULFAT

Biệt dược: Benzedrine

Công thức:



Tên khoa học: (±)-2-amino-1-phenyl propan sulfat.

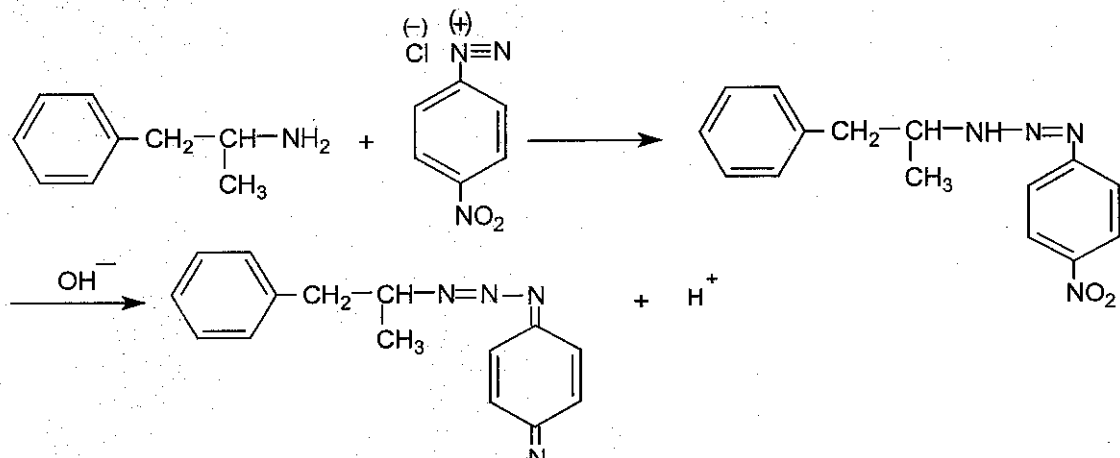
Trong phân tử amphetamin có một nguyên tử carbon bất đối nên nó có 2 đồng phân hoạt quang và một hỗn hợp racemic. Dạng thường dùng là đồng phân racemic, dưới dạng muối phosphat. Ngoài ra trong y học còn dùng cả dạng base racemic và dạng base tả tuyến.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng. Chế phẩm dễ tan trong nước, ít tan trong cồn, không tan trong ether.

Định tính:

- Đun nóng dung dịch chế phẩm với NaOH và CHCl_3 , sẽ có mùi của phenylcarbilamin ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CN}$).
- Thêm acid picric vào dung dịch chế phẩm, sẽ có tủa picrat amphetamin có màu vàng. Tủa sau khi rửa sạch và sấy khô có độ chảy từ 86°C đến 90°C .
- Với muối diazo của para nitroanilin sẽ tạo dẫn chất diazoamin, kiềm hoá sẽ cho màu đỏ dạng hồ biến.



- Cho phản ứng của ion sulfat.

Công dụng:

- Tác dụng tăng huyết áp: Kém adrenalin khoảng 100 lần nhưng lâu dài hơn.
- Tác dụng kích thích thần kinh trung ương mạnh, chống ngộ độc thuốc ức chế thần kinh trung ương như thuốc mê, thuốc ngủ, morphin, alcol...

Liều dùng: Tùy theo bệnh, người lớn uống 5-10 mg/lần x 1-2 lần/24 giờ.

Dạng thuốc: Viên nén 5 mg, 10 mg; ống tiêm 5 mg, 10 mg.

Chống chỉ định:

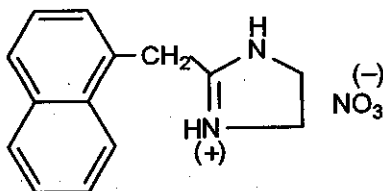
Người già, mất ngủ, xơ cứng động mạch, đau tim, cao huyết áp. Không nên dùng cho trẻ em, không lạm dụng thuốc.

Bảo quản: Thuốc độc bảng B.

NAPHAZOLIN NITRAT

Biệt dược: Naphcon; Rhinex; Vasocon

Công thức:

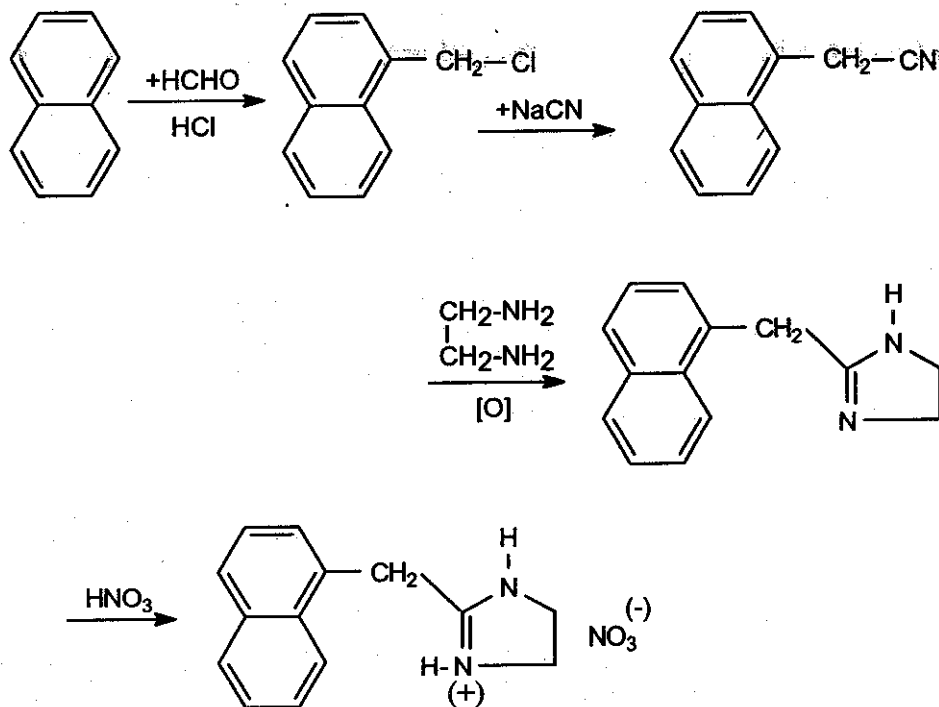


$C_{14}H_{14}N_2 \cdot HNO_3$ ptl: 273,3

Tên khoa học: 2-(Naphthalen-1-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol nitrat. (Có thể dùng dạng muối hydroclorid).

Điều chế:

Có thể tổng hợp theo sơ đồ sau:



Tính chất:

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, không mùi, vị đắng, hơi tan trong nước, tan trong ethanol 96%, thực tế không tan trong ether.

Điểm chảy: 167°C-170°C.

Định tính:

Naphazolin không phải là dẫn chất phenylethylamin song có thể suy luận thấy cấu trúc kiểu này trên phân tử.

- Chế phẩm hấp thụ ánh sáng tử ngoại: Trong môi trường acid hydrochloric 0,01M đo trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm có 4 cực đại hấp thụ ở 270 nm; 280 nm; 287 nm và 291nm. A (1%, 1 cm) ở các bước sóng cực đại này lần lượt là khoảng 250; 215; 175 và 170.
- Hoà chế phẩm trong methanol, thêm dung dịch natri nitroprussiat mới pha và dung dịch NaOH 2%, để yên 10 phút và thêm dung dịch natri hydrocarbonat 8%, màu tím sẽ xuất hiện.
- Cho phản ứng của ion nitrat.

Định lượng:

Thường dùng phương pháp môi trường khan, chỉ thị tím tinh thể hoặc xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo thế.

Có thể định lượng bằng đo phổ tử ngoại ở bước sóng 281 nm.

Công dụng:

- Thuốc có tác dụng cường giao cảm, đặc biệt là tác dụng gây co mạch làm tăng máu. Naphazolin không kích ứng và dung nạp tốt.
- Dùng để làm tăng máu, chống sung huyết, chống viêm ở niêm mạc mắt, mũi, tai, họng. Điều trị viêm mũi cấp, mạn tính; viêm xoang cấp và mạn tính, viêm thanh quản, phù nề thanh quản do dị ứng, do chiếu tia X, viêm kết mạc, gáy mí mắt, sung huyết niêm mạc sau phẫu thuật.
- Dùng để chẩn đoán: Làm sạch mũi bằng cách nhỏ 3-4 giọt dung dịch thuốc hoặc nhét vào lỗ mũi bông đã thấm dung dịch thuốc 0,05%.
- Dùng để kéo dài tác dụng của thuốc tê khi gây tê bề mặt niêm mạc mũi, miệng, thanh quản bằng cách thêm 3-4 giọt dung dịch 0,1% vào 1 ml dung dịch thuốc tê.

Nồng độ dùng:

0,05% và 0,1%. Với trẻ em thì phải dùng dung dịch loãng hơn (không dùng cho trẻ sơ sinh).

Cách dùng:

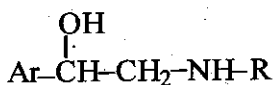
Người lớn ngày nhỏ mắt hoặc mũi từ 2 đến 5 lần, mỗi lần 2 giọt. Khi dùng lâu dài phải theo dõi cẩn thận vì naphazolin có thể gây tái sung huyết như nhiều thuốc co mạch khác, hoặc có thể gây viêm mũi do tác nhân hoá chất.

2. THUỐC TÁC DỤNG HỦY GIAO CẢM

Thuộc nhóm thuốc này gồm các chất có tác dụng phong bế thụ thể của adrenalin và các chất phong bế ngọn sợi giao cảm (nói chung là các thuốc hủy giao cảm). Chúng thuộc nhiều loại dẫn chất có cấu trúc hóa học khác nhau và tác dụng theo nhiều cơ chế khác nhau. Các chất chính gồm:

- Dẫn chất amid của acid lysergic (các alcaloid cựa lỗ mạch: Ergotamin, ergometrin...).
- Dẫn chất của phenylethanolamin (Bảng 10.3).

Bảng 10.3. Các dẫn chất của phenylethanolamin

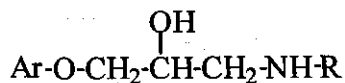


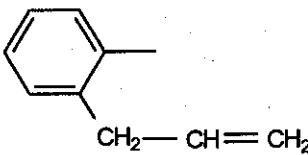
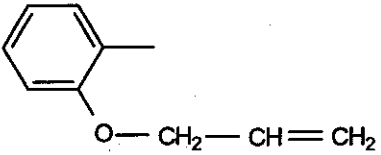
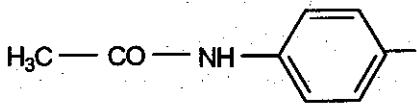
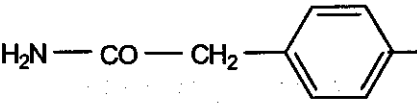
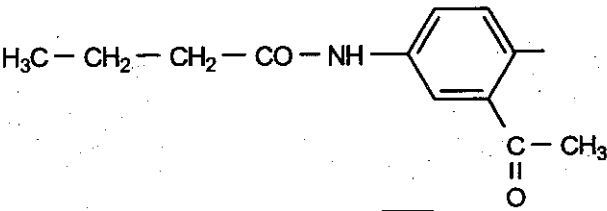
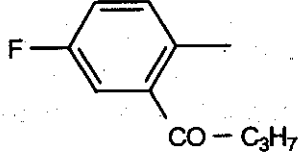
Tên thuốc	Ar	R
Sotalol (Sotalex)		- CH(CH ₃) ₂
Labelol (Trandate)		- CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$



- Dẫn chất của aryloxypropanolamin (Bảng 10.4).

Bảng 10.4. Các dẫn chất của aryloxypropanolamin



Tên thuốc	Ar	R
Ar là một vòng benzen có một nhóm thế ở vị trí ortho		
Alprenolol		— CH(CH ₃) ₂
Oxprenolol (Trasicor)		— CH(CH ₃) ₂
Ar là một vòng benzen có một nhóm thế ở vị trí para		
Paratolol		— CH(CH ₃) ₂
Atenolol (Tenormin)		— CH(CH ₃) ₂
Ar là một vòng benzen có nhiều nhóm thế		
Acebutolol		— CH(CH ₃) ₂
Butofilolol		— C(CH ₃) ₃

Tên thuốc	Ar	R
<i>Ar là một dị vòng hoặc hệ vòng ngưng tụ</i>		
Propranolol (Avlocardyl, Betaryl)		$— CH(CH_3)_2$
Nadolol (Corgard)		$— C(CH_3)_3$
Timolol (Timacor, Timoptol)		$— C(CH_3)_3$

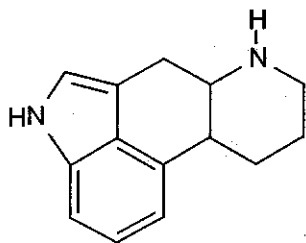
- Dẫn chất của guanidin (guanetidin).
- Dẫn chất của aminoacid (methyldopa)

Tác dụng của các thuốc này có thể là ức chế tổng hợp catecholamin (như methyldopa), huỷ α -adrenergic (ergotamin) hay huỷ β -adrenergic (như propranolol)... Sau đây là một số thuốc:

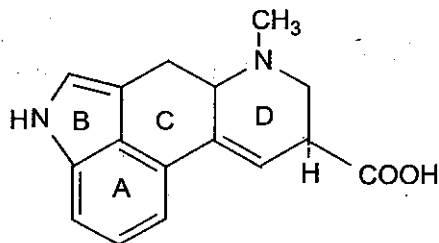
Các alkaloid của cây lã mạch:

Các alkaloid của cây lã mạch (*Claviceps purpurea*, họ *Pyrenomicetae*) thuộc loại dẫn chất indol, nhân này nằm trong hệ thống có 4 vòng gọi là ergolin.

Các alkaloid quan trọng nhất là dẫn chất của acid lysergic



Ergolin



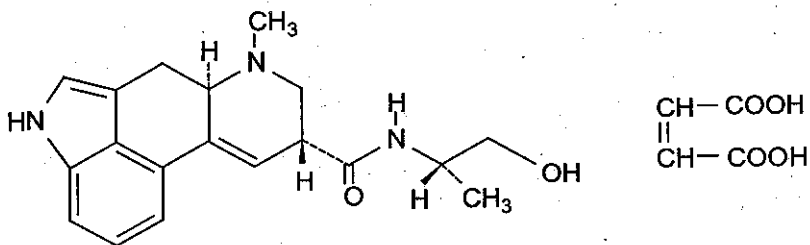
Acid lysergic

Trong y học thường sử dụng ergometrin (ergonovin) maleat và ergotamin tartrat.

ERGOMETRIN MALEAT

Biệt dược: Ergobasin; Ergonovin; Ergomat.

Công thức:



$C_{19}H_{23}N_3O_2$, $C_4H_4O_4$ ptl: 441,5

Tên khoa học: -9,10-didehydro-N (2-hydroxy-1-methylethyl) -6-methyl 8-Ergolin carboxamid maleat (β -propanolamid của acid lysergic).

Ergometrin là một alcaloid chính của cửa loa mạch, nó cũng đã được Woodward tổng hợp năm 1954.

Người ta còn dùng dạng muối tartrat (ergoblasin tartrat).

Tính chất:

Lý tính:

Ergometrin maleat ở dưới dạng bột hoặc tinh thể trắng hay hơi vàng, không mùi, tan trong 36 phần nước, trong 100 phần ethanol, không tan trong ether hay cloroform.

Nóng chảy ở khoảng 195°-197°C (phân huỷ).

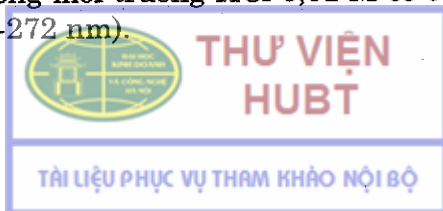
$[\alpha]_D = +50^\circ$ đến $+57^\circ$ (dung dịch 1,5% trong nước).

Hóa tính

- Dung dịch chế phẩm trong nước có huỳnh quang xanh.
- Dung dịch chế phẩm trong nước cho tủa màu nâu với dung dịch iod/KI.
- Đun nóng dung dịch chế phẩm trong nước với acid acetic và dung dịch $FeCl_3$ rồi thêm acid phosphoric, sau vài phút sẽ có màu xanh hay tím.
- Thêm dung dịch p-dimethylaminobenzaldehyd vào dung dịch chế phẩm trong nước thì sau 5 phút sẽ có màu xanh (có thể dùng phản ứng này để định lượng bằng phương pháp so màu).
- Cho 1 giọt nước brom vào dung dịch chế phẩm trong nước thì nước brom sẽ mất màu.

Định tính:

Ngoài các phản ứng hoá học, còn xác định bằng phổ hồng ngoại, sắc ký lớp mỏng và phổ tử ngoại (trong môi trường HCl 0,01 M có cực đại hấp thụ ở 311 nm và cực tiểu ở khoảng 265-272 nm).



Thử tinh khiết: Bằng phương pháp sắc ký và so sánh với chất chuẩn.

Định lượng:

Bằng phương pháp môi trường khan với acid perchloric (theo BP) hoặc bằng các phương pháp đo màu, đo quang hay phương pháp acid-kiềm.

Ví dụ: Kiểm hoá chế phẩm bằng amoniac chiết bằng ether, bốc hơi ether, cho quá thừa acid sulfuric 0,02N rồi chuẩn độ acid thừa bằng dung dịch NaOH 0,02N với chỉ thị màu là xanh bromophenol.

1 ml H₂SO₄ 0,02N tương ứng với 8,830 mg ergometrin maleat.

Công dụng:

Ergometrin maleat làm tăng cơ bóp của tử cung khi nhược tử cung và khi chảy máu tử cung. Tác dụng cầm máu là do cơ co bóp mạnh khiến cho thành tử cung bị ép. Thuốc được đào thải làm cho tử cung trở lại phát triển bình thường.

Chỉ định: Phòng và trị băng huyết như các chỉ định của oxytocin.

Còn dùng để trị rong kinh, chảy máu tử cung sau khi phá thai, trụy thai...

Chống chỉ định:

Tăng huyết áp, suy gan hoặc thận nặng, nhiễm độc huyết khi thai nghén, dễ khởi động chuyển dạ và trong trường hợp đe dọa sẩy thai tự nhiên.

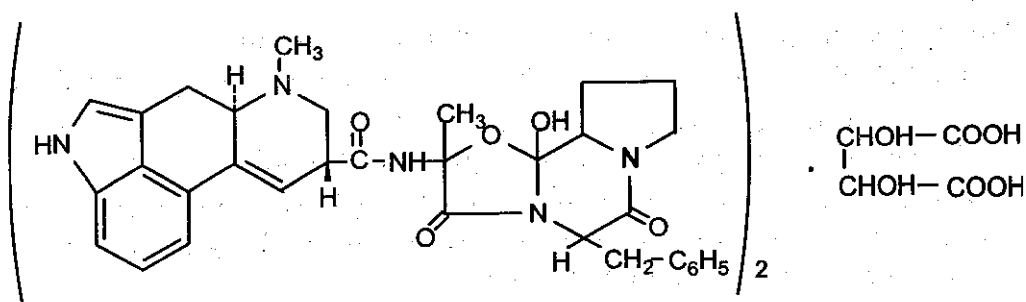
Liều tối đa: Uống: 1mg/lần, 2 mg/24 giờ, tiêm 0,5 mg/lần, 1 mg/24giờ.

ERGOTAMIN TARTRAT

Biệt dược: Ergomar; Ergotan; Ergotartra; Secupan; Synergan...

Ergotamin cũng là một alcaloid của cựa loa mạch.

Công thức:



(C₃₃H₃₅N₅O₅)₂, C₄H₆O₆ ptl: 1313

Tính chất:

Ergotamin tartrat ở dưới dạng tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng. Nóng chảy ở khoảng 180°C, sau đó phân huỷ, tan ít trong nước (1/500), khi thêm acid tartaric thì tan nhiều hơn, ít tan trong ethanol, không tan trong ether, benzen.

Ergotamin base có: $[\alpha]_D = -150^\circ \rightarrow -160^\circ$ (nồng độ 1% trong cloroform).

Hóa tính

- Hoà chế phẩm vào hỗn hợp acid acetic và ethyl acetat rồi thêm acid sulfuric, lắc kỹ, làm lạnh thì sẽ có màu xanh và có ánh đỏ, thêm dung dịch $FeCl_3$ thì ánh đỏ giảm đi và màu xanh đậm lên.
- Hoà chế phẩm vào acid tartaric rồi đun cách thủy với acid acetic kết tinh, dung dịch $FeCl_3$ và acid sulfuric sẽ có màu xanh hay tím.
- Dung dịch chế phẩm trong acid tartaric, thêm dung dịch p-dimethylamino benzaldehyd thì có màu xanh thẫm.

Định tính: Giống như với ergometrin.

Định lượng:

Bằng phương pháp đo màu, đo quang hay định lượng trong môi trường khan. Ví dụ (theo BP 98): Hoà 200 mg chế phẩm (cân chính xác) vào 40 ml anhydrid acetic và định lượng bằng dung dịch acid perchloric 0,05N, xác định điểm kết thúc bằng đo thế.

1 ml dung dịch $HClO_4$ 0,05N tương ứng với 32,84 mg ergotamin tartrat.

Công dụng:

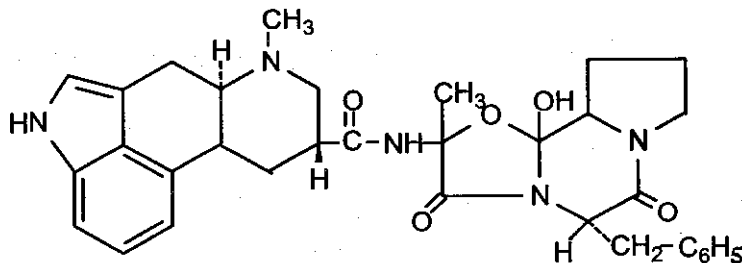
Ergotamin tartrat có tác dụng như ergometrin maleat nhưng tác dụng kéo dài hơn. Nó còn làm mất cơn đau nửa đầu nên còn dùng làm thuốc giảm đau (đặc biệt là đau nửa đầu).

Liều tối đa uống 0,5 mg/lần; 2 mg/24 giờ.

Chống chỉ định: Phụ nữ có thai, bệnh nặng ở gan, thận và tim, xơ cứng động mạch, suy tuần hoàn ngoại vi.

Hydrogen hoá ergotamin, được dihydroergotamin, có tác dụng cầm máu tử cung kém hơn ergotamin, nhưng tác dụng tốt hơn trên hệ thần kinh trung ương.

Dihydroergotamin được dùng chủ yếu để điều trị bệnh đau nửa đầu. Công thức như sau:



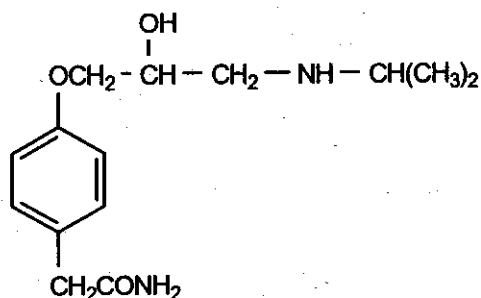
METHYLDOPA

(Xem Chương 11 - Thuốc tim mạch)

ATENOLOL

Tên khác: Tenormin; Apo-Atenol; Tenormin.

Công thức:



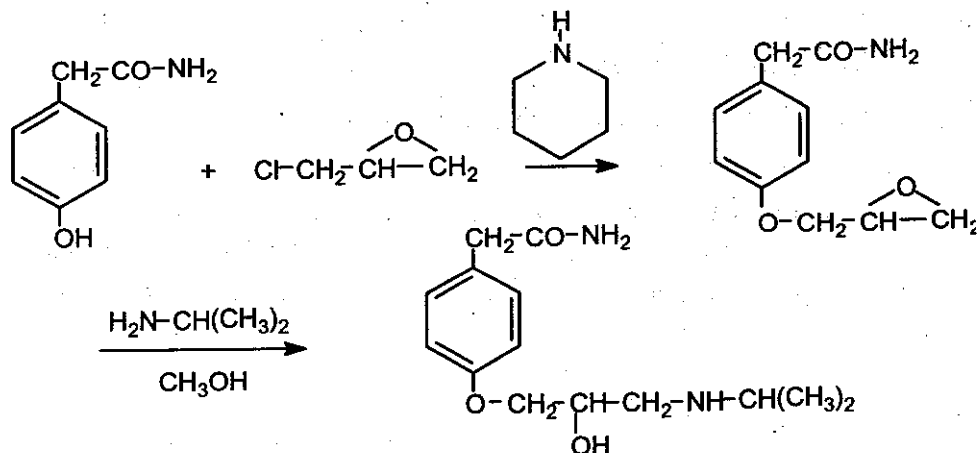
$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

ptl: 266,3.

Tên khoa học: 2-[4-[2-hydroxy-3-[(methylethyl)amino]propoxy]phenyl]acetamid.

Điều chế:

Có thể tổng hợp theo sơ đồ sau:



Tính chất:

Chế phẩm là những tinh thể trắng, nóng chảy ở khoảng 152°C đến 155°C .

Hơi tan trong nước, tan trong ethanol, khó tan trong diclonomethan.

Hấp thụ tử ngoại: Dung dịch trong methanol có các cực đại hấp thụ ở 275 nm và 282 nm; tỷ lệ độ hấp thụ giữa 2 cực đại trên là từ 1,15 đến 1,20.

Định lượng: Thường dùng phương pháp môi trường khan.

Công dụng:

Thuốc chẹn beta, tác dụng chọn lọc đến tim (β_1) làm giảm lưu lượng tim và tính co bóp của cơ tim, ít tác động lên β_2 nên đỡ gây cơn hen phế quản.

Chỉ định: Trong cơn đau thắt ngực, loạn nhịp tim, bệnh cao huyết áp...

Thường dùng dưới dạng viên nén 50 mg và 100 mg hoặc ống tiêm 10 ml chứa 5 mg (để trị nhồi máu cơ tim).

Liều dùng:

Người lớn 1 ngày uống 100 mg (1 hoặc 2 lần).

Để cấp cứu nhồi máu cơ tim thì tiêm tĩnh mạch chậm 1 ống 5 mg trong 5 phút. Sau đó 15 phút nếu không xuất hiện tác dụng phụ cho uống 1 viên, tiếp đó mỗi ngày cho uống 1 lần 100 mg, dùng trong 10 ngày.

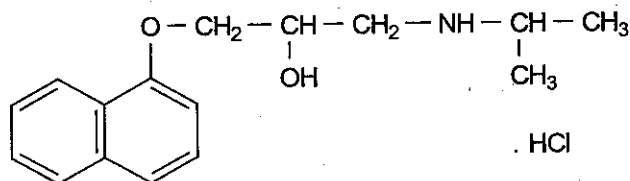
Chống chỉ định:

Trong các trường hợp bloc tim độ 2 và 3, mạch chậm dưới 50 nhịp/phút, trẻ em dưới 16 tuổi.

PROPRANOLOL HYDROCLORID

Biệt dược: Betaprol; Stobetin.

Công thức:



Là một dẫn chất aryloxypropanolamin.

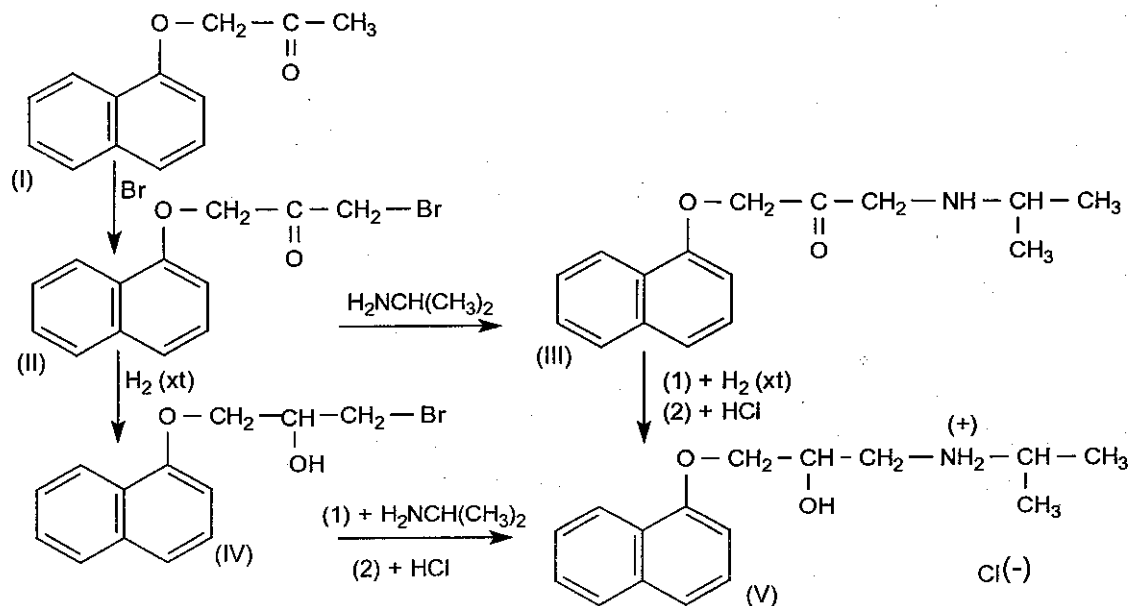
Tên khoa học: 1-isopropylamino-3-(naphtyloxy) propan-2-ol hydroclorid.

Điều chế:

Có thể tổng hợp propranolol từ nguyên liệu là 1 α - naphtyloxy aceton (I), brom hoá thành 1 α -naphtyloxy-3-brompropan-2-on (II), sau đó ngưng tụ với isopropylamin rồi khử hoá (có xúc tác) nhóm aceton thành nhóm alcol bậc 2 thì được propranolon (V).

Con đường khác là khử hoá (II) (có xúc tác), bằng $LiAlH_4$ hoặc $NaBH_4$, sau đó ngưng tụ với isopropylamin.





Tính chất:

Propranolol hydroclorid ở dưới dạng tinh thể nóng chảy ở 163 - 166°C.

Chế phẩm tan trong nước và ethanol, không tan trong ether và benzen.

Định tính:

Do phổ hồng ngoại, làm sắc ký lớp mỏng (với bản mỏng silicagel G, với hệ dung môi methanol: amoniac đặc tỷ lệ 99:1), hiện màu bằng dung dịch anisaldehyd.

Cho phản ứng của ion clorid.

Định lượng:

Bằng dung dịch NaOH 0,1M trong dung môi là ethanol, xác định điểm kết thúc bằng đo thế.

Công dụng: Propranolol phong bế hệ thụ thể β -adrenalin (kể cả β_1 và β_2).

Chỉ định:

Đau thắt ngực, tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim (nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, ngoại tâm thu, rung tim), giải độc thuốc cường giao cảm.

Dạng dùng: Viên 0,01 g; ống tiêm 1 ml chứa 1 mg hay 5 mg.

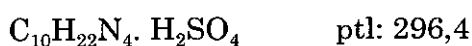
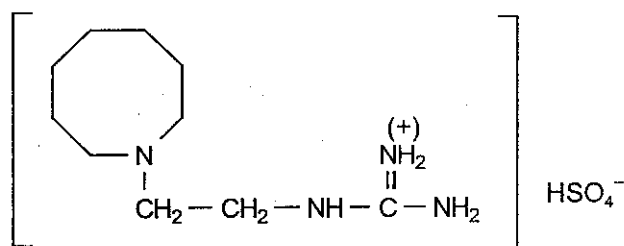
Chống chỉ định:

Hen, suy tim, kèm sung huyết, bloc nhĩ thất độ II và III, mạch chậm (dưới 50 nhịp/phút), u tuỷ thượng thận, rối loạn tuần hoàn ngoại vi...

GUANETHIDIN MONOSULFAT

Biệt dược: Ismelin, Abapressin...

Công thức:



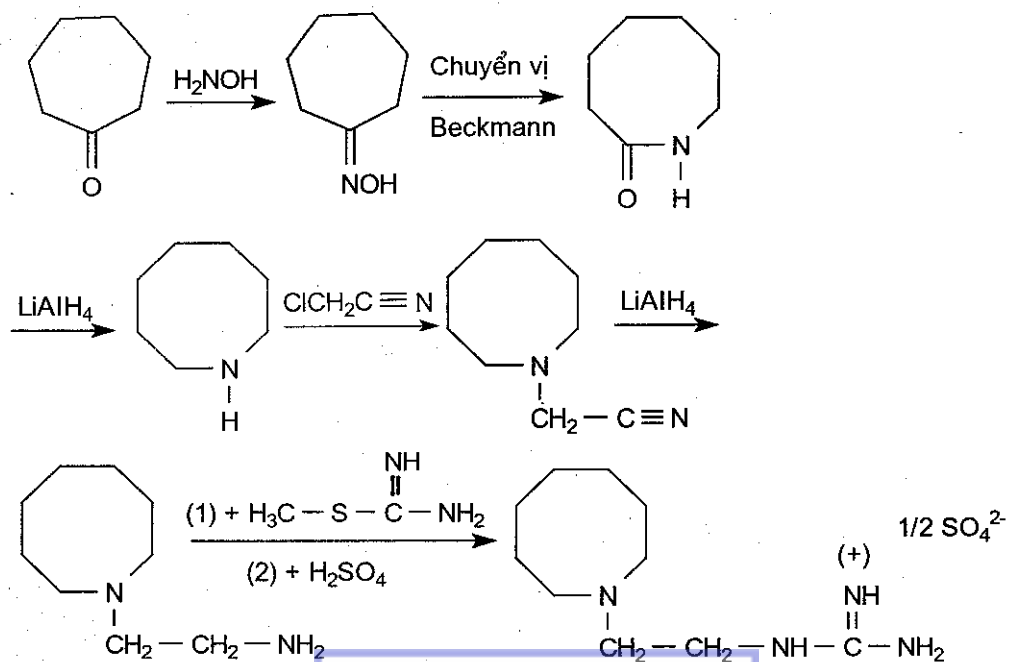
Tên khoa học: 2- (1-octahydroazocinyl)- ethylguanidin monosulfat; hoặc: 1-(2-perhydroazocin-1-yl) ethylguanidin monosulfat.

Điều chế:

Guanethidin là một chất tổng hợp, công thức có chứa một dị vòng 8 cạnh có nitơ và có nhóm guanin.

Có thể điều chế guanethidin từ nguyên liệu là cycloheptanon, tác dụng với hydroxylamin thành oxim sau đó chuyển vị Beckmann thành lactam tương ứng.

Các phản ứng tiếp theo thực hiện theo sơ đồ sau:



Tính chất:

Lý tính:

Guanethidin mono sulfat là một chất kết tinh có nhiệt độ nóng chảy khoảng 250°C (kèm theo sự phân huỷ).

Hoá tính:

- Tính base: Tác dụng với dung dịch acid picric cho tủa vàng; ứng dụng để định tính bằng cách sấy tủa ở 100°C đến 105°C rồi đo độ chảy muối picrat (khoảng 154°C).
- Lắc dung dịch chế phẩm với dung dịch NaOH và α -naphtol, thêm dung dịch natri hypochlorid cho tủa hồng sáng, để lâu màu sẽ chuyển thành đỏ tím.
- Cho phản ứng của ion sulfat.

Định lượng:

Bằng acid percloric 0,1M trong môi trường khan, chỉ thị xanh malachit.

Công dụng:

Có tác dụng phong bế ngọn sợi thần kinh giao cảm; lúc đầu thì kích thích ngọn sợi gây hơi tăng catecholamin, sau đó gây kiệt catecholamin ở ngọn sợi. Khác với reserpin là guanethidin không tác dụng lên thần kinh trung ương.

Tác dụng làm giảm hoạt động của tim, giãn mạch, hạ huyết áp kéo dài.

Chỉ định:

Dùng cho người huyết áp cao, glacom mạn đơn thuần góc mở.

Dạng thuốc: Viên nén 10 mg và 25 mg, thuốc nhỏ mắt 5% .

Liều dùng: Tuần đầu, từ 10 – 15 mg/ngày, sau tăng dần tới 30 - 50 mg/ngày.

Liều duy trì 10 -25 mg/ngày. Nhỏ mắt ngày 2-3 lần, mỗi lần 1 giọt.

Chống chỉ định:

Suy mạch vành nặng, mới bị nhồi máu cơ tim, u tế bào ưa crom, suy thận kèm tăng urê huyết, glacom cấp.

3. THUỐC TÁC DỤNG KIỂU PHÓ GIAO CẢM

Các thuốc có tác dụng kiểu phó giao cảm (thuốc cường phó giao cảm) gồm nhiều loại chất có cấu trúc hoá học khác nhau và tác dụng theo nhiều cơ chế khác nhau. Có thể chia thành hai nhóm sau:

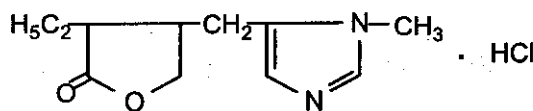
- Thuốc tác dụng phó giao cảm gồm một số este của cholin với acid acetic, acid carbonic như acetylcholin, methacholin, betanecol, carbacholin và một số alcaloid như muscarin, pilocarpin, arecholin (có tác dụng kích thích trên hệ M), nicotin, lobelin (kích thích hệ N).

- Thuốc kháng cholinesterase không thuận nghịch gồm các alkyl phosphat (ít được dùng vì độc), một số alcaloid như physostigmin (hoặc chất tổng hợp có tác dụng tương tự là neostigmin)...

PILOCARPIN HYDROCLORID

Biệt dược: Pilocarpol; Pilomann; Pilopin...

Công thức: Là một alcaloid có nhân imidazol có công thức như sau:



$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ pttl: 244,7

Tên khoa học: 3-Ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]dihydrofuran-2(3H)-on hydroclorid.

Điều chế:

Pilocarpin được E.Hardy chiết xuất năm 1875 từ *Pilocarpus jaborandi*, họ *Rutaceae*. Nó còn được tìm thấy trong loài *Pilocarpus microphyllus* bên cạnh iso pilocarpin, pilocarpidin ... có cấu trúc tương tự. Pilocarpin dùng làm thuốc được chiết từ thực vật hoặc được điều chế bằng phương pháp tổng hợp hoá học, thường dùng dưới dạng muối hydroclorid hoặc nitrat.

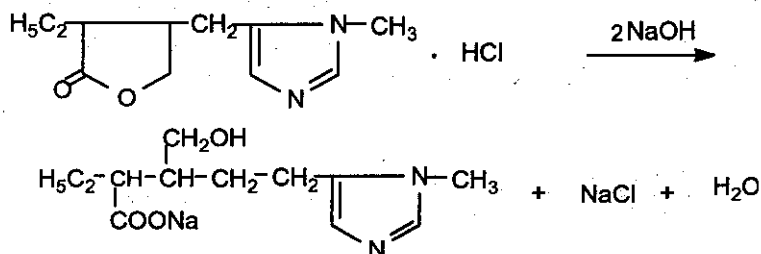
Để chiết xuất pilocarpin người ta lấy bột dược liệu, chiết bằng ethanol đã được acid hoá bằng acid acetic được dịch chiết alcaloid dưới dạng muối hydroclorid. Bốc hơi dung môi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ thấp. Kiểm hoá phần dịch chiết còn lại với amoniac rồi chiết alcaloid base bằng cloroform. Lắc dung dịch alcaloid trong cloroform với acid hydrochloric loãng. Cô đặc sẽ xuất hiện tủa pilocarpin hydroclorid. Kết tinh lại trong ethanol. Trong quá trình chiết ở trên cần tránh nhiệt độ cao để tránh việc chuyển thành pilocarpidin, đặc biệt là trong môi trường acid.

Tính chất:

Pilocarpin hydroclorid là những tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng, nóng chảy ở 200°- 203°C, không mùi, dễ tan trong nước và ethanol, ít tan trong ether, cloroform, dễ hút ẩm. Chế phẩm dễ bị phân huỷ ngoài không khí thành màu hồng.

$[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$ đến $+100^\circ$ (dung dịch 2,5% trong H₂O).

Dung dịch đậm đặc chế phẩm trong nước tác dụng với kiềm mạnh và đặc (như dung dịch NaOH đặc) thì giải phóng pilocarpin base dưới dạng các giọt dầu, tan trong thuốc thử quá thừa do tạo thành muối natri của acid pilocarpic (các dung dịch kiềm loãng không giải phóng được pilocarpin base).



Phản ứng đặc trưng của pilocarpin là phản ứng với kalibicromat khi có mặt nước oxy già và benzen (hay cloroform). Khi đó chế phẩm bị oxy hoá thành chất màu xanh tan trong benzen (hay cloroform).

Chú ý phản ứng này giống phản ứng của kalibicromat với nước oxy già nhưng trong trường hợp này, chất màu xanh không tan trong benzen (hay cloroform).

Định lượng:

Có thể định lượng pilocarpin hydroclorid bằng dung dịch NaOH 0,1N trong môi trường ethanol, chỉ thị là phenolphthalein. Có thể định lượng bằng phương pháp thủy phân với dung dịch NaOH (đun nóng trong dung dịch cồn) rồi định lượng NaOH thừa bằng dung dịch acid sulfuric chuẩn.

Công dụng:

Pilocarpin kích thích trực tiếp lên hệ phản ứng với acetylcholin, chủ yếu tác dụng lên hệ M nên tác dụng đơn thuần là cường phó giao cảm.

Có thể ứng dụng điều trị trong các trường hợp:

- Glacom, viêm mống mắt, giãn đồng tử (nhỏ mắt dung dịch 1%).
- Co thắt mạch ngoại vi, nghẽn tĩnh mạch, viêm tắc động mạch.
- Giảm chức năng cơ trơn như táo bón, chướng bụng, liệt ruột, bàng quang sau khi mổ.
- Giải độc các thuốc huỷ phó giao cảm (như belladon, cà độc dược).

Vì độc nên ít dùng, thường chỉ dùng nhỏ mắt để chữa tăng nhãn áp hoặc để đối lập tác dụng giãn đồng tử của atropin.

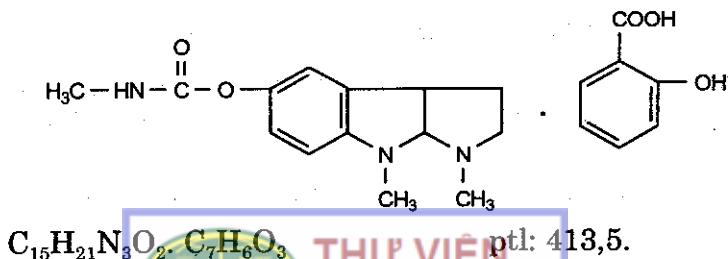
Liều tối đa: (uống hoặc tiêm dưới da) là 0,02 g/lần, 0,05 g/24 giờ.

Bảo quản: Trong lọ kín, tránh ánh sáng và ẩm. Thuốc độc bảng A.

PHYSOSTIGMIN SALICYLAT

Tên khác: Eserine.

Công thức:



Tên khoa học: 1,2,3,3a,8,8a hexahydro-1,3a,8-trimethylpyrrolo(2,3-b) indol-5-yl methylcarbamate salicylat.

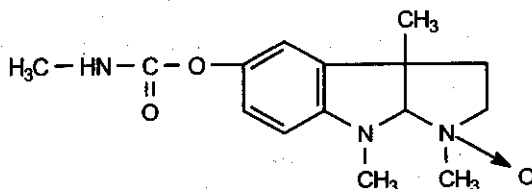
Điều chế:

Physostigmin được chiết xuất lần đầu tiên năm 1860 từ quả cây đậu Calabar một loại đậu có tên khoa học là *Physostigma venenosum*, họ Đậu *Leguminosae* mọc ở Tây Phi. Ngoài physostigmin, trong hạt cây này còn có các alkaloid khác như geneserin, physoverin và eseramin. Tỷ lệ alkaloid có trong dược liệu khoảng 0,1%.

Trong y học, physostigmin được dùng chủ yếu dưới dạng muối salicylat.

Quá trình chiết physostigmin từ dược liệu rất phức tạp vì bản thân physostigmin và các muối của nó rất dễ bị phân huỷ dưới tác dụng của ánh sáng, không khí và nhiệt độ cũng như các kim loại, các chất này làm cho physostigmin nhanh chóng bị oxy hoá tạo thành tubreserin, đầu tiên có màu hồng, sau đó có màu nâu xám (ở dưới dạng dung dịch).

Trước hết tán nhỏ đậu Calabar, kiềm hóa bằng soda để chuyển các alkaloid sang dạng base rồi chiết bằng ether. Bảo quản dịch chiết ether dưới một lớp dày dầu parafin để tránh bị oxy hoá. Sau đó cô bớt ether, rồi lắc với dung dịch acid sulfuric loãng, trong dịch này có một lượng geneserin nên sục thêm khí sulfuro để biến thành physostigmin (eserin).



Kiểm hoá dung dịch acid để làm tủa physostigmin rồi sau đó chuyển thành muối salicylat vì muối này là dạng muối bền vững nhất của physostigmin.

Đã điều chế được physostigmin bằng phương pháp tổng hợp.

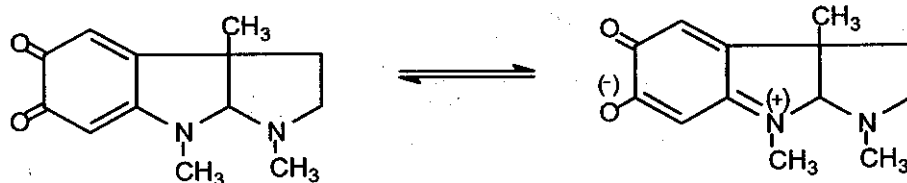
Tính chất:

Physostigmin salicylat ở dưới dạng những tinh thể rất nhỏ, không màu, không mùi, nóng chảy ở 182°C với sự phân huỷ. Nếu làm khan hoàn toàn thì vững bền với ánh sáng; nhưng nếu bị ẩm thì dễ chuyển thành màu đỏ.

Ở nhiệt độ 15°C chế phẩm tan trong 100 phần nước, trong 24 phần ethanol 95°, ít tan trong ether. $[\alpha]_D =$ khoảng $-78^{\circ}8$ (dung dịch 2% trong ethanol 95°).

Dung dịch trong nước và trong ethanol thì không màu và trung tính.

Như trên đã nói eserine không bền với tác dụng của không khí và ánh sáng dễ biến thành màu đỏ do tạo thành rubreserin.

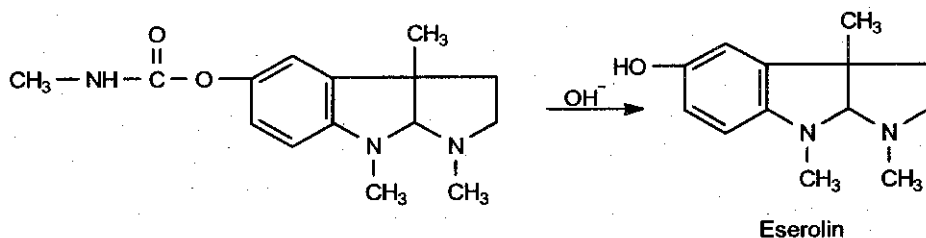


Định tính: Làm các phản ứng sau:



Kiểm hóa dung dịch chế phẩm bằng amoniac, bốc hơi dung dịch thì thu được cặn màu xanh nước biển (của physostigmin base). Hoà cặn vào cồn, cho thêm acid acetic sẽ có màu đỏ và có huỳnh quang, huỳnh quang này tăng lên khi cho thêm nước.

Dem thủy phân physostigmin bằng kiềm thì được methylamin, khí carbonic và base có nhóm hydroxyphenol là eserolin.



Phản acid salicylic thì định tính bằng phản ứng cho màu tím với sắt III clorid.

Định lượng:

Physostigmin trong môi trường khan: Hoà chế phẩm vào cloroform và acid acetic khan rồi chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1N với chỉ thị là vàng metanyl đến màu đỏ tím.

Cũng có thể định lượng bằng phương pháp đo kiềm trong môi trường ethanol-cloroform.

Công dụng:

Physostigmin kháng cholinesterase mạnh và có độc tính cao.

Chế phẩm được dùng trong nhãn khoa để điều trị bệnh glacom, còn được dùng để điều trị chứng nhược cơ và liệt ruột.

Thường dùng dung dịch 0,5 - 1% để nhỏ mắt. Còn có thể dùng để uống và tiêm dưới da.

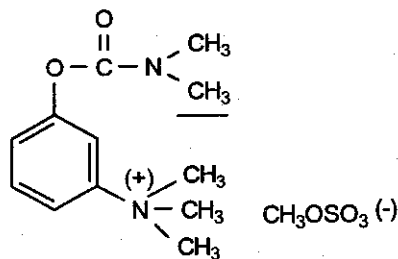
Liều tối đa: Uống 1 mg/lần, 3 mg/24 giờ, tiêm 0,5 mg/lần, 1 mg/24 giờ.

Chế phẩm không bền nên khi dùng mới pha.

NEOSTIGMIN METHYLSULFAT

Tên khác: Proserin, Prostigmin.

Công thức:

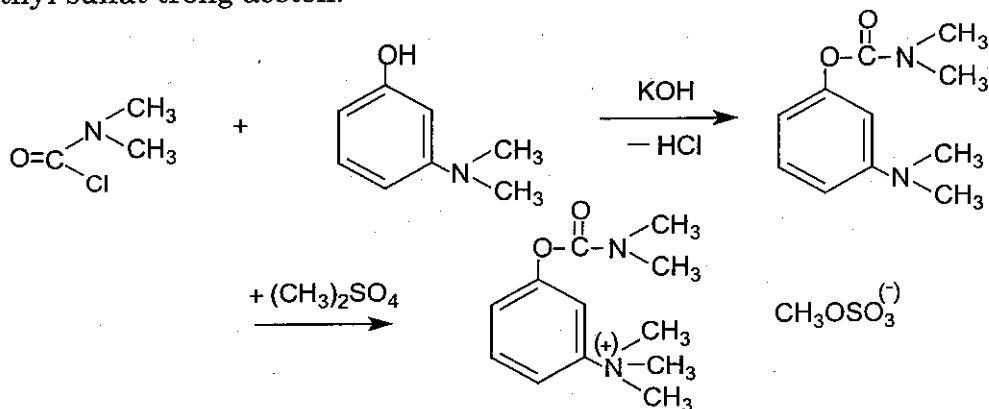


$C_{13}H_{22}N_2O_6S$ p.tl: 334,4

Tên khoa học: 3-[(dimethylcarbamoyloxy)-N,N,N-trimethylanilini methyl sulfat.

Điều chế:

Ngưng tụ N,N-dimethylcarbonyl clorid với m- dimethylaminophenol, có mặt KOH trong môi trường ethanol, sản phẩm tạo thành cho tác dụng với dimethyl sulfat trong acetone.



Tính chất:

Chế phẩm ở dưới dạng tinh thể trắng, không mùi, vị đắng, nóng chảy ở 144°C, rất dễ tan trong nước, tan trong ethanol, dung dịch trong nước có phản ứng trung tính với giấy quì.

Có thể dùng dưới dạng muối bromid (khi điều chế thay methyl sulfat bằng bromid). Muối neostigmin bromid có độ chảy khoảng 167°C.

Định tính:

- Đo độ chảy của chế phẩm.
- Đo phổ tử ngoại: Trong môi trường acid, có 2 cực đại hấp thụ ở khoảng 261 và 267nm.
- Với thuốc thử diazo benzenesulfonic cho màu đỏ da cam.
- Cho phản ứng của ion sulfat.

Định lượng (Theo USP): Vô cơ hoá rồi định lượng nitơ toàn phần dưới dạng NH₃.

Công dụng:

Là chất tổng hợp ít độc hơn physostigmin, có tác dụng kháng cholinesterase, gián tiếp làm cường phó giao cảm qua acetylcholin.

Chỉ định:

Glocôm hay giãn đồng tử, khi bị cơ mạch ngoại vi, giảm chức năng cơ trơn (táo bón, chướng bụng, liệt ruột - bàng quang sau khi mổ), giải độc một số thuốc như thuốc làm mềm cơ, thuốc huỷ phó giao cảm.

Bảo quản: Thuốc độc bảng A



4. THUỐC TÁC DỤNG HUỖ PHÓ GIAO CẢM

Thuộc nhóm thuốc huỷ phó giao cảm gồm các chất có tác dụng phong bế hệ M, có tác dụng đối kháng với acetylcholin và các chất cường phó giao cảm khác. Các chất chủ yếu là các alcaloid có nhân tropan (như atropin, scopolamin) và một số chất tổng hợp hay bán tổng hợp (như homatropin, buscopan, tropicamid).

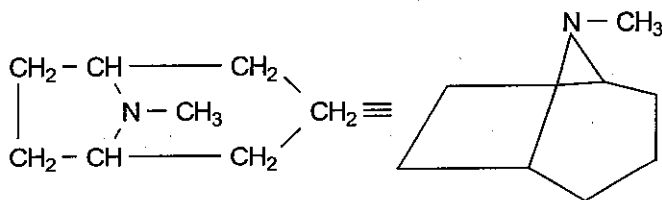
Cấu trúc hoá học chung của các thuốc huỷ phó giao cảm có chứa những yếu tố giống như cấu trúc acetylcholin đó là:

- Amin bậc ba hoặc bậc bốn tạo trung tâm cation.
- Phần vòng dính vào acyl tạo nên gốc ức chế.
- Mạch trung gian nối hai phần trên.

Vì vậy chúng đối kháng tranh chấp với acetylcholin và các thuốc cường phó giao cảm khác trên hệ M (gây ra tác dụng huỷ phó giao cảm).

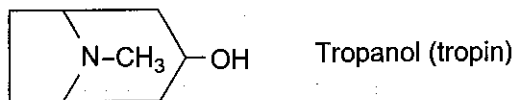
ATROPIN SULFAT

Về cấu tạo hoá học thì atropin và các thuốc trong nhóm này là dẫn chất của nhân tropan, đó là một hệ thống gồm hai vòng: pirolidin và piperidin có chung 2 cạnh và dị tố nitơ.

