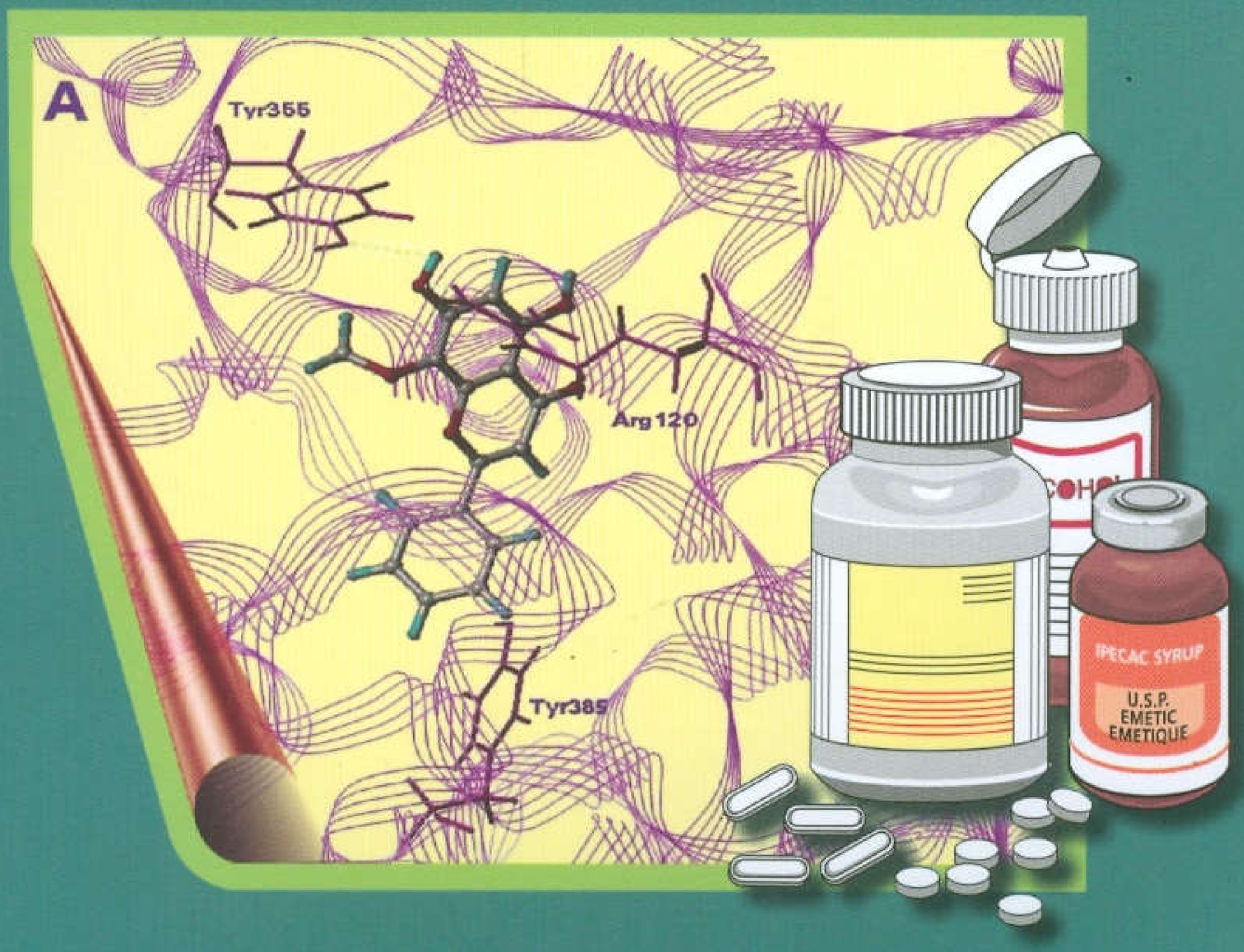
DH2.67

BỘ Y TẾ

HOÁ DƯỢC 1

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

Đồng chủ biên : PGS. TS. LÊ MINH TRÍ
TS. HUỲNH THỊ NGỌC PHƯƠNG



NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BỘ Y TẾ

HOÁ DƯỢC 1

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

MÃ SỐ: Đ20.Z03

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ đạo biên soạn:

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

Đồng chủ biên:

PGS. TS. LÊ MINH TRÍ

TS. HUỲNH THỊ NGỌC PHƯƠNG

Những người biên soạn:

PGS. TS. LÊ THỊ THIÊN HƯƠNG

PGS. TS. TRƯƠNG PHƯƠNG

ThS. NGUYỄN THỊ THU HÀ

PGS.TS. TRẦN THÀNH ĐẠO

TS. THÁI KHẮC MINH

Tham gia tổ chức bản thảo:

ThS. PHÍ VĂN THÂM

TS. NGUYỄN MẠNH PHA

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

14 – 2011/CXB/277 – 2075/GD

Mã số : 7K836y1 – DAI

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

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 **Dược sĩ đại học**. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy – học các môn cơ sở và chuyên môn theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách đạt chuẩn chuyên môn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách HOÁ DƯỢC 1 được biên soạn dựa vào chương trình giáo dục của Đại học Y – Dược TP Hồ Chí Minh trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các phó giáo sư, tiến sĩ, thạc sĩ là các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết của Đạ học Y – Dược 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 1 đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy – học chuyên ngành Dược của Bộ Y tế thẩm định năm 2009. Bộ Y tế quyết định ban hành là tài liệu dạy – học đạt chuẩn chuyên môn của Ngành trong giai đoạn hiện nay. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế chân thành cảm ơn các tác giả và Hội đồng chuyên môn thẩm định đã giúp hoàn thành cuốn sách; cảm ơn PGS.TS. Trần Đức Hậu, TS. Huỳnh Kim Hoa đã đọc và phản bện để cuốn sách sớm hoàn thành, kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế

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

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

LỜI NÓI ĐẦU

Trong vài thập kỷ gần đây, cùng với sự phát triển như vũ bão của các ngành khoa học kỹ thuật nói chung, ngành Hoá Dược trên phạm vi toàn thế giới cũng đã có những bước tiến mạnh mẽ, cung cấp cho ngành Y–Dược nhiều thuốc mới, phục vụ ngày càng tốt hơn công tác phòng và chữa bệnh cho người dân. Điều này đòi hỏi giáo trình giảng dạy môn Hoá Dược trong trường Đại học chuyên ngành Y–Dược cần cập nhật thường xuyên hơn để phổ biến kịp thời kiến thức chuyên môn đến với sinh viên và độc giả quan tâm.

Sách Hoá Dược được biên soạn dựa trên chương trình đào tạo Dược sĩ do Bộ Giáo dục & Đào tạo ban hành theo Quyết định số:12/2001/QĐ–BGD&ĐT, ngày 26 tháng 4 năm 2001. Năm 2009, sách đã được Hội đồng chuyên môn của Bộ Y tế thẩm định, dùng làm tài liệu giảng dạy chính thức cho đối tượng sinh viên hệ đại học thuộc chuyên ngành Dược tại Đại học Y–Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nội dung sách được biên soạn bám sát theo các yêu cầu về kiến thức cơ bản, cập nhật với tình hình phát triển và sử dụng thuốc trong nước và thế giới để cung cấp cho sinh viên những kiến thức cơ bản, chính xác và khoa học về chuyên môn Hoá Dược như thiết kế phân tử thuốc, tổng hợp và kiểm nghiệm các nguyên liệu làm thuốc, hướng dẫn sử dụng thuốc...

Bên cạnh đó, để giúp cho sinh viên tiếp cận với sự phát triển của khoa học Hoá Dược thế giới, ban biên soạn đã tham khảo nhiều tài liệu liên quan mới nhất, mạnh dạn đưa vào nội dung nhiều nhóm thuốc mới, hoạt chất mới và lược bỏ các thuốc không còn sử dụng trong điều trị, sách sẽ tiếp tục được chỉnh sửa, cập nhật và tái bản trong thời gian từ 3–4 năm.

Sách Hoá Dược được thiết kế thành hai cuốn:

• Hoá Dược 1 dùng cho sinh viên năm thứ 3 thuộc hệ 5 năm chính quy và cho sinh viên năm thứ 2 hệ 4 năm tập trung.

• Hoá Dược 2 dùng cho sinh viên năm thứ 4 hệ 5 năm chính quy và cho sinh viên năm thứ 3 hệ 4 năm tập trung.

Sách Hoá Dược 1 gồm 8 chương (bao gồm 25 bài) như sau

Chương 1. Hoá dược đại cương

Chương 2. Thuốc kháng sinh

Chương 3. Thuốc kháng ký sinh trùng

Chương 4. Thuốc sát khuẩn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 5. Thuốc chống độc

Chương 6. Dược phẩm phóng xạ

Chương 7. Thuốc trị ung thư

Chương 8. Thuốc cản quang

Mỗi bài trong chương sách có kèm theo phần tự lượng giá và đáp án để sinh viên có thể tự kiểm tra kiến thức đã học.

Hy vọng sách sẽ có ích cho sinh viên trong các đại học Dược, Y–Dược, sinh viên các trường khác có liên quan, cũng như bạn đọc quan tâm đến lĩnh vực Hoá Dược.

Vì lần đầu tiên xuất bản nên sách không thể tránh khỏi những thiếu sót, ban biên soạn rất mong nhận được những góp ý quý báu của quý Thầy Cô đồng nghiệp, sinh viên và bạn đọc để sách được hoàn thiện trong lần xuất bản sau.

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày 04 tháng 04 năm 2009

CÁC TÁC GIẢ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

MỤC LỤC

Lời giới thiệu 3
Lời nói đầu 4
Chương 1. **HOÁ DƯỢC ĐẠI CƯƠNG**
Bài 1. Đại cương (PGS.TS. Lê Thị Thiên Hương) 7
Bài 2. Hoá dược và thiết kế thuốc hợp lý (TS. Thái Khắc Minh) 58
Chương 2. **THUỐC KHÁNG SINH**
Bài 3. Đại cương kháng sinh (TS. Huỳnh Thị Ngọc Phương) 91
Bài 4. Các sulfamid kháng khuẩn (PGS.TS. Trương Phương) 96
Bài 5. Các thuốc kháng lao và phong (PGS.TS. Trương Phương) 124
Bài 6. Thuốc kháng khuẩn họ Quinolon (PGS.TS. Trương Phương) 146
Bài 7. Kháng sinh họ Beta–lactam (TS. Huỳnh Thị Ngọc Phương) 162
Bài 8. Kháng sinh họ Aminosid (TS. Huỳnh Thị Ngọc Phương) 210
Bài 9. Kháng sinh Phosphonic (TS. Huỳnh Thị Ngọc Phương) 227
Bài 10. Kháng sinh họ Phenicol (TS. Huỳnh Thị Ngọc Phương) 231
Bài 11. Kháng sinh họ Macrolid và các kháng sinh tương đồng (PGS.TS. Trần Thành Đạo) 238
Bài 12. Kháng sinh họ Lincosamid (PGS.TS. Trần Thành Đạo) 261
Bài 13. Kháng sinh họ Cyclin (PGS.TS. Trần Thành Đạo) 267
Bài 14. Kháng sinh họ Peptid (PGS.TS. Trần Thành Đạo) 282
Bài 15. Thuốc kháng nấm (PGS.TS. Lê Minh Trí) 298
Bài 16. Thuốc trị virus (PGS.TS. Lê Minh Trí) 320
Chương 3. **THUỐC KHÁNG KÝ SINH TRÙNG**
Bài 17. Thuốc trị sốt rét (PGS.TS. Lê Thị Thiên Hương, PGS.TS. Lê Minh Trí) 346
Bài 18. Thuốc trị giun sán (PGS.TS. Lê Minh Trí) 370
Bài 19. Thuốc trị Trichomonas và Amib (PGS.TS. Lê Minh Trí) 387
Bài 20. Thuốc trị chí ghẻ (PGS.TS. Lê Minh Trí) 396
Chương 4. **THUỐC SÁT KHUẨN**
Bài 21. Thuốc sát khuẩn (ThS. Nguyễn Thị Thu Hà) 401
Chương 5. **THUỐC CHỐNG ĐỘC**
Bài 22. Thuốc chống độc (PGS.TS. Trần Thành Đạo) 428
Chương 6. **DƯỢC PHẨM PHÓNG XẠ**
Bài 23. Dược phẩm phóng xạ (ThS. Nguyễn Thị Thu Hà) 446
Chương 7. **THUỐC TRỊ UNG THƯ**
Bài 24. Thuốc trị ung thư (PGS.TS. Lê Minh Trí) 463
Chương 8. **THUỐC CẢN QUANG**
Bài 25. Thuốc cản quang (ThS. Nguyễn Thị Thu Hà) 488
Đáp án tự lượng giá 502
Tài liệu tham khảo 507
Danh mục tra cứu (Index) 509

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CHƯƠNG 1

HOÁ DƯỢC ĐẠI CƯƠNG

Bài 1

ĐẠI CƯƠNG

1. GIỚI THIỆU MÔN HỌC

1.1. Mục tiêu chung

1. Trình bày được những phương hướng cơ bản và triển vọng phát triển của Hoá dược trong nhiệm vụ điều chế và nghiên cứu các chất làm thuốc, góp phần đảm bảo chất lượng và hướng dẫn sử dụng thuốc.

2. Nhận diện được cấu trúc hoá học của những thuốc chính, thuốc thông dụng. Trình bày được sự liên quan giữa cấu trúc và tính chất, giữa cấu trúc và tác dụng, những tính chất lý hoá quan trọng. Vận dụng được những kiến thức trên trong việc điều chế, kiểm nghiệm, bảo quản và đặc biệt là áp dụng trị liệu của các thuốc thông thường.

3. Thực hành tổng hợp hoặc bán tổng hợp được một số mẫu thuốc đạt tiêu chuẩn dược dụng. Kiểm nghiệm được các mẫu thuốc đã tổng hợp và một số chế phẩm dược dụng khác theo tiêu chuẩn Dược điển. Rèn luyện tay nghề và tác phong khoa học, thận trọng, chính xác trong nghề nghiệp.

1.2. Định nghĩa hoá dược

Hoá dược theo định nghĩa của Hiệp hội hoá học thuần túy ứng dụng (International Union of Pure and Applied Chemistry – IUPAC) là một ngành khoa học dựa trên nền tảng hoá học để nghiên cứu các vấn đề của các ngành khoa học sinh học, y học và dược học. Hoá dược bao gồm việc khám phá, phát minh, thiết kế, xác định và tổng hợp các chất có tác dụng sinh học, nghiên cứu sự chuyển hoá, giải thích cơ chế tác động của chúng ở mức độ phân tử, xây dựng các mối quan hệ giữa cấu trúc và tác dụng sinh học hay tác dụng dược lý (gọi là SAR – Structure Activity Relationship).

Một định nghĩa khác, hoá dược là một ngành khoa học giao thoa giữa hoá học và dược học nghiên cứu các vấn đề thiết kế và phát triển dược phẩm. Hoá dược bao gồm việc xác định, tổng hợp và phát triển các hoá chất mới phù hợp cho mục đích trị liệu. Hoá dược cũng bao gồm cả việc nghiên cứu phát triển chỉ định mới của các thuốc đang được sử dụng, hoạt tính sinh học mới và mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc và tác dụng sinh học (QSAR = Quantitative Structure Activity Relationship).

Hoá dược là một ngành hoá học thể hiện cao sự kết hợp giữa hoá hữu cơ và sinh hoá, hoá tin học, dược lý, sinh học phân tử, toán thống kê và hoá lý.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Đối với sinh viên dược, hoá dược là môn học nghiệp vụ Dược. Các môn cơ sở của hoá dược là hoá vô cơ, hoá hữu cơ, hoá lý, hoá phân tích, vi sinh, ký sinh trùng, sinh hoá, bệnh học. Hoá dược là một trong các môn cốt lõi (theo sự phân loại của Bộ GD–ĐT) và là môn cơ sở cho các môn nghiệp vụ khác như bào chế, kiểm nghiệm...

Hoá dược là ngành khoa học thiết kế và tổng hợp các chất dùng để làm thuốc dựa trên sự hiểu biết về tác động của chúng ở mức độ phân tử. Có hai vấn đề quan tâm chủ yếu mà bất cứ đề án thiết kế thuốc nào cũng phải quan tâm đến. Thứ nhất là thuốc tương tác với phân tử mục tiêu trong cơ thể và do đó điều quan trọng là phải lựa chọn đúng mục tiêu tác động của thuốc nhằm đạt tác dụng dược lý mong muốn. Sau đó là quá trình thiết kế ra phân tử có tác động hiệu quả và chọn lọc trên mục tiêu mong muốn. Đó là một phạm vi của giao thoa giữa hoá dược và dược lý, được gọi là dược lực học. Thứ hai thuốc phải đi đến được nơi tác động trong cơ thể, do đó việc quan trọng là phải thiết kế ra phân tử thuốc có khả năng đến được điểm tác động. Quá trình này được gọi là dược động lực học.

Ngành hoá dược trưởng thành trong 30 năm trở lại đây. Trước đó, khám phá ra thuốc thường là kết quả của tự mò mẫm (thử và sai), trực quan hay thuần túy may mắn. Một lượng lớn dẫn chất được tổng hợp dựa trên cấu trúc hoá học của chất được biết là có hoạt tính sinh học (chất khởi nguồn) với hiểu biết rất ít về cơ chế tác động của thuốc cũng như cấu trúc điểm tác động mà thuốc tác động đến. Sự tiến bộ của khoa học, đặc biệt là sinh học mang lại hiểu biết rõ hơn về mục tiêu tác động của thuốc và cơ chế tác động của chúng. Hiện nay, thiết kế thuốc thiên về mục tiêu tác động của thuốc nhiều hơn là thiết kế thuốc dựa vào chất khởi nguồn.

1.3. Đối tượng và nội dung môn học

Đối tượng

Nghiên cứu các nguyên liệu, hoá chất dùng làm thuốc (hay hoá chất dược dụng).

Nhiệm vụ

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

CHƯƠNG TRÌNH HOÁ DƯỢC

HOÁ DƯỢC 1 (lý thuyết)

Chương 1. HOÁ DƯỢC ĐẠI CƯƠNG

1. Đại cương
2. Hoá dược và thiết kế thuốc hợp lý

Chượng 2. THUỐC KHÁNG SINH

3. Đại cương kháng sinh
4. Các sulfamid kháng khuẩn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

5. Các thuốc kháng lao và phong
6. Thuốc kháng khuẩn họ Quinolon
7. Kháng sinh họ Beta–lactam
8. Kháng sinh họ Aminosid
9. Kháng sinh Phosphonic
10. Kháng sinh họ Phenicol
11. Kháng sinh họ Macrolid và các kháng sinh tương đồng
12. Kháng sinh họ Lincosamid
13. Kháng sinh họ Cyclin
14. Kháng sinh họ Peptid
15. Thuốc kháng nấm
16. Thuốc trị virus

Chương 3. THUỐC KHÁNG KÝ SINH TRÙNG

17. Thuốc trị sốt rét
18. Thuốc trị giun sán
19. Thuốc trị Trichomonas và Amib
20. Thuốc trị chí ghẻ

Chương 4. THUỐC SÁT KHUẨN

21. Thuốc sát khuẩn

Chương 5. THUỐC CHỐNG ĐỘC

22. Thuốc chống độc

Chương 6. DƯỢC PHẨM PHÓNG XẠ

23. Dược phẩm phóng xạ

Chương 7. THUỐC TRỊ UNG THƯ

24. Thuốc trị ung thư

Chương 8. THUỐC CẢN QUANG

25. Thuốc cản quang

HOÁ DƯỢC 2 (lý thuyết)

Chương 9. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ TIM MẠCH

26. Thuốc hạ huyết áp
27. Thuốc chống loạn nhịp
28. Thuốc trị đau thắt ngực

Chương 10. THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN MÁU VÀ HỆ TẠO MÁU

29. Thuốc điều trị thiếu máu

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

30. Thuốc tác động lên quá trình đông máu
31. Thuốc hạ lipid máu
Chương 11. VITAMIN VÀ KHOÁNG CHẤT
32. Vitamin
33. Khoáng chất
Chương 12. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ TIÊU HOÁ
34. Thuốc trị loét dạ dày – tá tràng
35. Thuốc trị hồi lưu dạ dày – thực quản
36. Thuốc chống nôn – gây nôn
37. Thuốc thông mật – lợi mật
38. Thuốc trị tiêu chảy
39. Thuốc trị táo bón – nhuận trường
Chương 13. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG
40. Thuốc gây mê
41. Thuốc kích thích thần kinh trung ương
42. Thuốc chống trầm cảm
43. Thuốc chống động kinh
44. Thuốc giảm đau gây ngủ
45. Thuốc an thần – gây ngủ
Chương 14. THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN QUÁ TRÌNH DẪN TRUYỀN THẦN KINH
46. Thuốc tác động hệ cholinergic
47. Thuốc tác động hệ adrenergic
48. Thuốc gây tê
Chương 15. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ MIỄN DỊCH
49. Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)
50. Thuốc trị bệnh Gout
51. Thuốc kháng histamin
Chương 16. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ HÔ HẤP
52. Thuốc kích thích hô hấp
53. Thuốc điều hòa sự tiết đờm
54. Thuốc giảm ho
55. Thuốc giãn cơ trơn phế quản
Chương 17. HORMON VÀ THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN HORMON
56. Hormon tuyến yên và vùng dưới đồi
57. Hormon tuyến giáp và thuốc kháng giáp
58. Hormon tuyến tụy và thuốc hạ đường huyết
59. Hormon tuyến thượng thận và các corticoid

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

HOÁ DƯỢC 3 (thực hành)

– Điều chế một số mẫu thuốc thông thường, đơn giản và kiểm nghiệm các mẫu thuốc đã tổng hợp.

– Kiểm nghiệm một số hoá chất dược dụng khác theo tiêu chuẩn Dược điển.

ĐÁNH GIÁ

1. Lý thuyết: trắc nghiệm 100 câu gồm các loại câu hỏi như sau

– Nhận diện cấu trúc, bổ sung nhóm chức thiếu.

– Điền vào chỗ trống hoặc trả lời ngắn.

– Câu hỏi chọn trả lời.

– Nhận định giải pháp hoặc ý đúng, sai (chọn Đ hoặc S)

– Chọn ý phù hợp (chọn ý phù hợp, trả lời bằng các chữ cái thích hợp theo số thứ tự câu hỏi)

2. Thực hành

– Kiểm tra lý thuyết thực tập: 20 câu hỏi nhỏ hoặc 20 câu trắc nghiệm

– Thực hành: tổng hợp hoặc kiểm nghiệm một mẫu thuốc trong 4 tiết.

HỌC PHẦN BỔ SUNG (chuyên đề Hoá Dược)

Đối tượng đào tạo: sinh viên Dược hệ dài hạn 05 năm (chuyên đề tốt nghiệp)

Nội dung:

– Ôn tập và bổ sung một số kiến thức chưa học ở các học phần I, II, III.

– Hoá mỹ phẩm (các hoá chất dùng trong mỹ phẩm).

2. LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN HOÁ DƯỢC VÀ CÔNG NGHIỆP HOÁ DƯỢC

2.1. Lịch sử phát triển

– Ngay từ thời trung cổ: việc nghiên cứu thuốc đã mang tính chất của một ngành hoá học.

– Thế kỷ VII–XII: các nhà luyện đan (Alchimist): tìm được một số muối vô cơ trị bệnh (Hg, As)

– Thế kỷ XV–XVI: xây dựng học thuyết về Y hoá học (Paraxels 1493–1541)

– Thế kỷ XVII–XVIII: hoá học phát triển khá mạnh

– Thế kỷ XIX: phát triển thông thương Đông–Tây. Nhiều dược liệu quý được chuyển từ châu Mỹ qua châu Âu (lá coca, bột quinquina...). Những công trình nghiên cứu chiết hoạt chất tinh khiết hoá học, nghiên cứu sự liên quan cấu trúc–tác dụng đã dẫn đến việc nghiên cứu tổng hợp thuốc và các dẫn chất thay thế.

Như vậy, việc sử dụng các hợp chất hữu cơ để chữa bệnh đã có từ lâu nhưng môn Hoá dược tổng hợp thực sự mới bắt đầu từ thế kỷ XIX khi đưa ether, clororform

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

vào làm thuốc và tiếp theo là điều chế những hợp chất có tác dụng gây ngủ, giảm đau và gây tê.

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

Nhiều nhóm thuốc đã được tìm ra và phát triển dựa trên khuôn mẫu của các alkaloid cũng như những hợp chất thiên nhiên khác gắn liền với việc phát triển ngành hoá trị liệu.

Như vậy môn Hoá dược tổng hợp thực sự có thể coi như mới bắt đầu vào cuối thế kỷ XIX, mà giai đoạn đầu được đặc trưng bằng những công trình nghiên cứu điều chế các chất giảm đau gây ngủ và gây tê.

Bảng 1.1. Sự phát triển các nhóm thuốc từ các khuôn mẫu alkaloid thiên nhiên

Tên alkaloid	Năm phát minh Tên người phát minh	Năm xác định cấu trúc	Năm tổng hợp	Loại thuốc tìm ra từ mẫu alkaloid thiên nhiên
Morphin	1803–1804 Ch.Derosne và Séguin	1925	1952	Thuốc giảm đau gây ngủ
Quinin	1820 Pelletier& Caventou	1907	1945	Thuốc chống sốt rét–hạ sốt
Cafein	1820 Runge Robique. Pelletier & Caventou	1883	1895	Thuốc kích thích thần kinh trung ương
Cocain	1862 Whler	1898	1923	Thuốc gây tê
Pilocarpin	1875 Gérard Hardy	1903	1933	Thuốc cường đối giao cảm

2.2. Vài nét về quá trình phát triển công nghiệp hoá dược

– Cuối thế kỷ XIX, đầu thế kỷ XX: ngành tổng hợp hữu cơ phát triển, phát minh phản ứng nitro hoá benzen tạo nitrobenzen (Zinin, 1812–1880), khử hoá tạo anilin. Từ đó điều chế ra các phẩm màu anilin, sulfamid, thuốc hạ nhiệt dẫn chất anilin (acetanilid, phenacetin, paracetamol).

– Thế chiến I: công nghiệp hoá dược phát triển rất nhanh ở Đức (do nhu cầu chiến tranh, thay sản phẩm thiên nhiên bằng tổng hợp).

– Trong và sau thế chiến II: công nghiệp hoá dược phát triển mạnh ở Mỹ (từ 1937–1960 tăng 9 lần).

Nguyên nhân của việc tăng tốc độ phát triển công nghiệp hoá dược

– Thuốc là nhu cầu không thể thiếu trong cuộc sống: thiên nhiên không đủ đáp ứng, tổng hợp chủ động, dễ đổi mới.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Nguồn nguyên liệu trung gian phong phú: kỹ nghệ hoá dầu, khí đốt, than, gỗ, dược liệu, khoáng chất.

– Phương pháp tổng hợp mới: ngắn, tiết kiệm nguyên liệu, hạ giá thành (ví dụ như cafein tổng hợp từ dimethyl urea có giá thành bằng 1/5 chiết từ trà).

– Công nghệ sinh học (sinh tổng hợp): tạo hàng loạt nguyên liệu trung gian cho công nghiệp hoá dược (lên men Penicillinum tạo 6–APA, làm nguyên liệu điều chế các penicilin bán tổng hợp).

– Tiếp thu nhiều thành tựu khoa học và các tiến bộ kỹ thuật sản xuất trang thiết bị.

– Lợi nhuận cao của sản xuất thuốc là một yếu tố quan trọng kích thích tốc độ phát triển của sản xuất hoá dược.

Đầu tư nghiên cứu lớn (10 – 20% doanh số) để tạo thuốc mới. Các hãng được độc quyền, sản xuất phân phối sẽ tạo ra siêu lợi nhuận (ví dụ: năm 1955 hãng Schering (Mỹ) độc quyền sản xuất prednisolon lãi 1183%).

Lợi nhuận của sản xuất thuốc nói chung lớn (năm 1963 lợi nhuận của sản xuất thuốc ở Nhật 67%, Mỹ 11% trong khi các ngành khác 5,2%).

Nhà sản xuất, phân phối cần đẩy mạnh bán ra bằng nhiều hình thức marketing, do đó có thể cạnh tranh gay gắt. Vì vậy, sản xuất thuốc không chỉ phục vụ điều trị mà còn góp phần phát triển kinh tế quốc dân (cho nên ngành Dược được coi là ngành kinh tế–kỹ thuật).

Nguồn nguyên liệu cho công nghiệp hoá dược

Các khoáng sản

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

– Nước ót: muối calci, magnesi, kali, bromid, iodid....

– Rong biển: iod, agar, alginat...

– Cát: các silicat, thủy tinh.

– Quặng mỏ: barytin ($BaSO_4$), pyrolusit ($KMnO_4$), thạch cao (bột bó), dolomit ($CaCO_3$, $MgCO_3$, MgO) ; đất sét trắng (kaolin, phèn nhôm).

Nguyên liệu động vật

– Phủ tạng động vật (dư phẩm của lò mổ): pancreatin, insulin (từ tụy), pepsin (từ màng dạ dày), heparin (từ phổi bò), acid mật, muối mật (từ mật gia súc gia cầm)...

– Sinh vật biển: prostaglandin từ san hô sừng và san hô mềm.

Nguyên liệu thực vật

– Dược liệu chứa alkaloid: *Papaveraceae* (morphin, codein, papaverin), *Solanaceae* (atropin, scopolamin)...

– Cà Úc (*Dioscorea*) chiết diosgenin để sản xuất một số steroid.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Long não chiết camphor để điều chế Na camphosulfonat, camphor bromid.

– Thanh cao hoa vàng chiết artemisinin, từ đó điều chế Na artesunat, artemether,...

Nguyên liệu hoá chất: nguồn quan trọng nhất của công nghiệp hoá dược.

Phần lớn từ công nghiệp hoá dầu, hoá than, hoá gỗ.

– Chưng cất than cốc:

+ Các khí cơ bản: H_2, CH_4, C_2H_2, C_2H_4, N_2,...

+ Các nguyên liệu đầu cho tổng hợp hữu cơ: γ–picolin điều chế INH ; β–picolin → vitamin PP, niketamid ; toluen → acid benzoic, procain...; xylidin → xylocain (lidocain); phenol → a. salicylic → aspirin ; anilin → acetanilid → paracetamol.

– Chưng cất gỗ:

+ Các khí cơ bản.

+ Dung môi hữu cơ: MeOH, AcOMe, aceton...

+ Các acid hữu cơ: AcOH, HCOOH, a.propionic, a.butyric...

– Cracking dầu mỏ, khí đốt:

+ Dầu mỏ thô cất phân đoạn → xăng (180–200^{0}C), dầu hoả (200–300^{0}C), naphta (60–110^{0}C) làm dung môi.

+ Phân hủy riêng phần → các hydrocarbon mạch ngắn no hoặc chưa no (methan, ethan, propan, ether, butadien...).

Vài nét về ngành hoá dược ở Việt Nam

– Trước cách mạng tháng 8–1945: nhập từ Pháp.

– Thời kỳ kháng chiến 9 năm: đặt nền móng cho công nghiệp hoá dược: lập xưởng Quân Dược (1948–1949), Dân Dược, Dân Y Nam bộ. Đã bắt đầu sản xuất thuốc ở quy mô nhỏ, phục vụ nhu cầu chiến thương như tổng hợp ether mê, cloroform mê, Na arseniat, calci clorid pha tiêm..., chiết xuất long não, strychnin, cafein, morphin...

– Sau 1954: thành lập xí nghiệp hoá dược–thủy tinh Hà Nội. Ngoài các hoá chất sản xuất trong kháng chiến, còn sản xuất các muối vô cơ (muối sắt, phosphat, $MgSO_4$, Na_2SO_4. bột bó, NaCl dược dụng....), tổng hợp phtalyl–sulfathiazol, cloral hydrat...

– 1960 (Đại hội Đảng III), đề ra mục tiêu chuẩn bị xây dựng nhà máy kháng sinh và tăng cường sản xuất hoá dược. Do chiến tranh, việc thực hiện chỉ làm được khâu đào tạo cán bộ (Hungari, Trung Quốc, Liên Xô cũ), nghiên cứu giữ giống, chuẩn bị địa điểm, ký kết hợp tác.

– Sau 1975: sản xuất hoá dược tăng tiến chậm chỉ có một số sản xuất nhỏ (xí nghiệp Hoá Dược Hà Nội và các phân xưởng Hoá Dược của vài xí nghiệp Dược). Hiện nay, chính phủ đã chú trọng đến công nghiệp Hoá dược, đầu tư nghiên cứu

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

để sản xuất một số nguyên liệu làm thuốc có nguồn gốc từ thiên nhiên và tổng hợp, bán tổng hợp (2007) và có hướng đầu tư phát triển Hoá Dược Việt Nam đến năm 2020.

Nguyên nhân chậm phát triển công nghiệp hoá dược

– Chưa có công nghệ hoá chất cơ bản (nguyên liệu cho ngành công nghiệp hoá dược).

– Chưa đầu tư thoả đáng (sản xuất nhỏ, không đầu tư chiều sâu, ít lợi nhuận dẫn đến lỗ, do đó không kích thích nhà sản xuất).

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

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

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

– Lý thuyết và thực nghiệm.

– Mối liên quan giữa cấu trúc và các đặc tính lý hoá.

– Mối liên quan giữa cấu trúc và hoạt tính dược của các hợp chất hoá học.

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

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

3.1.1. Cơ sở lý thuyết

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

a) Tác dụng sinh học

Vấn đề mối quan hệ "Cấu trúc hoá học và hoạt tính sinh học" là một vấn đề phức tạp, nhất là trong lĩnh vực sinh học. Ngày nay ta biết tác dụng sinh học của một dạng thuốc là kết quả tương tác giữa phân tử chất đó và các phân tử lớn của chất thụ cảm sinh học. Quá trình tương tác giữa hoạt chất và thụ thể sinh học sẽ gây ra đáp ứng sinh học, gọi là tác dụng hay hiệu quả (effect), mức độ hiệu quả gọi là

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hoạt lực. Tác dụng của hoạt chất trên cơ thể sinh vật liên quan đến tác dụng dược động–pharmacokinetic effects (sự biến đổi của hoạt chất trong cơ thể) và tác dụng dược lực–pharmacodynamic effects (sự thay đổi trạng thái của cơ thể).

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

Tác dụng dược động: (dược động học) – Số phận của thuốc trong cơ thể

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

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

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

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

– *Thải trừ:* sau khi chuyển hoá thành các phân tử dễ tan, thuốc được đào thải ra ngoài dưới dạng các sản phẩm chuyển hoá, qua đường nước tiểu, phân, mồ hôi, hô hấp v.v...

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

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

Tác dụng dược lực và dược lực học phân tử

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

– Tác dụng đó có thể là tác dụng mong muốn (tác dụng chính, đáp ứng mục đích điều trị) gọi là tác dụng trị liệu (therapeutic effects). Hoặc có thể là tác dụng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

không mong muốn, gồm các tác dụng phụ (không đáp ứng mục đích điều trị nhưng không độc hại) và có thể có các tác dụng có hại (tác dụng độc).

– Tác dụng có thể xảy ra khi hai hay nhiều hoạt chất tác dụng đồng thời trên một cơ thể gọi là tương tác. Các tương tác xảy ra theo nhiều kiểu, có thể là hiệp đồng hay đối kháng:

Hiệp đồng tăng cường: tác dụng của hai hoạt chất phối hợp làm tăng cường tác dụng của nhau (T > A + B).

Hiệp đồng cộng: hai hoạt chất phối hợp không ảnh hưởng tác dụng của nhau, nhưng cùng đích tác dụng (T = A + B).

Hiệp đồng tương hỗ: hai hoạt chất không cùng đích tác dụng, trong đó một hoạt chất không có tác dụng, nhưng sự phối hợp có thể làm tăng tác dụng của hoạt chất còn lại.

Tác dụng đối kháng (antagonist) khi một hoạt chất có thể cản trở một phần hay hoàn toàn tác dụng của hoạt chất khác.

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

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

– Ái lực hoá học của phân tử hoạt chất và chất cảm thụ.

– Sự sắp xếp thuận lợi nhất (như chìa khoá và ổ khoá).

– Sự thích hợp, bao gồm các ý nghĩa về:

+ Kích thước, hình thể phân tử, bản chất và vị trí nhóm tác dụng trong phân tử hoạt chất.

+ Khả năng phản ứng, cấu trúc và hoạt tính của chất cảm thụ.

Kết quả của tác dụng đối với các chất có tác dụng sinh học là hiệu lực, có thể đo lường được. Trong phần lớn các chất đa hiệu lực, thường có một vài tác dụng chính mong muốn, còn lại là những tác dụng phụ không mong muốn.

Sinh dược học

Khi lưa một dạng thuốc vào cơ thể, muốn gây được đáp ứng lâm sàng, dược chất phải được giải phóng ra khỏi dạng bào chế và phải được hoà tan tại vùng hấp thu. Quá trình tương tác giữa dạng thuốc và cơ thể để giải phóng dược chất, gây tác dụng điều trị gọi là quá trình sinh dược học.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Wagner, một trong những người đã xây dựng nên môn sinh dược học lý thuyết hiện đại đưa ra định nghĩa: "*Sinh dược học nghiên cứu ảnh hưởng của công thức các dạng bào chế tới tác dụng điều trị. Hay có thể định nghĩa đó là môn học nghiên cứu mối liên quan giữa hoá tính của một hoạt chất hay của một dạng bào chế và hiệu lực sinh học, được nhận xét qua việc sử dụng thuốc dưới các dạng bào chế khác nhau*".

Quá trình sinh dược học (gọi tắt là LDA) bao gồm các giai đoạn: giải phóng (Liberation), hòa tan (Dissolution), hấp thu (Absorption).

– *Giải phóng:* sau khi đưa thuốc đến nơi tác động, dạng thuốc phải giải phóng lại dược chất ban đầu để gây hiệu quả trị liệu.

– *Hoà tan:* là bước khởi đầu cho quá trình hấp thu.

– *Hấp thu:* không đơn thuần là sự hấp thu dược chất như trong quá trình dược động học–sự hấp thu từ dạng bào chế phụ thuộc vào quá trình giải phóng và hoà tan dược chất.

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

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

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

Qua nghiên cứu các nhà khoa học đã đi tới kết luận: các biệt dược giống nhau, có cùng hàm lượng dược chất (tương đương về bào chế), chưa chắc đã gây được cùng một hiệu quả điều trị (tương đương sinh học). Như vậy, mức độ và tốc độ giải phóng hoạt chất từ các dạng bào chế có thể khác nhau. Từ đó dẫn tới việc cần thử nghiệm đánh giá lại sinh dược học trên lâm sàng để điều chỉnh liều điều trị. Các yếu tố ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị đã là cơ sở hình thành nên môn sinh dược học lâm sàng.

b) Cấu trúc phân tử

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

Như vậy:

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

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Một phân tử có tác dụng sinh học có thể mang hai nhóm chức: *nhóm tác dụng* (nhóm hoạt tính) và *nhóm ảnh hưởng* (có khả năng thay đổi tính chất lý hoá của phân tử).

Nhiều giai đoạn chuyển hoá chịu ảnh hưởng lý hoá tính của phân tử và phụ thuộc vào đặc điểm cấu trúc (như hệ số phân chia trong lipid và nước, sự phân cực, mật độ điện tử v.v...). Tuy vậy, ta có thể dự đoán ảnh hưởng của một số nhóm tới một cấu trúc phân tử nhất định.

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

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

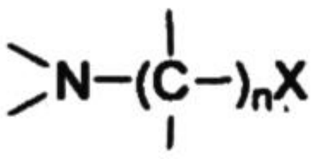
Các yếu tố quan trọng trong cấu trúc phân tử ảnh hưởng đến tác dụng sinh vật của hoạt chất, giúp định hướng cho các nhà nghiên cứu:

Các nhóm mang hoạt tính trong các hợp chất

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

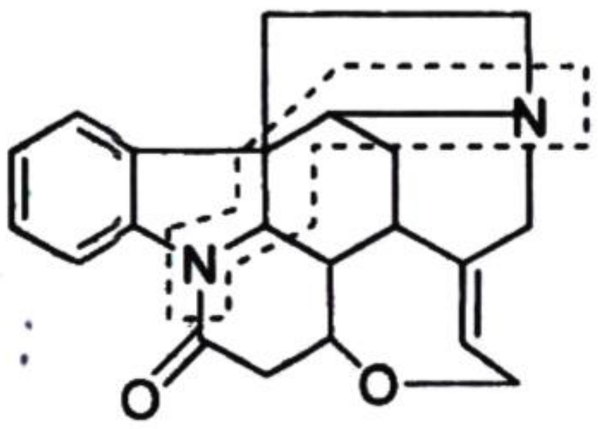
So sánh công thức cấu tạo của một số hợp chất tự nhiên, có thể nhận thấy chúng có một số nhóm chung.

Ví dụ *các hợp chất thiên nhiên sau đây có một nhóm nguyên tử chung* là:

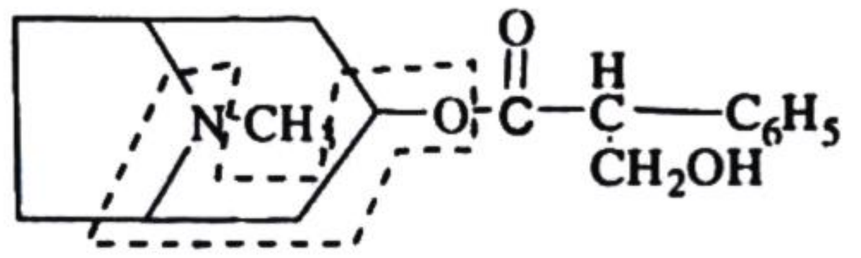


Trong đó n = 2 hay 3.

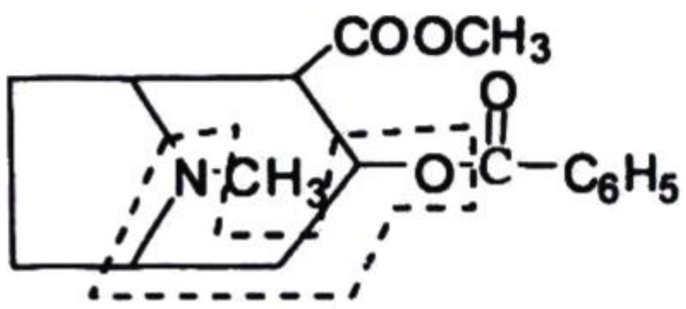
X là N–; –O–; –OH; –O–CO– ; có thể là ether oxyd hay gốc chưa no



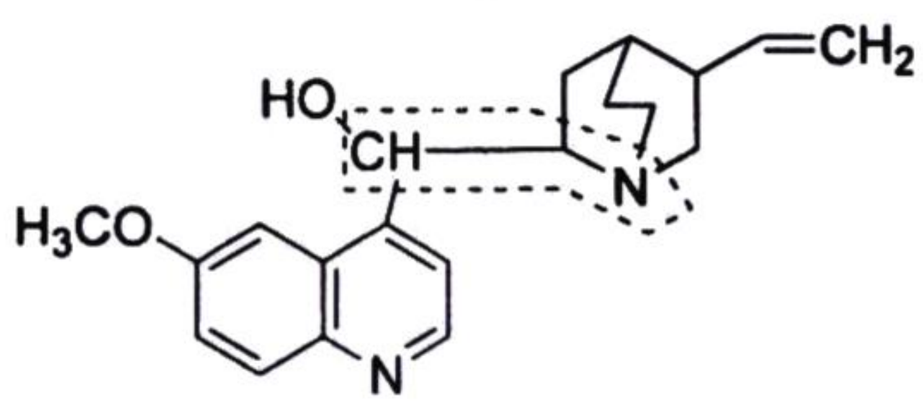
Strychnin



Atropin

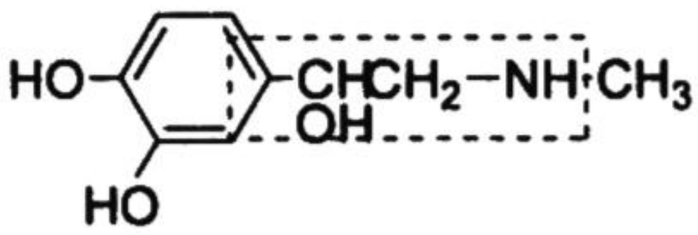


Cocain

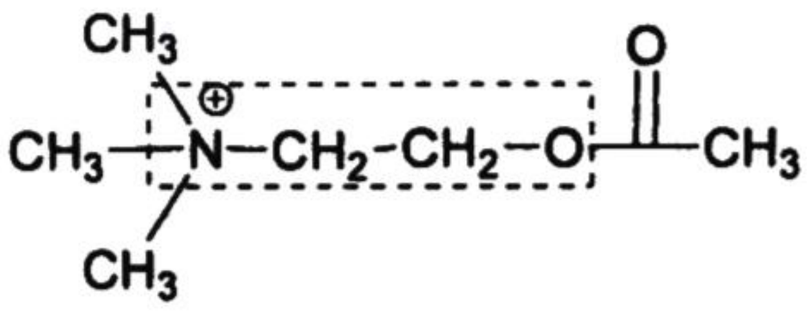


Quinin

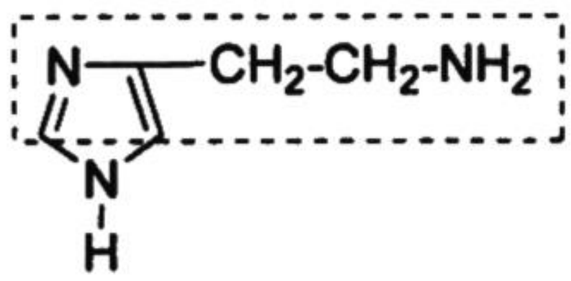
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Adrenalin



Acetylcholin



Histamin

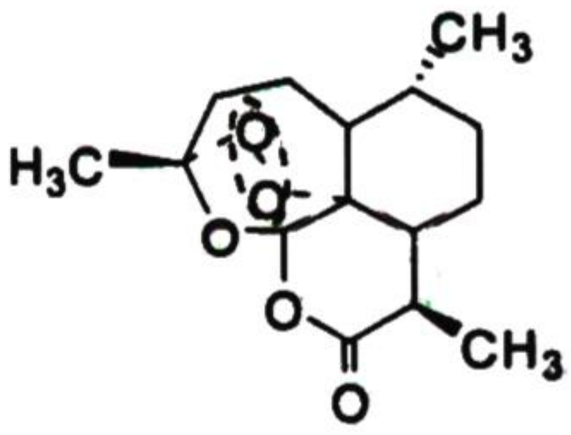
Nhóm cấu trúc trên đã được dùng làm khuôn mẫu để tổng hợp hàng loạt thuốc có tác dụng gây tê, kháng histamin, thuốc trị bệnh tâm thần, thuốc trị sốt rét...