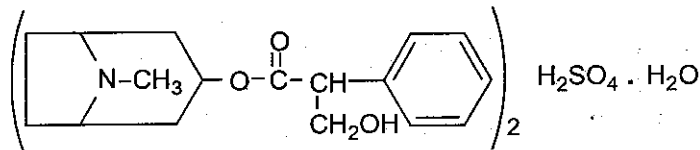


Nhân tropan

Nhân tropan gắn thêm 1 nhóm hydroxy thì được tropanol hay tropin



Atropin là ester của tropanol và acid tropic dưới dạng đồng phân racemic.



Atropin sulfat

$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ p.tl: 694,8

Tên khoa học: Tropin ± tropat sulfat hay ± hyoscyamin sulfat.

Điều chế:

Atropin được chiết từ rễ *Atropa belladonna* lần đầu tiên vào năm 1833.

Trong công nghiệp dược, atropin được sản xuất bằng cách racemic hoá (-) hyoscyamin chất này chiết được từ các loài *Scopolia*, *Duboisia*, *Hyoscyamus muticus*...

Có thể tiến hành chiết như sau:

Tán nhỏ rễ dược liệu (*Scopolia*), kiềm hoá bằng amoniac rồi chiết các alkaloid base bằng dicloethan. Chuyển các alkaloid thành muối sulfat bằng dung dịch acid sulfuric loãng. Trung hoà phần acid thừa bằng amoniac xuất hiện tủa nhựa tạp, lọc loại tủa. Tiếp tục kiềm hoá bằng amoniac để ở nhiệt độ lạnh từ 4° đến 6°C cho tủa alkaloid base (hyoscyamin). Lọc lấy riêng tủa và tiến hành racemic hoá (-) hyoscyamin bằng cách đun nóng với cloroform trong bình kín ở nhiệt độ 110°- 120°C thì được atropin. Bốc hơi dung môi, kết tinh lại atropin bằng aceton. Hoà atropin tinh chế vào hỗn hợp cloroform-ether, cho thêm dung dịch acid sulfuric để chuyển thành atropin sulfat, chất này cho tủa trong dung môi cloroform-ether. Loại atropin sulfat kết tinh với cloroform đun nóng đến 120°C vẫn không tách được cloroform kết hợp vì vậy phải hoà vào cồn và làm tủa bằng ether thì mới nhận được atropin sulfat tinh khiết.

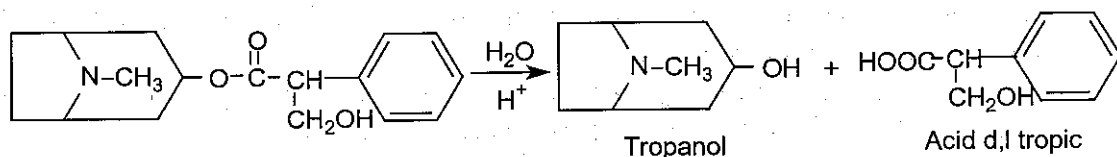
Tính chất:

Atropin sulfat ở dưới dạng tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng không mùi, vị đắng, dễ tan trong nước và trong ethanol 96%. Thực tế không tan trong cloroform và ether.

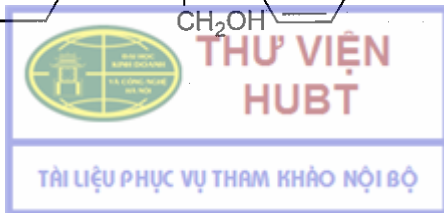
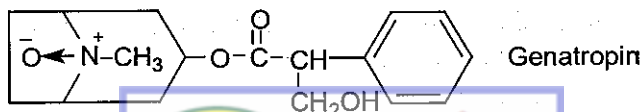
Nhiệt độ nóng chảy ở khoảng 190°C, và bị phân huỷ (sau khi sấy khô ở 135°C trong 15 phút).

Atropin sulfat không có hoạt tính quang học (góc quay cực riêng phải đạt từ - 0,5° đến + 0,1°).

Do có hoá chức ester trong phân tử nên atropin có thể bị thủy phân (bởi tác dụng của acid hoặc kiềm) tạo ra tropanol và acid d,l tropic.

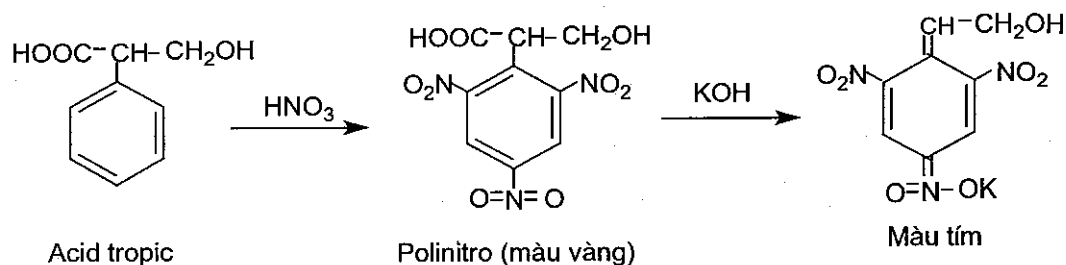


Đem oxy hoá atropin bằng nước oxy già thì được chất genatropin ít độc hơn.



Định tính:

- Sử dụng phản ứng Vitali: Cho chế phẩm tác dụng với acid nitric để nitro hoá. Bốc hơi trên cách thuỷ đến khô rồi cho thêm dung dịch KOH trong ethanol thì có màu tím. Phản ứng này nhằm xác định phần acid tropic và xảy ra như sau:

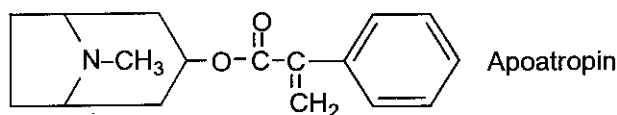


- Hoà chế phẩm vào nước, thêm dung dịch NaOH 2M. Lọc, rửa tủa và sấy khô ở 100°C. Tủa atropin base có độ chảy ở khoảng 116°C.
- Chế phẩm cho phản ứng của ion sulfat.

Thử tinh khiết:

Tìm các alcaloid lạ và sản phẩm phân huỷ: Bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng với chất hấp phụ là silicagel G và hệ dung môi là aceton - nước - amoniac đậm đặc (90:7:3).

Tìm tạp chất apotropin: Cho dung dịch chế phẩm tác dụng với amoniac thì không được vẩn đục ngay. Muốn có tủa atropin base thì phải dùng đũa thuỷ tinh cọ vào thành ống, lọc lấy riêng tủa, rửa sạch, sấy khô và đo độ chảy của atropin base (115° - 117°C). Có thể kiểm tra apotropin bằng phổ tử ngoại. $E_{1cm}^{1\%}$ ở 245 nm không được lớn hơn 4,0 (tính theo chế phẩm đã làm khô).



Định lượng:

Có các phương pháp sau:

- Định lượng bằng kiểm: Hoà một lượng chế phẩm đã cân chính xác vào hỗn hợp ethanol-cloroform trung tính rồi chuẩn độ bằng dung dịch NaOH 0,1N với chỉ thị màu phenolphthalein.
- Định lượng trong môi trường khan (acid acetic khan) bằng dung dịch acid perchloric 0,1M với chỉ thị tím tinh thể đến khi xuất hiện màu xanh lá cây. Acid sulfuric trong atropin sulfat không cản trở quá trình chuẩn độ nên không phải thêm dung dịch thuỷ ngân II acetat.
- Định lượng atropin sulfat trong dung dịch tiêm (dung dịch 0,1%) có thể dùng phương pháp đo màu dựa vào phản ứng của atropin với acid picric tạo thành atropin picrat có màu vàng.

Công dụng: Atropin phong bế hệ M.

Chỉ định: Gây giãn đồng tử để soi đáy mắt, điều trị một số bệnh về mắt.

- Chống co thắt, dùng để cắt cơn hen phế quản, chữa ho.
- Giảm đau do co thắt cơ trơn trong các trường hợp đau bụng do viêm loét dạ dày, tá tràng, co thắt ruột và đường tiết niệu.
- Giải độc morphin, thuốc cường phó giao cảm, ngộ độc chất lân hữu cơ.

Dạng dùng: Thuốc nhỏ mắt 0,5%, thuốc tiêm, viên 1/4 mg..

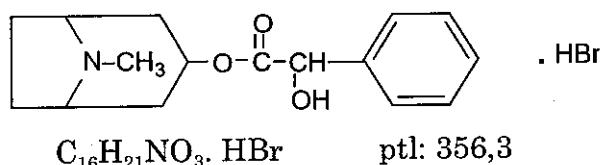
Liều tối đa: Uống 2 mg/lần, 3 mg/24 giờ, tiêm (dưới da) 1 mg/lần, 2 mg/24 giờ.

Bảo quản: Thuốc độc bảng A.

HOMATROPIN HYDROBROMID

Biệt dược: Homatropine Dispersa; Isopto Homatropine.

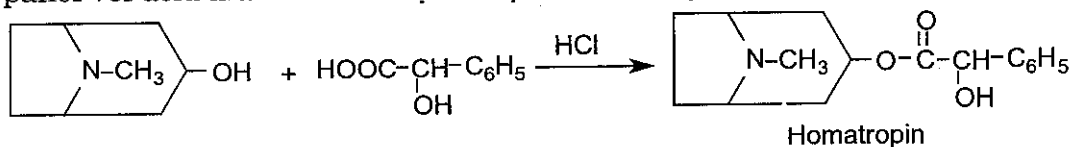
Công thức:



Atropin có nhược điểm là gây giãn đồng tử trong một thời gian quá dài, gây bất tiện cho bệnh nhân. Do đó người ta đã tìm kiếm các chất thay thế khác, có thời gian tác dụng ngắn hơn. Là một chất đồng đẳng của atropin, khác với atropin là homatropin có nhóm alcol bậc hai còn atropin là nhóm alcol bậc nhất.

Điều chế:

Homatropin được A. Ladenburg tổng hợp năm 1879 bằng cách este hoá tropanol với acid mandelic với sự có mặt của acid hydrocloric.



Có thể cho atropin tác dụng trực tiếp với acid mandelic với sự có mặt của acid hydrocloric ở dưới dạng khí.

Chuyển thành muối hydrobromid bằng acid hydrobromic.

Tính chất:

Homatropin hydrobromid ở dưới dạng những tinh thể trắng, nóng chảy ở $209^{\circ} - 212^{\circ}C$ (phân huỷ); chế phẩm dễ tan trong nước khó tan trong ethanol, gần như không tan trong ether, cloroform.

Homatropin base nóng chảy ở $95,5^{\circ} - 98,5^{\circ}C$.



Định tính:

- Hoà chế phẩm vào nước, kiềm hoá bằng amoniac rồi chiết bằng cloroform. Bốc hơi cloroform cho đến khô rồi thêm dung dịch HgCl_2 trong hỗn hợp ethanol-nước thì lúc đầu có màu vàng, sau thành đỏ nâu (atropin và hyoscyamin không cho phản ứng này).
- Cho dung dịch chế phẩm trong nước tác dụng với dung dịch KOH thì lúc đầu có tủa trắng homatropin base, tủa này tan khi thêm thuốc thử quá thừa.
- Cho dung dịch chế phẩm trong nước tác dụng với dung dịch iod thì xuất hiện tủa nâu của homatropin periodid.
- Chế phẩm không cho phản ứng Vitali vì không có phân acid tropic. Người ta dùng phản ứng này để phân biệt homatropin với atropin và các chất tương tự.
- Phản ứng của ion Br^- .

Công dụng:

Homatropin có tác dụng giống atropin nhưng yếu hơn và ngắn hơn. Nó được dùng trong điều trị giống atropin nhưng chủ yếu là dùng trong khoa mắt, làm thuốc giãn đồng tử để soi đáy mắt, chống co thắt do điều tiết mắt. Thuốc có tác dụng trong thời gian ngắn không gây bất tiện cho người bệnh.

Tác dụng giảm co thắt cơ trơn, giảm nhu động ruột, để làm thuốc giảm đau, chống co thắt.

Dạng dùng: Dung dịch nhỏ mắt, viên nang từ 0,1 đến 1 mg.

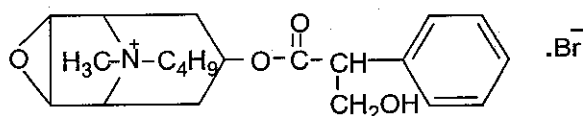
Liều tối đa: Uống 1 mg/lần, 3 mg/24 giờ.

Bảo quản: Thuốc độc bảng A.

BUSCOPAN

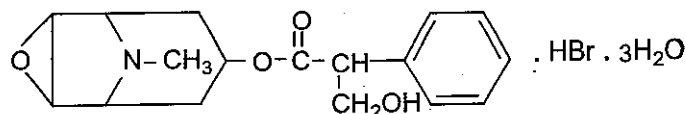
Biệt dược: Buscolisin, Scobutyl.

Công thức:



Buscopan là hyoscin N-butyl bromid hay N-butyl scopolamin bromid.

Scopolamin là một thuốc độc, qua nghiên cứu, người ta chuyển N bậc 3 trong nhân thành N bậc 4 bằng cách gắn thêm gốc butyl thì thu được chất buscopan có tác dụng điều trị tốt hơn và ít độc hơn.



Scopolamin hydrobromid

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước, nóng chảy ở 142° - 144°C.

Cho phản ứng Vitali giống atropin và phản ứng của ion Br⁻.

Để định tính và định lượng buscopan ngày nay người ta dùng phương pháp sắc ký lớp mỏng và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Công dụng:

Buscopan có tác dụng chống co thắt nhanh và kéo dài hơn scopolamin, ít độc hơn scopolamin, ít ảnh hưởng tới hệ thần kinh trung ương, mắt, tim ...

Chỉ định:

Loét dạ dày, tá tràng, co thắt và tăng quá mức nhu động dạ dày, ruột, túi mật, đường tiết niệu và các cơ trơn khác, đau bụng kinh...

Dạng thuốc: Thuốc viên, tiêm (20 mg), liều tối đa không quá 100 mg/ngày.

THUỐC TIM MẠCH

MỤC TIÊU

1. Trình bày được thuốc điều trị 5 bệnh tim-mạch: Loạn nhịp tim, suy tim, đau thắt ngực, tăng huyết áp và chứng tăng mức lipid trong máu.
2. Trình bày được cấu trúc, cơ chế và hiệu lực tác dụng, tác dụng không mong muốn của các nhóm thuốc cùng điều trị một loại bệnh tim-mạch.
3. Trình bày công thức, điều chế, tính chất lý-hóa, phương pháp định tính và định lượng, công dụng của các thuốc điển hình của mỗi nhóm thuốc.

Chương 11 đề cập đến các loại thuốc tim-mạch sau:

1. Thuốc chống loạn nhịp tim
2. Thuốc trợ tim
3. Thuốc chống đau thắt ngực
4. Thuốc chống tăng huyết áp
5. Thuốc làm hạ mức lipid trong máu

1. THUỐC CHỐNG LOẠN NHỊP TIM

Phân loại

Thuốc chống loạn nhịp tim tác động vào các yếu tố điều hoà nhịp tim như trao đổi ion qua màng, tính chất điện tim ... Người ta thường phân loại thuốc dựa vào khả năng tác động vào tính chất điện tim. Theo Vaughan-William - 1970, các thuốc chống loạn nhịp tim được phân thành 4 nhóm:

- **Nhóm I:** Thuốc ức chế kênh Na^+ , tức các thuốc ổn định màng. Nhóm I còn được chia thành các phân nhóm I(a), I(b), I(c), căn cứ vào khả năng thuốc ảnh hưởng đến thời gian tái phân cực màng tế bào cơ tim và điện thế kích thích: I(a) kéo dài; I(b) rút ngắn và I(c) không ảnh hưởng. Các thuốc trong nhóm ở bảng 11.1.
- **Nhóm II:** Thuốc phong bế beta-adrenergic: Atenolol ... (xem Chương 10).
- **Nhóm III:** Thuốc làm chẹn kênh kali, giảm dẫn truyền điện tim: Bretylium, amiodaron.

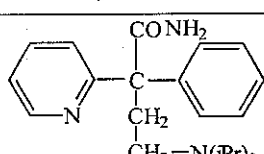
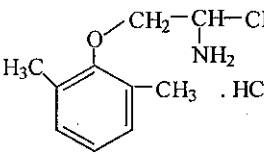
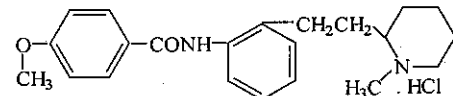
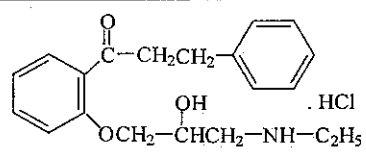
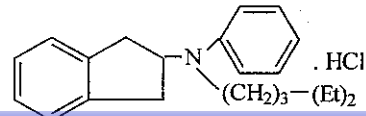
- **Nhóm IV:** Thuốc chẹn kênh calci

(CCBs, viết tắt từ calcium channel blockers)

Thuốc tác dụng cản trở Ca^{++} qua màng tế bào cơ, làm chậm khử cực màng, giãn cơ kéo dài. Theo tính trội tác dụng, các CEB dùng cho các mục đích sau:

- + Chống loạn nhịp tim : Verapamil là đại diện.
- + Điều trị chứng đau thắt ngực: Diltiazem (xem mục 3. Thuốc chống đau thắt ngực).
- + Chống tăng huyết áp: Gồm dẫn chất 1,4-dihydropyridin và các thuốc cấu trúc khác (trình bày ở mục 4.1).

Bảng 11.1. Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I

Tên thuốc	Công thức	Công dụng
<i>Quinidin sulfat</i>	Xem trong bài	Phân nhóm I(a)
<i>Procainamid.HCl</i>	Xem trong bài	Phân nhóm I(a)
<i>Disopyramid</i>		Phân nhóm I(a) NL, uống: 100-150 mg/6 giờ
<i>Lidocain.HCl</i>	Xem thuốc gây tê	Phân nhóm I(b)
<i>Tocainid.HCl</i>	Xem trong bài	Phân nhóm I(b)
<i>Mexiletin hydroclorid</i>		Phân nhóm I(b) - Điều trị loạn thất NL, uống: 0,1-0,6 mg/8 giờ
<i>Encainid hydroclorid</i>		Phân nhóm I(c) - Điều trị loạn thất NL, uống 25 mg/lần
<i>Flecainid</i>	Xem trong bài	Phân nhóm I(c)
<i>Propafenon hydroclorid</i>		Phân nhóm I(c) - Điều trị loạn nhĩ- thất; NL, uống 0,45 -0,9 g/24 giờ
<i>Aprindin hydroclorid</i>		Phân nhóm I(c) - Điều trị loạn thất NL, uống: 100 mg/24 giờ

QUINIDIN

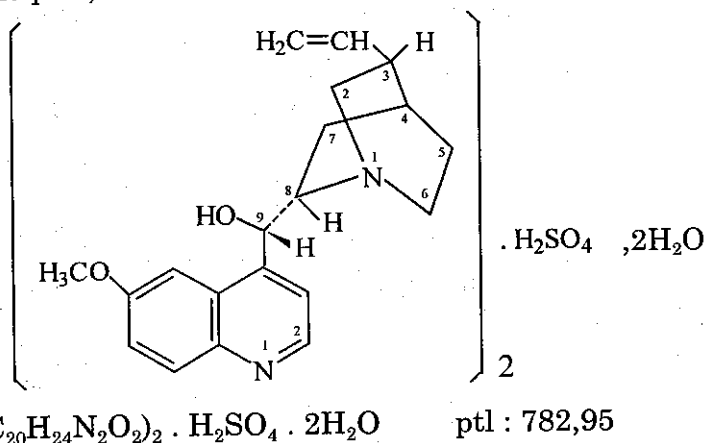
Nguồn gốc: Là alcaloid chính của cây *Cinchona* (canh ki na), được trồng ở Indonesia và Việt Nam; đồng phân đối quang của quinin. Các chế phẩm quinidin được dùng gồm:

- Quinidin gluconat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot C_6H_{12}O_7$, ptl: 520,58. Bột vô định hình, dễ tan trong nước và ethanol; dùng pha tiêm.
- Quinidin hydroclorid, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$: Bột màu trắng, dễ tan trong nước.
- Quinidin sulfat, trình bày dưới đây.

QUINIDIN SULFAT

Biệt dược: Cardioquin; Kinidin

Công thức:



Tên khoa học: 6-methoxy cinchonan-9-ol sulfat (2:1) dihydrat

Quinidin sulfat được dùng không được chứa quá 15% hydroquinidin (nhóm vinyl $-CH=CH_2$ đã hydro hoá thành nhóm ethyl - C_2H_5).

Điều chế: Chiết xuất từ vỏ canhkina, theo qui trình chiết alcaloid.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh hình kim, màu trắng, vị rất đắng; bị biến màu khi để lâu ngoài không khí và ánh sáng. Tan trong ethanol; khó tan trong nước, cloroform; không tan trong ether. $[\alpha]_D = + 275^\circ$ đến $+ 290^\circ$.

Hóa tính: Tính base và dễ bị oxy hoá (do nhóm vinyl).

Định tính:

- Huỳnh quang: Pha quinidin sulfat vào dung dịch H_2SO_4 loãng, cho huỳnh quang xanh lơ trong ánh sáng UV.

- Phản ứng Thaleoquinin (phản ứng chung của các alcaloid *Cinchona*): Dung dịch quinidin, thêm nước Br₂, tiếp theo thêm amoniac: xuất hiện màu hồng chuyển nhanh sang xanh lục.
- Dung dịch cho phản ứng của ion SO₄²⁻ (kết tủa BaSO₄ với BaCl₂).
- Sắc ký lớp mỏng, so với quinidin sulfat chuẩn.

Định lượng:

Phương pháp acid-base trong dung môi acid acetic khan; dung dịch chuẩn HClO₄ 0,1M; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng: Thuốc chống loạn nhịp tim phân nhóm I(a).

Chỉ định: Loạn nhịp tim, đặc biệt loạn nhịp tâm nhĩ.

Liều dùng: Người lớn, uống 100-200 mg/8 giờ.

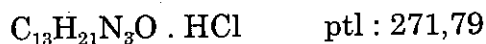
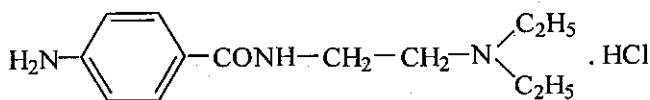
Tác dụng không mong muốn: Hạ huyết áp do tim bị phong bế.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

PROCAINAMID HYDROCLORID

Tên khác: Novocainamid hydroclorid

Công thức:

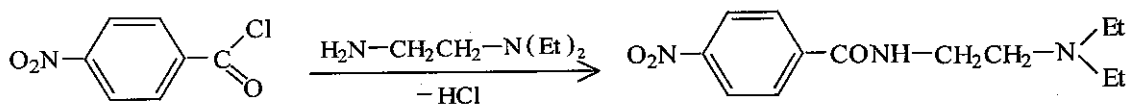


Tên khoa học: 4-amino-N-[2-(diethylamino) ethyl]-benzamid hydroclorid.

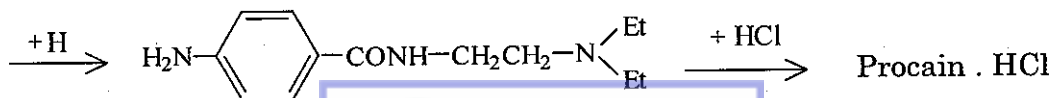
Điều chế:

Ngưng tụ *p*-nitrobenzoyl (I) với β-diethylaminoethylamin; khử nitro bằng H thành amin thơm bậc I, cho procainamid base.

Hòa tan procainamid base vào dung môi, sục luồng khí HCl qua dung dịch; để kết tinh procainamid hydroclorid:



(I)



Procain base



Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi; bị biến màu khi để tiếp xúc lâu với không khí, ánh sáng. Rất tan trong nước, ethanol; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ. Nóng chảy ở 166-170°C.

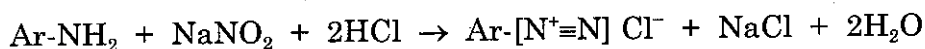
Hoá tính: Tính base và tính khử do các nhóm amin bậc I và III.

Định tính:

- Nhóm amin thơm bậc I: Phản ứng tạo phẩm màu nitơ (như procain).
- Dung dịch cho phản ứng của ion Cl^- (phần HCl).
- Hấp thụ UV: Dung dịch 1 mg/100 ml NaOH 0,1M cho λ_{max} ở 273 nm.
- Sắc ký lớp mỏng, so với procainamid hydroclorid chuẩn.

Định lượng:

Bằng phép đo nitrit, theo phản ứng tạo muối diazoni của amin thơm bậc I:



(tương tự procain hydroclorid- xem Chương 1. Thuốc gây mê và thuốc gây tê).

Công dụng:

Thuốc chống loạn nhịp tim phân nhóm I(a); thể hiện tác dụng nhanh hơn quinidin; hiệu quả cả trong trường hợp loạn tâm nhĩ và thất.

Chỉ định: Loạn nhịp tim.

Liều dùng: Người lớn, uống: loạn thất: 6 mg/kg/3 giờ; loạn nhĩ: 0,5-1,0 g/2-6 giờ.

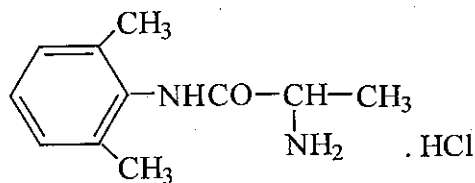
Tác dụng không mong muốn: Hạ huyết áp do tim bị phong bế.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

TOCAINID HYDROCLORID

Biệt dược: Tonocard

Công thức:



$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

ptl : 288,72

Tên khoa học: 2-amino-N-(2,6-dimethylphenyl)-propanamid hydroclorid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng. Dễ tan trong nước, ethanol.

Công dụng: Chống loạn nhịp tim, phân nhóm I(b) như lidocain hydroclorid.

Chỉ định: Phòng và điều trị loạn nhịp thất.

Liều dùng: Người lớn uống 400-800 mg/8 giờ.

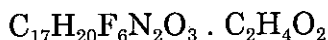
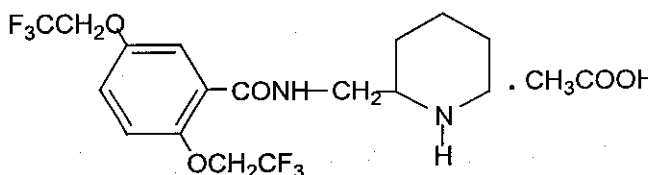
Tác dụng không mong muốn: Hạ huyết áp do thuốc phóng bế tim.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

FLECAINID ACETAT

Biệt dược: Flecaine; Tambocor

Công thức:

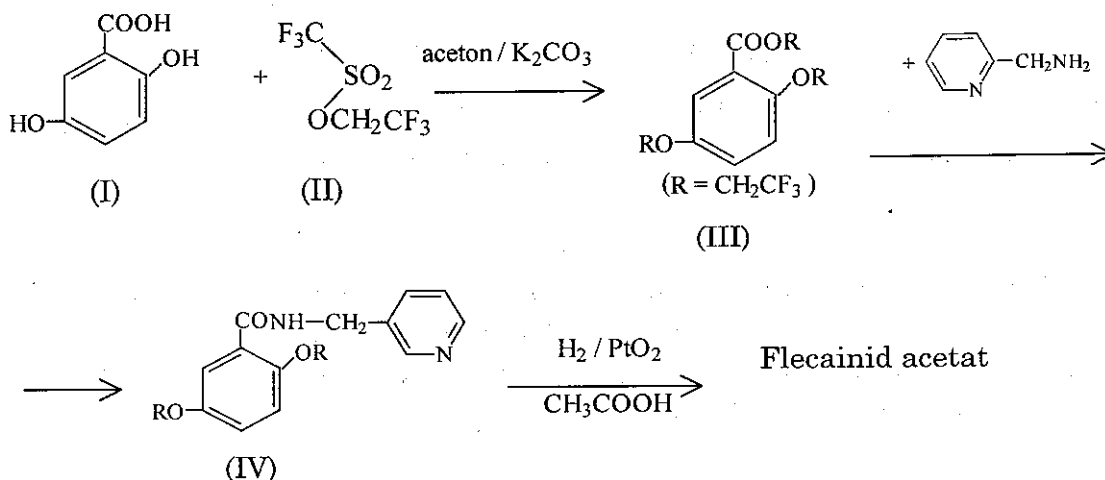


ptl : 474,40

Tên khoa học: N-(2-piperidinylmethyl)-2,5-bis (2,2,2-triflorethoxy)-benzamid acetat

Điều chế:

Ngưng tụ acid 2,5-dihydroxybenzoic (I) với trifluoromethasulfonat trifluoro-2,2,2-ethyl (II), tạo ra hợp chất diether (III); tạo amid giữa (III) với 2-amino-methyl pyridin thành hợp chất (IV); hydro hóa nhân pyridin trong acid acetic:



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng. Tan trong nước, ethanol và cloroform; không tan trong ether, benzen. Nhiệt độ nóng chảy 146-152°C.

Định tính:

- Phổ IR, so với flecainid acetat chuẩn.
- Hấp thụ UV: Cho 1 cực đại ở 299 nm và cực tiểu ở 259 nm.

Định lượng:

Phương pháp acid-base trong dung môi acid acetic khan; dung dịch chuẩn HClO₄ 0,1M; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng:

Thuốc chống loạn nhịp tim phân nhóm I(c); dùng điều trị loạn nhịp thất; gần như không hiệu quả với loạn nhịp tâm nhĩ.

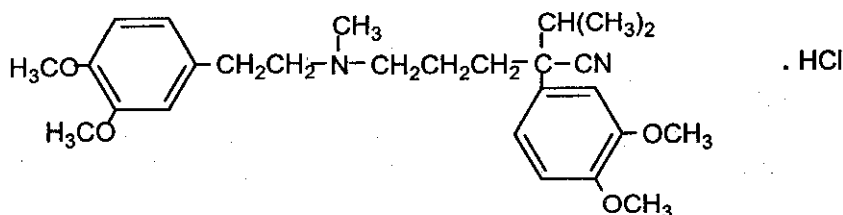
Liều dùng: Người lớn, uống 100 mg/lần × 2 lần/24 giờ.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

VERAPAMIL HYDROCLORID

Biệt dược: Calan; Isoptin; Verelan

Công thức:



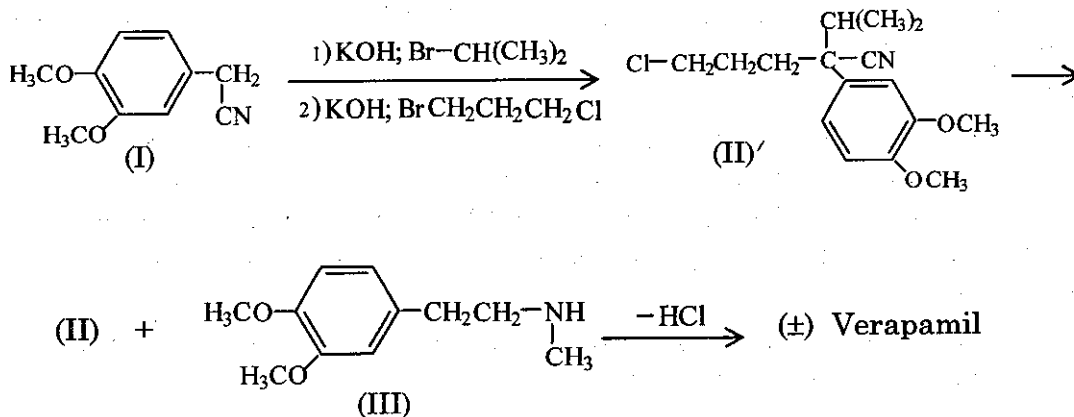
C₂₇H₃₈N₂O₄ · HCl

ptl : 491,10

Tên khoa học: (2RS)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl] (methyl)amino]-2-(1-methylethyl)pentanenitril hydroclorid

Điều chế:

Ngưng tụ homoveratronitril (I) với isopropyl bromid; tiếp đến 1-bromo-3-cloropropan, tạo hợp chất (II); cho (II) phản ứng với 3,4-dimethoxy 2-phenyl-N-methylethylamin (III) thành verapamil racemic. Kết tinh trong dung dịch HCl loãng cho verapamil hydroclorid:



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Tan trong nước, cloroform; hơi tan trong ethanol; hầu như không tan trong ether. Nóng chảy ở khoảng 144°C.

Định tính:

- Dung dịch 2 mg trong 100,0 ml acid hydrochloric 0,01M cho 2 cực đại hấp thụ ở 229 và 278 nm; tỷ số E_{278}/E_{229} khoảng 0,35-0,39.
- Sắc ký lớp mỏng hoặc phổ IR, so với verapamil hydroclorid chuẩn.

Định lượng:

Phương pháp acid-base: Chuẩn độ bằng HClO_4 0,1M trong dung môi acid acetic khan; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng: Là thuốc chẹn kênh calci.

Chỉ định: Loạn nhịp tim.

Liều dùng: Uống 80 mg/lần \times 3-4 lần/24 giờ; tiêm tĩnh mạch chậm 2-10 mg/lần.

Dạng bào chế: Ống tiêm 5 mg/2 ml; viên 40 và 80 mg.

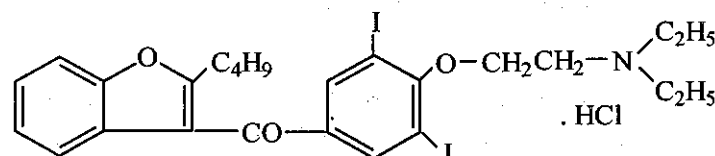
Tác dụng không mong muốn: Hạ huyết áp quá mức do giãn mạch ngoại vi.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

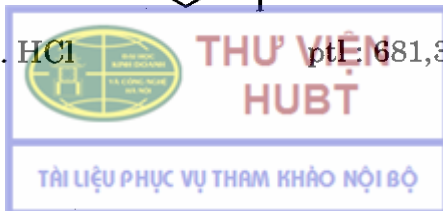
AMIODARON HYDROCLORID

Biệt dược: Cordarone; Rhythmarone

Công thức:



$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{I}_2\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ pt. 681,32



Tên khoa học: (2-Butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl]methanon hydrochlorid.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng; bị biến màu chậm ngoài ánh sáng. Khó tan trong nước, hơi tan trong ethanol; tan trong methanol, methylen clorid. Nhiệt độ nóng chảy 159-163°C. Hấp thụ UV cho cực đại ở 242 nm.

Định tính: Bằng các phương pháp sắc ký lớp mỏng, phổ IR, so với chất chuẩn.

Định lượng:

Phương pháp acid-base trong ethanol 96%; dung dịch NaOH 0,1M pha trong ethanol 96%; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng:

Tiêm hoặc uống điều trị loạn nhịp tâm nhĩ và thất. Tác dụng của thuốc kéo dài do sản phẩm chuyển hóa còn hoạt tính.

Liều dùng người lớn:

Truyền trong 60-120 phút, 5 mg/kg (dung dịch pha trong 250 ml dung dịch glucose 5%). Duy trì, uống 0,8-1,6 g/24 giờ.

Tác dụng không mong muốn: Khi truyền tốc độ nhanh gây hạ huyết áp.

Bảo quản: Tránh ánh sáng và nhiệt độ cao.

2. THUỐC TRỢ TIM

Là các thuốc dùng điều trị suy tim, cơ tim co bóp yếu không đưa hết máu từ tim vào cơ thể. Theo nguồn gốc, các thuốc được phân biệt thành hai loại: Các glycosid trợ tim (thiên nhiên) và thuốc tổng hợp hóa học.

2.1. Glycosid trợ tim

Cấu trúc: Heterosid "Genin-O-Ose".

Phần "genin" cấu trúc steroid, phần "ose" là các đường hiếm. Chế phẩm đầu tiên là glycosid chiết xuất từ lá một số loài Dương địa hoàng (*Digitalis*); hoạt chất dùng trong điều trị gồm digitoxin, digoxin, lanatosid C. Tiếp theo là uabain từ *Strophanthus* sp., acetylstrophantidin (genin) từ *Corchiorus* sp., proscillaridin từ *Drimia maritima*, họ *Liliaceae*; medigoxin (β -methyldigoxin).

Liên quan cấu trúc-tác dụng:

Digitalis trực tiếp làm tăng lực bóp cơ tim, tăng nhịp tim; tăng tiết niệu giảm phù. Dùng digitalis điều trị suy tim sung huyết.

Phần genin, với cấu hình steroid đặc hiệu, là phần hiệu lực trợ tim chủ đạo; phần đường hiếm cũng có tác dụng nhất định.

Độc tính:

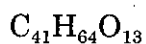
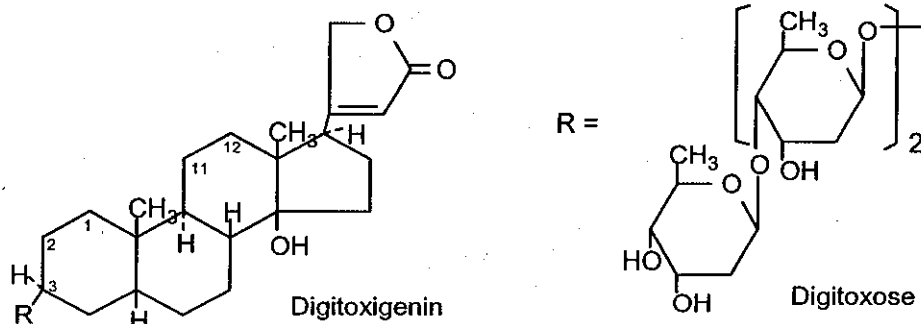
Digitalis có giới hạn an toàn hẹp, tích lũy nên dễ gây quá liều; khi thấy loạn nhịp tim là bắt đầu ngộ độc. Giải độc bằng các thuốc đối kháng như lidocain, edetat natri, quinidin, procainamid.

DIGITOXIN

Tên khác: Digitoxosid.

Nguồn gốc: Glycosid từ lá cây *Digitalis purpurea* (đương địa hoàng tía) và *Digitalis lanata* (đương địa hoàng lông).

Công thức:



ptl : 764,95

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi. Tan trong nước; dễ tan hơn trong ethanol, cloroform. $[\alpha]_D^{20} = + 4,8^\circ$.

Định tính:

- Hoà tan vào ethanol 60%, thêm vài giọt acid dinitrobenzoic và vài giọt NaOH loãng: xuất hiện màu tím.
- Dung dịch trong acid acetic khan có $FeCl_3$, khi cho tiếp xúc với H_2SO_4 đậm đặc: xuất hiện màu xanh.
- SKLM, so với digitoxin chuẩn.

Định lượng:

Phương pháp đo quang, theo phản ứng tạo màu giữa digitoxin với dung dịch natri picrat kiềm; đo ở 495 nm. Tiến hành đồng thời với digitoxin chuẩn.

Chỉ định: Suy tim. Uống phát huy tác dụng chậm, kéo dài 14 ngày.

Liều dùng:

Người lớn, uống liều đầu 0,6 mg; sau 3-6 giờ uống tiếp 0,2-0,4 mg cho đến đạt tổng liều 1,6 mg/1-2 ngày; duy trì, uống 0,05-0,3 mg/24 giờ.

Chú ý: Thuốc có độc tính cao, cần điều chỉnh liều phù hợp cho từng bệnh nhân.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc độc bảng A.



DIGOXIN

Biệt dược: Digacin; Lanoxin

Công thức: $C_{41}H_{64}O_{14}$ pttl : 780,95

Công thức digitoxin có thêm một -OH ở C_{12} ; phần genin là digoxigenin.

Là hoạt chất chiết xuất từ lá cây dương địa hoàng lông *Digitalis lanata*.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi. Tan trong ethanol, cloroform; tan ít trong nước. Nóng chảy ở khoảng $235^{\circ}C$.

Định tính, định lượng: Tương tự như digitoxin.

Công dụng: Làm tăng lực bóp cơ tim, tăng nhịp tim. Dùng điều trị suy tim.

Đặc điểm:

Uống dung dịch trong cồn hấp thu tốt hơn so với dung dịch nước; kéo dài tác dụng 6 ngày (khi ngộ độc sẽ ít phức tạp hơn digitoxin).

Liều dùng (tham khảo): Người lớn tiêm, uống lúc đầu 0,1-0,6 mg/6-8 giờ.

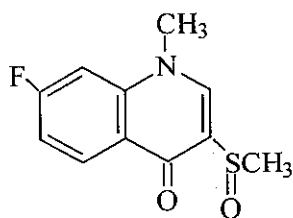
Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc độc bảng A.

2.2. Thuốc trợ tim tổng hợp hóa học

Các chế phẩm digitalis đã được dùng chống suy từ sớm nhất. Việc tìm ra các thuốc tổng hợp hóa học có ý nghĩa làm đa dạng thuốc trong điều trị, khắc phục nhược điểm của các glycosid trợ tim, giảm phụ thuộc vào thiên nhiên.

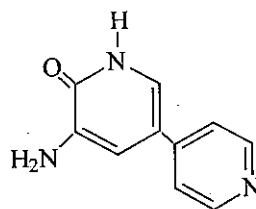
Sự kiện có ý nghĩa bắt đầu khi sử dụng amrinon vào điều trị năm 1977, với tác dụng kép vừa tăng cơ bóp cơ tim vừa làm giãn mạch, theo cơ chế ức chế phosphodiesterase không chọn lọc.

Danh mục thuốc: Amrinon, milrinon, flosequinan, imazodan, enoximon ...



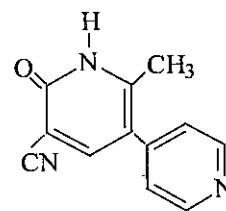
Flosequinan

$C_{11}H_{10}FNO_2S$ (239,26)



Amrinon

$C_{10}H_9N_3O$ (187,20)



Milrinon

$C_{12}H_9N_3O$ (211,22)

AMRINON

Biệt dược: Inocor; Wincoram

Tên khoa học: 5-Amino-(3,4'-bipyridin)-6(1H)-on

Tính chất:

Bột màu vàng nhạt; bị biến màu trong ánh sáng, không khí. Tan ít trong methanol, khó tan trong nước, tăng độ tan ở pH 4; không tan trong cloroform.

Công dụng:

Tăng lực bóp cơ tim, tăng nhịp tim và giãn mạch. Dùng điều trị suy tim thời hạn ngắn, thay thế các thuốc chống suy tim khác khi cần.

Chỉ định: Suy tim; điều trị thời hạn ngắn

Liều dùng: Tiêm chậm tĩnh mạch 750 µg/kg/2-3 phút; tối đa 10 mg/24 giờ.

Dạng bào chế: Thuốc tiêm 5 mg/ml.

Tác dụng không mong muốn: Hạ huyết áp, cơn đau giống đau thắt ngực.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

3. THUỐC CHỐNG ĐAU THẮT NGỰC

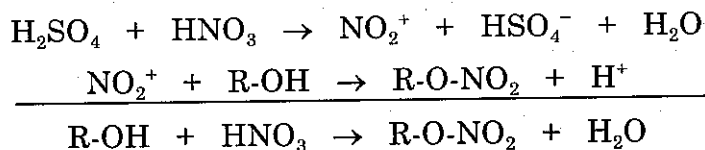
Các thuốc tác dụng giãn động mạch vành, làm mất triệu chứng đau thắt ngực. Có 4 nhóm thuốc, khác nhau về cấu trúc và cơ chế tác dụng:

Nhóm 1. Các nitrat hữu cơ

Là các ester giữa acid nitric với polyalcol mạch 3-6 C.

Qui trình điều chế chung:

Nhỏ từng giọt alcol vào hỗn hợp HNO₃ + H₂SO₄ (đặc), bình phản ứng được đặt trong nước đá làm lạnh; sản phẩm tạo thành theo phương trình:



Để hỗn hợp đã phản ứng xong vào nước đá, gạn bỏ lớp nước; ester thô thu được có dạng dầu. Rửa bằng dung dịch natri carbonat loãng, tiếp theo bằng nước; làm khô sản phẩm ở nhiệt độ thấp; kết tinh lại trong ethanol.

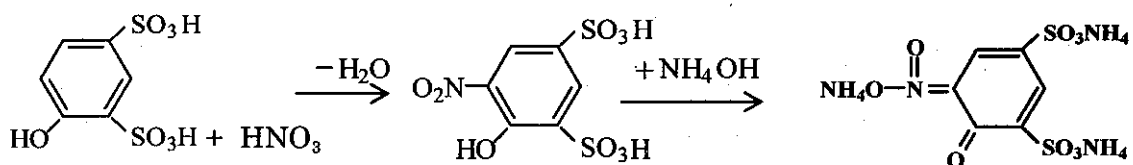
Có qui trình dùng hỗn hợp acid nitric và anhydrid acetic.

Định tính, định lượng:

Phản ứng tạo màu giữa HNO₃ với acid phenolsulfonic, qua công đoạn:

- Trong môi trường acid acetic, các nitrat hữu cơ phân huỷ ra HNO₃;
- HNO₃ nitro hóa acid phenoldisulfonic cho màu vàng cam; chuyển sang đỏ với amoniac do tạo muối amoni nitrophenolsulfonat.





- Dùng phản ứng màu cho mục đích định lượng:

Sau khi tạo màu đỏ, đo độ hấp thụ ở 405 nm; so sánh với chuẩn là dung dịch KNO₃ 0,1335 g/500 ml, tạo màu đỏ theo cùng phản ứng.

Tác dụng:

Các nitrat hữu cơ giải phóng NO trực tiếp gây giãn động mạch, kể cả động mạch vành, điều hoà lượng máu về tim.

Danh mục thuốc: Nitroglycerin, isosorbit nitrat, pentaerythritol tetranitrat ...

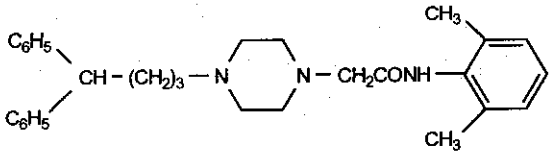
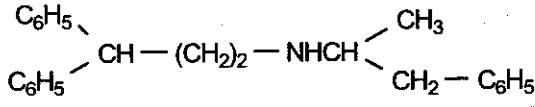
Nhóm 2. Thuốc phong bế kênh calci (CEB): Diltiazem.

Nhóm 3. Thuốc phong bế beta-adrenergic: Xem chương 10.

Nhóm 4. Các thuốc cấu trúc khác (Bảng 11.2).

Bảng 11.2. Một số thuốc dùng trong điều trị đau thắt ngực

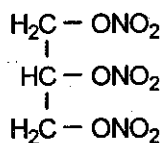
Tên chất	Công thức	Công dụng, liều dùng
Bepidil	$(H_3C)_2CH-CH_2OCH_2-CH(CH_2-N(C_4H_8))$ $H_3C_6-CH_2-N-C_6H_5$	- Phòng đau thắt ngực - Chống loạn nhịp tim NL, uống 200-400 mg/24 giờ
Carbocromen		- Phòng đau thắt ngực NL, uống 225-900 mg/24 giờ
Imolamin		- Phòng đau thắt ngực NL, uống 90 mg/24 giờ

Tên chất	Công thức	Công dụng, liều dùng
Lidoflazin		- Phòng đau thắt ngực (phong bế kênh calci) NL, uống 180 mg/24 giờ
Prenylamin		- Phòng đau thắt ngực (CEB) NL, uống 120 mg/24 giờ
Nicorandil		Xem trong bài

NITROGLYCERIN

Tên khác: Trinitrin

Công thức:



ptl : 227,09

Tên khoa học: 1,2,3-trinitroxypropan

Điều chế: Đi từ glycerin, theo qui trình điều chế chung đã nói trên.

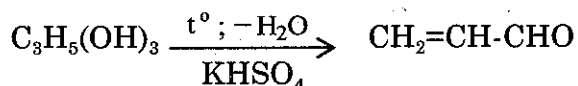
Tính chất:

Dạng nguyên chất ở nhiệt độ thường, nitroglycerin là chất lỏng dầu, màu vàng nhạt, vị hơi ngọt. Không tan trong nước; dễ tan trong ethanol và nhiều dung môi hữu cơ. Khối lượng riêng 1,60 g/cm³; hấp thụ UV, cực đại hấp thụ ở 270 nm. Dễ bị thủy phân ở pH kiềm và acid cho HNO₃ và glycerin.

Dễ nổ khi va chạm và nhiệt. Vì vậy chế phẩm được dùng không để nguyên chất mà pha thành dung dịch 9-11% trong ethanol 96%, đảm bảo an toàn.

Định tính:

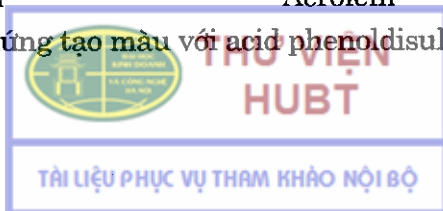
Đốt trong kali sulfat khan, hoặc kali bisulfat tạo acrolein mùi khó chịu (glycerin):



Glycerin

Acrolein

Phần nitrat có phản ứng tạo màu với acid phenoldisulfonic (xem phần chung).



Định lượng: Phương pháp đo quang sau khi tạo màu với acid phenolsulfonic.

Công dụng: Thuốc đặc hiệu chống cơn đau thắt ngực cấp.

Liều dùng: Ngậm hoặc nhai viên 1 mg/lần. Còn dùng dạng phun mù (aerosol).

Tác dụng không mong muốn: Giãn mạch ngoại vi gây hạ huyết áp, đỏ vùng cổ.

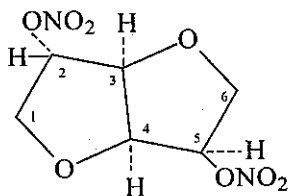
Chống chỉ định: Người huyết áp thấp, tăng nhãn áp.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp; tránh va chạm mạnh.

ISOSORBID DINITRAT

Biệt dược: Isocard; Sorbitrate

Công thức:



ptl : 236,14

Tên khoa học: 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-2,5-dinitrat

Điều chế: Đi từ D-glucitol, theo qui trình điều chế chung đã nói trên.

Tính chất:

Nguyên chất là bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở 69-72°C. Rất ít tan trong nước; tan trong ethanol, aceton, ether, cloroform. Dễ nổ khi va chạm hoặc nhiệt cao. Chế phẩm dược dụng là dạng 20-50% isosorbid dinitrat trong tá dược trở như lactose, manitol, gọi là "isosorbit dinitrat pha loãng".

Định tính:

- Chiết isosorbid dinitrat bằng aceton; xác định phổ IR của cặn.
- Sắc ký lớp mỏng dịch chiết ethanol, so với isosorbid dinitrat chuẩn.
- Phản ứng màu với acid phenolsulfonic sau thủy phân (nitrat hữu cơ).

Định lượng:

Bằng các phương pháp:

- Đo quang theo phản ứng tạo màu với acid phenolsulfonic.
- HPLC, so với isosorbid dinitrat chuẩn.

Công dụng: Giãn động mạch vành; kéo dài tác dụng 4-6 giờ;

Chỉ định: Phòng và điều trị duy trì cơn cơ thắt động mạch vành.

Liều dùng: Người lớn, uống lúc đầu 5-20 mg; duy trì 10-40 mg/6 giờ.

Dạng bào chế: Viên đặt dưới lưỡi; có thể bào chế dạng viên giải phóng chậm.

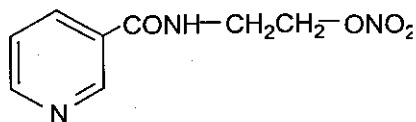
Chống chỉ định: Tăng nhãn áp, huyết áp thấp; đang dùng thuốc barbiturat.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp.

NICORANDIL

Biệt dược: Ikorel; Sigmart

Công thức:



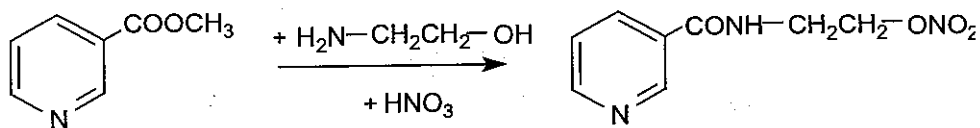
$C_8H_9N_3O_4$

ptl : 211,17

Tên khoa học: N-[2-(nitroxy) ethyl]-3-pyridinecarboxamid

Điều chế:

Tạo amid giữa nicotinat methyl với monoethanolamin; tiếp theo cho tác dụng với HNO_3 , thu nicorandil:



Nicotinat methyl

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

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

Định lượng:

Phương pháp acid-base trong dung môi acid acetic khan; dung dịch chuẩn $HClO_4$ 0,1M; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng: Giảm mạch máu, đặc biệt động mạch vành.

Chỉ định: Phòng và điều trị đau thắt ngực.

Liều dùng: Người lớn, uống 10-20 mg/lần \times 2 lần/24 giờ.

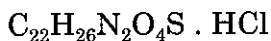
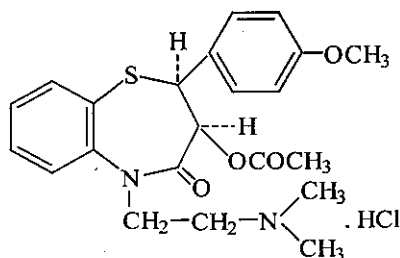
Bảo quản: Để chỗ mát, tránh ánh sáng.

DILTIAZEM HYDROCLORID

Biệt dược: Dilzem; Deltazen



Công thức:

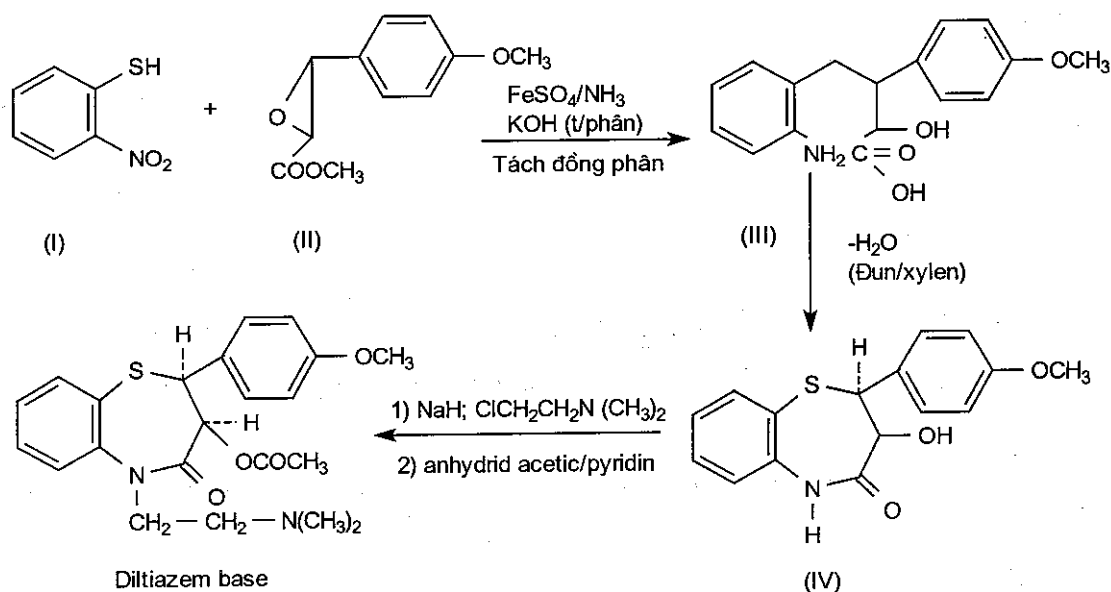


ptl : 450,98

Tên khoa học: 3-acetyloxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H) hydroclorid

Thuốc dẫn chất benzothiazepin.

Điều chế:



Ngưng tụ 2-nitrothiophenol (I) với (4-methoxyphenyl) glycidat methyl

(II); tiếp sau khử nhóm nitro thành amin (bằng $FeSO_4/NH_4OH$); thủy phân ester bằng KOH; tách lấy đồng phân (+)-*threo* (III) bằng chất hoạt quang.

Đun trong xylene để loại H_2O nội phân tử, đóng vòng cho (+) *cis*-benzothiazepin-1,5-on-4 (IV). Alkyl hóa N(5) bằng 2-dimethylamino - 1-cloroethan, có mặt natri hydrua; tạo ester với anhydrid acetic, pyridin, thành diltiazem base.

Tạo muối hydroclorid bằng kết tinh trong dung dịch HCl/ethanol.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng; dễ tan trong nước, ethanol, cloroform.

Định tính:

- Phản ứng màu: Với thuốc thử Reineckat 1%: cho kết tủa màu hồng. (amoni reineckat là $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{CNS})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ - muối amoni tetrathiocyanat diaminocromat).
- Dung dịch nước cho phản ứng của ion Cl^- .
- Phổ IR hoặc SKLM, so với diltiazem hydroclorid chuẩn.

Định lượng:

Bằng phương pháp acid-base trong dung môi acid acetic khan; dung dịch chuẩn HClO_4 0,1M; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng:

Thuốc CEB giãn động mạch vành; làm chậm nhịp tim và hạ huyết áp.

Chỉ định: Phòng và điều trị chứng đau thắt ngực.

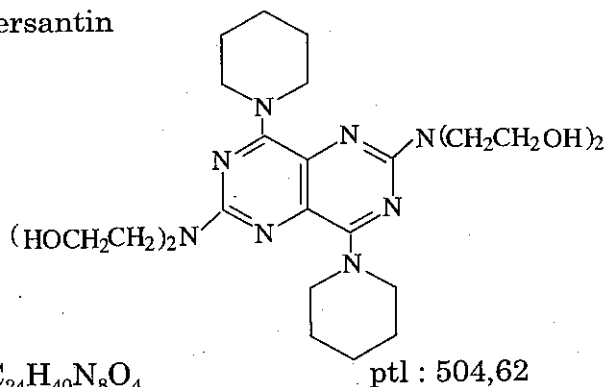
Liều dùng: Người lớn, uống trước bữa ăn 30 mg/lần \times 4 lần/24 giờ.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

DIPYRIDAMOL

Biệt dược: Anginal; Persantin

Công thức:



Tên khoa học: 2, 2', 2'', 2'''-[[4,8-di(piperidin-1-yl) pyrimido[5,4-d]pyrimidin-2,6-diy]]dinitrilo] tetraethanol

Tính chất:

Bột kết tinh màu vàng sáng. Tan trong các acid vô cơ loãng; không tan trong nước và ether; tan trong aceton, ethanol, methanol.

Định tính:

Hấp thụ UV: Cho 2 cực đại hấp thụ ở 232 và 284 nm.

Dung dịch trong hỗn hợp HNO_3 và H_2SO_4 đặc cho màu tím đậm.

Công dụng: Giãn mạch máu và giảm kết tập tiểu cầu.

Chỉ định: Đau thắt ngực; phối hợp với aspirin phòng và điều trị huyết khối.

Liều dùng: Người lớn uống chống đau thắt ngực 50 mg/lần \times 3 lần/24 giờ.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.



4. THUỐC CHỐNG TĂNG HUYẾT ÁP

Thuốc điều trị tăng huyết áp (HA) được phân loại theo cơ chế tác dụng, gồm các nhóm:

1. Thuốc phong bế beta-adrenergic (xem Chương 10)
2. Thuốc phong bế kênh calci làm hạ huyết áp
3. Thuốc tác động hệ thống renin-angiotensin
4. Thuốc chống tăng huyết áp tác động trung ương
5. Thuốc giãn mạch trực tiếp làm hạ huyết áp
6. Thuốc lợi tiểu.

4.1. Thuốc phong bế kênh calci làm hạ huyết áp (các CCB)

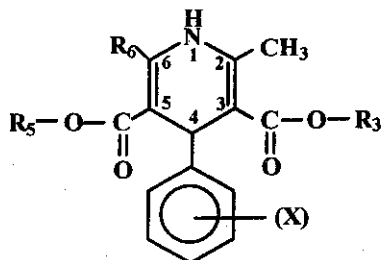
Theo cấu tạo hóa học, nhóm thuốc này được chia làm 3 nhóm nhỏ:

- Dẫn chất phenylalkylamin: Verapamil, Gallopamil
- Dẫn chất benzothiazepin: Diltiazem
- Dẫn chất 1,4-dihydropyridin: Amlodipin, Nicardipin, Nifedipin.

Sau đây sẽ trình bày dẫn chất 1,4-dihydropyridin.

Cấu trúc: Là các dẫn chất của 1,4-dihydropyridin.

Công thức chung:



Tính chất lý-hóa chung:

Chia ra hai phân nhóm: Dẫn chất nitro và không nitro (Bảng 11.3).

Thuốc dẫn chất 1,4-dihydropyridin đều ở dạng bột kết tinh màu trắng; loại thế nitro có ánh vàng; dễ biến màu khi tiếp xúc ánh sáng. Hấp thụ UV.

Loại có thế nitro: Khử hóa nhóm nitro thành amin thơm I (H, Fe²⁺...); tiếp theo làm phản ứng đặc trưng là tạo phẩm màu nitơ.

Bảng 11.3. Các CEB chống tăng huyết áp

Nhóm thế ở vòng dihydropyridin				Thế ở benzen		Tên chất
R ₍₂₎	R ₍₆₎	R ₍₃₎	R ₍₅₎	R _(2')	R _(3')	
* Dẫn chất nitro						
-CH ₃	-CH ₃	-COOCH ₅	-COOCH ₃	-NO ₂	-H	Nifedipin
-CH ₃	-CH ₃	-COOC ₂ H ₅	-COOCH ₃	-H	-NO ₂	Nitrendipin
-CH ₃	-CH ₃	-COOCH ₃	A	-H	-NO ₂	Nicardipin
-CH ₃	-CH ₃	-COO-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	B	-H	-NO ₂	Nimodipin



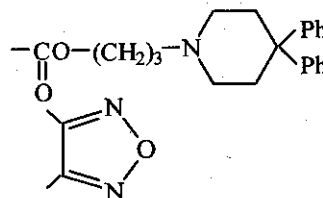
Nhóm thế ở vòng dihydropyridin				Thế ở benzen		Tên chất
R ₍₂₎	R ₍₆₎	R ₍₃₎	R ₍₅₎	R _(2')	R _(3')	
-CH ₃	-CH ₃	-COOCH ₃	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	-NO ₂	-H	Nisoldipin
-CH ₃	-CN	-COOCH ₃	-COO-CH(CH ₃) ₂	-H	-NO ₂	Nivadipin
-CH ₃	-CH ₃	-COOCH ₃	C	-H	-NO ₂	Niguldipin
* Dẫn chất không nitro						
-CH ₃	-CH ₃	-COOCH ₃	-COOC ₂ H ₅	-Cl	-Cl	Felodipin
-CH ₃	D	-COOCH ₃	-COOC ₂ H ₅	-Cl	-H	Amlodipin
-CH ₃	-CH ₃	-COOC ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅	F	-H	Lacidipin
-CH ₃	-CH ₃	-COOCH ₃	-COO-CH(CH ₃) ₂	E		Isradipin

Ghi chú: A: -COO-CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₂-Ph C:

B: -COO-CH₂CH₂-OCH₃

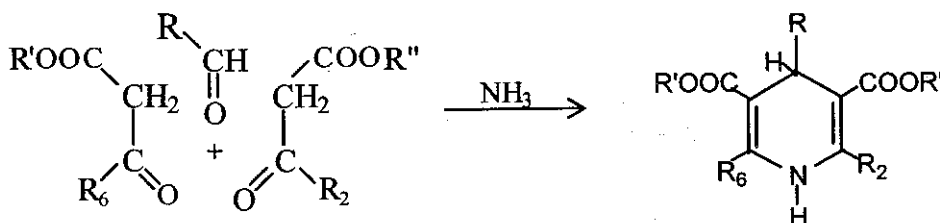
D: -CH₂-O-CH₂CH₂-NH₂

F: -CH=CH-COO-_tBu

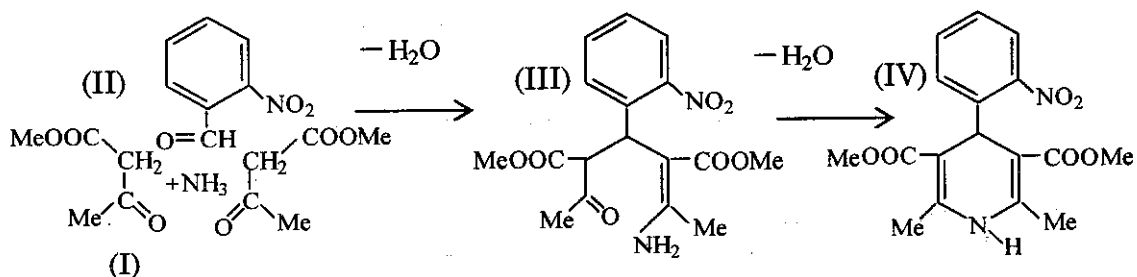


Điều chế:

Tổng hợp các dẫn chất 4-phenyl - 1,4-dihydropyridin bằng cách ngưng tụ 2 mol β-dicarbonyl với 1 mol aldehyd, có sự tham gia của amoniac:



Ví dụ: Tổng hợp nifedipin:



Ngưng tụ 2 mol acetylacetat methyl (I) với 1 mol 2-nitrobenzaldehyd (II) trong amoniac; hỗn hợp loại nước, qua chất trung gian (III), tạo nifedipin (IV).

Các phương pháp định lượng:

- Phương pháp đo Ceri: Dùng dung dịch chuẩn là ceri amoni sulfat 0,1M (chất oxy hóa). Trong phản ứng, phần dihydropyridin bị oxy hóa thành pyridin.
- Phương pháp HPLC.

Tác dụng:

Phong bế kênh calci cơ trơn mạch máu gây giãn mạch, hạ huyết áp.

Liên quan cấu trúc-tác dụng:

- Cấu trúc 1,4-dihydropyridin là tối ưu quyết định hoạt tính; nhóm =HN (ở vị trí 1) đóng vai trò quan trọng (đa số các chất H của nhóm này tự do không bị thế).
- Các nhóm ester ở 3 và 5 ảnh hưởng đến hoạt lực giãn mạch; bất đối cho hiệu lực cao hơn cân đối.
- Vị trí nhóm thế ở phenyl ảnh hưởng đến hiệu lực: ortho > meta > para.
- Những thay đổi ở các nhóm thế ở 2 và 6 cũng sẽ có ảnh hưởng tới hiệu lực và tác dụng của thuốc, ví dụ: amlodipin có R₍₂₎ công kênh, hiệu lực chống tăng huyết áp mạnh hơn nifedipin, kèm giãn động mạch vành đáng kể.

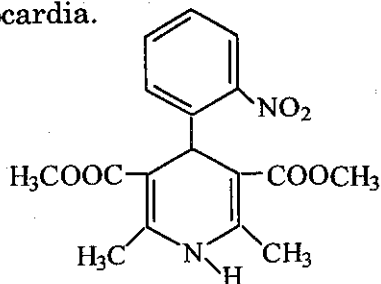
Tác dụng không mong muốn:

Giãn mạch gây hạ huyết áp quá mức khi không có điều chỉnh liều, nhất là khi phải dùng thuốc kéo dài: hoa mắt, chóng mặt, đau đầu, phù ngoại vi.

NIFEDIPIN

Biệt dược: Adalat; Procardia.

Công thức:



$C_{17}H_{18}N_2O_6$

ptl : 346,34

Tên khoa học: Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylat.

Điều chế: Theo nguyên tắc điều chế đã nói ở phần chung.

Tính chất:

Bột kết tinh màu vàng nhạt; bị biến màu khi tiếp xúc ánh sáng bước sóng ngắn. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol.

Định tính:

- Điểm chảy từ 171°C đến 175°C
- Phổ hồng ngoại so với phổ hồng ngoại của nifedipin chuẩn
- Sắc ký lớp mỏng: Bản mỏng silica gel GF₂₅₄, phát hiện vết dưới đèn tử ngoại.
- Khử hóa nhóm nitro thành amin thơm bậc nhất, xác định bằng phản ứng tạo phẩm màu nitơ.

Định lượng: Bằng một trong các phương pháp chung.

Công dụng: Thuốc CEB chống tăng huyết áp. Hấp thu tốt khi uống.

Chỉ định: Tăng huyết áp. Người lớn, uống 10-30 mg/lần × 3 lần/24 giờ.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

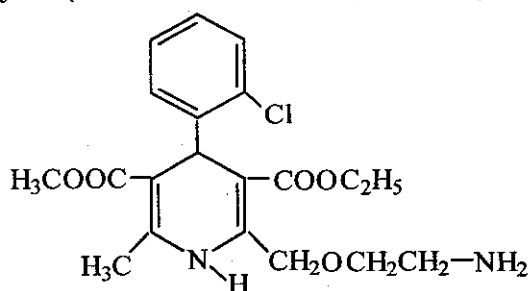
AMLODIPIN

Biệt dược: Amlor

Công thức: $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ (viết tắt Am.); pttl: 408,88.

Các dạng dược dụng:

- Amlodipin maleat: Am. $C_4H_4O_4$. Bột màu trắng.
- Amlodipin besylat (Am. benzensulfonat): Am. $C_6H_5-SO_3H$



Tên khoa học: Ester 3-ethyl 5-methyl của acid 2-[(2-aminoethoxy) methyl]-4-2-(clorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindicarboxylic

Tính chất:

Thuộc nhóm chất không nitro; các tính chất lý-hóa chung của dẫn chất 1,4-dihydropyridin (xem phần chung).

Công dụng: Hạ huyết áp, giãn động mạch vành. Hấp thu tốt khi uống.

Chỉ định: Tăng huyết áp và phòng cơn đau thắt ngực.

Liều dùng: Người lớn, uống cho cả hai mục đích: 5-10 mg/lần/24 giờ (viên 5 mg).

Tác dụng không mong muốn: Như nói ở phần chung, mức độ thấp hơn.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

4.2. Thuốc tác động hệ thống renin-angiotensin

4.2.1. Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

(Viết tắt ACEI = Angiotensin converting enzym inhibitors).

Tác dụng: Ức chế chuyển angiotensin I (An. I) thành An. II, hạ huyết áp.

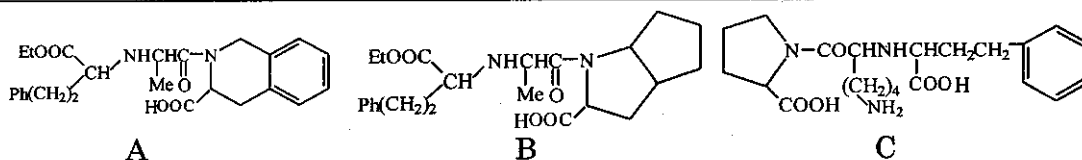
Liên quan cấu trúc-tác dụng:

Các ACEI có cấu trúc dipeptid ái lực với ACE, tương đồng với phần acid amin bị cắt đi khi chuyển đổi giữa các angiotensin; tạo liên kết cạnh tranh với α_2 -globulin và nhất là với An. I và II. Kết quả là cản trở chuyển đổi angiotensin.

Danh mục ACEI gồm: Captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril, perindopril... Hai chất đầu là captopril và enalapril có cấu trúc cơ bản từ hai acid amin L-alanin và L-prolin. Tuy nhiên về tác dụng, captopril là chất ức chế carboxypeptidase A, enzym gần giống với ACE; captopril là một ACEI không thực thụ, hiệu lực thấp nhất trong nhóm (phát hiện đầu tiên tác dụng hạ huyết áp của nhóm thuốc lại xuất phát từ nhận xét thấy captopril có tác dụng làm hạ huyết áp khi sử dụng điều trị bệnh khác). Bắt đầu từ enalapril mới được gọi là ACEI thực thụ: hiệu lực cao hơn, liều dùng 24 giờ thấp, thời hạn tác dụng kéo dài.

Bảng 11.4. Một số ACEI

Tên thuốc	Công thức	T _{1/2} (giờ)	Liều dùng (người lớn)
Captopril	Xem trong bài	2	12,5 mg/lần x 3 lần/24 giờ
Enalapril	Xem trong bài	35	Uống:5 mg/lần/24 giờ
Lisinopril	C	12	Uống 10 mg/lần/24 giờ
Perindopril	Xem trong bài	30	Uống 4 mg/lần/24 giờ
Quinapril	A	2	Uống 10 mg/lần/24 giờ
Ramipril	B	13-17	Uống 2,5 mg/lần/24 giờ



Chỉ định: Tăng huyết áp; phối hợp điều trị suy tim.

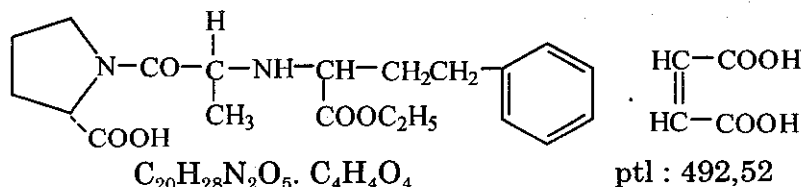
Tác dụng không mong muốn:

Đáng kể nhất là gây hạ huyết áp quá mức. Ngoài ra còn gây khô miệng, ho khan (giảm tiết).

ENALAPRIL MALEAT

Biệt dược: Vasotec; Renitec.

Công thức:

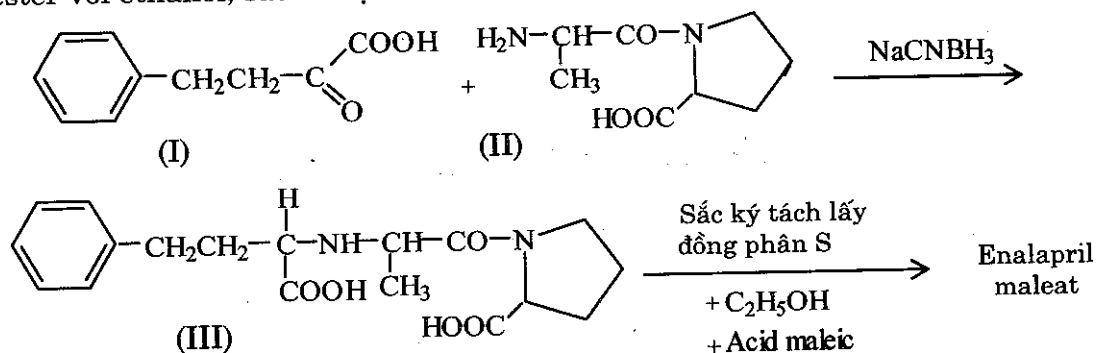


Tên khoa học: Acid (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic (Z)-butenedioat

Điều chế:

Ngưng tụ acid benzylpyruvic (I) với dipeptid L-ala-L-pro (II) tạo hợp chất trung gian imin; khử bằng cyanoborohydrua natri trong môi trường acid, tạo

hỗn hợp đồng phân R,S analaprilat (III); tách lấy đồng phân S bằng sắc ký; tạo ester với ethanol, sau đó tạo muối với acid maleic:



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; tan ít trong nước; tan trong ethanol, methanol.

Định tính: Phổ IR phù hợp với enalapril maleat chuẩn.

Định lượng: Phương pháp HPLC.

Công dụng:

Một tiền thuốc ACEI chống tăng huyết áp. Hấp thu ở đường tiêu hóa, vào cơ thể thủy phân chức ester giải phóng enalaprilat là dạng hoạt tính.

Chỉ định:

Tăng huyết áp; phối hợp điều trị suy tim.

Người lớn, uống 5 mg/lần/24 giờ; điều trị suy tim, uống 2,5 mg/lần/24 giờ.

Dạng bào chế: Viên 5 và 10 mg.

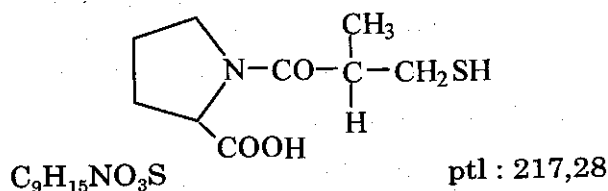
Enalaprilat $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ptl : 384,42

Là sản phẩm thủy phân, cũng là dạng hoạt tính của enalapril. Hiện nay sản xuất dưới dạng ngậm hai phân tử nước. Dễ tan trong nước, dùng pha tiêm; có thể coi là dạng thuốc tiêm của enalapril. Tiêm tĩnh mạch, người lớn 2,5 mg/12 giờ.

CAPTOPRIL

Biệt dược: Acepril; Capoten

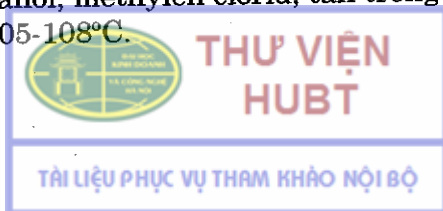
Công thức:



Tên khoa học: Acid 1-[(2S)-2-methyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng ngà; bị biến màu chậm ngoài không khí, ánh sáng. Tan dễ trong nước, methanol, methylen clorid; tan trong dung dịch hydroxyd kim loại kiềm. Nóng chảy ở 105-108°C.



Định lượng: Bằng phép đo iod.

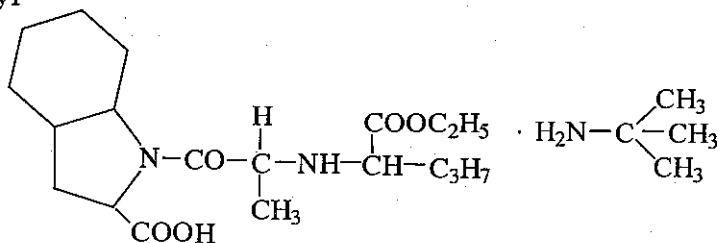
Chỉ định: Tăng huyết áp.

Liều dùng: Người lớn, uống 12,5 mg/lần × 2-3 lần/24 giờ.

PERINDOPRIL ERBUMIN

Biệt dược: Coversyl

Công thức:



$C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$

ptl : 441,61

Tên khoa học: Muối tert-butyl của acid 1-[2-[[1-(ethoxycarbonyl)butyl] amino]-1-oxopropyl] octahydro-1H-indol-2-carboxylic

Tính chất: Bột màu trắng; khó tan trong nước.

Công dụng:

Khi vào cơ thể bị thủy phân ester giải phóng perindoprilat là dạng hoạt tính làm hạ huyết áp. Hấp thu tốt ở đường tiêu hóa; thời hạn tác dụng trên 24 giờ.

Chỉ định: Tăng huyết áp; phối hợp điều trị suy tim.

Liều dùng: Người lớn, uống 2-4 mg/lần/24 giờ; khi cần có thể uống 8 mg/lần.

Chú ý: Theo dõi huyết áp thường xuyên để điều chỉnh liều phù hợp.

4.2.2. Các chất đối kháng thụ thể angiotensin II

Angiotensin II là yếu tố gây tăng huyết áp. Thời gian gần đây phát triển loại thuốc tác dụng theo cơ chế phong bế cạnh tranh với angiotensin II trên thụ thể, làm giảm hoặc mất hiệu lực của angiotensin II, hạ huyết áp.

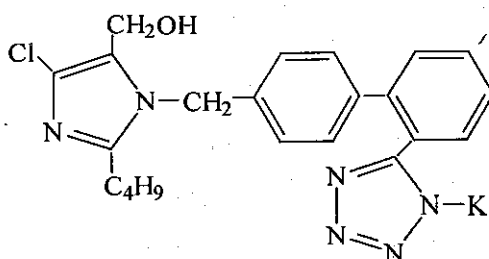
Danh mục thuốc: Losartan kali, candosartan, telmisartan; valsartan...

Các thuốc tương tự nhau về tác dụng, chỉ định và tác dụng không mong muốn; chỉ khác nhau về tính chất dược động học.

LOSARTAN KALI

Biệt dược: Cozaar

Công thức:



$C_{22}H_{22}ClKN_6O$

ptl : 461,01

Tên khoa học: 2-butyl-4-cloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-yl phenyl) benzyl] imidazol-5-methanol kali

Tính chất:

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

Công dụng:

Phong bế chọn lọc thụ thể AT_1 angiotensin II làm hạ huyết áp. Trong cơ thể chuyển hóa thành chất E-3174 có hoạt tính cao hơn chất mẹ.

Chỉ định: Tăng huyết áp ở bệnh nhân đã dùng ACEI không hiệu quả.

Liều dùng: Người lớn, uống 25-50 mg/lần/24 giờ.

Tác dụng không mong muốn:

Khi dùng quá liều gây hoa mắt, chóng mặt, mệt mỏi, mức kali/huyết cao, sai lệch vị giác, đau nửa đầu...

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

4.3. Thuốc chống tăng huyết áp tác động trung ương

Thuốc tác động trực tiếp hoặc gián tiếp lên thần kinh trung ương, hạn chế tác dụng giao cảm lên thành mạch máu. Một số chất gây giảm hưng phấn của trung tâm vận, làm hạ huyết áp.

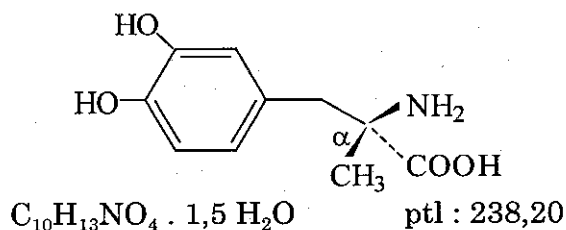
Phân loại: Theo cấu trúc phân thành các loại:

- Dẫn chất kiểu catecholamin: Methyldopa.
- Dẫn chất imidazol: Clonidin và các dẫn chất.

METHYLDOPA

Tên khác: Alpha-methyldopa; L-Methyldopa

Công thức:



Tên khoa học: 3-Hydroxy- α -methyl-L-tyrosin sesquihydrat

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, tối trắng ánh vàng hoặc dạng tinh thể không màu. Tan ít trong nước, alcol, tan tự do trong acid vô cơ loãng; không tan trong ether.

Dung dịch 40 $\mu\text{g/ml}$ HCl 0,1 M cho cực đại hấp thụ ở 281 nm.

Hoá tính: Dễ bị oxy hóa bởi oxy không khí, ánh sáng; lưỡng tính (acid amin).

Định tính:

- Trộn methyldopa với vài giọt dung dịch tricetohydriden trong H_2SO_4 đặc: xuất hiện chậm màu hồng đậm; thêm nước chuyển sang màu vàng.
- Cho muối màu tím đỏ với sắt (II) tartrat ở pH 8,5 (phenol).

Định lượng: Bằng các phương pháp:

- Acid-base trong acid acetic khan; $HClO_4$ 0,1M ; đo điện thế.
- Đo quang sau khi tạo màu đỏ với sắt (II) tartrat; đo ở 520 nm.

Công dụng: Thuốc tác động trung ương làm hạ huyết áp.

Chỉ định: Điều trị tăng huyết áp với liều uống 250 mg/lần \times 2-3 lần/24 h.

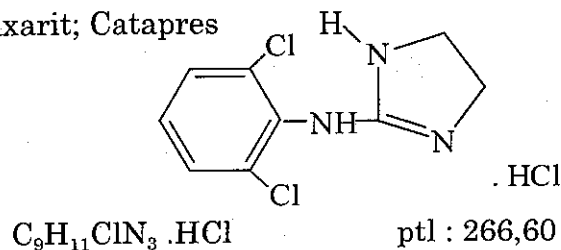
Tác dụng không mong muốn: Buồn ngủ, trầm cảm, mệt mỏi.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

CLONIDIN HYDROCLORID

Biệt dược: Dixarit; Catapres

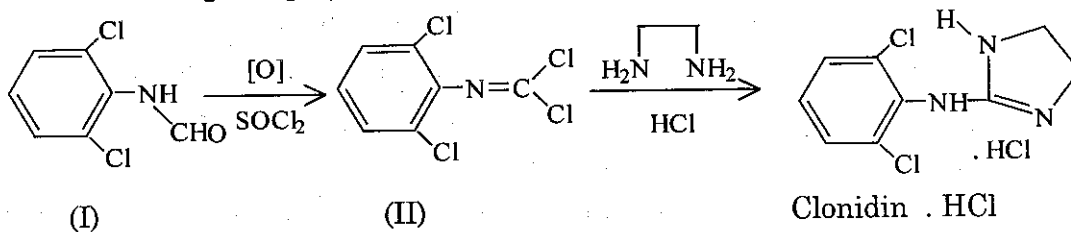
Công thức:



Tên khoa học: 2-[(2,6-Diclorophenyl) amino]-2-imidazolin hydroclorid

Điều chế:

Oxy hóa dicloro-2,6-N-formyl anilin (I) thành dẫn chất dicloroimin (II); cho (II) phản ứng với ethylendiamin, đóng vòng cho clonidin base; kết tinh dạng hydroclorid trong dung dịch HCl:



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị đắng; bên ngoài không khí, ánh sáng và nhiệt. Tan trong nước, ethanol; khó tan trong cloroform.

Định tính:

- Hấp thụ UV: Dung dịch 30 mg trong 100 ml HCl 0,01M cho hai cực đại hấp thụ ở 272 và 279 nm; trị số hấp thụ riêng 18 và 16, tương ứng.
- Sắc ký lớp mỏng, so với clonidin hydroclorid chuẩn.

Định lượng:

Phương pháp acid-base trong ethanol 96%; dung dịch NaOH 0,1 M trong ethanol; chỉ thị đo điện thế (định lượng theo phần HCl).

Công dụng:

Tác dụng vào trung tâm vận mạch làm hạ huyết áp.

Chỉ định: Tăng huyết áp; dự phòng và điều trị chứng đau nửa đầu.

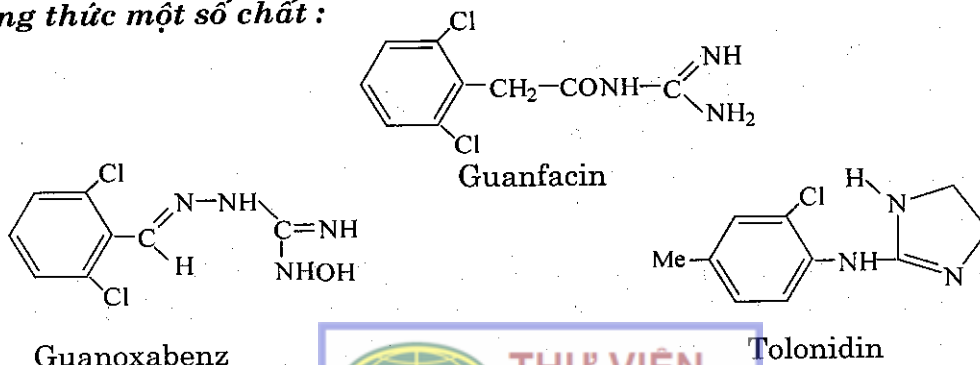
Liều dùng: Người lớn uống 0,1 mg/lần \times 2 lần/24 giờ.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Giới thiệu các dẫn chất clonidin:

Những cải tiến xuất phát từ clonidin bao gồm: giữ phần 2,6-diclobenzen; phần imidazol có thể giữ nguyên hoặc thay bằng cấu trúc tương đương là guanidinic. Các dẫn chất bao gồm: tolonidin, guanfacin, guanoxabenz. Cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn tương tự clonidin.

Công thức một số chất:



Bảng 11.5. So sánh clonidin và dẫn chất

Tên chất	T _{1/2} (giờ)	Liều dùng (người lớn, uống)
Clonidin	7-13	0,1 mg/lần × 2 lần/24 giờ
Tolonidin	14	0,5-1 mg/lần × 1-2 lần/24 giờ
Guanfacin	2-7	0,5-1 mg/lần × 1-2 lần/24 giờ
Guanoxabenz	6	12,5-25 mg/lần × 1-2 lần/24 giờ

4.4. Các thuốc giãn mạch làm hạ huyết áp

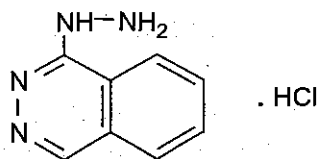
Là các thuốc trực tiếp làm giãn mạch theo các cơ chế khác nhau; hiệu lực của thuốc tùy thuộc vào sự nhạy cảm của thành mạch. Thường các thuốc này chỉ dùng phối hợp trong phác đồ điều trị tăng huyết áp.

Danh mục thuốc: Natri nitroprusiat, hydralazin, nitropoxid, diazoxid, minoxidil...

HYDRALAZIN HYDROCLORID

Biệt dược: Apresoline; Novo-Hylazin.

Công thức:

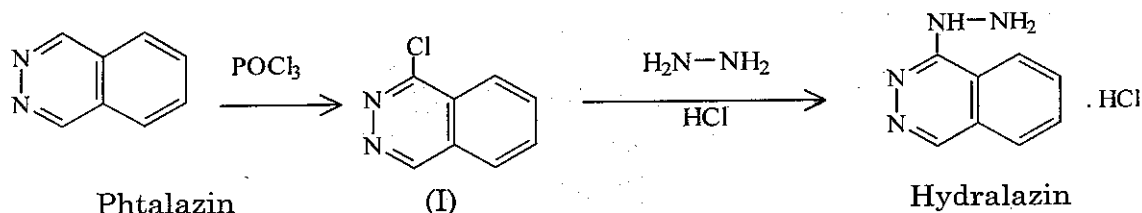


ptl : 196,64

Tên khoa học: 1-hydrazinophtalazin hydroclorid

Điều chế:

Gắn clo vào nhân phtalazin bằng phosphoryl clorid ($POCl_3$) cho 1-clorophtalazin (I); hydrazid hóa (I) bằng hydrazin thành hydralazin; tạo muối hydroclorid bằng kết tinh với HCl trong ethanol:



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở khoảng 275°C; bị biến màu ngoài ánh sáng, không khí. Tan trong nước; khó tan trong ethanol và nhiều dung môi hữu cơ. Tính base, dễ bị oxy hóa và tạo hydrazon với aldehyd.

Định tính:

- Hấp thụ UV: Dung dịch trong nước cho 4 cực đại hấp thụ: 240; 260; 303 và 315 nm; tỷ số $E_{240}/E_{303} = 2,0 - 2,2$.
- Dung dịch nước cho phản ứng đặc trưng của ion Cl^- .
- Với thuốc thử nitrobenzaldehyd tạo kết tủa màu vàng của hydrazon.

Định lượng:

Là một hydrazid nên định lượng bằng phép oxy hóa-khử, dựa vào tính khử của hydrazin; dung dịch chuẩn là kali iodat 0,05M; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng:

Giãn động mạch nội tạng, thận, não, động mạch vành. Có tác dụng hạ huyết áp. Tác dụng của thuốc không chắc chắn.

Chỉ định: Phối hợp với các thuốc khác điều trị tăng huyết áp.

Liều dùng: Người lớn uống 5-25 mg/lần/6 giờ; tối đa 200 mg/24 giờ.

Tác dụng không mong muốn: Gây triệu chứng giống như bị viêm khớp.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

NATRI NITROPRUSIAT

Tên khác: Natri nitroferricyanid

Công thức: $Na_2Fe(CN)_5NO \cdot 2H_2O$

Điều chế:

Hoà tan kali ferocyanid vào dung dịch HNO_3 50%; đun sôi trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, lọc để loại KNO_3 ; trung hoà dịch lọc bằng Na_2CO_3 ; làm bay hơi nước để kết tinh.

Tính chất:

Tinh thể màu nâu-đỏ nhạt; rất tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol; bị phân huỷ chậm trong dung dịch.

Dung dịch nước, thêm thuốc thử natri sulfit: xuất hiện màu tím đỏ.

Công dụng:

Vào cơ thể giải phóng NO gây giãn mạch ngoại vi, giảm sức cản mạch làm hạ huyết áp. Thời hạn tác dụng rất ngắn; khoảng an toàn hẹp.

Chỉ định:

Chỉ dùng truyền tĩnh mạch chậm, liên tục cấp cứu trong trường hợp nhồi máu cơ tim cấp và suy tim.

Truyền 50 mg, pha trong 500-1000 ml dung dịch glucose 5%.

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm 50 mg; chỉ pha khi dùng.

Tác dụng không mong muốn: Tăng nhịp tim, buồn nôn, rung cơ; hạ huyết áp.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.



5. THUỐC LÀM HẠ LIPID TRONG MÁU

5.1. Liên quan giữa mức lipid trong máu với bệnh tim-mạch

Người ta nhận thấy có sự liên quan giữa mức lipid trong máu với chứng xơ vữa động mạch và các yếu tố ảnh hưởng đến tính bền vững mạch máu gồm:

- Hàm lượng cholesterol và triglycerid trong máu.
- Các lipoprotein, gồm các loại:
 - + VLDL (*very low density lipoprotein*): lipoprotein tỷ trọng rất thấp.
 - + LDL (*low density lipoprotein*): lipoprotein tỷ trọng thấp.
 - + HDL (*high density lipoprotein*): lipoprotein tỷ trọng cao.

Vai trò các lipoprotein: LDL tích lũy cholesterol, VLDL tích lũy triglycerid; HDL thu gom, vận chuyển cholesterol khỏi mạch.

5.2. Thuốc làm hạ mức lipid trong máu

Tác dụng:

- Hạn chế tác động của các yếu tố gây tăng mức cholesterol và triglycerid trong máu: Acid mật, các lipoprotein tích lũy lipid, enzym tổng hợp cholesterol...
- Tăng HDL để phát huy khả năng thải loại lipid ra khỏi thành mạch.

Phân loại:

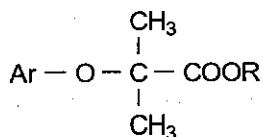
Các loại thuốc làm hạ mức lipid/máu gồm:

- Vitamin PP (niacin; acid nicotinic): Xem chương 13.
- Dẫn chất acid phenoxy isobutyric
- Nhựa trao đổi anion
- Thuốc ức chế enzym khử HMG-CoA – các "Statin".

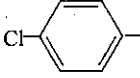
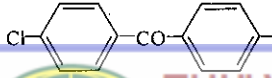
5.2.1. Thuốc dẫn chất acid phenoxy isobutyric

Được Thorp và Waring phát hiện năm 1962 từ tác dụng của clofibrat, tiếp theo là fenofibrat, bezafibrat.

Công thức chung:



Bảng 11.6. Các chế phẩm dẫn chất acid phenoxy isobutyric

Tên chất	Ar	R	Liều dùng
Clofibrat		-C ₂ H ₅	NL, uống: 2 g/24 giờ
Fenofibrat	Xem trong bài	-CH(CH ₃) ₂	0,3 g /24 giờ
Bezafibrat		-H	NL, uống: 0,4 g/24 giờ

Gemfibrozil: Cấu trúc gần với dẫn chất *acid phenoxy isobutyric*, có cơ chế tác dụng và chỉ định tương tự.

Tác dụng:

Phong bế tạo VLDL, LDL ở gan, giảm VLDL-cholesterol toàn phần trong máu. Tăng lượng HDL và tỷ lệ HDL-cholesterol, hạ mức lipid trong máu.

5.2.2. Nhựa trao đổi anion (các anionit)

Gồm: Nhựa cholestyramin, nhựa colestipol hydroclorid.

Tác dụng:

Hấp phụ các acid mật ở đường tiêu hóa, hạn chế hấp thu nguyên liệu cho sinh tổng hợp cholesterol.

5.2.3. Thuốc ức chế enzym khử HMG-CoA – Các “statin”

(3-hydroxymethyl-3- glutaryl coenzym A reductase inhibitors)

Enzym khử HMG-CoA hoạt hóa sinh tổng hợp cholesterol giai đoạn sớm. Các statin ức chế enzym khử HMG-CoA nên làm giảm mức lipid/máu.

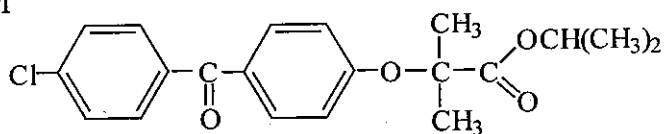
Cấu trúc: Gồm phần cấu trúc vòng nối với mạch acid carboxylic 7 carbon với nhóm -COOH ở cuối. Chia ra hai loại dựa vào có đóng vòng δ -lacton hay không:

- + Dẫn chất acid butyric (có δ -lacton): Lovastatin, simvastatin, mevastatin.
- + Dẫn chất acid heptanoic: Pravastatin, cerivastatin, atorvastatin, fluvastatin.

FENOFIBRAT

Biệt dược: Lipanthyl

Công thức:



$C_{20}H_{21}ClO_4$

ptl : 360,84

Tên khoa học: Isopropyl 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methyl propionat

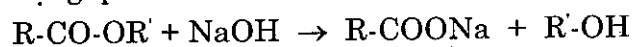
Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở khoảng 79 - 82°C. Hầu như không tan trong nước; khó tan trong alcol; tan trong các dung môi hữu cơ thông thường.

Định tính: Xác định nhiệt độ nóng chảy; phổ IR so với fenofibrat chuẩn.

Định lượng: Bằng phương pháp xác định ester (acid-base):

Dùng lượng quá thừa NaOH 0,1M để thủy phân chức ester:



Chuẩn độ NaOH dư bằng HCl 0,1M; chỉ thị methyl da cam.

Chỉ định: Phòng và điều trị bệnh tim-mạch cho người có mức lipid/máu cao.

Liều dùng: Người lớn, uống lúc no 300 mg/24 giờ, chia 2-3 lần.

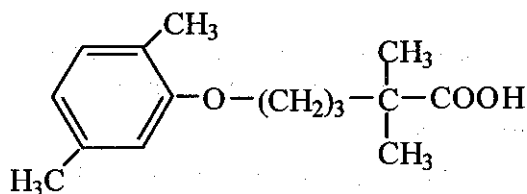
Bảo quản: Tránh ánh sáng.



GEMFIBROZIL

Biệt dược: Lipid

Công thức:



$C_{15}H_{22}O_3$

ptl: 250,34

Tên khoa học: Acid 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở 58-61°C.

Không tan trong nước; tan nhẹ trong dung dịch kiềm; tan trong alcol.

Chỉ định: Cho người có mức lipid/máu cao để đề phòng bệnh tim-mạch.

Liều dùng: Người lớn, uống trước bữa ăn 600 mg/lần × 2 lần/24 giờ.

Dạng bào chế: Viên nang 300 mg.

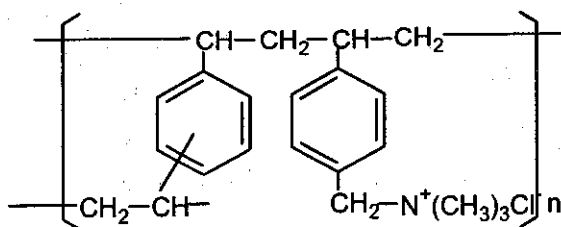
Tác dụng không mong muốn:

Đau đầu, mệt mỏi, hoa mắt, khó ngủ, đau bụng đầy hơi, buồn nôn.

NHỰA CHOLESTYRAMIN

Biệt dược: Lismol; Questran

Công thức:



Cấu trúc tiêu biểu của các nhóm polymer chính

Tính chất:

Bột mịn màu trắng hoặc màu nhạt, mùi amin nhẹ, hút ẩm. Tan vừa trong nước và ethanol; không tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Tác dụng:

Khi uống, cholestyramin không bị tiêu hóa, không hấp thu. Gặp acid mật ở ruột, chúng kết hợp tạo cặp ion vững bền, cặp ion này không hấp thu vào máu, đào thải theo phân ra ngoài.

Trong mật thiếu acid mật, gan sử dụng cholesterol trong LDL trong máu sinh tổng hợp acid mật nên làm giảm cholesterol máu.

Chỉ định:

Mức cholesterol/máu cao, đặc biệt do nguồn gốc gia đình.

Giải độc các trường hợp ngộ độc alkaloid, digitalis...

Người có nồng độ oxalat/nước tiểu cao.

Liều dùng: Người lớn, uống trước bữa ăn 4 g/lần × 3 lần/24 giờ.

Chú ý: Không uống bột khô.

Dạng bào chế: Bột pha hỗn dịch uống 4 g (pha vào 120 ml nước hoặc đồ uống).

Tương kỵ: Giảm hấp thu vitamin và các thuốc khác ở đường tiêu hóa.

Tác dụng không mong muốn:

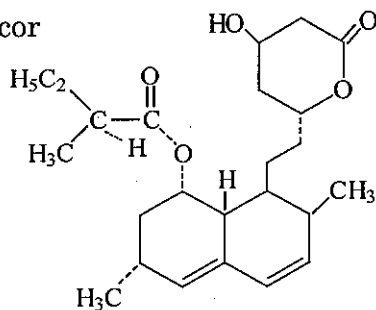
Táo bón do giảm nhu động ruột, thiếu vitamin A, D, E do giảm hấp thu, có thể gây chảy máu từ các vết loét ở đường tiêu hóa.

Bảo quản: Tránh ẩm.

LOVASTATIN

Biệt dược: Lovalip; Mevacor

Công thức:



$C_{24}H_{36}O_5$

ptl : 404,54

Tên khoa học: 1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl) ethyl]-1-naphthyl-2 methylbutyrat

Nguồn gốc:

Chiết xuất từ môi trường nuôi cấy nấm *Aspergillus terreus*. Hiện nay điều chế bằng tổng hợp hóa học.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở khoảng 174°C. Khó tan trong nước; tan trong cloroform và nhiều dung môi hữu cơ khác.

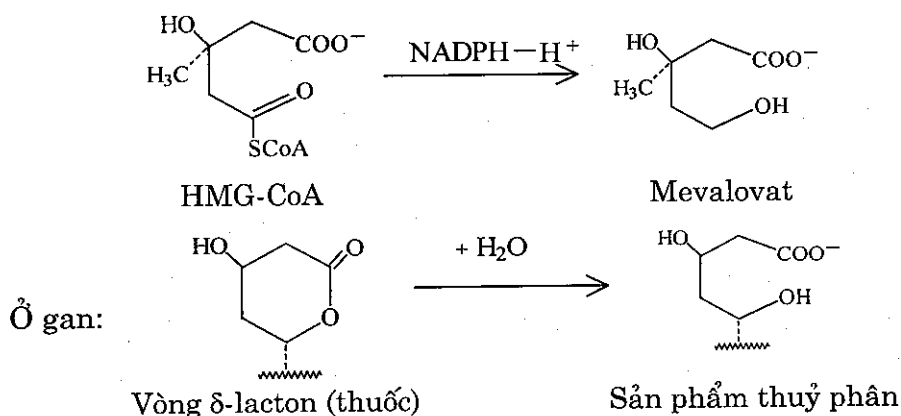
Hấp thụ UV: Các cực đại ở 231; 238 và 247 nm (0,5% trong acetonitril).

Định tính, định lượng: Bằng các phương pháp: phổ UV; IR và HPLC.

Công dụng:

Cạnh tranh với enzym khử HMG-CoA do sản phẩm thủy phân vòng δ -lacton có cấu trúc tương tự sản phẩm khử mevalovat của enzym:





Chỉ định: Mức lipid/máu cao; nguy cơ nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch vành.

Liều dùng: Người lớn, uống cùng thức ăn 20-40 mg/24 giờ.

Chú ý:

Phải uống thuốc vào trước lúc đi ngủ, vì sinh tổng hợp cholesterol xảy ra vào đêm và thời hạn tác dụng của thuốc ngắn.

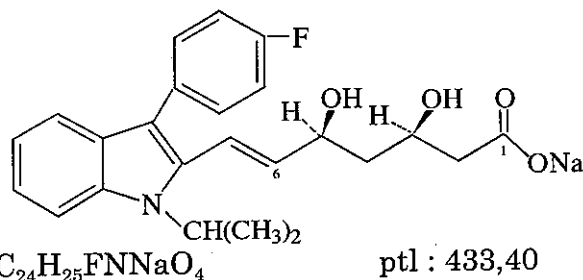
Tác dụng không mong muốn: Cồn cào đau bụng, buồn nôn; hoa mắt, mệt mỏi.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

FLUVASTATIN NATRI

Biệt dược: Lescol

Công thức:



Tên khoa học: Natri (\pm) 7-[3-(p-fluorophenyl)-1-isopropylindol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptanoat

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng ánh vàng, hút ẩm; tan nhiều trong nước, ethanol; tan trong methanol.

Công dụng:

Ức chế enzym khử HMG-CoA; thể hiện tác dụng trực tiếp, không cần qua giai đoạn thủy phân như lovastatin; hấp thu hoàn toàn ở đường tiêu hoá.

Chỉ định: Tương tự như lovastatin.

Liều dùng: Người lớn, uống vào buổi tối 20-40 mg/lần/24 giờ.

Tác dụng không mong muốn và thận trọng: Tương tự lovastatin.

Bảo quản: Tránh ẩm và ánh sáng.

THUỐC LỢI TIỂU

MỤC TIÊU

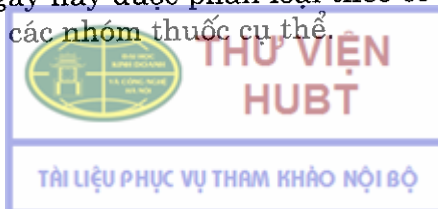
1. Trình bày được các nhóm thuốc lợi tiểu bao gồm cơ chế tác dụng và chỉ định dùng chủ yếu của mỗi nhóm.
2. Vẽ được công thức cấu tạo, phân tích công thức cấu tạo để trình bày các tính chất hoá học và mối liên quan giữa các tính chất đó đến việc định tính, định lượng và pha chế của các thuốc lợi tiểu: Mannitol; acetazolamid; furosemid; hydrochlorothiazid; spironolacton; amilorid hydroclorid.
3. Trình bày được mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của các thuốc lợi tiểu nhóm "các chất ức chế carbonic anhydrase" và "thuốc lợi tiểu thiazid".

Thuốc lợi tiểu là những chất có tác dụng làm tăng tốc độ tạo thành nước tiểu. Vì vậy, thuốc lợi tiểu có tác dụng làm giảm thể tích dịch lỏng ngoài tế bào nên được dùng chủ yếu để phòng và làm giảm phù do suy tim sung huyết, phù phổi cấp, phù ở phụ nữ mang thai, xơ gan cổ trướng. Ngoài ra, thuốc lợi tiểu còn được dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp, suy thận cấp hoặc mạn, hội chứng thận hư, chứng tăng calci máu.

Về nguyên tắc, thuốc lợi tiểu làm tăng tốc độ tạo thành nước tiểu bằng cách làm tăng tốc độ đào thải natri qua nước tiểu, kèm theo là 1 anion, thường là clorid. Trong cơ thể, NaCl là yếu tố quyết định chủ yếu thể tích dịch ngoại bào và những ứng dụng chính của thuốc lợi tiểu là làm giảm thể tích dịch lỏng ngoài tế bào bằng cách làm giảm hàm lượng NaCl trong toàn cơ thể. Sự mất cân bằng giữa natri ăn vào và natri mất đi sẽ gây bệnh. Nếu natri có dư thì thể tích dịch lỏng ngoài tế bào quá nhiều và gây phù phổi, ngược lại, gây truy tim mạch. Tuy nhiên, do cơ chế bù trừ nên khi dùng thuốc lợi tiểu tiếp tục thì sự đào thải natri sẽ bị giới hạn và nó tương xứng với lượng natri ăn vào. Tham gia cơ chế bù trừ này là việc hoạt hoá hệ thần kinh giao cảm, hoạt hoá trục genin-angiotensin-aldosteron, giảm huyết áp động mạch, giãn nở các tế bào biểu mô thận...