Bản chất các gốc mang nhóm hoạt tính

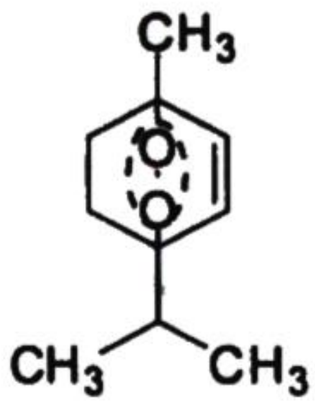
Trên thực tế không phải bao giờ sự có mặt của một nhóm mang hoạt tính cũng tạo nên tác dụng biết trước cho phân tử. Bởi vì hoạt tính sinh học của một chất còn phụ thuộc vào bản chất của gốc có gắn nhóm chức mang hoạt tính. Giữa gốc và nhóm gắn có ảnh hưởng tương hỗ, từ đó xuất hiện tác dụng của tổng thể, tức là của toàn bộ phân tử.

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

Ví dụ: nhóm peroxyd nội trong artemisinin và ascaridol



Artemisinin



Ascaridol

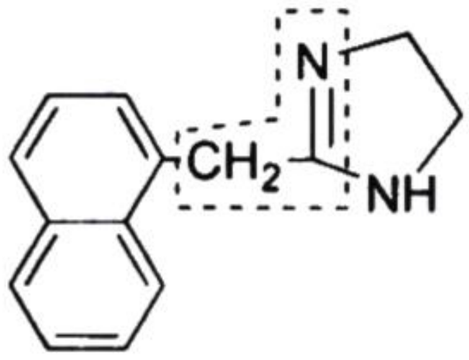
- Nhóm peroxyd nội (endoperoxyd) là nhóm mang hoạt tính diệt KST (do tác dụng oxy hoá tế bào) nhưng phải gắn trong cấu trúc sesquiterpenlacton, tạo nên tác dụng của cả phân tử.

- Nhóm peroxyd nội của ascaridol chưa thể hiện tác dụng trị sốt rét *in vivo* mà có tác dụng trị giun. Nhóm peroxyd nội nằm trong cấu trúc monoterpen vòng đơn.

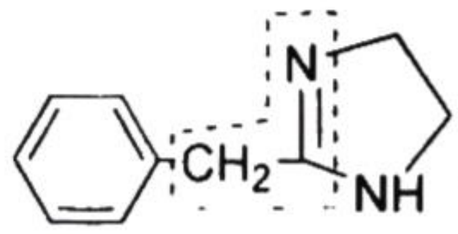
Sự thay đổi gốc gắn đôi khi có thể tạo tác dụng ngược

Ví dụ: dẫn chất 2–methyl imidazolin gắn vào nhân thơm và nhân naphtalen

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



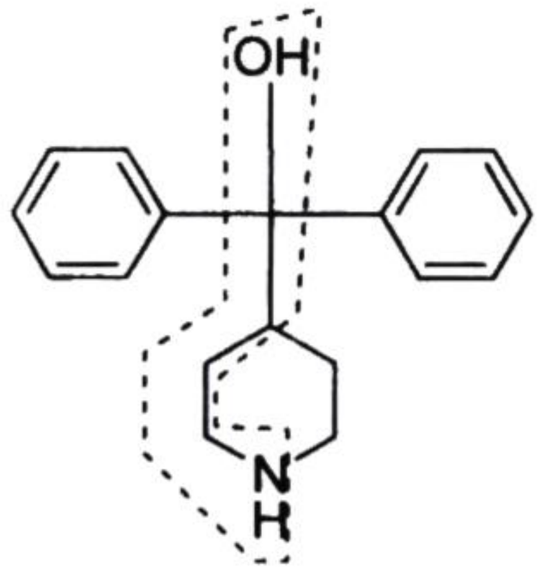
Tác dụng co mạch



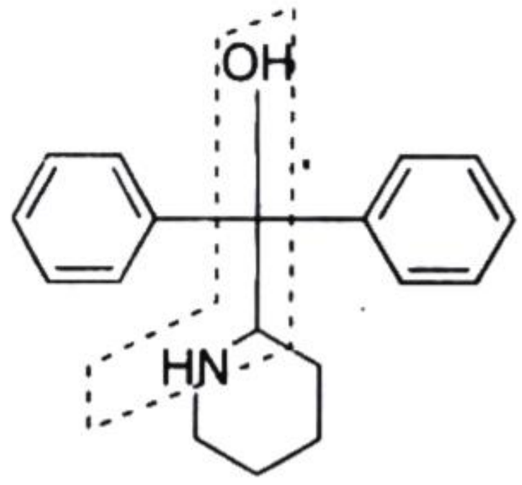
Tác dụng giãn mạch

Sự thay đổi vị trí gắn có thể làm thay đổi hẳn tác dụng

Ví dụ: so sánh cấu trúc của 4–piperidyl–benzhydrol và 2–piperidyl benzhydrol.



2 – Piperidyl–benzhydrol
(n ở vị trí 4)



2 – Piperidyl–benzhydrol
(n ở vị trí 2)

Cả hai đều có nhóm NH–$(C)_n$–OH (phổ biến trong các chất có tác dụng trên hệ thần kinh) nhưng 4–piperidyl–benzhydrol gây trầm uất, 2–piperidyl–benzhydrol gây hưng phấn.

Vì vậy, khi nghiên cứu liên quan cấu trúc và tác dụng, phải chú ý không chỉ các nhóm nguyên tử mà cả phân tử.

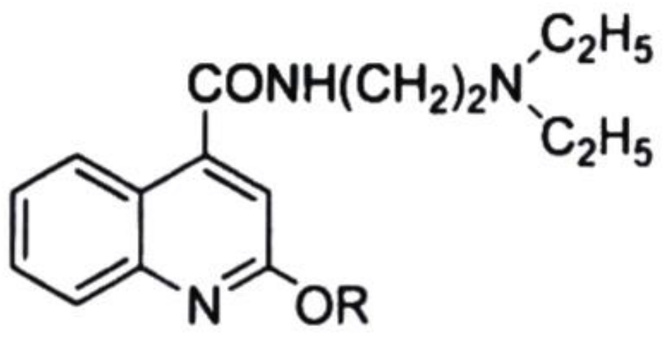
Kích thước, khoảng cách, vị trí giữa các nhóm hoạt động

Kích thước của phân tử

Kích thước của phân tử tăng sẽ làm tăng độ hấp phụ và độ liên kết. Như vậy, khi phân tử thuốc vượt quá một kích thước nào đó sẽ khó đạt tới nồng độ tối ưu để gây hiệu lực ở ngăn "đích", nơi có sự tương tác giữa hoạt chất và chất thụ cảm.

Khi tổng hợp một loạt chất đồng đẳng, một dãy chất mà tính chất lý hoá thay đổi thì tác dụng và cơ chế tác dụng cũng thay đổi dần. Từ đó, nhà nghiên cứu có thể phát hiện một số chất có tác dụng tối ưu.

Ví dụ: công trình nghiên cứu của Bch và Perlia khi biến đổi gốc R của cinchocain theo hướng tăng dần độ dài $–CH_3$, $–C_2H_5$, $–C_3H_7$, $–C_4H_9$, $–C_5H_{11}$ và $–C_6H_{13}$ đã nhận thấy cinchocain có tác dụng gây tê tối đa khi R = C_4H_9 (butyl).



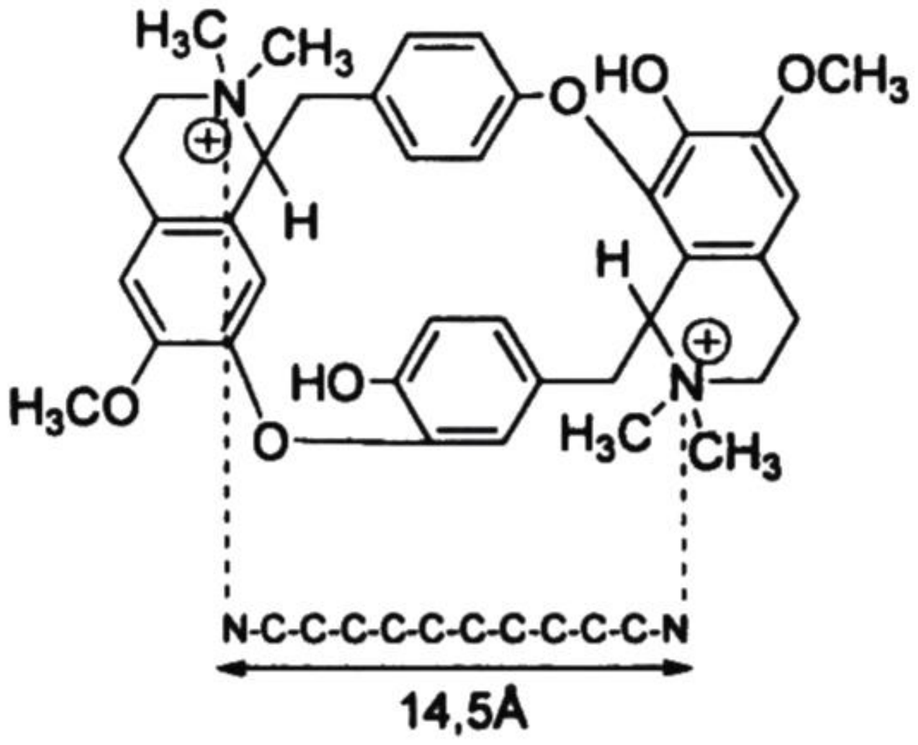
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Khoảng cách giữa các nhóm hoạt động

Khoảng cách cần thiết giữa các nhóm hoạt động tạo điều kiện cho sự tương tác giữa các nhóm này với chất thụ cảm. Kích thước của phân tử và khoảng cách giữa các nhóm hoạt động, cần phải tương ứng với hình thể phân tử, đảm bảo mức độ mềm dẻo hay cứng nhắc cần thiết.

Sự tương quan giữa kích thước phân tử và khoảng cách giữa các nhóm hoạt động thể hiện rõ rệt ở nhiều thuốc như thuốc tê, kháng histamin, kháng tiết cholin v.v...

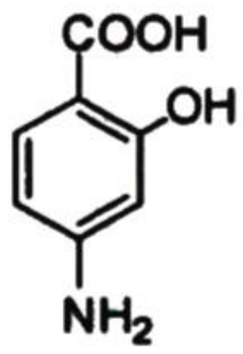
Ví dụ: ở các tác nhân liệt thần kinh cơ (tác dụng curare), tác dụng tối đa xuất hiện ở hợp chất C_9–C_{11}. Trong loại hợp chất này khoảng cách giữa các nhóm amoni vào khoảng 13–15.



Vị trí các nhóm hoạt động

– Vị trí các nhóm cũng tạo điều kiện thuận lợi hay không thuận lợi đến sự tương tác với chất thụ cảm. Vì vậy, đồng phân vị trí cũng ảnh hưởng rõ rệt tới tác dụng sinh học của phân tử tương ứng.

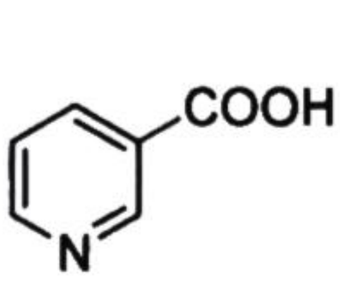
Ví dụ: trong các đồng phân vị trí của acid amino salicylic, chỉ có acid *p*–amino salicylic có tác dụng kháng lao.



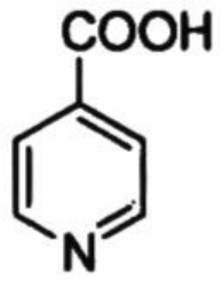
acid p-aminosalicylic

– Việc thay đổi các nhóm chức năng từ vị trí này sang vị trí khác, thường làm giảm mạnh hiệu lực, có thể biến mất hoàn toàn hoặc có tác dụng khác hẳn.

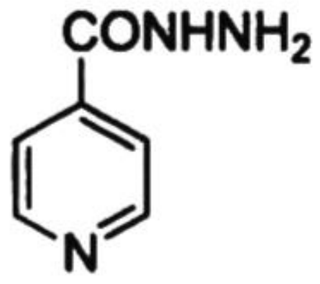
Ví dụ: thay đổi vị trí nhóm thế làm mất hiệu lực



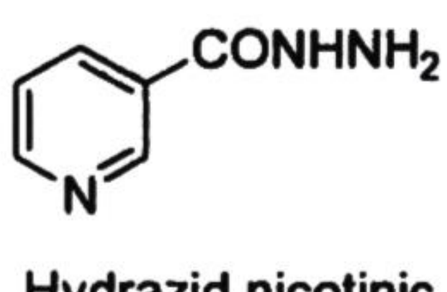
Acid nicotinic
(Vit. PP)



Acid isonicotinic
(không có hoạt tính vitamin)



INH
(kháng lao)



Hydrazid nicotinic
(không có hoạt tính kháng lao)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hình thể phân tử

Hình thể không gian của một phân tử phụ thuộc vào kích thước, độ mềm dẻo và cấu trúc hình học, là những điều quyết định vị trí của các nhóm hoạt động.

Cấu trúc lập thể có tầm quan trọng đặc biệt về mặt tác dụng sinh học.

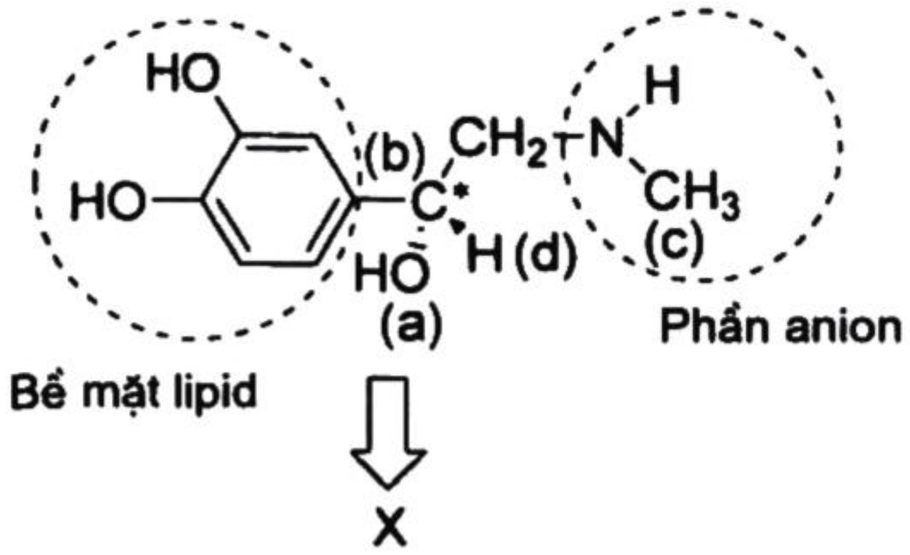
Có hai loại đồng phân lập thể (đồng phân không gian): đồng phân quang học và đồng phân hình học.

Đồng phân quang học *(Optical isomers)*: thường xuất hiện khi phân tử có một carbon bất đối. Như vậy, điều kiện cần thiết để có hoạt quang là sự bất đối xứng của phân tử.

Có hai loại đồng phân quang học:

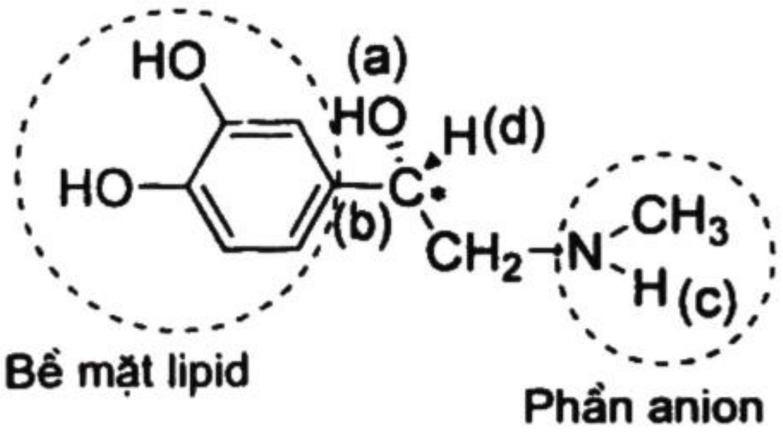
– *Các chất đối quang* (Enantiomers) có lý hoá tính như nhau (độ chảy, độ sôi, tỷ trọng, độ khúc xạ...) nhưng khác nhau về hoạt quang. Trong điều kiện như nhau, chúng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực với cùng một trị số đo, nhưng chất này làm quay phải (+), chất kia làm quay trái (–) và thường có tác dụng sinh học khác nhau.

Ví dụ: tác dụng của R(–) Epinephrin và S(+)Epinephrin



R (–)–Epinephrin tạo với chất thụ cảm mối liên kết qua 3 nhóm: amin, OH alcol và dihydroxyphenol

Chất thụ cảm: Đồng phân R (–)



S (+)–Epinephrin chỉ có khả năng liên kết ở hai điểm: nhóm dihydroxy–phenol → tác dụng kém 17 lần đồng phân R (–).

Chất thụ cảm: Đồng phân S (+)

Nói chung các đồng phân (–) thường có hoạt tính sinh học cao. Ví dụ: hyoscyamin (–) mạnh gấp 40 lần hyoscyamin (+). Nhưng một số trường hợp khác chỉ có đồng phân (+) có tác dụng như penicilin, ergotamin...

Trong một số trường hợp đồng phân quang học lại không ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học. Ví dụ: các đồng phân quang học của camphor (+), (–) và (±) đều có tác dụng như nhau.

Như vậy nhiều trường hợp tác dụng sinh học không phụ thuộc một cách tuyệt đối vào cấu hình.

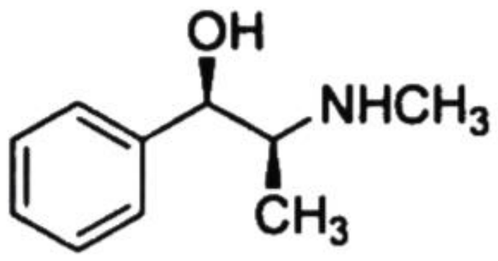
– *Các chất không đối quang = không có hoạt quang* (±) có nhiều lý hoá tính giống

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhau, nhưng do cấu hình tuyệt đối (dạng S và R) khác nhau, nên tốc độ phản ứng với các chất có hoạt quang cũng khác nhau.

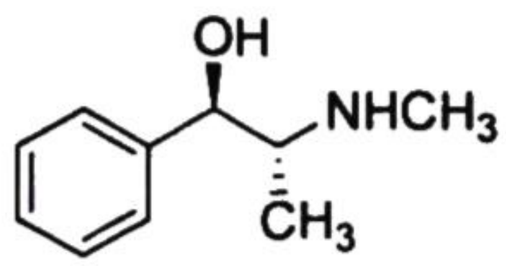
Sự khác nhau về tác dụng của các đồng phân lập thể là do sự đặc hiệu của các chất thụ cảm và ái lực của chúng đối với một số đồng phân nhất định.

Ví dụ: đồng phân không đối quang của ephedrin



(1R:2S)

1R,2S(–) ephedrin
Ức chế thụ thể cường giao cảm α và β



(1R:2R)

1R,2R(–)–Ψ–ephedrin
Chỉ ức chế thụ thể β

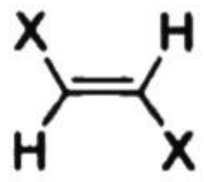
Đồng phân hình học (Geometrical isomers) = Đồng phân cis–trans.

Đồng phân hình học có cùng công thức thực nghiệm, nhưng khác nhau về cấu hình trans (E), Cis (Z). Tác dụng sinh học cũng có thể khác nhau.

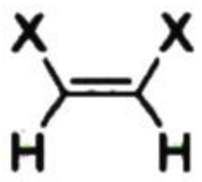
Đồng phân hình học xuất hiện do sự trở ngại về quay tự do của các nguyên tử trong phân tử gây nên bởi nối đôi hay một hệ thống vòng cứng nhắc, không ở trên cùng một mặt phẳng, do đó một số nhóm có vị trí khác nhau trong không gian.

– Một chất có nối đôi với bốn nhóm thế khác nhau hay ít nhất hai nhóm thế khác nhau đều có thể cho hai đồng phân cis và trans. Cũng có thể tạo đồng phân nếu nối đôi được thay bằng vòng.

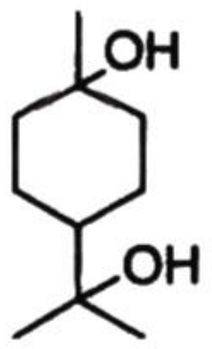
Ví dụ: đồng phân cis (Z) và trans (E)



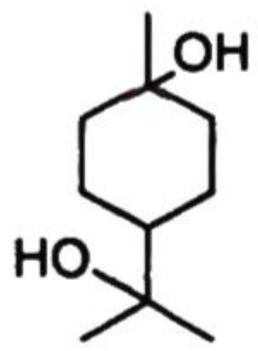
Trans



Cis



Cis–terpin
Dạng (Z)

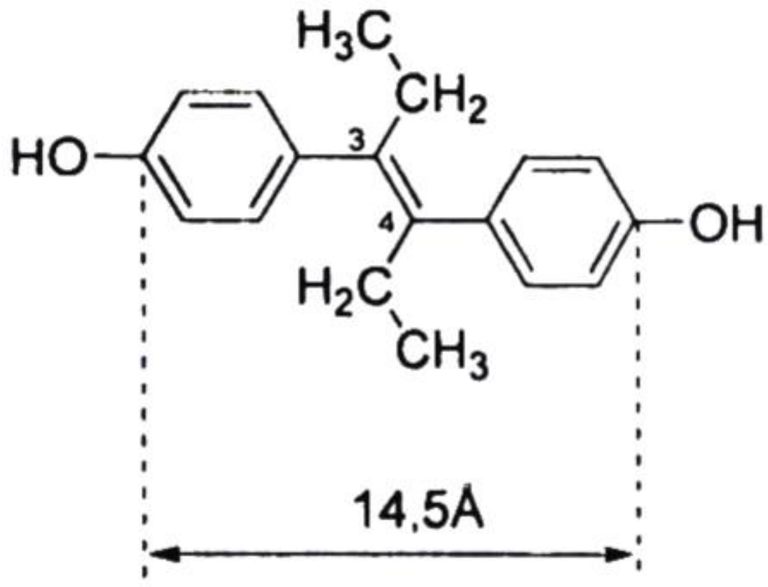


Trans–terpin
Dạng (E)

Các đồng phân hình học không có hoạt quang vì phân tử đối xứng. Các đồng phân cis–trans là những thể hoá học riêng biệt, khác nhau cả về cấu trúc không gian, lý hoá tính và cả tác dụng sinh học. Nói chung đồng phân trans bền vững hơn đồng phân cis. Qua đó người ta chọn lựa để tổng hợp các đồng phân có tác dụng trị liệu: ví dụ chỉ có cis–terpin (dạng Z) có tác dụng long đờm, lợi tiểu được dùng làm thuốc hay stilbestrol trans và cis muốn có tác dụng tối đa khoảng cách cần thiết giữa hai nhóm OH là 14,5.

Dạng trans tác dụng 15 lần hơn dạng cis.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

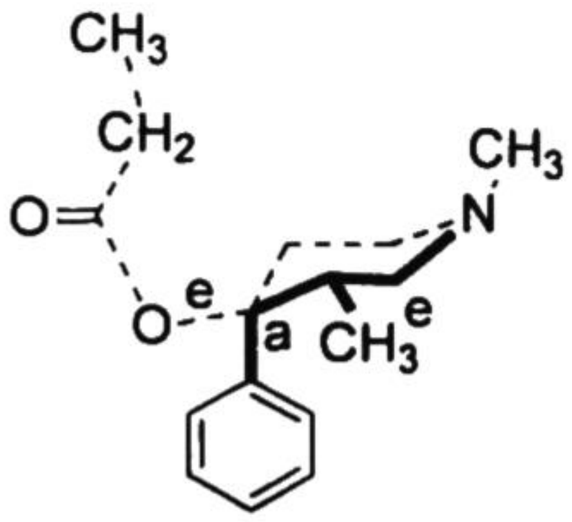


Đồng phân cấu dạng

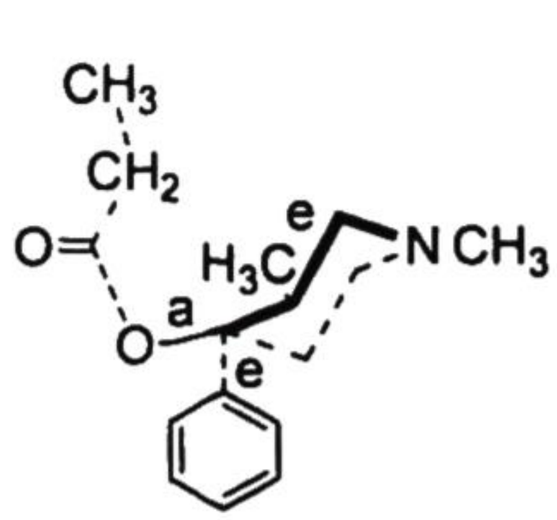
Cấu dạng không những ảnh hưởng tới cấu trúc của phân tử, mà đôi khi ảnh hưởng cả mức độ phản ứng của chúng. Đặc biệt các đồng phân cấu dạng ảnh hưởng rõ rệt đến lý hoá tính của hợp chất. Vì vậy, một hoạt chất cần được xác định không những cấu hình (configuration) của các nguyên tử tạo thành, mà cả cấu dạng (conformation) phù hợp cho tác dụng sinh học của chất.

Ví dụ: cấu dạng của betaprodin và alphaprodin.

Công trình nghiên cứu của Beckett về các phân tử thuốc giảm đau opiat, đã xác định được là đồng phân cis (betaprodin C_6H_5/CH_3): 1,3–dimethyl–4–phenyl–4–piperidyl propionat gắn vào chất thụ cảm dễ dàng hơn đồng phân trans (alphaprodin C_6H_5/CH_3), và do đó tác dụng mạnh hơn.



Trans (a,e)
Alphaprodin



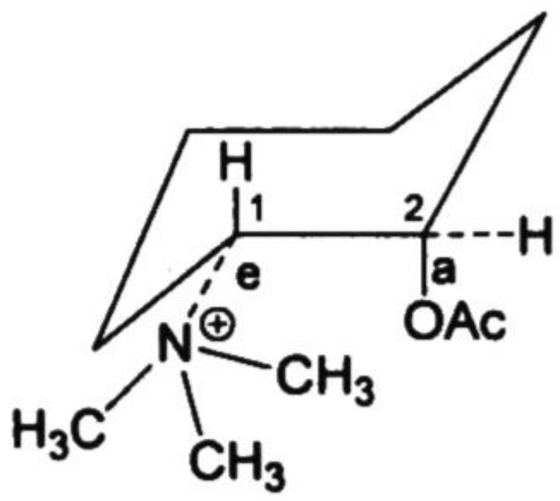
Cis (e,e)
Betaprodin

Bằng cách phân tích cấu dạng của các phân tử có hoạt tính sinh học, người ta có thể xác định vị trí trục hay vành của các nhóm thế, từ đó dự kiến và giải thích được nhiều phản ứng của các đồng phân đó vì hoạt tính của các nhóm thế phụ thuộc vào vị trí của chúng.

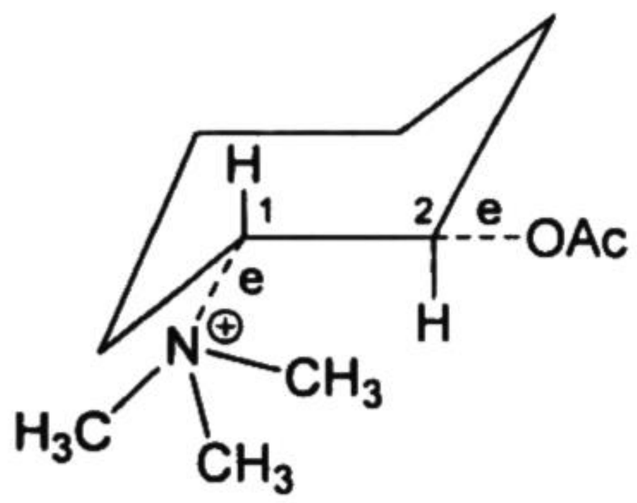
Ví dụ: hai đồng phân cấu dạng của 2–acetoxy cyclohexyl trimethylamoni

Fries và cộng sự đã nghiên cứu cấu dạng của các chất tương tự acethylcholin trong đó nhóm amoni gắn ở vị trí 1 và nhóm acetoxy gắn ở vị trí 2 của cyclohexan, cho thấy hai đồng phân cis và trans của 2–acetoxy cyclohexyl trimethylamoni khác nhau ở vị trí nhóm acetoxy trục ở đồng phân cis và acetoxy vành ở đồng phân trans.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Cis (e,a)



Trans (e,e)

Sự thế và biến đổi các nhóm chức

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

Trong số các nhóm chức có thể ảnh hưởng tới tác dụng sinh học của một phân tử khi thay đổi cấu trúc có thể nói đến: nhóm hydroxyl, thiol, halogen, carboxyl, nitro, amin, alkyl. Đây là những nhóm thường gặp trong phân tử thuốc. Mức độ ảnh hưởng của những nhóm đó tới tính chất và sự biến đổi tác dụng sinh học còn tùy thuộc phân tử có nhóm thế đó, cũng như vị trí của nhóm thế đó.

– *Nhóm alkyl* có tác dụng hoạt hoá một số vị trí, có thể thay đổi lý tính của các hợp chất, một số nhóm thế đưa vào phân tử có ảnh hưởng quyết định đến sự biến đổi tác dụng sinh học.

– *Các nhóm hydroxyl, thiol, carboxyl và amin* đưa vào phân tử hữu cơ có ảnh hưởng tới hoá tính và hiệu lực, thường gặp trong nhiều loại thuốc.

– *Nguyên tử halogen* cũng ảnh hưởng tới tác dụng sinh học của hợp chất và lý tính của phân tử. Ảnh hưởng đó còn tuỳ thuộc vào từng loại halogen và ái tính của dẫn chất.

Những thông tin dưới đây đã được tích lũy bằng thực nghiệm khi nghiên cứu liên quan giữa hoạt tính sinh học và cấu trúc hoá học của một loạt hợp chất thơm và no, cho phép hình dung có định hướng về những thay đổi tác dụng có thể xảy ra khi đưa một nhóm chức vào phân tử chất hữu cơ.

Các hợp chất hydrocarbon chưa no

Có hoạt tính mạnh hơn những hợp chất no, đồng thời khả năng phản ứng của nó cũng cao hơn.

Halogen: làm tăng hoạt tính, cường độ hoạt lực và cả độc tính của các hợp chất.

– Hoạt tính phụ thuộc vào bản chất halogen.

– Cường độ hoạt lực và độc tính phụ thuộc số lượng và vị trí halogen trong phân tử (số lượng halogen tăng độc tính theo. Vị trí bất đối xứng độc tính tăng hơn vị trí đối xứng).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ví dụ:	$CHCl_3$	Cloroform	Gây mê
	$CHBr_3$	Bromoform	Trị ho
	CHI_3	Idoform	Sát trùng
	CCl_4	Carbon tetraclorid	Độc tính cao.

– Halogen gắn vào vòng thơm và no, tăng độc tính:

DDT: Diclodiphenyltricloroethan (5 clor)

666: Hexaclorocyclohexan (6 clor)

Oxygen: tùy thuộc nhóm chức năng chứa oxy.

– OH alcol: làm tăng hoạt tính. Tác dụng gây ngủ tăng từ alcol bậc nhất lên alcol bậc ba và giảm khi tăng các nhóm OH alcol (tăng vị ngọt).

– OH phenol: làm tăng hoạt tính cũng như độc tính. Phenol biểu hiện tính khử trùng mà hoạt tính tăng lên theo số lượng nhóm OH.

Aldehyd, ceton, carboxyl: làm tăng tính chất dược lực

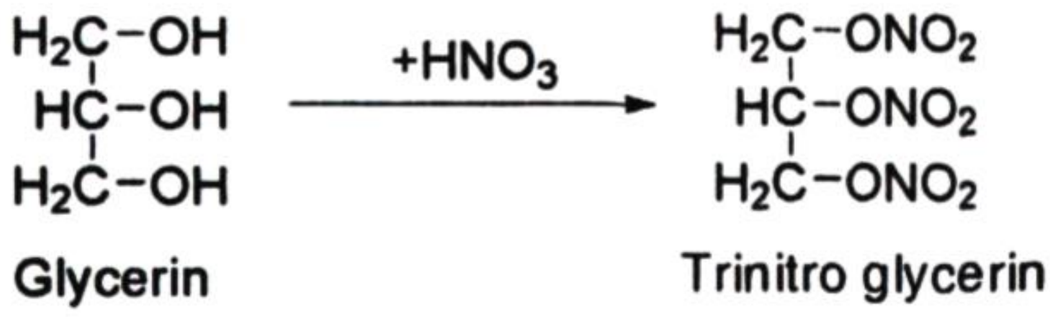
– Aldehyd có khả năng phản ứng cao

– Nhóm carboxyl có hai nguyên tử oxy làm giảm hoạt tính và độc tính, làm tăng tính hòa tan. Quá trình acid hoá ảnh hưởng lớn đến hoạt tính và độc tính của các hợp chất hữu cơ. Nó có thể làm thay đổi hoàn toàn dược lực tính và độc tính của cồn, amin, phenol ban đầu.

Nitrogen: các nhóm chức chứa N thường làm tăng tác dụng của thuốc đối với những bộ phận khác nhau của hệ thần kinh.

– Nhóm nitro làm tăng cường ảnh hưởng đối với hành não.

– Ester của acid nitrơ và nitric cũng như những chất có gốc nitro tác dụng làm giãn mạch.



• ***Nhóm amino***: làm tăng độc tính của phân tử.

– Các amin bậc nhất tác dụng kiểu amoniac: kích thích thần kinh trung ương và cơ trơn gây co giật.

– Các amin bậc nhì có hoạt tính kém amin bậc nhất nhưng cao hơn amin bậc ba. Hai nhóm này làm tăng độc tính khi đưa vào phân tử các hợp chất no hay thơm.

– Chuyển amin ba lên amonium bậc 4 sẽ làm thay đổi tính chất dược lực. Từ độc tố gây co giật biến thành những chất phong bế hạch thần kinh.

• ***Các gốc alkyl***: phân nhánh chúng trong phân tử sẽ làm thay đổi tác dụng thuốc trong cơ thể.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Gắn các nhóm alkyl vào các hợp chất độc (cyanid, hợp chất arsenic) sẽ làm giảm độc tính (do tạo các hợp chất cơ kim).

– Alkyl hoá các nguyên tử trong các nhóm amin, hydroxyl, carboxyl làm giảm hoạt tính sinh học hoặc thay đổi lý tính (độ tan, độ phân tán...). Đó là do việc alkyl hoá (đặc biệt là methyl hóa) tạo ra một nhóm chức năng mới trong phân tử (ether, ester...).

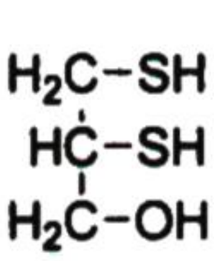
– Có sự khác nhau đáng kể giữa tác động của nhóm ethyl và methyl đưa vào trong phân tử. Nhóm ethyl có lẽ có ái lực lớn hơn đối với các chất tác động lên hệ thần kinh trung ương.

– Chiều dài của chuỗi gốc no đưa vào phân tử là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến hoạt tính và độc tính của thuốc. Thường thì tác dụng của thuốc tăng lên khi các chuỗi no dài đến 6 nguyên tử carbon. Sự tăng kế tiếp các chuỗi làm thay đổi tính chất vật lý (độ hòa tan) và do đó thay đổi tính hấp thu.

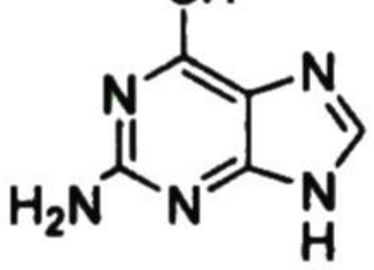
Các nhóm thiol (–SH)

Thiol là nhóm có khả năng phản ứng mạnh. Chúng có những đặc trưng cơ bản như khả năng dễ bị oxy hoá, tác dụng với các kim loại nặng và các hợp chất liên kết kép. Những đặc trưng này được sử dụng tạo ra các dược phẩm làm thuốc giải độc và kháng khối u.

Ví dụ: thuốc chứa nhóm thiol



Dithioglycerol = BAL (giải độc kim loại)



Thioguanin (chống khối u)

Thay đổi các nhóm gắn vào nhân benzen

Ảnh hưởng của một số gốc có thể xem xét qua việc thay đổi hoạt tính và đặc tính của gốc benzol, đặc biệt là làm tăng hoặc giảm độc tính của hoạt chất.

Khi thâm nhập vào cơ thể thậm chí ở dạng hơi, benzen kích thích mạnh các trung tâm vận động và có thể dẫn đến ngộ độc gây tử vong.

– Đưa một nhóm alkyl vào phân tử benzen sẽ tăng thêm độc tính của chúng với cơ thể. Hơn nữa gốc alkyl càng dài thì độc tính càng cao. Khi có hai gốc alkyl thì độc tính giảm, đặc biệt chú ý ở vị trí *ortho* hoặc *para*.

– Đưa nhóm nitro vào phân tử sẽ không giảm bớt độc tính của benzen. Nitrobenzen hủy hoại chức năng của hệ thần kinh trung ương.

– Đưa halogen vào benzen cũng sẽ tăng thêm độc tính. Nhưng dẫn chất halogen của benzol thông thường có tính khử trùng.

– Đưa nhóm hydroxyl vào benzen sẽ làm cho thuốc có tính sát trùng (các phenol). Khả năng khử trùng phụ thuộc vào số lượng các hydroxylphenol.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Aldehyd thơm và ceton thơm có độc tính cao hơn benzen.

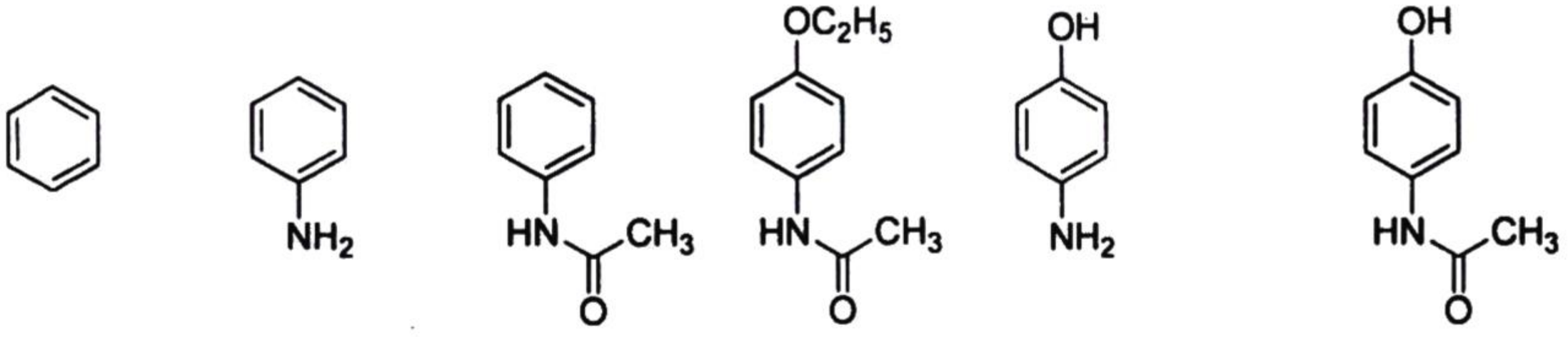
– Nhóm carboxyl khi có mặt trong phân tử benzen sẽ làm giảm độc tính, acid benzoic được sử dụng như một nguyên liệu làm thuốc (kháng nấm).

– Khi đưa nhóm amin vào phân tử benzen hoặc khi khử nitrobenzen sẽ tạo thành anilin. Chất này gây độc cho hệ thần kinh trung ương và hệ tuần hoàn (máu), nhưng đồng thời có tác dụng hạ nhiệt và giảm đau.

Độc tính của anilin giảm rõ rệt khi đưa vào phân tử một nhóm chức năng thứ hai:

+ Đưa thêm nhóm OH vào vị trí para sẽ tạo para aminophenol it độc hại hơn anilin.

+ Độc tính của anilin cũng giảm rõ rệt khi acetyl hoá tạo acetanilid mà trong một thời gian dài đã được dùng làm thuốc hạ nhiệt, từ đó tiến tới các dẫn chất có tác dụng hạ nhiệt giảm đau tốt hơn (phenacetin, acetaminophen = paracetamol).



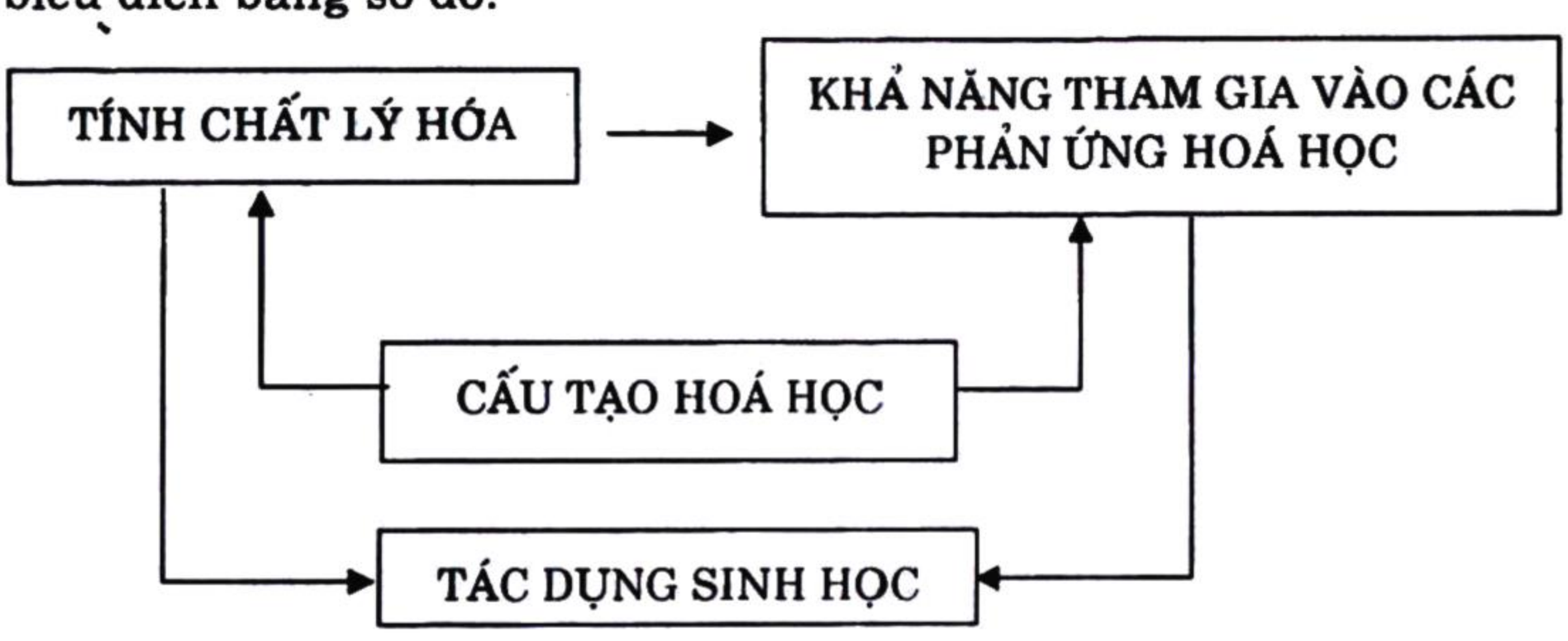
Benzol Anilin Acetanilid Phenacetin *p*.Aminophenol Paracetamol

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

Cấu trúc hoá học của phân tử không phải là yếu tố độc nhất ảnh hưởng đến hoạt tính của thuốc. Thuốc cần phải đưa vào cơ thể đúng chỗ và đặt vào những điều kiện cần thiết để có thể tác dụng với chất nền sinh học. Do đó, dược chất cần có **những đặc tính lý hoá để đảm bảo thuốc được phân phối đến đích tác dụng.**

Phản ứng sinh học của cơ thể với dược chất phụ thuộc vào nhiều yếu tố: độ thấm của thuốc qua lớp mỡ. Sự vận chuyển, các quá trình hấp thụ, quá trình ion hoá, quá trình cấu tạo phức chất, sự trao đổi chất v.v...

Sự tác động qua lại về lý hoá tính giữa tế bào và phân tử thuốc với tác dụng sinh học được biểu diễn bằng sơ đồ:



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phản ứng sinh học của cơ thể đối với thuốc phụ thuộc vào tính chất lý học chủ yếu là:

Độ hòa tan

Đảm bảo sự phân phối thuốc trong cơ thể và quy định rất nhiều tính dược của thuốc như dự đoán hiệu quả tác dụng sinh học, quyết định sự thấm qua của thuốc từ ruột non vào máu (thấm vào, lọc, khuếch tán, thẩm thấu v.v...).

Có thể sơ bộ xác định trong khi tổng hợp dựa vào quy luật chung đã được biết về sự tương hỗ của các gốc (các nhóm nguyên tử) đối với tính ưa nước hoặc kỵ nước (ưa lipid) của thuốc. Ái lực với nước giảm đi khi đưa vào phân tử các gốc thứ tự sau:

Carboxyl → Hydroxyl → Aldehyd → Ceton → Amin → Amid → Imid (các gốc ưa nước) và Methyl → Methylen → Ethyl → Propyl → Alkyl → Phenyl (các gốc kỵ nước).