Thuốc lợi tiểu không những làm tăng tốc độ đào thải natri mà còn làm thay đổi sự đào thải các ion khác như K^+ ; H^+ ; Ca^{++} ; Mg^{++} ; Cl^- ; HCO_3^- ; $H_2PO_4^-$.

Các thuốc lợi tiểu ngày nay được phân loại theo cơ chế hoặc vị trí tác dụng trên ống thận. Sau đây là các nhóm thuốc cụ thể.



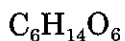
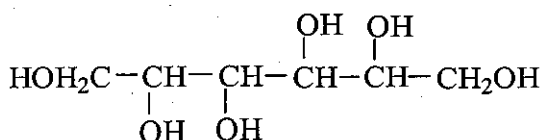
1. THUỐC LỢI TIỂU THẨM THẤU

Là những chất dễ tan trong nước, được lọc hoàn toàn qua cầu thận, rất ít tái hấp thu ở ống thận và trở về mặt được lý; vì vậy, khi dùng liều cao, nó làm tăng độ thẩm thấu của dịch lọc trong ống thận và do đó nó làm giảm sự tái hấp thu nước, tăng lượng nước tiểu. Hiện nay, trong nhóm này có 4 thuốc được dùng là glycerin, isosorbit, mannitol và urê.

MANNITOL

Biệt dược: Osmitrol.

Công thức:



ptl: 182,17

Điều chế: Khử hoá glucose hoặc mannose.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi ngọt. Nóng chảy ở 165°C-168°C. Mannitol dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol, thực tế không tan trong ether và lipid.

Hoá tính:

Hoá tính của mannitol là hoá tính của một polyalcol nên:

- Hoà tan được hydroxyd đồng (II) hoặc hydroxyd sắt (III): Cho 0,5 ml dung dịch sắt (III) clorid vào 1 ml dung dịch bão hoà mannitol trong nước, thêm 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 5M. Lắc. Dung dịch vẫn trong.
- Dễ tham gia phản ứng ether hoá hoặc ester hoá: Tác dụng với anhydrid acetic có pyridin xúc tác tạo kết tủa hexaacetyl mannitol; tủa nóng chảy ở 123°C.

Dựa vào phản ứng này để định tính và định lượng mannitol bằng cách xác định chỉ số ester hoá.

Công dụng:

Do không tan trong dầu nên mannitol không khuếch tán qua ruột vào máu; phải dùng đường tiêm tĩnh mạch. Liều cho người lớn từ 50-200 g/24 giờ.

Chỉ định dùng:

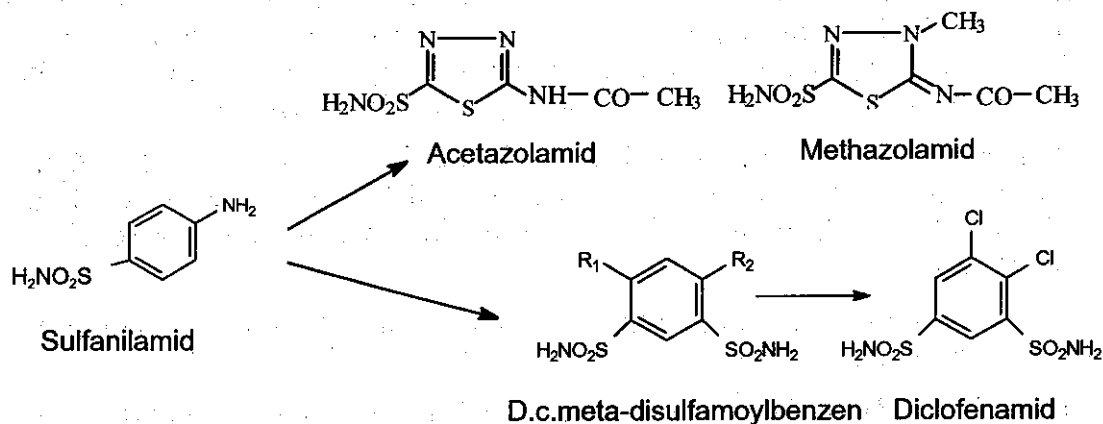
Do có tác dụng làm tăng thể tích dịch lỏng ngoài tế bào, mặt khác, hiện nay có nhiều thuốc tác dụng lợi tiểu mạnh hơn nên mannitol chỉ được dùng để

phòng và điều trị suy thận cấp trước khi suy thận trở nên không hồi phục (khi mới bị giảm niệu); điều trị phù não hoặc tăng áp lực nội sọ; điều trị bệnh tăng nhãn áp khi các phương pháp khác không đạt hiệu quả hoặc chuẩn bị phẫu thuật trong mắt và dùng để loại chất độc ra khỏi cơ thể để tránh tổn thương thận như các salicylat, barbiturat, bromid, lithi...

Dạng bào chế: Dung dịch từ 5% đến 25%; tiêm truyền tĩnh mạch.

2. CÁC CHẤT ỨC CHẾ CARBONIC ANHYDRASE

Một thời gian ngắn sau khi đưa sulfanilamid vào điều trị các bệnh nhiễm trùng, người ta phát hiện ra rằng, ngoài tác dụng kháng khuẩn, sulfanilamid còn có tác dụng lợi tiểu nhẹ do ức chế enzym carbonic anhydrase ở thận. Từ đó, các nhà khoa học đã nghiên cứu tổng hợp các loại sulfonamid với mục đích tạo được hợp chất có tác dụng lợi tiểu tốt hơn. Kết quả, có 2 nhóm có tác dụng lợi tiểu và được dùng hiện nay, đó là các sulfonamid một dị vòng và các dẫn chất metadisulfamoylbenzen:



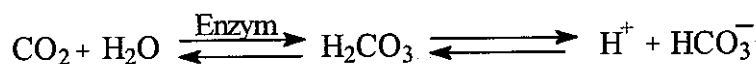
Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng:

- Đối với các sulfonamid 1 dị vòng, chất đầu tiên là acetazolamid có tác dụng ức chế carbonic anhydrase.
- + Nhóm sulfamoyl rất cần thiết đối với tác dụng ức chế carbonic anhydrase in vitro và tác dụng lợi tiểu in vivo. Để có tác dụng, nguyên tử nitơ trong nhóm này phải không bị thế. Vì vậy, trong số các sulfamid kháng khuẩn, chỉ có sulfanilamid có tác dụng ức chế carbonic anhydrase và lợi tiểu.
- + Ngược lại, khi thế vào 1 nitơ trong vòng thiadiazol của acetazolamid bằng nhóm methyl thì vẫn duy trì tác dụng ức chế carbonic anhydrase; đó là methazolamid.
- + Nhóm sulfamoyl phải gắn vào nhân thơm mới có tác dụng.
- + Những dẫn chất thuộc loại sulfonamid 1 dị vòng có tác dụng ức chế carbonic anhydrase và lợi tiểu mạnh nhất khi chúng có hệ số phân bố dầu/nước cao nhất và giá trị pKa thấp nhất.

- Đối với dẫn chất metha-disulfamoylbenzen: Phải có các nhóm thế R_1 và/hoặc R_2 mới có tác dụng lợi tiểu. Tác dụng lợi tiểu mạnh nhất khi R_1 là -Cl; -Br; - CF_3 ; hoặc - NO_2 như diclophenamid. Nếu R_2 là nhóm amino thì tăng đào thải muối trong nước tiểu, song giảm tác dụng ức chế carbonic anhydrase như chloraminophenamid.

Tác dụng, chỉ định dùng:

Enzym carbonic anhydrase xúc tác thuận nghịch phản ứng hydrat hoá carbon dioxyd và dehydrat hoá acid carbonic:



Enzym này có ở trong các tế bào và ở màng ống lượn gân, ống góp ở thận; có ở hồng cầu, ở mắt, hệ thần kinh trung ương....

Ở thận, khi enzym này bị ức chế thì làm tăng thải ion natri (do natri trong lòng ống thận không trao đổi được với ion hydro tạo thành từ H_2CO_3 trong tế bào) nên gây lợi tiểu; làm tăng thải ion kali, ion hydrocarbonat nên gây nhiễm acid chuyển hoá. Tuy nhiên, tác dụng này sau khoảng 1 tuần thì bị mất do H^+ được tạo thành trong tế bào bởi cơ chế không phụ thuộc enzym này.

Ở mắt, enzym carbonic anhydrase điều hoà việc tạo ra một lượng lớn HCO_3^- trong thủy dịch nên làm tăng lượng thủy dịch do thẩm thấu. Khi bị ức chế, việc tạo thủy dịch giảm nên các thuốc ức chế carbonic anhydrase có tác dụng hạ nhãn áp.

Ở hệ thần kinh trung ương, khi enzym này bị ức chế thì gây buồn ngủ và thuốc có tác dụng chống co giật.

Trong hồng cầu, khi enzym carbonic anhydrase bị ức chế sẽ gây tăng CO_2 ở các mô ngoại vi, giảm CO_2 trong khí thở ra.

Ngoài ra, các thuốc ức chế carbonic anhydrase còn được dùng để phòng và điều trị chứng say khi leo núi; làm tăng tốc độ đào thải một số acid yếu có hại; duy trì độ tan của một số acid yếu ít tan trong nước như acid uric.

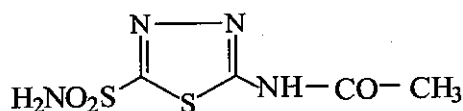
Do tác dụng lợi tiểu yếu, gây nhiễm acid chuyển hoá và gây mất kali máu nên hiện nay các thuốc nhóm này không dùng làm thuốc lợi tiểu mà chủ yếu dùng điều trị glacom, tăng áp lực dịch não tủy.

Hiện nay, có 3 chế phẩm thường dùng trong điều trị là acetazolamid; methazolamid và dichlofenamid.

ACETAZOLAMID

Biệt dược: Diamox; Dazamid

Công thức:

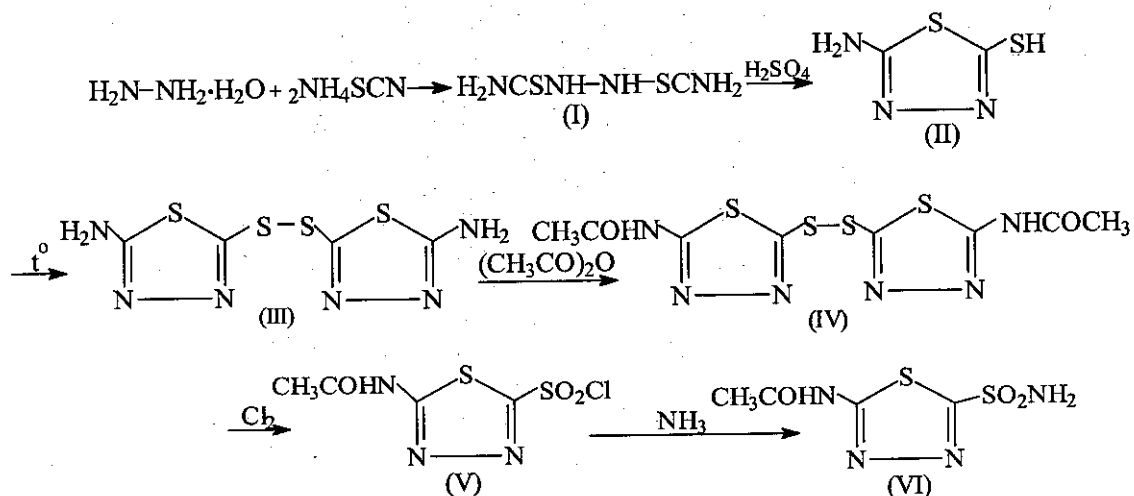


ptl: 222,24

Tên khoa học: N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) acetamid.

Điều chế:

Cho hydrazin hydrat tác dụng với amoni thiocyanat tạo 1,2-bis (thiocarbamoyl) hydrazin (I). Khi (I) tác dụng với acid sulfuric đặc thì đóng vòng, loại đi 1 phân tử amoniac, tạo 5-amino-2-mercapto-1,3,4-thiadiazol (II). Đun nóng (II) trong hỗn hợp phản ứng trên, do sự oxy hoá tạo 2,2-diamino-1,3,4-thiadiazol-5,5'-disulfid (III). Alkyl hoá (III) tạo 2,2'-diacetyl-amino-1,3,4-thiadiazol-5,5'-disulfid (IV). Oxy hoá (IV) bằng khí clo tạo 2-acetyl-amino-1,3,4-thiadiazol sulfonil clorid (V). Amoniact tác dụng lên (V) tạo 2-acetyl-amino-1,3,4-thiadiazol sulfonamid (VI).



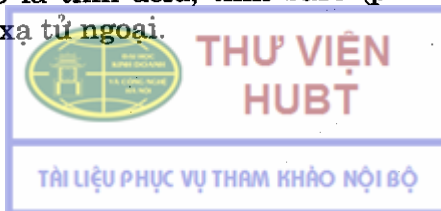
Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng, không mùi, không vị; ít tan trong acetone, khó tan trong ethanol, rất khó tan trong nước; thực tế không tan trong ether, cloroform.

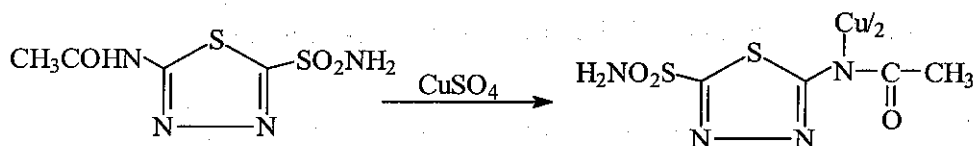
Hoá tính:

Hoá tính của acetazolamid là hoá tính của nhóm acetamid; sulfonamide và dị vòng thiadiazol. Đó là tính acid, tính base (pKa: 7,4 và 9,1), dễ bị thủy phân, hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại.

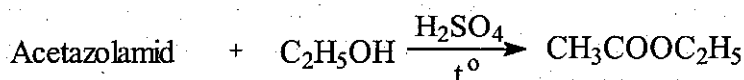


Định tính:

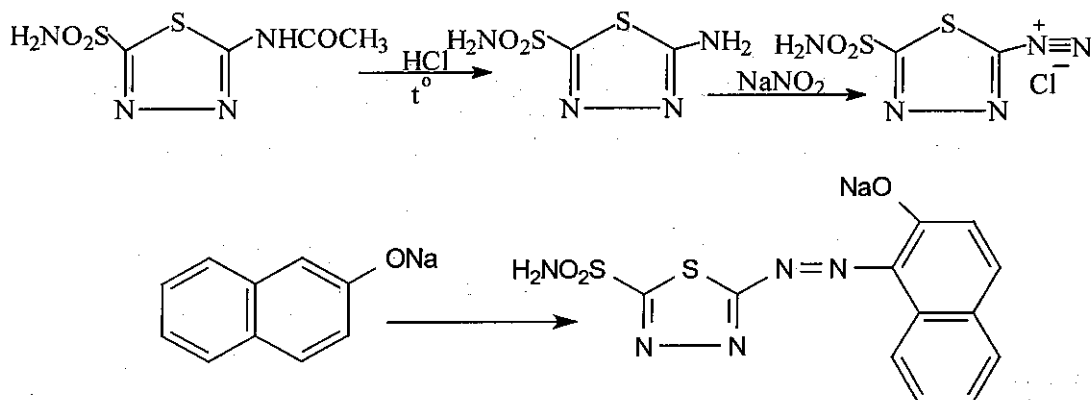
- Cho một ít bột acetazolamid vào ống nghiệm; thêm 2 ml nước. Lắc. Không tan. Chia hỗn dịch làm 2 phần:
 - + Phần 1: Thêm 0,5 ml dung dịch NaOH 10%. Lắc. Dung dịch trở nên trong.
 - + Phần 2: Thêm 0,5 ml acid hydrochloric 10%. Lắc. Dung dịch trở nên trong.
- Cho ít chế phẩm vào ống nghiệm; hoà tan bằng dung dịch NaOH 0,02N. Thêm vài giọt dung dịch đồng (II) sulfat: Tạo tủa xanh.



- Acetazolamid tạo tủa với một số thuốc thử chung của alcaloid.
- Tác dụng với ethanol có acid sulfuric đặc xúc tác tạo acetat ethyl có mùi thơm:



Thuỷ phân chế phẩm bằng cách đun nóng với acid hydrochloric, để nguội; thêm natri nitrit và dung dịch β -naphтол trong kiềm tạo tủa đỏ.



Định lượng:

Định lượng acetazolamid bằng phương pháp đo kiềm trong môi trường khan (dung môi: dimethylformamid; dung dịch chuẩn: natri methoxyd; chỉ thị: tím azo). Trong cách tiến hành này, cả 2 chức acid đều tham gia phản ứng. Nếu dùng dung môi là ethanol, chất chuẩn là natri hydroxyd, chỉ thị đo thể thì chỉ 1 chức acid tham gia phản ứng (chức acetamid).

Dung dịch chế phẩm 0,0005% trong dung dịch NaOH 0,01N ở vùng sóng từ 230-350 nm có 2 cực đại hấp thụ ở 240 và 292 nm. A (1%, 1 cm) ở 240 nm là 162-176 và A (1%, 1 cm) ở 292 nm là 570-620.

- Đo độ hấp thụ ở 292 nm.

Ứng dụng các hoá tính trên trong pha chế:

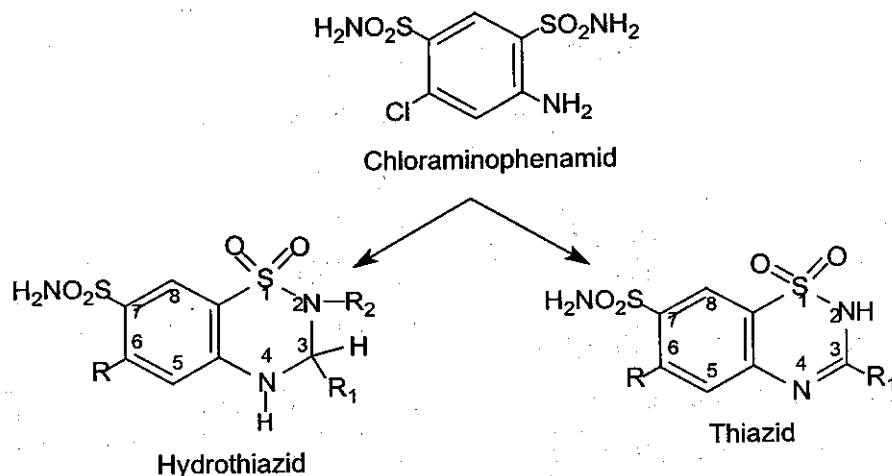
Điều chế acetazolamid natri dễ tan trong nước pha dung dịch tiêm.

Công dụng:

Do không có tác dụng lợi tiểu khi điều trị lâu dài; lại có tác dụng phụ/ có hại nên ngày nay, acetazolamid không dùng làm thuốc lợi tiểu mà chỉ dùng để điều trị bệnh glôcôm và điều trị bệnh động kinh. Ngoài ra, acetazolamid còn được dùng để đề phòng và điều trị chứng say khi leo núi và làm kiềm hoá nước tiểu giúp cho việc đào thải một số thuốc có tính acid yếu ra khỏi cơ thể và chống tạo sỏi thận (sỏi acid, sỏi cystin).

3. THIAZID VÀ CÁC THUỐC LỢI TIỂU GIỐNG THIAZID

Chloraminophenamid- một chất được tổng hợp trong quá trình nghiên cứu thuốc lợi tiểu loại ức chế carbonic anhydrase, do tác dụng lợi tiểu yếu khi uống và có tác dụng phụ nói chung của các thuốc nhóm này nên ngày nay, không được dùng trong điều trị. Tuy nhiên, từ hợp chất này, đem acyl hoá đóng vòng tạo ra các dẫn chất 1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd. Nếu thay tác nhân acyl hoá bằng aldehyd hoặc ceton thì thu được các dẫn chất dihydro tương ứng. Các dẫn chất này được gọi là thiazid hoặc hydrothiazid, chúng lại có tác dụng lợi tiểu nên được đặt tên chung là thuốc lợi tiểu thiazid.



Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng:

Khi nghiên cứu mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng thấy:

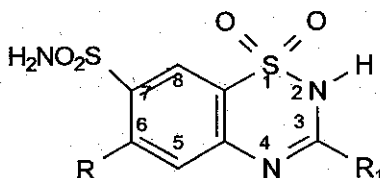
- Vị trí 2 có thể có 1 nhóm alkyl tương đối nhỏ như -CH₃.
- Vị trí 3 rất quan trọng để thay đổi hoạt lực và thời gian tác dụng.
- Vị trí 3, 4: Nếu hydrogen hoá sẽ làm tăng tác dụng lên 3-10 lần.



- Vị trí 4, 5 và 8: Gắn nhóm thế alkyl vào vị trí 4, 5, hoặc 8 sẽ làm giảm tác dụng lợi tiểu.
- Vị trí 6: Thế vào nhóm "hoạt hoá" là rất quan trọng trong tác dụng lợi tiểu, tốt nhất là -Cl, -Br, -CF₃ và nhóm -NO₂.
- Vị trí 7 phải có nhóm sulfamoyl mới có tác dụng lợi tiểu. Ngoài ra, nhóm sulfamoyl ở vị trí para so với nhóm hoạt hoá trong các chất metadisulfamoylbenzen có thể thay thế bằng một số nhóm âm điện vẫn có tác dụng lợi tiểu tương tự thiazid và các dẫn chất loại đó được gọi là các thuốc lợi tiểu giống thiazid.

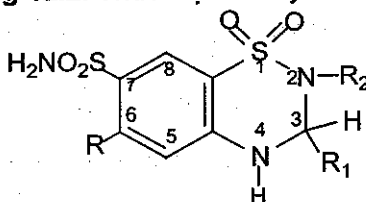
Bảng 12.1 và 12.2. trình bày cấu trúc hoá học của một số thuốc lợi tiểu trong nhóm:

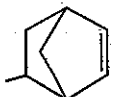
Bảng 12.1. Thuốc lợi tiểu thiazid



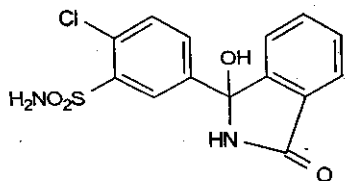
Tên gốc	Tên biệt dược	R	R ₁
Chlorothiazid	Diuril	-Cl	-H
Benzthiazid	Exna	-Cl	-CH ₂ -S-CH ₂ -C ₆ H ₅

Bảng 12.2. Thuốc lợi tiểu hydrothiazid

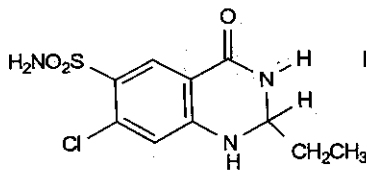


Tên gốc	Biệt dược	R	R ₁	R ₂
Hydrochlorothiazid	Hydro-diuril; Esidrix; Oretic	-Cl	-H	-H
Hydroflumethiazid	Saluron; Diucardin	-CF ₃	-H	-H
Bendroflumethiazid	Naturetin	-CF ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-H
Trichlormethiazid	Naqua; Metahydrin	-Cl	-CHCl ₂	-H
Methyclothiazid	Enduron; Aquatensen	-Cl	-CH ₂ Cl	-CH ₃
Polythiazid	Renese	-Cl	-CH ₂ -S-CH ₂ -CF ₃	-CH ₃
Cyclothiazid	Anhydron	-Cl		-H

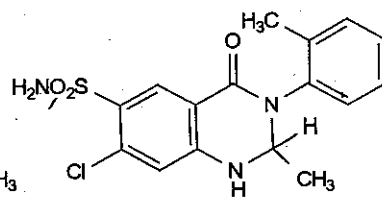
Thuốc lợi tiểu giống thiazid:



Chlorthalidon
(Hygroton, Thaliton)



Quinethazon
(Hydromox)



Metolazon
(Diulo, Zaroxolin)

Tác dụng, chỉ định dùng:

Đại đa số thuốc lợi tiểu nhóm này dễ hấp thu sau khi uống, trừ chlorothiazid (chỉ hấp thu khoảng 10%). Các thuốc nhóm này khác nhau về hoạt lực và thời gian tác dụng. Hoạt lực mỗi thuốc biểu hiện qua liều dùng và nó phụ thuộc vào bản chất nhóm thế vào vị trí số 3 của nhân benzothiadiazin. Thời gian tác dụng phụ thuộc chủ yếu vào mức độ liên kết với protein huyết tương (hoặc hồng cầu) và hệ số phân bố dầu/nước của mỗi chất. Tất cả các thuốc này có tác dụng: Ức chế tái hấp thu ion natri (kèm theo là ion clorid) ở phần đầu của ống lượn xa nên làm tăng sự đào thải natri và nước gây lợi tiểu. Các thiazid còn làm tăng sự đào thải ion clorid, kali, và ở mức độ thấp hơn, ion hydrocarbonat; làm tăng sự tái hấp thu ion calci. Ngoài ra, các thuốc này còn có tác dụng làm giãn mạch máu.

Vì vậy, các thiazid được dùng:

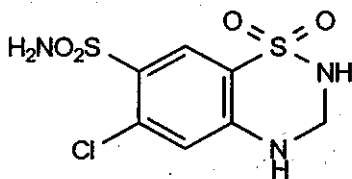
- Điều trị bệnh tăng huyết áp: Các thiazid có tác dụng hạ huyết áp nhẹ (10%) nên chỉ dùng trong trường hợp bệnh tăng huyết áp nhẹ; dùng kết hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác để làm tăng tác dụng hạ huyết áp và làm giảm tác dụng lưu giữ nước của một số thuốc chống tăng huyết áp.
- Bổ sung trong điều trị các trường hợp bị phù như phù do suy tim sung huyết; do xơ gan; do dùng thuốc corticosteroid hoặc estrogen cũng như do các dạng rối loạn chức năng thận khác nhau (hội chứng thận hư; viêm cầu thận cấp; suy thận mạn tính).
- Để phòng tạo sỏi calci thận: Có thể dùng một mình hoặc phối hợp với amilorid và/hoặc allopurinol.

Chống chỉ định các thiazid trong trường hợp vô niệu; bệnh nhân quá mẫn với thiazid hoặc sulfonamid khác; phụ nữ mang thai.

HYDROCHLOROTHIAZID

Biệt dược: Hydrodiuril; Apo-Hydro; Esidrix; Oretic.

Công thức:

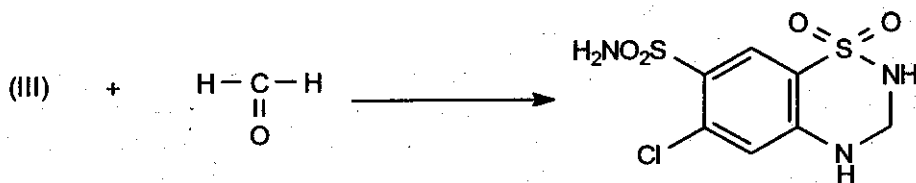
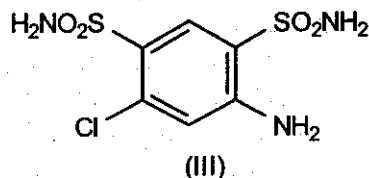
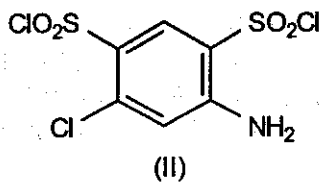
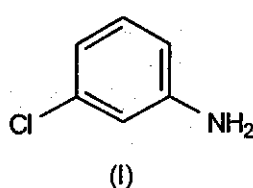


ptl: 297,73

Tên khoa học: 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxyd.

Điều chế:

Acyl hoá 3-chloroanilin (I) bằng acid chlorosulfonic tạo 4,6-disulfonyl chlorid (II). Amid hoá (II) bằng amoniac tạo 4,6-disulfonamid (III). Đun nóng (III) với formaldehyd, đóng vòng, tạo hydrochlorothiazid.



Tính chất:

Lý tính:

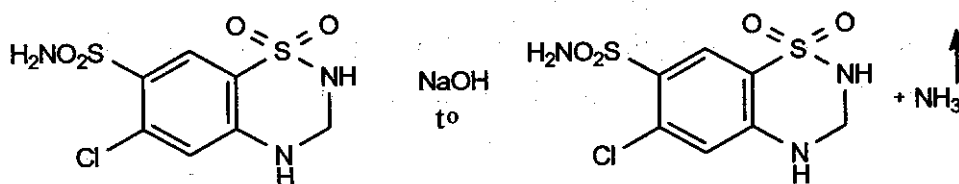
Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, không mùi, nóng chảy khoảng $268^{\circ}C$ với sự phân huỷ; pK_{a1} 7,9; pK_{a2} 9,2.

Hydrochlorothiazid ít tan trong nước, methanol; dễ tan trong các dung dịch kiềm, dimethylformamid; không tan trong ether, cloroform.

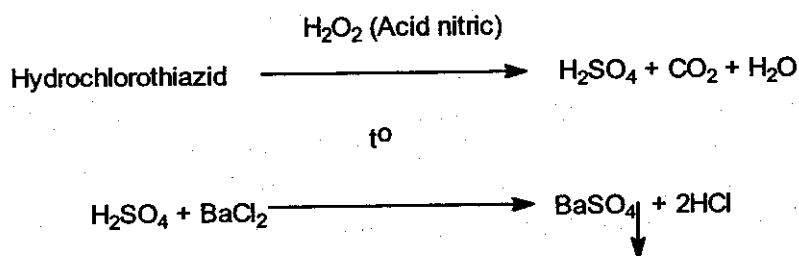
Hoá tính:

Hydrochlorothiazid có tính acid yếu, dễ bị thủy phân và hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại. Những tính chất đó được ứng dụng trong định tính, định lượng hydrochlorothiazid.

- Hydrochlorothiazid dễ tan trong các dung dịch kiềm, tác dụng với một số muối, tạo muối mới kết tủa hoặc có màu.
- Định lượng bằng phương pháp đo kiềm trong môi trường khan, dung môi dimethylsulfoxyd; chất chuẩn tetrabutylamoni hydroxyd, chỉ thị đo thể (lấy điểm uốn thứ 2). Trong trường hợp này, cả 2 chức acid đều tham gia phản ứng.
- Đun với dung dịch kiềm giải phóng amoniac làm xanh giấy quỳ đỏ:



- Tác dụng với hydroperoxyd hoặc acid nitric tạo ion sulfat; phát hiện ion sulfat bằng thuốc thử bari clorid:



- Thuỷ phân hydrochlorothiazid giải phóng nhóm amin thơm tự do, phát hiện amin này bằng phản ứng tạo phẩm màu azo.
- Dung dịch chế phẩm 10 µg/ml trong dung dịch NaOH 0,01N ở vùng sóng từ 250 đến 350 nm có các cực đại hấp thụ ở 273 nm và 323 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở 273 nm so với 323 nm từ 5,4 đến 5,7. Để định lượng, tiến hành đo ở 273 nm và lấy giá trị A(1%,1cm) ở cực đại hấp thụ này là 520 để tính toán.

Công dụng:

Chỉ định dùng như các thiazid nói chung là điều trị bệnh tăng huyết áp và làm thuốc lợi tiểu.

Dạng bào chế:

Viên nang 12,5 mg; viên nén 25 mg, 50 mg và 100 mg. Dung dịch uống 10 mg và 100 mg/ml.

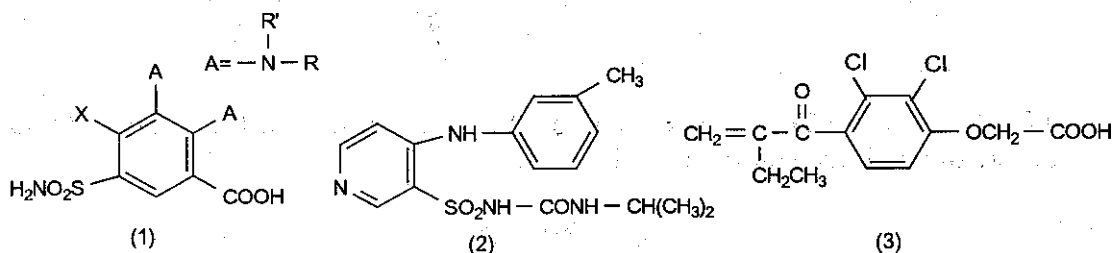


4. THUỐC LỢI TIỂU MẠNH - THUỐC LỢI TIỂU TÁC DỤNG TRÊN QUAI HENLE

Nhóm này gồm những hợp chất có cấu trúc hoá học rất khác nhau. Các hợp chất hữu cơ thuỷ ngân cũng thuộc nhóm này, song do độc với tim, thận và nhiều nhược điểm khác nên ngày nay không dùng.

Về cấu tạo hoá học, có thể chia các thuốc này thành 3 nhóm nhỏ:

- Các dẫn chất của acid 5-sulfamoyl-2- hoặc -3-aminobenzoic như furosemid, azosemid, bumetanid, piretanid (1)
- Các dẫn chất của 4-amino-3-pyridinsulfonylure như torsemid (2)
- Các acid phenoxyacetic như acid ethacrynic (3).



Các thuốc nhóm này có tác dụng ức chế việc tái hấp thu ion natri, clorid và kali ở phần dày của nhánh lên quai Henle. Ở phần này của ống thận, việc tái hấp thu các ion trên rất mạnh; mặt khác, việc tái hấp thu ở các phần ống thận tiếp theo lại yếu nên thuốc lợi tiểu tác dụng trên quai Henle là những thuốc có tác dụng lợi tiểu mạnh nhất. Ngoài ra, các thuốc nhóm này còn làm tăng sự đào thải ion calci, ion magnesi. Vì vậy, so với các thuốc lợi tiểu khác, thuốc lợi tiểu tác dụng trên quai Henle có tác dụng tốt nhất trong điều trị phù phổi cấp.

Chỉ định dùng trong điều trị phù do các nguyên nhân khác nhau, đặc biệt phù phổi cấp; kết hợp trong điều trị bệnh tăng huyết áp nặng, dùng điều trị chứng tăng calci máu.

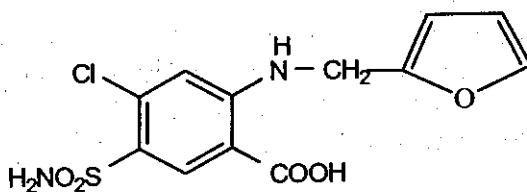
Do tác dụng lợi tiểu rất mạnh và bắt đầu tác dụng nhanh nên phải thận trọng khi dùng cho các bệnh nhân mắc cảm với tụt huyết áp, mắc cảm với chứng giảm kali máu.

FUROSEMID

Tên khác: Frusemid.

Biệt dược: Lasix; Furoside; Myrosemid; Novosemid; Uritol.

Công thức:

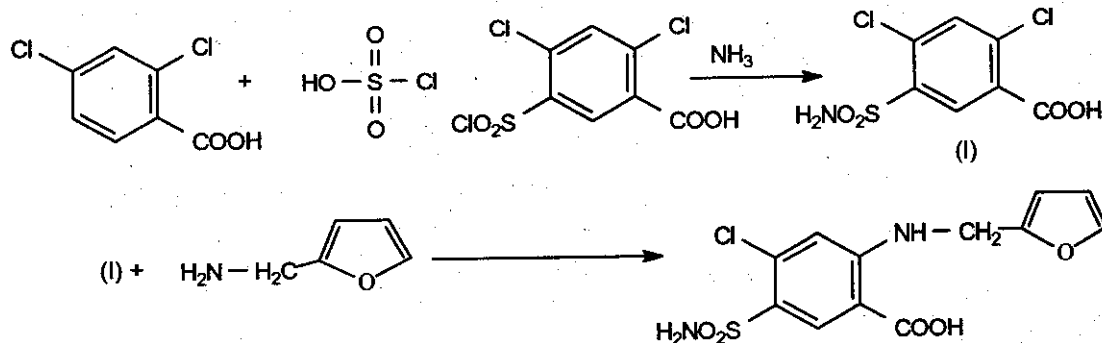


ptl.: 330,74

Tên khoa học: Acid 4-chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulphamoylbenzoic

Điều chế:

Đun acid 2,4-dichlorobenzoic với acid chlorosulfonic rồi cho tác dụng với amoniac tạo (I). Đun hồi lưu (I) với một lượng dư nhiều furfurylamin trong sự có mặt của natri bicarbonat được furosemid thô, kết tinh lại từ ethanol loãng được furosemid.



Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hầu như trắng, không mùi, không vị; không bền vững với ánh sáng, nhưng vững bền ngoài không khí; chảy ở khoảng 210°C với sự phân hủy; pKa 3,9. Furosemid thực tế không tan trong nước, tan trong aceton, khó tan trong ether, hơi tan trong ethanol, tan trong methanol và rất dễ tan trong dimethylformamid; tan trong các dung dịch kiềm loãng. Dưới tác dụng của ánh sáng, furosemid biến màu dần.

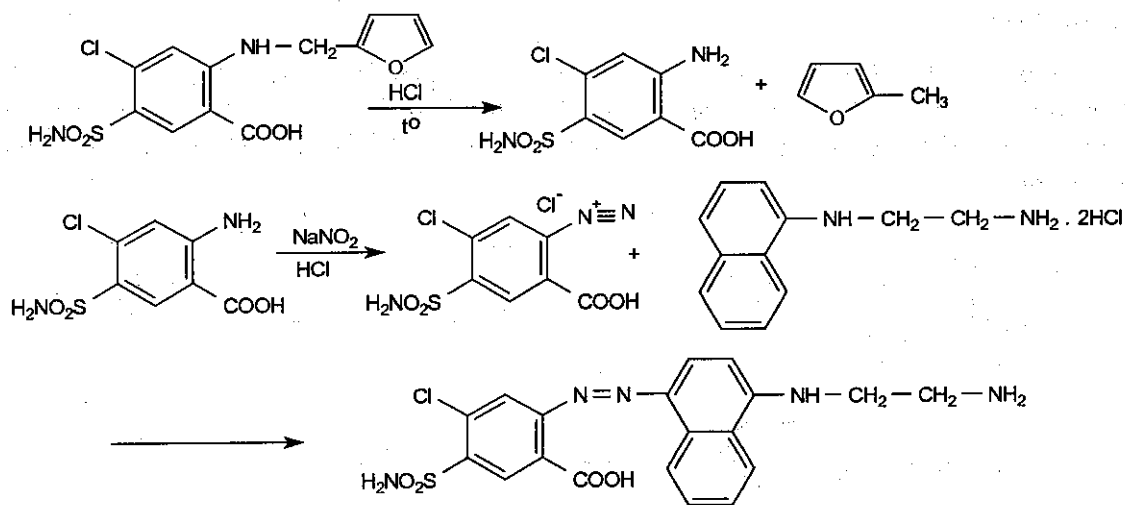
Hoá tính:

Hoá tính của furosemid là hoá tính của nhóm carboxylic, của nhóm sulfonamide và của nhóm amin thơm. Ứng dụng các hoá tính này để định tính, định lượng furosemid và điều chế muối dễ tan trong nước.

- Furosemid tan trong các dung dịch kiềm do tạo muối với kim loại kiềm.
- Định lượng furosemid bằng phương pháp đo kiềm trong môi trường khan (Dung môi: dimethylformamid; dung dịch chuẩn: natri hydroxyd; chỉ thị: xanh bromothymol).



- Điều chế dạng muối natri furosemid để pha dung dịch tiêm.
- Dung dịch furosemid 0,0005% trong dung dịch NaOH 0,1N, ở vùng sóng từ 220 nm đến 350 nm có 3 cực đại hấp thụ ở 228 nm; 270 nm và 333 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở 270 nm so với độ hấp thụ ở 228 nm bằng 0,52-0,57. Để định lượng, đo độ hấp thụ ở 270 nm và lấy A (1%, 1 cm) tại bước sóng này là 580.
- Thủy phân furosemid bằng acid, thêm natri nitrit rồi thêm amoni sulfamat và N-(1-naphtyl) ethylendiamin dihydroclorid thì tạo màu từ đỏ đến đỏ tím.



Công dụng:

Chỉ định dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp; điều trị phù và chống tăng calci máu.

Dạng bào chế:

Viên nén 20; 40 và 80 mg. Dung dịch uống 8 mg; 10 mg/ml. Thuốc tiêm 10 mg/ml.

5. THUỐC LỢI TIỂU GIỮ KALI

Tất cả các thuốc lợi tiểu kể trên đều có tác dụng làm tăng sự đào thải ion kali qua nước tiểu. Tuy nhiên, có một số chất thuộc 3 nhóm cấu trúc hoá học khác nhau, có tác dụng lợi tiểu, lại có tác dụng lưu giữ ion kali. Các thuốc này được gọi chung là thuốc lợi tiểu giữ kali. Tuy khác nhau về cấu trúc hoá học, song các thuốc này lại giống nhau về vị trí tác dụng lợi tiểu trên ống thận, về cơ chế đào thải chất điện giải và một số tác dụng phụ. Các thuốc điển hình của nhóm là spironolacton, triamteren (dẫn chất 2,4,7-triamino-6-arylpteridin) và amilorid (dẫn chất của pyrazinoylguanidin).

Về tác dụng và chỉ định dùng, spironolacton liên kết cạnh tranh trên receptor của aldosteron ở ống lượn xa và ống góp nên ức chế tác dụng của

aldosteron, gây tăng thải ion natri kéo theo nước, lưu giữ ion kali và ion hydro. Amilorid và triamteren có tác dụng phong bế kênh natri ở ống lượn xa và ống góp, kênh này có tác dụng trao đổi ion natri trong lòng ống thận cho các ion kali và ion hydro ngoài ống thận. Vì vậy, khi kênh này bị phong bế sẽ tăng thải ion natri kéo theo nước, lưu giữ ion kali và ion hydro. Tác dụng này không phụ thuộc vào sự có mặt của aldosteron.

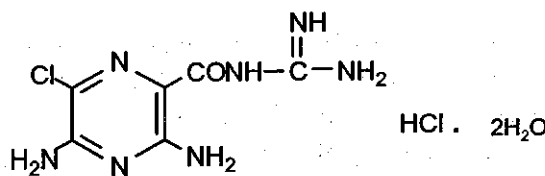
Tuy nhiên, do sự tái hấp thu natri và nước ở ống lượn xa và ống góp là ít nên tác dụng lợi tiểu của các thuốc này yếu. Vì vậy, các thuốc lợi tiểu giữ kali chủ yếu được dùng kết hợp với các thuốc lợi tiểu mạnh khác như thuốc lợi tiểu tác dụng trên quai Henle hoặc thuốc lợi tiểu thiazid để làm tăng tác dụng lợi tiểu và tránh gây giảm kali máu.

Chống chỉ định: Không được dùng cho bệnh nhân tăng kali máu.

AMILORID HYDROCLORID

Biệt dược: Midamor.

Công thức:



Tên khoa học: 3,5-diamino-6-chloro-N-(diaminomethylidene)pyrazine-2-carboxamid monohydroclorid dihydrat.

Tính chất:

Lý tính:

Bột màu vàng hơi xanh, không mùi; nóng chảy khoảng 240°C. Amilorid hydroclorid ít tan trong nước (1 g tan trong 200 ml nước) và ethanol, thực tế không tan trong cloroform và ether. Hấp thu mạnh bức xạ tử ngoại.

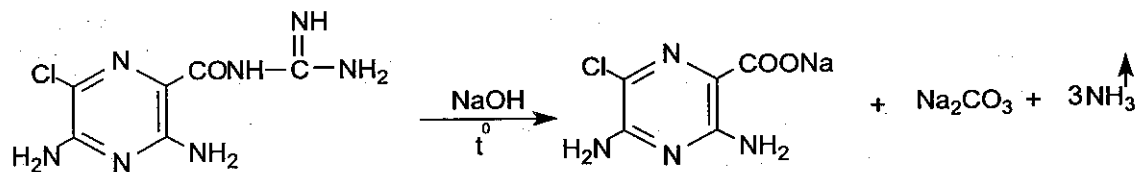
Hoá tính:

Amilorid có tính base, dễ bị thủy phân, đặc biệt trong môi trường kiềm; dễ bị oxy hoá (đặc biệt trong môi trường kiềm và khi tiếp xúc với ánh sáng); Các tính chất đó được ứng dụng trong định tính và định lượng amilorid.

- Tác dụng với acid tạo muối. Muối hydroclorid tan được một phần trong nước, vững bền với tác nhân oxy hoá hơn amilorid base nên là chế phẩm được dùng. Tác dụng với một số acid khác tạo muối kết tủa (acid picric, acid silicovolfram).



- Định lượng bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan (dung môi: acid acetic khan; dung dịch chuẩn độ: acid percloric; chỉ thị đo thể hoặc tím kết tinh).
- Tác dụng với dung dịch kiềm và đun nóng giải phóng amoniac làm xanh giấy quỳ đỏ:



- Tác dụng với dung dịch natri nitrit trong môi trường acid hydrocloric, sau đó thêm dung dịch β-naphtol trong kiềm tạo phẩm màu azo.
- Dung dịch chế phẩm 0,001% trong acid hydrocloric 0,1N có 2 cực đại hấp thụ ở 285 nm và 361 nm. A (1%, 1cm) ở 285 nm là 0,55 và ở 361 nm là 0,61. Định lượng amilorid tiến hành đo ở bước sóng 361nm.
- Định tính acid hydrocloric kết hợp bằng thuốc thử bạc nitrat.

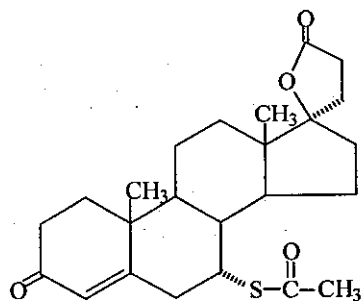
Công dụng:

Amilorid hydroclorid cũng như triamteren chủ yếu được dùng kết hợp với các thuốc lợi tiểu khác (như thuốc tác dụng trên quai Henle hoặc thiazid) để làm tăng sự đào thải ion natri và nước ra khỏi cơ thể. Các thuốc này cũng có thể dùng một mình để điều trị phù nhẹ do suy tim sung huyết hoặc xơ gan, hội chứng thận hư hoặc điều trị bệnh tăng huyết áp.

SPIRONOLACTON

Biệt dược: Aldacton; Novo - Spiroton.

Công thức:



C₂₄H₃₂O₄S

ptl: 416,57

Tên khoa học: γ-lacton của acid 7α-acetylthio-17β-hydroxy-3-oxo-pregn-4-en-21-carboxylic.

Tính chất:

Lý tính:

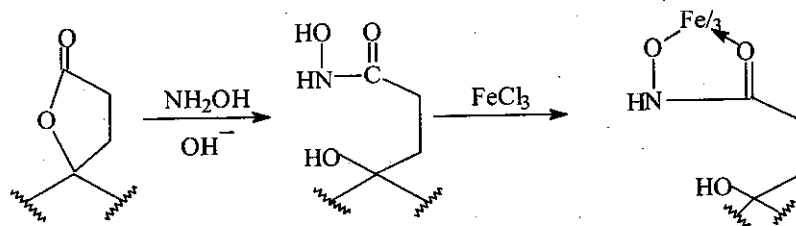
Bột kết tinh trắng hoặc trắng hơi vàng, mùi lợm giọng, vũng bên ngoài không khí. Chảy ở khoảng 198°C-207°C với sự phân huỷ.

Spironolacton thực tế không tan trong nước, dễ tan trong cloroform, tan trong ethanol.

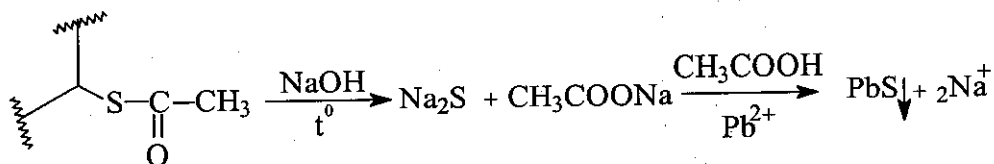
Hoá tính:

Hoá tính của spironolacton là hoá tính của khung steroid có oxy ở vị trí 3 và của vòng lacton. Ứng dụng trong định tính và định lượng.

- Tác dụng với acid sulfuric 50% tạo màu vàng và huỳnh quang màu vàng xanh. Đun nhẹ, màu chuyển sang đỏ thẫm và có khí H₂S bay ra làm đen giấy tẩm chì acetat.
- Định lượng bằng phương pháp đo phổ hấp thụ tử ngoại. Hoà tan chế phẩm trong methanol, đo độ hấp thụ ở 238 nm; giá trị A (1%, 1 cm) ở bước sóng này là 470.
- Tác dụng với natri hydroxyd và hydroxylamin tạo acid hydroxamic. Acid hoá, thêm dung dịch sắt (III) clorid tạo màu tím.



- Đun chế phẩm với dung dịch natri hydroxyd 10%, acid hoá bằng acid acetic, thêm dung dịch chì acetat, tạo tủa đen.



Công dụng:

Kết hợp với các thuốc lợi tiểu khác (như thuốc lợi tiểu tác dụng trên quai Henle hoặc loại thiazid) để điều trị phù và tăng huyết áp; dùng một mình để điều trị chứng tăng aldosteron nguyên phát (như u thượng thận). Có tài liệu cho rằng, spironolacton là thuốc lợi tiểu chọn lọc đối với bệnh nhân xơ gan. Ngoài ra, cũng có thể dùng một mình (với tác dụng lợi tiểu nhẹ) để điều trị phù cho những bệnh nhân suy tim sung huyết, xơ gan, hội chứng thận hư hoặc tăng huyết áp.

VITAMIN VÀ MỘT SỐ CHẤT DINH DƯỠNG

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, vai trò và tầm quan trọng của vitamin đối với sức khoẻ con người; tên gọi và cách phân loại các vitamin; tính chất chung của mỗi nhóm vitamin.
2. Trình bày được nguồn gốc, nguyên tắc điều chế, cấu tạo hoá học, các tính chất lý, hoá học và ứng dụng các tính chất đó trong pha chế, bảo quản và kiểm nghiệm các vitamin B₁, B₂; niacin, B₆; B₁₂; C; A; D; E; K; và các chất natri warfarin; glycin; glucose; calci gluconat; sắt (II) sulfat; natri clorid.

Thức ăn hàng ngày cung cấp khoảng 40 chất dinh dưỡng cho cơ thể, đó là các hydrat carbon, chất béo, protein; các acid amin, nguồn các acid béo không no cần thiết, các muối khoáng và các vitamin.

1. VITAMIN

Năm 1880, nhà bác học Nga N.I.Lunin bằng thực nghiệm trên chuột bạch đã chứng minh rằng, trong sữa, ngoài casein, chất béo, đường lactose và muối thì còn những chất khác vô cùng cần thiết cho sự hoạt động bình thường của chuột.

Năm 1897, Eijkman, một bác sĩ người Hà Lan phát hiện ra rằng, khi cho gà ăn gạo đã xay sát kỹ thì chúng bị bệnh viêm nhiều dây thần kinh. Để phòng và điều trị bệnh này thì phải dùng cám hoặc dịch chiết bằng nước từ cám thêm vào thức ăn cho gà. Eijkman cho rằng, bệnh beri-beri rất phổ biến trong thời gian đó ở Nhật Bản và các nước ăn gạo là hậu quả của việc ăn gạo xay sát quá kỹ.

Trong thời gian này, ngoài bệnh beri-beri thì các nhà khoa học cũng rất quan tâm đến bệnh scorbut. Biểu hiện của bệnh là mao mạch dễ vỡ và hay gây chảy máu ở lợi răng. Bác sĩ V.V.Pasutin, trên cơ sở nghiên cứu rút ra kết luận rằng, bệnh scorbut xuất hiện ở người là do cơ thể thiếu một chất hữu cơ nào đó mà không tự tổng hợp được.

Năm 1911-1912, nhà hoá học Ba Lan Casimir Funk đã phân lập được từ cám gạo một chất kết tinh, chất này có tác dụng điều trị được bệnh viêm nhiều dây thần kinh ở gà và bệnh beri-beri ở người. Do chất này có chứa nitơ, Funk đặt tên cho nó là vitamine, nghĩa là chất có chứa nitơ (amine) vô cùng cần thiết cho sự sống (vita- theo tiếng La Tinh là sự sống). Tên gọi này chẳng bao lâu được áp dụng đặt tên cho tất cả những hợp chất có trong thức ăn, vô cùng cần thiết cho sự sống tương tự như chất trên. Về sau, người ta phát hiện ra rằng, rất nhiều vitamine trong phân tử không chứa nitơ, song do tên gọi này đã được sử dụng rộng rãi nên vẫn được áp dụng, song bỏ chữ e cuối cùng.

Ngày nay, vitamin được định nghĩa như sau: Vitamin là những hợp chất hữu cơ, cơ thể người chỉ cần những lượng nhỏ, được cung cấp chủ yếu từ thức ăn để duy trì sức khoẻ. Định nghĩa này phân biệt vitamin với các nguyên tố vi lượng (là những chất vô cơ); với các acid amin cần thiết (cơ thể cần lượng lớn). Một số vitamin còn được cung cấp từ nguồn khác như vitamin D tạo thành do tia tử ngoại chiếu vào da chúng ta; vitamin PP, một phần do cơ thể tổng hợp từ tryptophan.

Về mặt sinh hoá, rất nhiều vitamin là những chất tiền thân trong việc tổng hợp các coenzym cần thiết cho các quá trình chuyển hoá ở người; vì vậy, các vitamin đóng vai trò rất quan trọng trong cơ thể.

Khi thiếu vitamin sẽ gây ra bệnh như bệnh beri-beri do thiếu vitamin B₁; bệnh quáng gà do thiếu vitamin A; bệnh còi xương do thiếu vitamin D; bệnh scorbut do thiếu vitamin C ...

Về cấu tạo hoá học và chức năng của các vitamin trong cơ thể rất khác nhau. Ngày nay, các vitamin được chia ra 2 nhóm: các vitamin tan trong nước và các vitamin tan trong dầu. Về tên gọi, lúc đầu các vitamin được đặt tên theo chữ cái của hệ La tinh (vitamin A, B, C, D, E); sau đó, do nhiều vitamin có những tính chất giống nhau nên người ta thêm các chữ số nhỏ sau chữ cái (vitamin B₁; B₂; B₃...). Ngoài tên đó ra, các vitamin còn được gọi theo cấu tạo hoá học hoặc tác dụng của chúng.

1.1. Các vitamin tan trong nước

Các vitamin tan trong nước gồm 8 vitamin phức hợp B: thiamin (B₁); riboflavin (B₂); niacin (PP); pyridoxin (B₆); acid folic (B₉); cobalamin (B₁₂); acid pantothenic (B₅); biotin (B₇) và vitamin C (acid ascorbic).

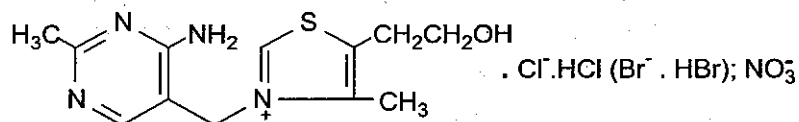
Đặc điểm chung của các vitamin nhóm này là cơ thể không dự trữ, lượng cung cấp dư sẽ bị đào thải chủ yếu qua nước tiểu.

THIAMIN

Tên khác: Vitamin B₁; Thiamine.

Biệt dược: Aneurine; Betaxin; Bewon; Biamine.

Công thức:



Tên khoa học: 3-[(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoli chlorid hydrochlorid (...)

Thiamin là thành viên được xác định đầu tiên của các vitamin phức hợp B.

Việc thiếu vitamin B₁ gây ra bệnh viêm đa dây thần kinh và còn được gọi là bệnh beri-beri, một bệnh rất phổ biến ở vùng đông châu Á vào thế kỷ 19 khi sử dụng máy xay xát gạo chạy bằng hơi nước. Năm 1897, Eijkman, một bác sĩ Hà Lan đang làm việc tại Java, nơi rất phổ biến bệnh beri-beri cho thấy rằng, gà ăn gạo xay xát quá kỹ (gạo trắng) thì bị bệnh viêm đa dây thần kinh tương tự như bệnh beri-beri ở người và bệnh này có thể điều trị khỏi bằng cách cho gà ăn thêm cám hoặc dịch chiết bằng nước từ cám. Ông ta còn chứng minh rằng, bệnh beri-beri cũng có thể điều trị khỏi bằng cám gạo.

Năm 1911, Funk đã phân lập được một dạng dịch chiết từ cám gạo một yếu tố có hoạt tính và cho rằng nó là một loại yếu tố mới trong thực phẩm, đặt tên là vitamine, sau đó rút gọn thành vitamin và cuối cùng gọi là vitamin B₁. Năm 1926, hợp chất này đã được phân lập dưới dạng kết tinh bởi Jansen và Donath và năm 1936, cấu trúc hoá học của nó đã được xác định bởi Williams. Hội đồng dược và hoá học chấp nhận tên gọi thiamin đối với chất kết tinh vitamin B₁.

Nguồn gốc và các phương pháp điều chế:

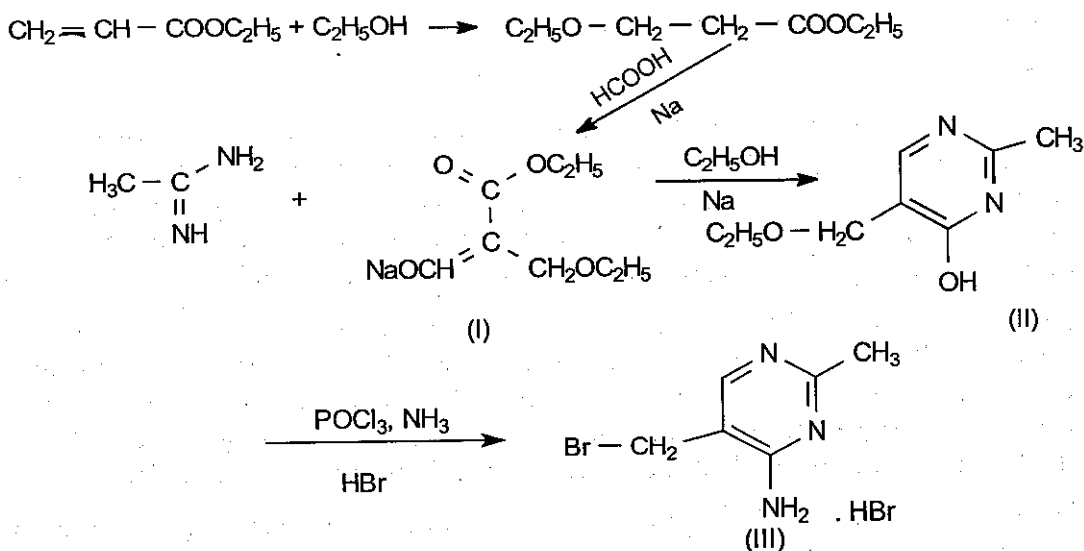
Thức ăn hàng ngày cung cấp đủ thiamin. Thiamin có trong thức ăn nguồn gốc thực vật cũng như động vật; nó có nhiều trong men bia, trong các hạt ngũ cốc, chủ yếu là ở cám và trong các hạt các cây họ đậu, trong khoai tây, cà chua, hoa quả, trong thịt, gan, trứng, sữa,...

Cấu trúc hoá học của thiamin gồm dẫn chất pyrimidin gắn với dẫn chất thiazol qua nhóm methylen.

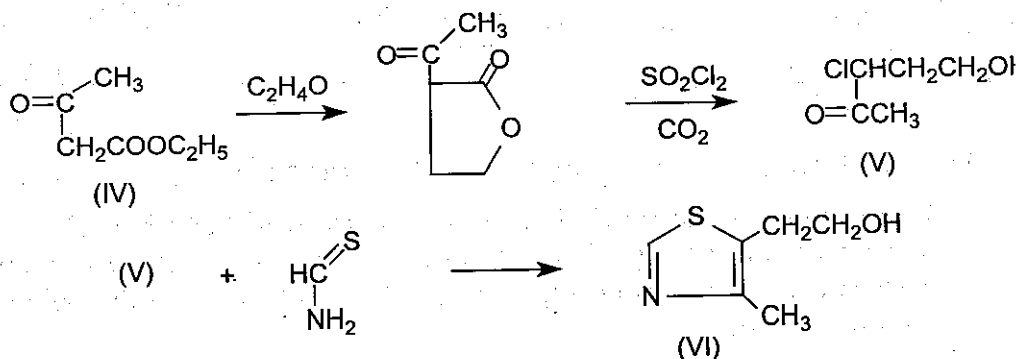
Quá trình điều chế gồm 3 phần:

Tổng hợp dẫn chất pyrimidin: Đun nóng ethyl acrylat (CH₂=CH-COOC₂H₅) với ethanol tạo ester của acid β-ethoxypropionic (C₂H₅OCH₂CH₂-COOC₂H₅), chất này đem ngưng tụ với acid formic khi có mặt của natri kim loại tạo thành ethyl natri formyl-β-ethoxypropionat (I). Cho (I) ngưng tụ với acetamidin tạo 2-

methyl-5-ethoxymethyl-5-hydroxypyrimidin (II). Cho (II) tác dụng với phospho oxyclorid thì nhóm OH ở vị trí 6 bị thay thế bằng Cl. Cho dẫn chất này tác dụng với amoniac thì Cl bị thay thế bằng NH₂, sau đó cho tác dụng với HBr tạo 2-methyl-5-bromomethyl-6-aminopyrimidin hydrobromid (III).



- Tổng hợp dẫn chất thiazol: Cho ethyl acetoacetat (IV) tác dụng với ethylen oxyd (C₂H₄O) và lacton acetylbutyryl tạo thành tác dụng với sulfurylclorid tạo cloroacetyl butyrolacton. Đun nóng hợp chất này với HCl để decarboxyl hoá sẽ tạo ra 3-cloro-5-hydroxy-2-pentanon (V). Cho (V) ngưng tụ với thioformamid tạo 4-methyl-5-hydroxyethyl thiazol (VI).



- Bằng phản ứng cộng hợp của (VI) và (III) trong môi trường butanol hoặc toluen tạo thiamin hydrobromid. Muốn chuyển sang dạng hydroclorid, cho dạng bromid tác dụng với bạc clorid vừa mới tạo thành.

Tính chất:

Lý tính:

Thiamin hydroclorid là những tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng, nhỏ; thường có mùi đặc trưng giống mùi men bia; vị đắng. Khi tiếp xúc

với không khí, chế phẩm khan nhanh chóng hút ẩm (tới khoảng 4% nước). Dung dịch trong nước acid với giấy quỳ (dung dịch 1% có pH từ 2,7 đến 3,4). Nóng chảy ở 248°C với sự phân huỷ. Thiamin hydroclorid dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol, không tan trong ether, benzen và cloroform.

Dạng hydrobromid là bột trắng ánh vàng.

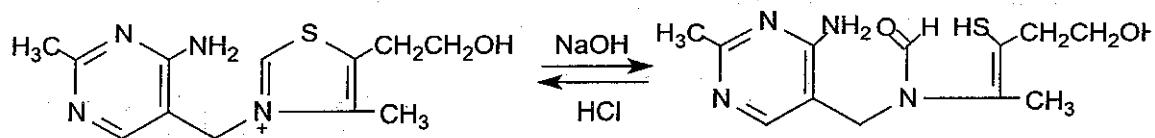
Hoá tính:

- Dẫn xuất pyrimidin: Do có 3 nitơ nên mang lại cho thiamin tính base. Tuy nhiên, 2 nitơ trong nhân pyrimidin có tính base rất yếu, nhóm amin thơm có tính base yếu. Vì vậy, chế phẩm dược dụng là thiamin monohydroclorid hoặc thiamin monohydrobromid, dung dịch của chúng trong nước acid với giấy quỳ; chúng dễ tan trong nước, vững bền hơn thiamin base.

Do có tính base nên thiamin tạo tủa với một số thuốc thử chung của alcaloid. Thiamin tạo tủa với dung dịch thuỷ ngân (II) clorid, với dung dịch iod, với acid picric, tanin, thuốc thử Mayer. Đặc biệt, với acid silicovolfamic, thiamin tạo tủa có thành phần xác định nên ngoài việc dùng thuốc thử này để định tính, còn dùng để định lượng thiamin bằng phương pháp cân.

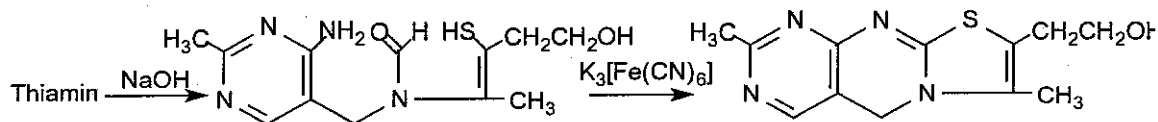
Do có tính base nên có thể định lượng thiamin bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan.

- Dẫn xuất thiazol: Vòng thiazol là một dị vòng thơm vững bền, song vòng thiazoli có nitơ bậc bốn nên kém vững bền, đặc biệt trong môi trường kiềm và trung tính. Trong các môi trường này, vòng bị thuỷ phân, mở vòng và lúc đó rất dễ bị oxy hoá thành các sản phẩm không có hoạt tính vitamin.

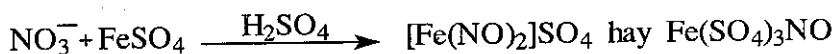


Quá trình thuỷ phân mở vòng là một quá trình thuận nghịch. Vì vậy:

- + Chế phẩm dược dụng là dạng muối hydroclorid hoặc hydrobromid, các dung dịch của chúng có tính acid nên vững bền. Các dung dịch trong nước của thiamin phải đựng trong lọ thuỷ tinh trung tính, pH của dung dịch phải acid..
- + Trong môi trường kiềm, tác dụng với kalifericyanid tạo thiocrom màu vàng và có huỳnh quang màu xanh da trời. Phản ứng này được dùng để định tính và định lượng thiamin bằng phương pháp đo huỳnh quang.



- Do chứa dị vòng thơm nên thiamin hấp thụ mạnh bức xạ vùng tử ngoại. Ứng dụng để định tính và định lượng thiamin bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ vùng tử ngoại.
- Muối kết hợp: Để phân biệt các muối thiamin, dùng các phản ứng đặc trưng của các anion. Dạng clorid và bromid, dùng phản ứng với cloramin trong sự có mặt của cloroform và dùng phản ứng với bạc nitrat. Để xác định ion nitrat, cho chế phẩm tác dụng với dung dịch sắt (II) sulfat đậm đặc, thêm acid sulfuric theo thành ống nghiệm thì mặt phân cách 2 lớp có màu nâu:



- Nhóm 2-hydroxyethyl: Nhóm này dễ ether hóa hoặc ester hoá tạo thiamin palmitat; thiamin stearat; thiamin phtalat.; song quan trọng nhất là thiamin pyro-phosphat (TPP); còn gọi là thiamin diphosphat hoặc cocarboxylase- coenzym của một số enzym vô cùng quan trọng trong việc chuyển hoá các hydrat carbon.

Công dụng:

Dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu thiamin. Thiếu thiamin có thể do trong thức ăn thiếu, do nhu cầu cao, do mất thiamin khỏi cơ thể như do thẩm tích máu ở người suy thận, do ăn các thực phẩm chứa nhiều chất kháng thiamin hoặc do các yếu tố trên kết hợp.

Khi thiếu thiamin nặng sẽ gây ra bệnh beri-beri, bệnh này ảnh hưởng tới hệ tim mạch, thần kinh, cơ và hệ thống tiêu hoá. Tùy ở cơ quan bị ảnh hưởng, người ta phân ra bệnh beri-beri khô, ướt, não.

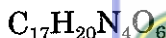
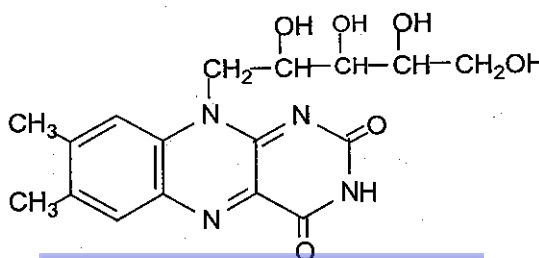
Dạng bào chế:

Cồn thuốc (0,25 mg/5 ml); viên nén (5; 10; 25; 50; 100; 250; 500 mg) và dạng dung dịch tiêm (100 mg/ml). Thận trọng khi tiêm tĩnh mạch vì có thể gây sốc phản vệ.

RIBOFLAVIN

Tên khác: Vitamin B₂; Lactoflavin.

Công thức:



ptl: 376,4



Tên khoa học: 7,8-dimethyl-10-[(2S,3S,4R)2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]-3H,10H-benzopteridin-2,4-dion.

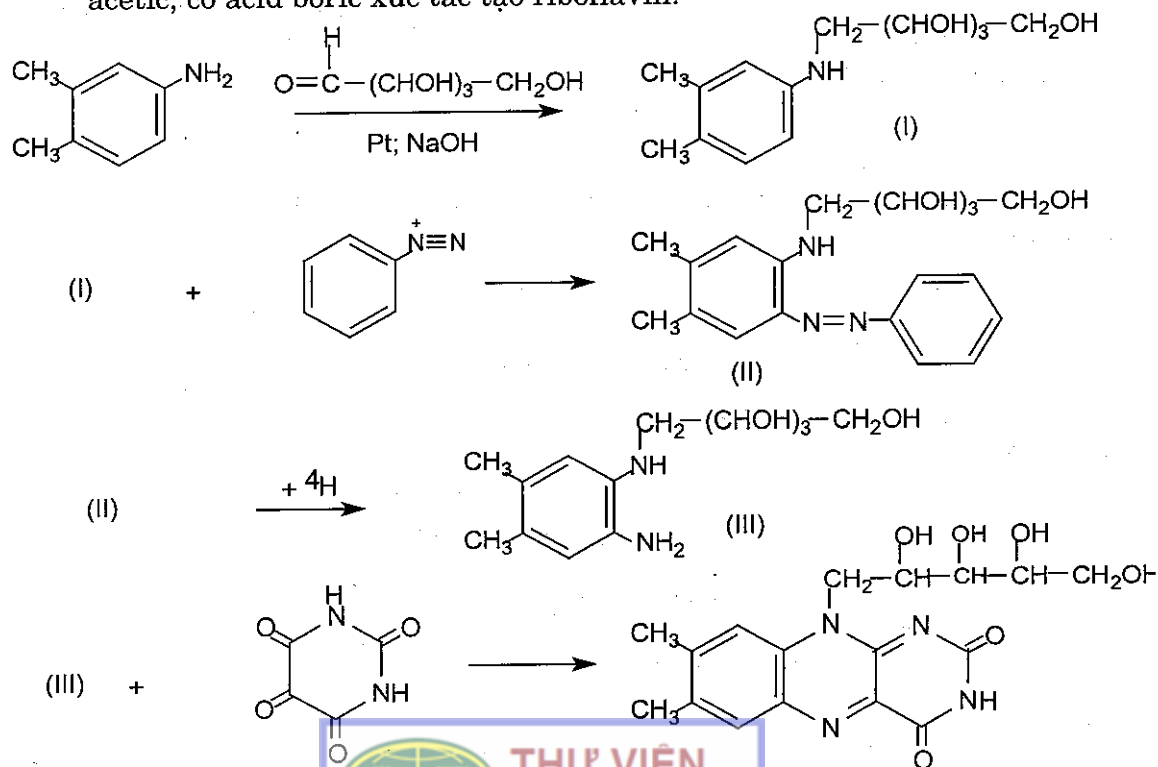
Từ năm 1879, rất nhiều hợp chất có màu vàng được phân lập từ các nguồn khác nhau và được gọi là các flavin, gắn thêm chữ nguồn gốc vào phía trước (như lactoflavin; ovoflavin; hepatoflavin...), về sau, người ta thấy rằng các hợp chất này có thành phần hoá học giống nhau. Trong thời gian đó, vitamin B hoà tan trong nước được tách ra thành yếu tố kháng beri-beri không bền vững với nhiệt độ (B_1) và yếu tố kích thích tăng trưởng bền với nhiệt độ (B_2). Năm 1932, Warburg và Christian đã mô tả enzym hô hấp màu vàng có trong men bia và năm 1933, phân sắc tố màu vàng này được xác định là vitamin B_2 . Sau khi tổng hợp được lactoflavin, nó có đầy đủ các hoạt tính sinh học thì người ta thấy rằng, các flavin trên chỉ là một chất và đặt tên chung là riboflavin do trong phân tử chứa đường ribose.

Nguồn gốc và các phương pháp điều chế:

Riboflavin có nhiều trong sữa, trứng, pho mát, rau xanh, thịt (đặc biệt là gan và thận), ngũ cốc, bánh mì, men bia. Rất nhiều loại vi sinh vật có khả năng sinh tổng hợp riboflavin, trong đó có vi khuẩn sống ở đường ruột của người.

Để điều chế, ngày nay có 2 phương pháp chính:

- Phương pháp tổng hợp hoá học: Ngưng tụ 3,4-dimethylanilin với D-ribose rồi đem khử hoá tạo N-(3,4-dimethyl phenyl)-D-ribamin (I). Cho (I) tác dụng với anilin đã diazo hoá thì được (II). Khử hoá (II) được N-(2-amino-4,5-dimethyl phenyl)-D-ribamin (III). Ngưng tụ (III) với aloxan trong acid acetic, có acid boric xúc tác tạo riboflavin.



- Phương pháp vi sinh tổng hợp: Thường dùng 2 loại Ascomycet: *Deremothecium ashbyi* và *Asbya gossypii* để lên men. Quá trình lên men tiến hành khoảng 7 ngày trong môi trường có muối amoni của các acid hữu cơ và glucid; sau đó phân lập và tinh chế riboflavin.

Tính chất:

Lý tính:

Riboflavin là bột kết tinh màu vàng hoặc vàng cam, hơi có mùi; nóng chảy ở khoảng 280°C. Dung dịch bão hoà trong nước của riboflavin trung tính với giấy quỳ. Riboflavin rất khó tan trong nước, ethanol; không tan trong ether, cloroform, benzen. Để làm tăng độ tan của riboflavin trong nước, thêm một số chất như urê, methyl acetamid, các muối kim loại kiềm của acid hydroxybenzoic.

Hoá tính:

Hoá tính của riboflavin là hoá tính của đường ribose và của nhân benzopteridin-2,4-dion.

- Đường ribose: Có thể ether hoá hoặc ester hoá.

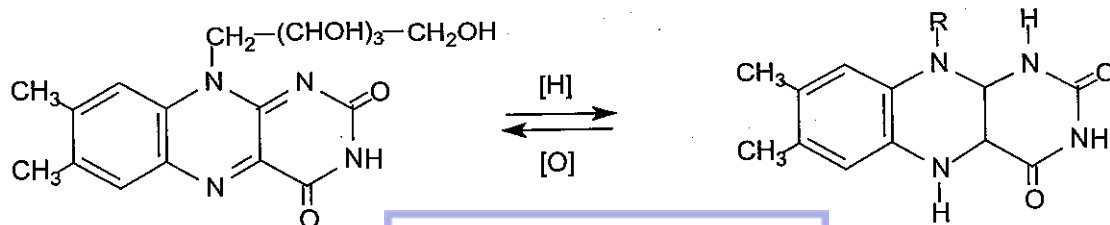
- + Tác dụng với acid sulfuric tạo màu đỏ; ứng dụng để định tính.
- + Tác dụng với các acid đa chức (acid phosphoric; acid phtalic; acid tartric...) tạo ester và dạng muối kim loại kiềm của các ester đó dễ tan trong nước. Ứng dụng để điều chế dẫn chất riboflavin dễ tan trong nước (riboflavin natri phosphat).
- + Do có 3 nguyên tử carbon bất đối nên riboflavin có các đồng phân quang học. Ứng dụng để định tính và thử tinh khiết riboflavin. $(\alpha)_{D}^{20} = -110$ đến -130° (dung dịch 0,5% trong NaOH 0,05N).

- Nhân benzopteridin-2,4-dion:

- + Hệ dây nối đôi luân phiên:

Do có hệ dây nối đôi luân phiên tương đối dài nên riboflavin hấp thụ mạnh bức xạ vùng tử ngoại và cả bức xạ vùng trông thấy; riboflavin có màu (màu vàng) và có các cực đại hấp thụ ở 445; 372; 269 và 225 nm. Ứng dụng định tính và định lượng riboflavin.

Dễ bị khử hoá thành leucoflavin không màu. Đây là phản ứng thuận nghịch. Phản ứng này dùng để định tính và giải thích vai trò của riboflavin trong cơ thể là tham gia xúc tác các phản ứng oxy hoá khử.



+ Nhóm chức amid:

- . Nhóm chức này dễ bị thủy phân trong môi trường kiềm hoặc acid khi đun nóng. Vì vậy, dung dịch riboflavin phải đựng trong thủy tinh trung tính, pH dung dịch trung tính.
- . Riboflavin tan trong các dung dịch kiềm do tạo muối; tạo muối kết tủa hoặc có màu với ion kim loại nặng hoặc kim loại màu.
- Riboflavin rất dễ mất hoạt tính khi tiếp xúc với ánh sáng. Dưới tác dụng của ánh sáng, trong môi trường kiềm, riboflavin biến thành lumiflavin, chất này tan trong cloroform; nếu trong môi trường acid hoặc trung tính thì nó biến thành lumicrom, chất này vẫn có màu vàng, song không có huỳnh quang. Vì vậy, phải bảo quản riboflavin trong thủy tinh màu vàng, để chỗ tránh ánh sáng.

Các dung dịch riboflavin có huỳnh quang màu vàng xanh đặc trưng và ở pH acid nó hấp thụ cực đại ở 565 nm. Tính chất này được ứng dụng để định tính và định lượng riboflavin bằng phương pháp đo huỳnh quang.

Công dụng:

Khi vào trong cơ thể, riboflavin bị phosphoryl hoá thành các coenzym của các enzym flavoprotein, chúng tham gia xúc tác các quá trình oxy hoá chuyển hoá các hydrat carbon, các acid amin như FMN (flavin mononucleotid hoặc riboflavin phosphat) và FAD (flavin adenin dinucleotid).

Riboflavin rất cần thiết cho việc hoạt hoá pyridoxin, biến tryptophan thành niacin và duy trì sự nguyên vẹn của hồng cầu.

Chỉ định dùng riboflavin để phòng và điều trị bệnh thiếu riboflavin. Triệu chứng đầu tiên khi thiếu riboflavin là đau họng, viêm các góc miệng; sau đó là viêm lưỡi, khô nứt môi (môi bong đỏ), viêm da tiết bã nhờn ở mặt, viêm da toàn thân và chân tay, sau đó là bị thiếu máu và bệnh thần kinh. Ở một số trường hợp thì nổi bật là gây đục thể thủy tinh.

Ngoài ra, riboflavin còn được dùng để điều trị bệnh thiếu máu hồng cầu nhỏ (microcytic anemia) do to lách và thiếu glutathion reductase, để phòng bệnh đau nửa đầu.

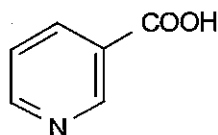
Dạng bào chế:

Viên nén 5; 10; 25; 50; 60 và 150 mg. Dung dịch tiêm 0,1%, đóng ống 1 ml; 5 ml. Dung dịch thuốc nhỏ mắt 0,1%; 0,01%.

NIACIN

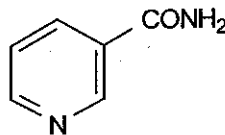
Tên khác: Vitamin B₃; Acid nicotinic và nicotinamid; Vitamin PP.

Công thức:



Acid nicotinic

C₆H₅NO₂ ptl: 123,1;



Nicotinamid

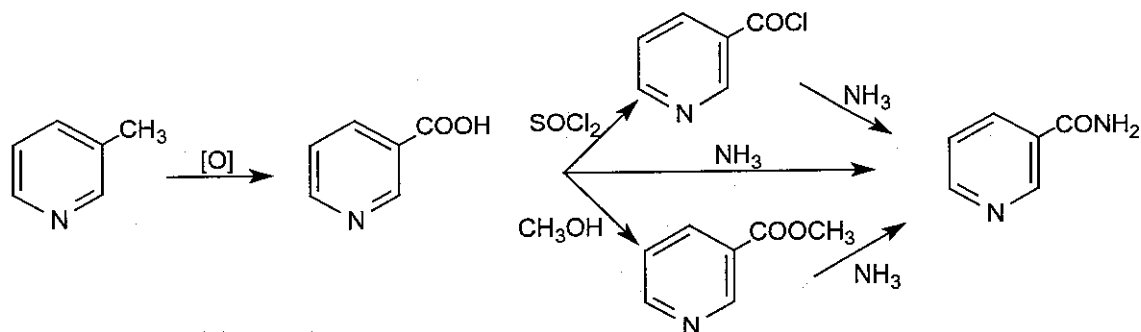
C₆H₆N₂O ptl:122,1

Tên khoa học: Acid 3-pyridin carboxylic; pyridin-3-carboxamid.

Nguồn gốc và các phương pháp điều chế:

Niacin là tên gọi chung để chỉ acid nicotinic và nicotinamid. Acid nicotinic có nhiều trong thức ăn như thịt, cá, gan, ngũ cốc, đậu... dưới dạng tự do hoặc kết hợp. Nicotinamid có trong thức ăn nguồn gốc động vật. Tryptophan, một acid amin khi ăn vào cũng biến thành acid nicotinic.

Về điều chế, có nhiều phương pháp. Đối với acid nicotinic, oxy hoá nicotin bằng acid nitric hoặc kalipermanganat; oxy hoá quinolin hoặc bằng cách tổng hợp từ pyridin. Còn nicotinamid được điều chế từ acid nicotinic. Cho acid nicotinic tác dụng với thionyl clorid, sau đó cho tác dụng với amoniac, hoặc cho khí amoniac tác dụng với acid nicotinic, hoặc ester hoá acid nicotinic bằng methanol rồi cho tác dụng với amoniac:



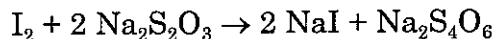
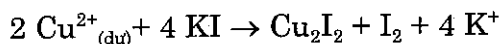
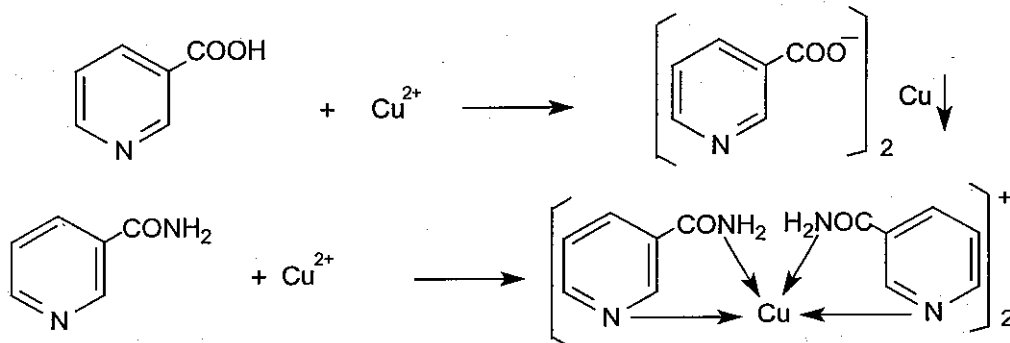
Tính chất:

Lý tính:

Acid nicotinic là bột kết tinh trắng, tan trong nước sôi và trong ethanol sôi; hơi tan trong nước; thực tế không tan trong ether; dễ tan trong các dung dịch hydroxyd và carbonat kim loại kiềm. Nicotinamid là bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, dễ tan trong nước và ethanol.

Hoá tính:

- Đây là dẫn chất của acid pyridin carboxylic:
 - + Hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại.
 - + Đun nóng với Na_2CO_3 giải phóng pyridin có mùi đặc trưng.
 - + Tác dụng với cyanogen bromid và amin thơm tạo phẩm màu polymethin, chất này hấp thụ cực đại ở 436 nm. Ứng dụng để định tính và định lượng cả hai chất.
- Một chất là acid, chất kia là amid nên:
 - + Acid nicotinic bền vững với nhiệt độ trong môi trường acid cũng như môi trường kiềm; nicotinamid, trong các môi trường này bị thủy phân thành acid tự do hoặc muối của acid và amoniac. Dựa vào tính chất này, định lượng nicotinamid bằng cách định lượng amoniac giải phóng.
 - + Định lượng acid nicotinic bằng phương pháp đo kiềm, chỉ thị phenolphthalein; định lượng nicotinamid bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan.
 - + Tác dụng với dung dịch đồng acetat, acid nicotinic tạo tủa màu xanh; nicotina-mid tạo muối phức màu xanh. Ứng dụng để phân biệt hai chất và để định lượng acid nicotinic bằng phương pháp đo iod:



Ngoài ra, cả hai chất có thể định lượng bằng phương pháp vi sinh (dùng *Lactobacillus arabinosus*).

Công dụng:

Trong cơ thể, acid nicotinic và nicotinamid biến thành NAD và NADP (nicotinamid adenin dinucleotid và nicotinamid adenin dinucleotid phosphat); hai hợp chất này là các coenzym rất cần thiết cho sự hô hấp của tế bào; sự chuyển hoá lipid, các acid amin, protein và purin. Riêng acid nicotinic còn có tác dụng làm hạ cholesterol và triglycerid trong máu; có tác dụng giãn mạch ngoại vi trực tiếp.

Chỉ định dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu niacin - bệnh Pellagra.

Các dấu hiệu và triệu chứng chủ yếu của bệnh Pellagra là viêm da, ỉa chảy, mất trí.

Acid nicotinic còn được dùng điều trị bệnh tăng lipid máu - nguy cơ gây bệnh động mạch vành.

Dạng bào chế:

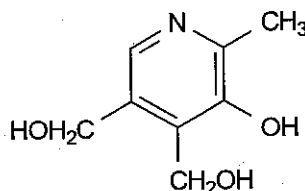
Viên nang 125; 250; 300; 400; 500 mg. Dung dịch uống 50 mg/5ml. Viên nén: 25 ;50 ;100; 125; 250; 400; 500 mg. Dung dịch tiêm 100 mg trong mỗi ml.

PYRIDOXIN

Tên khác: Vitamin B₆.

Biệt dược: Beesix; Nestrex; Rodex; Vitabee 6.

Công thức:



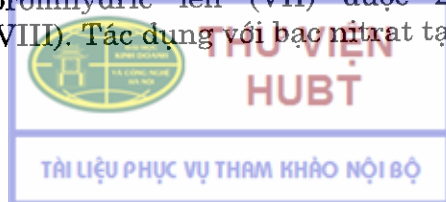
Tên khoa học: (5-hydroxy-6-methylpyridin-3,4-diol) dimethanol hydrochlorid.

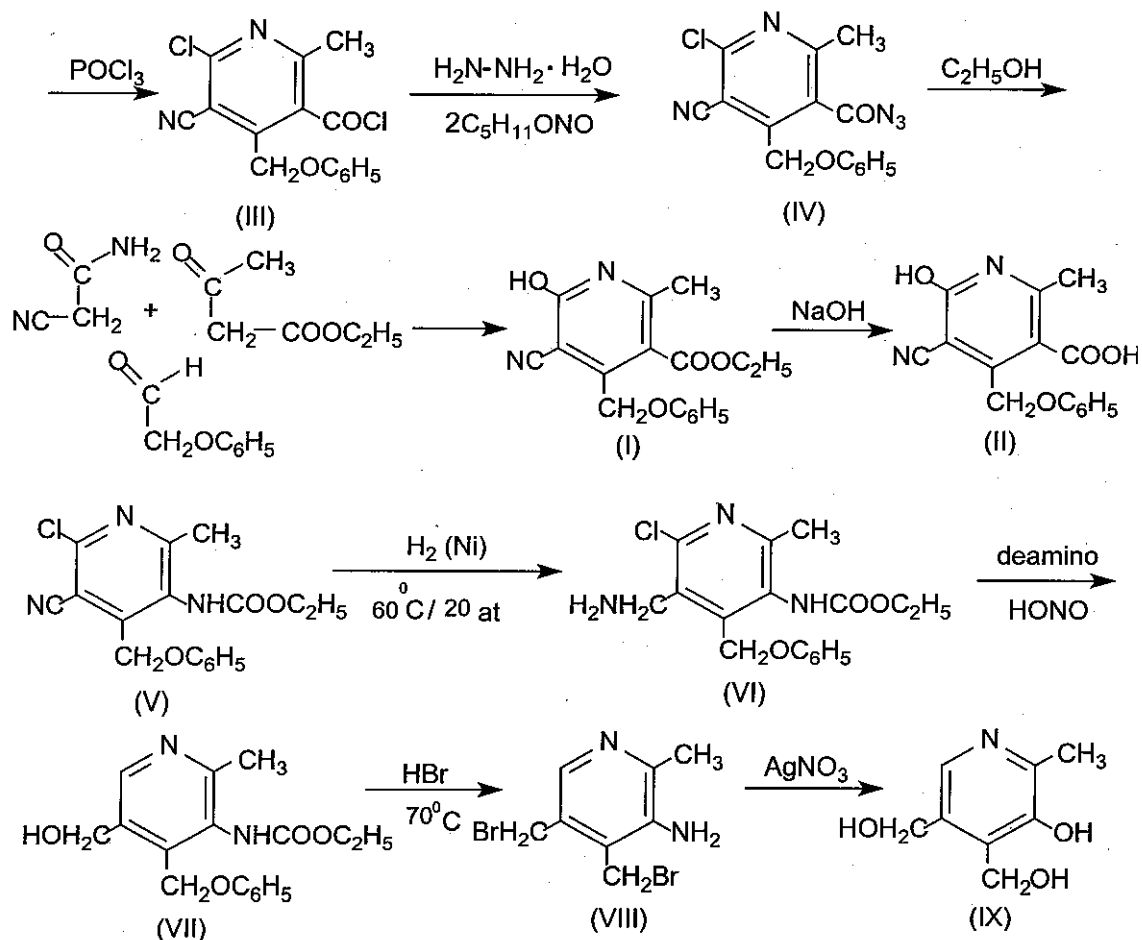
Năm 1926, bằng thực nghiệm đã tạo ra bệnh viêm da ở chuột khi cho chuột ăn không có vitamin B₂. Tuy nhiên, năm 1936, Gyorgy đã phát hiện ra một chất cũng tan trong nước, song khác với vitamin B₂ và đặt tên là vitamin B₆. Cấu trúc hoá học của nó được xác định vào năm 1939. Trong tự nhiên có ba hợp chất có cấu trúc hoá học gần giống nhau, song lại có tác dụng sinh học giống như hợp chất do Gyorgy phát hiện nên được gọi chung là vitamin B₆. Hội đồng Dược và Hoá học dùng chữ pyridoxin đặt tên chung cho các hợp chất này.

Nguồn gốc và các phương pháp điều chế:

Trong thức ăn có nhiều pyridoxin như thịt, gan, lúa mì, ngũ cốc, đậu và các loại rau. Trong quá trình đun nấu, pyridoxin bị phá huỷ. Pyridoxin rất dễ bị phân huỷ bởi tia tử ngoại, sự oxy hoá.

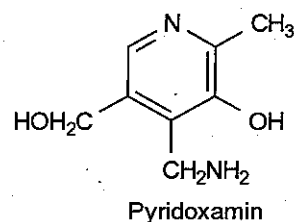
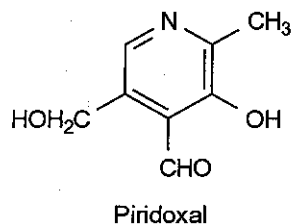
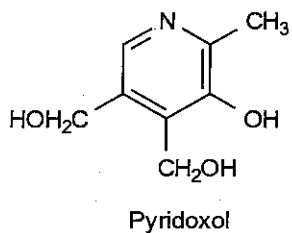
Để điều chế, đi từ nguyên liệu là cyanacetamid, phenoxyacetaldehyd và acetoacetat ethyl. Cho các hợp chất này tác dụng với nhau tạo 2-methyl-3-carboxy-4-phenoxy-5-cyano-6-hydroxypyridin (I). Xà phòng hoá nhóm carboxylat ở vị trí 3 của (I) được (II). Cho (II) tác dụng với phospho oxychlorid được (III). Tác dụng với amylnitrit và hydrazin hydrat được azid của acid (IV). Bằng chuyển vị anion được dẫn xuất carbamid acid (V). Hydrogen hoá, clo ở vị trí 6 mất, nhóm cyanid bị khử thành nhóm aminomethyl tạo (VI). Deamino hoá với sự có mặt của acid nitric thì nhóm amino biến thành nhóm hydroxy (VII). Tác dụng của acid bromhydric lên (VII) được 2-methyl-3-amino-4,5-bis(bromomethyl) pyridin (VIII). Tác dụng với bạc nitrat tạo pyridoxol (IX).





Cấu trúc hoá học và tính chất:

Cấu trúc hoá học của 3 chất có tên chung là vitamin B₆ như sau:



Lý tính:

Pyridoxin base là những tinh thể không màu, chảy ở 160°C; tan được trong nước. Pyridoxin hydroclorid là những tinh thể không màu hoặc bột kết tinh màu trắng; vững bền trong không khí. Dung dịch trong nước acid với giấy quỳ, có pH khoảng 3. Nóng chảy khoảng 202-206°C với sự phân huỷ. Pyridoxin hydroclorid dễ tan trong nước (1/5), tan trong ethanol (1/115); không tan trong cloroform, ether.

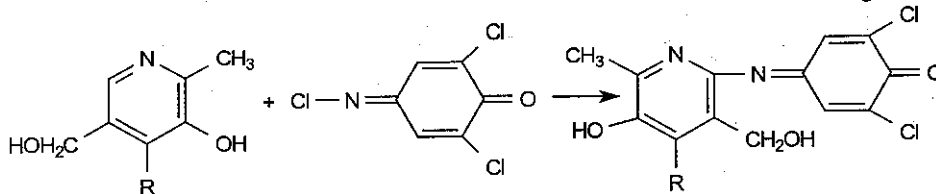
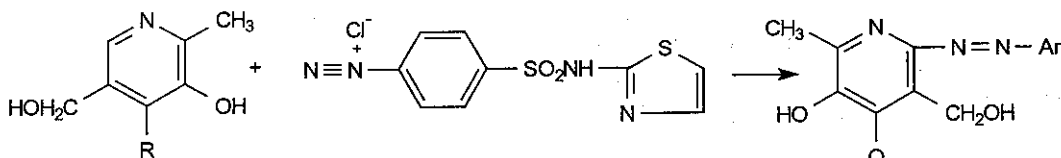
Hoá tính:

- Nhóm pyridin:

- + Tính base: Tác dụng với acid tạo muối. Chế phẩm được dùng là pyridoxin hydroclorid dễ tan trong nước; tạo muối kết tủa với acid silicovolframic, acid phosphovolframic. Định lượng bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan.
- + Hấp thụ mạnh bức xạ vùng tử ngoại. Dung dịch chế phẩm 0,001% trong acid hydrocloric 0,1M, ở vùng sóng từ 250 nm đến 350 nm có một cực đại hấp thụ ở 288 nm đến 296 nm với độ hấp thụ riêng từ 425 đến 445.

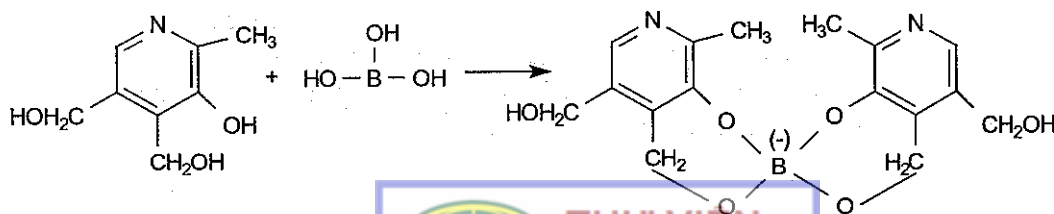
- Nhóm hydroxyphenol:

- + Tính acid: Tan trong các dung dịch kiềm; tác dụng với Fe^{3+} tạo màu đỏ.
- + Tính khử: Vitamin B₆ dễ bị oxy hoá. Tác nhân xúc tác sự oxy hoá là tia tử ngoại. Phải bảo quản các chế phẩm vitamin B₆ trong thủy tinh màu vàng, để chỗ tránh ánh sáng.
- + Dễ tham gia phản ứng thế vào vị trí số 6. Tác dụng với các muối diazoni tạo phẩm màu azo. Tác dụng với 2,6-dicloroquinon clorimid tạo phẩm màu indophenol.



Ứng dụng các tính chất trên để định tính và định lượng vitamin B₆.

- Nhóm methanol ở vị trí 5: Khi vào trong cơ thể, nhóm methanol này bị ester hoá bởi acid phosphoric thành pyridoxal phosphat - một coenzym có trong thành phần của nhiều enzym xúc tác các quá trình chuyển hoá các acid amin, các hydrat carbon, chất béo.
- Pyridoxol, pyridoxal và pyridoxamin khác nhau ở nhóm thế vị trí số 4: Dùng phản ứng với acid boric để phân biệt các chất này. Pyridoxol, do có nhóm hydroxymethyl ở vị trí 4 nên tạo phức chất bền vững với acid boric; hai dạng còn lại không tạo phức này. Tuy nhiên, phức này không có màu nên không nhận biết được. Để xác định có tạo phức hay không, sau phản ứng, thêm thuốc thử 2,6-dicloroquinon clorimid, nếu tạo phức, phản ứng không xảy ra (dung dịch không có màu).



Công dụng:

- Pyridoxin được dùng để đề phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin B₆. Biểu hiện của thiếu B₆ là tổn thương ở mắt, mũi, miệng kèm theo viêm lưỡi, viêm miệng; gây co giật; sưng, đỏ khớp cổ tay; thiếu máu.
- Vitamin B₆ được dùng để phòng viêm dây thần kinh ngoại vi do dùng isoniazid; dùng điều trị co giật và nhiễm acid do dùng quá liều isoniazid; làm thuốc giải độc trong ngộ độc cycloserin.

Dạng bào chế:

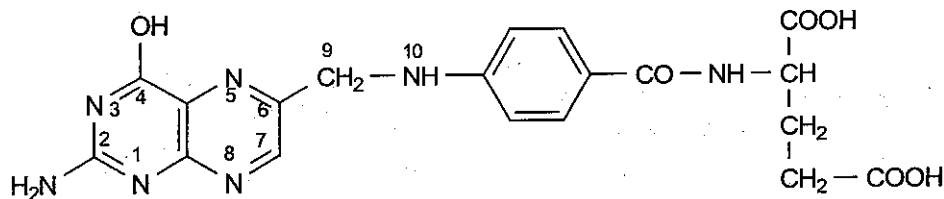
Viên nang giải phóng kéo dài 150 mg; viên nén 10; 25; 50; 100; 200; 250; 500 mg; viên nén giải phóng kéo dài 100; 200; 500 mg. Thuốc tiêm 100 mg/ml.

ACID FOLIC

Tên khác: Vitamin B₉,

Biệt dược: Apo-folic; Folvite; Novo-Folacid.

Công thức:



C₁₉H₁₉N₇O₆

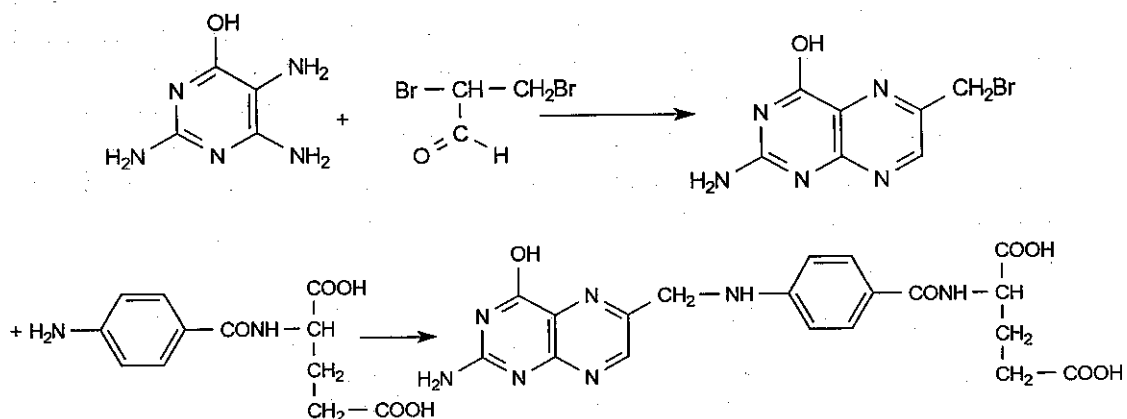
ptl: 441,4

Tên khoa học: Acid 2-[[4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl)methyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioic

Nguồn gốc và các phương pháp điều chế:

Vào đầu 1940, R.J. Williams và cộng sự dùng chữ "acid folic" đặt tên cho một vitamin có trong lá spinach, từ tiếng Latin "folium" là lá. Trước đó, chất này còn được gọi là vitamin M; vitamin B₉; yếu tố Wills. Trong tự nhiên, acid folic có trong gan, men bia, tuỷ xương, đậu tương, cá, nấm, sữa, cà chua, trong các loại rau (dền, xà lách, xúp lơ)... Ngày nay, acid folic được điều chế bằng phương pháp tổng hợp hoá học:

Hoà tan 2,3-dibromopropionaldehyd trong hỗn hợp dung môi nước và ethanol hoặc dioxan. Cho vào dung dịch này 2,4,5-triamino-6-hydroxypyrimidin và acid para aminobenzoylglutamic (với số lượng phân tử gam bằng nhau). Duy trì pH khoảng 4 bằng cách thêm kiềm trong suốt quá trình phản ứng.



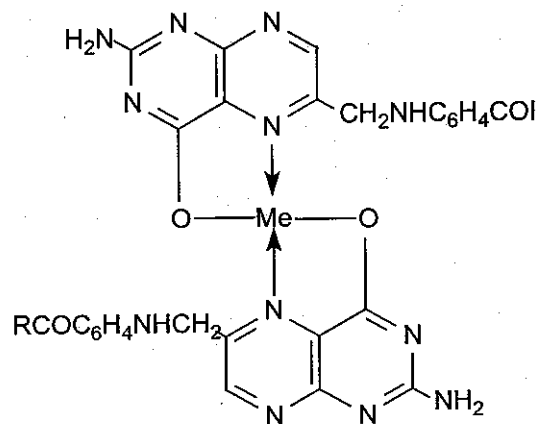
Tính chất:

Lý tính:

Bột màu vàng da cam hoặc màu vàng, ít tan trong nước (1 mg tan trong 100 ml nước) không tan trong các dung môi hữu cơ nói chung, dễ tan trong các dung dịch hydroxyd và carbonat kim loại kiềm; trong acid hydrocloric hoặc acid sulfuric loãng làm cho dung dịch có màu vàng.

Hóa tính:

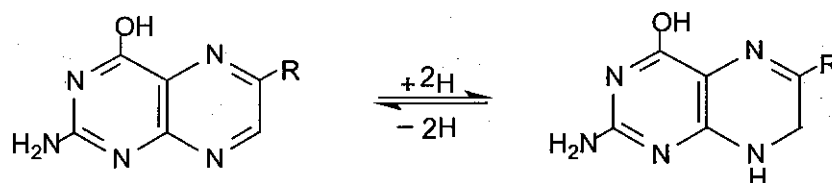
- Acid folic có tính lưỡng tính. Tính acid do nhóm carboxylic và nhóm -OH phenol mang lại. Vì vậy, khi tác dụng với kiềm hoặc carbonat kim loại kiềm tạo muối kiềm dễ tan trong nước; tác dụng với ion kim loại tạo muối mới. Tính base do các nguyên tử nitơ mang lại; song nó có tính base yếu. Vì vậy, khi tác dụng với các ion kim loại, acid folic tạo muối phức. Ví dụ, tác dụng với ion đồng tạo phức màu xanh; tác dụng với ion sắt tạo phức màu đỏ; tác dụng với ion cobalt tạo phức màu vàng thẫm. Công thức cấu tạo chung của các muối phức đó như hình vẽ:



Acid folic dễ bị phân huỷ dưới tác dụng của ánh sáng, tia tử ngoại, chất oxy hoá, chất khử, acid, kiềm và khi đun nóng. Vì vậy, phải bảo quản acid folic trong thủy tinh màu vàng, tránh ánh sáng, dung dịch phải trung tính, đựng trong thủy tinh trung tính. Sản phẩm phân huỷ là acid pteridin carboxylic, chất này có huỳnh quang màu xanh da trời dưới đèn tử ngoại. Dựa vào tính chất này để định tính và định lượng acid folic bằng phương pháp đo huỳnh quang.

Dung dịch trong nước kém bền trong môi trường pH dưới 6, song cao gan có tác dụng ổn định cả ở pH thấp hơn pH này. Ion sắt không ảnh hưởng đến độ ổn định của dung dịch acid folic. Các vitamin hoà tan trong nước có tác dụng phân huỷ acid folic theo thứ tự sau: Riboflavin, thiamin hydroclorid, acid ascorbic, niacinamid, acid pantothenic và pyridoxin.

- Acid folic dễ bị khử thành acid dihydrofolic không màu; đây là phản ứng thuận nghịch. Có thể dùng phản ứng này để định tính acid folic.



Để định lượng acid folic, ngoài các phương pháp sinh học, phương pháp vi sinh, có 2 phương pháp hoá lý được dùng là phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại dựa vào sự có mặt của nhân pteridin; phương pháp tạo phẩm màu azoic dựa vào acid para-aminobenzoic.

Trong thực phẩm, khi đun nấu, acid folic dễ bị phân huỷ nhất so với các vitamin tan trong nước khác. Dưới tác dụng của pteroyl- γ -glutamyl carboxypeptidase có ở màng niêm mạc ruột, pteroylpolyglutamat có trong thực phẩm ăn vào bị thuỷ phân thành monoglutamat và được hấp thu ở hồng tràng và phân trên của tá tràng vào máu.

Công dụng:

Vào trong cơ thể, acid folic bị khử ở các vị trí 5, 6, 7, 8 bởi hệ enzym reductase tạo acid tetrahydrofolic và tham gia vào nhiều phản ứng quan trọng như biến homocystein thành methionin; tổng hợp glycin từ serin; tổng hợp purin; chuyển hoá histidin và tạo hồng cầu bình thường.

Chỉ định: Dùng acid folic để phòng và điều trị bệnh thiếu acid folic. Biểu hiện của thiếu acid folic là bệnh thiếu máu nguyên đại hồng cầu.

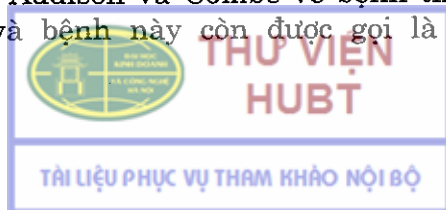
Dạng bào chế:

Viên nén 0,1; 0,4; 0,8; 1; 5 mg. Dung dịch tiêm (tiêm bắp, tĩnh mạch, sâu dưới da) loại 5 mg/ml; 10 mg/ml.