Khả năng hòa tan của thuốc trong chất béo

– Vai trò về hệ số phân bố thuốc giữa nước và chất béo, đảm bảo thuốc thâm nhập được vào các tế bào của mô qua màng mỏng.

– Các phân tử thuốc có thể thâm nhập vào các tế bào bằng hai con đường (do ảnh hưởng của độ hòa tan và hệ số phân bố):

1. Các phân tử của thuốc hòa tan trong nước và ion thâm nhập các lỗ nhỏ chứa đầy nước xuyên thủng chất nguyên sinh.

2. Sự hòa tan của thuốc trong các chất béo có trong thành phần chất nguyên sinh, đặc biệt là ở bề mặt của nó. Theo con đường thuốc được vận chuyển không ngấm trong nước mà ngấm trong chất béo.

Quá trình thấm hút

Tùy thuộc pH của môi trường. Những ion hydro và hydroxyl thực tế không thể thâm nhập vào tế bào. Bằng cách thay đổi pH của môi trường khi đưa thuốc vào, có thể tăng hoặc giảm số lượng phân tử không phân ly và như vậy có thể đẩy mạnh hoặc làm yếu đi quá trình thâm nhập của thuốc vào tế bào.

Tính acid và tính kiềm

Kích thích và làm đông các mô (do tạo thành albumin). Sức tác động càng tăng khi tăng độ phân ly của acid, vì vậy thuốc được sử dụng một lượng nhỏ thuốc acid và kiềm.

Trong thực tế người ta dùng một lượng đáng kể thuốc là *chất lưỡng tính* (phân tử có cả tính kiềm và tính acid).

Khối lượng phân tử

Là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến hoạt tính.

Ví dụ:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Các hydrocarbon có khi tăng khối lượng phân tử thì giảm hoạt tính và độc tính.

+ Các polymer tùy thuộc vào khối lượng phân tử mà biến đổi thuộc tính.

Sức căng bề mặt

Có ý nghĩa trong một loạt quá trình sinh học như ảnh hưởng đến phát triển của cầu khuẩn và những vi khuẩn khác. Người ta cũng nhận thấy có sự liên quan giữa sức căng bề mặt và tác dụng gây ngủ của thuốc.

Nói chung mỗi một yếu tố trên đây không tự quyết định việc hình thành các hoạt tính của thuốc. Nó phụ thuộc lẫn nhau và tùy thuộc vào cấu trúc hoá học và các thông số khác. Trong mỗi nhóm các hợp chất hoá học, có mối quan hệ tương hỗ nhất định giữa cấu trúc hoá học, tính chất và tác dụng sinh học.

Sự muôn màu muôn vẻ của các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu lực thuốc đã làm phức tạp hoá quá trình tìm kiếm dược phẩm mới. Tuy nhiên những phương pháp nghiên cứu hiện đại đã cho phép tìm cách giải quyết vấn đề quan trọng này.

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

Mối liên quan giữa cấu trúc phân tử và tác dụng sinh học gọi tắt là mối liên quan cấu trúc–tác dụng (Structure–Activity Relationships = SARs) trước đây chỉ được hiểu một cách *định tính*. Ngày nay mối liên quan này có thể được tính toán chính xác theo các mô hình toán học. Do đó mối liên quan cấu trúc–tác dụng được gọi là mối liên quan định lượng cấu trúc–tác dụng (Quantitative Structure–Activity Relationships = QSARs) và là tổng của các mối liên quan giữa:

- Cấu trúc–tính chất (Structure–Property Relationships = SPR).
- Tính chất–tác dụng (Property–Activity Relationships = PAR).
- Cấu trúc–tác dụng (Structure–Activity Relationships = SAR).

Mục đích nghiên cứu

– Thông thường từ một mẫu có thể là dẫn chất tổng hợp hay hợp chất tự nhiên có hoạt tính đã biết, người ta nghiên cứu biến đổi cấu trúc (thay đổi nhóm thế, nhóm mang hoạt tính hay vòng) để tạo ra các hợp chất mới có hoạt tính sinh học được cải thiện. Việc biến đổi cấu trúc như vậy được thực hiện với nhiều mục tiêu khác nhau như:

– Tăng cường hiệu lực của thuốc. Ví dụ kháng sinh phổ hẹp thành phổ rộng (penicilin G → ampicilin), kháng sinh kìm khuẩn yếu thành diệt khuẩn mạnh, thuốc có tác dụng giảm đau yếu thành thuốc giảm đau mạnh...

– Làm giảm thiểu các tác dụng phụ của thuốc, làm mất đi các tác dụng độc hại. Ví dụ: papaverin tác dụng giãn mạch máu não và mạch ngoại biên, nhưng không dùng được cho bệnh nhân glaucom và phì đại tuyến tiền liệt. Drotaverin tác dụng như papaverin nhưng không chống chỉ định cho bệnh nhân glaucom.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Biến tác dụng phụ thành tác dụng chính, tác dụng trị liệu chuyên biệt. Ví dụ atropin là chất liệt đối giao cảm, có nhiều tác dụng, trong đó tác dụng chống co thắt cơ trơn không chọn lọc và làm giãn đồng tử kéo dài gây mờ mắt (từ 3–7 ngày). Homatropin được dùng chuyên biệt làm giãn đồng tử (để soi đáy mắt) với thời gian tác dụng ngắn hơn. Ipatropium bromid tác dụng chống co thắt chọn lọc trên cơ trơn khí phế quản được chỉ định trong hen suyễn và tắc nghẽn phế quản.

– Tìm các chất đối kháng, các chất có tác dụng giải độc đặc hiệu. Ví dụ nalorphin (N–allyl nor–morphin) được nghiên cứu biến đổi từ morphin có tác dụng giải độc morphin và các chất gây nghiện khác. Flumazenil là chất đối kháng dùng giải độc các thuốc an thần dẫn chất benzodiazepin.

– Thay đổi tính chất lý hoá, ví dụ làm tăng độ tan trong nước hoặc trong mỡ nhằm tạo điều kiện cho thuốc đến đích tác dụng hoặc tăng cường dược động học hoặc sinh dược học của thuốc.

– Thu gọn làm đơn giản hoá cấu trúc phân tử bằng cách cắt bỏ một số nhóm chức hoặc vòng không cần thiết. Ví dụ cocain là thuốc gây tê có cấu trúc tropan. Cấu trúc này không cần cho tác dụng gây tê, do đó khi tổng hợp các thuốc tê khác như procain, lidocain... đã loại bỏ nhân tropan.

a) Các hướng nghiên cứu biến đổi cấu trúc

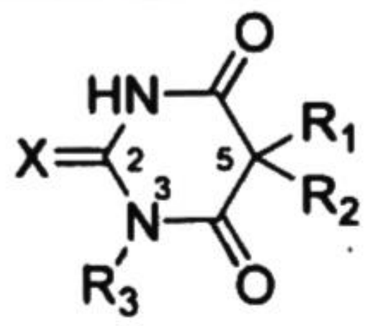
Tác dụng sinh học được lượng hoá và được coi là do toàn bộ phân tử quyết định. Tuy nhiên, khi thay thế hoặc biến đổi nhóm chức có thể nhận thấy ảnh hưởng của một số nhóm nguyên tử đến một mặt tác dụng nào đó. Vì vậy, việc gắn các nhóm thế vào nhóm mang hoạt tính (Pharmacophore) hoặc vào khung cơ bản có thể xác định được hoạt tính sinh học của hoạt chất.

Thông thường sự chuyển đổi các nhóm chức có ảnh hưởng tới tác dụng của hoạt chất, rõ rệt nhất là ở trong cùng dãy đồng đẳng hay trong các chất đồng thể tích điện.

– Tổng hợp các cấu trúc tương tự.

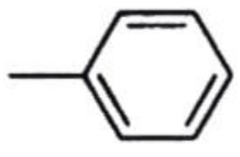
Bảng 1.2. Tổng hợp thuốc mới có tác dụng tốt hơn chất mẫu hay được cải thiện

Cấu trúc chung của các barbituric

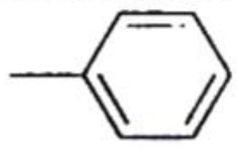


X = O: Các barbituric

X = S: Các thiobarbituric

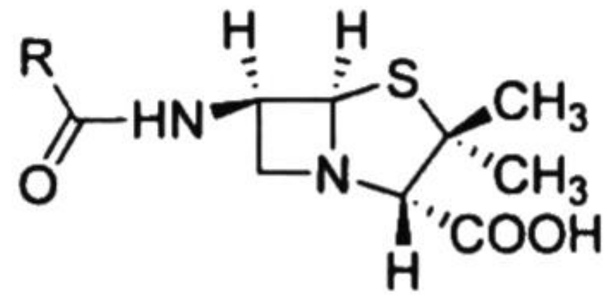
DCI (Biệt dược)	R_1	R_2	R_3	X	Tác dụng
Barbital	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	H	O	Chất mẫu tác dụng an thần, gây ngủ
Phenobarbital	$-C_2H_5$		H	O	Thêm tác dụng chống co giật

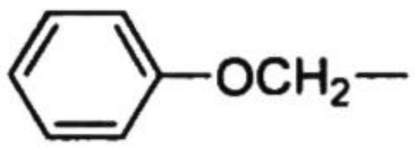
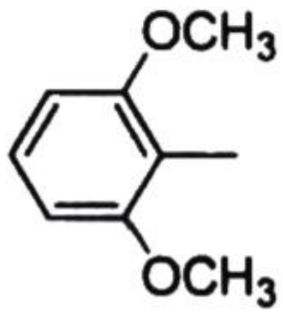
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Mephobarbital	$-C_2H_5$		$-CH_3$	O	Tác dụng chống co giật mạnh hơn
Butobarbital	$-C_2H_5$	$-C_4H_9$	H	O	An thần, gây ngủ, giảm đau
Pentobarbital	$-C_2H_5$	$-\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{CH}-CH_2-CH_2-CH_3$	H	O	An thần, gây ngủ, tiền mê
Thiopental	$-C_2H_5$	$-\underset{\underset{CH_3}{\vert}}{CH}-CH_2-CH_2-CH_3$	H	S	30–60phút Gây mê ngắn (TM)

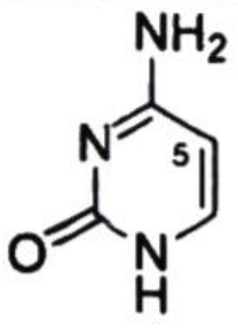
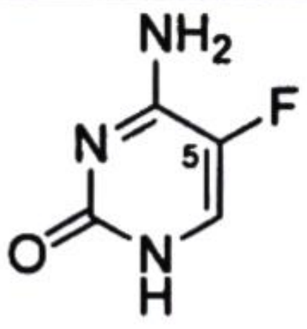
Bảng 1.3. Chất mẫu là Penicilin–G (thiên nhiên)

Cấu trúc chung của các penicillin



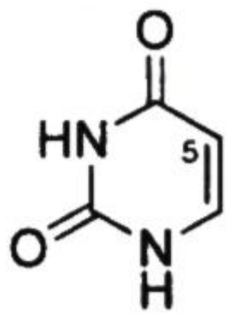
	DCI	R	Biến đổi tác dụng
Nguyên mẫu	Penicilin–G	$C_6H_5-CH_2-$	Phổ kháng khuẩn hẹp Bị dịch vị phá hủy, bị S.A. (*Staphylococcus aureus = Tụ cầu)* đề kháng
	Peniclin–V		Bền với acid → uống được
Chất biến đổi	Methicilin		Nhạy cảm với S.A. (*Staphylococcus aureus = Tụ cầu)* đã đề kháng penicilin
	Ampicilin	$C_6H_5-\underset{\underset{NH_2}{\vert}}{CH}-CO-NH-$	Hoạt phổ rộng, uống được, hấp thu tốt qua đường tiêu hoá

Bảng 1.4. Chất mẫu là các chuyển hoá chất (metabolite) cấu trúc pyrimidic hoặc puric

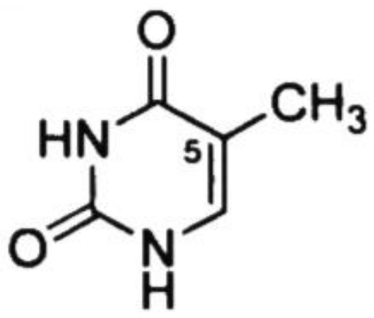
Cấu trúc pyrimidic	
Chất chuyển hoá (metabolite)	**Chất biến đổi có hoạt tính → thuốc**
	
Cytosin	Flucytosin

5–Flouro–cytosin: kháng nấm

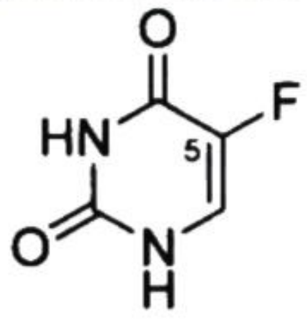
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Uracil



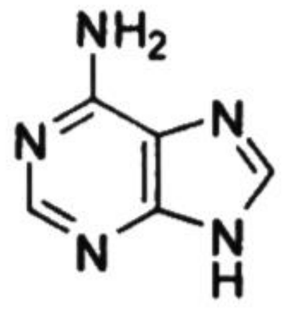
Thymin



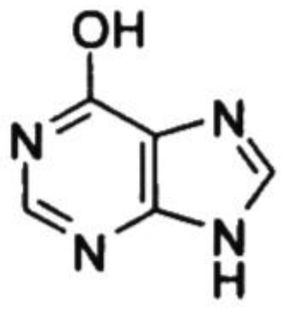
Fluoruracil

5–Fluoro–uracil: Kháng chuyển hoá, kháng ung thư

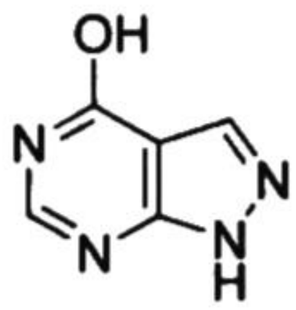
Chất chuyển hoá (metabolit) — **Cấu trúc puric** — **Chất biến đổi có hoạt tính → thuốc**



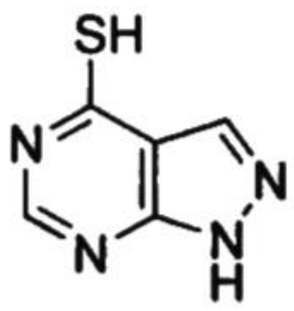
Adenin



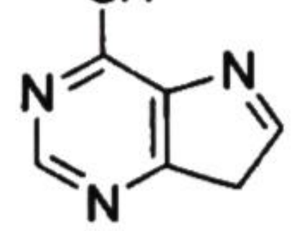
Hypoxanthin



Allopurinol



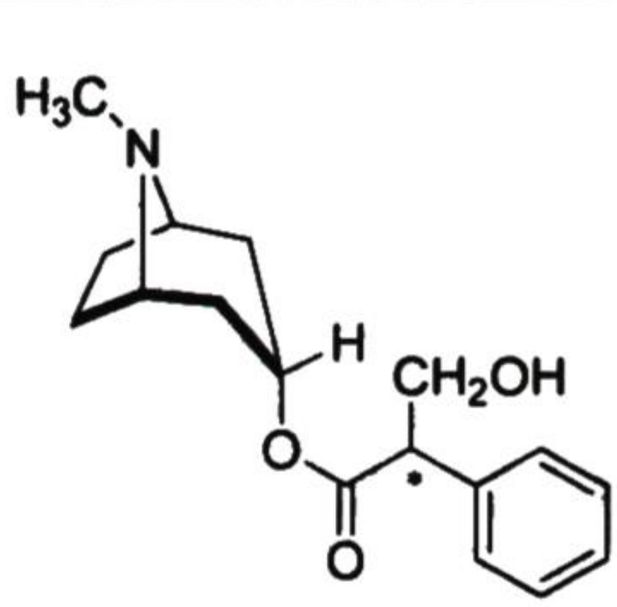
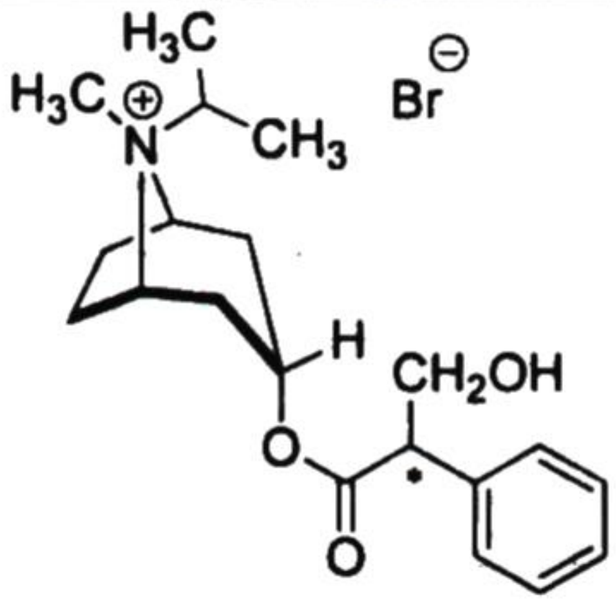
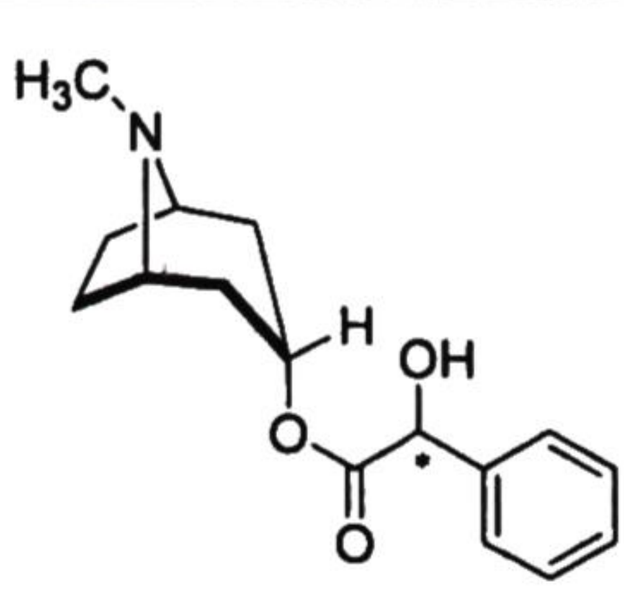
Tisopurin



Mercaptopurin

– Tổng hợp các cấu trúc được thu gọn hay mở rộng

Bảng 1.5. Chất mẫu là hợp chất thiên nhiên

Chất mẫu Atropin	Các thuốc có cấu trúc được thu gọn hoặc mở rộng	
		
Atropin	Ipratropium bromid	Homatropin
Ester tropinic của acid tropic	8–Isopropylnor–atropin methobromid (Thêm một nhóm isopropyl)	Ester tropinic của acid mandelic (Bớt một nhóm $-CH_2-$)
Giảm co thắt cơ trơn Giảm tiết của các tuyến Giãn đồng tử kéo dài	Giảm co thắt cơ trơn, tác dụng chọn lọc trên khí phế quản	Giãn đồng tử ngắn hơn atropin

– Thế các nhóm đồng thể tích điện (Isosteres)

Sự thay thế các nhóm đồng thể tích điện vào các phân tử hoạt chất thường được sử dụng để tạo nên những hợp chất có cấu tạo tương tự và tác dụng có thể so sánh với nhau.

Định nghĩa: danh từ isosteres (đồng thể tích điện hay tương đồng lập thể), đầu tiên do Langmuir đề nghị năm 1919 từ nhận xét một số ion hay phân tử giống nhau về cấu trúc lập thể–điện tử, do đó có cùng hình dạng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Qua nhiều năm định nghĩa được thay đổi và bổ sung:

– Grimm (1925) đưa ra "*quy tắc thay thế hydrid*" về sự tương đương tính chất của các nhóm nguyên tử (các nhóm đồng thể tích điện) có cùng số điện tử hoá trị. Từ các cột của bảng tuần hoàn các nguyên tố, thêm vào mỗi cột kế tiếp một nguyên tử hydrogen (được gọi một cách đơn giản là "Hydrid"). Quy tắc này có thể áp dụng để thiết kế các thuốc tương đương, tuy nhiên có thể có những dẫn chất tạo thành ít ảnh hưởng đến hoạt tính.

Quy tắc Grimm

Số điện tử				
6	7	8	9	10
C	N	O	F	Ne
	CH	NH	OH	FH
		CH_2	NH_2	OH_2
			CH_3	NH_3
				CH_4

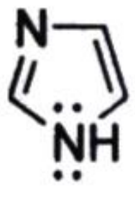
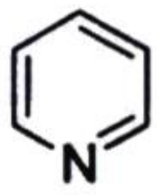
– Theo Meyer: đồng thể tích điện là nguyên tử, ion hay phân tử mà lớp điện tử ngoài cùng có thể coi như giống nhau.

– Sau này với sự tiến bộ của khoa học hoá lý, chất đồng thể tích điện (isosteres) được coi là hai chất có cùng số điện tử π.

Theo đó có thể coi các nhân thơm như benzen, pyridin, tiophen, pyrol, furan... là những chất đồng thể tích điện vì chúng có 6 điện tử.

Ví dụ: sự thay thế các chất đồng thể tích điện

Loại 1	2	3	4	5
Hoá trị 1	Hoá trị 2	Hoá trị 3	Hoá trị 4	Các vòng
F; Cl; Br; I	–O–	– N =	= C =	– CH=CH –
OH ; SH	–S–	– P =	= Si =	– S –
NH_2 ; PH_2	–Se–	– As =	= N^+ =	– O –
CH_3	–Tc–	– Sb =	= P =	– NH –
		– CH =	= As =	
			= Sb^+ =	

Furan	Thiophen	Pyrol	Benzen
Thiazol	Oxazol	 Imidazol	 Pyridin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Khi thay thế tương hỗ các nhóm đồng thể tích điện trong phân tử hoạt chất (không thay đổi điện tích và cả lý hoá tính) có thể thu được những chất có tác dụng tương tự. Tuy nhiên, so sánh tương quan giữa cấu trúc và tác dụng của nhiều hợp chất đồng thể tích điện, đã dẫn đến nhận xét: chỉ khi nào có sự giống nhau về phân bố điện tử (số lượng, bản chất, trật tự) về kích thước và hình thể phân tử, về sự phân cực và ái nước gần giống nhau, các chất này mới có tác dụng sinh học tương tự.

– Thế các nhóm đồng thể tích điện sinh học (Bio–isosteres)

Nguyên lý đồng thể tích điện thường được ứng dụng trong mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng. Trong một thuốc, khi thay thế một nguyên tử, một nhóm nguyên tử hay một vòng bằng một nhóm đồng thể tích điện tương ứng, dẫn chất mới tạo thành có thể có hoạt tính.

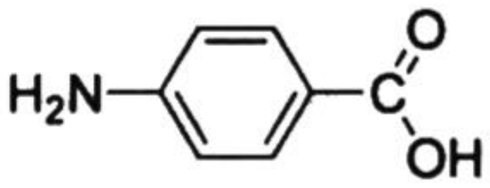
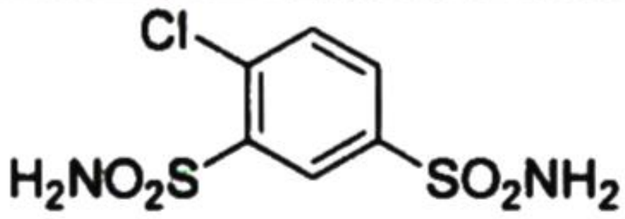
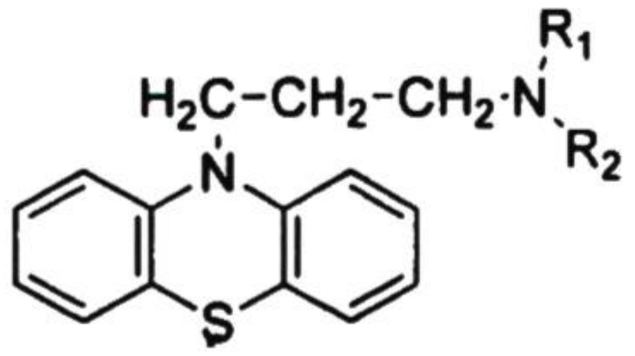
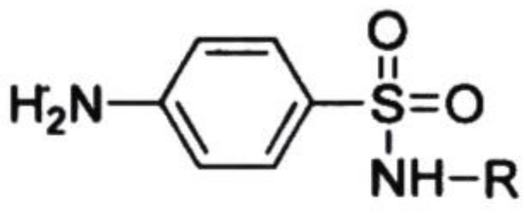
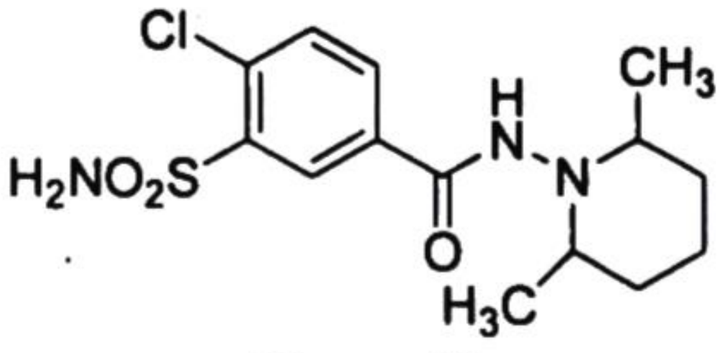
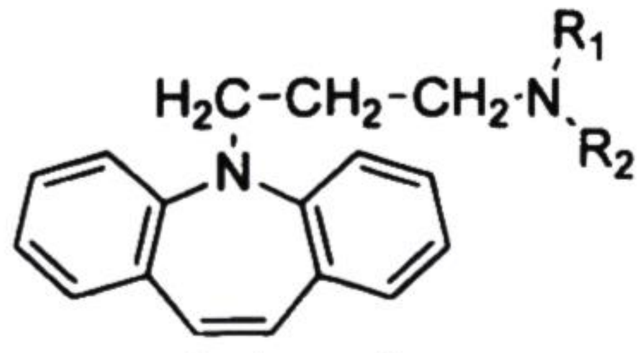
Năm 1951 Friedmann đã đưa ra danh từ đồng thể tích điện sinh học hay tương đồng lập thể–sinh học (Bioisosteres) để chỉ các chất có cùng một kiểu tác dụng sinh vật hay có sự tương đương về tác dụng sinh học. Nguyên lý này thường được sử dụng trong việc tạo ra những chất kháng chuyển hoá trên cơ sở sự giống nhau về cấu trúc.

Phân biệt hai nhóm đồng thể tích điện sinh học:

– Các đồng thể tích điện sinh học cổ điển (classical bioisosteres): gồm các trường hợp theo nguyên tắc Grimm.

– Các đồng thể tích điện sinh học khác cổ điển (non–classical bioisosteres): bao gồm kết quả của sự thay thế các nhóm mang hoạt tính.

Bảng 1.6. Ví dụ sự thay thế các nhóm chức

Sự thay thế	C=O → SO_2	COOH → SO_2H	SO_2NH_2 → $CONH_2$
Chất gốc			
	Acid p–amino benzoic Yếu tố tăng trưởng của vi khuẩn	Thiazidic Lợi tiểu	Phenothiazin An thần mạnh
Chất tạo thành			
	Sulfamid. Kháng khuẩn	Clopamid Thuốc lợi niệu thiazid	Imipramin Chống trầm cảm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Thay thế các nhóm đồng đẳng hoá học

Có hai khái niệm được sử dụng trong hoá trị liệu khi biến đổi cấu trúc của một thuốc để thu được những dẫn chất mới có hoạt tính sinh học.

– *Đồng đẳng hoá học* (*homologation*) là các nhóm gắn chỉ hơn kém nhau một đơn vị cơ bản methylen (–CH_2–). Sự kéo dài mạch hoặc thu ngắn mạch carbon có thể làm thay đổi tính chất dược động học và tác dụng. Thường sự gắn thêm các mạch carbon có thể cải thiện hoạt tính của thuốc, do làm tăng tính thân mỡ của hoạt chất. tạo thuận lợi cho việc vận chuyển thuốc qua màng tế bào. Tuy nhiên, nếu kéo dài quá sẽ làm giảm tính thân nước, gây khó khăn cho việc vận chuyển hoạt chất đến nơi tác dụng.

Ví dụ: số nguyên tử carbon của các nhóm thế R_1 và R_2 ở vị trí 5 của barbiturat ảnh hưởng rõ rệt đến tác dụng gây ngủ của hợp chất.

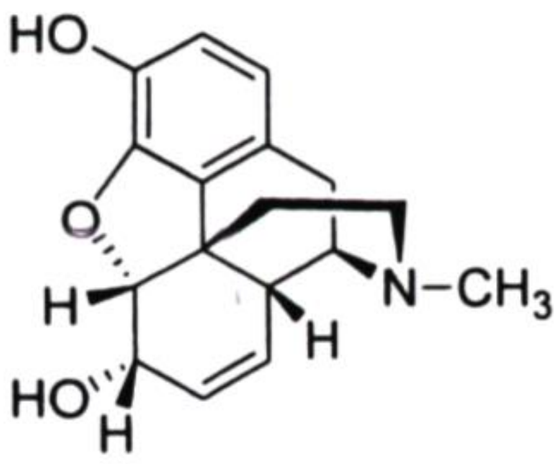
+ Thuốc có hoạt tính gây ngủ tối ưu khi tổng số carbon của 2 gốc R_1 và $R_2 = 6 \rightarrow 10$

+ Hoạt tính gây ngủ gia tăng khi số carbon của mỗi gốc R_1 hoặc R_2 tăng tối đa đến 5. Nếu số carbon của mỗi gốc tăng quá 5 thì tác dụng gây ngủ giảm, lại thêm tác dụng phụ gây co giật.

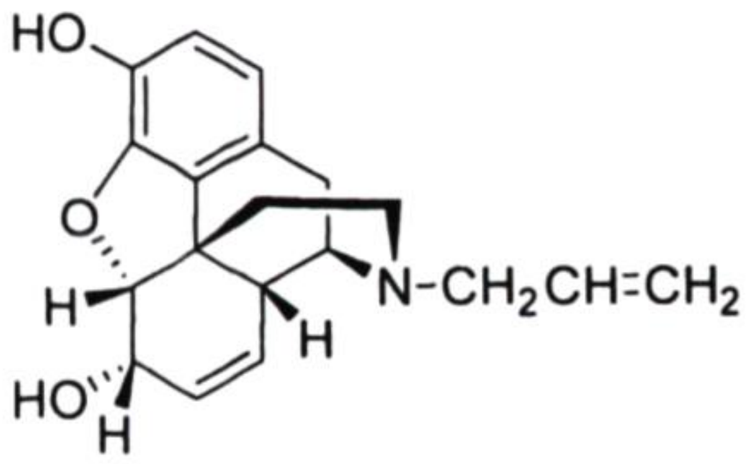
– Một số trường hợp đồng đẳng hữu cơ khác nhau bởi liên kết vinylen, nhóm CH_3 gắn thêm mạch (–CH = CH–) tạo nên một dẫn chất mới có cấu trúc –CH_2–CH=CH–H, có tác dụng chủ vận (agonistes) hoặc đối kháng (antagonistes).

Ví dụ: Morphin → Nalorphin (chất đối kháng của morphin)

Morphin



Nalorphin (N–allyl nor–morphin)



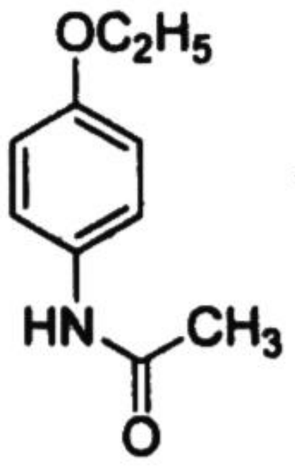
–. Tổng hợp các tiền hoạt chất (precursor)

Tiền hoạt chất là những chất được tổng hợp sao cho chỉ phát huy tác dụng sinh học sau khi đã vào cơ thể và chịu tác động của các men trong cơ thể sinh vật.

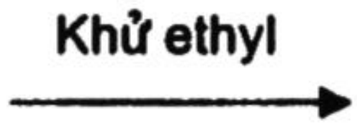
Tiền hoạt chất sinh học là những hợp chất khi được đưa vào cơ thể sẽ bị chuyển hoá bởi các phản ứng hoá sinh trong cơ thể (như thủy phân, oxy hoá...) để giải phóng ra hoạt chất có hiệu lực trị liệu.

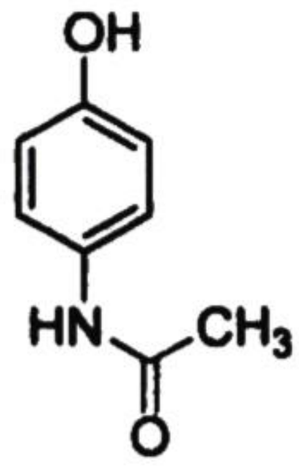
Ví dụ: paracetamol được tìm thấy từ một chuyển hoá có hoạt tính của phenacetin. Khi vào cơ thể phenacetin bị khử alkyl hoá tại nhóm ether tạo ra paracetamol có tác dụng giảm đau hạ sốt tốt hơn và ít độc hơn phenacetin (phenacetin gây methemoglobin–huyết và hoại tử tế bào thận, hiện không còn dùng trị liệu).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Phenacetin





Paracetamol

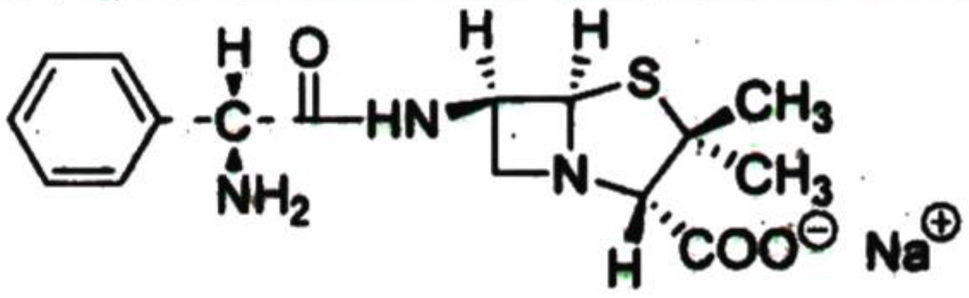
Các tiền hoạt chất của ampicillin

Các tiền chất của ampicillin được sử dụng để khi được hấp thu vào cơ thể, thuốc ở dưới dạng tạm thời không biến đổi, sau đó sẽ bị thủy phân cho trở lại ampicillin. Có hai cách để đạt mục tiêu này:

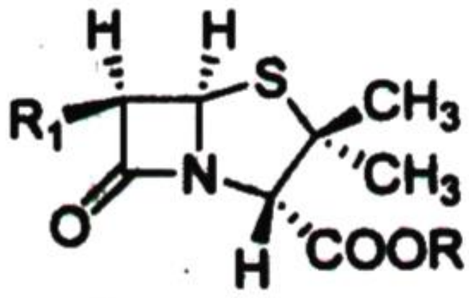
– Sử dụng hai vị trí bảo vệ tạm thời hoặc chức amin của ampicillin như hetacillin và metampicillin hoặc

– Tạo nhóm ester kép ở chức acid trên C_2 như pivampicillin và bacampicillin. Các tiền chất này khi được hấp thu vào máu, đầu tiên nhóm ester ở đầu nhánh sẽ bị thủy phân bởi men esterase, sau đó bị thủy phân tức thời để cho trở lại ampicillin.

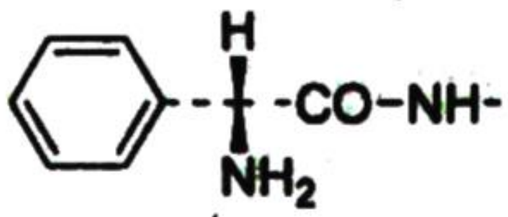
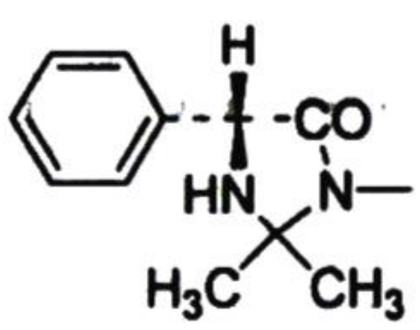
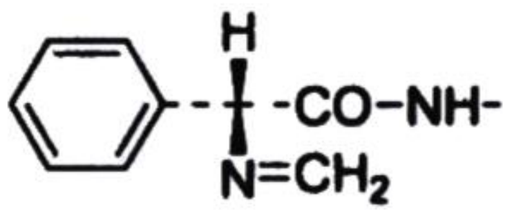
Bảng 1.7. Các tiền hoạt chất của nhóm penicillin



Ampicillin



Cấu trúc chung của các tiền chất

Tiền hoạt chất	R_1	R
Pivampicillin (Ester của ampicilin)		$-CH_2-O-CO-C(CH_3)_3$
Bacampicillin (Ester của ampicilin)		$-CH(CH_3)-O-CO-O-C_2H_5$
Hetacillin (Pro–ampicilin)		K
Metampicillin (Pro–ampicilin)		Na

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

b) Hướng nghiên cứu dựa trên hiểu biết về các thụ thể sinh học

Chất thụ thể (chất nhận = Receptor) có trong một số tế bào của cơ thể, có khả năng liên kết hiệu quả với phân tử của một chất khác để gây ra đáp ứng sinh học. Sự liên kết của thuốc vào thụ thể có thể theo nhiều kiểu liên kết khác nhau, như liên kết hydro, liên kết ion, liên kết lưỡng cực–lưỡng cực, liên kết cộng hoá trị, liên kết Van der Waals...

Trong cơ thể có nhiều loại thụ thể:

– Thụ thể cholinergic: thụ thể muscarinic và thụ thể nocotinic

– Thụ thể adrenergic: thụ thể α–adrenergic (α_1 và α_2) và β–adrenergic (β_1 và β_2)

– Thụ thể histaminic: thụ thể H_1 và thụ thể H_2.

– Thụ thể serotoninergic: thụ thể S_1 và thụ thể S_2.

– Ngoài ra còn nhiều thụ thể khác như morphin hoặc opiat, thụ thể dopaminergic, thụ thể prostaglandin, thụ thể của acid gama aminobutyric (GABA), thụ thể của angiotensin...

Một chất có thể liên kết với nhiều loại thụ thể. Ví dụ: adrenalin có thể liên kết với thụ thể α–và β–, histamin có thể liên kết với thụ thể H_1 và H_2.

Phản ứng của thuốc–thụ thể, thường không làm thay đổi cấu trúc hoá học của thuốc, mà chỉ xảy ra sự sắp xếp lại thụ thể, làm thay đổi tính chất lý–hoá–sinh của tế bào, tức là xuất hiện kích thích, gây đáp ứng hoặc hiệu quả.

Một số ví dụ minh hoạ:

– Thụ thể α: phát hiện ra các chất kích thích α và các chất chẹn α (chống tăng huyết áp, thuốc chống phì đại tuyến tiền liệt lành tính).

– Thụ thể β: phát hiện ra các thuốc kích thích β_2 trị hen và các chất chẹn β chống tăng huyết áp, chống đau thắt, chống loạn nhịp.

– Thụ thể histamin H_2: phát hiện thuốc kháng H_2 chống loét (loại cimetidin, famotidin...).

– Thụ thể $5HT_3$: phát hiện thuốc chống nôn (ondansetron, granisetron).

c) Các chất ức chế enzym

Enzym là những chất xúc tác sinh học, tham gia trong các phản ứng sinh học xảy ra trong cơ thể sống. Enzym có tính đặc hiệu cao, thường chỉ xúc tác một phản ứng nhất định. Phản ứng của enzym với chất nền, làm cho chất nền chuyển thành các sản phẩm khác.

Từ phát hiện một số chất có tác dụng ức chế enzym chuyển hoá thuốc (ức chế được enzym xúc tác cho sự oxy hoá thuốc ở tế bào gan, tức là các isoenzym của cytochrom P_{450}), các nhà khoa học đã tìm ra một thế hệ thuốc mới dựa trên nhận xét: thuốc nào mất tác dụng sau khi bị oxy hoá (qua Cytochrom P450), thì khi enzym này bị ức chế, thuốc đó sẽ tăng tác dụng và tăng độc tính.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Một số ví dụ:

– Enzym chuyển angiotensin (ACE = Angiotensin converting enzym có trong máu): chuyển angiotensin I thành angiotensin II. Chất này có tác dụng co mạch cực mạnh và gây tăng huyết áp. Captopril là chất đầu tiên tìm thấy có tính chất ức chế ACE, mở đầu cho sự ra đời của một loạt các thuốc chống tăng huyết áp thế hệ mới.

– Cholinesterase là enzym chịu trách nhiệm phân hủy acetylcholin, các thuốc ức chế cholinesterase (physostigmin, prostigmin, pyridostigmin...) làm cho acetylcholin bền vững (dùng điều trị tăng nhãn áp, nhược cơ, liệt cơ, teo cơ).

– Xanthin oxydase giúp chuyển hoá purin thành acid uric. Allopurinol ức chế men này, làm giảm việc chuyển purin thành acid uric (dùng chống bệnh Gout).

– Beta lactamase là enzym phân hủy các penicilin và cephalosporin, tạo ra các chủng đề kháng. Nhóm ức chế beta lactamase (acid clavulanic, sulbactam...) phối hợp với các beta–lactamin, làm bền vững các β–lactamin.

d) Sử dụng các phương trình và mô hình toán học

Mối quan hệ định lượng cấu trúc–tác dụng sinh vật phải bao gồm nhiều thông số. Những thông số này phản ảnh con đường đi của thuốc trong cơ thể, từ chỗ chỉ định đến chất thụ cảm, cũng như tương tác của hoạt chất với các trung tâm hoạt động.

Ý nghĩa của mối quan hệ định lượng là để thăm dò, qua đó xác định xem chất nào có tác dụng nhất trong số các chất nghiên cứu, bằng cách so sánh hai hay nhiều dãy chất có hoạt tính sinh vật.

Với số lượng lớn các chất có hoạt tính, đi kèm với số lượng rất lớn các yếu tố xác định tác dụng của chúng, công việc không thể thành công nếu không có sự phát triển của máy tính điện tử.

Từ thập niên 70 đã hình thành rõ rệt hai quan niệm cơ bản về mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc hoá học và tác dụng sinh vật. Đó là phương trình Hansch và mô hình Free–Wilson. Cả hai đều cần đến máy tính điện tử.

– Phương trình Hansch

Còn gọi là mô hình lý hoá: nghiên cứu mối tương quan giữa tác dụng sinh vật với các thông số lý hoá (sự phân tán, mật độ điện tử, độ phân cực...) xác định về mặt nhiệt động học. Đồng thời phương pháp này cũng lưu ý đến ảnh hưởng của một số nguyên tử hay nhóm nguyên tử, khi sử dụng các hằng số thế (π, σ, E_s ...), biểu thị sự đóng góp vào tính chất lý hoá đặc biệt của phân tử tương ứng.

Những thông số này được tập hợp trong các phương trình hồi quy, có thể được giải bằng máy tính điện tử để tìm xem những tính chất lý hoá nào là cần thiết đối với tác dụng tối ưu trong một dãy các chất thuốc nghiên cứu.

Biểu thức tổng quát nhất của mối quan hệ năng lượng tự do, do Hansch đưa ra

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(1964) đối với tương quan tác dụng sinh vật với các thông số lý hoá được biểu thị như sau:

$$\text{Log } {}^1/_C = -K_1\pi^2 + K_2\pi + K_3\sigma + K_4Es + K_5$$

C là nồng độ hoạt chất

π là hằng số thế kỵ nước (tham số thân mỡ)

π được xác định bởi đẳng thức: $\pi = \log Px - R$ (log Px là logarit của hằng số phân tán dung môi/nước của một hợp chất thế ; log P là của hợp chất không thế. Hằng số π phản ánh sự tham gia của nhóm thế vào sự tạo thành liên kết kỵ nước Pr – R) hoặc xác định bởi biểu thức Hansch và Fujita: $\pi = \log Px / P_{H}$

Px: hệ số phân bố n–octanol/ nước của hợp chất mang nhóm thế x

P_{H}: hệ số phân bố n–octanol/ nước của hợp chất mẫu

π diễn tả sự biến đổi tính thân mỡ của phân tử khi thay nguyên tử H bằng nhóm thế X.

σ là hằng số thế Hammett, phản ánh ảnh hưởng của các hiệu ứng điện tử cảm ứng và liên hợp của các nhóm thế (tham số điện tử Hammett), được tính bởi biểu thức: hằng số ion hoá của acid benzoic ở 25^0C

$$\sigma = \text{Log } Kx/ K_{H}$$

Kx: hằng số ion hoá của acid benzoic ở 25^0C

K_{H}: hằng số ion hoá của dẫn xuất meta hay para của acid benzoic

σ phụ thuộc vào tính chất điện tử và vị trí của nhóm thế

Es là hằng số lập thể của Taft, phản ánh sự biến đổi của các hiệu ứng không gian gây ra bởi nhóm thế (tham số lập thể Taft), được xác định từ biểu thức:

$$Es = \text{Log } K_R / K_{Me}$$

K_R: vận tốc thủy phân của ester RCOOR' trong môi trường acid

K_{Me}: vận tốc thủy phân của ester MeCOOR' trong môi trường acid

K_1, K_2, K_3, K_4, K_5 là hệ số hồi quy

R là chất thụ cảm

– Mô hình toán học Free–Wilson

Còn gọi là mô hình cộng hợp dựa trên giả thuyết cơ bản là tác dụng sinh vật học có thể được coi như là tổng số đóng góp của các đoạn phân tử, thêm vào đó là đóng góp của khung phân tử ; sự đóng góp này là một hằng số.

Free – Wilson đề xuất mô hình toán học (1964), đã được Fujita cải tiến:

$$RB = \text{Log } {}^1/_C = \Sigma\, a_{ij}\, x_i + \mu$$

RB: phản ứng sinh vật học

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

C là nồng độ hoạt chất

a_{ij} là đóng góp của nhóm thế i tại vị trí j trên phân tử.

x_i có giá trị 1 hoặc 0.

μ là đóng góp trung bình hằng định của khung phân tử (trung bình của tác dụng sinh vật của tất cả các hợp chất có chứa khung đó).

Giả thuyết cơ bản của Free–Wilson cho rằng μ là giá trị trung bình của tác dụng, đóng góp tổng cộng các nhóm thế của một đoạn đã cho trong toàn bộ dãy là bằng 0.

Ví dụ: trong một đoạn có bốn nhóm A, B, C, D:

$$\sum_{i}^{m} (aiA + biB + ciC + diD) = 0$$ (chỉ số i có giá trị đối với n hợp chất của dãy)

Các giá trị của các đóng góp riêng lẻ của các nhóm thế, có thể được dùng để dự đoán tác dụng của một hợp chất còn chưa được thử, để tìm một phân tử có tác dụng sinh vật học tối đa.

T. Ban và T. Fujita và một số tác giả khác đã phát triển phương pháp Free–Wilson theo hướng bỏ các phương trình hạn chế khi tính sự đóng góp các nhóm có tác dụng sinh vật học tương đối trong các dẫn chất thế đối với dẫn chất không thế, sau đó bằng tính toán hồi quy rút ra sự đóng góp hằng định của hợp chất không thế. Từ đó có biểu thức:

$$\text{Log } {}^{A}/_{Ao} = \Sigma\, a_{ij}\, x_i$$

Ở đây: Log A là tác dụng sinh vật của một hợp chất trong dãy

Log Ao là tác dụng sinh vật của hợp chất không thế

Bằng phân tích hồi quy, có thể tìm thấy giá trị log Ao khi so sánh với tác dụng sinh vật của hợp chất không thế đã biết.

– Xác lập mối quan hệ giữa mô hình Free–Wilson và phương trình Hansch

Mô hình toán học Free–Wilson đã được áp dụng thành công trong việc nghiên cứu tác dụng sinh học của một số thuốc. Mô hình này đặc biệt có ích khi không có sẵn các thông số lý hoá của dãy chất nghiên cứu.

Nhưng trong thực tế sự ứng dụng của mô hình Free–Wilson cũng còn nhiều hạn chế. Cụ thể phương pháp này chỉ được áp dụng trong các trường hợp, khi mà:

– Sự thay đổi cấu trúc giữa các số hạng của dãy được phân chia một cách có hệ thống (công thức của các nhóm thế trong một đoạn phức tạp dần: $-CH_3$; $-C_2H_5$; $-C_3H_7$ v.v...)

– Các số liệu sinh học chính xác.

– Các chất nghiên cứu có cấu trúc gần nhau, để có thể giả thiết một cơ chế tác dụng đồng nhất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Vì thế các nhà khoa học đã xác lập một số mối liên hệ giữa mô hình Free–Wilson và phương trình Hansch, so sánh hai phương pháp và đã đi đến kết luận mô hình toán học Free–Wilson có thể được áp dụng có kết quả khi phương pháp Hansch chỉ ra mối quan hệ tuyến tính của tác dụng sinh vật học đối với hằng số π.

Từ những thành công thực tế, các nhà khoa học đã có thể khẳng định: mô hình toán học chiếm một vị trí rất quan trọng trong việc thăm dò các hợp chất mới có tác dụng sinh học và có thể chỉ ra các phân tử có nhiều khả năng có tác dụng tối ưu.

3.2. Quá trình nghiên cứu tạo thuốc mới

3.2.1. Quá trình nghiên cứu phát triển

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

Có thể nghiên cứu thuốc mới theo hai con đường:

a) Con đường thực nghiệm và có định hướng

Phương pháp nghiên cứu kinh điển và đã có lịch sử trên 100 năm và thường nghiên cứu theo mô hình mẫu từ hợp chất thiên nhiên (ví dụ thuốc sốt rét dẫn chất quinolin theo công thức quinin, thuốc gây tê dẫn chất amino alkoylester căn cứ kết quả phân tích sự liên quan cấu trúc–tác dụng của cocain, thuốc giảm đau gây ngủ dẫn chất morphinan theo cấu trúc morphin). Nhà hoá học tiến hành tổng hợp hàng loạt dẫn chất ở quy mô labo, rồi tiến hành sàng lọc. Việc tìm kiếm như thế khó định hướng, tỷ lệ thành công thường thấp và tốn kém. Trong lĩnh vực tổng hợp thuốc, thông thường khoảng 10.000 chất mới có một chất có thể đưa vào điều trị. Do đó, cần có những phương pháp mới để nâng tỷ lệ trên, làm giảm công sức thực nghiệm và tăng hiệu quả.

b) Con đường thiết kế thuốc

Phương pháp này xuất hiện từ giữa thập niên 60 của thế kỷ XX, nhờ sự xuất hiện những môn khoa học liên ngành mới như "Mối liên quan định lượng giữa cấu trúc và tác dụng sinh vật" (QSAR = Quantitative Structure–biological Activity Relationships). Đặc biệt là sự xuất hiện và phát triển của ngành Tin học.

Ý nghĩa của mối quan hệ định lượng là sự thăm dò các chất thuốc, tức là xác định xem chất nào có tác dụng nhất trong số những chất NC, bằng cách so sánh hai hay nhiều dãy chất có hoạt tính sinh vật. Với một số lượng rất lớn các chất có hoạt tính sinh vật và các yếu tố xác định tác dụng của chúng, công việc sẽ khó đạt kết quả nếu không có sự trợ giúp của máy tính điện tử.

Việc tổng hợp hoá học đã được định hướng nhờ kết hợp sử dụng phương pháp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

toán học và điều khiển học để xác định quan hệ giữa cấu trúc hoá học và hoạt tính. Từ đó xuất hiện thuật ngữ "Thiết Kế Thuốc" (Drug Design).

Quá trình thiết kế thuốc gồm hai giai đoạn:

Thiết kế

– Giả định về sự tồn tại của những hợp chất hoá học có hoạt tính sinh học nhiều triển vọng, căn cứ vào các quan niệm cơ bản về mối quan hệ định lượng giữa cấu tạo hoá học và tác dụng sinh học.

– Sàng lọc các hợp chất không có triển vọng nhờ phương pháp dự báo bằng toán học.

Thực nghiệm

– Tổng hợp những hợp chất tối ưu được máy tính dự đoán, xác định những tính chất lý, hoá đúng của chúng.

– Kiểm tra hoạt tính sinh học của những chất có triển vọng

– Lựa chọn các chất ưu việt nhất để thử dược lý và lâm sàng.

Việc sử dụng những mô hình toán học với sự trợ giúp của máy tính mở ra những triển vọng rộng lớn trong việc nghiên cứu các dược phẩm mới bằng cách thay đổi về cơ bản quá trình nghiên cứu: nhanh hơn, hiệu quả hơn, kinh tế hơn.

Hiện nay và trong tương lai: những hiểu biết về mối liên quan định lượng cấu trúc–tác dụng, những tiến bộ của nhiều ngành khoa học khác (hoá lượng tử, các mô hình toán học, những tiến bộ của máy tính điện tử...), thì việc thiết kế thuốc sẽ là định hướng duy nhất trong tương lai.

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

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

a) Giai đoạn nghiên cứu tiền lâm sàng

– Nghiên cứu hoá học.

– Sàng lọc về dược lý (screening)

Thử tính an toàn trước mắt và lâu dài của thuốc

Loại bỏ các chất tác dụng kém, độc tính cao, đột biến gen, khả năng sinh quái thai hoặc biến dị di truyền (độc tính trường diễn), tác dụng bất lợi trên các chức năng của hệ tuần hoàn, hô hấp, thần kinh, gan, thận...

Thử tác dụng dược lý chính và phụ.

Thử *in vitro* (vi trùng, ký sinh trùng, virus...), thử *in vivo*, *in situ* (trên súc vật thí nghiệm) và thử trên người tình nguyện.

Nghiên cứu dược động học (đường đi của thuốc trong cơ thể).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Lập hồ sơ xin phép thử lâm sàng

– Các hồ sơ kỹ thuật (đã nghiên cứu ở giai đoạn I)

– Dự kiến chương trình nghiên cứu trên người

b) Giai đoạn nghiên cứu lâm sàng (thử lâm sàng)

Giai đoạn 1: nghiên cứu trên người khoẻ mạnh và tình nguyện (20–50 người)

– Thử sự dung nạp

– Nghiên cứu tác dụng sinh học trên cơ thể

Giai đoạn 2: nghiên cứu tác dụng của thuốc trên bệnh nhân (số lượng 50–100 người)

– Xác nhận hiệu lực chữa bệnh của thuốc mới

– Liều lượng thích hợp trong điều trị

– Chọn cách dùng và dạng dùng tiện lợi nhất

Giai đoạn 3: thử lâm sàng trên số đông bệnh nhân

– Chia làm nhiều nhóm (thử, chứng, placebo)

– So sánh với các thuốc đang dùng (đối chiếu)

– Theo dõi độ an toàn của thuốc khi dùng dài ngày

Giai đoạn 4 (thử lâm sàng): theo dõi các tác dụng phụ bất ngờ (các phản ứng có hại của thuốc khi thuốc đã được lưu hành).

c) Nghiên cứu chuẩn bị đưa thuốc (dạng hoá chất dược dụng) ra thị trường

– Xây dựng tiêu chuẩn chất lượng

– Nghiên cứu độ ổn định và các sản phẩm phân hủy trong quá trình bảo quản

– Sản xuất thử (quy mô pilot), xây dựng quy trình kỹ thuật

+ Nộp đơn xin phép SX và lưu hành (N.D.A = New Drug Application)

+ Điều tra nhu cầu thị trường, quảng cáo, marketing

4. NỘI DUNG KHẢO SÁT MỘT SẢN PHẨM

4.1. Định nghĩa

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

– Có cấu trúc đã được xác định

– Đã được cô lập tinh khiết

4.2. Tên khoa học

Phù hợp với quy định của ủy ban danh pháp IUPAC = Hiệp hội quốc tế hoá học thuần tuý ứng dụng (International Union of Pure and Applied Chemistry).

Tên khoa học phải chỉ rõ mọi bộ phận của cấu trúc phân tử, xác định sự liên kết giữa các bộ phận đó, xác định các vị trí cấu hình và đồng phân.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trong tên khoa học người ta phân biệt: tên chính là khung carbon cơ bản: thường đặt ở cuối tên khoa học, các tiếp đầu ngữ và tiếp vĩ ngữ nói lên sự biến đổi trên cấu trúc cơ sở bằng cách thêm nhóm thế hay nhóm chức.

4.3. Tên thông dụng (tên gốc)

Tên thường dùng: tên thường dùng, tên Việt Nam, tên khác.

Tên chung (tên gốc = Generic)

– Cách đặt tên chung: thường do các ủy ban chuyên môn đặt ra (ở Pháp thường là do Hội đồng Dược điển).

– Tên chung quốc tế: theo thuật ngữ chung quốc tế tiếng La tinh (DCI La tinh = Dénomination Commune Internationale).

Tên chung quốc tế (tên gốc) thường làm rõ sự phụ thuộc vào một nhóm chất gần nhau về tính chất dược lực nhờ có những vần gợi ý. "Tên chung chuẩn" giúp nhận biết một loại thuốc (dù có nhiều tên biệt dược khác nhau).

Bảng 1.7. Một số ví dụ

Tên chung chuẩn	Loại thuốc	Ví dụ thuốc
–bamat	Thuốc an thần nhóm carbamat	Meprobamat
–cillin	Kháng sinh nhóm 6–APA	Ampicillin
–cyclin	Kháng sinh nhóm tetracyclin	Doxycyclin
–quin	Dẫn chất quinolein	Cloroquin
Sulfa–	Các sulfamid kháng khuẩn	Sulfadoxin
Ceph– hay Cef–	Kháng sinh nhóm cephalosporin	Cephalexin
–nem	Kháng sinh nhóm carbapenem	Imipenem

4.4. Tên thương mại (tên biệt dược)

Biệt dược là chế phẩm dược, được bán ra thị trường dưới nhãn hiệu mẫu mã đăng ký, được luật lệ thương mại bảo hộ (độc quyền).

– Tương ứng với tên chung, có thể có nhiều biệt dược nhưng không được trùng nhau (tránh giả mạo).

– Tên biệt dược thường gợi ý về tác dụng dược lý chính của thuốc.

– Tên biệt dược có thể gắn liền với hoạt chất chính.

Ví dụ: Ibu–tab (Mỹ), thành phần chính ibuprofen

Tên trình toà (tên đăng ký), do nhà sản xuất đặt, có thể đăng ký bảo hộ độc quyền.

– Nhãn hiệu hàng hoá (tên biệt dược hay nhóm sản phẩm).

® Registered (Ví dụ: Exomuc®)

Kiểu dáng công nghiệp: có thể đăng ký sản xuất nhưng không đăng ký bảo hộ nhãn hiệu hàng hoá.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4.5. Công thức

4.5.1. Công thức cấu tạo

– Công thức phẳng (thẳng, vòng)

– Cấu trúc không gian (lập thể)

4.5.2. Công thức phân tử (công thức thô)

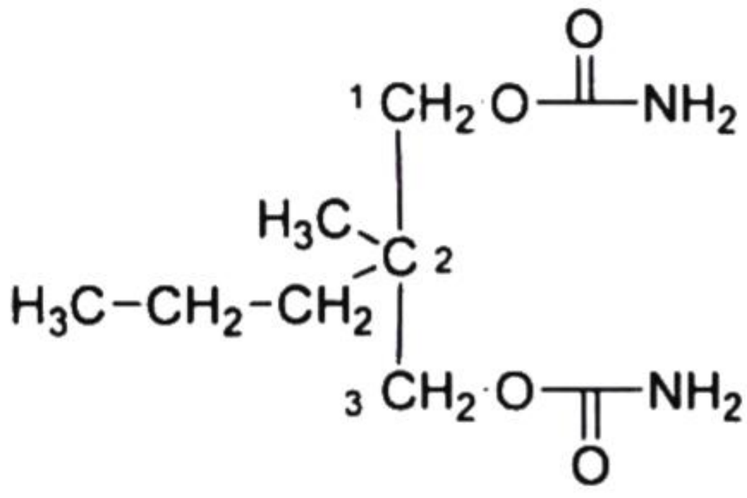
– Thứ tự các nguyên tử trong công thức:

Vô cơ: cation trước – anion sau (ví dụ: NaCl, Na_2SO_4)

Hữu cơ: $C_xH_yO_zN_v$... acid tổ hợp. nH_2O (ví dụ: $C_{17}H_{20}N_2S.HCl.H_20$)

– Phân tử lượng: tổng các nguyên tử lượng ghi trong công thức phân tử.

Ví dụ:



$C_9H_{18}O_4N_2$ P.t.l: 218,3

Tên khoa học: Diester carbamic của 2–methyl–2–n–propyl–1,3–propandiol

Hoặc: 2–methyl–2–n–propyl–1,3–propandiol dicarbamat

Tên chung: Meprobamat

Tên biệt dược: Equanil, Meprotan

4.6. Điều chế

4.6.1. Các phương pháp điều chế

a) Tổng hợp toàn phần

– Các phân tử hữu cơ có hoạt tính sinh học. (Ví dụ: các dẫn chất barbituric)

– Giống hợp chất thiên nhiên. (Ví dụ: papaverin, cafein)

– Thay thế hợp chất thiên nhiên. (Ví dụ: pethidin)

b) Bán tổng hợp

Bán tổng hợp các chất từ các nguyên liệu có sẵn trong thiên nhiên là con đường ngắn nhất nghiên cứu tạo thuốc mới và giá thành hạ.

Ví dụ: Racemic hoá (–) hyoscyamin→ atropin

Camphor (không tan trong nước) sulfon hoá →Na camphosulfonat (tan)

Penicillinum → A.6AP→ các penicilin bán tổng hợp (amoxycilin)

c) Sinh tổng hợp

Phương pháp kinh tế nhất, mũi nhọn của thế kỷ XXI

Ví dụ: sản xuất kháng sinh, các corticoid; lên men tinh bột tạo ra ethanol, glucose,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

acid lactic; glucose → acid citric → vitamin C; glucose → dextran, calci gluconat...

Phương pháp ADN tái tổ hợp (DNA recombinated) sản xuất các hormon (hCG, insulin), các thuốc interferon (roferon, intron, PEG–intron...)

d) Chiết xuất và tinh chế

– Chiết xuất: artemisinin từ Thanh cao hoa vàng

– Tinh chế: NaCl dược dụng từ muối ăn

4.6.2. Các phương pháp tách và tinh chế

– Phương pháp vật lý: dựa vào độ hoà tan, độ sôi..., tách sắc ký (phân bố, trao đổi ion, hấp phụ...).

– Phương pháp hoá học: dựa vào tính chất hoá học đặc trưng của từng chất (tạo tuả với kiềm hoặc tan trong kiềm do tạo phenolat).

4.6.3. Các loại phản ứng cơ bản trong tổng hợp hoá dược

Halogen hoá: cộng hoặc thế halogen. Ví dụ: điều chế cloroform, ethylclorid

Sulfon hoá: cộng hoặc thế nhóm $-SO_3H$, ứng dụng nhằm tăng độ tan, giảm độc tính thuốc.

Ví dụ: amidopyrin → analgin, menadion → vikasol

Camphor → Na camphosulfonat; DDS → baludon, BAL → unithiol

Khử hoá (hydrogen hoá) ví dụ điều chế tetrahydroberberin từ berberin

Oxy hoá: ví dụ điều chế acid benzoic từ toluen.

Ester hoá: ví dụ điều chế aspirin, methylsalicylat

Ether hoá: (alkyl hoá) ví dụ điều chế codein, codethylin từ morphin

Hydroxyl hoá: ví dụ điều chế phenol

Ngưng tụ và chuyển vị: ví dụ điều chế acid salicylic, phenolphtalein

4.7. Đặc tính (tính chất lý hoá học)

4.7.1. Lý tính và các hằng số vật lý

Cảm quan (nhận thức bằng giác quan): hình dạng, màu sắc, mùi, vị.

Độ hòa tan: nước, dung môi hữu cơ (ethanol, ether, cloroform, aceton...)

Phản ứng của dung dịch trong nước: pH

Các hằng số vật lý: tỷ trọng, điểm chảy, điểm đông đặc, điểm sôi, chỉ số khúc xạ, năng suất quay cực, độ nhớt.

Các chỉ số: (đánh giá chất lượng dầu, mỡ, sáp...) chỉ số acid, hydroxyl, ester, iod, acethyl, peroxyd, xà phòng hoá, các chất không xà phòng hoá.

4.7.2. Hoá tính

Tính chất của khung cơ bản

– Bền vững

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Đồng vòng, dị vòng, phản ứng mở vòng.

– Phản ứng xác định nhân

Tính chất của các nhóm chức

– Phản ứng của các nhóm định chức

– Phổ IR, phổ UV

Tính chất của phân tử: phản ứng chung (khung phân tử, nhân)

4.7.3. Kiểm nghiệm (các phương pháp xác định chất lượng thuốc)

Mục đích

– Định tính

– Xác định độ tinh khiết

– Định lượng hàm lượng hoạt chất.

a) Định tính

* Các phản ứng hoá học đặc hiệu (2–3 phản ứng)

Xác định khung; xác định nhóm chức; xác định phân tử

* Các phương pháp vật lý–hoá lý (ngày càng sử dụng nhiều)

– Phổ: quang phổ hồng ngoại (IR), quang phổ tử ngoại (UV), cộng hưởng từ hạt nhân (NMR).

– Sắc ký: sắc ký lớp mỏng (TLC), sắc ký khí (GC), sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

b) Thử tinh khiết

* Phân loại các tạp chất: (nguồn gốc và những nguyên nhân lẫn tạp chất trong thuốc)

– Theo nguồn gốc.

Do sản xuất

+ Nguyên liệu đầu, thuốc thử, chất xúc tác, dung môi hữu cơ còn dư.

+ Các tạp chất do quy trình tổng hợp: các sản phẩm trung gian, các sản phẩm phụ.

+ Dụng cụ, máy móc, thiết bị

+ Vệ sinh môi trường: bụi, khí thải...

Do bảo quản

+ Các sản phẩm phân hủy do điều kiện bảo quản:

– Nóng, ẩm → thủy phân, xà phòng hoá.

– Nóng, khô → mất nước kết tinh

– Ánh sáng, oxy, chất xúc tác kim loại → oxy hoá, quang phân.

+ Tạp chất từ chất lượng bao bì và nguyên liệu bao bì (giấy, kim loại, chất dẻo, thuỷ tinh, cao su...)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Giả mạo

+ Tạp chất độc hại → không an toàn, phản ứng phụ, tai biến.

+ Giảm hàm lượng → giảm hiệu quả trị liệu.

– Theo tính chất.

Các tạp chất chung

+ Màu sắc – Độ tan

+ Độ bền vững với nhiệt hoặc H_2SO_4.

+ Các ion thông thường

Các tạp chất đặc hiệu

* Yêu cầu chung về thử tinh khiết của một chất

– Yêu cầu về mức độ tạp chất

Các tạp chất của thuốc có thể được chia làm hai nhóm:

– Các tạp chất ảnh hưởng đến tác dụng dược lý của thuốc, gây độc hại cho cơ thể thì yêu cầu không được có (thử âm tính).

– Các tạp chất chỉ mức độ tinh khiết của thuốc, không ảnh hưởng đến dược lực tính, nhưng khi quá nhiều sẽ giảm hàm lượng thuốc, dó đó làm giảm hoạt tính: các dược điển quy định một giới hạn cho phép đối với các tạp chất này *(thử giới hạn)*.

– Mức độ tinh khiết của hoá chất và tiêu chuẩn sử dụng

Hoá chất chia làm bốn nhóm.

– Hoá chất tinh khiết đặc biệt (TKĐB) (SP = Special Pure): độ tinh khiết cao nhất

– Thuốc thử:

Tinh khiết hoá học (TKHH) (Chemical Pure)

Tinh khiết để phân tích (TKPT) (Pure for Analysis): dùng cho phân tích, kiểm nghiệm

Tinh khiết (TK) (Pure): dùng cho học tập trong trường và kiểm nghiệm, phân tích thông thường.

Nguyên liệu tinh khiết cho sản xuất hoá chất có yêu cầu đặc biệt.

– Hoá chất kỹ thuật (KT) hay công nghiệp: nguyên liệu cho công nghiệp hoá học.

– Hoá chất thô: dùng cho một số ngành sản xuất công nghiệp.

– Yêu cầu chung đối với phương pháp thử.

Chọn phương pháp thử: phải đạt các tiêu chuẩn về: độ nhạy, tính đặc hiệu, tính lặp lại; tính hữu dụng của phản ứng. Chọn phản ứng có độ nhạy cho phép xác định được những giới hạn tạp chất trong thuốc (vài phần triệu = ppm part per million)

Cách xác định nồng độ tối đa của tạp chất trong thuốc

Có thể tiến hành bằng hai con đường:

– Xác định giới hạn tạp chất trong thuốc. So sánh với dung dịch mẫu (dung dịch quy chiếu).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Quan sát màu sắc hoặc độ đục của dung dịch chuẩn và dung dịch thử

+ Sai số thực nghiệm = 10%

– Phép thử âm tính (yêu cầu không có tạp chất với phương pháp thử)

+ Dùng phản ứng hoá học mà độ nhạy dưới mức giới hạn phát hiện tạp chất có thể có (trong ống thử)

+ Sự sai lệch = 10%

– Những điều kiện thử nghiệm

Chấp hành nghiêm ngặt những chỉ dẫn (quy định trong Dược điển).

Nước tinh khiết, không có ion cần tìm.

Ống nghiệm (hoặc ống Nessler): thuỷ tinh không màu, có cùng đường kính, độ dày.

Cân mẫu thử với độ chính xác 1mg

Thêm các thuốc thử vào ống thử và ống mẫu đồng thời và đồng thể tích.

Soi màu qua ánh sáng phản chiếu trên nền trắng. Soi độ đục mờ trên ánh sáng xuyên qua trên nền đen.

* Quy định các thí nghiệm về độ tinh khiết

Thông thường các Dược điển kiểm tra một số chỉ tiêu theo thứ tự sau (nếu là một tiêu chuẩn về độ tinh khiết):

– Độ hòa tan.

– Giới hạn acid–kiềm.

– Những thử nghiệm chung về tạp chất ion vô cơ.

+ Những phản ứng đối với các tạp chất anion.

+ Những phản ứng đối với các tạp chất cation.

– Các tạp chất hữu cơ.

– Mất khối lượng do làm khô

– Cặn còn lại sau khi làm bay hơi

– Cặn còn lại sau khi nung

– Tro sulfat

– Những thử nghiệm về tạp chất đặc hiệu (sản phẩm trung gian, sản phẩm phụ, sản phẩm phân hủy, độ hấp phụ, độ trung hoà acid...).

Những thử nghiệm chung về tạp chất các ion vô cơ

Các Dược điển thường quy định thử giới hạn một số tạp chất ion vô cơ. Dược điển Việt Nam III quy định thử giới hạn các ion sau trong thuốc: amoni, arsenic, calci, chì trong đường, clorid, kali, kim loại nặng, nhôm, nikel trong polyols, phosphat, sắt, sulfat, magnesi, magnesi và kim loại kiềm thổ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ngoài theo quy định của từng Dược điển, có thể tìm thêm các ion khác, như BP 2000 còn tìm giới hạn các ion fluorid, kẽm.

Giới hạn của các tạp chất này được xác định căn cứ vào kết quả kiểm tra sơ bộ về sinh học và tác dụng độc hại có thể có của tạp chất.

c) Định lượng

Định lượng hàm lượng hoạt chất bằng các phương pháp hoá học, vật lý, sinh học.

Mục đích xác định hàm lượng các thành phần có hoạt tính trong thuốc.

Nguyên tắc: nguyên lý của phương pháp định lượng, phương trình phản ứng.

Phương pháp tiến hành

– Các điều kiện định lượng: nhiệt độ, thời gian, pH môi trường, ánh sáng,...

– Quy định về mẫu thử: đã xử lý (sấy khô) hoặc không xử lý.

– Quy định về các thuốc thử (TT), dung dịch chuẩn độ, các chất chỉ thị (CT).

Cách tính kết quả

– Tính hàm lượng theo công thức, dựa trên phân tử gam của chất tinh khiết đem thử. Ví dụ: định lượng natri clorid bằng phương pháp đo bạc, 1ml dung dịch bạc nitrat tương ứng với 5,844 mg NaCl.

– Kết quả là tỷ lệ phần trăm của chất tinh khiết theo công thức hoá học so với chế phẩm thử đã xử lý hoặc không xử lý (theo quy định của Dược điển).

Ví dụ: natri clorid: phải chứa 99,0 đến 100,5% NaCl tính theo chất đã được làm khô (đã xử lý). Kẽm sulfat phải chứa 99,0 đến 101,0% $ZnSO_4.7H_2O$ (không xử lý).

– Trong một số trường hợp có quy định giới hạn trên của hàm lượng (trên 100%) vì: có thể có những tạp chất (cho phép) làm kết quả cao hơn tỷ lệ quy định. Ví dụ: bromid và iodid trong NaCl gây sai số thừa trong định lượng NaCl bằng phương pháp đo bạc.

Cũng có khi do sai số của phương pháp (trong giới hạn được phép) gây sai số thừa.

4.7.4. Công dụng, cách dùng

a) Tác dụng (tính chất dược lý)

Một thuốc có thể có nhiều tác dụng

– Tác dụng chính: đáp ứng mục đích điều trị.

– Tác dụng phụ (tác dụng không mong muốn hay tác dụng ngoại ý): không phục vụ mục đích điều trị, lại có thể gây tai biến hay độc cho cơ thể.

Ví dụ atropin có nhiều mặt tác dụng: kháng tiết cholin, giảm co thắt cơ trơn, giảm tiết của các tuyến, giãn đồng tử.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

b) Một số thông số dược động học

– Hấp thu: đường uống, tiêm, trực tràng, qua da...

– Phân bố: C_{max} (g/l hoặc mg/ml) nồng độ cao nhất của thuốc trong huyết tương. T_{max} (giờ, phút): thời gian để hoạt chất của thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Tỷ lệ gắn vào protein huyết tương (%): mạnh.

– Chuyển hoá: chính ở gan, tạo thành các chất chuyển hoá (metabolites)

– Thải trừ: qua nhiều đường (phân, mật, nước tiểu, mồ hôi, sữa, da, nước bọt, phổi....)

+ Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) = half live: là thời gian cần thiết để nồng độ của một thuốc trong huyết tương chỉ còn lại 1/2 so với giá trị ban đầu.

+ Độ thanh lọc (clerance).

+ Độ thanh thải tiểu cầu thận (clearance creatinin).

c) Chỉ định

+ Công dụng: căn cứ vào tác dụng dược lý của thuốc.

+ Các bệnh tật được chỉ định dùng (kê đơn).

Ví dụ: atropin trị viêm loét dạ dày–tá tràng, tiền mê, điều trị hen suyễn phế quản, nhịp tim chậm thường xuyên, ngộ độc phospho hữu cơ...

4.7.5. Tác dụng phụ

– Xuất hiện đồng thời với tác dụng chính, không phục vụ mục đích điều trị (dự kiến được).

Ví dụ atropin gây khô miệng, mờ mắt, bí tiểu.

– Mẫn cảm do cơ địa (không biết trước) có thể gây tai biến chết người.

Ví dụ sốc phản vệ do penicilin.

a) Độc tính và tai biến

– Độc tính trên các tổ chức cơ quan của cơ thể.

Ví dụ: – Streptomycin (tiền đình, nhĩ oa, thận)

– INH (gan)

– Ethambutol (thần kinh thị giác)

– Tai biến: thường vì mẫn cảm do cơ địa.

Ví dụ: – Penicilin (sốc phản vệ)

– Cloramphenicol (thiếu máu bất sản)

– Analgin (mất bạch cầu hạt)

b) Chống chỉ định

– Chống chỉ định tuyệt đối do mẫn cảm hoặc do tình trạng bệnh nhân: không được dùng.

Ví dụ: tetracyclin, primaquin đối với phụ nữ có thai

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Thận trọng hoặc lưu ý bằng Chống chỉ định tương đối.

Ví dụ: pyrimethamin, fansidar với phụ nữ có thai

c) Tương tác thuốc và tương kỵ

Do phối hợp dùng cùng lúc hai hay nhiều thuốc.

* **Tương tác**: xảy ra khi đồng thời đưa vào cơ thể hai hay nhiều thuốc, *dẫn tới sự thay đổi tính chất dược động học hoặc tác dụng dược lực* của thuốc này hay thuốc khác.

– Phối hợp làm tăng tác dụng: (hiệp đồng cộng, tăng cường, tương hỗ).

Ví dụ Rifampicin + INH (cộng hợp): diệt khuẩn lao

Sulfamethoxazol + Trimethoprim = Bactrim (tăng cường)

(Kìm khuẩn) (Kìm khuẩn) (Diệt khuẩn)

Procain + adrenalin (tương hỗ): kéo dài thời gian gây tê

– Phối hợp làm giảm tác dụng

+ Giảm hấp thu: PAS làm giảm hấp thu rifampicin qua màng ruột nếu uống cùng lúc.

+ Tác dụng đối kháng: kháng sinh diệt khuẩn với kháng sinh kiềm khuẩn. Ví dụ: penicillin (diệt khuẩn) dùng chung với các kháng sinh trụ khuẩn (cloramphenicol, tetracyclin, lincomycin, clindamycin, quinolon, rifampin...) làm giảm hiệu lực của penicillin.

– Phối hợp làm tăng độc tính

Ví dụ: Aspirin với EtOH làm tăng khả năng chảy máu tiêu hoá

Cloramphenicol + Sulfamid: tăng nguy cơ tai biến trên máu.

– Phối hợp làm giảm độc tính

Aminosid (độc tính thận) + Fosfomycin → giảm độc tính, có tác dụng hiệp đồng.

* **Tương kỵ** giữa hai hay nhiều thuốc là sự thay đổi tính chất lý hoá của thuốc xảy ra ngoài cơ thể. Sự thay đổi này có thể: nhận biết được (kết tủa, đổi màu, vẩn đục...), nhưng cũng có thể không nhận biết được (độ ổn định, hiệu lực).

Ví dụ: Gentamycin + Cloxacilin làm mất hiệu lực kháng sinh.

d) Liều lượng, cách dùng

– **Liều lượng**: liều người lớn và liều trẻ em; liều thường dùng, liều tối đa; liều 1 lần, 24 giờ và một đợt điều trị.

– **Cách dùng**: đảm bảo an toàn, hợp lý.

– Hỏi bệnh nhân: tiền sử bệnh (bệnh mạn tính, mẫn cảm), bệnh sử gia đình (yếu tố di truyền).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Hướng dẫn dùng thuốc: uống trước, trong, sau bữa ăn; khoảng cách giữa hai lần uống; khoảng cách giữa hai đợt điều trị.

– Cách dùng thuốc cho những đối tượng đặc biệt:

+ Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ

+ Phụ nữ có thai

+ Phụ nữ đang nuôi con bú

+ Người già (> 60 tuổi)

+ Người có bệnh mạn tính ở gan và thận.

e) Dạng bào chế thông dụng

– Các dạng bào chế (tiêm, viên, bột, dầu, mỡ, nước...) và hàm lượng thường dùng.

– Các dạng thuốc phối hợp.

g) Bảo quản

** Quy định các điều kiện bảo quản*

– Điều kiện bảo quản: ánh sáng, không khí, nhiệt độ, độ ẩm, v.v....

– Cách đóng gói và đồ bao gói: thủy tinh, kim loại, chất dẻo, kín, màu hay không màu, nút (thủy tinh già, cao su, v.v...), chịu áp suất, v.v...

– Thêm chất bảo quản: chống oxy hoá (diphenylamin trong ether), chống ánh sáng (thymol trong halothan), chống trùng hợp hoá (ethanol tuyệt đối trong vinylether) v.v...

** Chế độ bảo quản*

– Bảng A, B, thuốc gây nghiện, thuốc hướng tâm thần và thuốc là tiền chất ma túy.

– Yêu cầu đặc biệt: định kỳ kiểm tra chất lượng: 3–6 tháng /lần (các thuốc gây mê đường hô hấp, kháng sinh...).

** Độ ổn định, tuổi thọ thuốc, hạn dùng (exp. date)*

– Độ ổn định (tuổi thọ) của thuốc là khoảng thời gian mà thuốc còn giữ được những đặc tính (về chất lượng và hàm lượng) theo quy định của tiêu chuẩn kỹ thuật. Đảm bảo độ ổn định của thuốc là duy trì trong giới hạn chấp nhận:

– Hàm lượng và hoạt tính của hoạt chất (còn 90% so với hàm lượng ban đầu).

– Sự xuất hiện các sản phẩm phân hủy còn ở trong giới hạn cho phép và không gây độc hại cho người.

– Hạn dùng: do nhà sản xuất quy định, căn cứ vào tuổi thọ của thuốc.

Hạn dùng thường được tính = tuổi thọ + thời gian xuất xưởng.

Hạn dùng (Exp. Date) được ghi bằng các con số chỉ tháng và năm (ví dụ: 092004 hay 0904).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Những nguyên liệu đầu dùng trong tổng hợp hữu cơ như phenol, anilin, toluen, xylen... chủ yếu thu được từ kỹ nghệ

A. Chưng cất gỗ
B. Chưng cất than cốc
C. Cracking dầu mỏ
D. Khí đốt
E. A, B, C đúng

2. Các dung môi hữu cơ như methanol, aceton... chủ yếu thu được từ kỹ nghệ

A. Chưng cất gỗ
B. Chưng cất than cốc
C. Cracking dầu mỏ
D. Khí đốt
E. Sinh tổng hợp

3. Tên thuốc có mang ký hiệu ® ở góc trên bên phải, có ý nghĩa gì?

A. Tên thương mại do nhà sản xuất đặt.
B. Tên đã đăng ký xin sản xuất và lưu hành.
C. Nhãn hiệu hàng hoá được luật lệ thương mại quốc tế bảo hộ.
D. Nhãn hiệu hàng hoá đã đăng ký bảo hộ ở Cục sở hữu công nghiệp, Bộ Khoa học Công nghệ và Môi trường Việt Nam.
E. Tên thuốc gốc.

4. Cho ví dụ thuốc ức chế enzym trong điều trị bệnh Gout .....

5. Cho ví dụ thuốc cạnh tranh với thụ thể trong điều trị bệnh dị ứng .....

6. Cho ví dụ thuốc cạnh tranh với thụ thể trong điều trị loét dạ dày .....

7. Cho ví dụ thuốc ức chế thụ thể trong điều trị bệnh tăng huyết áp .....

8. Hãy chọn một thuốc thử thích hợp nhất có trong danh mục sau, để xác định giới hạn tạp chất các ion vô cơ:

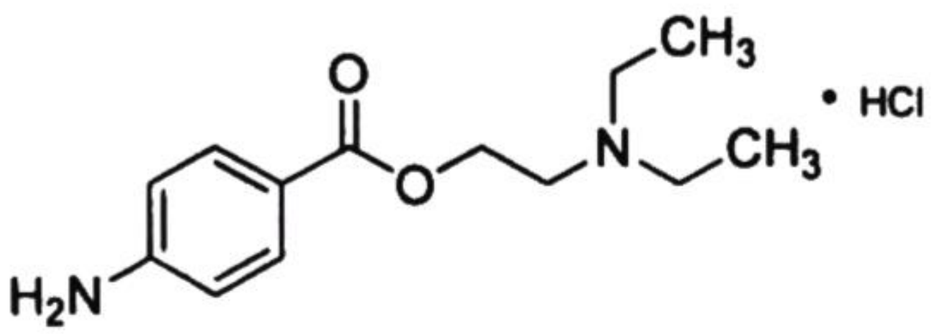
A. Amoni	1. Amoni oxalat	11. Acid sulfosalicylic
B. Arsenic	2. Dịch treo barisulfat	12. Natrisulfid
C. Arsenic (lẫn Sb)	3. Thuốc thử Nessler	13. Hydrogen mới sinh (Zn / HCl)
D. Calci	4. DD. Bari clorid	14. Nahydrophosphit / HCl
E. Clorid	5. Acid mercapto acetic	15. DD. Bạc nitrat
F. Kẽm	6. DD. Bạc nitrat / HNO_3	
G. Kim loại nặng	7. Kaliferocyanid	
H. Phosphat	8. Kalifericyanid	
I. Sắt (III)	9. Molypdat amoni / HNO_3	
K. Sulfat	10. Thioacetamid	

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

9. Sắp xếp lại những thí dụ sau đây vào từng hướng nghiên cứu biến đổi cấu trúc, thể hiện kết quả của việc nghiên cứu liên quan cấu trúc–tác dụng:

Các hướng NC biến đổi cấu trúc	Thí dụ biến đổi
A. Tổng hợp cấu trúc tương tự với mục đích cải thiện tác dụng của thuốc	1. Cocain→Procain
B. Thu gọn, đơn giản hoá cấu trúc phân tử	2. Morphin → Nalorphin
C. Làm giảm tác dụng phụ, tạo tác dụng chuyên biệt .	3. Penicilin G → Ampicilin
D. Tạo chất đối kháng, có tác dụng giải độc đặc hiệu	4. Ampicilin → Pivampicilin
E. Tổng hợp các tiền hoạt chất	5. Kali clavulanat
F. Tổng hợp các chất ức chế enzym	6. Atropin → Ipratropium bromid

10. Công thức của procain.HCl



Đọc tên khoa học:

Viết công thức phân tử:

Tính phân tử lượng:

$C_{13}H_{21}ClN_2O_2$

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 2

HOÁ DƯỢC VÀ THIẾT KẾ THUỐC HỢP LÝ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các quá trình trong nghiên cứu mối liên quan định lượng giữa cấu trúc và tác dụng.

2. Trình bày được mô hình 'pharmacophore', quá trình 'docking' và sàng lọc trên máy tính.

3. Trình bày được các ứng dụng của vi tính trong hoá dược.

4. Trình bày được quá trình thiết kế thuốc hợp lý.

1. ỨNG DỤNG VI TÍNH TRONG HOÁ DƯỢC

Vi tính là phương tiện hữu hiệu trong hoá dược hiện đại và quan trọng trong cả hai quá trình khám phá và phát triển thuốc.

1.1. Các phương pháp tính toán dữ liệu về cấu dạng và tính chất phân tử

Có nhiều phép toán được thực hiện trong mô hình mô tả phân tử bao gồm việc sử dụng các chương trình hoặc các thuật toán để tính toán các dữ liệu về cấu trúc và tính chất của phân tử. Thí dụ như có thể tính toán năng lượng của phân tử khi các nguyên tử có sắp xếp khác nhau trong không gian (cấu dạng), thay đổi cấu trúc để đạt mức năng lượng tối thiểu và tính toán các dữ liệu về tính chất hoá lý như điện tích, moment lưỡng cực, nhiệt tạo thành. Chi tiết về các thuật toán này rất phức tạp, tuy nhiên có vài nguyên lý cơ bản quan trọng giải thích các quá trình đã diễn ra. Các phương pháp sử dụng máy điện toán để tính toán các dữ liệu về cấu trúc và tính chất phân tử có thể chia làm hai nhóm: cơ học phân tử và cơ học lượng tử.

1.1.1. Phương pháp cơ học phân tử

Trong cơ học phân tử, phương trình được sử dụng theo các luật của vật lý cơ bản và ứng dụng vào hạt nhân (proton và neutron) của nguyên tử trong phân tử mà không quan tâm đến các điện tử. Về cơ bản, phân tử được xem như các khối cầu (nguyên tử) liên kết với nhau bởi các đường cong hay lò xo (liên kết). Các phương trình được ứng dụng từ cơ học cổ điển dùng để tính toán các tương tác khác nhau và lực liên kết hình thành từ sự kéo giãn của các liên kết, sự thay đổi

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

các góc liên kết, năng lượng do sự xoắn và các tương tác không liên kết. Các tính toán này cần phải có các số liệu hoặc thông số được xây dựng trong các chương trình và các số liệu này có khả năng mô tả được sự tương tác khác nhau của các nhóm nguyên tử. Năng lượng tính toán bởi phương pháp cơ học phân tử không có ý nghĩa như là các con số tuyệt đối nhưng nó rất hữu ích khi so sánh các cấu dạng khác nhau của cùng một phân tử. Phương pháp cơ học phân tử nhanh và không chiếm nhiều thời gian của máy tính so với phương pháp cơ học lượng tử. Nhược điểm của phương pháp này là không tính toán được các tính chất của điện tử nên tác động của điện tử không thể tính đến trong phép toán. Chương trình MM2 trong các phần mềm mô tả mô hình phân tử là dựa trên phương pháp cơ học phân tử.

1.1.2. Phương pháp cơ học lượng tử

Cơ học lượng tử sử dụng vật lý lượng tử để tính toán các tính chất của phân tử có tính toán đến các tương tác giữa điện tử và hạt nhân trong phân tử. Không giống như cơ học phân tử, các nguyên tố không được xem như là các khối cầu. Để thuận tiện cho việc tính toán, các giá trị ước lượng được xây dựng. Đầu tiên, hạt nhân được xem như là không có sự chuyển động. Điều này là hợp lý khi chuyển động của điện tử rất nhanh so với chuyển động của hạt nhân. Khi điện tử được xem là chuyển động xung quanh hạt nhân cố định thì năng lượng hạt nhân có thể mô tả riêng biệt với năng lượng của điện tử. Thứ hai là thừa nhận các điện tử chuyển động độc lập với nhau, vì thế ảnh hưởng của các electron và hạt nhân là giá trị trung bình.

Phương pháp cơ học lượng tử chia làm hai phương pháp là 'ab initio' và 'semi–empirical'. Phương pháp 'ab initio' tính toán chi tiết, nghiêm ngặt hơn và không cần các dữ liệu hay thông số chứa sẵn trong chương trình. Nhược điểm của phương pháp này là tốn nhiều thời gian để tính toán và tùy thuộc vào mức độ xử lý của máy tính cũng như chỉ áp dụng được ở các phân tử nhỏ "10 – 100 nguyên tử". Phương pháp "semi–empirical" tính toán nhanh hơn nhưng kém chính xác. Tuy nhiên, phương pháp này có thể áp dụng cho các phân tử lớn. Hiện nay có rất nhiều chương trình semi–empirical như MINDO/3, MNDO, MNDO–d, AM1, PM3. Các phương pháp này ngày càng nhanh hơn nhờ sử dụng thêm các giá trị ước lượng và các thông số chứa trong máy vi tính.

1.1.3. Lựa chọn phương pháp

Sự lựa chọn phương pháp phụ thuộc vào yếu tố cần tính toán cũng như kích thước của phân tử. Phương pháp 'ab initio' bị giới hạn ở phân tử chỉ chứa hàng chục nguyên tử, còn phương pháp 'semi–empirical' có thể tính toán phân tử chứa hàng trăm nguyên tử và phương pháp cơ học phân tử có thể tính toán phân tử chứa hàng ngàn nguyên tử.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phương pháp cơ học phân tử thường sử dụng cho các tính toán sau:

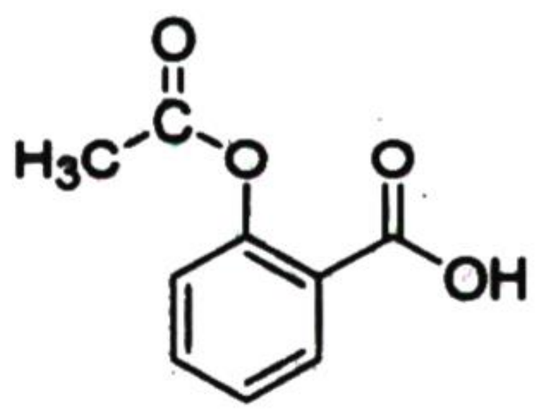
- Tối thiểu hoá năng lượng
- Xác định cấu dạng bền vững
- Tính toán năng lượng cho các cấu dạng đặc biệt
- Tạo ra các cấu dạng khác nhau
- Nghiên cứu chuyển động của phân tử

Phương pháp cơ học lượng tử thường ứng dụng để tính toán:

- Năng lượng và hệ số orbital của phân tử
- Nhiệt tạo thành của cấu dạng đặc biệt
- Điện tích nguyên tử từng phần tính toán dựa vào hệ số orbital
- Khả năng tích tĩnh điện
- Moment lưỡng cực
- Các trạng thái trung gian về không gian và năng lượng
- Năng lượng cắt đứt liên kết

1.2. Vẽ cấu trúc hoá học

Phần mềm vẽ cấu trúc hoá học không cần thiết phải kèm theo các phương pháp tính toán nhưng chúng thường kết hợp với nhau trong các phần mềm mô tả mô hình phân tử. Hiện nay, nhiều phần mềm như ChemDraw, ChemWindow, Isis Draw giúp cho vẽ các công thức hoá học nhanh và đẹp. Công thức hoá học trong phần này sử dụng phần mềm ChemDraw.