COBALAMIN

Nguồn gốc và các phương pháp điều chế:

Lịch sử khám phá ra vitamin B₁₂ và acid folic là một câu chuyện ly kỳ và hai giải thưởng Nobel đã được trao tặng trong lĩnh vực này. Đầu tiên là công trình nghiên cứu của Addison và Combe về bệnh thiếu máu nguyên đại hồng cầu vào năm 1824 và bệnh này còn được gọi là bệnh thiếu máu ác tính



Addisonian. Combe cho rằng, bệnh này có liên quan đến chế độ ăn uống. Năm 1860, Austin Flint cho rằng, bệnh thiếu máu ác tính này có liên quan đến bệnh teo dạ dày nặng. Năm 1925, Whipple nghiên cứu và cho thấy, trong gan có một chất có khả năng tạo máu đối với chó thiếu sắt. Minot cùng Murphy đã chứng minh bằng thực nghiệm, bệnh thiếu máu ác tính có thể điều trị được bằng cách ăn gan và họ đã nhận giải Nobel. Trong vòng vài năm, Castle đã xác định được sự cần thiết của cả yếu tố nội, một chất do các tế bào niêm mạc thành dạ dày tiết ra và yếu tố ngoại, một chất giống như vitamin có ở gan liên quan đến bệnh thiếu máu ác tính. Tuy nhiên, phải gần 20 năm sau, người ta mới phân lập được vitamin B₁₂ kết tinh từ gan (1948) và Dorothy cùng Hodgkin đã chứng minh cấu trúc tinh thể của nó bằng nhiễu xạ tia X và nhận giải thưởng Nobel. Còn yếu tố ngoại, Will và cộng sự đã xác định được đó không phải chỉ là vitamin B₁₂ mà còn là acid folic.

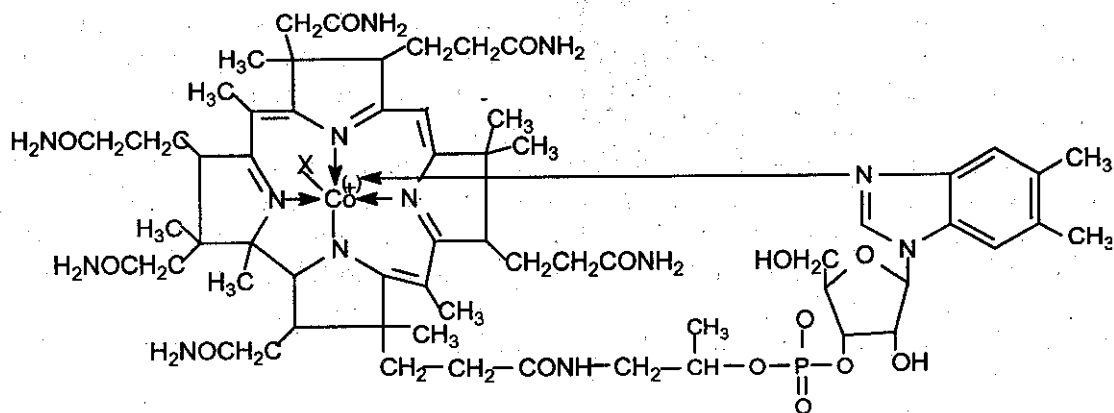
Trong tự nhiên, vitamin B₁₂ có trong thịt, trứng, sản phẩm bơ sữa, trong gan và rất nhiều loại vi sinh vật tự tổng hợp vitamin B₁₂, kể cả vi khuẩn sống trong lòng ruột động vật và người. Vì vậy, trong thức ăn nguồn gốc thực vật nói chung không có vitamin B₁₂, chỉ có các sản phẩm lên men như các sản phẩm đậu tương lên men, các thực vật có chứa các vi sinh vật như các cây họ đậu, trong rong, tảo mới có vitamin B₁₂.

Về điều chế, ngày nay vitamin B₁₂ được điều chế bằng phương pháp lên men. Trong môi trường nuôi cấy *S. griseus*, thêm các chất tiền thân như muối cobalt, muối phosphat, kali cyanid; 5,6-dimethylbenzimidazol; 1,2-dimethyl-4,5-diaminobenzen... để hướng quá trình sinh tổng hợp ra vitamin B₁₂. Kết tủa vitamin B₁₂ từ dung dịch nước bằng cách bão hoà bằng amoni sulphat và 1-butanol. Tinh chế bằng sắc ký, chất hấp phụ là bentonit hoặc nhôm silicat. Tách các dải màu đỏ bằng phương pháp cơ học và rửa giải bằng nước. Thêm acetone vào dung dịch nước đậm đặc thì vitamin B₁₂ kết tinh. Có thể tinh chế lại từ dung dịch acetone trong nước.

Cấu trúc hoá học:

Cấu trúc hoá học của vitamin B₁₂ gồm 2 phần: Phần cobamid gồm 4 nhân pyrol đã hydrogen hoá, giữa các nhân là nguyên tử cobalt hoá trị 3; các nhân này đã bị thế bởi nhóm methyl, acetamid và propionamid. Phần nucleotid gồm 5,6-dimethylbenzimidazol đã ester hoá bởi acid phosphoric và 2 phần này nối với nhau qua cầu isopropanol.

Nguyên tử cobalt liên kết cộng hoá trị với 1 nitơ của một nhân pyrol, liên kết phối trí với 3 nitơ của 3 nhân pyrol còn lại và nitơ trong nhân benzimidazol; liên kết ion với acid phosphoric. Hoá trị cuối cùng của cobalt liên kết với các nhóm chức khác nhau tạo ra các vitamin B₁₂ khác nhau. Hai chế phẩm vững bền khi bảo quản và là chế phẩm được dùng là cyanocobalamin (X = - CN); hydroxocobalamin (X = - OH) và mecobalamin (X = - CH₃).



Tính chất:

Vitamin B₁₂ là những tinh thể màu đỏ tối hoặc bột kết tinh hay bột vô định hình. Dạng khan, vitamin B₁₂ rất dễ hút ẩm và có thể hấp phụ đến 12% nước.

Vitamin B₁₂ tan được trong nước, ethanol; không tan trong cloroform và ether.

Do có hệ dây nối đôi luân phiên tương đối dài nên vitamin B₁₂ hấp thụ mạnh bức xạ vùng tử ngoại và cả bức xạ vùng trông thấy, vitamin B₁₂ có màu. Ứng dụng tính chất này để định tính và định lượng vitamin B₁₂. Dung dịch trong nước, cyanocobalamin hấp thụ cực đại ở 278, 361 và 547-559 nm; trong khi đó hydroxocobalamin hấp thụ cực đại ở 274, 351 và 525 nm.

Do vitamin B₁₂ là yếu tố rất quan trọng trong sự phát triển của vi khuẩn nên phương pháp định lượng vi sinh hiện nay vẫn được sử dụng. Các loại vi khuẩn được dùng trong định lượng vitamin B₁₂, đó là *Lactobacillus leichmannii*, *Ochromonas malhamensis*, *Euglenia gracilis* và *E.coli* M113-3.

Công dụng:

Vitamin B₁₂ rất cần thiết cho sự hoạt động bình thường của các tế bào, đặc biệt là các tế bào tuỷ xương, hệ thần kinh và đường tiêu hoá. Nó tham gia vào việc chuyển hoá hydrat carbon, chất béo và protein. Vitamin B₁₂ đóng vai trò rất quan trọng trong việc chuyển hoá các acid béo cần thiết để bảo vệ myelin (chất bao bọc dây thần kinh).

Vitamin B₁₂ được dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin B₁₂. Liều lượng từ 50-1000 µg/lần.

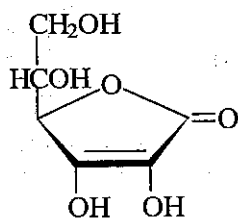
Dạng bào chế:

Cyanocobalamin gel xịt mũi phân liều; viên nén; viên nén giải phóng kéo dài; dạng tiêm (tiêm bắp hoặc tiêm sâu dưới da, không tiêm tĩnh mạch).

ACID ASCORBIC

Tên khác: Vitamin C.

Công thức:



$C_6H_8O_6$

ptl: 176,1

Tên khoa học: 5-(1,2-dihydroxyethyl)-3,4-dihydroxy-5H-furan-2-on.

Nguồn gốc và các phương pháp điều chế:

Bệnh thiếu vitamin C (bệnh scorbut) đã được biết từ thời thập tự chinh, đặc biệt ở những cư dân sống ở bắc Âu, nơi mà thức ăn thiếu rau, hoa quả tươi trong thời gian dài. Tỷ lệ người bị bệnh này giảm sau khi khoai tây được đưa vào châu Âu thế kỷ 17. Tuy nhiên, những người đi thám hiểm trên biển vào thế kỷ 17, 18 không được cung cấp rau, quả tươi thì bị chết nhiều do bệnh scorbut.

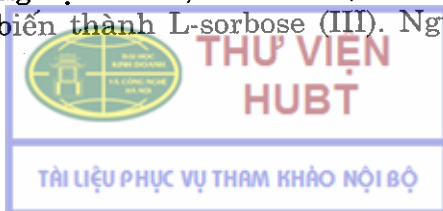
Năm 1747, một bác sĩ trong hải quân hoàng gia Anh, Lind mới tiến hành nghiên cứu một cách có hệ thống về sự liên quan giữa chế độ ăn và bệnh scorbut.

Lind thấy rằng, dùng quả của các cây họ cam chanh để điều trị thì bệnh scorbut khỏi nhanh nhất. Năm 1928, Szent-Gyorgyi đã phân lập được từ bắp cải và tuyền thượng thận một chất dưới dạng kết tinh, có tính khử và có tác dụng chống bệnh scorbut. Năm 1932, Waugh và King đã xác định chất do Szent-Gyorgyi phân lập được ở trên cũng chính là yếu tố có tác dụng điều trị bệnh scorbut có trong nước ép chanh. Cấu trúc hoá học của hợp chất này được xác định và đặt tên là acid ascorbic để nói rằng nó có tác dụng điều trị bệnh scorbut và có tính acid.

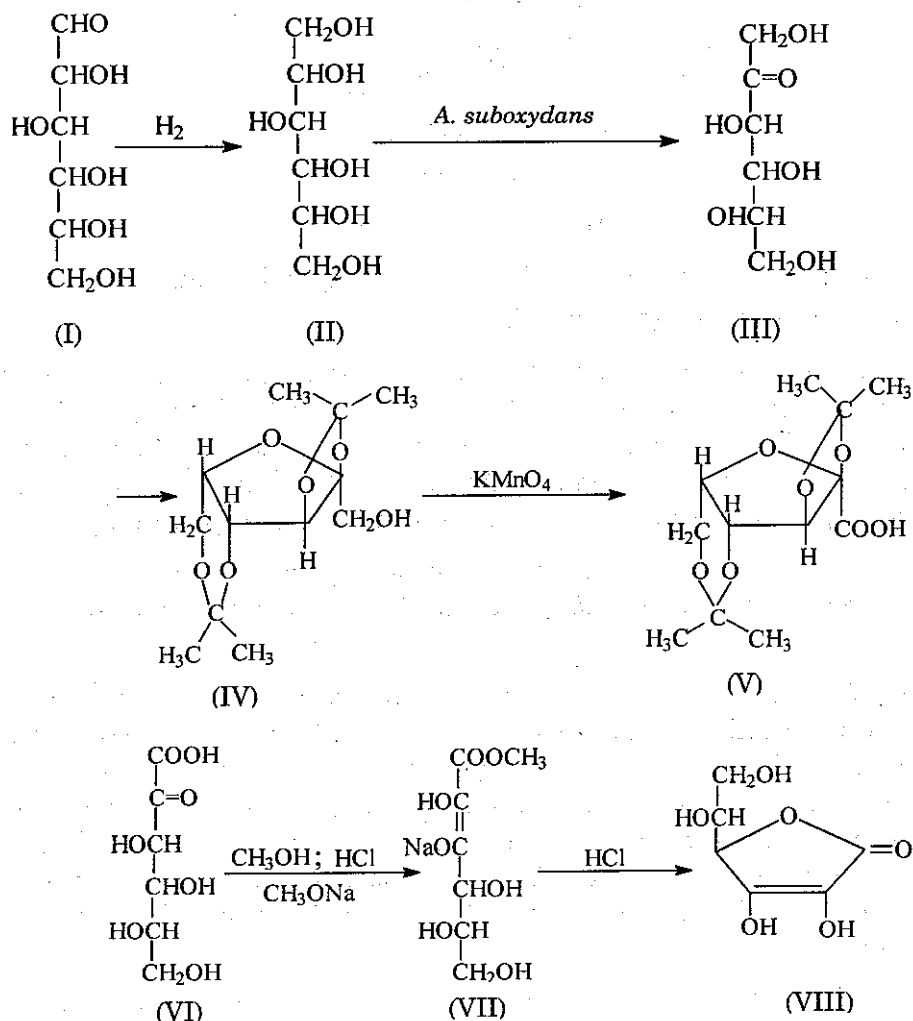
Trong tự nhiên, vitamin C có trong thức ăn nguồn gốc thực vật cũng như động vật. Nó có nhiều trong hoa quả tươi như chanh, cam, quýt, trong quả dâu, trong dưa hấu; trong rau xanh như bắp cải, xà lách, rau muống; trong cà chua, khoai tây... Trong dịch ép cam hoặc chanh chứa khoảng 5 mg acid ascorbic/ml.

Khi ăn vào, acid ascorbic dễ dàng hấp thu qua đường tiêu hoá vào máu và tới tất cả các tế bào của cơ thể. Trước khi đào thải qua nước tiểu, acid ascorbic chuyển hoá thành acid oxalic, acid ascorbic -2-sulfat.

Ngày nay, vitamin C được điều chế bằng phương pháp tổng hợp hoá học. Nguyên liệu là D-glucose (I). Khử hoá D-glucose với xúc tác Cu-Cr thành D-sorbitol (II). Trong dung dịch nước, D-sorbitol, dưới tác dụng của vi khuẩn *Acetobacter suboxydans* biến thành L-sorbose (III). Ngưng tụ (III) với aceton,



xúc tác acid sulfuric tạo diaceton sorbose (IV). Oxy hoá (IV) bằng KMnO_4 tạo (V). Thủy phân (V) tạo acid 2-ceto L-gulonic (VI). Ester hoá (VI) bằng methanol rồi cho tác dụng với natri methoxyd tạo (VII). Thủy phân (VII) trong dung dịch acid hydrocloric trong nước để loại nhóm methyl và natri; lacton hoá tạo ra acid ascorbic (VIII).



Tính chất:

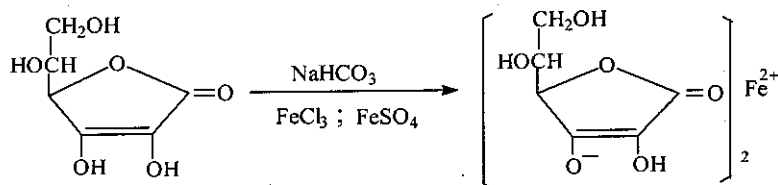
Lý tính:

Tinh thể hoặc bột kết tinh trắng hoặc hơi ngà vàng, không mùi; khi tiếp xúc với ánh sáng bị vàng dần. Ở trạng thái khô, vitamin C khá bền vững với không khí; dạng dung dịch thì nhanh chóng bị oxy hoá khi có không khí, đặc biệt trong môi trường kiềm. Nóng chảy khoảng 190°C ; năng suất quay cực (dung dịch 10% trong nước) từ $20,5^\circ$ đến $21,5^\circ$. Vitamin C dễ tan trong nước và ethanol; không tan trong cloroform, ether và benzen.

Hoá tính:

Hoá tính của vitamin C là hoá tính của nhóm chức lacton, của các nhóm hydroxy, của dây nối đôi; song quan trọng nhất là hoá tính của nhóm endiol, nhóm này quyết định các tính chất hoá học cơ bản của acid ascorbic: tính acid và tính khử (dễ bị oxy hoá).

- Tính acid: Do hiệu ứng cảm ứng với nhóm carbonyl làm cho hydro của nhóm hydroxy ở vị trí số 3 trở nên rất linh động và vitamin C có tính acid khá mạnh ($pK_{a,4} = 4,2$; $pK_{a,3} = 11,6$). Vì vậy, vitamin C dễ tan trong các dung dịch hydroxyd và carbonat kim loại kiềm; tác dụng với muối tạo muối mới. Ứng dụng tính chất này để điều chế ra dạng muối ascorbat natri dễ tan trong nước thuận lợi cho việc điều chế dung dịch tiêm có nồng độ cao và pH gần như trung tính. Tác dụng với ion sắt (II) hoặc sắt (III) cho muối có màu tím. Phản ứng này được dùng để định tính hoặc định lượng acid ascorbic.

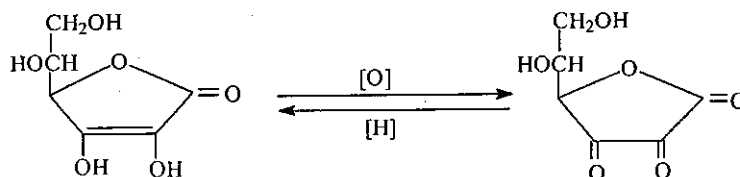


Định lượng acid ascorbic bằng phương pháp đo kiềm, chỉ thị phenolphthalein, dung môi là nước.

- Tính khử: Nếu không có chất oxy hoá thì acid ascorbic khá vững bền. Dạng dung dịch trong nước, khi có mặt của không khí thì acid ascorbic dễ dàng bị oxy hoá. Độ vững bền của acid ascorbic trong dung dịch tăng theo sự giảm pH và sự tăng nồng độ. Các tác nhân xúc tác sự oxy hoá vitamin C là ánh sáng, nhiệt độ, kiềm và một số kim loại, đặc biệt là đồng, sắt và các enzym.

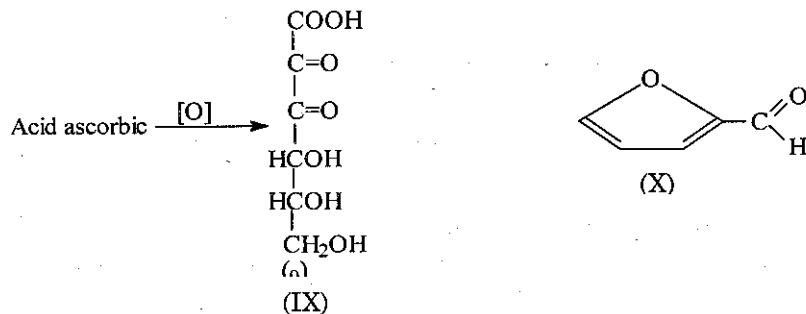
Việc oxy hoá acid ascorbic xảy ra ở 2 mức độ khác nhau.

- + Sự oxy hoá khử thuận nghịch vitamin C thành acid dehydroascorbic:



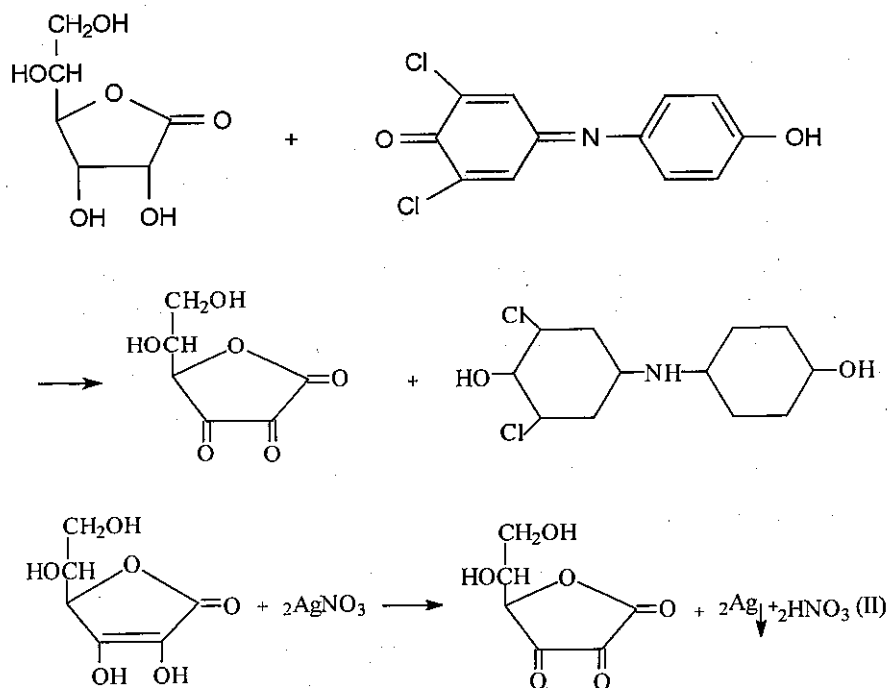
Tính chất này vô cùng quan trọng đối với tác dụng sinh học của acid ascorbic là tham gia xúc tác các quá trình oxy hoá khử xảy ra trong cơ thể.

- + Sự oxy hoá bất thuận nghịch biến vitamin thành các sản phẩm không có hoạt tính và biến màu. Các sản phẩm đó là acid 2,3-dicetogulonic (9), furfurol (10), CO_2 , H_2O ...



Ứng dụng tính khử của acid ascorbic:

Để định tính và định lượng: Acid ascorbic làm mất màu xanh của 2,6-diclorophenol indophenol, làm mất màu dung dịch iod, dung dịch KMnO_4 ; tác dụng với dung dịch bạc nitrat tạo tủa màu đen; tác dụng với thuốc thử Fehling tạo tủa màu đỏ. Định lượng acid ascorbic bằng phương pháp đo iod, chuẩn độ bằng 2,6-diclorophenol indophenol.



Trong pha chế và bảo quản: Các chế phẩm và bột vitamin C phải bảo quản tránh ánh sáng, để trong thủy tinh màu vàng. Đối với dung dịch tiêm, pH dung dịch phải acid, tốt nhất pH 4; thủy tinh đựng phải trung tính, màu vàng; thêm các chất ổn định chống oxy hoá như natri metabisulfit; natri sulfit... và loại hết tác nhân oxy hoá. Trong chế biến thực phẩm, nên dùng rau, hoa quả tươi. Khi đun nấu, không đun nóng lâu, nên cho rau vào nước đang sôi. Không cho soda vào thực phẩm khi đun nấu; không đun nấu với lượng nước nhiều rồi gạn nước đi vì vitamin C dễ tan trong nước.

Dùng vitamin C để bảo quản thực phẩm do tính chống oxy hoá của nó, bảo vệ hương vị và màu tự nhiên.

- Do nhóm endiol liên hợp với nhóm carbonyl nên vitamin C hấp thụ bức xạ tử ngoại; ứng dụng để định tính acid ascorbic. Dung dịch chế phẩm 0,001% trong acid hydrocloric 0,01N có 1 cực đại hấp thụ ở 243 nm với A (1%; 1 cm) từ 545-585.

Công dụng:

Acid ascorbic tham gia các phản ứng hydroxyl hoá và amid hoá nên rất cần thiết cho việc tổng hợp collagen, các proteoglycan và các hợp phần hữu cơ khác của chất cơ bản gian bào trong các tổ chức như răng, xương và màng trong các mao mạch; tham gia biến acid folic thành acid folinic, khử sắt (III) thành sắt (II) ở dạ dày nên giúp cho việc hấp thu sắt qua ruột. Ngoài ra, acid ascorbic còn tham gia tổng hợp các hormon steroid.

Chỉ định dùng acid ascorbic để phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin C (bệnh scorbut). Biểu hiện của thiếu vitamin C là viêm và chảy máu ở lợi, rụng răng, chảy máu vào các khớp, vào khoang màng bụng, vào màng ngoài tim, chảy máu dưới da (đốm xuất huyết, bầm máu, chảy máu quanh nang lông), thiếu máu.

Ngoài ra, acid ascorbic cũng như các chất chống oxy hóa (antioxydant), khác có trong thực phẩm (α -tocoferol, β -caroten) có tác dụng chống lão hoá như chống tạo đục thể thủy tinh ở người già, chống tạo tàn nhang.

Thận trọng khi dùng acid ascorbic liều cao vì có thể gây hội chứng bệnh scorbut, gây sỏi oxalat ở thận.

Dạng bào chế:

Viên nang giải phóng kéo dài; dung dịch uống; xirô; viên nén; viên nhai; viên sủi; viên nén giải phóng kéo dài; dung dịch tiêm.

1.2. Vitamin tan trong dầu

Vitamin tan trong dầu gồm vitamin A, D, E và K. Ngoài tính chất chung là tan trong dầu, chúng còn liên quan đến các lipid trong thực phẩm và được hấp thu qua ruột cùng với các lipid ăn vào. Các vitamin tan trong dầu được dự trữ ở gan để cung cấp dần cho cơ thể.

VITAMIN A

Nguồn gốc và các phương pháp điều chế:

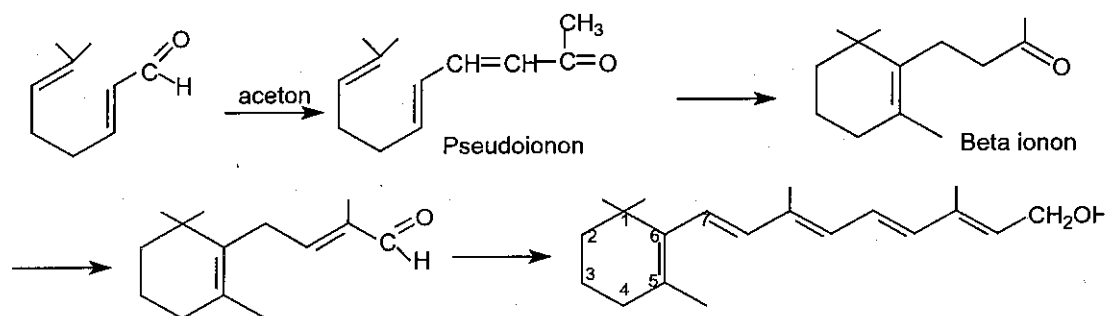
Vitamin A có trong thức ăn nguồn gốc động vật như gan, bơ, pho mát, sữa tươi, lòng đỏ trứng và cá. Trong thức ăn nguồn gốc thực vật chỉ có tiền vitamin A, đó là các caroten (α , β , γ - caroten) và cryptoxanthin; chúng có trong các loại



rau, quả màu xanh, màu vàng và màu vàng cam như cà rốt, spinach, cải xanh, cà chua, ớt, quả mơ, quả gấc, bí đỏ... Các hợp chất này, khi ăn vào chỉ khoảng 1/3 được hấp thu qua ruột với sự có mặt của mật, các chất béo cùng hấp thu rồi đi vào hệ bạch huyết tới dự trữ ở gan, tinh hoàn, thượng thận, tổ chức béo dưới da và biến thành vitamin A ở một số cơ quan như ở gan. Một phần các hợp chất này bị biến thành retinal ở niêm mạc ruột non nhờ các enzym, sau đó bị oxy hoá, khử hoá và ester hoá và được hấp thu vào máu và dự trữ ở gan. Trong thức ăn, vitamin A ở dưới dạng ester, thường là palmitat. Tới ruột, dưới tác dụng của các enzym tuyến tụy, nó bị thủy phân rồi đi vào máu, dự trữ ở gan.

Để điều chế vitamin A, có thể phân lập từ dầu gan cá hoặc tổng hợp hoá học.

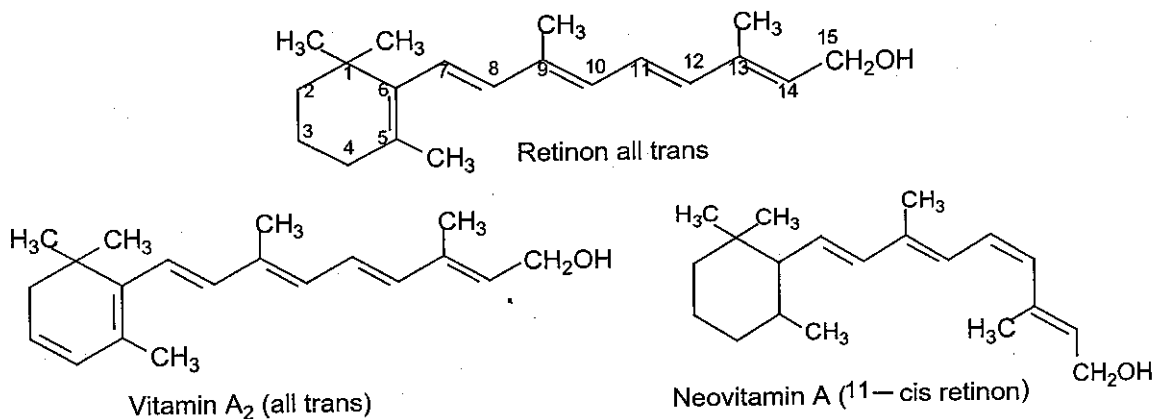
- Từ dầu gan cá: Xà phòng hoá dầu gan cá; chiết phần không xà phòng hoá bằng dung môi hữu cơ; hoặc cất phân tử phần không xà phòng hoá, làm lạnh tách sterol, dịch cất chứa vitamin A với hàm lượng từ 1-2 triệu đơn vị quốc tế/g; hoặc cất phân tử trực tiếp dầu gan cá để lấy vitamin A tự do, vitamin A palmitat và vitamin A myristat.
- Tổng hợp hoá học: Nguyên liệu là citral theo sơ đồ sau:



Cấu trúc hoá học:

Vitamin A không phải là một chất mà là tên chung để chỉ nhiều chất có hoạt tính sinh học tương tự nhau. Chất thường được gọi là vitamin A là retinol, nó gồm 1 vòng 6 cạnh chứa 1 dây nối đôi (cyclohexen) gắn 3 nhóm methyl và 1 mạch nhánh 9 carbon, trên mạch gắn 2 nhóm methyl và 4 dây nối đôi luân phiên, cuối mạch là nhóm alcol bậc nhất. Do có các dây nối đôi nên có các đồng phân cis-trans; các đồng phân này có trong tự nhiên và có hoạt tính vitamin A; tuy nhiên, hoạt lực của chúng khác nhau (xem bảng 13.1). Ngoài các hợp chất này, trong dầu gan cá nước ngọt còn có một hợp chất có hoạt tính vitamin A, về cấu trúc, trong vòng 6 cạnh có thêm 1 dây nối đôi và gọi là vitamin A₂ (3-dehydroretinol). Khi nhóm alcol bị khử thành nhóm aldehyd, các hợp chất này cũng có hoạt tính vitamin A và có tên gọi chung là retinal. Nếu oxy hoá tiếp thành nhóm carboxylic thì sản phẩm tạo thành cũng có một số hoạt tính của vitamin A (các acid retinoic).

Cấu trúc hoá học của một số vitamin A như sau:

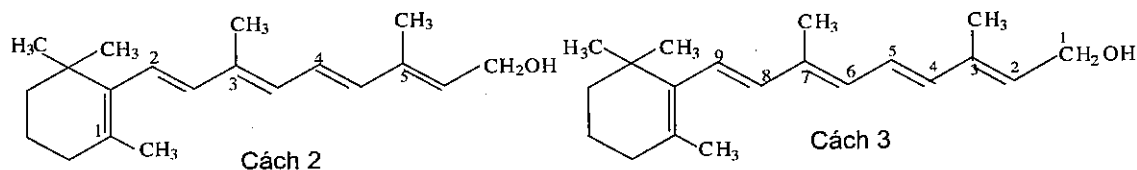


Bảng 13.1. Các đồng phân và hoạt tính sinh học của các vitamin A (dạng acetat)

Tên gọi	Hoạt tính (đ.v./mg)	Tên gọi	Hoạt tính (đ.v./mg)
All trans retinol	2.907	All-trans retinal	3.050
Neo vitamin A	2.190	11-cis retinal	3.120
9-cis retinol	634	9-cis-retinal	637
9,13-di-cis-retinol	688	9,13-di-cis-retinal	581
9,11-di-cis-retinol	679	9,11-di-cis-retinal	11.610

(đ.v. là đơn vị hoạt tính của vitamin A. 1 đ.v. của vitamin A bằng 0,3 μg all-trans retinol; nghĩa là 1 mg all trans retinol bằng 3333,3 đơn vị). Ngoài ra, còn dùng đơn vị "RE" = tương đương retinol = 1 μg retinol.

Hiện có 3 cách đánh số khi viết công thức cấu tạo vitamin A. Cách thứ nhất như đã làm ở trên là một trong những cách hay dùng hiện nay trong các tài liệu. Cách thứ 2 dưới đây nhằm nhấn mạnh hệ dây nối đôi liên hợp và cách thứ 3 là theo danh pháp quốc tế về thuốc và là danh pháp IUPAC.



Tính chất:

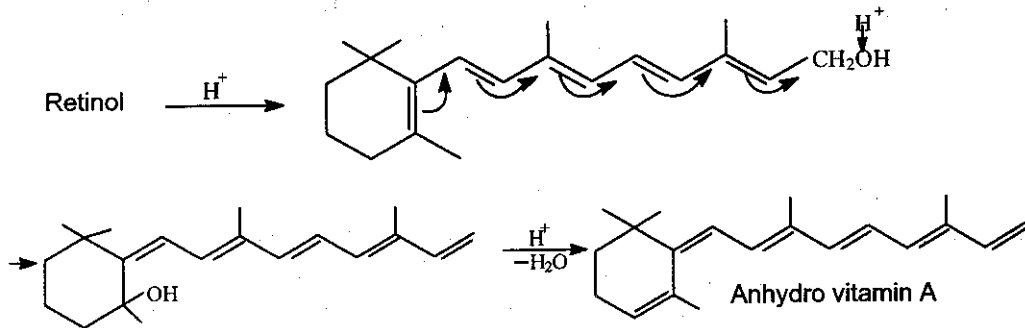
Lý tính:

Vitamin A là những tinh thể hoặc bản mỏng màu vàng nhạt; nóng chảy ở 63°C-64°C; không tan trong nước, tan trong ethanol và các dung môi hữu cơ thông thường và dầu thực vật.

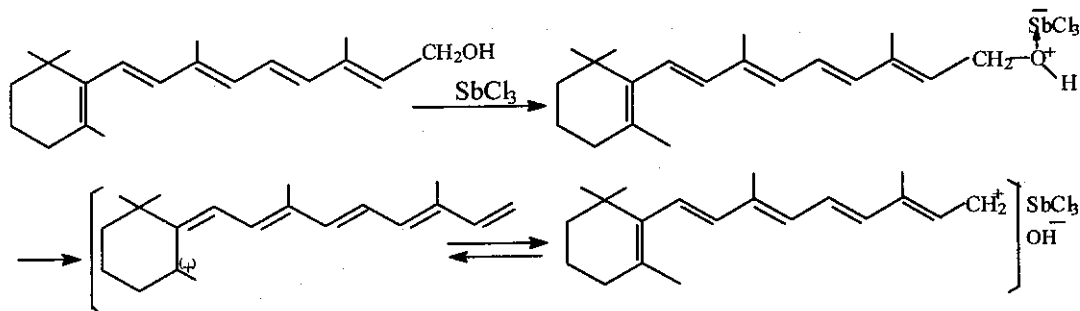
Hoá tính:

Do có dây nối đôi nên vitamin A dễ bị oxy hoá; không vững bền trong không khí, ánh sáng, khi có mặt các chất béo hoặc dầu đã bị hay dễ bị oxy hoá. Vì vậy, phải bảo quản vitamin A ở chỗ tránh ánh sáng, thuỷ tinh màu vàng, trong bao bì kín, thêm chất chống oxy hoá như tocoferol, các ester của acid galic.

- Do có hệ dây nối đôi luân phiên tương đối dài nên vitamin A hấp thụ mạnh bức xạ vùng tử ngoại và cả bức xạ vùng trông thấy. Vì vậy, vitamin A có màu hơi vàng. Ứng dụng để định tính và định lượng vitamin A (đo ở cực đại hấp thụ 326nm).
- Nhóm alcol bậc nhất: Dễ ether hoá hoặc ester hoá. Dưới dạng ester hoá, chế phẩm vững bền với tác nhân oxy hoá hơn vitamin A. Chế phẩm được dùng là retinol acetat, retinol palmitat.
- Nhóm alcol gắn với hệ dây nối đôi luân phiên nên vitamin A dễ bị phá huỷ trong môi trường acid thành anhydro vitamin A không có hoạt tính sinh học:



- Do có hệ dây nối đôi luân phiên kết thúc bằng nhóm alcol nên vitamin A dễ tạo sản phẩm có màu với nhiều thuốc thử như các acid mạnh (acid perchloric), các muối clorid của các kim loại hoá trị cao (như $SbCl_5$):



Phản ứng này được dùng để định tính và định lượng vitamin A.

Công dụng:

Vitamin A đóng vai trò rất quan trọng trong chức năng của võng mạc; nó rất cần thiết cho việc phát triển và phân chia tế bào ở các tổ chức biểu mô; rất cần thiết cho việc phát triển của xương, sự sinh sản và phát triển của bào thai.

Cùng với một số carotenoid khác, vitamin A có tác dụng làm tăng chức năng miễn dịch, làm giảm hậu quả của một số bệnh nhiễm trùng và còn có tác dụng ngăn ngừa sự phát triển của một số loại bệnh ung thư.

Chỉ định:

- Phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin A. Biểu hiện đầu tiên của thiếu vitamin A là bệnh quáng gà, khô, loét giác mạc và kết mạc. Nếu không được điều trị, giác mạc bị hỏng và bị mù vĩnh viễn. Trẻ em bị thiếu vitamin A rất dễ bị các bệnh nhiễm trùng, bệnh sởi, các bệnh đường hô hấp và ỉa chảy. Khi thiếu vitamin A, sự nhận biết mùi, vị, thính giác cũng bị tổn thương do hậu quả của sự sùng hoá.

Về thần kinh, gây tăng áp lực não tủy, tràn dịch não.

Liều lượng: Uống hoặc tiêm bắp từ 50.000 đến 200.000 đ.v./ngày.

Dạng bào chế:

Viên nang, viên nén, dung dịch uống và dạng tiêm (tiêm bắp) 50.000 đ.v./ml.

- Vitamin A dưới dạng acid còn được dùng để điều trị bệnh trứng cá, vảy nến, bệnh Darier và bệnh vảy cá. Dùng các acid retinoic như acid all trans-retinoic (tretionin) dùng ngoài và acid 13-cis-retinoic (isotretionin), dùng uống.

Ngoài ra, có một số công trình nghiên cứu sử dụng vitamin A và các retinoid khác trong phòng và điều trị ung thư đầu, cổ, đại tràng, phổi, da có kết quả. Tuy nhiên, vấn đề này còn phải nghiên cứu tiếp tục và hiện chưa được chứng minh.

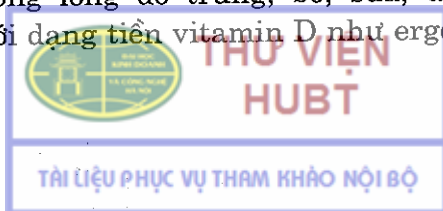
Khi dùng quá liều, vitamin A gây độc. Biểu hiện là tăng áp lực nội sọ, chóng mặt, chóng nhìn đôi; trẻ em bị lồi thóp, co giật, viêm da tróc vảy và có thể chết. Liều cao của các carotenoid không gây độc vì nó chỉ biến thành vitamin A khi cơ thể có nhu cầu. Tuy nhiên, khi dùng quá nhiều, nó làm tăng caroten máu và gây vàng da (song không vàng cứng mạc). Hiện tượng này mất sau khi ngừng dùng 30-60 ngày.

VITAMIN D

Tên khác: Calciferol.

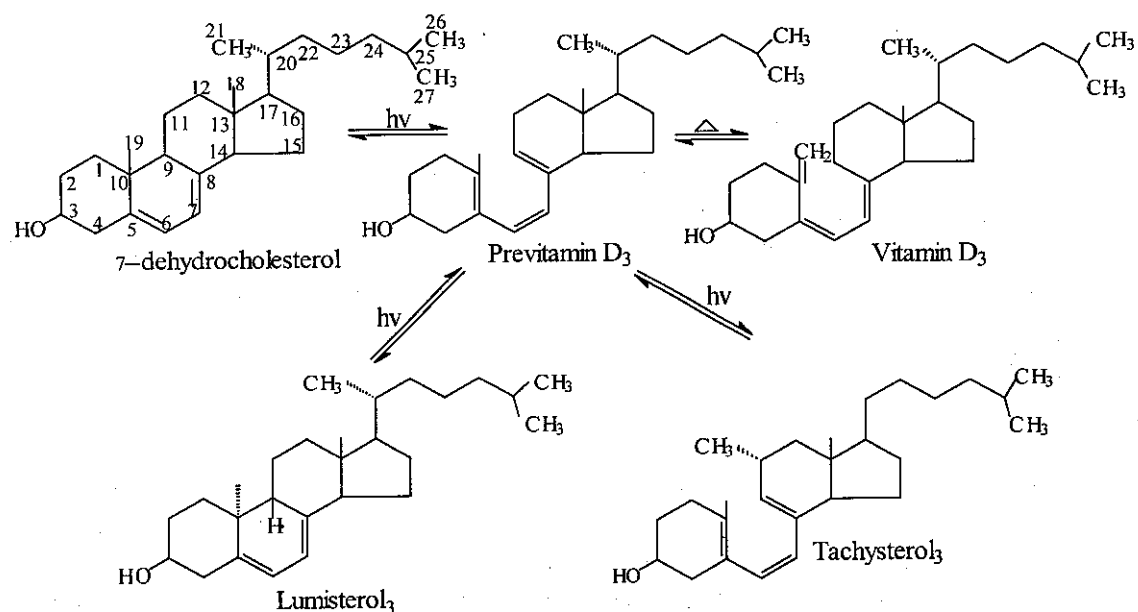
Nguồn gốc và các phương pháp điều chế:

Vitamin D là tên chung để chỉ một nhóm chất có tác dụng chống bệnh còi xương. Trong thức ăn nguồn gốc động vật có chứa vitamin D với hàm lượng thấp. Vitamin D có trong lòng đỏ trứng, bơ, sữa, dầu cá. Trong tự nhiên, vitamin D chủ yếu ở dưới dạng tiền vitamin D như ergosterol có trong nấm cựa

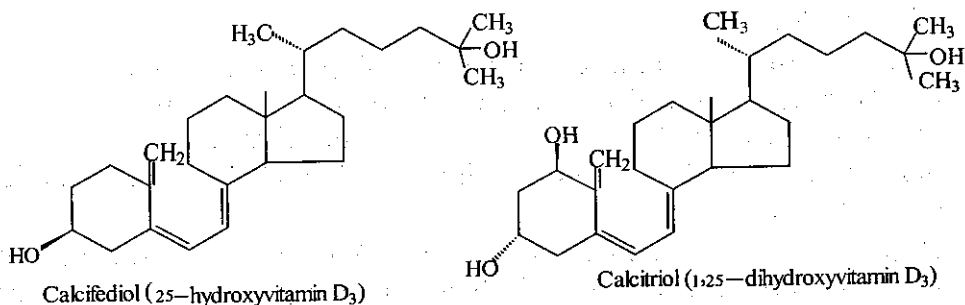


gà, men bia, nước thải của công nghiệp điều chế penicillin; cholesterol có trong hầu hết các tổ chức của động vật; 7-dehydrocholesterol có trong tổ chức lipid ở dưới da của động vật, kể cả người. Dưới tác dụng của tia tử ngoại, chúng biến thành vitamin D.

Về điều chế, nguyên tắc là chiếu bức xạ tử ngoại có bước sóng thích hợp vào các sterol tương ứng. Hiện nay, 2 vitamin D được sử dụng rộng rãi nhất là vitamin D₂ (ergocalciferol) được điều chế bằng cách chiếu bức xạ tử ngoại vào ergosterol và vitamin D₃ (cholecalciferol) được điều chế bằng cách dehydrogen hoá cholesterol thành 7-dehydrocholesterol, sau đó chiếu bức xạ tử ngoại vào. Khi da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, 7-dehydrocholesterol dưới da sẽ biến đổi thành vitamin D₃.

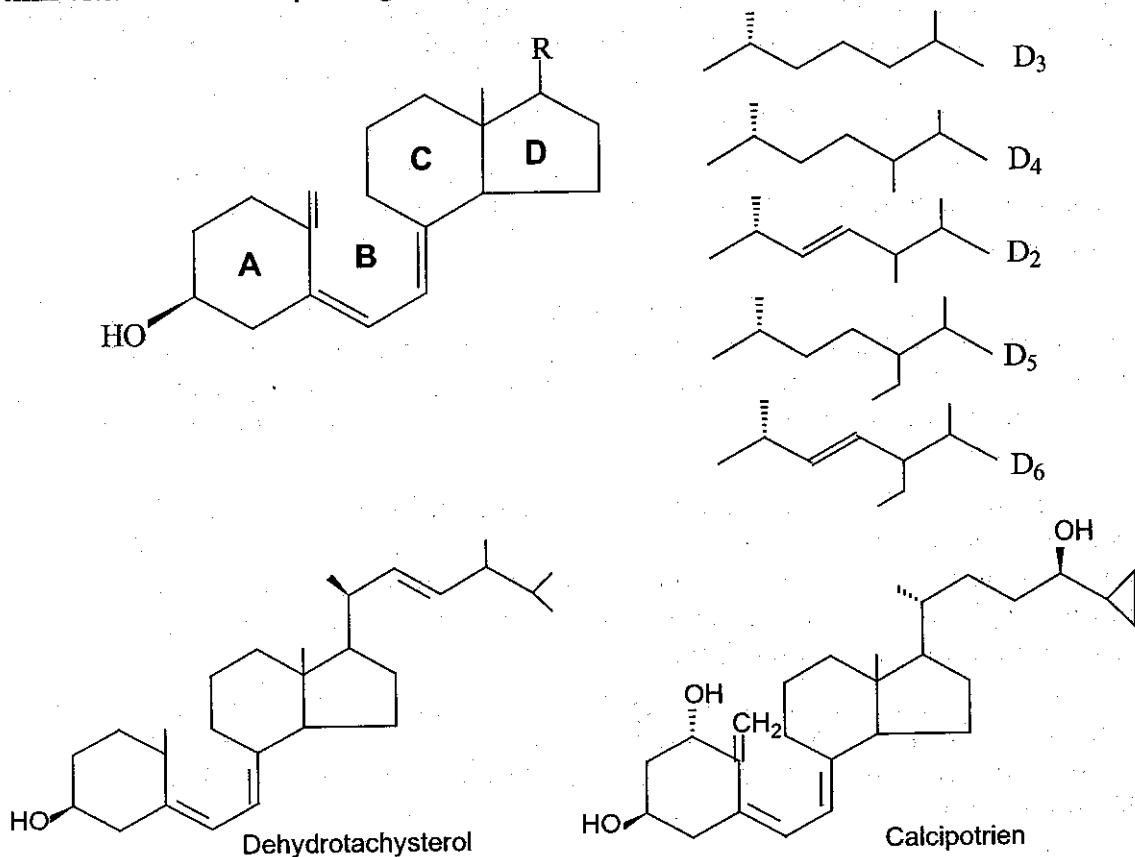


Tuy nhiên, cholecalciferol chưa có hoạt tính sinh học. Khi vào trong cơ thể, nó bị hydroxyl hoá ở gan thành 25-hydroxyvitamin D₃ (calcifediol), chất này tới thận, dưới tác dụng của enzym 1- α -hydroxylase lại bị hydroxyl hoá tiếp thành 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) có tác dụng. Hoạt tính của enzym này (1- α -hydroxylase) được điều hoà một cách chặt chẽ bởi nồng độ của ion calci, phosphat, vitamin D ăn vào và được kích thích bởi hormon tuyến cận giáp, có thể cả prolactin và các estrogen. Cuối cùng, calcitriol bị hydroxyl hoá ở thận tạo dẫn chất 24-hydroxy mất hoạt tính.



Cấu trúc hoá học:

Cấu trúc hoá học của vitamin D gần giống với sterol; tuy nhiên, vòng B đã bị mở và chứa 3 dây nối đôi luân phiên; ở C₃ có chứa nhóm OH. Các vitamin D có mạch nhánh ở C₁₇ gồm 8-10 carbon, có hoặc không có dây nối đôi. Các vitamin D khác nhau ở mạch nhánh này. Ngoài ra, một số hợp chất tổng hợp cũng có hoạt tính vitamin D và được dùng trong điều trị như dihydrotachysterol, calcipotrien.



Tính chất:

- Các vitamin D là những tinh thể hình kim không màu, không mùi, không tan trong nước, tan trong các dung môi hữu cơ như ethanol, cloroform, ether và các chất béo.

- Hệ dây nối đôi:

- + Các vitamin D dễ tham gia phản ứng cộng theo cơ chế ion hoặc cơ chế gốc. Vì vậy, vitamin D bị oxy hoá khi có nhiệt độ và không khí; đặc biệt khi có mặt các muối vô cơ như tricalci phosphat. Dạng bào chế không nên dùng dạng viên có thêm muối vô cơ, tốt nhất là dung dịch dầu vì nó bền vững hơn.
- + Hấp thụ bức xạ tử ngoại. Dựa vào tính chất này để định tính và định lượng vitamin D hoặc trực tiếp hoặc sau khi phân lập bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao.
- + Cũng như vitamin A, vitamin D tác dụng với stibi tricolorid trong môi trường cloroform tạo màu vàng cam. Phản ứng này được dùng để định tính và định lượng vitamin D. Cholesterol và vitamin A cản trở phản ứng này, song phải ở nồng độ cao hơn nhiều so với nồng độ vitamin D.

- Cấu trúc kiểu sterol:

Đại đa số các sterol và cả vitamin D khi tác dụng với acid sulfuric thì tạo màu. Trong môi trường cloroform, vitamin D tác dụng với acid sulfuric, có thêm anhydrid acetic thì tạo màu đỏ chuyển dần sang tím rồi sang xanh. Phản ứng này cũng được dùng để định tính vitamin D.

Ngoài ra, vitamin D kém bền trong môi trường acid, song khá vững bền trong môi trường trung tính và kiềm, thậm chí cả khi đun nóng.

Công dụng:

Cùng với hormon tuyến cận giáp và calcitonin, vitamin D có tác dụng duy trì nồng độ bình thường của calci và phosphat trong huyết tương bằng cách giúp cho việc hấp thụ các chất này qua ruột, làm tăng sự huy động chúng từ xương, làm giảm sự đào thải của chúng qua thận và do đó giúp cho việc tạo xương bình thường.

Vitamin D được dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin D, đó là bệnh còi xương ở trẻ em và bệnh loạn dưỡng xương người lớn (nhuyễn xương, loãng xương); điều trị bệnh giảm calci máu mạn tính; bệnh giảm phosphat máu và điều trị bệnh thiếu năng tuyến cận giáp (do phẫu thuật; bệnh nguyên phát, bệnh thiếu năng tuyến cận giáp giả).

Nguyên nhân thiếu vitamin D là do trong thức ăn thiếu; do ít tiếp xúc với ánh nắng, do kém hấp thụ như bệnh ỉa chảy, phân nhiễm mỡ, tắc mật; do khuyết tật bẩm sinh hoặc suy thận mạn tính không tạo được calcitriol; trẻ em đẻ non do nhu cầu cao.

Hiện nay, trên thị trường có các chế phẩm vitamin D như sau:

- *Ergocalciferol* (vitamin D₂): Ngoài việc chiếu bức xạ tử ngoại vào ergosterol để điều chế vitamin D₂, hợp chất này còn được tạo thành ở cây cối do bức xạ tử ngoại chiếu vào ergosterol trong cây. Do rẻ tiền nhất nên nó là dạng thương phẩm phổ biến nhất.

- *Cholecalciferol* (vitamin D₃): Vững bền hơn vitamin D₂. Thường bổ sung vào sữa.
- *Dihydrotachysterol*: Là sản phẩm trung gian được tạo thành khi chiếu bức xạ tử ngoại vào ergosterol để điều chế vitamin D₂. Hợp chất này có tác dụng làm tăng nồng độ calci trong máu rất mạnh nên được dùng để điều trị bệnh thiếu năng tuyến cận giáp.
- *Calcifediol* (25-hydroxycholecalciferol): Hợp chất này dễ bị phân huỷ bởi ánh sáng và nhiệt độ. Chỉ định dùng cho những bệnh nhân thẩm tách thận lâu dài. Viên nang 0,02 và 0,05mg.
- *Calcitriol* (1,25-dihydroxycholecalciferol): Do có tác dụng trực tiếp không phải hoạt hoá nên bắt đầu tác dụng nhanh (trong vòng 2 giờ). Chỉ định dùng cho những bệnh nhân thẩm tách thận lâu dài và những người không chuyển hoá được D₂ và D₃.

Hoạt lực của vitamin D được biểu thị bằng đơn vị quốc tế: 1đ.v. vitamin D bằng 0,025 µg vitamin D₃ (nghĩa là 1 mg vitamin D₃ bằng 40 đ.v.). Ăn uống bình thường và mỗi tuần chỉ tiếp xúc 1,5 đến 2 giờ với ánh nắng mặt trời là đáp ứng đủ nhu cầu về vitamin D.

Bệnh thừa vitamin D:

Nếu dùng liều cao hoặc dùng lâu sẽ bị bệnh thừa vitamin D. Dấu hiệu đầu tiên là tăng calci máu gây mệt mỏi, buồn nôn, nôn, chóng mặt, đau xương. Thừa calci máu lâu ngày sẽ gây ứ đọng calci trong thận, trong mạch máu, tim, phổi và làm giảm chức năng các cơ quan đó.

VITAMIN E

Tên khác: Alpha tocoferol.

Biệt dược: Amino-Opti-E; Aquasol-E; Liqui-E; Pheryl-E.