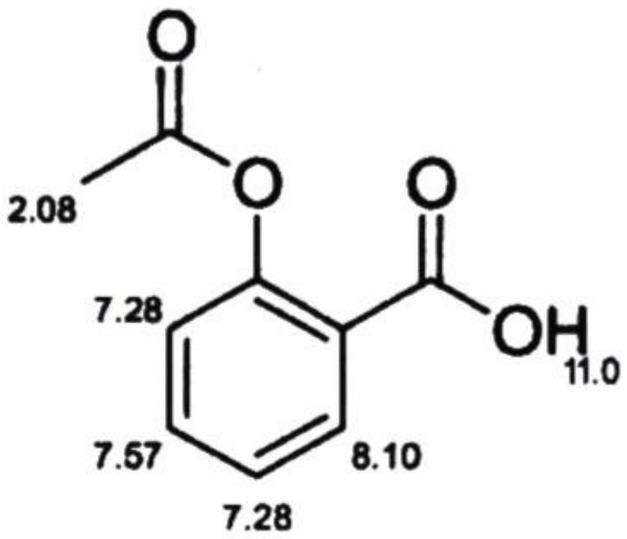


2-Acetoxy-benzoic acid

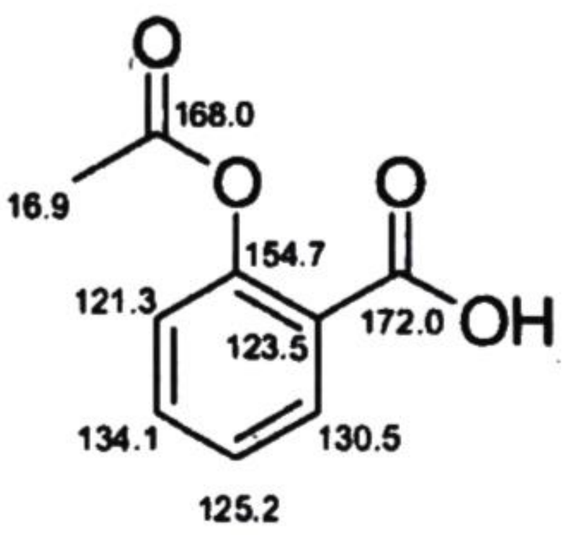
Analysis
Fomular: $C_9H_8O_4$
Exact Mass: 180.04
Mol. Wt.; 180.16
m/e: 180.04 (100.0%),
181.05 (10.3%),
182.05 (1.3%)
Elem.Anal: C, 60.00;
H, 4.48;
O, 35.52

Chemical Properities
Boiling Point: 640.91 [K]
Melting Point: 432.56 [K]
Critical Temp: 797.61 [K]
Critical Pres: 35.77 [Bar]
Critical Vol: 481.50 [cm3/mol]
Gibbs Energy: -526.60 [kJ/mol]
Log P: 1.21
MR: 43.29 [cm3/mol]
Henry's Law: 7.27
Heat of Form: -671.58 [kJ/mol]
CLogP: 1.0235
CMR: 4.4576

ChemNMR H-1 Estimation



ChemNMR C-13 Estimation



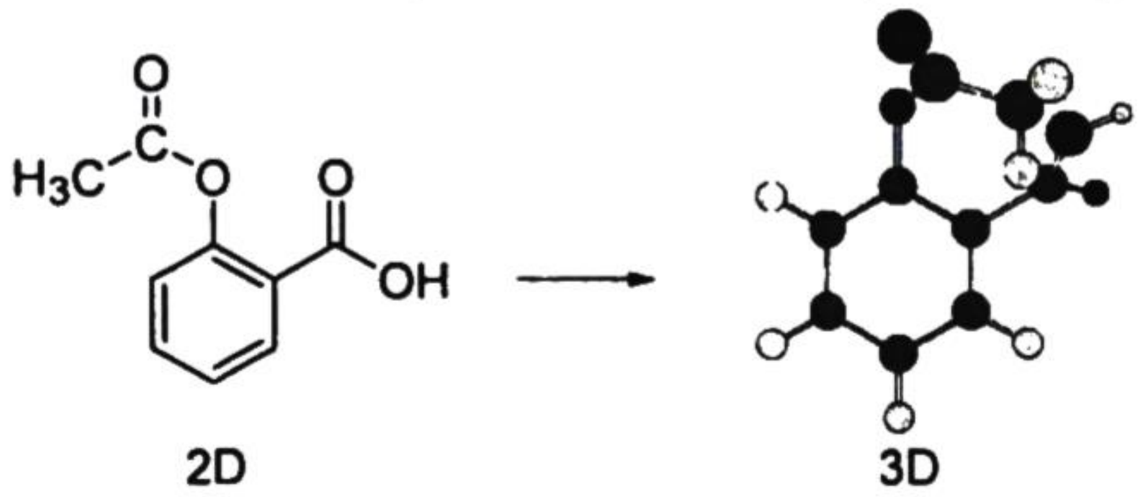
Hình 2.1. Cấu trúc của aspirin và các phân tích, dự đoán tính chất từ chương trình ChemDraw 7.0

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Một số phần mềm vẽ cấu trúc liên kết với các phần mềm khác có khả năng tính toán nhanh một số tính chất của cấu trúc. Thí dụ như cấu trúc chất vẽ bởi ChemDraw Ultra thì tên hoá học theo IUPAC có thể tìm được cũng như công thức phân tử, phân tử lượng, khối lượng chính xác, và phân tích nguyên tố trên lý thuyết. Ngoài ra, các thông số như phổ 1H, 13C NMR, điểm chảy, điểm đông, giá trị logP, độ khúc xạ, và nhiệt tạo thành đều có thể dự đoán được.

1.3. Cấu trúc không gian ba chiều

Các phần mềm mô hình mô tả phân tử cho phép xây dựng các cấu trúc không gian ba chiều của phân tử trên máy tính. Các phần mềm được sử dụng như Chem3D, Alchemy, Sybyl, Hyperchem, ChemX, CAChe, MOE... Mô hình 3D có thể xây dựng từ các nguyên tố và các liên kết. Tuy nhiên, cấu trúc không gian 3D cũng có thể chuyển đổi từ cấu trúc 2D một cách tự động. Thí dụ cấu trúc hai chiều của một chất vẽ từ ChemDraw được copy và dán qua chương trình Chem3D thì kết quả là cấu trúc ba chiều của chất đó sẽ được hình thành một cách tự động.



Hình 2.2. Aspirin từ cấu trúc 2 chiều chuyển sang cấu trúc 3 chiều từ ChemDraw 7.0 sang Chem 3D 7.0

1.4. Tối thiểu hoá năng lượng

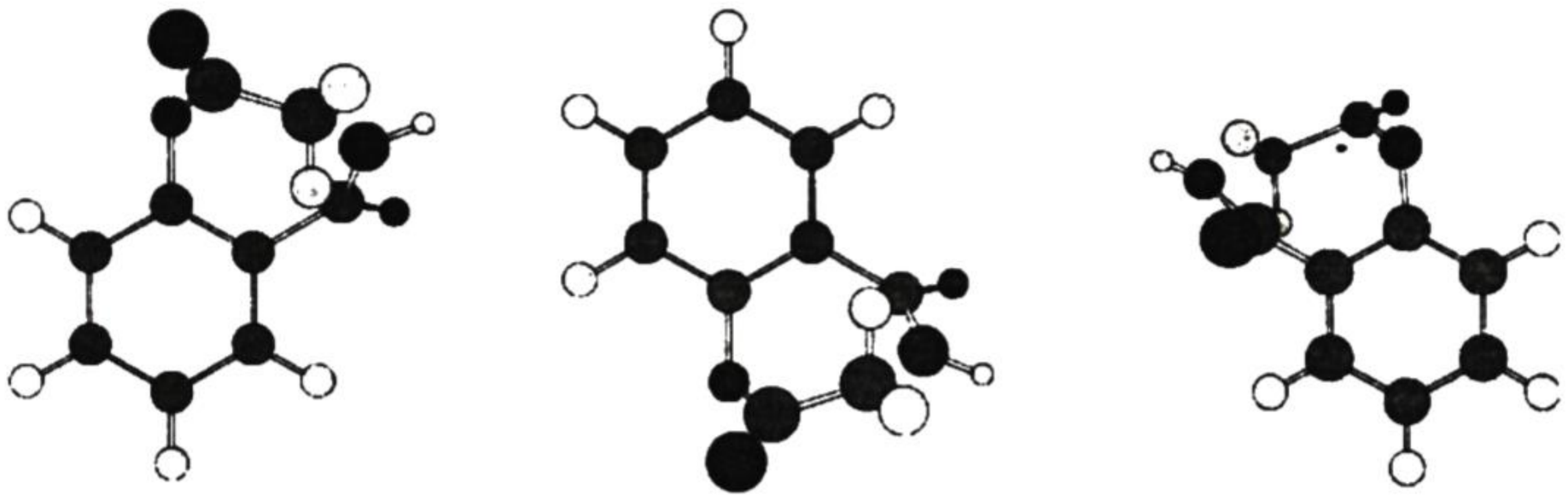
Một khi vẽ được cấu trúc 3D của một chất thì quá trình tối thiểu hoá năng lượng phải được thực hiện bởi vì trong quá trình vẽ cấu trúc độ dài liên kết, góc liên kết và góc xoắn có thể không phù hợp. Một số tương tác không liên kết bất thường có thể xuất hiện (có nghĩa là các nguyên tử ở các phần khác của phân tử chiếm cùng một khoảng trống không gian). Quá trình tối thiểu hoá năng lượng thường thực hiện bởi chương trình cơ học phân tử bằng cách tính toán năng lượng của cấu dạng lúc đầu, sau đó thay đổi các độ dài liên kết, góc liên kết, góc xoắn để tạo ra cấu dạng mới. Năng lượng của cấu dạng mới sẽ được tính toán để xem cấu dạng mới có bền hơn cấu dạng cũ hay không. Nếu cấu dạng khởi điểm vốn đã không bền thì một sự thay đổi nhỏ ở độ dài liên kết hay góc liên kết sẽ tạo ra một sự thay đổi lớn lên năng lượng của toàn cấu dạng, và kết quả là có sự khác biệt lớn về năng lượng (E). Chương trình ghi nhận điều này, tiếp tục thực hiện quá trình thay đổi. Chương trình ghi nhận thay đổi nào dẫn đến cấu dạng bền vững và thay đổi nào thì không ảnh hưởng đến năng lượng của toàn bộ cấu dạng. Cuối cùng, một cấu dạng được tìm ra đáp ứng điều kiện là sự thay đổi của độ dài liên kết, góc liên kết, góc xoắn của cấu dạng làm thay đổi năng lượng của cấu dạng trong

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

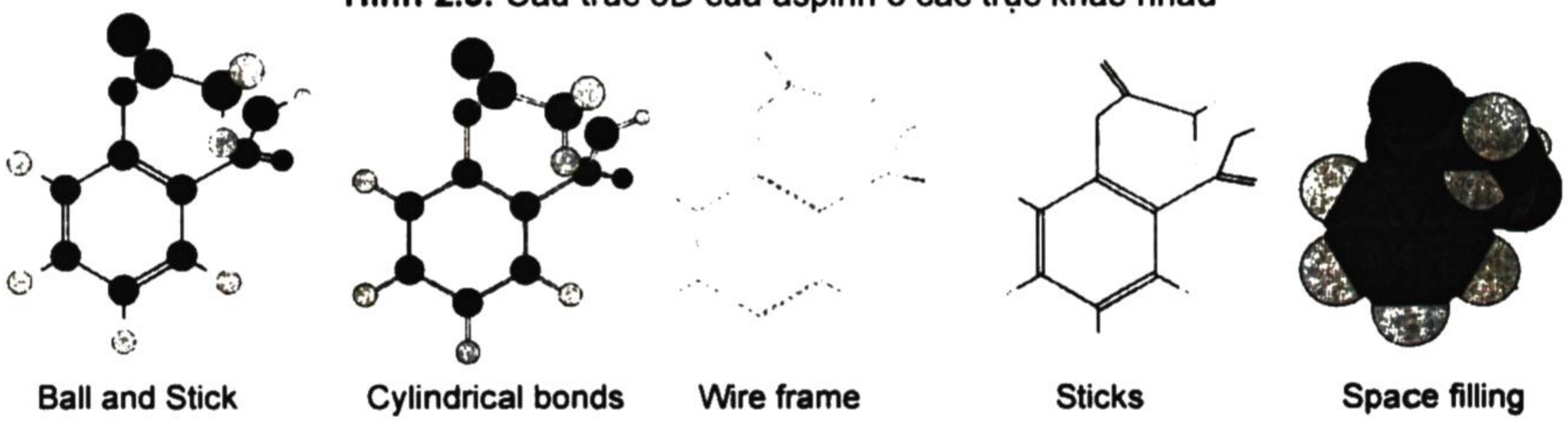
giới hạn cho phép (10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5} kcal/mol tùy yêu cầu) – đó là cấu dạng đạt được mức năng lượng tối thiểu. Chương trình hiểu đó như là cấu trúc bền vững nhất và chương trình tự động dừng lại.

1.5. Quan sát cấu trúc 3D

Cấu trúc 3D của phân tử có thể xoay cấu trúc theo các trục khác nhau (xyz) để nghiên cứu cấu dạng của cấu trúc ở các góc độ khác nhau. Cấu trúc có thể biểu diễn ở các dạng định dạng khác nhau như các nối đôi hình trụ (cylindrical bonds), cấu trúc dây (wire frame), que (sticks), hình cầu kết hợp que (ball and stick), lắp đầy không gian (space filling).



Hình 2.3. Cấu trúc 3D của aspirin ở các trục khác nhau



Hình 2.4. Cấu trúc 3D của aspirin ở các dạng định dạng khác nhau

Có một dạng định dạng khác được biết như là định dạng rubăng (ribbon) thích hợp cho việc biểu diễn cấu trúc protein.

Hình 2.5. Cấu trúc enzym phosphodiesterase 5 trình bày ở dạng ribbon và sildenafil ở dạng stick (PDB 2h42)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.6. Tính chất của phân tử

Có nhiều tính chất của cấu trúc 3D có thể tính toán khi công thức 3D được xây dựng và tối ưu hoá năng lượng. Thí dụ như năng lượng không gian "steric" (do sự bố trí các nguyên tử trong không gian) có thể tính toán được vì đó chính là một phần của quá trình tối ưu hoá năng lượng. Năng lượng steric thể hiện các mức thay đổi năng lượng trong phân tử khi các liên kết căng giãn ra hay co lại, các góc liên kết hay góc xoắn bị biến dạng, tương tác không liên kết tăng lên khi các nguyên tử gần lại với nhau trong không gian, tương tác lưỡng cực. Năng lượng steric hữu hiệu để so sánh các cấu dạng khác nhau của cùng một cấu trúc nhưng không thể so sánh năng lượng steric của các phân tử khác nhau.

Các tính chất khác của cấu trúc có thể dự đoán được như nhiệt tạo thành, moment lưỡng cực, mật độ điện tích, khả năng tích tĩnh điện, mật độ các electron, hằng số liên kết, điện tích từng phần, khả năng phân cực, tần số rung động.

1.6.1. Điện tích từng phần

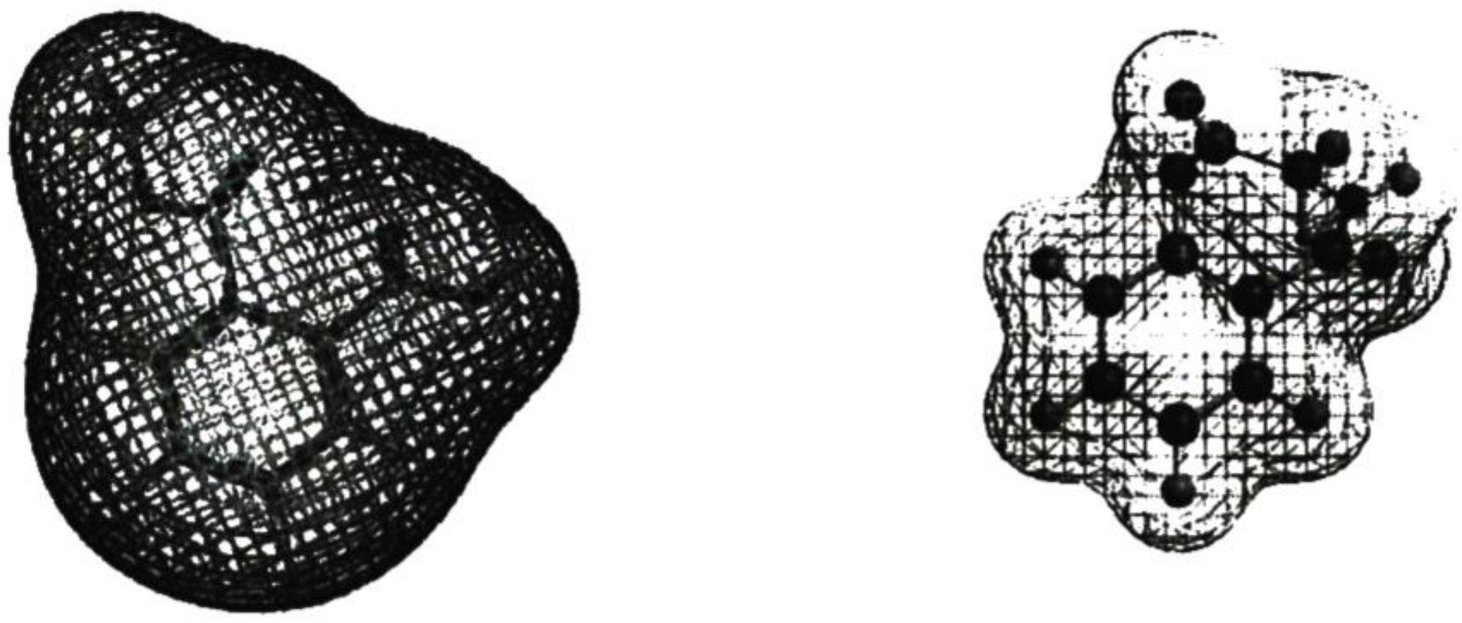
Electron hoá trị của phân tử không cố định ở một nguyên tố nào cả mà electron này chuyển động xung quanh toàn bộ phân tử. Tuy nhiên, các electron lại tập trung gần hơn ở các nguyên tử điện âm hơn là các nguyên tử tích điện dương và sự phân bố này không đều, kết quả là ở một số phần của phân tử sẽ tích điện dương và phần khác sẽ tích điện âm.

1.6.2. Khả năng tích tĩnh điện phân tử

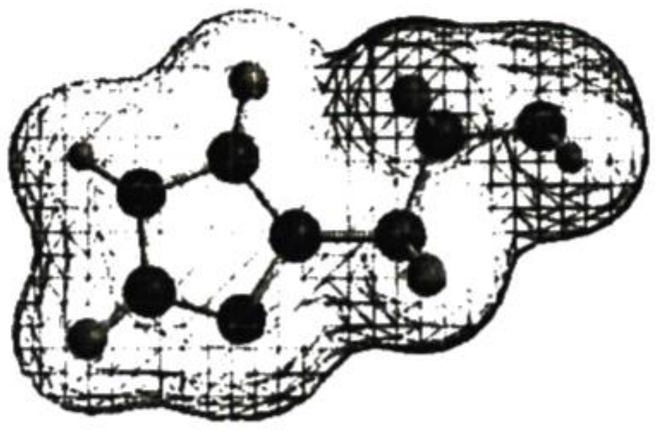
Một trong những cách để khảo sát sự phân bố điện tích của phân tử là xem phân tử như một thể thống nhất chứ không phải bao gồm các nguyên tử và các liên kết đơn lẻ. Do đó, có thể xác định được các phần của phân tử giàu và nghèo điện tử. Khả năng tích tĩnh điện phân tử quan trọng trong kỹ thuật 3D–QSAR bằng CoMFA (phân tích trường phân tử so sánh). Điều này cũng hữu dụng trong việc xác định và giải thích trường hợp các phân tử có cấu trúc khác nhau nhưng có thể liên kết với cùng một điểm tác động ở các vùng tích điện tương ứng.

Khả năng tích tĩnh điện phân tử (Molecular electrostatic potentials – MEPs) được tính toán bằng cách cho một phân tử proton thăm dò (proton probe) ở các vị trí khác nhau trong không gian xung quanh phân tử. Năng lượng liên kết của đầu dò proton này ở các vị trí khác nhau sẽ được xác định bằng tương tác của proton này với điện tích từng phần của mỗi nguyên tử. Một cách khác, MEP có thể được tính toán dựa trên cơ học lượng tử bằng cách tính toán với các orbital phân tử.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

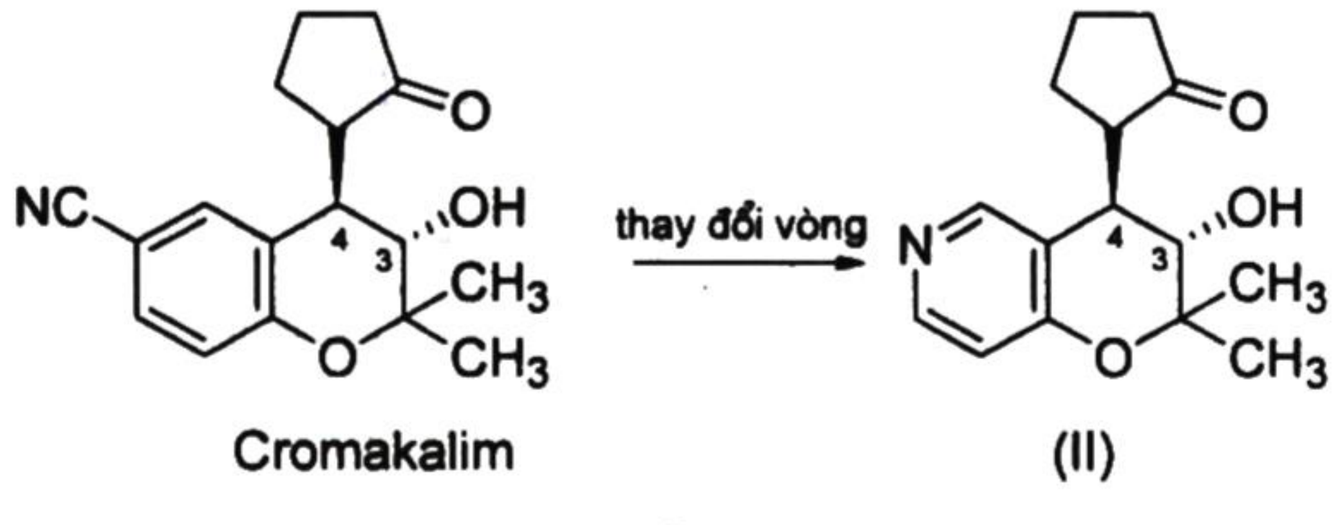


Hình 2.6. Khả năng tích tĩnh điện phân tử của aspirin được tính toán bằng phương pháp semi–empirical AM1



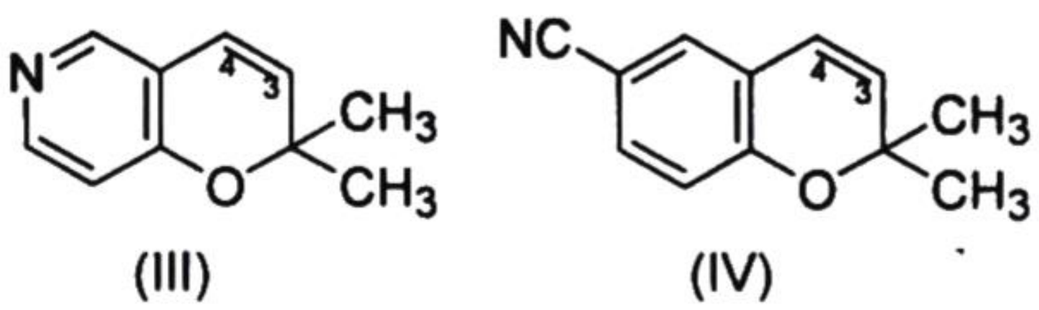
Hình 2.7. Khả năng tích tĩnh điện của histamin

Một thí dụ về ứng dụng của MEP trong thiết kế thuốc được đề cập đến khi thiết kế dãy dẫn chất cromakalim khi vòng thơm chứa nhóm thế cyano (–CN) được thay thế bằng vòng pyridin. Đây là một nghiên cứu về nhóm dẫn chất cromakalim có cùng tác dụng hạ huyết áp nhưng khác nhau về dược động học. Để còn lại hoạt tính, điều quan trọng là dị vòng thế vào phải có cùng tính chất, đặc tính như là vòng thơm cũ. Do đó, MEP của hệ thống vòng đôi được tính toán và so sánh với vòng thơm ban đầu (IV). Phân tích so sánh các vùng có khả năng tích điện âm và các vùng có khả năng tạo liên kết hydro xung quanh phân tử. Kết quả quá trình phân tích xác định là hệ thống vòng (III) có cùng tính chất tích tĩnh điện với (IV) và được lựa chọn để thiết kế ra dãy dẫn chất (II).



Cromakalim (II)

Hình 2.8. Sự thay đổi vòng ở cromakalim



(III) (IV)

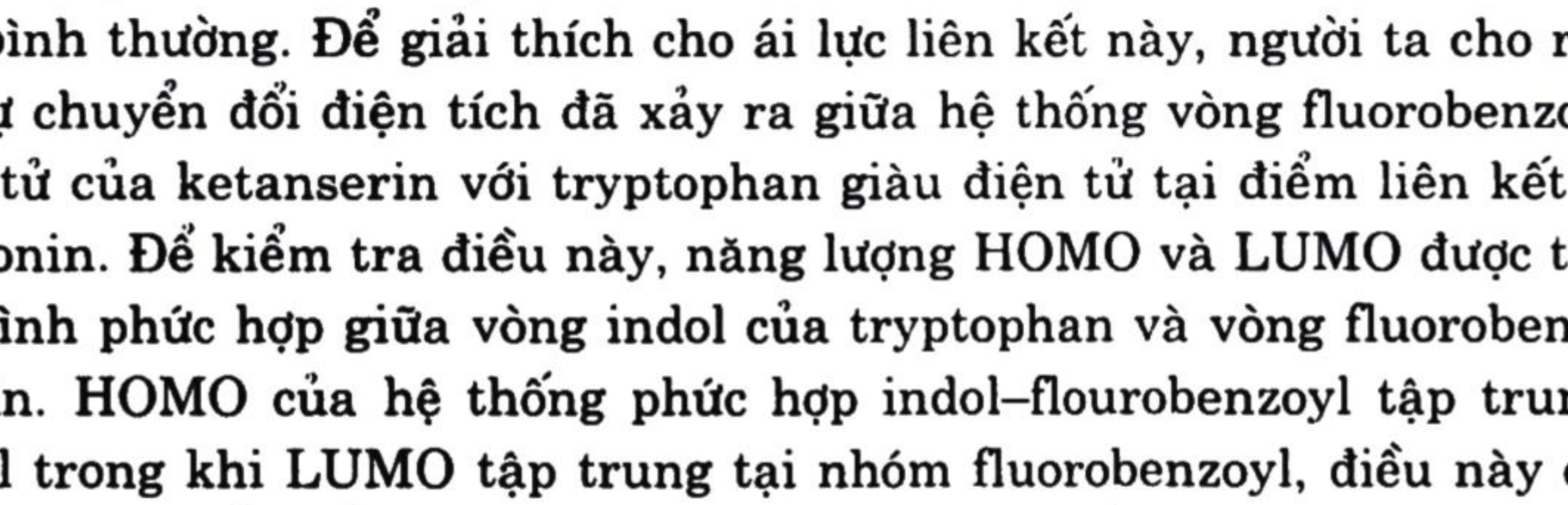
Hình 2.9. Mô hình hệ thống vòng đôi ở nghiên cứu MEP trên cromakalim

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.6.3. Orbital phân tử

Các orbital của một chất có thể tính toán bằng cách sử dụng cơ học lượng tử. Thí dụ như ethen cho ra 12 orbital phân tử. Orbital phân tử chia làm hai loại là vân đạo phân tử đầy cao nhất (highest occupied molecular orbital HOMO) và vân đạo phân tử trống thấp nhất (lowest unoccupied molecular orbital LUMO).

Nghiên cứu về các orbital HOMO và LUMO đặc biệt quan trọng khi thuyết orbital phân tử chỉ ra rằng các orbital này rất quan trọng cho khả năng phản ứng của các phân tử. Thí dụ người ta đã sử dụng thuyết orbital HOMO, LUMO để giải thích cho khả năng tương tác của ketanserin lên thụ thể serotonin. Ketanserin là chất đối vận (antagonist) trên thụ thể serotonin và có ái lực liên kết lớn hơn so với các liên kết bình thường. Để giải thích cho ái lực liên kết này, người ta cho rằng liên kết với sự chuyển đổi điện tích đã xảy ra giữa hệ thống vòng fluorobenzoyl thiếu hụt điện tử của ketanserin với tryptophan giàu điện tử tại điểm liên kết của thụ thể serotonin. Để kiểm tra điều này, năng lượng HOMO và LUMO được tính toán cho mô hình phức hợp giữa vòng indol của tryptophan và vòng fluorobenzoyl của ketanserin. HOMO của hệ thống phức hợp indol–flourobenzoyl tập trung ở cấu trúc indol trong khi LUMO tập trung tại nhóm fluorobenzoyl, điều này cho thấy đã xảy ra sự chuyển đổi điện tích. Đối với các chất đối vận khác thì không có sự phân chia rõ ràng giữa các orbital HOMO và LUMO như trường hợp của ketanserin và vòng indol bao gồm cả hai dạng orbital.



Hình 2.10. Cấu trúc ketanserin chứa hệ vòng fluorobezoyl thiếu điện tử và tryptophan chứa vòng indol giàu điện tử

1.6.4. Chuyển dịch quang phổ

Có thể tính toán mức độ chuyển dịch quang phổ hồng ngoại (infra red IR) và tử ngoại (ultra vilolet UV) của một phân tử. Phổ IR lý thuyết của một chất có thể tạo được bằng tính toán nhưng không chắc chắn là phổ này sẽ chính xác phù hợp với phổ thực tế. Tuy nhiên, các vị trí của các hấp thu đặc hiệu có thể xác định và hữu ích trong thiết kế thuốc.

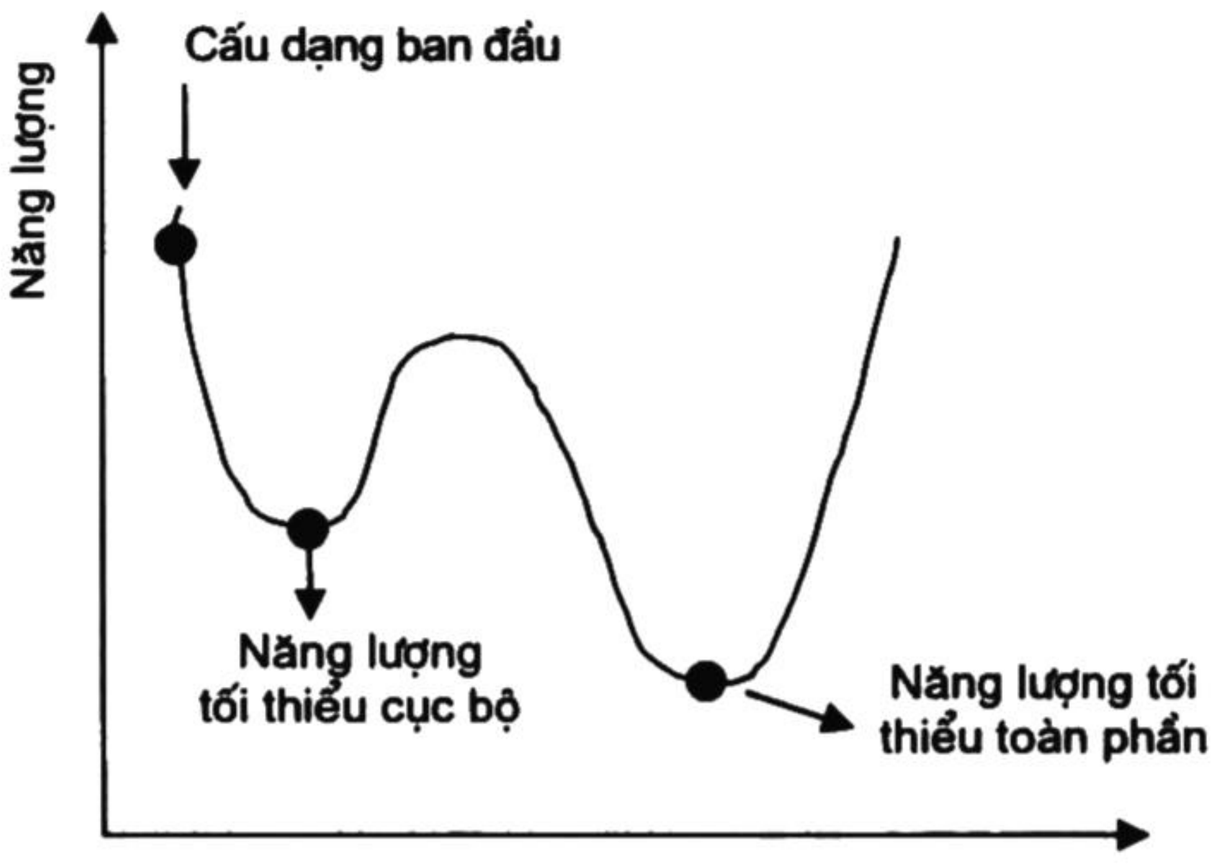
Thí dụ, hoạt tính của các penicillin liên quan đến vị trí của sự chuyển động giãn dài của nhóm carbonyl trên khung β–lactam trong phổ IR. Tính toán số sóng lý thuyết của các cấu trúc β–lactam có thể sử dụng trong việc nhận dạng các chất cho cùng tác động trước khi bắt đầu tổng hợp các cấu trúc này.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.7. Phân tích cấu dạng

1.7.1. Năng lượng tối thiểu cục bộ và năng lượng tối thiểu toàn phần

Quá trình tối thiểu hoá năng lượng sẽ thu được cấu dạng của cấu trúc 3D bền. Tuy nhiên cấu trúc thu được đôi khi không phải là cấu trúc bền vững nhất. Điều này có thể xảy ra bởi vì quá trình tối thiểu hoá năng lượng sẽ dừng lại khi đạt đến cấu dạng bền vững thứ nhất và có thể là một cấu dạng rất gần với cấu dạng lúc ban đầu. Quá trình có thể minh hoạ bằng hình sau với cấu dạng bền vững nhất, cách biệt với cấu dạng có mức năng lượng cao hơn bởi một rào cản năng lượng.



Hình 2.11. Năng lượng tối thiểu cục bộ và toàn phần

Nếu như cấu dạng 3D ban đầu có mức năng lượng như hình trên thì quá trình tối thiểu hoá năng lượng sẽ dừng lại khi mức năng lượng của cấu dạng đạt đến cấu dạng bền vững đầu tiên có nghĩa là mức năng lượng tối thiểu cục bộ. Tại điểm này, sự thay đổi của cấu trúc dẫn đến sự thay đổi rất nhỏ về năng lượng và do đó quá trình tối thiểu hoá năng lượng sẽ kết thúc. Để vượt qua rào cản năng lượng này đạt đến cấu dạng bền vững hơn thì sự thay đổi cấu trúc phải diễn ra với sự gia tăng năng lượng đáng kể và điều này sẽ không thực hiện được bởi chương trình tối thiểu hoá năng lượng. Do đó, để tìm ra cấu dạng bền vững nhất thì cần thiết phải tạo ra cấu dạng mới của phân tử và so sánh năng lượng 'steric' giữa các cấu dạng. Có hai phương pháp có thể tiến hành quá trình này là động lực học phân tử (molecular dynamics) và sự quay từng bước của các liên kết (stepwise rotation of bonds).

1.7.2. Động lực học phân tử

Có thể tạo ra các cấu dạng khác nhau của một cấu trúc bằng cách sử dụng nguyên lý của cơ học phân tử (MM2) với chương trình động lực học phân tử. Các phân tử sẽ được gia nhiệt đến nhiệt độ 800 –900°K. Dĩ nhiên là không phải máy tính sẽ bị đốt cháy. Chương trình sẽ làm cho cấu trúc với các thay đổi của các nối như các nối giãn dài, các nối quay tròn tương tự như khi cấu trúc được gia nhiệt.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kết quả là hàng rào năng lượng giữa các cấu dạng khác nhau sẽ được vượt qua. Trong quá trình này, cấu trúc sẽ được 'gia nhiệt' ở nhiệt độ cao (900°K) trong một thời gian nhất định (thí dụ như 5 picro giây) và sau đó được 'làm lạnh' đến 300°K trong một khoảng thời gian khác (10 picro giây) để đưa ra cấu trúc cuối cùng. Quá trình sẽ được tự động lặp lại nhiều lần như tùy theo mong muốn để có được nhiều cấu dạng khác nhau cần thiết. Các cấu trúc sẽ được ghi nhận lại, tối thiểu hoá năng lượng và xác định năng lượng không gian 'steric'. Bằng cách thực hiện quá trình này, các cấu dạng với sự khác biệt về năng lượng sẽ được tìm ra và các cấu dạng này bền hơn cấu dạng ban đầu.

Thí dụ như cấu trúc hai chiều của butan được vẽ trong ChemDraw, được chuyển sang Chem3D và tối thiểu hoá năng lượng. Bởi cách thức vẽ cấu trúc, quá trình tối thiểu hoá năng lượng sẽ dừng lại ở mức năng lượng cục bộ đầu tiên với cấu dạng 'gauche' có mức năng lượng 'steric' là 3,038 kcal/mol. Chương trình động lực học phân tử sẽ tạo ra các cấu dạng khác và tạo ra cấu dạng trans hoàn toàn so le mà sau khi tối ưu hoá có mức năng lượng 'steric' là 2,175 kcal/mol. Như vậy, cấu dạng trans này bền hơn cấu dạng ở mức năng lượng tối thiểu cục bộ đầu tiên với mức chênh lệch năng lượng khoảng 1 kcal/mol.

Thực tế vấn đề này sẽ được giải quyết hiệu quả hơn bằng sự quay từng bước của các liên kết. Động lực học phân tử thường sử dụng trong việc tạo ra các cấu dạng khác nhau của phân tử với cấu trúc không cho phép quay từng bước liên kết như hệ thống vòng, hoặc các cấu trúc cần phải phân tích rất lâu bằng quá trình này như các phân tử có cấu trúc quá lớn.

Thí dụ như cấu trúc dạng xoắn thuyền của cyclohexan vẫn là cấu trúc xoắn thuyền sau quá trình tối thiểu hoá năng lượng. 'Gia nhiệt' phân tử bằng chương trình động lực học phân tử sẽ tạo ra các cấu dạng khác nhau bao gồm cả cấu dạng ghế bền vững hơn.

1.7.3. Quay từng bước các liên kết

Mặc dù quá trình động lực học phân tử có thể tạo ra các cấu dạng khác nhau nhưng tuy nhiên cũng không đảm bảo là sẽ xác định được tất cả các cấu dạng có thể có của cấu trúc. Quá trình hệ thống hơn là tạo các cấu dạng khác nhau bằng cách xoay từng liên kết đơn ở các góc khác nhau. Thí dụ 13 cấu dạng của butan được tạo ra bằng cách xoay tự động liên kết ở giữa 30° mỗi lần. Năng lượng 'steric' của mỗi cấu dạng sẽ được tính toán và phát hiện ra cấu dạng bền vững nhất là cấu dạng trans hoàn toàn so le và dạng kém bền nhất là cấu dạng cis che khuất. Trong quá trình này, sự tối thiểu hoá năng lượng không cần phải thực hiện cho mỗi cấu dạng khi muốn xác định cấu dạng nào là bền hay không bền.

Các phần mềm có thể tự động xác định tất cả các nối đơn có thể xoay trong cấu trúc. Liên kết đến nguyên tử hydro hoặc đến các nhóm methyl được loại trừ vì sự

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

xoay của các liên kết này không tạo ra sự thay đổi cấu dạng có ý nghĩa. Một khi các liên kết có thể xoay được xác định, chương trình sẽ tạo ra tất cả các cấu dạng có thể có với sự xoay của các liên kết ở các góc nhất định được thiết lập bởi người điều khiển (thí dụ 10^o, 30^o, 45^o ...). Số lượng cấu dạng tạo ra phụ thuộc vào số các liên kết được xoay và góc xoay.

Thí dụ như cấu trúc với ba liên kết xoay được phân tích với độ xoay tăng dần 10^o sẽ tạo ra được 46656 cấu dạng. Cấu trúc với 4 liên kết xoay, thay đổi 30^o sẽ tạo ra được 20736 cấu dạng. Thông thường quá trình tạo ra 1000 cấu dạng tiêu tốn khoảng 1 giây. Tuy nhiên, vấn đề quan trọng là hiệu quả thu được và xác định bao nhiêu lần xoay của từng liên kết ở một thời điểm để đảm bảo cho tính đại diện và quản lý được số lượng các cấu dạng được tạo ra.

Quá trình cũng có thể hiệu quả hơn tùy thuộc vào thông tin yêu cầu. Thí dụ như nếu chỉ cần xác định cấu dạng bền vững nhất thì chương trình có thể tự động lọc bỏ các cấu dạng mà có dạng che khuất hoặc gần che khuất. Chương trình cũng có thể lọc bỏ các cấu dạng vô lý không tồn tại trong thực tế. Các cấu dạng vô lý này xuất hiện khi các nguyên tử chiếm cùng vị trí trong không gian. Các cấu dạng vô lý sẽ gia tăng khi quá trình xoay các liên kết tiến hành bởi một chương trình không có quá trình phân tích, quá trình xoay khác diễn ra đồng thời trong phân tử.

Khi các cấu dạng được tạo ra, các cấu dạng sẽ được xếp thành bảng và sắp xếp theo thứ tự của độ bền. Các cấu dạng bền vững nhất sẽ được tối thiểu hoá năng lượng và sẽ được so sánh.

1.8. Docking

1.8.1. Docking thủ công

Mô tả phân tử (molecular modeling) có thể dùng để lắp hay gắn (dock, fit) phân tử (ligand) vào mô hình của điểm tác động hay điểm gắn kết (binding site, active site) của mục tiêu tác động (receptor, enzym) trong không gian ba chiều. Nếu như các nhóm liên kết của ligand và điểm gắn kết đã được xác định, người điều khiển chương trình có thể xác định liên kết tồn tại giữa ligand và điểm gắn kết của mục tiêu tác động. Khi khoảng cách liên kết lý tưởng (thường ≤ 3 Å cho liên kết hydro) của mỗi liên kết được xác định thì chương trình docking có thể vận hành. Ngoài ra, còn các liên kết khác như liên kết ion, liên kết van der Waals, liên kết bề mặt... Chương trình chuyển cấu trúc phân tử ligand xung quanh điểm liên kết và cố gắng tìm ra dạng phức hợp gắn kết có mức năng lượng bền nhất. Trong quá trình docking, các nhóm liên kết của ligand và điểm gắn kết sẽ liên kết với nhau trong khoảng cách của vùng giới hạn được định ra lúc ban đầu. Cả ligand và mục tiêu tác động đều giữ nguyên cấu dạng ban đầu trong quá trình này nên đây là quá trình gắn cứng. Một khi ligand gắn cứng thành công trong quá trình docking, quá trình tối ưu hoá khả năng gắn kết sẽ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

được diễn ra. Quá trình này giống như là quá trình tối thiểu hoá năng lượng nhưng sẽ thực hiện trên dạng phức hợp mục tiêu và ligand. Các dạng cấu dạng khác của ligand có thể docking như cách trên và năng lượng liên kết sẽ xác định cấu dạng nào sẽ gắn kết tốt nhất.

1.8.2. Docking tự động

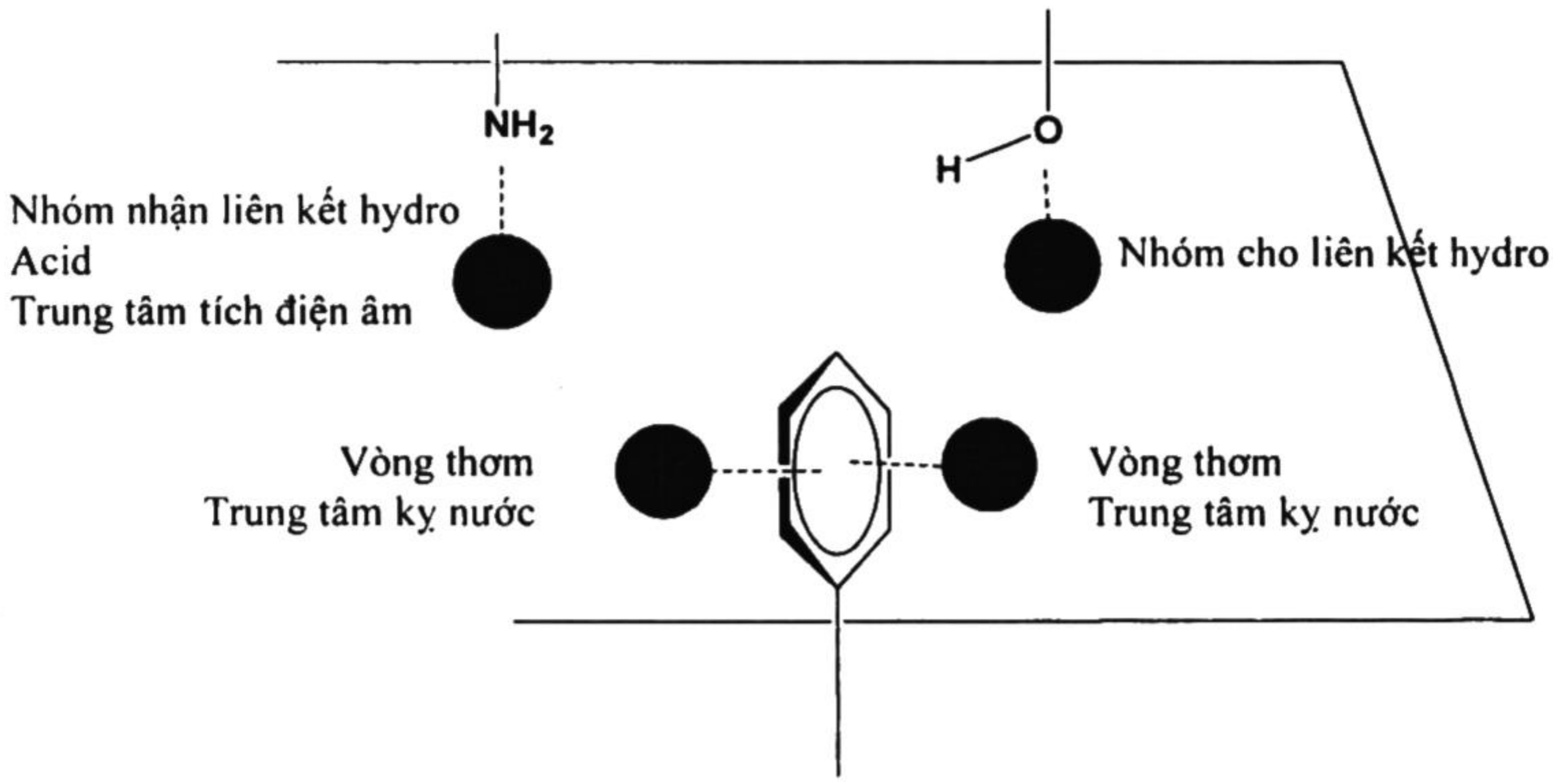
Quá trình docking tự động có thể thực hiện bởi các chương trình như ChemX, FlexX, Dock, Gold... và các chương trình này sẽ tự quyết định cách thức dock của ligand.

Đầu tiên, cấu trúc tinh thể tia X của protein được xác định (tìm kiếm trên protein data bank) và nạp vào máy tính. Các acid amin trong túi liên kết (binding pocket) sẽ được giữ lại biểu hiện trên màn hình, còn các phần còn lại sẽ được che giấu đi (cấu trúc phần giấu đi vẫn còn nhưng được cất đi không cho biểu hiện trên màn hình để cho việc phân tích và quan sát dễ dàng hơn). Quá trình này sẽ cho biết acid amin nào sẽ tạo liên kết với ligand và nếu như thông tin chưa có thì quá trình phân tích nhằm tìm ra các trung tâm có khả năng liên kết quan trọng sẽ được thực hiện [nghĩa là các trung tâm cho liên kết hydro (hydro bond donor), các trung tâm nhận liên kết hydro (hydro bond acceptor), acid, base, các trung tâm tích điện, hệ thống vòng thơm]. Khi tất cả các trung tâm được xác định, vị trí được xác định trên điểm tác động nơi mà nhóm liên kết trên ligand sẽ định vị cho nối liên kết (giữa ligand và mục tiêu tác động).

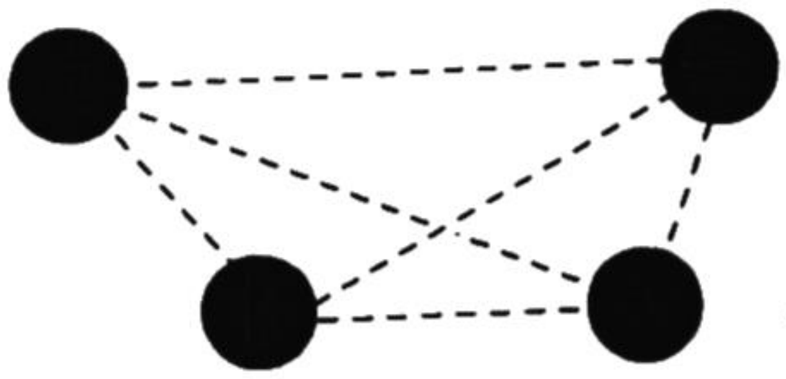
Trong quá trình này, các vòng thơm sẽ tương tác trên bề mặt với nhau. Các trung tâm nhận và cho liên kết hydro trên ligand nằm dọc theo đường thẳng của liên kết carbon và dị tố (N, O). Khi các trung tâm trên ligand được xác định, toàn bộ các góc tam giác của 'pharmacophore' sẽ được xác định. 'Pharmacophore' được hiểu như là các vị trí đại diện cho nguyên tử hay nhóm nguyên tử có khả năng tạo liên kết với mục tiêu tại điểm gắn kết. 'Pharmacophore' có thể là nhóm các nguyên tử sắp xếp trong không gian hoặc là nhóm chức được cho là mang lại các hoạt tính sinh học. Tuy nhiên, pharmacophore không đại diện cho một nhóm chức hoá học, một nhóm nguyên tử hay một nguyên tử cụ thể nào. Pharmacophore được thể hiện bằng nhóm cho và nhận liên kết hydro, nhóm tích điện, nhóm kỵ nước, các vòng và trung tâm thơm... Trong quá trình nhận diện pharmacophore trong docking, rất nhiều các tam giác 'pharmacophore' có thể tạo ra do đó cần nên đơn giản bớt các 'pharmacophore' như các 'pharmacophore' nằm ở các rìa của điểm liên kết (binding site). Một điều cần lưu ý là các trung tâm liên kết được đánh giá quan trọng cần phải được đưa vào trong các tam giác 'pharmacophore'.

Các ligand có cấu trúc khác nhau nhưng vẫn có khả năng 'dock' vào cùng điểm gắn kết trên mục tiêu tác động. Chương trình sẽ tìm kiếm các pharmacophore trong cấu trúc ligand đáp ứng với hệ pharmacophore trong điểm gắn kết. Một khi cấu trúc được tìm thấy, tam giác pharmacophore sẽ chồng lên nhau. Khi quá trình docking kết thúc, các cấu dạng có thể gắn kết với mục tiêu tác động tại điểm gắn kết được phân tích.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 2.12. Các trung tâm liên kết và vị trí của các nhóm liên kết trên ligand

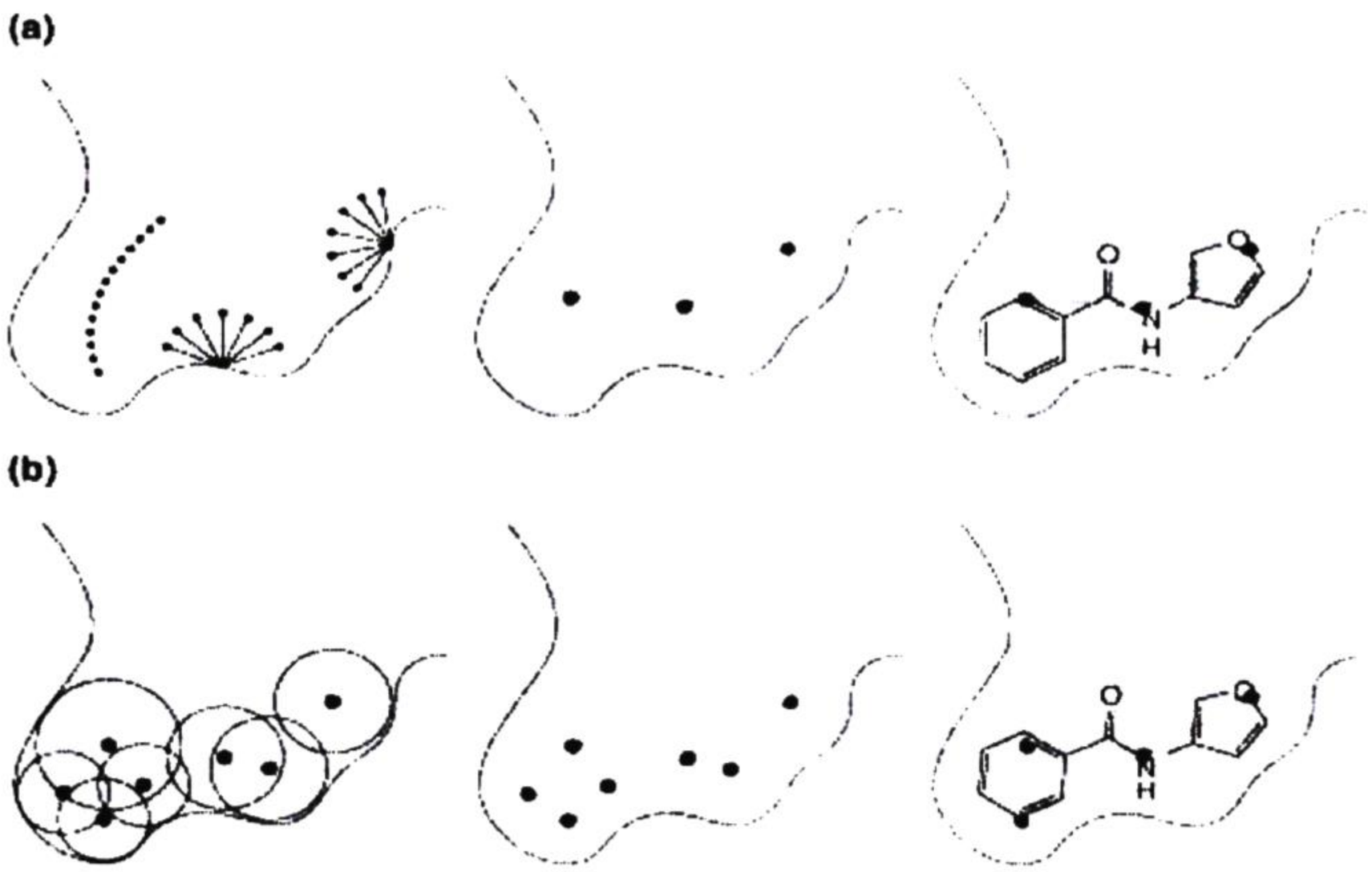


Hình 2.13. Các tam giác pharmacophore trên ligand từ hình 2.12

Quá trình phân tích docking có thể tự động bằng cách sắp xếp các cấu dạng của các chất để phân biệt và xác định khả năng gắn kết với cấu trúc mục tiêu. Trong quá trình phân tích, khi cấu dạng của một chất được chương trình docking phát hiện là có khả năng liên kết với mục tiêu thì tất cả các cấu dạng của cấu trúc này sẽ được xác định. Đồng thời, các cấu dạng liên kết kém với mục tiêu tác động cũng được loại bỏ nhờ vào quá trình sàng lọc.

Một cách khác để xác định các trung tâm liên kết trên điểm tác động là đặt một hệ thống đường kẻ ô năng lượng vào điểm liên kết. Sau đó, các nguyên tử thăm dò sẽ được đặt tại các điểm của hệ thống đường kẻ ô nhằm tính toán năng lượng liên kết giữa các nguyên tử thăm dò và mục tiêu tác động. Các điểm có mức năng lượng liên kết cao nhất sẽ được giữ lại như là các trung tâm liên kết. Các dạng trung tâm như liên kết hydro, hydrophobic được xác định tùy thuộc vào các nguyên tử đầu dò sử dụng. Khi docking, cách cho điểm cộng sẽ được xác nhận khi trên ligand có các trung tâm phù hợp với các trung tâm tương ứng trong điểm liên kết. Cấu dạng sẽ được di chuyển xung quanh điểm liên kết cho đến khi số điểm gắn kết cực đại và xác định đó là cấu dạng cho liên kết tốt nhất. Một gắn kết tốt có thể xác định được bằng các tính toán tương thích về hình dáng (shape fit – xác định mức độ gắn kết của ligand với bề mặt liên kết của điểm tác động), tương thích về hoá học (chemical fit – xác định các liên kết hydro, các cực, tích tĩnh điện, kỵ nước là tốt hay xấu). Một tương tác tốt sẽ có điểm dương và ngược lại.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 2.14. Sơ đồ minh hoạ cho quá trình docking tự động bằng (a) chương trình FlexX và (b) chương trình DOCK. FlexX tìm ra các tam giác pharmacophore thích hợp với điểm liên kết trên receptor đối với ligand thích hợp. Chương trình DOCK thì điểm liên kết sẽ được làm đầy bởi các khối cầu và trung tâm của các khối cầu này sẽ tương ứng với các nguyên tử nhằm xác định phức hợp ligand–receptor hợp lý. Bề mặt của túi liên kết vẽ bằng đường liền, nét chấm đứt thể hiện cho các liên kết liphophilic, và các rẽ quạt thể hiện cho các liên kết hydro.

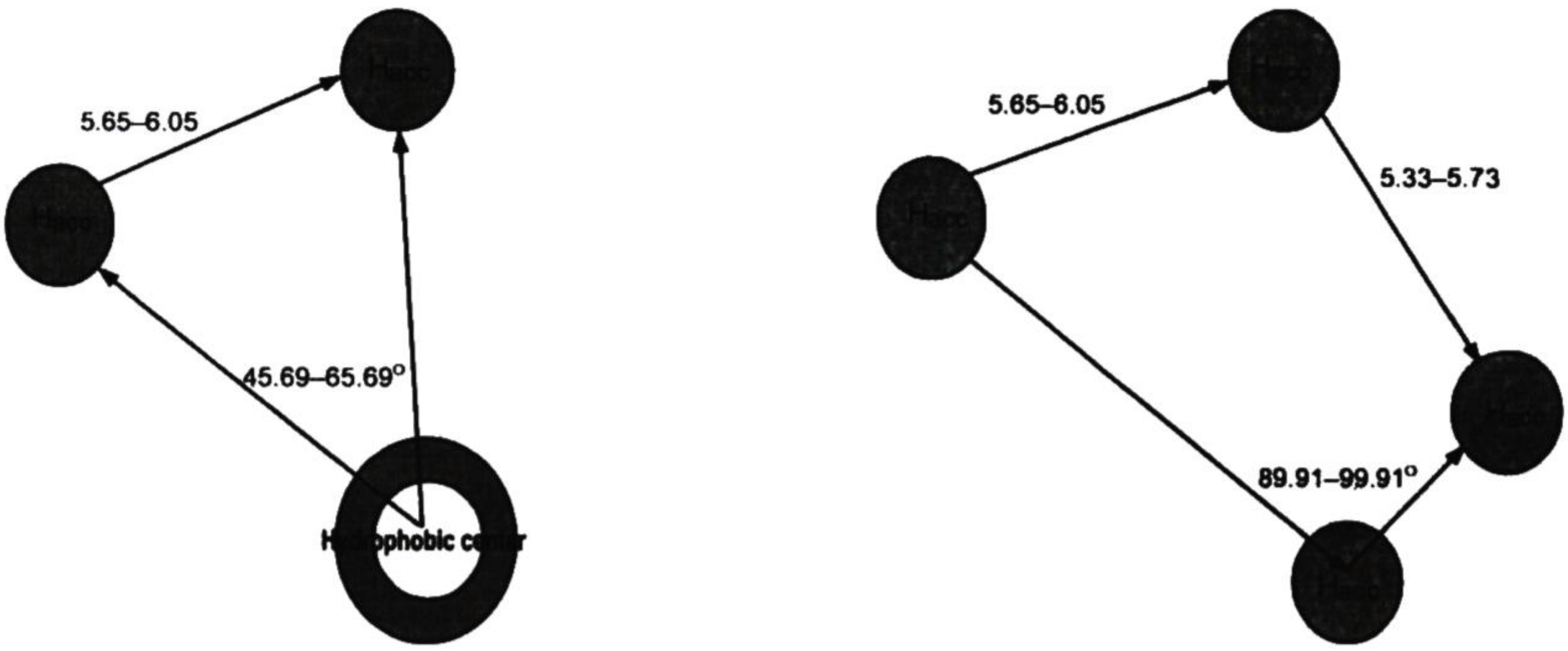
Mô hình hệ thống đường kẻ ô năng lượng có thể dùng để tính toán năng lượng liên kết giữa ligand và mục tiêu tác động. Quá trình tính toán có thể xác định năng lượng liên kết của mục tiêu tác động với các nguyên tử khác nhau tại các điểm trên đường kẻ ô. Biểu đồ 3D của các năng lượng liên kết này sẽ được giữ lại và khi một ligand docking vào receptor thì các nguyên tố gần nhất của mỗi điểm trên đường kẻ ô được xác định và năng lượng liên kết được đọc trực tiếp trên bảng này và sau đó được cộng lại để đưa ra điểm số cho quá trình gắn kết.

1.9. Sàng lọc tự động trên cơ sở dữ liệu các cấu trúc hoá học

Quá trình docking tự động có thể áp dụng trong sàng lọc trên cơ sở dữ liệu các cấu trúc 3D để phát hiện ra các chất có khả năng liên kết với điểm tác động của các mục tiêu tác động (protein, thụ thể, enzym, ADN...). Phần mềm này hữu ích cho các nhà nghiên cứu, các công ty trong việc sàng lọc trên các ngân hàng dữ liệu (tự có hoặc thương mại) nhằm tìm ra chất khởi nguồn cho các nghiên cứu tiếp theo.

Quá trình sàng lọc cũng có thể thực hiện bằng cách tìm kiếm các cấu trúc tương ứng với mô hình pharmacophore xác định trước. Quá trình được thực hiện nhanh chóng nhờ các 'lọc nhanh' loại bỏ các cấu trúc không chứa các trung tâm cần thiết. Người thiết kế có thể xác định được mức độ dung sai trong việc tìm kiếm các 'pharmacophore' (có nghĩa là gần tương ứng với mô hình pharmacophore định ra lúc đầu).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 2.15. Mô hình pharmacophore thiết lập cho quá trình sàng lọc tự động

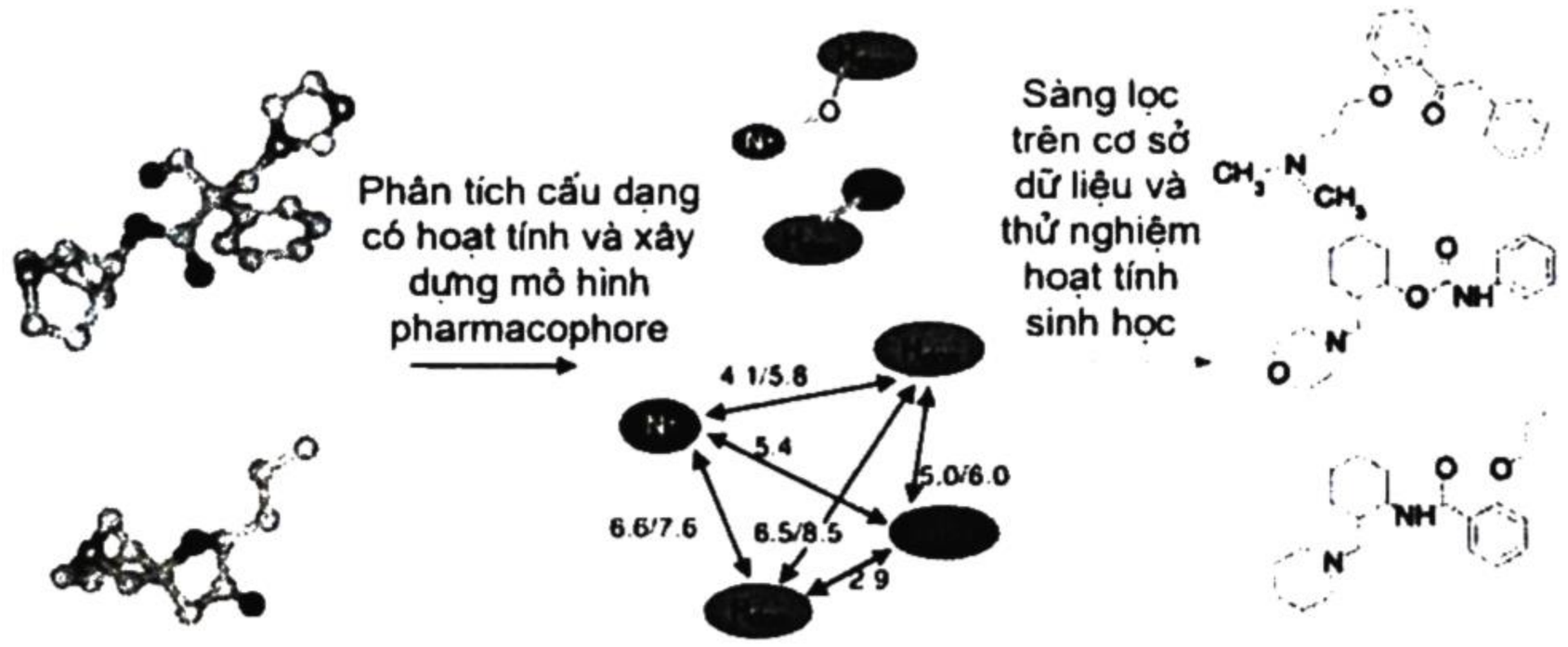
Nhằm tìm kiếm các chất khởi nguồn hoặc sàng lọc ra các chất có khả năng dùng làm thuốc, các quy luật lọc được xác định. Luật 5 Lipinski (1997) thường được áp dụng trong sàng lọc trên máy tính. Theo tiêu chuẩn Lipinski thì các chất có sự hấp thu kém hoặc thấm kém là các chất có nhiều hơn 5 nhóm cho liên kết hydro (H–bond donor, các nhóm OH, NH...), nhiều hơn 10 nhóm nhận liên kết hydro (H–bond acceptor, số lượng các nguyên tử O, N...), khối lượng phân tử lớn hơn 500, và logP lớn hơn 5. Một số trường hợp đặc biệt như kháng sinh, chất sát khuẩn, chất diệt nấm, vitamin và glycosid tim... ngoại lệ với luật 5 Lipinski. Hiện nay có nhiều công trình nghiên cứu nhằm xác định các cấu trúc có thể sử dụng làm thuốc (drug–like) với nhiều ưu điểm trong hấp thu, chuyển hoá, thải trừ và loại trừ ngay từ đầu các chất không đáp ứng được tiêu chuẩn dùng làm thuốc (nondrug–like) khỏi các chương trình phát triển thuốc mới (xem bảng 2.1).

Bảng 2.1. Các nhóm chức mô tả các chất không dùng làm thuốc (nguồn: *J. Med. Chem.* 2001, 44, 2432–2437)

Aldehyd	– halogenat	– chưa bão hòa (>2)	Amid (>2)
Aryl–Br	Aryl–Cl (>3)	Aryl–F (>3)	Aryl–I
Azid	Dẫn chất azo	benzylhalogenid	boron
Carbamat (>3)	Carbamoyl clorid	Carbonat	este của acidcarboxyl ic (>2
Carboxyl acid anhydrid	Acid carboxyl halogenid	Acid carboxyl (>2)	Crown ether
Muối diazonium	Disulfid	Acid Dithio ester	Dithio carbamat
Nối đôi (>1)	Enolat (>1)	Epoxid	Hydrazin (>1)
Imin (>1)	Iso(thio)cyanat	Isothioure	Ceton (>2)
Nitro (>2)	Oxim	Liên kết P=S	Hydroxyl thơm (>2)
Phosphin	Phosphoric acid este	Phosphorus (>1)	Alcol bậc 1 (>2)
Amin bậc 1 (>1)	Amin thơm bậc 1 (>1)	Alcol bậc 2 (>2)	Amin bậc 2 (>2)
Amin thơm bậc 2 (>2)	Silicon	Liên kết S–N	Sulfon (>1)
este của acid sulfonic (>1)	Sulfonic acid (>1)	Sulfonamid (>2)	Sulfonyl halogenid
Lưu huỳnh (>3)	Sulfuric acid ester	Amin bậc 3 (>2)	Thioeste (>1)
Thioure (>1)	Trifluromethyl (>2)	1,1,1–Tricloroethyl–2,2–diamino	

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Có nhiều phần mềm được phát triển để sử dụng trong sàng lọc. Thí dụ như phần mềm Unity trên nền sybyl của Tripos hiện nay được sử dụng để sàng lọc trên các dữ liệu cấu trúc 2D, 3D các cấu trúc có các pharmacophore phù hợp với mô hình pharmacophore định dạng.



Hình 2.16. Nghiên cứu sàng lọc trên máy tính chất đối kháng thụ Muscarinic M3–receptor thực hiện bởi Marriott. Từ các chất đã cho tác động trên đối sáng M3–receptor, mô hình pharmacophore được thiết lập. 3 chất cho kết quả từ sàng lọc trên ngân hàng dữ liệu. (Nguồn: *J. Med. Chem.* 1999, 42, 3210–3216).

2. THIẾT KẾ THUỐC HỢP LÝ

Lựa chọn các phương pháp để thiết kế thuốc với sự hỗ trợ của máy tính (CADD) tùy thuộc vào thông tin hiện có của cấu trúc mục tiêu tác động (enzym, thụ thể, ADN... có hay không có cấu trúc tinh thể, có gắn kết với cấu tử hay không) cũng như cấu trúc, cấu dạng của các thuốc, các chất gắn kết với mục tiêu đó (trong thiết kế thuốc được gọi là ligand). Thiết kế "trực tiếp" và "gián tiếp" là hai phương pháp 'modeling' chủ yếu dùng trong quá trình thiết kế thuốc. Phương pháp thiết kế gián tiếp dựa trên sự phân tích so sánh cấu trúc của các chất, các ligand có hoạt tính và không có hoạt tính. Trong thiết kế trực tiếp thì nghiên cứu trực tiếp trên cấu trúc 3D của mục tiêu tác động.

Bảng 2.2. Bốn trường hợp cơ bản trong thiết kế thuốc hợp lý

Mục tiêu tác động / Ligand	Cấu trúc 3D: xác định (Tạo chất khởi nguồn)	Cấu trúc 3D: chưa xác định (Tối ưu hoá chất khởi nguồn)
Cấu trúc: xác định	Thiết kế thuốc dựa vào cấu trúc mục tiêu (NMR, Docking, tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu, mô hình pharmacophore...)	Thiết kế thuốc dựa vào ligand hay thiết kế thuốc dựa vào nhóm mang hoạt tính sinh học (Tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu, QSAR, mô hình pharmacophore...)
Cấu trúc: chưa xác định	Thiết kế thuốc dựa vào giả thuyết (Thiết kế '*de novo*', Docking...)	Tạo cấu trúc 3D, Hoá tin học (Tìm kiếm các chất giống nhau, sàng lọc hợp lý, HTS)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.1. Thiết kế thuốc trong quá trình tạo ra chất khởi nguồn

2.1.1. Trường hợp cấu trúc mục tiêu chưa xác định

Trong thời gian đầu của quá trình khám phá thuốc, các nhà khoa học không có hoặc có rất ít thông tin về mối quan hệ giữa cấu trúc và tác dụng (SAR). Ở khởi điểm này, các phương pháp thử nghiệm và sàng lọc phải thực hiện nhanh chóng dưới nhóm nghiên cứu HTS (High–Throughput Screening – Sàng lọc đầu vào cao). Các nhà hoá dược học phải nhanh chóng tiếp tục tổng hợp các chất dựa trên chất khởi nguồn sàng lọc được hoặc theo các nguồn khác theo thông tin đã có. Dẫn chất được sàng lọc có thể là các chất hoá học thương mại (ngân hàng các hoá chất), các hợp chất tự nhiên, chất tổng hợp của nhóm nghiên cứu. Các nhà hoá dược học phải lựa chọn dẫn chất để sàng lọc bằng HTS. Thay vì sàng lọc ngẫu nhiên toàn bộ các chất, nhà hoá dược có thể lựa chọn tập hợp các chất đại diện cho sự đa dạng của các tính chất lý hoá để đưa vào sàng lọc nhằm tìm ra chất khởi nguồn. Mục tiêu của quá trình phân tích này là lựa chọn và thử nghiệm một số ít các chất để thu được thật nhiều thông tin về tập hợp các chất thử nghiệm. Bất kỳ trường hợp nào, sự giảm số lượng các chất thử nghiệm, ngoại trừ sự giảm số lượng các chất thừa trong tập hợp, đều ảnh hưởng quan trọng đến hiệu quả của quá trình nghiên cứu và chi phí liên quan. Hiện nay, thiết kế thí nghiệm hợp lý hữu ích trong việc tối đa hoá tính đa dạng của cấu trúc trong tập hợp được sàng lọc để tìm nhiều chất khởi nguồn. Phương pháp tập hợp có trình tự (hierarchical clustering) và sự khác biệt tối đa được so sánh với phương pháp ngẫu nhiên để nghiên cứu hiệu quả của sự đa dạng cấu trúc trong dữ liệu 3D. Sự sàng lọc được thực hiện bằng cách sử dụng dấu vân tay 2D với các mô tả phân tử có giá trị và so sánh giữa phương pháp có sự lựa chọn hợp lý với phương pháp ngẫu nhiên.

Khi cấu trúc chất khởi nguồn được tìm ra, các phương pháp nghiên cứu tiếp theo tập trung vào việc tìm kiếm các chất có cấu trúc tương tự (2D, 3D) với chất khởi nguồn hoặc là tìm kiếm tiếp theo. Trong tìm kiếm tiếp theo, các cấu trúc chọn lựa từ dữ liệu có chứa các nhóm đại diện cho cấu trúc chất khởi nguồn ban đầu. Các cấu trúc này có thể mang đi thử nghiệm các hoạt tính sinh học.

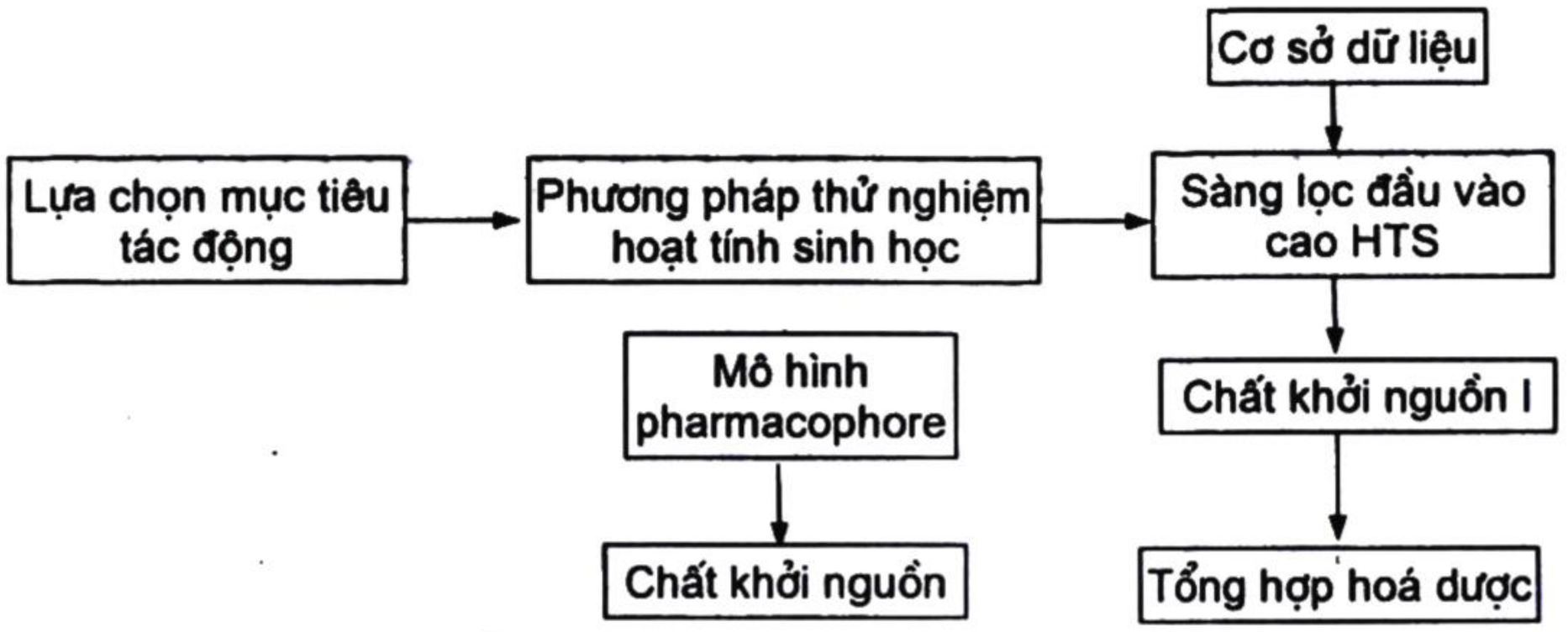
Khi cấu trúc chất khởi nguồn và các chất tương ứng tìm ra, bước tiếp theo là nghiên cứu tính chất không gian và điện tử của chất khởi nguồn. Chất khởi nguồn ban đầu phải được lựa chọn từ nhóm các chất có sự khác nhau nhiều về cấu trúc hoá học và tương tác với cùng một mục tiêu tác động với cùng điểm gắn kết. Bằng cách so sánh tính chất không gian và điện tử của chất khởi nguồn, các nhóm chức được cho là quyết định hoạt tính sinh học (pharmacophore) sẽ được xác định. Mô hình 'pharmacophore' thông thường gồm 3–5 nhóm 'pharmacophore' và khoảng cách giữa chúng (cũng như là các góc và các kích thước không gian khác) được xác định.

Trong quá trình xác định các 'pharmacophore', có hai bước được thực hiện kế tiếp nhau. Đầu tiên là bước phân tích các cấu dạng. Thực vậy, hoạt tính sinh học của

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

một thuốc được cho là phụ thuộc vào một cấu dạng duy nhất trong các cấu dạng có mức năng lượng tối thiểu. Chỉ cấu dạng được cho là có hoạt tính sinh học sẽ liên kết với mục tiêu tác động tại điểm gắn kết. Việc tìm ra các cấu dạng có hoạt tính sinh học trong các nhóm chất là nhiệm vụ chính của dược tin học (pharmcoinformatics). Một điểm cần chú ý là cấu dạng mang hoạt tính sinh học không cần thiết phải xác định với mức năng lượng thấp nhất nhưng nhất thiết không phải là cấu dạng có mức nàng lượng cao. Có nhiều thành công khi sử dụng phương pháp này để xác định các cấu dạng mang hoạt tính sinh học. Trong bước thứ 2, các cấu dạng được tính toán các tính chất điện tử và không gian. Mục tiêu tác động (thụ thể, enzym, DNA...) sẽ nhận ra các phân tử có chứa các tính chất cần thiết cho khả năng gắn kết chuyên biệt và gắn kết chặt hay không. Quá trình nhận ra này diễn ra bằng các khoảng cách vừa đủ lớn và trình tự thành lập của phức hợp liên kết cuối cùng. Tại các khoảng cách vừa đủ lớn, trường tĩnh điện của cấu trúc 3D xung quanh mỗi phân tử đóng vai trò chủ yếu trong quá trình nhận dạng trong khi tại các khoảng cách gần hơn giữa các bề mặt liên kết thì các tính chất khác của phân tử như khả năng tạo liên kết hydro hoặc khả năng kỵ nước sẽ đóng vai trò quan trọng. Để thực hiện quá trình phân tích này, các khả năng liên kết của phân tử được sử dụng bao gồm *(i)* khả năng tích tĩnh điện phân tử (Molecular Electrostatic Potential – MEP), *(ii)* khả năng thân dầu phân tử (Molecular Lipophilic Potential – MLP) hoặc khả năng liên kết kỵ nước (Hydrophobic Interaction Potential – HINT), *(iii)* khả năng các trường tương tác phân tử (Molecular Interaction Fields Potential – MIP – các trường này mô tả sự thay đổi của năng lượng liên kết giữa phân tử và các môi trường hoá học khác nhau như nước, CH, nitơ; GRID là một trong các chương trình thường được sử dụng để sàng lọc các trường này).

Dựa trên sự mô tả 3D các tính chất điện tử không gian của cấu trúc quan tâm, mô hình 'pharmacophore' sẽ được xác định. Các mô tả 'pharmacophore' này cần thiết cho việc xác định các chất có hoạt tính, không hoạt tính và các chất tương tự nhưng có hoạt tính thấp. Hiện nay các chương trình máy tính tự động thực hiện quá trình xác định các 'pharmacophore' đã và đang được phát triển.



Hình 2.17. Thiết kế thuốc trong trường hợp chưa xác định được cấu trúc mục tiêu tác động

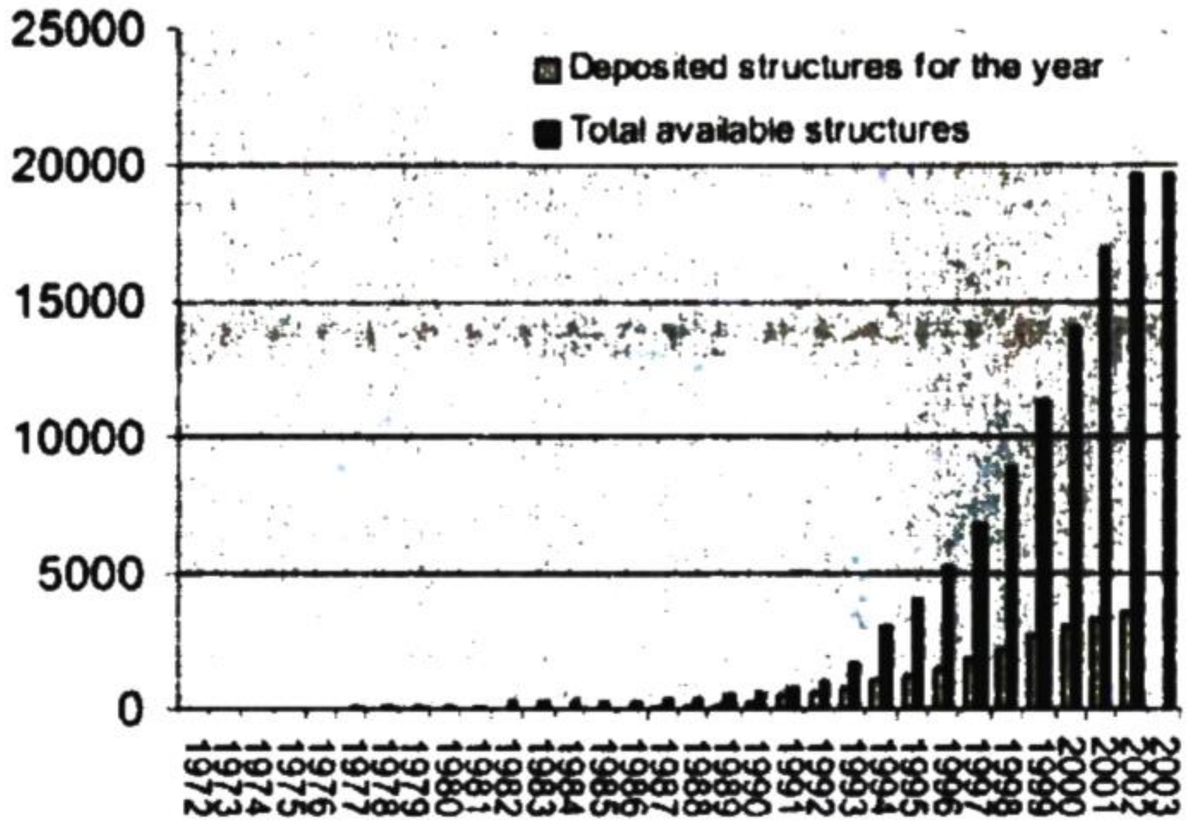
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Khi các nhóm 'pharmacophore' hoặc một phần được xác định thì bước tiếp theo là tìm kiếm các chất có chứa các nhóm 'pharmacophore' này bằng các phương pháp tìm kiếm trên ngân hàng dữ liệu 3D. Điều kiện tiên quyết cho hiệu quả của việc tìm kiếm này là số lượng lớn các dữ liệu của những cấu trúc 3D và phần mềm thích hợp để thực hiện quá trình tìm kiếm. Cơ sở dữ liệu 3D của các chất thường sử dụng là cơ sở dữ liệu cấu trúc Cambrigde. Cơ sở dữ liệu này chứa cấu trúc nhiễu xạ tia X và nhiễu xạ neutron của hơn 230.000 chất bao gồm các chất có cấu trúc nhỏ và polyme. Ngoài ra còn có rất nhiều cơ sở, ngân hàng dữ liệu cấu trúc 3D khác. Các cơ sở dữ liệu cấu trúc 3D thương mại thường thích hợp cho việc sử dụng các chương trình tìm kiếm 3D với khả năng cung cấp các chất từ 1mg đến 1g các chất trong dữ liệu.

Ngoài ra, nhà nghiên cứu có thể tạo ra cơ sở dữ liệu các cấu trúc 3D bằng cách chuyển dạng từ cấu trúc 2D sang cấu trúc 3D. Có nhiều phần mềm ứng dụng có thể sử dụng cho việc chuyển từ cấu trúc 2D sang 3D như CONCORD (sử dụng để chuyển dạng hơn 400.000 chất có cấu trúc 2D của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ). Ngân hàng cơ sở dữ liệu này ngày càng có thêm nhiều chất và được áp dụng thành công trong nhiều công trình nghiên cứu. Cơ sở dữ liệu này trong thiết kế thuốc có thể tìm được tại địa chỉ www.ccc.unierlangen.de/services/nci.html.

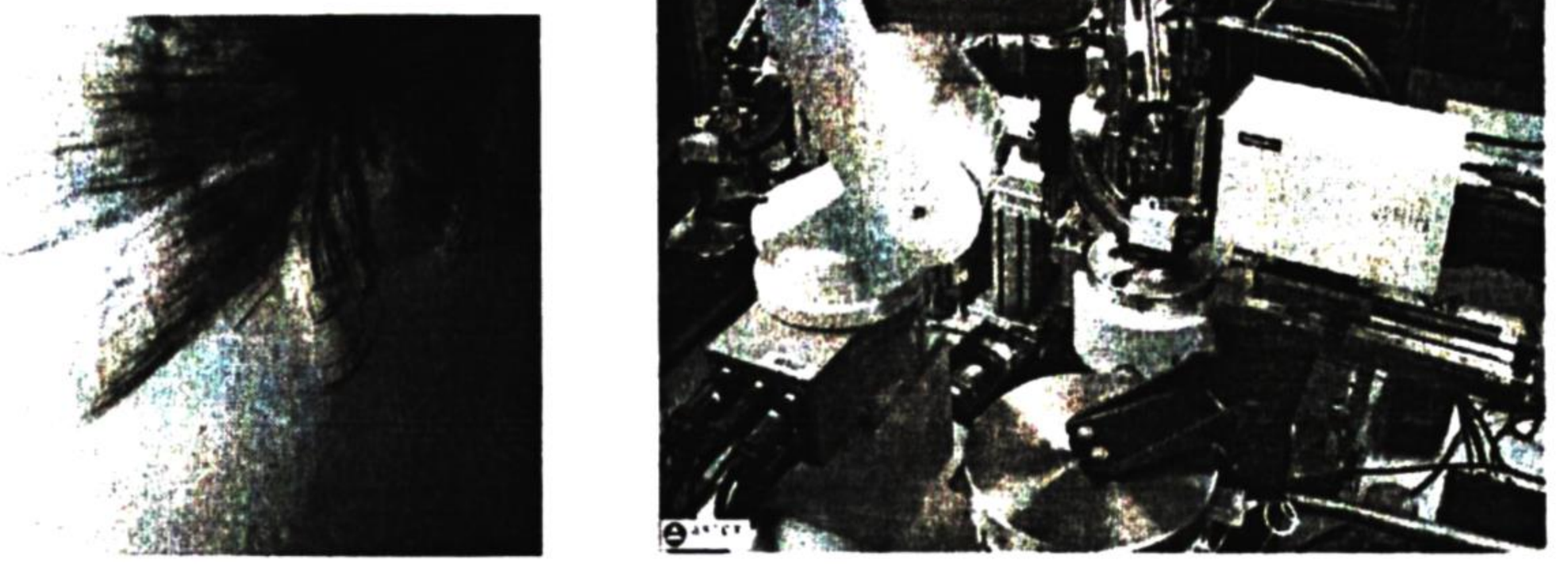
2.1.2. Trường hợp cấu trúc mục tiêu tác động được xác định

Sự phát triển của sinh học phân tử có tác động và ảnh hưởng mạnh đến quá trình khám phá thuốc. Khả năng tạo ra một lượng lớn protein tinh khiết giúp xác định được cấu trúc của nhiều các mục tiêu tác động bằng cách chụp cấu trúc tinh thể bằng tia X hoặc cộng hưởng từ hạt nhân NMR. Trong đa số trường hợp, kết tinh tinh thể protein không thể xác định cấu trúc protein ở mức độ phân giải nguyên tử do đó một số các nguyên tử có thể không xác định đúng vị trí chính xác trong không gian. Các sai số trung bình của vị trí các nguyên tử phụ thuộc vào chất lượng các nhiễu xạ trên cấu trúc tinh thể protein. Thông thường mức độ sai lệch giữa vị trí của các nguyên tố là khoảng 1/6 độ phân giải của cấu trúc. Hiện nay có thể xác định đến độ phân giải 1.2 Å nhưng đa số protein ở mức độ phân giải 1.5 – 3.0 Å. Cấu trúc các protein có thể tìm thấy và tải xuống sử dụng tại ngân hàng dữ liệu protein (Protein Data Bank).