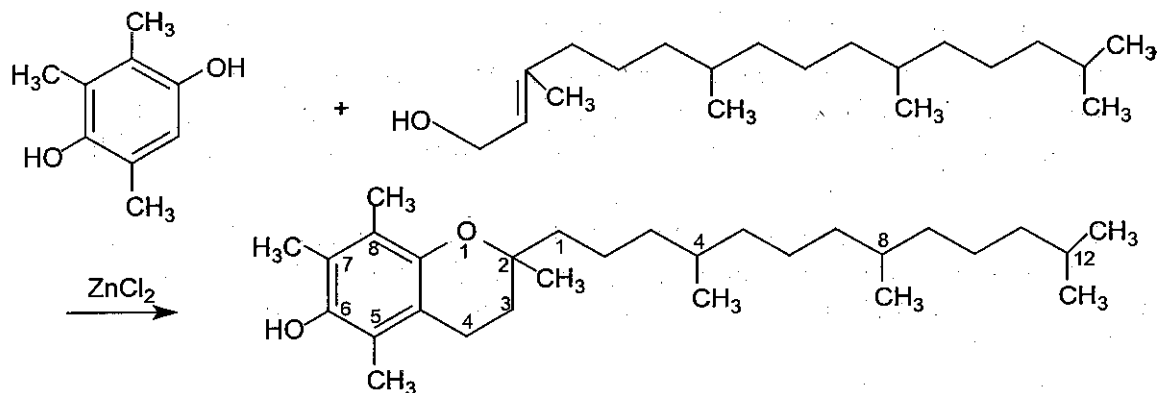
Nguồn gốc và các phương pháp điều chế:

Vitamin E là một nhóm hợp chất thuộc dẫn chất tocol hoặc tocotrienol có tác dụng chống ôxy hóa ở chuỗi "vitamin chống ôxy hóa". Vitamin E có nhiều trong mầm hạt (lúa, mì, ngô và các hạt khác), có trong rau diếp, đậu tương và dầu bông. Tất cả cây xanh đều có chứa vitamin E. Các nghiên cứu cho thấy rằng, một số rau lá xanh chứa nhiều vitamin E hơn là mầm lúa mì và có thể vitamin E được tổng hợp từ lá rồi chuyển vào hạt. Ngoài ra, vitamin E còn có trong các sản phẩm bơ sữa, trong thịt, trứng, cà rốt, cà chua...

Về điều chế, có thể phân lập từ các nguyên liệu sẵn có trong tự nhiên dưới dạng dịch đậm đặc vitamin E (đi từ dầu các hạt đang nảy mầm như hạt bông, đậu tương bằng phương pháp cất phân tử). Dạng dịch đậm đặc này chứa từ 10-



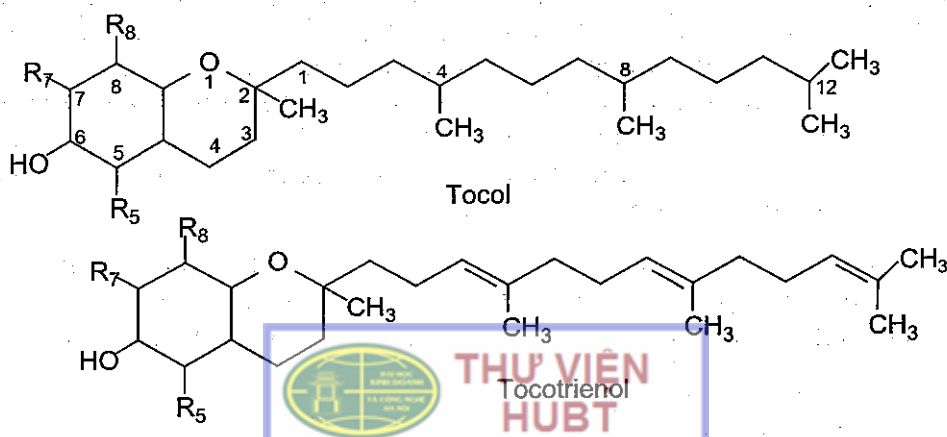
30% vitamin E. Ngày nay, vitamin E được điều chế chủ yếu bằng phương pháp tổng hợp hoá học. Nguyên liệu là phytol hoặc phytylbromid và các dẫn chất thế methyl của các hydroquinon tương ứng. Trong số 8 hợp chất có hoạt tính vitamin E có trong tự nhiên thì α -tocoferol là quan trọng nhất vì nó chiếm tới 90% trong tổng số các tocoferol trong các tổ chức của động vật và có hoạt tính vitamin E cao nhất. Để điều chế α -tocoferol, dùng 2,3,5-trimethyl hydroquinon tác dụng với phytol. Phytol được phân lập từ thực vật; còn 2,3,5-trimethyl hydroquinon thì được tổng hợp từ m-xylenol.



α -tocoferol có tên khoa học là: 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl) chroman-6-ol.

Cấu trúc hoá học:

Tất cả các hợp chất có hoạt tính vitamin E đều chứa 1 nhân chroman, vị trí 2 có nhóm methyl, vị trí 6 có nhóm hydroxy, vị trí 2 còn có gốc phytyl (đối với dẫn chất tocol) hoặc 1 gốc không no ($C_{16}H_{17}$) đối với dẫn chất tocotrienol. Các tocoferol khác nhau về số lượng và vị trí các nhóm methyl gắn vào nhân chroman. Ví dụ: α -tocoferol là 5,7,8-trimethyltolcol; β -tocoferol là 5,8-dimethyltolcol; γ -tocoferol là 7,8-dimethyltolcol; δ -tocoferol là 8-methyltolcol. Các tocotrienol cũng có các nhóm thế và tên gọi tương tự.



Tính chất:

Lý tính:

Các tocoferol và các ester acetat của chúng là chất lỏng sánh như dầu, màu vàng sáng, hầu như không mùi, không vị; không tan trong nước, tan trong ethanol, các dung môi hữu cơ và các dầu béo. Dạng succinat là bột màu trắng, không tan trong nước, tan trong ethanol và các dầu thực vật.

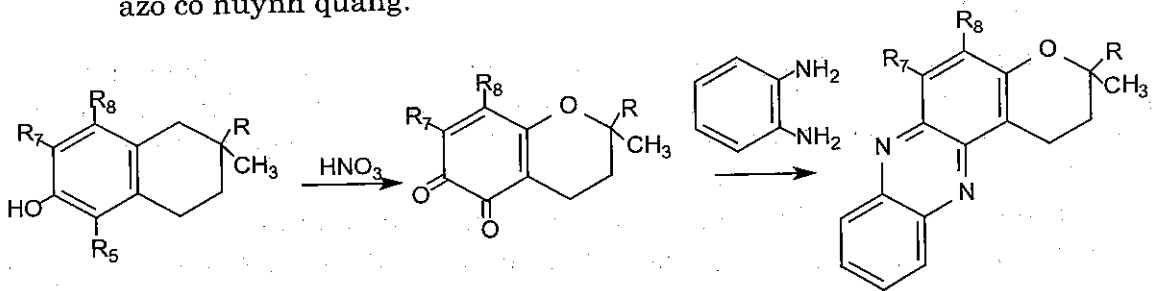
Hoá tính:

Do trong phân tử có các carbon bất đối nên có các đồng phân quang học. Các đồng phân hữu tuyến (dạng d) có hoạt tính mạnh hơn đồng phân tả tuyến (dạng l). Các tocoferol trong tự nhiên ở dạng d, loại tổng hợp dạng racemic.

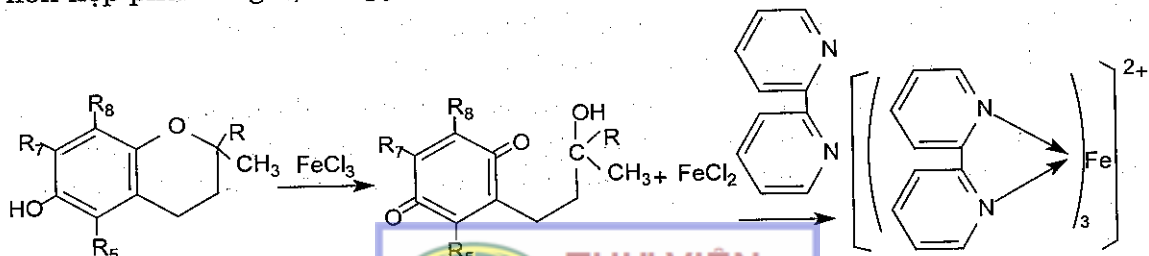
- Nhóm hydroxy phenol: Có tính khử, tính acid và làm cho tocoferol dễ tham gia phản ứng thế vào vị trí ortho hoặc para nếu các vị trí đó còn tự do. Vì vậy, các tocoferol dễ bị oxy hoá. Tác nhân xúc tác sự oxy hoá là tia tử ngoại, chất béo đã bị ôi, một số muối kim loại nặng và môi trường kiềm.

Ứng dụng:

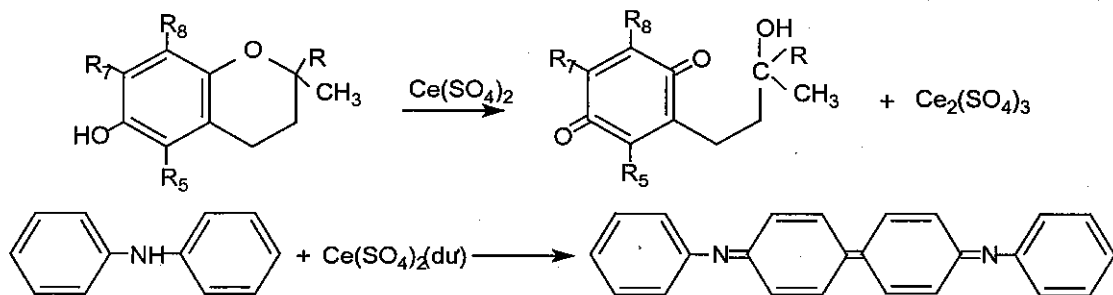
- + Trong pha chế và bảo quản: Dùng vitamin E để bảo quản các chất khác như caroten, vitamin A. Các chế phẩm vitamin E phải để trong chai lọ kín, đậy đầy, thuỷ tinh màu vàng, để chỗ mát, tránh ánh sáng. Chế phẩm được dùng là tocoferol acetat hoặc succinat vì chúng vững bền với tác nhân oxy hoá hơn tocoferol.
- + Trong kiểm nghiệm: Dùng các tính chất này để định tính và định lượng vitamin E. Vitamin E không tan trong nước, song dễ dàng tan trong các dung dịch kiềm. Tác dụng với acid nitric tạo orto tocoferylquinon có màu đỏ; chất này cho tác dụng với orthophenylen diamin tạo sản phẩm azo có huỳnh quang.



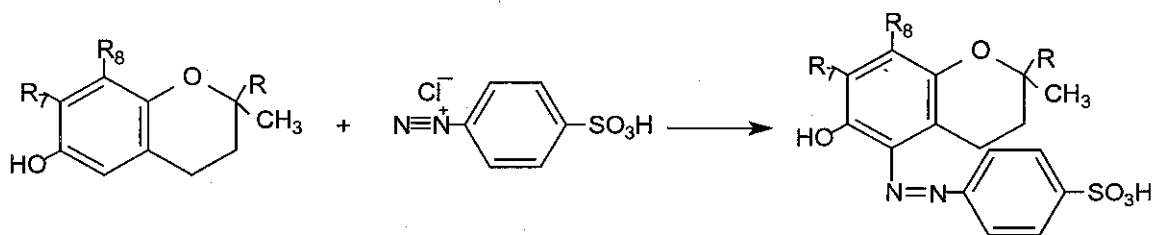
Tác dụng với FeCl₃ tạo alfa-tocoferylquinon có màu vàng. Nếu thêm vào hỗn hợp phản ứng α,α'-dipyridinyl thì dung dịch có màu đỏ:



Dựa vào tính khử này, định lượng bằng phương pháp đo ceri, chỉ thị là diphenylamin (chỉ thị từ không màu chuyển sang màu xanh):



- Các tocoferol (hoặc tocotrienol) có R₅ hoặc/và R₇ = -H thì dễ dàng tham gia phản ứng thế; chúng tạo phẩm màu azo khi tác dụng với muối diazoni (như β hoặc γ-tocopherol; β, γ-tocotrienol):



- Nhân chroman: Hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại. Có thể dựa vào tính chất này để định tính và định lượng vitamin E bằng phương pháp đo phổ hấp thụ tử ngoại trực tiếp hoặc sau khi tách ra bằng phương pháp sắc ký.

Công dụng:

Vitamin E là một antioxydant (chất chống oxy hoá); nó có tác dụng bảo vệ cho các acid béo chứa nhiều dây nối đôi ở màng và các tổ chức khác của tế bào khỏi sự tấn công của các gốc tự do và bảo vệ cho hồng cầu khỏi sự tan vỡ.

Chỉ định:

Dùng vitamin E để phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin E.

Thiếu vitamin E có thể gây bệnh thần kinh ngoại biên, mất điều hoà, viêm vồng mạc.

Dạng bào chế:

Viên nang 100; 200; 400 và 500; 600; 1000 đ.v.. Viên nén 100; 200; 400; 500; 800 đ.v.. Viên nhai 400 đ.v.. Dung dịch uống 26,6; 50 đ.v./ml.

1 đ.v. vitamin E bằng 1 mg dl-α-tocopherol acetat.

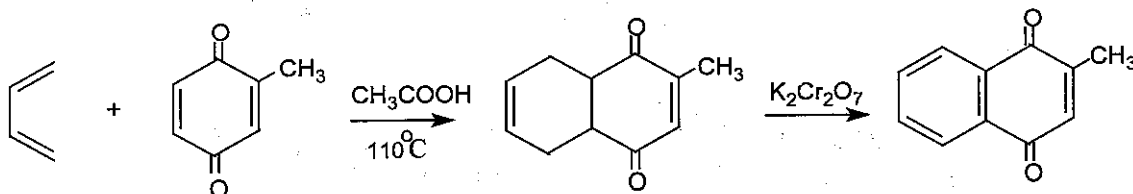
Các nghiên cứu gần đây đang sử dụng vitamin E để phòng và điều trị bệnh tim mạch (nhồi máu cơ tim, đột quỵ); ung thư; dùng làm tăng chức năng miễn dịch của cơ thể; phòng đục nhân mắt; dùng điều trị chứng mất trí, đái tháo đường.

VITAMIN K

Nguồn gốc và các phương pháp điều chế:

Vitamin K là một yếu tố cơ bản có trong thức ăn, nó rất cần thiết cho sự sinh tổng hợp một số yếu tố cần thiết cho sự đông máu. Năm 1926, Dam phát hiện ra rằng, khi gà ăn không đầy đủ, nó bị bệnh tự chảy máu và hình như do hàm lượng prothrombin trong máu thấp. Năm 1936, Dam cùng cộng sự xác định rằng, bệnh tự chảy máu sẽ giảm nhanh khi cho gà ăn rau xanh và cho rằng, trong rau xanh có một chất tan trong dầu, chưa xác định được, song có tác dụng chống chảy máu, và Dam đặt tên là vitamin K (koagulation vitamin). Về sau, người ta còn phát hiện thấy, ngoài yếu tố có trong cây xanh thì trong cá thối cũng có một yếu tố nào đó, nó cũng điều trị được bệnh chảy máu ở gà. Như vậy, vitamin K không phải là một chất. Vitamin K phân lập được từ cỏ linh lăng được đặt tên là vitamin K_1 (còn gọi là phytonadion hoặc phylloquinon), đó là 2-methyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinon và có nhiều trong cây; vitamin K phân lập được từ cá thối được đặt tên là vitamin K_2 và đây cũng là một nhóm chất, cấu trúc hoá học giống vitamin K_1 , riêng nhóm thế ở vị trí 3 không phải là gốc phytyl mà là 1 gốc có từ 2 đến 13 đơn vị isoprenyl; chúng còn được gọi là các menaquinon và do các vi khuẩn gram dương cũng như vi khuẩn ở đường ruột của người và động vật tổng hợp nên. Hợp chất giống vitamin K_1 và K_2 , song không có nhóm thế ở vị trí 3 cũng có hoạt tính vitamin K và có tên là vitamin K_3 (menadion). Bằng cách thay thế các nhóm thế vào vị trí 1,4 của menadion, người ta đã tổng hợp được nhiều hợp chất cũng có hoạt tính vitamin K và đặt tên là vitamin K_4 ; K_5 ; K_6 ...

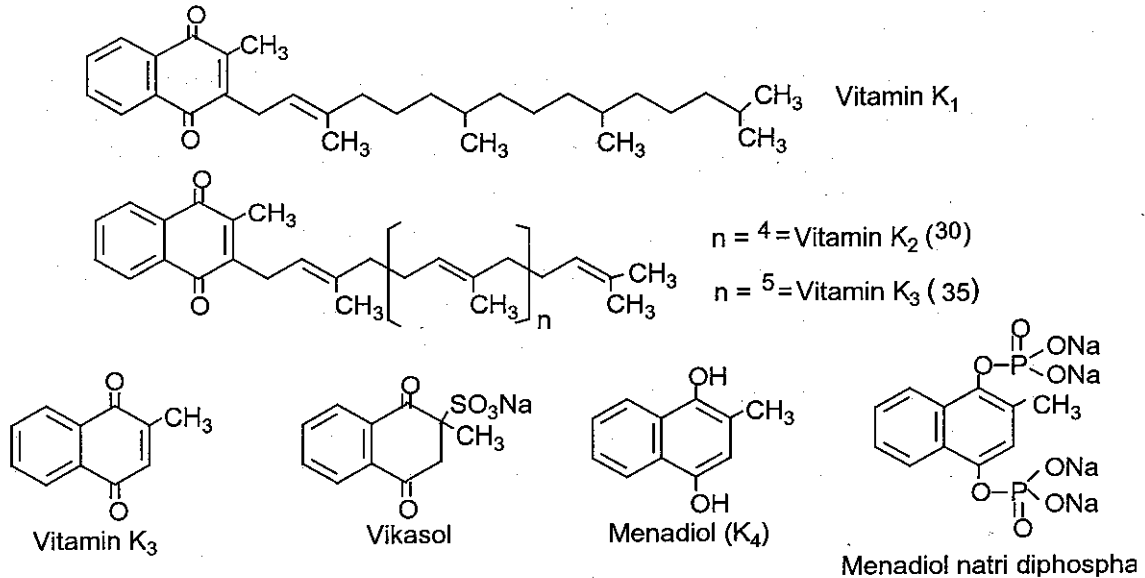
Vitamin K_1 được điều chế bằng cách phân lập từ nguyên liệu trong tự nhiên hoặc tổng hợp hoá học; vitamin K_3 ; K_4 ... được điều chế bằng phương pháp tổng hợp hoá học. Nguyên liệu là butadien-1,3 và toluquinon theo sơ đồ:



Từ menadion, gắn gốc phytyl vào vị trí 3 được vitamin K_1 . Do các vitamin K không tan trong nước, từ menadion (K_3), người ta điều chế dẫn chất natri bisulfit tan trong nước (vikasol) hoặc từ menadiol, điều chế muối tetra natri của ester diphosphat tan trong nước.

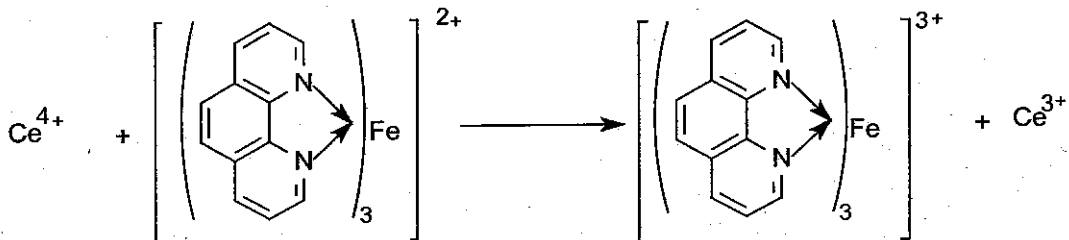
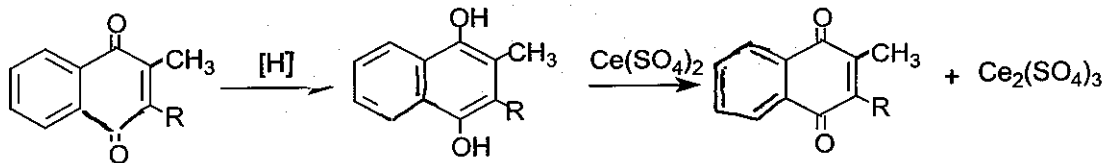
Cấu trúc hoá học:

Các vitamin K có cấu trúc hoá học như sau:



Tính chất:

Những vitamin K có cấu trúc 2-methyl-1,4-naphthoquinon đều có hoá tính của nhân thơm, hoá tính của quinon. Vì vậy, chúng hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại và cả bức xạ vùng trông thấy, chúng có màu vàng và có thể định lượng bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại trực tiếp hoặc sau khi phân lập riêng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Khử hoá bằng hydro tạo hydroquinon không màu; hợp chất này có thể định lượng bằng phương pháp đo ceri, chỉ thị ortho phenanthrolin (chỉ thị từ màu đỏ chuyển sang xanh):



Ngoài ra, tác dụng với 2,4-dinitrophenylhydrazin tạo hydrazone, thêm amoniac tạo màu xanh; tác dụng với natri ethylat tạo màu xanh chuyển dần sang nâu.

Công dụng:

Vitamin K rất cần thiết cho việc tạo thành prothrombinogen và các yếu tố gây đông máu khác ở gan. Khi thiếu vitamin K, thời gian đông máu sẽ kéo dài, thậm chí không xác định được và sự chảy máu bên trong hoặc bên ngoài cơ thể sẽ xảy ra một cách tự phát hoặc do chấn thương, do phẫu thuật.

Chỉ định:

Dùng vitamin K để phòng và điều trị bệnh thiếu vitamin K, nghĩa là để phòng và điều trị bệnh chảy máu do thiếu prothrombin máu; chỉ định điều trị chảy máu do một số loài rắn cắn mà nọc độc của nó có tác dụng phá huỷ hoặc làm mất hoạt tính của prothrombin.

Thiếu vitamin K biểu hiện tăng khuynh hướng chảy máu như bầm máu, chảy máu cam, tiểu tiện ra máu, chảy máu đường tiêu hoá, chảy máu sau phẫu thuật, có khi gây chảy máu não.

Vitamin K dùng để phòng chảy máu trẻ sơ sinh; phòng chảy máu sau phẫu thuật và phòng giảm prothrombin máu do dùng thuốc.

Dạng bào chế:

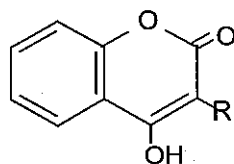
Viên nén, thuốc tiêm menadiol natri diphosphat 5 mg hoặc 10 mg; viên nén phytonadion (vitamin K₁): 5 mg; thuốc tiêm phytonadion (vitamin K₁): 2 mg/ml (ống tiêm 1 mg/0,5ml); 10 mg/ml. Có thể pha loãng bằng dung dịch natri clorid hoặc glucose đẳng trương.

Cách dùng:

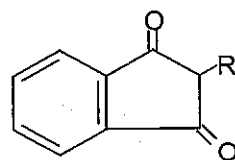
Uống, tiêm bắp, tiêm dưới da. Do có thể gây phản ứng phản vệ nguy hiểm nên chỉ tiêm tĩnh mạch khi rất cần thiết, lúc đó phải tiêm rất chậm, tốc độ không quá 1 mg/phút.

Các thuốc kháng vitamin K:

Những hợp chất có tác dụng cản trở tác dụng của vitamin K trong việc tạo thành các yếu tố gây đông máu được gọi là các chất kháng vitamin K. Hiện nay, các hợp chất có tác dụng kháng vitamin K gồm hai nhóm: các dẫn chất indandion 1,3 và các dẫn chất coumarin.



D/c coumarin



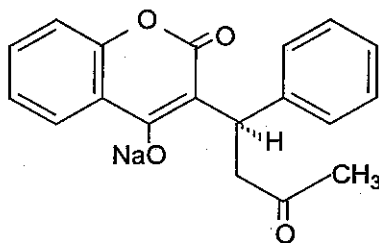
D/c indandion

Một số chất thường dùng trong điều trị là warfarin và dicumarol

NATRI WARFARIN

Biệt dược: Coumadin; Wafilon; Panwarfin.

Công thức:



$C_{19}H_{15}NaO_4$ ptl: 330,3

Tên khoa học: Natri-2-oxo-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-chromen-4-olat.

Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng, dễ hút ẩm, dễ tan trong nước và ethanol, tan trong aceton, khó tan trong ether và dicloromethan. Dung dịch 1% trong nước có pH 7,2 đến 8,5.

Hoá tính:

Hoá tính của natri warfarin là hoá tính của nhân thơm và của natri; nghĩa là chế phẩm tan trong nước, acid hoá dung dịch tạo tủa của acid tương ứng, hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại.

- Dung dịch chế phẩm trong nước, thêm acid hydrocloric, tạo tủa có độ chảy xác định (159°C đến 163°C).
- Xác định ion natri bằng thuốc thử magnesi uranyl acetat.
- Định tính và định lượng warfarin bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại. Trong định lượng, đo độ hấp thụ ở cực đại 308nm và lấy giá trị A (1%, 1cm) ở cực đại này là 431.

Công dụng:

- Phòng và điều trị huyết khối hoặc bệnh huyết khối tắc mạch.
- Phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc nghẽn mạch phổi: Uống cùng và sau khi điều trị bằng heparin để giảm nguy cơ tái phát hoặc chết.

Uống, tiêm tĩnh mạch, lúc đầu 2 đến 5 mg/ngày; sau đó điều chỉnh liều cho phù hợp. Duy trì 2 đến 10 mg/ngày. Viên nén 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg. Thuốc tiêm 5 mg/ml.

2. MỘT SỐ CHẤT DINH DƯỠNG

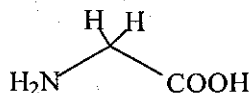
2.1. Các acid amin và protein

Các peptid mạch ngắn - sản phẩm thuỷ phân của các protein và các acid amin được dùng điều trị cho những bệnh nhân thiếu protein. Thiếu protein do ăn không đủ, do nhu cầu tăng tạm thời như phụ nữ mang thai, do không tiêu hoá hoặc không hấp thu được protein ăn vào, do tăng quá trình đồng hoá, do mất protein và các acid amin khi bị sốt, bệnh bạch cầu, chảy máu, do phẫu thuật, do bỏng, gãy xương, hoặc sốc. Chế phẩm thường dùng là các sản phẩm thuỷ phân protein "protein hydrolysates" hoặc các dung dịch chứa các acid amin tự do. Một số acid amin, ngoài tác dụng làm chất bổ sung dinh dưỡng còn được dùng với mục đích khác như arginin hydroclorid, glycin.

GLYCIN

Tên khác: Acid aminoacetic.

Công thức:

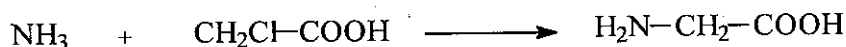


$\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ ptl: 75,1

Tên khoa học: Acid 2-aminoethanoic.

Điều chế:

Thuỷ phân protein rồi phân lập riêng. Trong công nghiệp, tổng hợp glycin bằng cách cho amoniac tác dụng với acid cloroacetic:



Tính chất:

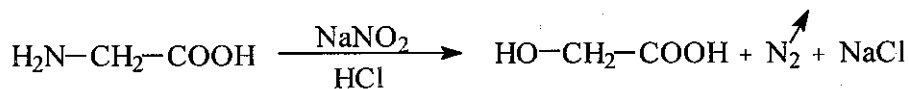
Lý tính:

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị ngọt, dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol và ether. Dung dịch trong nước acid với giấy quỳ; pKa 9,78.

Hoá tính:

Hoá tính của glycin là hoá tính của một α -aminoacid. Glycin tạo sản phẩm có màu khi tác dụng với các ion kim loại có màu (Cu^{2+}); khi tác dụng với thuốc thử ninhydrin. Tác dụng với natri nitrit trong môi trường acid hydrocloric giải phóng khí nitơ:





Định lượng glycine bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi là acid acetic, chỉ thị đo điện thế.

Công dụng:

Chủ yếu dùng làm chất dinh dưỡng. Glycine thường có trong thành phần các dung dịch đậm để tiêm truyền.

Ngoài ra, glycine còn được pha thành dung dịch để rửa trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo. Trong trường hợp này, dung dịch thường dùng là 1,5%, đóng chai 1500; 2000 và 3000ml.

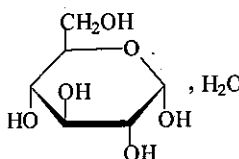
2.2. Các chất đường

Đường là những hydrat carbon, có vị ngọt và dễ tan trong nước. Chúng có thể là disaccharid hoặc monosaccharid.

GLUCOSE

Tên khác: Dextrose.

Công thức:



Tên khoa học: D-(+)-glucopyranose monohydrat.

Điều chế:

Nguyên tắc là thủy phân tinh bột bằng acid sulfuric hoặc acid hydrochloric loãng.

Trộn một phần bột ngũ cốc với 5 phần nước có chứa 1% acid hydrochloric. Đun nóng hỗn hợp ở khoảng 45°C rồi chuyển vào bình phản ứng. Cho hơi nước nén đi vào để đạt 120°C. Duy trì nhiệt độ này một giờ hoặc cho đến khi hết phản ứng của tinh bột. Đun đuổi bớt acid hydrochloric. Thêm natri carbonat hoặc calci carbonat để trung hòa hết acid. Lọc. Làm mất màu bằng than hoạt hoặc than xương. Cô đặc trong chân không tới độ đặc mong muốn. Sản phẩm này chứa khoảng 30-40% glucose, khoảng chừng ấy dextrin và các loại đường khác, chủ yếu là maltose. Điều kiện thủy phân ảnh hưởng tới hàm lượng glucose tạo thành. Để kết tinh glucose, phải tăng thêm nhiệt độ và thời gian.

Tính chất:

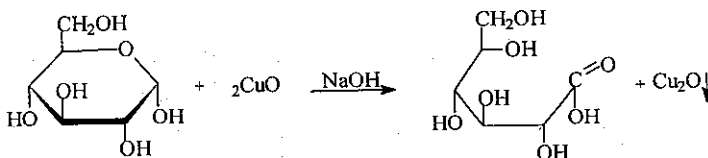
Lý tính:

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị ngọt, dễ tan trong nước, ít tan trong ethanol.

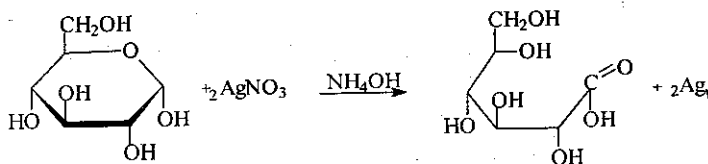
Hoá tính:

Hoá tính của glucose là hoá tính của một polyalcol và của nhóm chức aldehyd. Ứng dụng các hoá tính đó trong định tính và định lượng glucose.

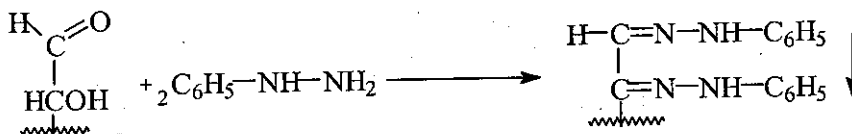
- Hoà tan khoảng 0,2 g glucose trong 2 ml nước, thêm 0,5 ml dung dịch đồng sulfat 10% và 1 ml dung dịch natri hydroxyd, dung dịch vẫn trong. Đun nóng, tạo tủa màu đỏ:



- Tác dụng với dung dịch bạc nitrat trong amoniac tạo tủa bạc kim loại:



- Tác dụng với phenylhydrazin tạo tủa màu vàng:



Ngoài ra, do có carbon bất đối nên glucose có các đồng phân quang học. Dạng D(+) glucose có góc quay cực riêng từ $+52,5^\circ$ đến $+53,5^\circ$ (dung dịch 10% trong nước). Tính chất này được dùng để định tính và định lượng glucose.

Để định lượng glucose, ngoài phương pháp đo góc quay cực, còn dùng phương pháp đo chỉ số khúc xạ, đo iod.

Công dụng:

- Cung cấp chất dinh dưỡng có khả năng chuyển hoá nhanh cho cơ thể; dùng duy trì tạm thời thể tích máu.
- Dùng điều trị sốc cho bệnh nhân bị bệnh tâm thần sau khi dùng insulin.

Dạng bào chế:

Dung dịch glucose đẳng trương 5% và các dung dịch ưu trương 10%, 20%, 25%, 30%, 50%.

2.3. Các muối khoáng

Rất nhiều kim loại là hợp phần của các enzym, điều hoà các chức năng sinh lý khác nhau trong cơ thể như duy trì áp suất thẩm thấu, vận chuyển oxy, co cơ, tính thống nhất của hệ thần kinh trung ương hoặc cần thiết cho sự sinh trưởng và duy trì các mô và xương.

Một số nguyên tố như calci, phospho, natri, kali, magnesi, lưu huỳnh và clo có trong cơ thể với số lượng tương đối lớn; trong khi đó, các nguyên tố khác có với số lượng rất ít "số lượng vết" như cobalt, đồng, iod, sắt, kẽm, chrom, selen, mangan và molybden, song chúng cũng rất cần thiết đối với con người.

Sau đây sẽ trình bày một số hợp chất dùng làm thuốc.

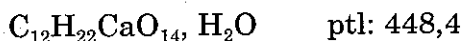
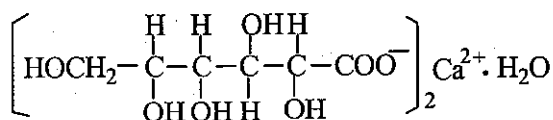
2.3.1. Các hợp chất chứa calci

Trong tự nhiên, calci tồn tại chủ yếu dưới dạng calci carbonat. Trong cơ thể, calci là nguyên tố có nhiều nhất. Các chế phẩm được dụng của calci gồm calci clorid, calci gluceptat, calci gluconat, calci lactat, calci carbonat, dicalci phosphat và calci glubionat ...

Các hợp chất calci được dùng chủ yếu để điều trị chứng giảm calci máu, biểu hiện điển hình là co cứng cơ; ngoài ra, chúng còn được dùng làm chất bổ sung chất điện giải, làm thuốc chống tăng magnesi, kali máu.

CALCI GLUCONAT

Công thức:



Tên khoa học: Calci D-gluconat monohydrat.

Điều chế:

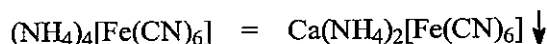
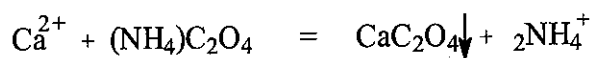
Oxy hoá D-glucose thành acid gluconic khi có mặt calci carbonat bằng brom hoặc bởi *Aspergillus niger*.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc dạng hạt, hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi.

Để định tính ion calci, dùng thuốc thử amoni oxalat hoặc amoni ferocyanat tạo tủa:





Tác dụng với acid pyrogalocarboxylic tạo màu tím. Để định tính ion gluconat, dùng phương pháp sắc ký lớp mỏng.

Định lượng bằng phương pháp đo complexon, chỉ thị murexid, chất chuẩn EDTA tới khi dung dịch có màu tím.

Công dụng:

Được dùng như các hợp chất chứa calci nói trên. Để điều trị chứng giảm calci máu, tiêm tĩnh mạch chậm dung dịch 10%. Trong trường hợp nhẹ, có thể dùng dạng uống.

2.3.2. Các hợp chất chứa sắt

Sắt là hợp phần quan trọng của một số protein cơ kim như hemoglobin, myoglobin và nhiều enzym oxy hoá khử. Khi thiếu sắt, nồng độ một số enzym chứa sắt giảm như cytochrom C ở gan, thận, cơ xương và succinic dehydrogenase ở thận, tim.

Thiếu sắt gây thiếu máu nhược sắc. Tùy theo mức độ nặng nhẹ, khi thiếu sắt sẽ gây ra mệt mỏi, bơ phờ, đánh trống ngực khi gắng sức, đau lưỡi, viêm loét góc miệng...

Các chế phẩm được dùng của sắt gồm sắt (II) sulfat, sắt (II) fumarat, sắt dextran, sắt (II) gluconat...

SẮT (II) SULFAT

Công thức:



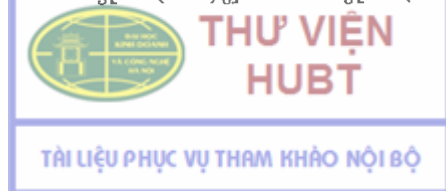
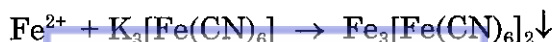
Điều chế:

Hoà tan sắt trong acid sulfuric loãng. Lọc, cô đặc nếu cần tới điểm kết tinh của sắt (II) sulfat.

Tính chất:

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu xanh nhạt, thăng hoa trong không khí khô, bị oxy hoá trong không khí ẩm thành màu nâu. Chế phẩm dễ tan trong nước, rất dễ tan trong nước sôi, thực tế không tan trong ethanol 96%.

Định tính ion sắt (II) bằng thuốc thử kali fericyanid, tạo tủa màu xanh:



Định lượng ion sắt (II) bằng phương pháp đo ceri, chỉ thị feroin, màu chuyển từ đỏ sang xanh.

Chỉ định:

Dùng để phòng và điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt như sau cắt dạ dày, hội chứng suy dinh dưỡng, phụ nữ mang thai.

Liều lượng:

Người lớn 2-3 mg (tính theo sắt nguyên tố)/ngày; chia làm 2-3 lần. Khi lượng hemoglobin trở lại bình thường, dùng tiếp 3-6 tháng nữa. Trẻ em, tùy theo tuổi, uống từ 3 đến 20 mg/ngày; chia làm nhiều lần.

NATRI CLORID

Công thức:

NaCl ptl: 58,44

Điều chế:

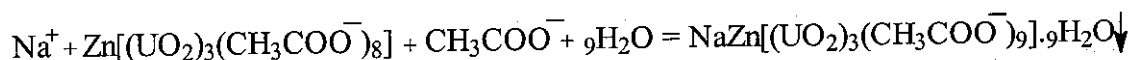
Lấy từ muối mỏ hoặc bốc hơi nước biển được muối ăn. Tinh chế muối ăn đạt tiêu chuẩn muối được dùng.

Tính chất:

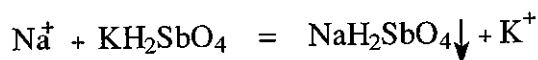
Tinh thể hình lập phương, không màu hoặc bột kết tinh trắng, không mùi, vị mặn. Dung dịch trong nước trung tính. Dung dịch 23% trong nước đông đặc ở -20°C. Natri clorid dễ tan trong nước, glycerin, khó tan trong ethanol.

Định tính:

Để xác định sự có mặt của ion natri, đốt chế phẩm trên ngọn lửa không màu, ngọn lửa chuyển sang màu vàng hoặc cho tác dụng với thuốc thử magnesi uranyl acetat sẽ tạo tủa màu vàng:



Tác dụng với kali dihydroantimonat tạo tủa trắng:



Xác định ion clorid bằng thuốc thử bạc nitrat.

Định lượng:

Bằng phương pháp đo bạc. Tùy theo môi trường định lượng mà dùng chỉ thị thích hợp.



Công dụng:

Các ion natri và clorid là thành phần chủ yếu của các chất điện giải có trong dịch lỏng ngoài tế bào (trên 90% cation trong dịch lỏng ngoài tế bào là ion natri và trên 60% anion là ion clorid). Vì vậy, natri clorid rất cần thiết cho cơ thể.

Chế phẩm được dùng là dung dịch natri clorid đẳng trương (0,9%) và các dung dịch natri clorid ưu trương 2%, 5%, 20%....

- Dung dịch natri clorid đẳng trương:
 - + Dùng để duy trì tạm thời thể tích huyết tương. Trong trường hợp này, nó không gây dị ứng như dextran.
 - + Dùng làm dung môi để đưa nhiều loại thuốc vào trong cơ thể bằng đường truyền tĩnh mạch.
 - + Dùng làm chất thực tháo, dùng để rửa vết thương.
- Dung dịch natri clorid ưu trương:
 - + Làm giảm phù giác mạc khi bị viêm hoặc phù kết mạc.
 - + Tiêm vào màng ối tuần từ 16 đến 24 ở phụ nữ có thai để gây sảy thai.

THUỐC KHÁNG HISTAMIN H_1 VÀ THUỐC ỨC CHẾ GIẢI PHÓNG HISTAMIN

MỤC TIÊU

1. *Vẽ được cấu trúc chung của thuốc kháng histamin H_1 ; giải thích: kết quả phân loại theo cấu trúc, tương quan giữa cấu trúc và tác dụng. Nêu cơ chế tác dụng, những tác dụng chính và sử dụng của thuốc kháng histamin H_1 .*
2. *Đối với các chất đại diện các nhóm dẫn chất: Vẽ công thức cấu tạo, nêu tương quan chính giữa cấu trúc với lý hoá tính và ứng dụng ở phép thử kiểm nghiệm; tác dụng và công dụng của mỗi chất.*

1. HISTAMIN

Histamin là một chất trung gian hóa học tham gia vào nhiều quá trình sinh lý tế bào như phản ứng dị ứng, gây viêm, tiết acid ở dạ dày và có thể còn tham gia dẫn truyền thần kinh trung ương cũng như ngoại vi.

Để gây ra tác dụng, histamine kết hợp với thụ thể. Hiện biết 4 loại thụ thể histamine và ký hiệu H_1 , H_2 , H_3 , H_4 .

Thuốc kháng histamine là những thuốc có tác dụng ức chế cạnh tranh với histamine trên thụ thể của nó làm cho histamine mất tác dụng.

Thuốc kháng histamine trên thụ thể H_3 và H_4 hiện đang nghiên cứu. Thuốc kháng histamine trên thụ thể H_2 sẽ học ở chương 1 tập II.

Trong chương này chỉ trình bày các thuốc kháng histamine trên thụ thể H_1 (thường viết: Thuốc kháng histamine H_1) và thuốc ức chế giải phóng histamine.

2. THUỐC KHÁNG HISTAMINE H_1

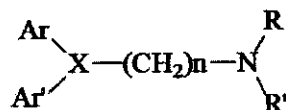
Được chia làm 3 nhóm:

2.1. Các thuốc kháng histamin thế hệ 1

2.1.1. Cấu tạo, phân loại và các thuốc thường dùng trong mỗi nhóm

Công thức cấu tạo chung:





Trong đó: Ar là gốc phenyl hoặc phenylmethyl; Ar' là gốc phenyl hoặc dị vòng thơm như 2-pyridyl.

Ar và Ar' có thể tách rời nhau hoặc liên kết với nhau qua nguyên tử lưu huỳnh (phenothiazin) hoặc mạch 2 carbon (dẫn chất bicyclohepten).

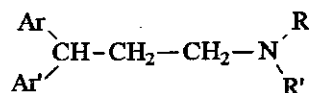
X là C; N hoặc CO.

- (CH₂)_n - là mạch có 2 đến 3 carbon, mạch thẳng, vòng, phân nhánh, bão hòa hoặc không bão hòa; R và R' thường là nhóm methyl.).

Dựa vào công thức cấu tạo chung, thuốc kháng histamine thế hệ 1 được chia làm 6 nhóm dẫn chất

- Dẫn chất propylamin:

Công thức chung:

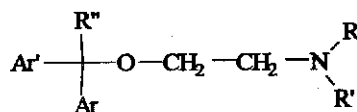


Các thuốc trong nhóm: Pheniramin; Chlorphenamin (chlorpheniramin); Dexchlorpheniramin;

Dexbrompheniramin; Brompheniramin; Triprolidin; Dimetindene.

- Dẫn chất ethanolamin:

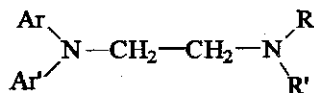
Công thức chung:



Các thuốc: Diphenhydramin; Carbinoxamin; Doxylamin; Orphenadrin; Bromazin; Clemastin; Dimenhydrinat.

- Dẫn chất ethylendiamin:

Công thức chung:

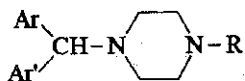


Các thuốc: Mepyramin (pyrilamin); Antazolin; Tripeleminamin.

- Dẫn chất piperazin:

Công thức chung:

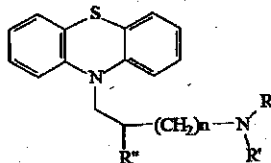




Các thuốc: Cyclizin; Chlorcyclizin; Hydroxyzin; Meclizin.

- Dẫn chất phenothiazin:

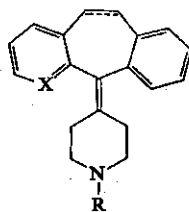
Công thức chung:



Các thuốc: Promethazin; Trimeprazin hoặc Alimemazin; Methdilazin

- Dẫn chất piperidin hoặc dibenzocyclohepten

Công thức chung:



Các thuốc: Cyproheptadin; Azatadin.

2.1.2. Tác dụng, chỉ định

Khi cơ thể tiếp xúc với chất gây dị ứng như phấn hoa, thuốc, thức ăn như trứng, sữa; lông động vật qua đường hô hấp, đường tiêu hóa hoặc qua da thì hệ miễn dịch tạo ra các kháng thể immoglobulin E (IgE), các kháng thể này liên kết trên bề mặt các dưỡng bào. Các dưỡng bào có trong đại đa số các mô, chúng bao quanh các mạch máu và dây thần kinh (ở da, phế quản phổi, đường tiêu hóa, mũi, khoang miệng, kết mạc mắt). Khi chất gây dị ứng liên kết với kháng thể IgE gắn trên các dưỡng bào, các dưỡng bào bắt đầu giải phóng ra các chất trung gian gây viêm và gây dị ứng như histamin, cytokine.

Ngay sau khi được giải phóng, histamine sẽ tương tác với các thụ thể của histamine tại các mô tại chỗ hoặc các mô xung quanh.

Khi tương tác với thụ thể H₁, histamine gây dị ứng, cụ thể gây giãn mạch và tăng độ thấm của mạch máu (gây sưng, nóng, đỏ; hạ huyết áp), tăng độ nhạy cảm của các dây thần kinh (gây ngứa, đau), gây co thắt phế quản

Thuốc kháng histamine H₁, do ức chế cạnh tranh với histamin trên thụ thể H₁ nên các thuốc nhóm này có tác dụng chống dị ứng. Chỉ định điều trị dị ứng như viêm mũi dị ứng (sổ mũi, hắt hơi, ngạt mũi), viêm kết mạc mắt do dị ứng (ngứa, sưng, chảy nước mắt), viêm da do dị ứng (ngứa, phát ban, nổi mề đay).

Ngoài tác dụng kháng thụ thể H_1 , thuốc nhóm này còn có tác dụng khác như ức chế thần kinh trung ương (chống chỉ định khi lái xe, vận hành máy) và 1 số dùng làm thuốc an thần gây ngủ như diphenhydramin; doxylamin; Tác dụng hủy phó giao cảm nên có tác dụng chống nôn như dẫn chất phenothiazin, ethanolamin. Vì vậy, chúng còn được dùng điều trị buồn nôn, nôn, phòng nôn do say sóng, đi ô tô, máy bay và cũng do tác dụng này, chúng gây tác dụng phụ như khô miệng, nhìn mờ, táo bón, bí tiểu tiện

2.2. Các thuốc kháng histamine thế hệ 2

2.2.1. Công thức cấu tạo chung

Các thuốc nhóm này có cấu trúc hóa học khác nhau, đa số có chứa nhân piperidin như Astemizol; Ebastin; Levocabastin; Loratadin; Mizolastin; Terfenadin. Một số chứa nhân piperazin như Cetirizin

2.2.2. Tác dụng và chỉ định

Có tác dụng chọn lọc trên thụ thể H_1 ; không có hoặc rất ít tác dụng ức chế thần kinh trung ương, không có tác dụng hủy phó giao cảm nên ít gây tác dụng phụ. Một số thuốc có tác dụng độc trên tim (loạn nhịp tâm thất) nên đã rút khỏi thị trường như astemizol, terfenadin.

Thuốc kháng histamin thế hệ 2 có đặc điểm: Bắt đầu tác dụng nhanh, thời gian tác dụng kéo dài hơn thuốc thế hệ 1.

Chỉ định điều trị dị ứng.

2.3. Các thuốc kháng histamine thế hệ 3

Là những chất hoặc đồng phân quang học có hoạt tính (levocetirizin) hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính (fexofenadin; desloratadin) của thuốc kháng histamin thế hệ 2.

Các thuốc nhóm này không gây độc tính trên tim, không có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, không có tác dụng hủy phó giao cảm.

Thường chỉ định điều trị dị viêm mũi dị ứng kéo dài, viêm mũi dị ứng do thời tiết kéo dài trên 2 tuần, viêm da dị ứng mạn tính

3. CÁC CHẤT ỨC CHẾ GIẢI PHÓNG HISTAMIN

Một số thuốc có tác dụng ức chế giải phóng histamin và các chất trung gian gây viêm khác như serotonin, các prostaglandin, các leucotrien được gọi chung là các chất ổn định dưỡng bào.

Ngoài tác dụng chống dị ứng, chúng còn dùng phòng cơn hen, phòng cơ thất phế quản cấp và điều trị các rối loạn do cơ thể có quá nhiều dưỡng bào (mastocytosis). Các thuốc được dùng trong điều trị gồm cromolyn, nedocromil.

3. MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

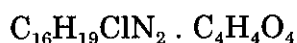
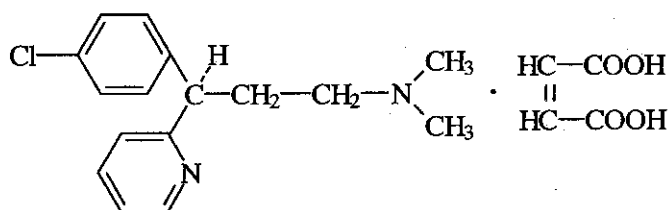
3.1 Các chất kháng histamin ở thụ thể H₁

3.1.1. Dẫn chất alkylamin

CLORPHENIRAMIN MALEAT

Biệt dược: Chlor - Trimeton.

Công thức:



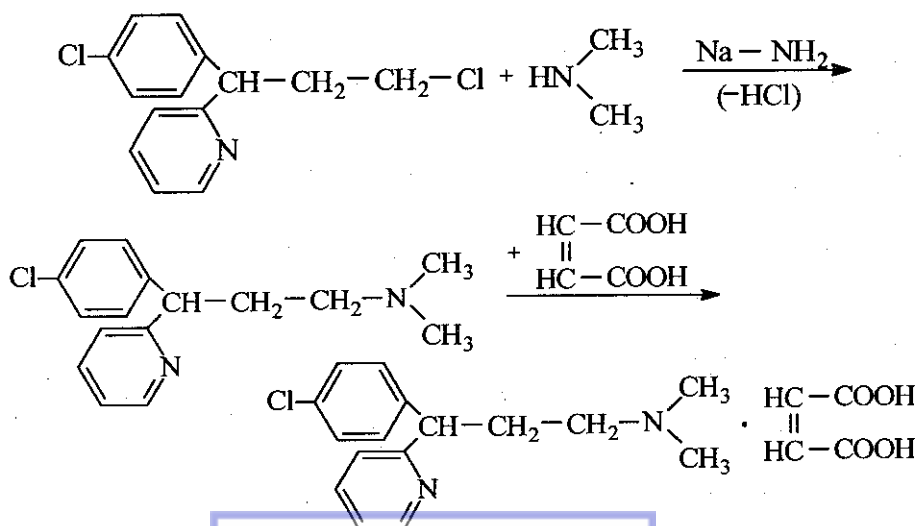
ptl: 390,80

Tên khoa học: 3-(4-Chlorophenyl)-N,N-dimethyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine hydrogen (Z)-butenedioat.

Dạng dược dụng là racemic (3RS).

Điều chế:

Ngưng tụ 3 - (4 - clorophenyl) - 3 - (2 - pyridyl) - 1 - cloro - propan với dimethylamin, có mặt sodamid, được clorpheniramin base. Tạo muối maleat bằng tác dụng đồng phân tử với acid maleic:



Tính chất:

Bột tinh thể trắng, không mùi, dễ tan trong nước, tan trong ethanol (1/10), cloroform (1/10); tan ít trong ether, benzen.

Chú ý tính chất do chứa nhân thơm, do base amin.

Định tính:

Tiến hành các phép thử b, c, d, e hoặc các phép thử a, e:

a. Phổ IR, so sánh với phổ IR chuẩn.

b. Phổ UV: Đo ở vùng 230 - 350 nm, có $\lambda_{\max} = 265$ nm với A (1%, 1 cm) = 200 - 230 (C 0,003; HCl 0,1M).

c. Xác định acid maleic: Kiểm hoá dung dịch chế phẩm bằng NaOH loãng; chiết bỏ clorpheniramin bằng ether (3 lần), thu lớp nước; lấy một phần dịch nước, thêm dung dịch resorcinol/ H₂SO₄ đặc; đun cách thuỷ nóng trong 15 phút: không xuất hiện màu. Phần còn lại của lớp nước thêm nước brom, đun cách thuỷ 15 phút đến sôi rồi để nguội. Thêm dung dịch resorcinol/H₂SO₄ đặc, đun cách thuỷ tiếp 15 phút: xuất hiện màu xanh lam.

d. Đo độ chảy của clorpheniramin picrat: Sau khi rửa, kết tinh lại và sấy khô được tinh thể có độ chảy 196 - 200°C.

e. Đo độ chảy của chất thử: 132 - 136°C.

Thử tạp chất liên quan: Bằng TLC.

Định lượng:

Trong môi trường khan, dùng acid acetic khan, chỉ thị tím tinh thể và HClO₄ 0,1M.

Công dụng:

Kháng histamin H₁, dùng cho các trường hợp sau:

- Dị ứng ở đường hô hấp trên (cấp hoặc mạn): Viêm mũi dị ứng, sổ mũi mùa; viêm màng kết dị ứng, ngứa hoặc viêm dị ứng ở mắt.
- Dị ứng da (mày đay, chướng da nổi quầng, phát ban); phù Quincke; dị ứng thuốc, thức ăn; phản ứng dị ứng với các sản phẩm máu và huyết thanh (ở những bệnh nhân nhạy cảm).
- Phối hợp trong điều trị sốc phản vệ.
- Dùng phối hợp với thuốc ho, thuốc giảm đau hạ nhiệt, thuốc chống hen để tăng tác dụng các thuốc này.