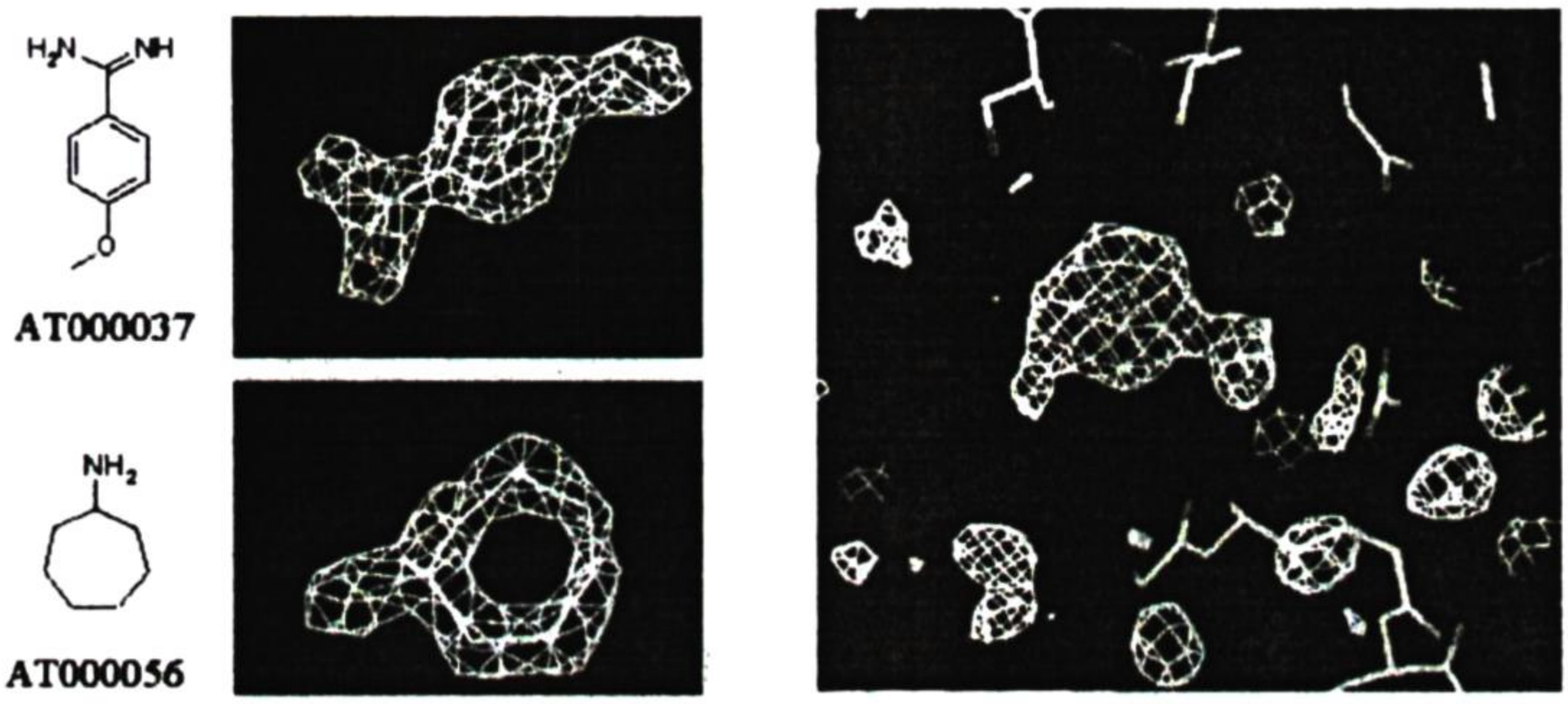
Hình 2.18. Sự phát triển của ngân hàng dữ liệu protein (nguồn: Protein data bank)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

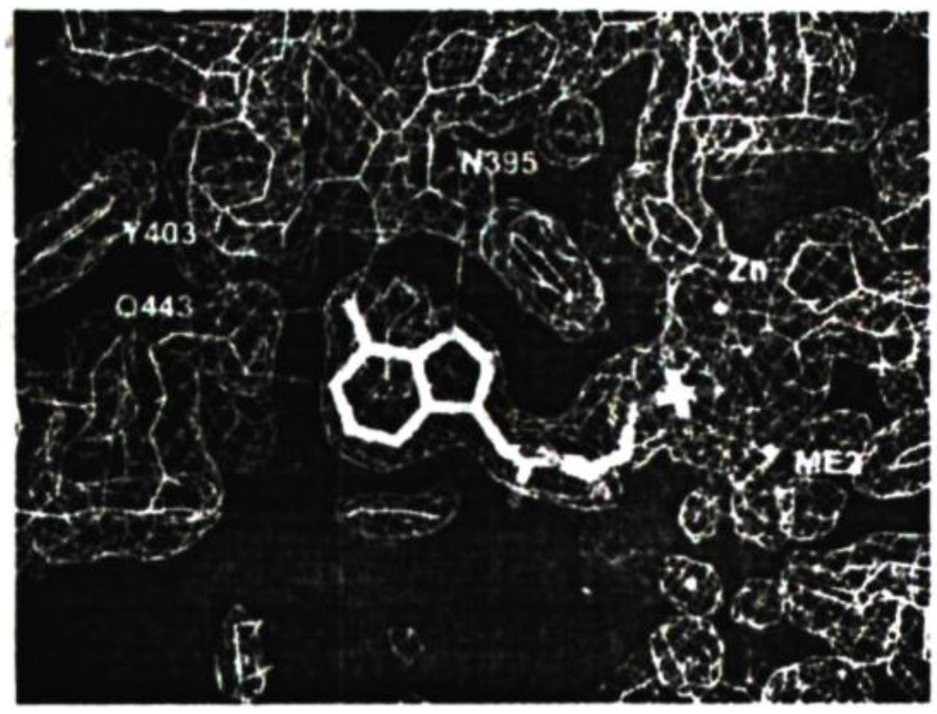


(A) (B)

Hình 2.19. (A) Tinh thể của phức hợp chymotrypsin– guamerin (Nguồn: *Biochimica et Biophysica Acta* 1699 (2004) 285– 287); (B) Thiết bị chụp tia X các tinh thể protein (nguồn: Protein Crystallography in Drug Discovery, 2004 Wiley)



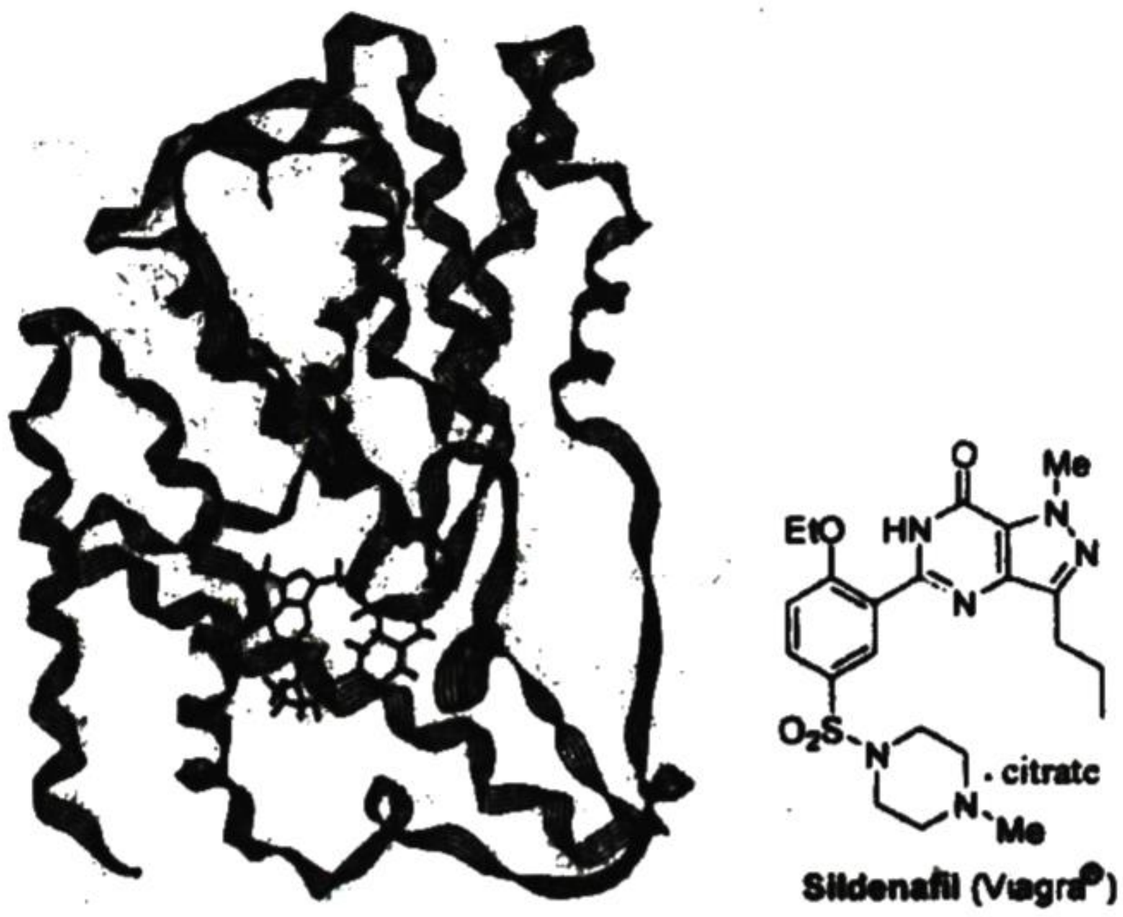
Hình 2.20. Phân tích tự động mật độ điện tử của các kết tinh nhiễu xạ tia X (nguồn: Protein Crystallography in Drug Discovery, 2004 Wiley)



Hình 2.21. Mật độ điện tử xác định bằng nhiễu xạ tia X của cấu trúc tinh thể phức hợp Phosphodiesterase 4B và c–AMP (AMP vòng). Cấu trúc c–AMP ở thể hiện dạng stick, liên kết hydro thể hiện bằng các nét đứt. (Nguồn: *J. Mol. Biol.* 2004, 337, 355)

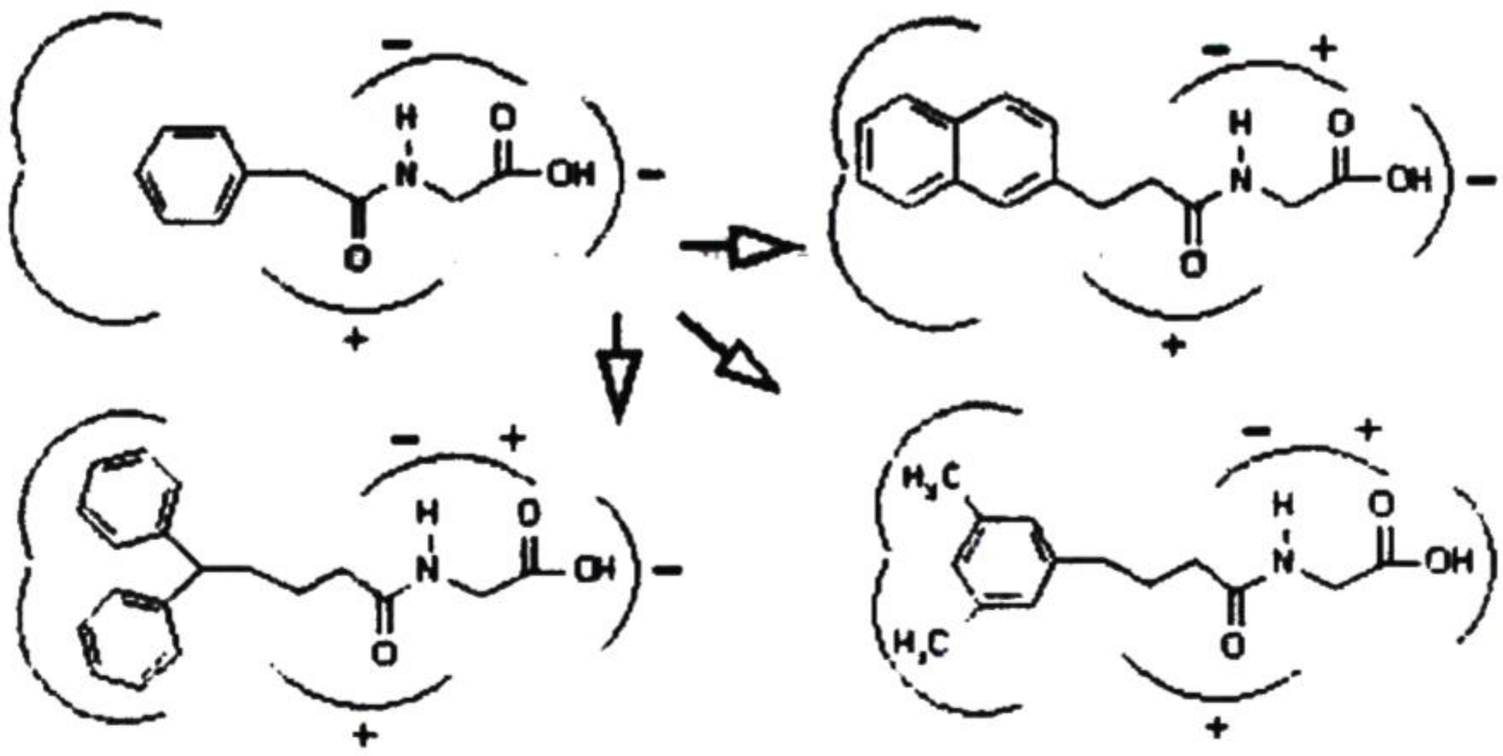
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cấu trúc dựa vào kỹ thuật mô tả tính tương đồng (homology) của protein có thể sử dụng trong trường hợp chưa có cấu trúc 3D của protein mục tiêu. Kỹ thuật 'mô tả tính tương đồng' để tạo ra các cấu trúc protein 'homology' là dựa trên cấu trúc 3D của các protein đã có và so sánh trình tự sắp xếp các acid amin của protein cần tạo cấu trúc mô phỏng tính tương đồng 'homology'. Hiện nay có nhiều phần mềm có khả năng tạo ra các cấu trúc 'homology'. Cấu trúc 'homology' càng chính xác khi có trình tự các acid amin càng giống cấu trúc protein đã được xác định.



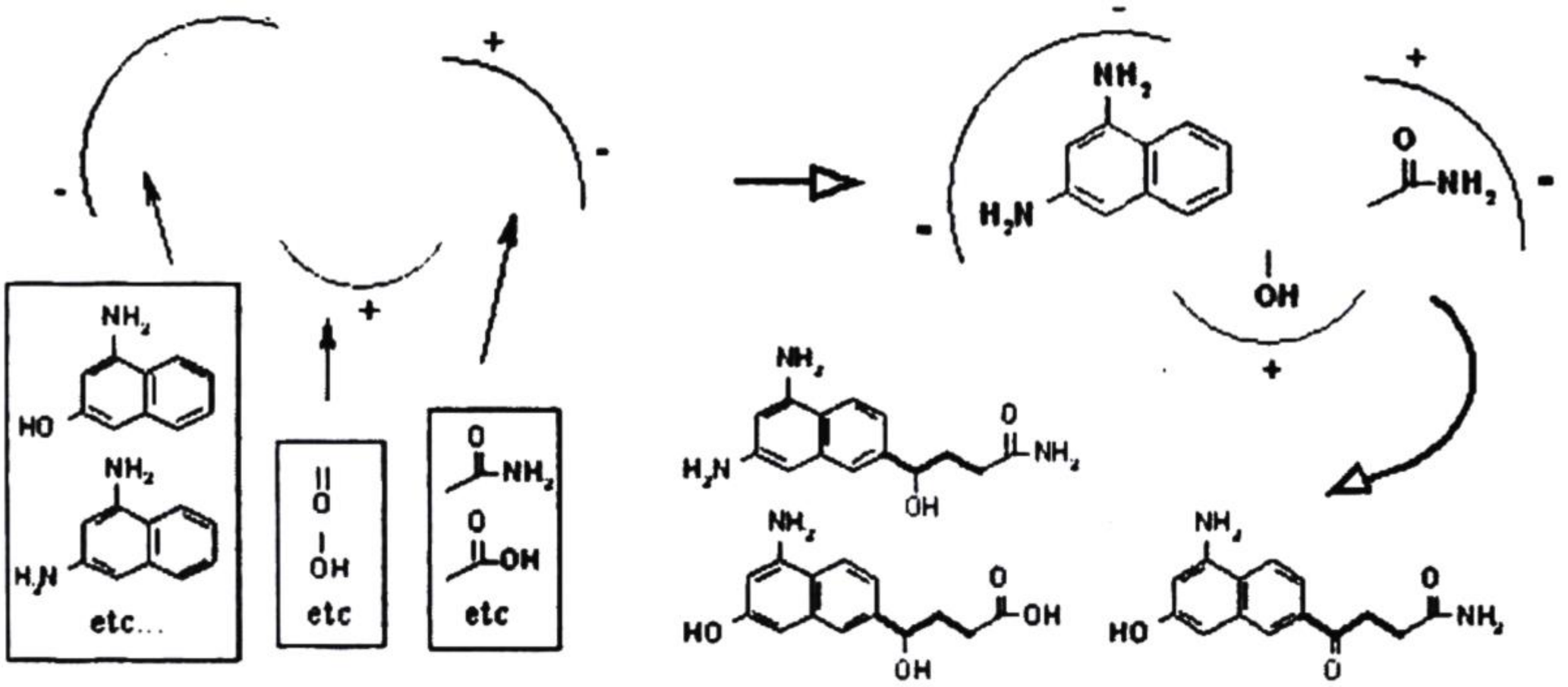
Hình 2.22. Cấu trúc tinh thể Phosphodiesterase 4 (PDE 4) (nhạt) và cấu trúc dựa vào kỹ thuật mô phỏng tính tương đồng 'homology' của PDE 5 (đậm) dựa trên cấu trúc PDE 4. Cấu trúc dạng stick là sildenafil. (Nguồn: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 2009–2103)

Khi có cấu trúc protein với độ phân giải cao, cấu trúc hợp chất có khả năng gắn kết với protein này có thể thiết kế và cách thiết kế ra cấu trúc ligand như vậy gọi là thiết kế 'de novo'. Quá trình này là quá trình tạo nên một phức hợp giữa ligand và protein. Đó là một phức hợp ở trạng thái cân bằng. Ligand liên kết với protein phụ thuộc vào nhiều yếu tố như thay đổi do sự tương tác giữa các nguyên tử trong ligand, môi trường (nước, dịch tế bào) và protein đích cũng như sự thay đổi trong cấu dạng của ligand cũng như mục tiêu tác động. Hiện nay có nhiều phương pháp hướng đến việc thiết kế tự động các ligand cho các protein đích như phương pháp xây dựng 'builder', phương pháp lắp ghép 'hybrid'...



Hình 2.23. Mô tả phương pháp xây dựng 'builder' trong thiết kế *'de novo'*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 2.24. Mô tả phương pháp lắp ghép 'hybrid' trong thiết kế *'de novo'*

Một cách tổng quát, quá trình thiết kế 'de novo' gồm ba phần:

(i) Xác định giới hạn: các giới hạn về không gian và cấu trúc hoá học được đề ra và cung cấp cho chương trình.

(ii) Tạo ra cấu trúc: cấu trúc phân tử sẽ được thiết kế tiếp theo, các nhà thiết kế sẽ phải tìm ra cách sắp xếp cấu trúc, vị trí tốt nhất và định hướng của phân tử trong điểm liên kết trên mục tiêu tác động; và cố gắng tìm kiếm cấu trúc đáp ứng được càng nhiều càng tốt các giới hạn đặt ra.

(iii) Đánh giá cấu trúc: ái lực liên kết (khả năng liên kết) của phức hợp ligand – mục tiêu tác động sẽ được đánh giá. Năng lượng liên kết tự do rất khó đánh giá và các phương pháp docking thường được sử dụng để đánh giá khả năng liên kết này. Các hệ 'điểm số docking chức năng' (docking scoring function) có phạm vi từ các tính toán lý thuyết với hệ thống máy tính lớn đến các hệ thống dựa trên kinh nghiệm đơn giản hơn. Điểm số docking chức năng là vấn đề hiện đang rất được tập trung quan tâm nghiên cứu.

Để thực hiện việc nghiên cứu một cách có hiệu quả, các phương pháp tính toán cần nhiều thời gian (hằng giờ hay hơn, như phương pháp nghiên cứu trạng thái năng lượng tự do hay 'docking' một chất vào mục tiêu tác động) không được sử dụng khi tiến hành tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu các cấu trúc hoá học hoặc kiểm tra một lượng lớn các phân tử dự kiến. Phương pháp hiện sử dụng thiên về tốc độ bằng cách sử dụng cách đánh giá điểm chức năng dựa trên lý thuyết và đánh giá định lượng các điểm số có giá trị trọng một thời gian thích hợp. Các chức năng thường được dùng để tạo ra các điểm số chức năng (scoring function) như năng lượng liên kết tự do ligand–protein cũng như chức năng của các nhóm kỵ nước tiếp xúc với bề mặt mục tiêu, số lượng các liên kết hydro, các bề mặt phân cực bị che chắn... LUDI là một trong các điểm đánh giá chức năng thường được sử dụng trong các phần mềm để đánh giá khả năng liên kết của các chất. Trong chương

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trình này, toàn bộ năng lượng liên kết tự do được xác định từ các tính toán của các liên kết hydro, tương tác ion, tiếp xúc không cực, entropy bất đối xứng.

2.2. Thiết kế thuốc trong quá trình tối ưu hoá chất khởi nguồn

Khi chất khởi nguồn được xác định thì bước kế tiếp sẽ là bước tối ưu hoá cấu trúc. Trong hoá dược, quá trình tối ưu hoá chất khởi nguồn quan tâm đến nhiều khía cạnh như tối ưu hoá khả năng (ái lực) liên kết lên mục tiêu đích, độc tính, sinh khả dụng đường uống, tính thấm qua tế bào, khả năng gắn kết huyết tương, tốc độ chuyển hoá. Quá trình này đòi hỏi phải tổng hợp ra hàng loạt các dãy dẫn chất của chất khởi nguồn và thử nghiệm hoạt tính sinh học. Nguyên tắc cơ bản là bất kỳ sự thay đổi nào trong cấu trúc hoá học cũng sẽ dẫn đến sự thay đổi (tăng hoặc giảm) hoạt tính sinh học. Đây là quá trình nghiên cứu liên quan giữa cấu trúc và tác dụng (gọi tắt là SAR, Structure–Activity Relationship). Quá trình này có tính lặp lại cao và thường dựa trên cơ sở phương pháp 'thử và sai'.

2.2.1. Trường hợp cấu trúc 3D của protein chưa xác định

Khi chưa có dữ liệu về cấu trúc của mục tiêu tác động thì quá trình tối ưu hoá chất khởi nguồn thực hiện bằng các nghiên cứu "mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc và tác dụng sinh học" (gọi tắt là QSAR, Quantitave Structure–Activity Relationships). QSAR xây dựng mối tương quan giữa hoạt tính sinh học của các chất với các thông số (hay tham số) và tính chất mô tả cấu trúc phân tử. Mục tiêu của nghiên cứu QSAR là tìm ra được mô hình thích hợp có khả năng dự đoán đáng tin cậy cho dẫn chất. Các phương pháp nghiên cứu QSAR thừa nhận:

(i) Tất cả dẫn chất nghiên cứu gắn kết bằng liên kết không hoá trị với cùng một mục tiêu sinh học (protein, thụ thể, enzym, ADN...)

(ii) Dẫn chất có cấu trúc tương tự nhau có cùng sự định hướng trong không gian tại các điểm gắn kết trên mục tiêu tác động.

(iii) Động lực học của hệ thống có thể bỏ qua.

Hiện nay có hai phương pháp cơ bản được sử dụng để nghiên cứu QSAR là 2D–QSAR và 3D–QSAR. Tùy thuộc vào cơ sở dữ liệu các chất nghiên cứu mà lựa chọn phương pháp thích hợp.

2D–QSAR

QSAR nghiên cứu sự liên quan giữa hoạt tính sinh học của các chất có cấu trúc tương tự nhau với các thông số có thể xác định hay đo được. Những thông số này mô tả tính chất của các chất có ảnh hưởng đến tác động sinh học. Có ba yếu tố chính ảnh hưởng đến tác dụng sinh học là *(i)* khả năng thân dầu [thông số thường dùng đại diện cho là hệ số phân bố P (partition coefficient) và hằng số thế thân dầu π (lipophilic subtituent constant)], *(ii)* hiệu ứng không gian [hằng số lập thể Taft E_s (Taft steric constant), khúc xạ phân tử mol MR (molar refractivity)], *(iii)* hiệu ứng điện tử [hằng số thế Hammett σ].

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nghiên cứu này bắt đầu vào thập niên 60 bởi nghiên cứu mở đường của Hansch–Fujita và Free–Wilson. Hansch và Fujita đề xuất biểu hiện hoạt tính sinh học như là chức năng của phân tử hoặc các mô tả.

Hoạt tính sinh học = f(các tham số mô tả cấu trúc phân tử)

Các số liệu dùng để tạo ra phương trình QSAR là tập hợp của các ma trận, các số mà mỗi hàng đại diện cho một chất và mỗi cột đại diện cho các tính chất lý hoá (được gọi là các mô tả). Trong 2D–QSAR các mô tả thường được sử dụng là các hằng số như π, σ, MR, E_s... mà có thể chuyển đổi từ một dãy chất này sang dãy chất khác. Một số lượng lớn các hằng số của dẫn chất được thu thập. Quá trình phân tích thống kê sử dụng những số liệu này để tìm ra mối quan hệ giữa số liệu sinh học và các thông số mô tả của các chất.

Nghiên cứu đầu tiên thu được mối liên hệ định lượng là sử dụng hồi quy đa tuyến (multilinear regression MLR). Hiện nay có nhiều nhược điểm khi sử dụng phương pháp này. Để tránh các mối liên hệ không có ý nghĩa thống kê hoặc sự tương quan ngẫu nhiên, nghiên cứu 2D–QSAR cần áp dụng các nguyên tắc sau: tỷ lệ giữa các chất nghiên cứu và các mô tả phải lớn hơn 5 và các mô tả phải không có sự tương quan với nhau.

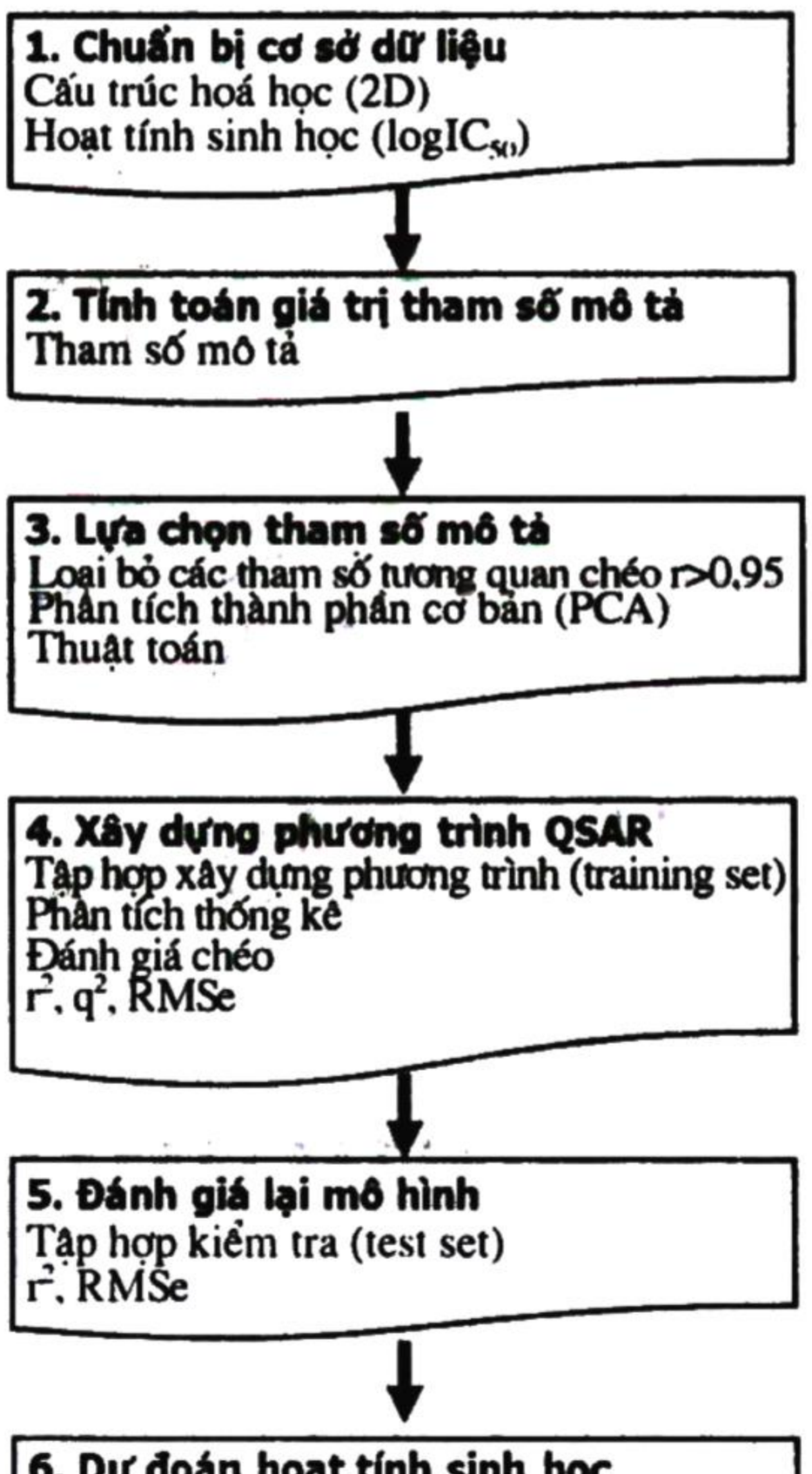
Bình phương tối thiểu từng phần (partial least squares PLS) có thể sử dụng để giải quyết các vấn đề trên. PLS có thể giải quyết được nhiều biến số thậm chí cả các biến số cộng tuyến (cùng đường thẳng). PLS đặc biệt hữu dụng khi nhiều các mô tả được xem xét cùng lúc. Một lựa chọn khác có thể sử dụng là phân tích các thành phần cơ bản (principal component analysis PCA) kết hợp với hồi quy đa tuyến MLR. PCA là kỹ thuật thống kê trong đó sự chuyển dạng một phần tập hợp các số liệu tương quan chéo thành một tập hợp nhỏ hơn các biến trực giao mới được gọi là thành phần cơ bản (principal component – PC), mà các thành phần này vẫn có khả năng mô tả các số liệu gốc. Phân tích PCA hiện nay được dùng để mô tả hoạt tính sinh học của những phân tử đa dạng chứa các dị vòng thơm. Mục tiêu của nghiên cứu này là xác định các thành phần chính PC có sự liên quan tuyến tính của cấu trúc hoá học với hoạt tính sinh học và giúp cho nhà hoá dược học lựa chọn hợp lý các dị vòng thích hợp để tổng hợp dẫn chất nhằm tối ưu hoá hoạt tính sinh học.

Mô hình Free–Wilson được đưa ra năm 1964 cùng thời điểm với mô hình Hansch nhưng hiện nay ít được sử dụng. Các giá trị chỉ thị có giá trị là một đơn vị ứng với sự hiện diện của một cấu trúc thứ cấp và bằng 0 khi không có cấu trúc này. Giá trị chỉ thị được xem như là một tham số đơn lẻ trong phương trình hồi quy kiểu Hansch. Điều thú vị là phương pháp này có thể dùng phối hợp với phân tích Hansch. Phương pháp kết hợp đã phối hợp các ưu điểm của mô hình Hansch và Free-Wilson và được ứng dụng rộng rãi trong cả hai mô hình. Các tham số tính chất ý hoá trong mô hình Hansch mô tả các phần của phân tử với phạm vi thay đổi rộng của cấu trúc, trong khi các biến số chỉ thị (indicator variable) của mô

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hình Free–Wilson mã hoá các tác động của việc thay đổi cấu trúc mà không thể mô tả bằng bất cứ cách nào khác.

Mối quan hệ toán học giữa một hoặc nhiều thông số và hoạt tính sinh học của một chất được xây dựng trong quá trình nghiên cứu QSAR. Phương trình này có được từ phân tích số liệu bằng phân tích hồi quy. Giá trị hằng số hồi quy r của phân tích cho biết sự phù hợp của các tham số dùng để đưa ra phương trình Hansch. Nếu giá trị $r > 0,9$ có nghĩa là các tham số sử dụng phù hợp và phương trình sẽ dự đoán chính xác cho các cấu trúc còn lại trong tập hợp thử. Phương trình Hansch dùng để dự đoán tác dụng sinh học của các chất có cấu trúc tương tự như các chất dùng để tạo ra phương trình này. Tuy nhiên, khi giá trị dự đoán có sự khác biệt với giá trị xác định bằng thực nghiệm thì có thể là do hoạt tính sinh học của các chất bị tác động bởi các yếu tố khác mà các yếu tố này không được đề cập trong quá trình xây dựng phương trình Hansch. Phương trình Hansch có thể dùng để chỉ ra tầm quan trọng của các tham số khác nhau trên tác dụng của thuốc. Giá trị hệ số của tham số trong phương trình Hansch càng nhỏ thì mức độ ảnh hưởng của tham số này càng nhỏ lên tác dụng sinh học của các chất dùng để tạo ra phương trình.



Hình 2.25. Các bước cơ bản trong nghiên cứu 2D–QSAR

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các thông số mô tả phân tử

(i) Khả năng thân dầu

Có hai thông số thường dùng để thể hiện cho khả năng thân dầu của các chất, đó là hệ số phân bố P và hằng số ái dầu π. Hệ số phân bố P đại diện khả năng thân dầu của toàn bộ cấu trúc trong khi hằng số ái dầu π liên quan đến khả năng thân dầu của các nhóm thế.

Hằng số phân bố P. Trước khi đến điểm tác động trong tế bào của các cơ quan thì thuốc phải được thấm qua một số màng tế bào. Do đó hằng số phân bố giữa hệ dầu/nước (hay hữu cơ/nước) được dùng như là một thông số để xác định khả năng di chuyển của thuốc xuyên qua màng tế bào. Độ chính xác của sự tương quan giữa hoạt tính sinh học của thuốc và hằng số phân bố P tùy thuộc vào hệ thống dung môi dùng để mô hình hoá màng tế bào. Các dung môi hữu cơ khác nhau như là n–octanol, cloroform và dầu olive được dùng để đại diện cho màng tế bào (môi trường hữu cơ) trong khi nước tinh khiết cũng như là các dung dịch đệm được dùng cho hệ môi trường nước. Hệ n–octanol–nước thường được lựa chọn để tiến hành nghiên cứu vì mô tả giống mức độ phân cực của lipid. Do đó, giá trị hằng số phân bố P của các chất trong cơ sở dữ liệu thường là giá trị xác định trên hệ phân bố n–octanol–nước. Tuy nhiên, kết quả thu được sẽ chính xác hơn nếu môi trường hữu cơ tương ứng hoặc trùng khớp với mức độ phân cực của vùng, cơ quan mà thuốc sẽ tác động. Thí dụ như n–octanol thường mang lại kết quả phù hợp cho các thuốc được hấp thu tại đường tiêu hoá trong khi các dung môi kém phân cực hơn như dầu olive thường cho kết quả phù hợp hơn đối với các thuốc phải thấm qua hàng rào máu não. Các dung môi phân cực hơn như cloroform thì cho kết quả tốt đối với các thuốc được hấp thu tại vùng miệng (mô mềm tại vùng miệng).

Hằng số thế thân dầu hay hằng số thế kỵ nước π. Hằng số π phản ánh sự tham gia của nhóm thế chi phối đến hằng số phân bố và được xác định bằng phương trình $\pi = \log P_{RX} - \log P_{RH}$ với P_{RH} và P_{RX} lần lượt là hằng số phân bố của chất ban đầu (hợp chất mẫu, chưa có nhóm thế) và hằng số phân bố của dẫn chất có một nhóm thế X. Tuy nhiên, khi dẫn chất có nhiều nhóm thế thì giá trị hằng số π của chất đó là tổng các giá trị π của mỗi nhóm thế riêng lẻ.

(ii) Hiệu ứng điện tử

Sự sắp xếp điện tử của cấu trúc thuốc được cho là có liên quan đến sự phân bố cũng như tác dụng của thuốc. Thuốc không phân cực và thuốc phân cực ở dạng không ion hoá sẽ dễ dàng đi xuyên qua màng tế bào hơn là thuốc phân cực và thuốc ở dạng ion hoá. Hơn nữa, khi thuốc đến điểm tác động thì sự sắp xếp điện tử của phân tử thuốc sẽ quyết định kiểu liên kết hình thành với mục tiêu tác động và quyết định hoạt tính sinh học của thuốc đó. Hammett là người đầu tiên xác định hiệu ứng điện tử của các nhóm chức.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hằng số thế Hammett σ. Sự sắp xếp điện tử trong phân tử phụ thuộc vào các nhóm đẩy và hút điện tử được tìm thấy trong cấu trúc. Nói cách khác, sự phân bố hay sắp xếp điện tử này liên quan đến các hiệu ứng cảm ứng và liên hợp của các nhóm thế trong cấu trúc. Bằng cách dùng khái niệm này, hằng số Hammett được tính toán cho dẫn chất thế riêng lẻ khác nhau của phân tử acid benzoic. Đầu tiên thì Hammett dùng hằng số này để tính toán hằng số cân bằng và tốc độ phản ứng hoá học nhưng sau này, hằng số này được dùng như là thông số điện tử trong nghiên cứu QSAR. Hằng số thế Hammett được tính toán theo phương trình $\sigma_X = \log K_{BX} - \log K_B$ với K_B, K_{BX} lần lượt là hằng số cân bằng (hay hằng số ion hóa) của acid benzoic và dẫn chất thế đơn của acid benzoic. Giá trị hằng số thế Hammett σ này thay đổi phụ thuộc vào toàn bộ các nhóm nhận và cho điện tử của toàn phân tử. Giá trị $\sigma_X<0$ phản ánh nhóm thế là một nhóm cho điện tử với $K_B > K_{BX}$ và ngược lại, giá trị $\sigma_X>0$ phản ánh nhóm thế như là một nhóm hút điện tử với $K_B < K_{BX}$.

(iii) Hiệu ứng không gian

Hằng số lập thể Taft E_s là thông số đầu tiên dùng để mô tả mối quan hệ giữa hình dáng, kích thước của phân tử và tác động sinh học. Sau đó là các hằng số thế lập thể Charton, hằng số thế lập thể Verloop và khúc xạ phân tử mol MR. Hai thông số thường dùng để mô tả hiệu ứng không gian trong QSAR là hằng số lập thể Taft E_s và khúc xạ phân tử mol.

Hằng số lập thể Taft E_s. Taft dùng hằng số tốc độ tương quan của quá trình thủy phân trong môi trường acid của ester–α–thế methyl ethanoat để xác định hằng số lập thể bởi vì tốc độ của quá trình thủy phân này phụ thuộc phần lớn vào yếu tố không gian. Hằng số lập thể Taft E_s tính toán theo công thức $E_s = \log k(X–CH_2COOCH_3) – \log k(CH_3COOCH_3)$ với k là hằng số tốc độ của phản ứng thủy phân, và giá trị $E_s = 0$ khi X = H.

Khúc xạ phân tử mol MR. Khúc xạ phân tử mol MR xác định thể tích của dẫn chất cũng như khả năng phân cực của chúng. MR xác định bằng công thức $MR = [(n^2 – 1)M]/[(n^2 + 2)\rho]$, với n là chỉ số khúc xạ, M liên quan đến khối lượng phân tử và ρ là tỷ trọng của phân tử. Giá trị M/ρ phản ánh thể tích phân tử, trong khi chỉ số khúc xạ phản ánh khả năng phân cực của hợp chất.

(iv) Các tham số khác

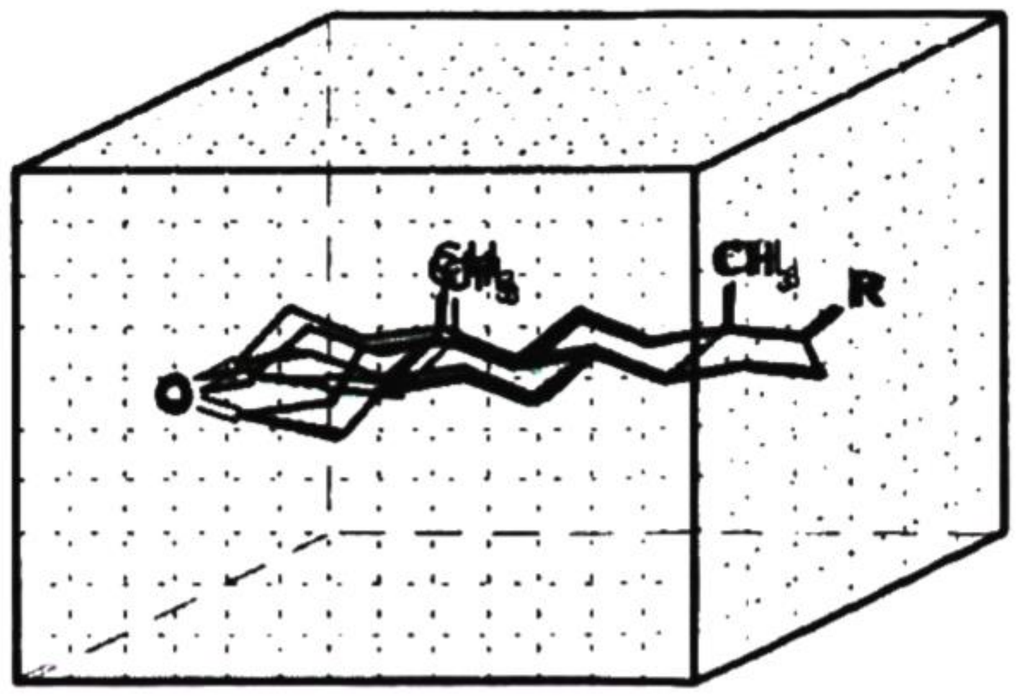
Hiện nay có nhiều tham số khác phản ánh từng phần hay toàn bộ cấu trúc hoá học của phân tử được áp dụng trong QSAR. Các tham số này được dùng mô tả sự tương quan giữa cấu trúc hoá học và tác dụng sinh học đã thu được một số thành công ở các mức độ khác nhau.

3D–QSAR

Phương pháp 2D–QSAR không thể áp dụng cho trường hợp các chất lựa chọn trong tập hợp nghiên cứu có sự khác nhau của 'xương sống' (backbone). Các phân

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tích 3D–QSAR được phát triển để khắc phục vấn đề này. 3D–QSAR là các mô hình định lượng sự liên quan giữa hoạt tính sinh học của phân tử với tính chất (hay thông số, tham số) được tính toán trong không gian ba chiều. Năm 1988, phương pháp có tên là CoMFA (Comparative molecular field analysis – Phân tích trường phân tử so sánh) đề xuất mô tả tính chất phân tử bằng các trường khác nhau và các trường này được tính toán trong hệ thống đường kẻ ô đều đặn (regular grid). Các trường thường được sử dụng là không gian (steric – sự bố trí trong không gian của các nguyên tử và thường thể hiện và liên quan đến nhóm thế có kích thước nhỏ hay lớn), điện tử (electronic – điện tích hay khả năng tích điện của các nhóm thế). CoMSIA (Comparative Molecular Similarity Index Analysis – Phân tích chỉ số tương đồng phân tử so sánh) có ưu điểm hơn CoMFA là nghiên cứu thêm các trường liên kết hydro (chia làm hai yếu tố là các nhóm cho và nhận liên kết hydro), khả năng kỵ nước. Các áp dụng của phương pháp CoMFA rất thành công trong nghiên cứu hoá dược và chứng tỏ được giá trị của phương pháp đặc biệt là trong những trường hợp 2D–QSAR thất bại. Các phân tử sẽ được mô tả bằng các tính chất được tính toán trực tiếp từ cấu dạng được cho là có hoạt tính sinh học. Ngoài ra còn có nhiều phương pháp khác sử dụng trong 3D–QSAR.



Hình 2.26. Cấu trúc trong hệ thống kẻ ô

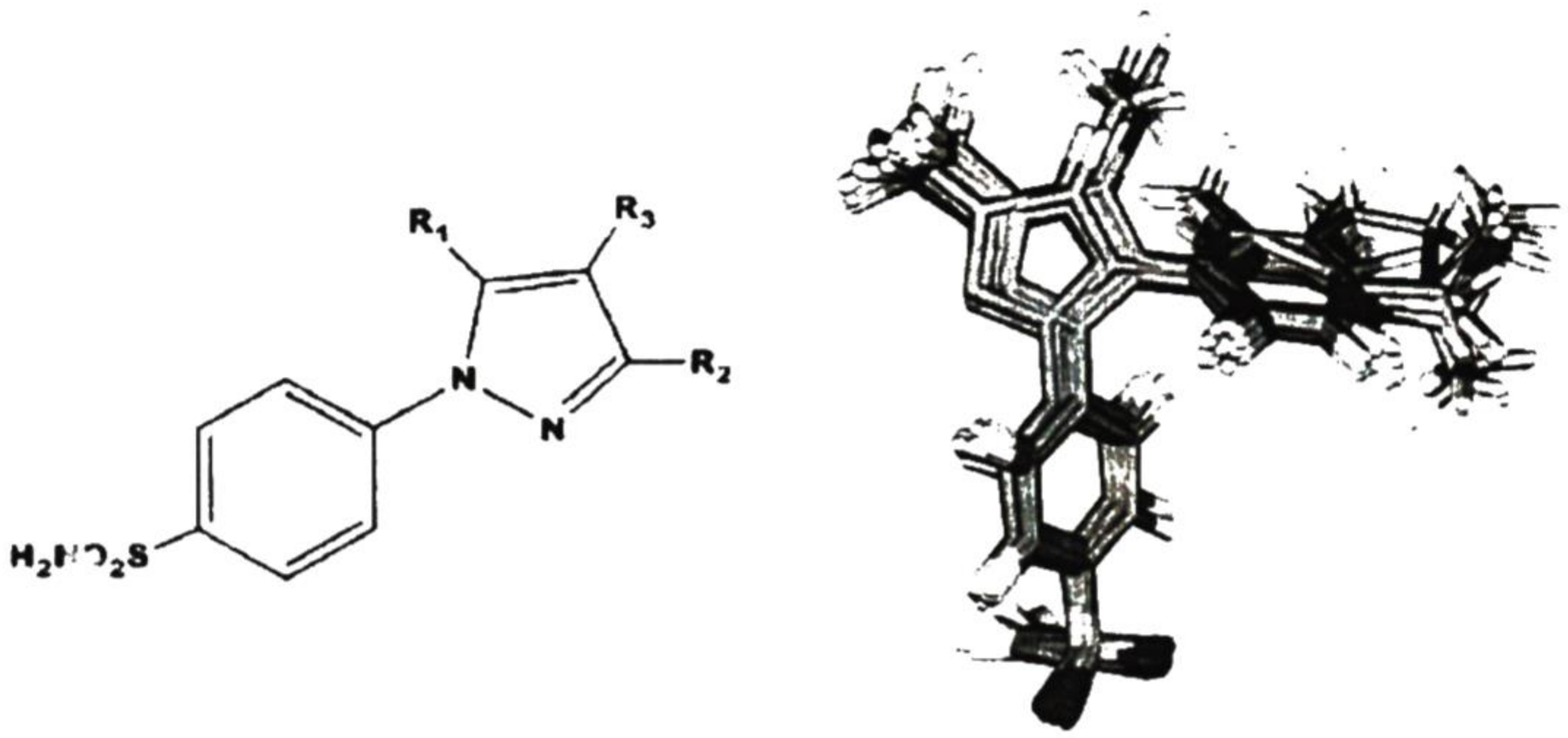
Một trong những khó khăn của các phân tích 3D–QSAR là tìm ra được các quy luật gióng hàng (so hàng, kết hàng – alignment) thích hợp cho tập hợp các chất nghiên cứu (training set) có nghĩa là các cấu dạng có hoạt tính sinh học. Trong một số trường hợp thí dụ như các chất với số lượng lớn các nối có khả năng quay thì cách gióng hàng đúng khó có thể có được và thậm chí là không thể gióng hàng được. Việc nghiên cứu các dãy dẫn chất có cấu trúc cứng hoặc các dãy dẫn chất với các giới hạn cấu dạng sẽ giúp cho việc tìm ra hay xác định các cấu dạng mang hoạt tính sinh học của dẫn chất linh động (nhiều nối liên kết thay đổi). Vấn đề này làm giới hạn khả năng ứng dụng của CoMFA.