Liều dùng: Người lớn: 4 mg/lần x 4 - 6 lần/ 24 giờ; tối đa 40 mg/ 24 giờ.

Dạng thuốc:

Viên nén 2 mg, 4 mg; thuốc tiêm 10 mg/ml; 100 mg/ml; Thuốc nước hoặc siro 2 mg/5 ml; các dạng viên tác dụng chậm: viên bọc, viên nhộng 6 mg, 8 mg và 12 mg.



DEXCLORPHENIRAMIN MALEAT

Biệt dược: Polaramin.

Là đồng phân hữu tuyến, được điều chế từ clorpheniramin như sau: Cho clorpheniramin maleat (racemic) tác dụng với acid (+) phenylsuccinic được (+) clorpheniramin phenylsuccinat (I). Giải phóng (+) clorpheniramin base từ (I) bằng cách tác dụng với NaOH. Cuối cùng cho phản ứng với acid maleic theo tỷ lệ đồng phân tử, được (+) clorpheniramin maleat, với tên gọi dexclorpheniramin maleat.

Tính chất:

Bột tinh thể trắng, không mùi. Độ nóng chảy 110 - 115°C. Tan dễ trong nước (1/1,1), alcol (1/2), cloroform (1/1,7); rất ít tan trong ether. Dung dịch nước có phản ứng acid với giấy quì, pH (C₁; H₂O) = 4 - 5.

Công dụng:

Tác dụng mạnh gấp 2 lần clorpheniramin maleat với cùng liều lượng, do đồng phân tả tuyến không có tác dụng. Có giới hạn an toàn cao.

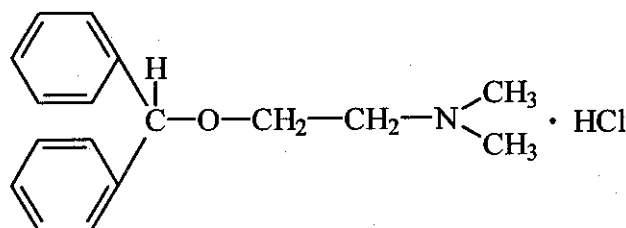
Chỉ định và tác dụng phụ tương tự clorpheniramin maleat, liều dùng bằng một nửa.

3.1.2. Dẫn chất ethanolamin

DIPHENHYDRAMIN HYDROCLORID

Biệt dược: Benadryl.

Công thức:



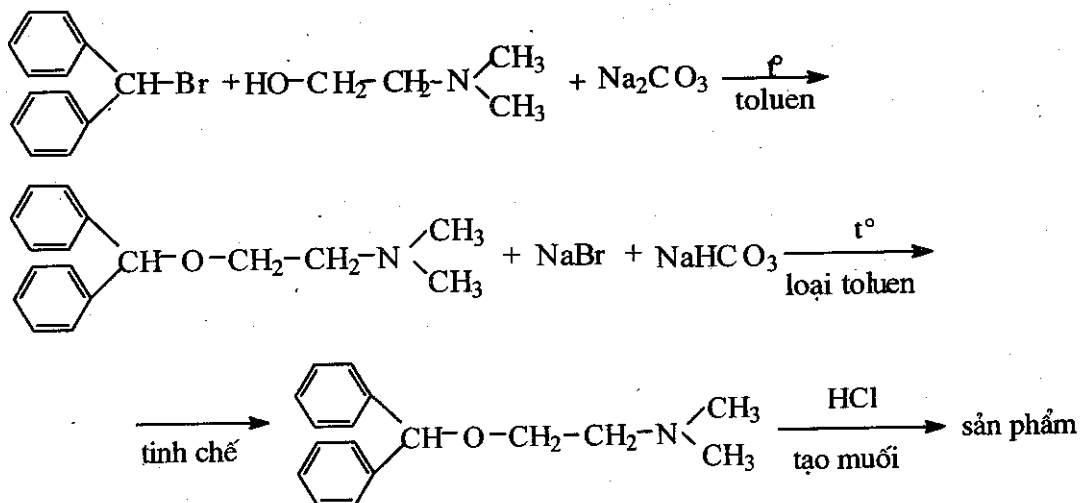
C₁₇H₂₁NO · HCl

ptl : 291,80

Tên khoa học: 2-(diphenylmethoxy)-N, N-dimethylethylamin hydroclorid.

Điều chế:

Dun nóng hỗn hợp diphenylbromomethan, β - dimethylaminoethanol và natri carbonat trong toluen. Sau phản ứng cất tách toluen, tinh chế rồi tạo muối với acid hydrocloric:



Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi. Dễ bị sẫm màu khi tiếp xúc với ánh sáng. Nhiệt độ chảy 168 - 172°C. Rất dễ tan trong nước (1/1), alcol (1/2) và cloroform (1/2); tan trong acetone (1/50), không tan trong ether. Dung dịch nước trung tính với giấy quì.

Chú ý tính chất do nhân thơm, do muối hydroclorid của base amin.

- Đo phổ IR.
- Đo độ chảy được 168 - 172°C.
- Phổ hấp thụ UV: Dung dịch 0,05% trong ethanol 96%, đo ở vùng 230 - 350nm, cho 3 cực đại hấp thụ: 253, 258 và 264 nm, các trị số A (1%, 1 cm) tương ứng là 12, 15 và 12.
- Dung dịch nước cho phản ứng của ion Cl⁻.
- Phản ứng màu: Thêm 2 ml H₂SO₄ đặc vào 0,05 ml dung dịch thử 5%, xuất hiện màu vàng đậm; thêm 0,5 ml HNO₃ đặc, chuyển sang màu đỏ, thêm 5ml CHCl₃ và lắc, lớp cloroform có màu tím đậm.

Tạp chất liên quan: Thử bằng TLC.

Định lượng:

Trong môi trường acid acetic khan có mặt acetat thủy ngân II, chỉ thị tím tinh thể.

Công dụng:

Là một kháng histamin H₁ và có tác dụng kháng cholinergic (giảm tiết, chống ho, chống nôn), dịu thần kinh (an thần, gây ngủ).

Chỉ định:

Có hiệu quả cho các trường hợp: Viêm mũi dị ứng (theo mùa, quanh năm), viêm mũi vụn mạch, viêm màng kết dị ứng (do hít phải tác nhân gây dị ứng),



các triệu chứng dị ứng nhẹ và đơn thuần ở da của bệnh mề đay, phù mạch, da nổi quầng. Thuyên giảm và phòng phản ứng dị ứng với máu, huyết thanh ở người có tiền sử. Phối hợp (với epinephrin, ...) để điều trị phản ứng phản vệ. Phòng và chống say sóng, tàu, xe, nôn. Giảm, ngăn chặn ho do lạnh hoặc do dị ứng.

Có thể có hiệu quả cho các trường hợp: Dị ứng nhẹ tại chỗ do côn trùng cắn, dị ứng với thuốc hoặc huyết thanh gây ngứa. Mất ngủ do một số rối loạn, mất ngủ khó chữa.

Do độc cho thính giác nên cần thận trọng khi đang dùng thuốc có hại cho thính giác (kháng sinh aminosid: streptomycin, neomycin, kanamycin).

Chống chỉ định: Phụ nữ mới sinh.

Liều dùng: Người lớn, uống: 25-50 mg/ lần x 3-4 lần/24 giờ; tối đa 400 mg/24 giờ.

Dạng thuốc:

Viên nhộng 25 mg, 50 mg; cồn ngọt 12,5 mg/5 ml; dung dịch tiêm 10 mg/ml; 50 mg/ml; siro 12,5 mg/5 ml; thuốc mỡ, kem 2%.

Để làm thuốc chống nôn người ta dùng dạng muối với 8 - clorothephylin, thành phần này đóng góp vào tác dụng chống nôn của diphenhydramin, xem dimenhydrinat.

Ghi chú:

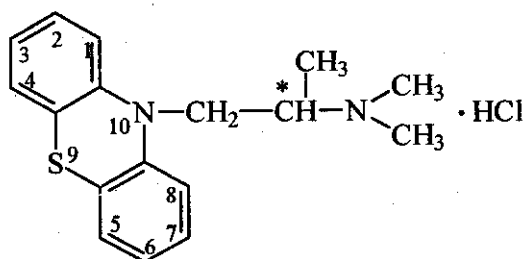
Thay các gốc phenyl trong công thức trên bằng 2 - pyridyl và p - clophenyl thì có carbinoxamin maleat (biệt dược Clistin, là một thuốc kháng histamin H₁ có hiệu lực mạnh).

3.1.3. Dẫn chất phenothiazin

PROMETHAZIN HYDROCLORID

Biệt dược: Phenergan; Diprazin.

Công thức:



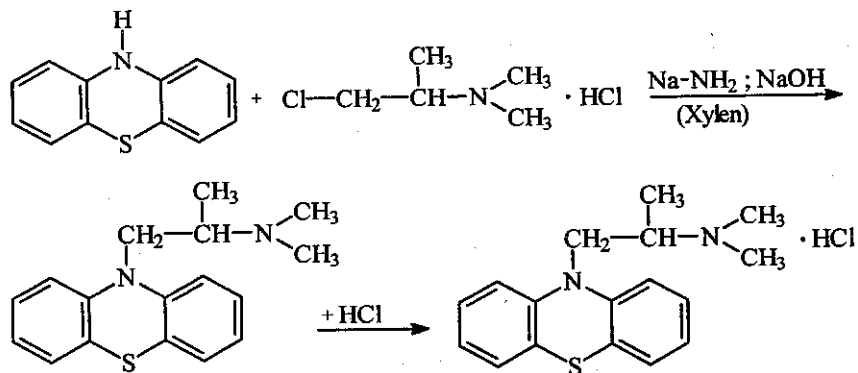
$C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$

ptl : 320,90

Tên khoa học: N,N-dimethyl-1-(10H-phenothiazin-10-yl)propan-2-amin hydrochlorid

Điều chế:

Theo sơ đồ sau:



Tính chất:

Lý tính:

Bột kết tinh màu trắng hoặc trắng ngà, không mùi, vị đắng và tê lưỡi. Rất nhạy với tác dụng của ánh sáng, bị ẩm hoặc để lâu sẽ đổi màu dần sang xanh lơ. Nóng chảy ở 215 - 225° C. Rất dễ tan trong nước; tan trong alcol, cloroform; không tan trong ether, aceton, ethylacetat. Dung dịch nước 1/ 20 có pH 4 - 5.

Hóa tính:

Hóa tính cơ bản của promethazin là dễ bị oxy hóa do nhân phenothiazin.

Các tác nhân H₂SO₄, HNO₃, Br₂, FeCl₃ ... đều có thể oxy hoá được promethazin. Các sản phẩm oxy hoá thường có màu hồng đến đỏ. AgNO₃ cũng oxy hoá được promethazin nên khi thử ion Cl⁻ bằng AgNO₃ phải kết tủa promethazin base bằng NaOH, lọc loại bỏ, sau đó mới phát hiện ion Cl⁻ còn lại trong dịch lọc.

Tính base do amin bậc III ở mạch nhánh: Cho kết tủa với các thuốc thử chung alcaloid, ví dụ kết tủa vàng với acid picric; cho phép định lượng bằng phép đo acid - base.

Định tính: Dùng phổ IR.

- Phản ứng với acid nitric: Thêm từ từ 1 ml HNO₃ đặc vào 3 ml dung dịch chứa 0,1 g chế phẩm: Xuất hiện tủa tan nhanh, dung dịch có màu đỏ chuyển sang đỏ cam rồi vàng. Đun sôi, xuất hiện tủa cam và dung dịch màu đỏ.
- Phản ứng đặc trưng của ion Cl⁻: Dịch lọc sau khi kết tủa loại bỏ promethazin base bằng kiềm, acid hoá bằng HNO₃, cho kết tủa trắng AgCl khi thêm dung dịch AgNO₃.
- Dùng TLC.

Thử tinh khiết: Tạp liên quan chủ yếu là phenothiazin, được phát hiện bằng TLC.

Định lượng:

- Trong môi trường khan, dùng acid acetic băng, có mặt Hg(CHCOO)₂, chỉ thị tím tinh thể, chuẩn độ bằng dung dịch HClO₄ 0,1N cho đến khi màu chuyển sang xanh lục. Có thể dùng điện thế kế.

- Có thể định lượng phân HCl kết hợp bằng dung dịch NaOH chuẩn trong môi trường nước, có mặt alcol và cloroform, cloroform sẽ tách riêng dạng base.

Dạng bào chế (ví dụ viên bao):

Thường sử dụng phương pháp quang phổ UV, sau khi chiết hoạt chất, tạo nồng độ HCl trong dịch chiết bằng 0,01N rồi đo độ hấp thụ ở 249 ± 1 nm. Tính kết quả dựa vào trị số A (1%, 1 cm) = 910.

Công dụng:

Khác với dẫn chất pheniramin, nguyên tử C bất đối ở promethazin (hoặc ở trimeprazin) gần N (ở mạch 2 - aminoethyl) hơn, tác dụng của các đồng phân d và l tương đương nhau.

Tác dụng kháng histamin H₁ mạnh, kể cả tác dụng an thần gây ngủ, kháng cholinergic. Trong các thuốc kháng histamin, promethazin nổi bật được dùng trong tiền, hậu phẫu thuật, phòng chống nôn khi gây mê, phẫu thuật, phối hợp (với meperidin hoặc thuốc giảm đau khác) để giảm đau sau phẫu thuật.

Chỉ định:

- Viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, viêm mũi sung huyết, viêm màng kết dị ứng do hít phải tác nhân hoặc mùi gây dị ứng.
- Dị ứng ở da: Dị ứng nhẹ và đơn thuần trong bệnh mề đay; dị ứng gây nổi quầng, gây phù mạch.
- Thuyên giảm và phòng phản ứng đối với máu, huyết thanh ở người có tiền sử.
- Phối hợp với adrenalin điều trị phản ứng quá mẫn.
- An thần và gây ngủ cho người có giấc ngủ không yên, bệnh nhân ở tiền, hậu phẫu thuật, cho sản phụ.
- Phòng và chống nôn do say tàu, xe; trong khi gây mê, phẫu thuật, hậu phẫu thuật.
- Phối hợp với thuốc giảm đau để giảm đau sau phẫu thuật.
- Phối hợp với thuốc ho (codein).

Uống, tiêm bắp, đặt trực tràng đều có tác dụng, xuất hiện sau khoảng 20 phút, có thể kéo dài tới 8 giờ hoặc hơn ở một số trường hợp.

Tác dụng không mong muốn:

Khô miệng, mờ mắt, có khi hoa mắt và nếu thấy nhạy cảm với ánh sáng thì phải ngừng thuốc.

Liều dùng: Tùy theo mục đích sử dụng:

Kháng histamin: Người lớn 12,5 - 25 mg/lần x 4 - 6 lần/24 giờ. Không quá 150 mg/24 giờ. An thần, giảm đau, chống nôn... trong phẫu thuật liều cao hơn.

Dạng thuốc:

Viên bọc hoặc thuốc đạn: 12,5; 25 và 50 mg. Dung dịch tiêm: ống 25 mg, 50 mg/5 ml. Siro 6,25 mg.5 ml, 25 mg/5 ml.

Bảo quản:

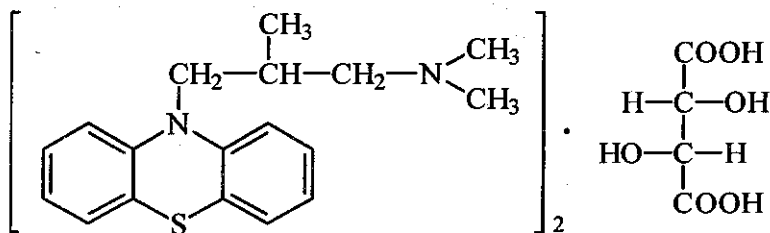
Thuốc độc bảng B. Đựng trong lọ thủy tinh màu, nút kín, tránh ánh sáng.



TRIMEPRAZIN TARTRAT

Biệt dược: Temaril, Alimemazin.

Công thức:



ptl: 747,0

Tên khoa học: (\pm)10-[3-(Dimethylamino)-2-methylpropyl] phenothiazin tartrat (2:1).

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng đến trắng ngà, không mùi. Bị biến màu dần ngoài ánh sáng. Nóng chảy ở 160 - 164°C. Dễ tan trong nước (1/2), tan trong cloroform, ít tan trong alcol, rất ít tan trong ether.

Chú ý tính chất do nhân phenothiazin và do là một base amin III.

Phổ UV: Dung dịch 0,008% trong amoniac 5M - methanol (1:99) cho hai cực đại hấp thụ: 255 nm (chính) và 310 nm (phụ).

- Với hỗn hợp đồng thể tích H_2SO_4 và formol cho màu đỏ tía.
- Phân acid tartric: Dung dịch chất thử trong nước, kiểm hoá bằng dung dịch NaOH loãng, tách riêng dạng base bằng ether, lấy lớp nước đem acid hoá rồi thêm thuốc thử natri amonimethavanadat, xuất hiện màu đỏ cam.

Tạp chất liên quan: Dùng TLC.

Định lượng: Trong môi trường khan, chỉ thị tím tinh thể hoặc điện thế kế.

Công dụng:

Kháng histamin, an thần gần như clopromazin. Làm dịu, điều hoà thần kinh thực vật, kháng cholinergic.

Chỉ định:

- Các chứng ngứa do dị ứng: Ở bệnh mày đay, eczema, côn trùng đốt, ngứa do kém dung nạp thuốc, ngứa do viêm da (dị ứng, thần kinh, nhiễm độc tiếp xúc), ngứa phát ban...
- Viêm dị ứng đường mũi họng, hen...
- Một số trường hợp mất ngủ do lo lắng..., cũng dùng để chuẩn bị, hoặc phối hợp gây mê.

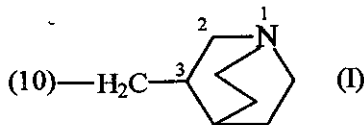


Liều dùng: Người lớn, uống 2,5 mg/lần x 4 lần/24 giờ.

Dạng thuốc: Viên 2,5 mg; viên chậm 5 mg; siro 2,5 mg/ml.

Ghi chú:

Nếu gắn vào vị trí 10 của nhân phenothiazin là quinuclidin-3-yl- methyl (I) thì có mequitazin (biệt dược Primalan), một kháng histamin H₁ tác dụng an thần yếu hơn promethazin.

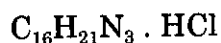
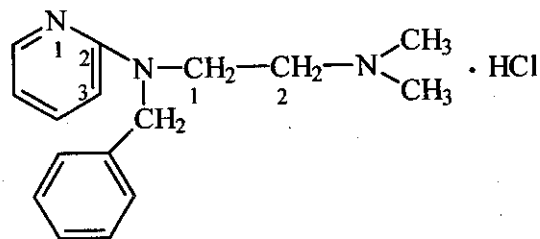


3.1.4. Dẫn chất ethylendiamin

TRIPLENNAMIN HYDROCLORID

Biệt dược: Pyribenzamin.

Công thức:



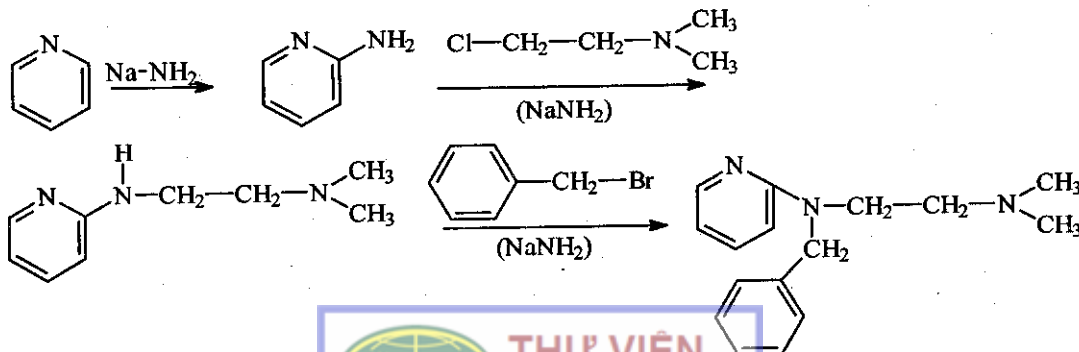
ptl : 291,82

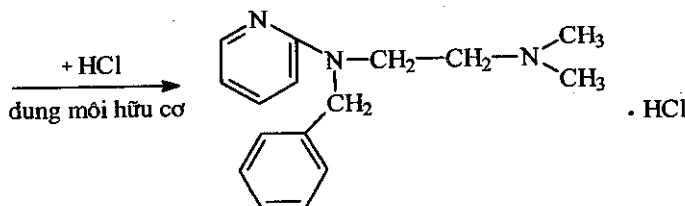
Tên khoa học: 2-[benzyl [2-(dimethylamino) ethyl] amino] pyridin mono-hydroclorid.

Cũng có dùng dạng muối citrat.

Điều chế:

Theo sơ đồ phản ứng sau:





Tính chất:

Bột kết tinh trắng, dễ bị sẫm màu khi tiếp xúc với ánh sáng. Nhiệt độ chảy: 188 - 192°C. Dễ tan trong nước (1/1), dung dịch trung tính với giấy quì; tan trong ethanol (1/6), cloroform (1/6); tan ít trong acetone; không tan trong ether, benzen, ethylacetat.

Chú ý tính chất do có mặt các gốc thơm và là muối hydroclorid của một base amin III.

Định tính: bằng phổ IR, phổ UV; phản ứng của ion Cl⁻.

Tạp chất liên quan: Dùng TLC.

Định lượng: Trong môi trường khan, có mặt thủy ngân II acetat.

Công dụng:

Kháng histamin H₁, được dùng trong các trường hợp sau:

- Các thể viêm mũi dị ứng.
- Dị ứng đơn thuần ở mày đay, phù mạch, chướng da vế nổi.
- Thuyên giảm và phòng phản ứng đối với máu, huyết thanh ở bệnh nhân có tiền sử, phản ứng quá mẫn.

Liều dùng:

Người lớn, uống 25 - 50 mg/lần x 4 - 6 lần/24 giờ (hoặc 1 viên chậm 100mg/lần x 2 - 3 lần/24 giờ).

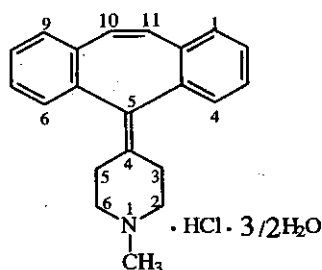
Dạng thuốc: Viên nén 25 mg, 50mg; viên chậm 25 mg, 50 mg và 100 mg.

3.1.5. Dẫn chất piperidin

CYROHEPTADIN HYDROCLORID

Biệt dược: Periactin.

Công thức:



C₂₁H₂₂N · HCl

ptl : 350,89



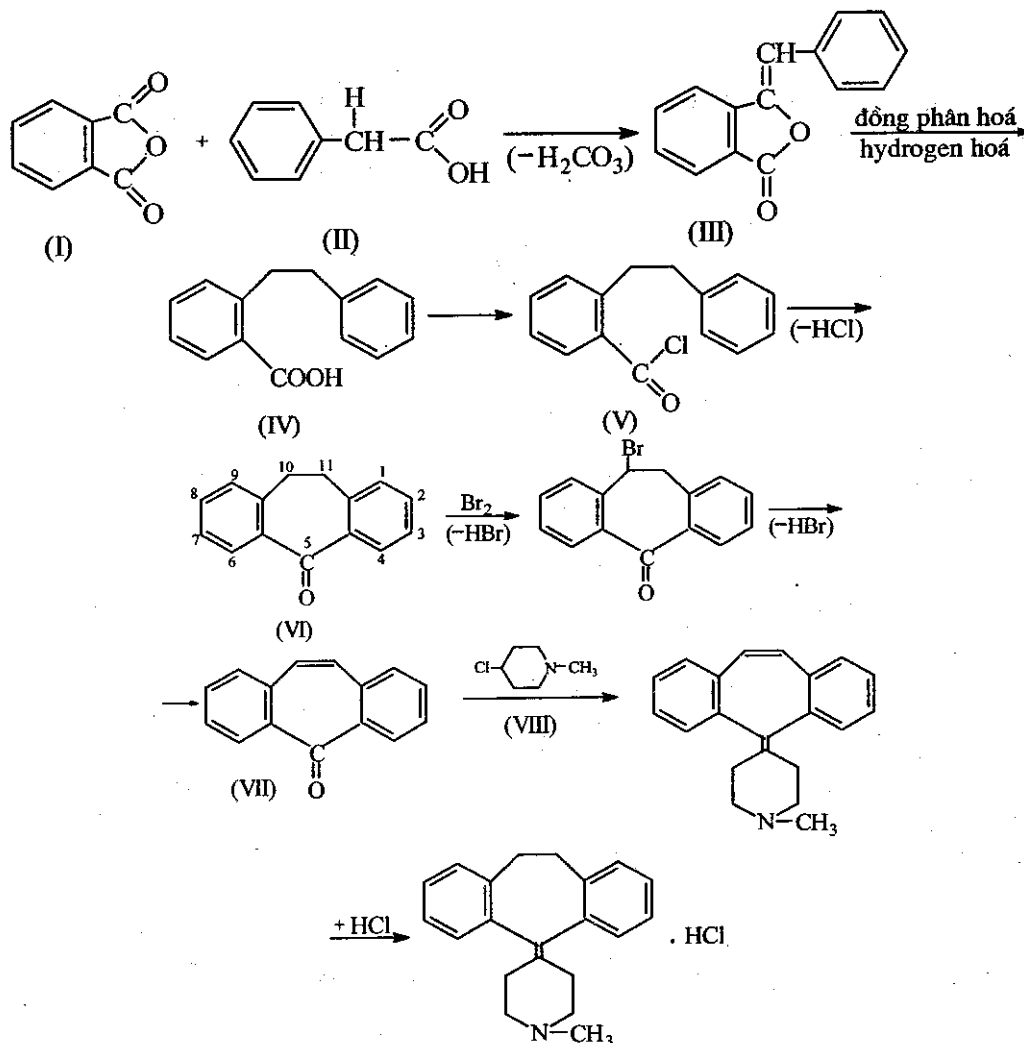
THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: 4-(5H - dibenzo [a,d] cyclohepten - 5 - yliden) -1- methyl piperidin monohydroclorid sesquihydrat.

Điều chế:

Theo sơ đồ phản ứng sau:



Tính chất:

Lý tính:

Bột tinh thể trắng hoặc trắng ngà, không mùi, vị hơi đắng. Tương đối bền với ánh sáng, không khí và hơi ẩm ở nhiệt độ phòng. Chảy ở khoảng 162°C , dạng khan ở 250°C . Ít tan trong nước, tan được trong ethanol, không tan trong ether.

Hóa tính:

Chú ý tính chất do các gốc thơm và nối đôi liên hợp vào nhân, tính chất của muối hydroclorid của base amin có thể định lượng bằng NaOH trong nước-alcol.

- Cho phản ứng của Cl^- .
- Phổ UV, đo với dung dịch trong ethanol, có $\lambda_{\text{max}} = 286 \text{ nm}$ với A (1%, 1cm) = 335-365.
- Dùng TLC (định tính, thử tinh khiết).

Thử độ acid: Dùng NaOH 0,01M với đỏ methyl.

Định lượng:

Hoà chế phẩm vào hỗn hợp alcol-acid hydrocloric 0,01M (50:50). Chuẩn độ bằng NaOH 0,1M, dùng điện thế kế, ghi thế tích giữa hai điểm có biến đổi thế đột ngột.

Công dụng:

Là một kháng histamin có tác dụng kháng serotonin, kháng aldosteron và an thần gây ngủ. Dùng cho các trường hợp sau:

- Viêm mũi dị ứng; dị ứng nhẹ, đơn thuần ở bệnh mày đay, phù mạch, da nổi quầng. Thuyên giảm và phòng phản ứng đối với máu, huyết thanh ở người có tiền sử...Phối hợp với adrenalin điều trị phản ứng quá mẫn.
- Chủ yếu chữa ngứa do các dị ứng: Tại chỗ do côn trùng cắn, do dị ứng vật lý, do thuốc, huyết thanh..., ngứa do viêm da dị ứng, ngứa thủy đậu.
- Phòng và chống chứng đau nửa đầu.
- Kích thích ăn ngon ở người gầy yếu, chán ăn, thần kinh dễ bị kích thích.

Liều dùng:

Người lớn: 4 mg/lần x 3 - 4 lần/24 giờ; tối đa 0,5 mg/kg cơ thể/24 giờ.

Dạng thuốc: Viên nén 4 mg; siro 2 mg/5ml.

Ghi chú:

Theo công thức trên nếu C_6 thay bằng N (để phenyl thành pyridyl), gắn Cl vào C_2 của phenyl còn lại, bỏ nối đôi ở 10, 11, thay $-\text{CH}_3$ bằng $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ thì có loratadin (cũng có tên là loratidin, biệt dược là Claritin) là một kháng histamin H_1 tricyclic không có tác dụng an thần, không kháng cholinergic, tác dụng kéo dài. Thường uống 10 mg/lần/24 giờ trị viêm mũi dị ứng. Chất này dùng phổ biến.

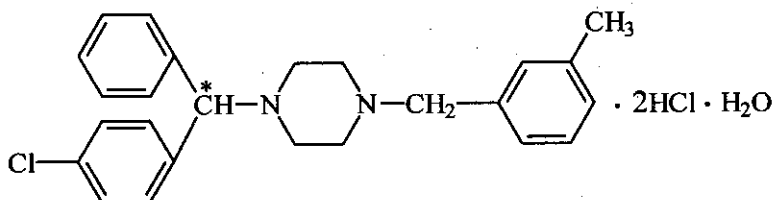
3.1.6. Dẫn chất piperazin

Đặc điểm chung: Có thể coi là các dẫn chất ethylendiamin mạch vòng. Tác dụng kháng histamin H_1 cũng điển hình, ít gây buồn ngủ. Tác dụng chống nôn và chống chóng mặt chủ yếu do chúng kháng muscarin trung ương và làm mất kích thích tiền đình. Dẫn chất chuyển hoá norclocyclizin có thể gây quái thai.

MECLOZIN HYDROCLORID

Biệt dược: Bonine, Antivert.

Công thức:



$C_{25}H_{27}ClN_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

ptl: 481,90

Tên khoa học: 1- (p - cloro- α -phenylbenzyl)-4-(m- methylbenzyl) piperazin dihydroclorid monohydrat.

Nguyên tử C bất đối ở gần N của amin III, tương tự như các dẫn chất phenothiazin. Các đồng phân d và l tác dụng tương đương nhau. Dạng dược dụng là racemic.

Nguyên tử Cl ở vị trí para của nhân phenyl làm tăng tác dụng.

Gốc methylphenyl ảnh hưởng đến tính chất dược động học và sự chuyển hoá của thuốc trong cơ thể. Meclozin có tác dụng kéo dài. Nếu cả Cl và methylphenyl đều được thay bằng H thì có cyclizin (biệt dược Marezin) chất này có chỉ định tương tự nhưng tác dụng ngắn hạn hơn, không dùng khi có thai. Phụ nữ có thai vẫn dùng được meclizine với liều thấp và trong thời gian ngắn.

Công dụng:

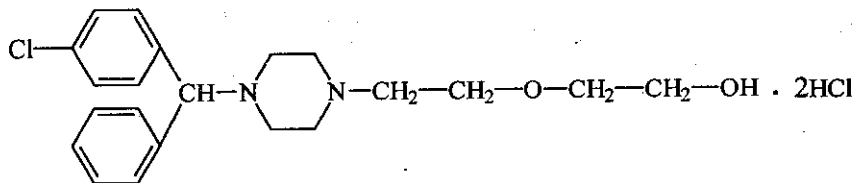
Phòng chống nôn, chóng mặt do say tàu xe, giảm chóng mặt và các hội chứng đồng phát do rối loạn tiền đình. Ít tác dụng phụ.

Liều uống: 25 - 50 mg/lần/24 giờ. Không quá 100 mg/ngày. Dạng viên nén 25 mg.

HYDROXYZIN HYDROCLORID

Biệt dược: Atarax

Công thức:



$C_{21}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$

Ptl: 447.8

Tên khoa học: 2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl]ethoxy] ethanol dihydrochlorid

Dạng dược dụng là racemic.

Công dụng:

Là một thuốc kháng histamin H₁ có tác dụng an thần đáng kể, không kháng cholin. Được dùng để làm giảm lo lắng, căng thẳng kể cả trong ngoại khoa (trước và sau khi gây mê); chống say tàu xe, buồn nôn, nôn, chóng mặt; chống dị ứng gây ngứa (ở bệnh mày đay mạn tính hoặc các dị ứng trên da khác).

Liều dùng:

- Chống lo lắng, căng thẳng: 50 - 100 mg/lần x 4 lần/24 giờ.
- Giảm ngứa liên quan đến dị ứng: 25 mg/lần x 3 - 4 lần/24 giờ.

Ghi chú:

Dẫn chất chuyển hoá của hydroxyzin (oxy hoá chức -OH alcol của hydroxyzin thành -COOH) có tên là cetirizin có dạng dược dụng là racemic, muối dihydroclorid, biệt dược là Zyrtec; có tác dụng an thần, gây ngủ và kháng cholinergic đều rất yếu; không kháng serotonin. Chất này có tác dụng bảo vệ đường bào. Được dùng với tác dụng kháng histamin với tác dụng kéo dài, cho các thể viêm mũi dị ứng, mày đay tự phát mạn tính với liều 5 - 10 mg/lần/24 giờ dưới dạng viên nén hoặc xirô. Hiện nay cetirizin được dùng phổ biến.

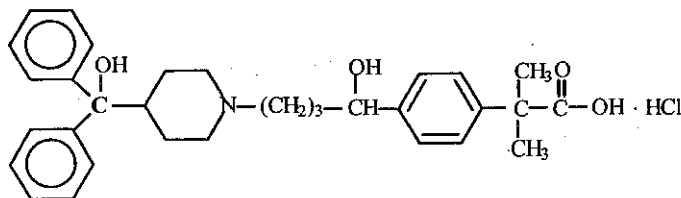
3.2. Các chất ức chế giải phóng histamin

Các chất này có tác dụng ngăn chặn sớm tác dụng của histamin. Về cấu trúc, chất tác dụng điển hình cromolyn không mang cấu trúc chung của các chất kháng histamin H₁ thực thụ đã nêu ở phần đại cương.

FEXOFENADIN HYDROCLORID

Biệt dược: Allegra; Telfast

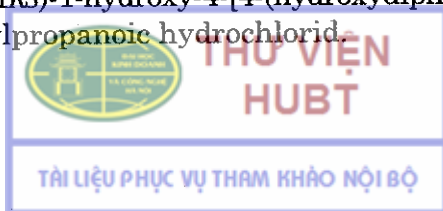
Công thức:



C₃₂H₃₉NO₄.HCl

Ptl: 538.1

Tên khoa học: Acid 2-[4-[(1*RS*)-1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl) piperidin- 1-yl]butyl]phenyl]-2-methylpropanoic hydrochlorid.



Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước, chloroform; dễ tan trong methanol, ethanol; rất khó tan trong aceton.

Hấp thụ mạnh bức xạ tử ngoại: Ứng dụng định tính, định lượng bằng phương pháp đo phổ hấp thụ tử ngoại hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao detectơ UV.

Tính base của nhân piperidin: Ứng dụng điều chế dạng muối hydrocloridlaf chế phẩm được dùng; định lượng bằng phương pháp đo acid môi trường khan.

Acid kết hợp: Định lượng acid kết hợp bằng phương pháp đo kiềm. Định tính ion clorid bằng dung dịch bạc nitrat.

Công dụng:

Là thuốc kháng histamine thế hệ 3. Chỉ định điều trị:

- Viêm mũi dị ứng theo mùa: Có tác dụng làm giảm các triệu chứng viêm mũi dị ứng theo mùa ở người lớn và trẻ em trên 2 tuổi
- Điều trị các biểu hiện nổi mào đay tự phát mạn tính trên da chưa biến chứng cho người lớn và trẻ em trên 6 tháng tuổi.

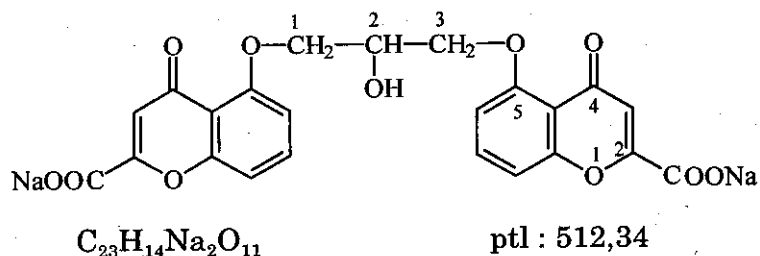
Dạng bào chế: Viên nén 30 mg; 60 mg và 180 mg. Hỗn dịch uống 30 mg /5 ml.

CROMOLYN NATRI

Tên khác: Cromoglicat natri.

Biệt dược: Gastrocrom, Nasalcrom, Opticrom.

Công thức:



Tên khoa học: 5, 5'-[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis(oxy)]bis (4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylat) dinatri.

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị hơi đắng, hút ẩm. Tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol.

Định tính:

- Đo phổ IR, so sánh với phổ chuẩn.
- Phổ hấp thụ UV, so sánh phổ chất thử với phổ chất chuẩn (xem phần định lượng).
- Giới hạn acid - kiềm: Dùng chỉ thị xanh bromothymol.
- Giới hạn oxalat: Dùng dung dịch salicylat sắt để làm phản ứng với dung dịch thử, với dung dịch chuẩn acid oxalic. Đo màu hai dung dịch ở 480 nm.

Tạp chất liên quan: Dùng TLC.

Định lượng:

Bằng quang phổ UV, đo ở bước sóng 326 nm trong môi trường đệm natri phosphat pH 7,4 đã được pha loãng 100 lần (1V dung dịch đệm + 99V nước), tiến hành song song với chất chuẩn.

Công dụng:

Cromolyn là chất ổn định dưỡng bào, ngăn cản sự vỡ tế bào này khi có kháng nguyên, tức là ngăn cản sự giải phóng histamin và các chất phản vệ. Cromolyn không kháng tác dụng của histamin, không có tác dụng làm co mạch hoặc chống viêm. Cromolyn khó hấp thụ từ đường tiêu hoá, từ phổi (7 - 8%), từ mắt (0,03%); được bài tiết nguyên vẹn qua đường mật và nước tiểu.

Chỉ định:

Hen, cả cho hen nặng, để phòng và ngăn cản cơn co thắt phế quản cấp tính, co thắt phế quản do vận động; viêm mũi dị ứng; viêm dị ứng ở niêm mạc mắt như viêm kết mạc, giác mạc, giác - kết mạc... Điều trị các rối loạn do có quá nhiều dưỡng bào (mastocytosis).

Liều dùng:

Để điều trị các rối loạn do có quá nhiều dưỡng bào: Người lớn, uống mỗi lần 200 mg, ngày 4 lần.

Điều trị dị ứng, dùng dung dịch nhỏ mắt để nhỏ mắt, mũi.

Phòng cơn hen hoặc phòng cơn co thắt phế quản cấp, hít dạng bột, dạng dung dịch phun.

Hết sức thận trọng đối với phụ nữ có thai ba tháng đầu.

Bảo quản: Nút kín (tránh ẩm), tránh ánh sáng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trường Đại học Dược Hà Nội, *Dược lâm sàng và điều trị*, Nhà xuất bản Y học, 2001.
2. Trường Đại học Y Hà Nội, *Dược lý học*, Nhà xuất bản Y học, 1999.
3. Bộ môn Hoá dược - Trường Đại học Dược Hà Nội, *Hoá dược, tập I*
4. Bộ môn Hoá dược - Trường Đại học Dược Hà Nội, *Hoá dược, tập II*.
5. *Dược điển Việt Nam*, lần xuất bản thứ 3.
6. Alfonso R Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed., Philadelphia, 2000.
7. British pharmacopoeia, 1998.
8. British pharmacopoeia, 2001.
9. British pharmacopoeia, 2003
10. E. Braunwald et al., *Harison's priciples of internal medicine*, 15th ed., International edition, New York, 2001.
11. J. G. Hardman et al., *Goodman and Gilman's the pharmacological Basis of therapeutics*, 9th ed., McGraw-Hill, New York, 1996.
12. J. N. Delgaro; W.A. Remers, *Wilson and Gisvold's Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*, 10th ed., Lippincott-Raven, 1998.
13. The United states pharmacopeia 24.
14. The United states pharmacopeia 25.
15. The United states pharmacopeia 28.
16. USP DI ® *Drug information for the health care profesional*, Micromadex Thomson Healthcare, 2001.
17. V. G. Belikov, *Pharmacevchitreskaja chimia*, Piachigorsk, 1998.
18. Y. Adam, *Traité de Chimie thérapeutique*, Tec.et Doc. Lavoisier, Paris, 1992.

MỤC LỤC TÊN THUỐC

A

Abapressin, 159
Acatin, 77
Acemuc, 125
Acepril, 197
Acetaminophen, 101
Acetazolamid, 213
Acetylcholin clorid, 161
Acetyl-SAL, 98
Acid acetylsalicylic, 98
Acid aminoacetic, 265
Acid ascorbic, 245
Acid folic, 240
Acid mefenamic, 108
Acid nicotinic và nicotinamide, 235
Adalat, 194
Adanon, 92
Adapin, 59
Adipomin, 137
Adrenalin hydroclorid, 141
Agolene, 119
Agrippol, 122
Albuterol, 143
Aldacton, 224
Aldazine, 45
Alepsin, 65
Alimemazin, 282
Alodorm, 34
Aloperidin, 48

Alpha tocoferol, 257
Alpha-methyl dopa, 200
Alyrane, 12
Amethocain hydroclorid, 24
Amilorid hydroclorid, 223
Aminazin, 43
Amino-Opti-E, 257
Amiodaron hydroclorid, 181
Amlodipin, 195
Amlor, 195
Amphate, 147
Amphedrin, 147
Amhetamin sulfat, 147
Amrinon, 185
Ananda, 117
Aneurine, 228
Anginal, 191
Antelepsin, 71
Antivert, 287
Aparonin, 124
Apirin, 98
Apo-Atenol, 156
Apo-folic, 240
Apo-Hydro, 218
Apomorphin hydroclorid, 115
Apresoline, 202
Aquasal-E, 257
Arpamyl, 180
Atarax, 288
Atehexal, 156

Atenova, 156
Ati-Cough, 122
Atropin sulfat, 168
Atuxane, 122
Aulin, 113

B

Beesix, 237
Benadryl, 278
Bendopa, 74
Ben-Gay, 97
Benzedrine, 147
Benztropin mesylat, 77
Betaprol, 157
Betaxin, 228
Bewon, 228
Biamine, 228
Bonine, 287
Brevital, 15
Brietal, 15
Bromazepam, 37
Bromhexin hydroclorid, 124
Bromxine, 124
Brotussol, 124
Bucain, 23
Bupivacain hydroclorid, 23
Buscolisin, 172
Buscopan, 172



Atenolol, 156 THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

C

Cafanil, 128
Cafein, 128
Calci gluconat, 268
Calciferol, 253
Calmex, 37
Calmotusin, 123
Capoten, 197
Captopril, 197
Carbamazepin, 69
Carbazidem, 69
Carbidopa, 75
Cardiamid, 133
Cardiazol, 134
Cardibeltin, 180
Cardioquin, 176
Catapres, 200
Centedrin, 138
Clofedanol hydroclorid, 123
Clonazepam, 71
Clonex, 71
Clonidin hydroclorid, 200
Clopine, 50
Clopra, 117
Clopromazin hydroclorid, 43
Cloprothixen hydroclorid, 46
Clorpheniramin maleat, 275
Clothixen, 46
Clozapin, 50
Cobalamin, 242
Codein, 88
Codicept, 88
Cogentin, 77
Cogentinol, 77
Coramine, 133
Corazol, 134
Cordarone, 181
Cordicant, 194
Coumadin, 264
Coversyl, 198
Covochol, 161
Cozaar, 199
Cromolycat natri, 289
Cromolyn natri, 289
Cyproheptadin hydroclorid, 285

D

Daimadorm, 36
Dalmane, 36
Dazamid, 213
Deltazen, 189
Deobesan, 137
Depaken, 71
Depakin, 71
Detigon, 123
Dexchlorpheniramin maleat, 277
Dextromethorphan hydrobromid, 122
Dextrose, 266
Diamox, 213
Diazepam, 37, 70
Diclofenac natri, 110
Difenac, 110
Digacin, 184
Digitoxin, 183
Digitoxosid, 183
Digoxin, 184
Dilantin, 65
Diltiazem hydroclorid, 189
Dilzem, 189
Dimenate, 119
Dimenhydrinat, 119
Diphenhydramin hydroclorid, 278
Diphenhydramine theoclat, 119
Diprazin, 280
Diprivan, 18
Dipyridamol, 191
Disoprofol, 18
Dispensa, 171
Diuchlor H, 218
Dixarit, 200
Docatone, 136
Dolantin, 90
Dolargan, 90
Dolcidium, 103
Dolcontral, 90
Dolophine, 92
Dolosal, 90
Dopar, 74
Dopram, 136
Doxapram hydroclorid, 136
Doxapril, 136
Doxepin hydroclorid, 59
Doxine, 237
Dramamine, 119

E

Efferalgan, 101
Efrane, 12
Emeside, 68

Emetin hydroclorid, 117
Enaladil, 196
Enalapril maleat, 196
Enfluran, 12
Epanutin, 65
Ephedrin hydroclorid, 144
Ephedrivo, 144
Epimor, 84
Epinephrin, 141
Eptoin, 65
Ergobasin, 153
Ergomar, 154
Ergomat, 153
Ergometrin maleat, 153
Ergonovin, 153
Ergotamin tartrat, 154
Ergotan, 154
Ergotartra, 154
Eserine, 164
Esidrix, 218
Ethosuximid, 68
Eucoran, 133

F

Felden, 111
Femafen, 106
Fenfluramin hydroclorid, 137
Fenofibrat, 205
Fentanyl citrat, 93
Fetanest, 93
Flecaine, 179
Flecainid acetat, 179
Fluimucil, 125

Fluothane, 11
Fluoxetin hydroclorid, 60
Fluoxibene, 60
Flurazepam hydroclorid, 36
Fluvastatin natri, 208
Folvite, 240
Forane, 13
Forene, 13
Frusemid, 220
Furosemid, 220
Furoside, 220

G

Gastrocrom, 289
Gastronerton, 117
Gemfibrozil, 206
Glucose, 266
Glutethimid, 38
Glutetimide, 38
Glycin, 265
Guanethidin monosulfat, 159

H

Haldol, 48
Haloperidol, 48
Halothan, 11
Homatopin hydrobromid, 171
Homatropine, 171
Hydralazin hydroclorid, 202
Hydro-Chlor, 218
Hydrochlorothiazid, 218
Hydro-D, 218
Hydro-diuril, 218

3-hydroxy-L-tyrosin, 74
Hydroxyzin hydroclorid, 288
Hypophthalin, 202

I

Ibulgan, 106
Ibuprofen, 106
Ikorel, 189
Imipramin hydroclorid, 57
Indocid, 103
Indocin, 103
Indomethacin, 103
Inocor, 185
Ismelin, 159
Isocard, 188
Isofluran, 13
Isopto, 171
Isosorbid dinitrat, 188

J

Jenoxicam, 111
Jonfa, 39

K

Ketalar, 16
Ketalin, 16
Ketamin hydroclorid, 16
Ketoprofen, 107
Khí cười, 13
Kinidin, 176
Klonopin, 71



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

L

Lactoflavin, 231
 Lanoxin, 184
 Larodopa, 74
 Lasix, 220
 L-dopa, 74
 Leponex, 50
 Leptanal, 93
 Lescol, 208
 Lethidrone, 94
 Levodopa, 74
 Levoepinephrin, 141
 Levomepromazin maleat, 45
 Levopa, 74
 Lexofedrin, 144
 Lexotal, 37
 Lidocain hydroclorid, 20
 Lignocain hydroclorid, 20
 Lipanthyl, 205
 Liqui-E, 257
 Lismol, 206
 Lithi carbonat, 52
 l-Methylropa, 200
 Lodosyn, 75
 Lopid, 206
 Losartan kali, 199
 Lovalip, 207
 Lovan, 60
 Lovastatin, 207
 Loxapac, 50
 Loxapin succinat, 50
 Loxitane, 50
 Lysalgo, 108

M

M.O.S, 84
 Mannitol, 210
 Marcain, 23
 Mebubarbital, 32
 Meclozin hydroclorid, 287
 Mefacap, 108
 Mefacid, 108
 Melipramin, 57
 Mellaril, 45
 Meperidin, 90
 Meridil, 138
 Mesulid, 113
 Metacen, 103
 Methadon hydroclorid, 92
 Methohexital, 15
 Methorphan, 122
 Methotrimeprazin maleat, 45
 Methyl salicylat, 97
 Methylropa, 156, 200
 Methylphenidat hydroclorid, 138
 Metilofenidan, 138
 Metoclopramid, 117
 Metrazol, 134
 Mevacor, 207
 Midamor, 223
 Minifage, 137
 Miochol, 161
 Mofen, 106
 Morphin hydroclorid, 84
 Morphitec, 84

Mucomyst, 125

Muối Natri, 65
 Myroseamide, 220
 Mysoline, 64

N

N - Allylnormorphin, 94
 N-Acetylcystein, 125
 Naclof, 110
 Nalonee, 95
 Nalorphin hydroclorid, 94
 Naloxon hydroclorid, 95
 Naphathyzin, 148
 Naphazolin nitrat, 148
 Narcanti, 95
 Nardelzin, 58
 Nardil, 58
 Nasalcrom, 289
 Natri nitroprusiat, 203
 Natri clorid, 270
 Natri nitroferricyanid, 203
 Natri valproat, 71
 Natri warfarin, 264
 Navane, 48
 Neostigmin methyl sulfat, 166
 Nestrex, 237
 Nhựa cholestyramin, 206
 Niacin, 235
 Nicorandil, 189
 Nifedipin, 194
 Niketamid, 133
 Nimesulid, 113
 Nito protoxyd, 13
 Nitrazepam, 34

Nitrazepol, 34

Nitrogen, 13

Nitrogen monoxyd, 13

Nitroglycerin, 187

Nodaca, 128

Norfin, 94

Novo, 224

Novocain hydroclorid, 22

Novocainamid hydroclorid, 177

Novo-Folacid, 240

Novolid, 113

Novosemid, 220

O

Opticrom, 289

Oretic, 218

Osmitrol, 210

P

Panadol, 101

Pandol, 101

Panwarfin, 264

Paracetamol, 101

Pentobarbital, 32

Pentobarbitone, 32

Pentothal, 14

Pentuss, 88

Pentylentetrazol, 134

Periactin, 285

Perindopril erbumin, 198

Persantin, 191

Pethidin hydroclorid, 90

pH8, 98

Phenelzin sulfat, 58

Phenemalum, 33

Phenergan, 280

Phenobarbital, 33, 64

Phenobarbitone, 33

Phenytoin, 65

Phenytoin tan, 65

Pheryl-E, 257

Physeptone, 92

Physostigmin salicylat, 164

Pilocarpin hydroclorid, 162

Pilocarpol, 162

Pilomann, 162

Pilopin, 162

Pirocam, 111

Piroxicam, 111

Plegomazine, 43

Polaramin, 277

Pradon, 101

Primadon, 64

Primidon, 64

Procain hydroclorid, 22

Procainamid hydroclorid, 177

Profenid, 107

Promethazin hydroclorid, 280

Propofol, 18

Propranolol hydroclorid, 157

Proserin, 166

Prostigmin, 166

Pyri, 237

Pyribenzamin, 284

Pyridoxin, 237

Q

Questran, 206

Quinidin, 176

Quinidin sulfat, 176

R

Rami, 88

Renitec, 196

Reumoquin, 107

Rhinyli, 148

Rhythmarone, 181

Riboflavin, 231

Risperdal, 51

Risperidon, 51

Rodex, 237

Rofenid, 107

Roxiden, 111

S

Sát (II) sulfat, 269

Salbotamol, 143

Scobutyl, 172

Secupan, 154

Seduxen, 37

Servimazepine, 69

Sigmat, 189

Sinemet, 75

Sinequan, 59

Sorbitrate, 188

Spirolacton, 224

Spiroton, 224



Stilnox, 39
Stimulexin, 136
Stobetin, 157
Sublimaze, 93
Sultanol, 143
Suxinutin, 68
Synergan, 154

T

Tambocor, 179
Tarasen, 46
Tegretol, 69
Temaril, 282
Tenormin, 156
Tetracain hydroclorid, 24
Theba-intran, 84
Thiamin, 228
Thiamine, 228
Thiopental, 14
Thioridazin hydroclorid, 45
Thiothixen, 48
Tocainid hydroclorid, 178
Tofranil, 57
Tonocard, 178
Trapanal, 14

Tridione, 67
Trileptal, 69
Trimeprazin tartrat, 282
Trimethadion, 67
Trimethin, 67
Trimeton, 275
Trimonil, 69
Trinitrin, 187
Tripal, 67
Tripeleennamin hydroclorid, 284
Tussils, 122
Tuxium, 122

U

Uritol, 220

V

Valium, 37
Verapamil hydroclorid, 180
Vitabee 6, 237
Vitamin A, 249
Vitamin B₁, 228
Vitamin B₂, 231
Vitamin B₃, 235

Vitamin B₆, 237
Vitamin B₉, 240
Vitamin C, 245
Vitamin D, 253
Vitamin E, 257
Vitamin K, 261
Vitamin PP, 235
Vita-Plus, 257
Volfenac, 110
Voltaren, 110

W

Wafilon, 264
Wincoram, 185

X

Xamamina, 119
Xylotocan, 178

Z

Zarontin, 68
Zolpidem tartrat, 39