Để khắc phục vấn đề này, các phương pháp mới không phụ thuộc vào sự gióng hàng của các phân tử được phát triển. Các mô tả của CoMMA (Comparative molecular

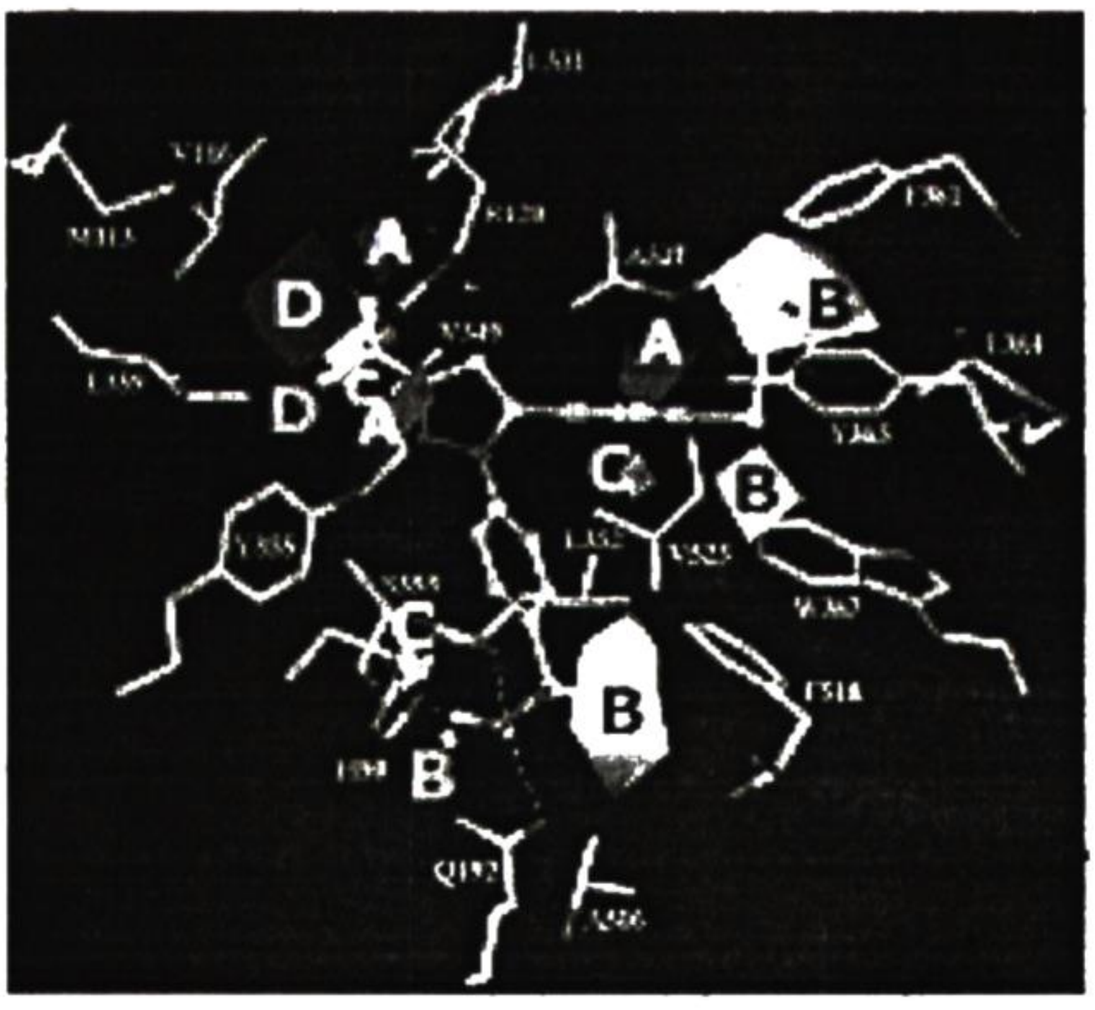
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

moment analysis – phân tích moment phân tử so sánh), EVA, WHIM hứa hẹn sự cải tiến bởi vì các phương pháp này tạo ra các mô tả 3D độc lập với sự xoay chuyển, định hướng của phân tử trong không gian. Do đó các phân tích này không cần phải gióng hàng. Các mô tả này khác với các mô tả dựa trên các khung lưới hoặc bề mặt, do đó các mô tả này không cần phải quan tâm đến các tính chất xác định tại vị trí trong không gian. Do đó, không thể trình bày cấu trúc 3D của mô hình kết quả.

Ngoài ra, các nghiên cứu 3D–QSAR tạo ra rất nhiều biến số mà tất cả các biến này đôi khi không có ý nghĩa đến kết quả cuối cùng. Do đó chương trình như GOLPE được phát triển để lựa chọn ra các thông số có ý nghĩa.

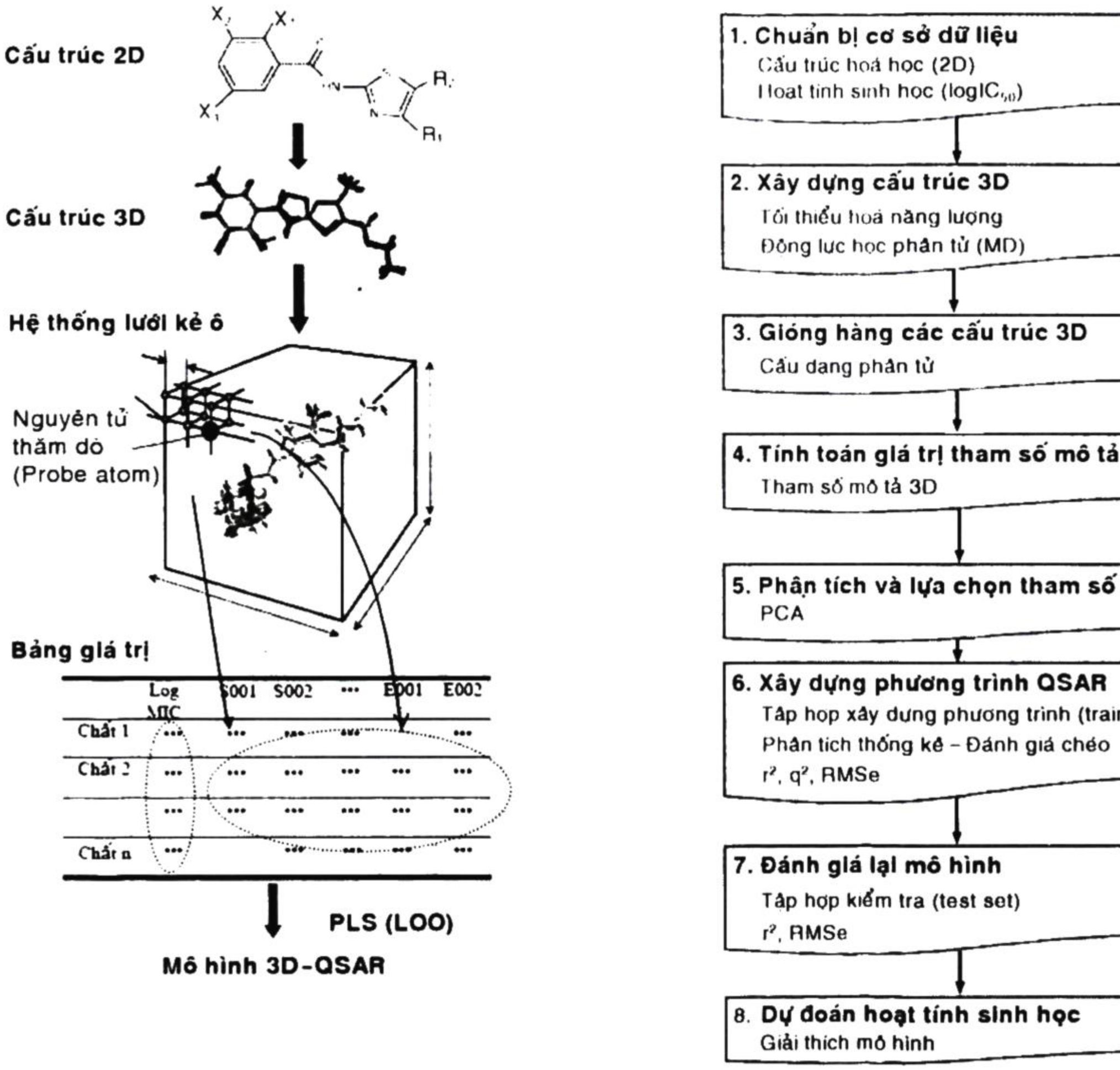


Hình 2.27. Gióng hàng dẫn chất 1,5–diarylpyrazol có tác động ức chế cyclooxygenase 2 (nguồn: *J. Med. Chem.* 2002, 45, 4816)



Hình 2.28. Mô hình kết quả 3D–QSAR trên dẫn chất 1,5–diarylpyrazol có tác động ức chế cyclooxygenase 2 bởi CoMFA. CoMFA được mô tả bởi steric và electrostatic. Phần A thể hiện cho khu vực nhóm thế lớn sẽ tăng tác dụng, màu B thể hiện cho nhóm thế lớn tại vị trí đó sẽ giảm tác dụng. Nhóm thế tích điện dương sẽ tăng cường tác động ở phần C, và ngược lại khu vực D sẽ tăng cường tác dụng bởi nhóm thế tích điện âm (nguồn: *J Med. Chem.*, 2002, 45, 4816)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

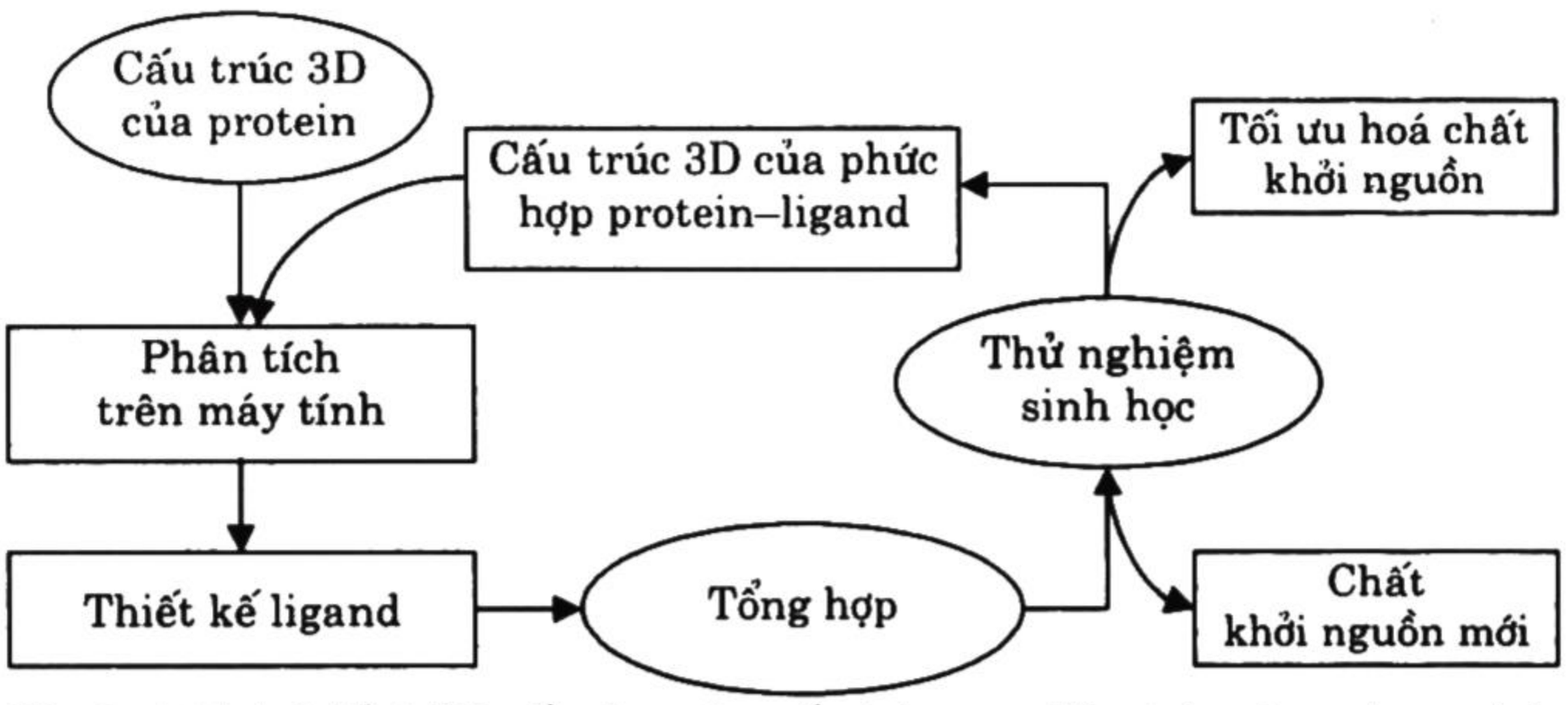


Hình 2.29. Tiến trình xây dựng mô hình 3D–QSAR CoMFA/CoMSIA. Nguồn: Tạp chí Dược học, 2007, 47(12), 24–30.

2.2.2. Trường hợp cấu trúc 3D của protein được xác định

Khi cấu trúc của protein mục tiêu đã được xác định thì quá trình tối ưu hoá chất khởi nguồn sẽ dễ dàng và tốn ít thời gian, đặc biệt là khi cấu trúc của phức hợp protein có gắn kết với ligand được xác định. Khi có được cấu trúc 3D của dẫn chất gắn kết với protein thì sẽ giúp cho nhà hoá dược dễ dàng thiết kế sự thay đổi trong cấu trúc của chất khởi nguồn. Ngoài việc hiểu được cấu dạng mang hoạt tính sinh học, cấu trúc phức hợp protein–ligand còn cho phép quan sát được ligand gắn kết như thế nào với phân tử protein đích, các tương tác hay liên kết đặc biệt quan trọng trong quá trình nhận diện ra phân tử cũng sẽ được xác định. Cấu trúc phức hợp protein–ligand có thể thu được từ các thí nghiệm kết tinh nhiễu xạ tia X hoặc NMR hoặc trên máy tính nhờ các chương trình docking (khi có cấu trúc protein). Cấu trúc 3D của phức hợp protein–ligand hiện diện trên ngân hàng dữ liệu protein (protein data bank).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 2.30. Quá trình thiết kế thuốc dựa vào cấu trúc mục tiêu (structure–based drug design)

Từ các thông tin có được từ cấu trúc phức hợp mục tiêu tác động–ligand sẽ giúp tăng cường hiệu quả của quá trình tối ưu hoá cấu trúc ligand, hoặc dẫn chất thế hệ sau có thể được thiết kế, tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính sinh học. Cấu trúc 3D của phức hợp mục tiêu tác động và dẫn chất ligand mới có thể xác định lại để kiểm tra hiệu quả của quá trình thiết kế. Quá trình này cứ lặp lại theo các vòng thiết kế, tổng hợp, thử nghiệm để cuối cùng tạo ra các chất có hoạt tính sinh học cao và chuyên biệt cho mục tiêu tác động.

2.3. Các phần mềm sử dụng trong thiết kế thuốc

Sybyl, 7.2 ed. SYBYL molecular modeling software, Tripos Inc.: St. Louis, MO, 2008. http://www.tripos.com.

Molecular Operating Environment MOE 2007.06. Chemical Computing Group Inc., Montreal, H3A 2R7 Canada, http://www.chemcomp.com

DOCK 6.2. UCSF, http://dock.compbio.ucsf.edu/DOCK_6/index.htm

ChemDraw Ultra, 8.0, Chemical structure drawing standard, CambrigdeSoft Corporation USA, 2003. www.cambrigdesoft.com

CS Chem3D Ultra, 8.0, Molecular modeling and analysis, CambrigdeSoft Corporation USA, 2003. www.cambrigdesoft.com

Chimera, UCSF Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics, http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Số lượng nhóm nhận liên kết hydro của nhóm chức ester là

A. 1 B. 2 C. 3 D. 4 E. 5

2. Nguyên tử đầu dò thường dùng để tính toán các tham số trong cấu trúc 3D là:

A. Nguyên tử H ion hoá
B. Nguyên tử C ion hoá
C. Nguyên tử O ion hoá
D. Nguyên tử N ion hoá
E. Nguyên tử S ion hoá

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. Pharmacophore:

A. Là vị trí trong không gian ba chiều của một cấu trúc có khả năng tạo liên kết với mục tiêu.

B. Là nhóm chức quyết định hoạt tính sinh học.

C. Là vị trí đại diện cho nguyên tố có khả năng tạo liên kết với mục tiêu.

D. Là mẫu số chung của các chất.

E. Là các nhóm chức hoá học thể hiện liên kết hydro.

4. Chọn ý tương ứng:

1. Hiệu ứng không gian (steric)	I. Nhóm thế có kích thước nhỏ hay lớn
2. Electrostatic	II. Nhóm cho liên kết hydro
3. Liên kết hydro	III. Khả năng tích điện của các nhóm thế
	IV. Nhóm nhận liên kết hydro

A. 1: I ; 2: III ; 3: II, III

B. 1: I ; 2: III ; 3: II, IV

C. 1: III ; 2: I ; 3: I, II

D. 1: III ; 2: II ; 3: I, IV

E. 1: II, IV ; 2: III ; 3: I

5. Chọn ý tương ứng:

1. Cấu trúc 3D protein đã biết	I. Thiết kế thuốc dựa vào cấu trúc mục tiêu
2. Cấu trúc 3D protein chưa biết	II. Thiết kế thuốc dựa vào giả thuyết
3. Cấu trúc hoạt chất đã biết	III. Thiết kế thuốc dựa vào nhóm mang hoạt tính sinh học
4. Cấu trúc hoạt chất chưa biết	

A. I: 1,3 ; II: 1,4 ; III: 2,3

B. I:1,4 ; II: 1,3 ; III: 2,4

C. I: 1,4 ; II: 1,3 ; III: 2,3

D. I: 1,3 ; II: 2,4 ; III: 2,3

E. I: 2,3 ; II: 2,4 ; III: 1,3

6. Cấu trúc ba chiều của protein có thể có được từ:

A. Cấu trúc tinh thể nhiễu xạ tia X

B. Cấu trúc dung dịch nhiễu xạ tia X

C. Cấu trúc homology

D. A và C đúng

E. A, B và C đúng

7. Độ chính xác của cấu trúc protein được thể hiện bằng thông số:

A. Trình tự các acid amin

B. Độ phân giải

C. Độ nhiễu xạ tinh thể tia X

D. Độ nhiễu xạ điện tử tia X

E. Mật độ điện tử của phân tử protein

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

8. Yếu tố ảnh hưởng quan trọng đến kết quả 3D–QSAR

A. Gióng hàng các phân tử

B. Xác định các tham số

C. Yếu tố steric, liên kết hydrogen, hydrophobic

D. Phương trình hồi quy tuyến tính

E. Tập hợp thử nghiệm (training set) và tập hợp kiểm tra (testing set)

9. Chương trình dùng để xác định cấu dạng có mức năng lượng tối thiểu toàn phần:

A. Tối thiểu hoá năng lượng

B. Động lực học phân tử

C. Khả năng tích tĩnh điện phân tử

D. Quay toàn bộ các liên kết

E. B và D đúng

10. Luật 5 Lipinski có liên quan đến các yếu tố:

A. Phân tử lượng, logP, khả năng thân dầu

B. Liên kết hydro, logP, khả năng thân nước

C. Hằng số phân bố dầu nước, liên kết hydro, trọng lượng phân tử

D. Phân tử lượng, khả năng cho và nhận liên kết hydro

E. Cấu dạng phân tử, liên kết hydro, khả năng thân dầu

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CHƯƠNG 2

THUỐC KHÁNG SINH

Bài 3

ĐẠI CƯƠNG KHÁNG SINH

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa của kháng sinh.

2. Trình bày được tính chất chung của kháng sinh và cách sử dụng kháng sinh.

1. GIỚI THIỆU VỀ KHÁNG SINH

Kháng sinh là những chất chuyển hoá vi sinh vật hay chất tương đồng bán tổng hợp, tổng hợp; hoặc chất tổng hợp không liên quan đến những chất thiên nhiên; ở liều nhỏ các chất này ức chế sự phát triển và sống sót của vi sinh vật mà không có độc tính trầm trọng trên ký chủ.

Độc tính chọn lọc là điểm quan trọng để phân biệt thuốc kháng sinh (antibiotic) với các thuốc sát khuẩn (antiseptic).

Tác nhân kháng khuẩn tổng hợp hiệu quả thật sự đầu tiên xuất hiện từ giữa những năm 1930 (các sulfamid) và kháng sinh nguồn gốc vi sinh vật đầu tiên đưa vào sử dụng vào những năm 1940 (các penicillin). Hiện có khoảng 100 kháng sinh sử dụng trong thực tế lâm sàng, mặc dù hơn 20.000 kháng sinh thiên nhiên khác được mô tả trong y văn.

Sự khám phá ra kháng sinh đã góp phần quan trọng vào việc đẩy lùi những hiểm hoạ của bệnh nhiễm trùng gây ra bởi các vi sinh vật (vi khuẩn, vi nấm...). Theo thống kê trong năm 2000 lượng kháng sinh sử dụng trên thế giới là nhiều tấn (hơn 10 tỷ USD) và khoảng một nửa con số này liên quan đến các kháng sinh thuộc họ beta–lactam.

Sự xuất hiện những chủng vi sinh vật đề kháng kháng sinh, đặc biệt là những chủng đề kháng đa kháng sinh trở thành mối đe dọa ngày càng gia tăng đối với sự thành công của liệu pháp kháng sinh. Sự hiểu biết về hiện tượng này và việc tìm ra những biện pháp đáp ứng thích hợp là một ưu tiên quan trọng trong nghiên cứu về kháng sinh hiện nay.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA KHÁNG SINH

2.1. Thuật ngữ thông dụng

– Tên của các kháng sinh thay đổi theo thị hiếu của nhà phát minh, tuy vậy có vài quy ước được sử dụng, thí dụ các penicillin được sản xuất bằng sự lên men nấm và tên của chúng được tận cùng bằng tiếp vĩ ngữ cillin. Các cephalosporin cũng là sản phẩm từ nấm, tên của những kháng sinh này bắt đầu bằng tiếp đầu ngữ cef (đôi khi là cepha...). Các fluoroquinolon tổng hợp hầu như đều tận cùng bằng tiếp vĩ ngữ –floxacin. Đa số những kháng sinh còn lại được sản xuất bằng cách lên men những mầm vi sinh trong đất thuộc nhiều loài Streptomyces. Theo quy ước những chất này có tên với tiếp vĩ ngữ mycin, vài kháng sinh sản xuất từ Micromonospora sp chúng có tên với tiếp vĩ ngữ micin.

– Kháng sinh phổ rộng: kháng sinh có khả năng ức chế một phạm vi rộng các thế hệ vi khuẩn thuộc Gram âm lẫn Gram dương (thí dụ tetracyclin).

– Kháng sinh phổ hẹp: kháng sinh chỉ ức chế một vài họ vi khuẩn (thí dụ glycopeptid).

2.2. Tầm quan trọng của việc nhận ra tác nhân gây bệnh

– Điều trị dựa trên kinh nghiệm

Yếu tố căn bản của sự thành công trong liệu pháp kháng sinh là sự nhận ra loài vi khuẩn đi kèm với bệnh nhiễm trùng và từ đó một kháng sinh thích hợp được lựa chọn để tiêu diệt chúng. Thông thường điều này trong thực tế dựa theo kinh nghiệm. Thí dụ nhiễm trùng đường tiết niệu mắc phải trong cộng đồng được gây ra thường nhất bởi *E. coli* có nguồn gốc từ phân; nhọt ở da thì thường là kết quả của nhiễm trùng với *Staphylococcus aureus*.

– Điều trị dựa trên thực nghiệm

Bệnh phẩm nhiễm trùng từ bệnh nhân trước khi tiến hành điều trị bằng kháng sinh được cấy trên môi trường phát triển thích hợp để nhận ra chủng và loài vi khuẩn gây bệnh. Vi khuẩn nghi vấn sau đó được cho mọc dưới sự hiện diện của nhiều kháng sinh để xem kháng sinh nào sẽ ức chế sự phát triển và sự sống sót của chúng và nồng độ nào là cần thiết để có được kết quả trên. Điều này được diễn tả dưới đơn vị là nồng độ ức chế tối thiểu (MIC). MIC là nồng độ sẽ ức chế khoảng 99% vi khuẩn nghi vấn và thể hiện lượng tối thiểu phải đạt đến vị trí nhiêm trùng.

2.3. Sự diệt khuẩn và kìm khuẩn

Những kháng sinh có khả năng diệt khuẩn *in vitro*, có nghĩa chúng sẽ giết vi khuẩn nếu nồng độ hay liều đủ cao. Khi những liều như thế có thể dùng ở bệnh nhân, các kháng sinh này là kháng sinh diệt khuẩn trên lâm sàng. Ở những nồng độ hơi thấp hơn, dù vi khuẩn vẫn còn sống nhưng sự nhân đôi vi khuẩn bị ngăn cản, gọi là sự kìm khuẩn.

Nồng độ thấp nhất ngăn cản sự phát triển có thể nhìn thấy được là MIC. Ranh giới giữa liều kìm khuẩn và liều diệt khuẩn đặc trưng tùy kháng sinh. Thí dụ với gentamicin phải tăng liều gấp đôi hoặc gấp bốn để có tác động từ kìm sang diệt

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

khuẩn; những liều như thế thì thường có thể thực hiện được trong lâm sàng. Trong khi đó sự khác nhau giữa liều kìm khuẩn và diệt khuẩn ở tetracyclin là 40 lần. Không thể thực hiện những liều như thế ở bệnh nhân, vì vậy tetracyclin được dùng như những kháng sinh kìm khuẩn.

2.4. Tính nhạy cảm của vi khuẩn

– Sự đề kháng là vi khuẩn không bị tiêu diệt, không bị ức chế bởi sự điều trị kháng khuẩn. Sự đề kháng có thể là tự nhiên (hiện diện trước khi tiếp xúc với thuốc) hoặc mắc phải (phát triển sau khi tiếp xúc với thuốc). Đó là do sự biến đổi sinh hoá của khóm vi khuẩn làm cho mục tiêu phân tử của kháng sinh trở nên ít nhạy cảm hơn hoặc là dẫn đến sự hấp thu kháng sinh vào trong tế bào bị giảm. Điều này được bảo tồn trong gen và truyền đến thế hệ kế tiếp bằng sự sinh sản nhị phân. Sự đề kháng loại này thường được biểu hiện đối với những kháng sinh có cùng một cách tác động, thí dụ tetracyclin đề kháng chéo với những kháng sinh khác trong họ tetracyclin.

Trong lâm sàng sự đề kháng thông thường hơn xảy ra bởi cơ chế yếu tố đề kháng (R) kèm với việc các enzym được sản sinh tấn công và làm bất hoạt kháng sinh.

Trong nhiều trường hợp một vi khuẩn đề kháng vẫn có thể được kiểm soát bởi những liều cao hơn.

– Tác động hậu kháng sinh: vài kháng sinh thể hiện độc tính đáng kể trên một vài vi khuẩn mà độc tính này vẫn kéo dài trong một thời gian sau khi ngừng kháng sinh. Hiện tượng hậu kháng sinh này có thể được lợi dụng để giảm tần số và thời gian điều trị, tuy vậy nó cũng dẫn đến đề kháng thuốc và nên được dùng một cách dè dặt.

2.5. Liều kháng khuẩn

– Phối hợp kháng sinh: thông thường có thể kết hợp thành công hai kháng sinh diệt khuẩn, đặc biệt nếu chúng có cơ chế tác động khác nhau. Một thí dụ thường gặp là kết hợp một kháng sinh beta–lactam với một kháng sinh aminosid trong ngày đầu tiên để trấn áp sự nhiễm trùng không rõ nguyên nhân. Việc điều trị theo lối kinh nghiệm này được thay thế bằng đơn trị liệu đặc hiệu thích hợp ngay khi có kháng sinh đồ.

Cũng thường sử dụng kết hợp hai kháng sinh kìm khuẩn cho những mục đích đặc hiệu, thí dụ một macrolid và một sulfamid, kết hợp này được dùng để điều trị nhiễm trùng đường hô hấp trên bởi *Haemophilus influenza* (sự kết hợp giữa một chất ức chế sinh tổng hợp protein vi khuẩn với một chất ức chế sinh tổng hợp ADN ít đưa đến tái phát bệnh hơn là việc dùng đơn trị).

Không nên kết hợp một chất kìm khuẩn như tetracyclin và một chất diệt khuẩn như beta lactam. Kháng sinh beta–lactam hiệu quả hơn trên vi khuẩn đang phát triển và một kháng sinh kìm khuẩn can thiệp vào sự phát triển của vi khuẩn. Vì vậy sự phối hợp như trên sẽ gây tác động đối kháng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bất lợi kèm theo việc sử dụng phối hợp kháng sinh là giá cao, có nhiều khả năng xảy ra tác dụng phụ hơn và khó thể hiện sự đồng vận ở người. Tuy nhiên xu hướng đề kháng kháng sinh gia tăng làm cho việc phối hợp kháng sinh trở nên phổ biến hơn.

– Ảnh hưởng của việc thuốc kết hợp protein huyết thanh: một kháng sinh kết hợp với protein huyết thanh nhiều và mạnh nói chung không là một lựa chọn tốt trong trường hợp nhiễm trùng máu và nhiễm trùng trong mô sâu, ngay cả khi vi khuẩn liên quan nhạy cảm với kháng sinh trong những thử nghiệm *in vitro*. Tuy vậy nếu những kháng sinh này được phóng thích nhanh chóng thì sự kết hợp này xem như là một nguồn dự trữ thuốc. Trong khi đó một kháng sinh gắn với protein nhiều và mạnh có thể thỏa mãn cho những trường hợp nhiễm trùng đường tiết niệu nhẹ.

2.6. Cách sử dụng kháng sinh

Vì vi khuẩn nhân đôi nhanh chóng, dân số vi khuẩn thường gấp đôi trong 2–3 giờ. Vì vậy kháng sinh cần được sử dụng ngay khi có thể. Để ngăn cản tái phát, bệnh nhân phải được hướng dẫn không bỏ liều và sử dụng tất cả những liều được chỉ định ngay cả khi hết những triệu chứng (thí dụ tiêu chảy, sốt) trước khi toàn bộ thuốc được sử dụng. Điều trị thất bại và sản sinh việc đề kháng thường là do không tuân thủ điều trị hoặc ngừng điều trị sớm.

2.7. Kháng sinh dự phòng

Kháng sinh cũng được dùng dự phòng, thí dụ làm vệ sinh ruột trước khi phẫu thuật và uống trong trường hợp viêm họng do virus.

Ngừa một bệnh rõ rệt cho tập thể (ngừa viêm màng não cho y bác sĩ trong bệnh viện).

Ngừa trong phẫu thuật và hậu phẫu nhất là trong phẫu thuật dơ.

Trong các trường hợp bội nhiễm. Thí dụ trong bệnh sởi do *virus* ở trẻ em, bệnh nhân bị hôn mê không hỏi được và có sốt.

2.8. Sử dụng kháng sinh trong nông nghiệp

Việc sử dụng kháng sinh để điều trị nhiễm trùng ở thú và thực vật thì không cấm cản miễn là dư lượng thuốc trong điều trị không nhiễm vào thực phẩm. Khi để nhiễm vào thực phẩm, những vấn đề như là dị ứng penicillin hay nhiễm trùng tiếp theo bởi vi khuẩn đề kháng có thể xảy ra.

Để sử dụng cho mục đích này tốt hơn nên dùng những kháng sinh không có hấp thu toàn thân và không gây đề kháng chéo với những kháng sinh khác được sử dụng trên thực tế lâm sàng ở người.

Tóm lại khi kháng sinh được dùng một cách thông minh chúng tạo hiệu quả đáng kể. Ngược lại nếu dùng cẩu thả chúng có thể đưa đến những vấn đề sinh thái phức tạp như sự nhiễm trùng với vi khuẩn đa đề kháng. Tình trạng này ngày một gia tăng làm cho người ta có những dự đoán bi quan là nhân loại có thể sẽ trở lại thời kỳ không kiểm soát được bệnh nhiễm trùng như là thời kỳ trước kháng sinh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Kháng sinh là những chất

A. Có nguồn gốc vi sinh vật.

B. Có nguồn gốc tổng hợp và bán tổng hợp.

C. Không gây độc tính trầm trọng trên ký chủ ở liều diệt khuẩn.

D. Không bao gồm những tác nhân kháng nấm.

E. A, B, C đúng.

2. Để có được sự điều trị nhiễm trùng hiệu quả, nên phối hợp

A. Một kháng sinh kìm khuẩn và một kháng sinh diệt khuẩn.

B. Một kháng sinh diệt khuẩn với một kháng sinh diệt khuẩn cùng cơ chế tác động.

C. Một kháng sinh diệt khuẩn với một kháng sinh diệt khuẩn khác cơ chế tác động.

D. A và B đúng.

E. A và C đúng.

3. Cách sử dụng kháng sinh hợp lý

A. Dừng kháng sinh ngay khi hết triệu chứng nhiễm trùng.

B. Sử dụng tất cả những liều được chỉ định ngay cả khi hết triệu chứng.

C. Chỉ sử dụng kháng sinh sau khi có kết quả kháng sinh đồ.

D. Liều kháng sinh tăng dần theo thời gian.

E. Liều kháng sinh giảm dần theo thời gian.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 4

CÁC SULFAMID KHÁNG KHUẨN

MỤC TIÊU

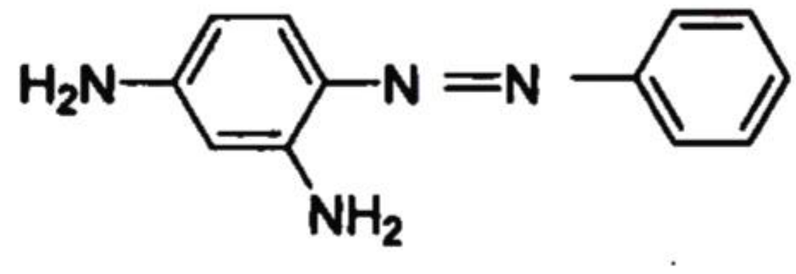
Trình bày được các vấn đề sau:

1. ***Mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng các sulfamid kháng khuẩn.***
2. ***Các phương pháp chung để điều chế các sulfamid và phương pháp điều chế một số thuốc điển hình.***
3. ***Một số tính chất vật lý, hoá học chính của các sulfamid.***
4. ***Các phương pháp kiểm nghiệm, đặc biệt là các phương pháp có ghi trong Dược điển Việt Nam.***
5. ***Tác dụng kháng khuẩn, cơ chế tác động, chỉ định, cách sử dụng của sulfamid.***

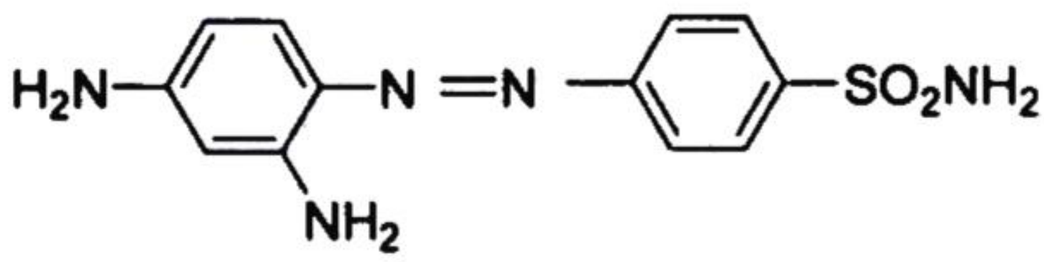
1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Lịch sử tìm ra sulfamid

Ngay từ những năm đầu thế kỷ các nhà khoa học đã nhận thấy rằng các phẩm nhuộm có tác dụng kháng khuẩn, tuy nhiên các phẩm nhuộm thường rất độc. Trong những cố gắng tìm những thuốc kháng khuẩn trên cơ sở các thuốc nhuộm năm 1913 người ta đã tìm thấy phẩm azoic cryzoidin có tác dụng diệt khuẩn và tương đối ít độc:

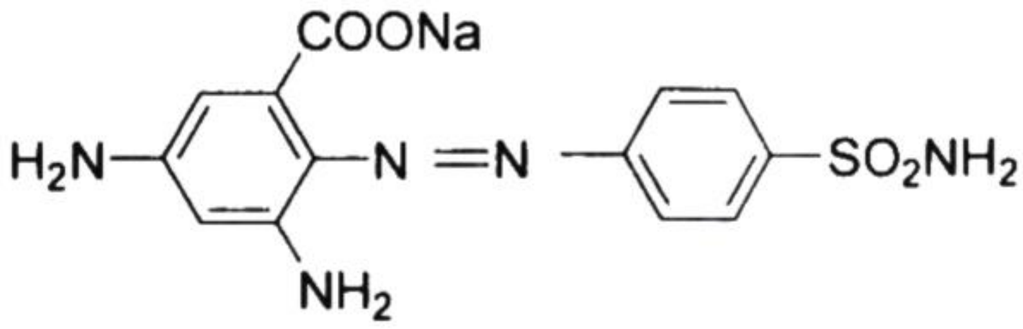


Đồng thời khi thêm nhóm – SO_2NH_2 các phẩm nhuộm thường rất bền vì gắn chặt vào protein, vì vậy người ta cũng gắn thêm vào phân tử cryzoidin nhóm sulfamido, kết quả cho một chất có tác dụng chống tụ cầu và liên cầu đó là prontosil:



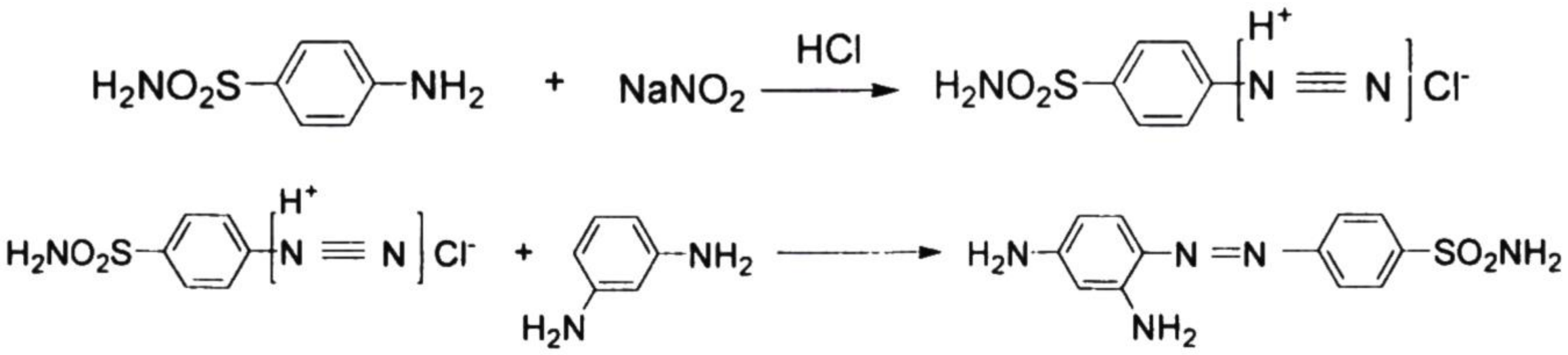
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Đây là chất kháng khuẩn đầu tiên thu được bằng phương pháp tổng hợp toàn phần. Prontozin khó tan trong nước nên người ta thêm vào nhóm COOH từ đó có thể tạo muối dễ tan:



Rubiazol

1935 Domagk, Trefouel và Levaditi khi dùng prontosil kháng khuẩn thì nhận thấy: mặc dù prontosil có tác dụng tốt trên liên cầu trên *in vivo* nhưng lại không có tác dụng trên *in vitro*, như vậy có thể khi vào cơ thể prontosil đã chuyển hoá thành chất khác có tác dụng kháng khuẩn. Khi phân tích công thức prontosil ta thấy đó là azoic được điều chế cách diazo hoá p–aminobenzensulfonamid (sulfanilamid) ngưng tụ với m–phenylendiamin:



Khi thay m–phenylendiamin bằng các amin hoặc các phenol khác chúng ta thu được các dẫn chất có tác dụng kháng khuẩn nhưng khi thay sulfanilamid bằng các anilin khác nhau thì thu được các chất không có tác dụng kháng khuẩn. Như vậy có thể sulfanilamid là phần có tác dụng kháng khuẩn. Thật vậy, khi thử tác dụng của sulfanilamid cho thấy có tác dụng kháng khuẩn tốt. Khi kiểm tra nước tiểu người uống prontozin thấy có mặt sulfanilamid dưới dạng acetyl hoá.

Sulfanilamid đã trở thành sulfamid đầu tiên trong lịch sử. Việc phát hiện ra prontosil và sulfanilamid mở ra một kỷ nguyên mới cho việc hoá trị liệu các bệnh nhiễm khuẩn. Dựa trên cấu trúc sulfanilamid người ta đã tổng hợp rất nhiều sulfamid trong đó khoảng 40 loại được sử dụng làm thuốc. Ngày nay việc ra đời các kháng sinh có tác dụng kháng sinh rất mạnh nên các sulfanilamid ít được sử dụng hơn. Tuy nhiên các sulfamid cũng có những ưu điểm:

– Có thể sản xuất lớn, giá thành rẻ

– Nhiều sulfamid có tác dụng khác: lợi tiểu, hạ đường huyết

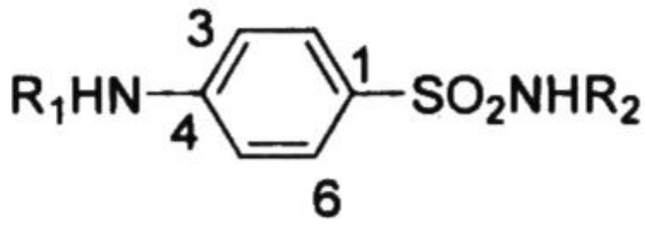
– Các tác dụng phụ của sulfamid đã được khắc phục tốt

Hiện nay một số Dược điển đã đưa trở lại những sulfamid mà trước kia tưởng như đã quên lãng, thí dụ: USP XXIV

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác động dược lực

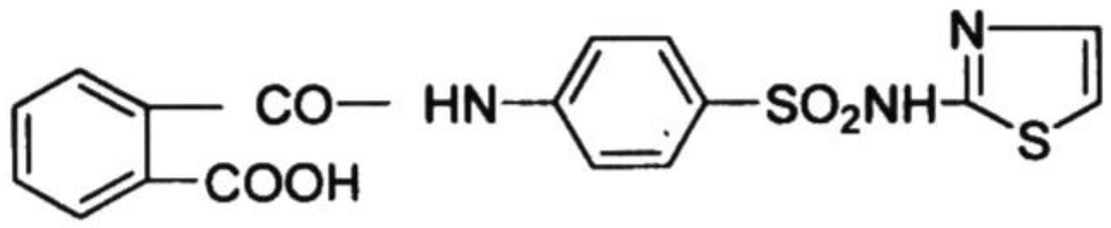
Công thức chung của sulfamid kháng khuẩn



1.2.1. N ở vị trí 4 (N_4)

– Nhóm NH_2 phải ở vị trí para với nhóm sulfamid mới có tác dụng

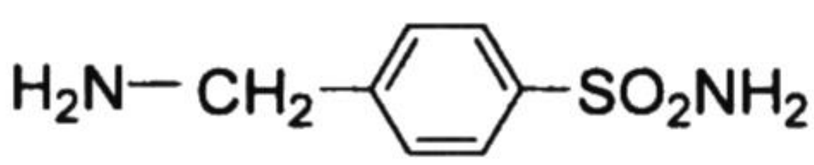
– Nhóm NH_2 phải tự do, mọi sự thế trên NH_2 đều làm mất tác dụng. Tuy nhiên trong thực tế ta gặp nhiều sulfamid có nhóm thế trên NH_2, thí dụ:



Ftalazol

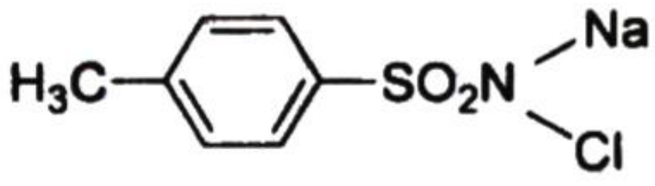
Trên thực tế ftalazon không có tác dụng trên *in vitro* nhưng khi vào cơ thể nhờ tác dụng của một số men trong ruột và do vi khuẩn tiết ra ftalazon bị thủy phân giải phóng sulfathiazol có tác dụng. Nhờ tác dụng này ftalazon chỉ tác dụng tại chỗ và được sử dụng làm thuốc kháng khuẩn đường ruột.

– N_4 phải gắn trực tiếp trên nhân thơm trừ trường hợp sulfamilon:

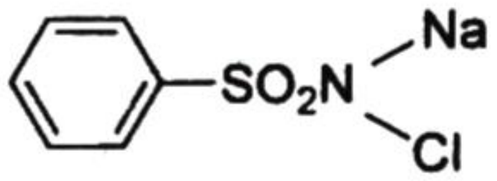


– Thay thế nhóm NH_2 bằng các nhóm khác đều không có tác dụng kháng khuẩn.

– Một số dẫn chất sulfamid không có nhóm NH_2 nhưng vẫn có tác dụng, thí dụ:



Cloramin T



Cloramin B

Nhưng cơ chế tác động hoàn toàn khác các sulfamid.

Khi thay thế nhân benzen bằng các nhân khác đều làm giảm hoặc mất tác dụng nhưng có thể tạo ra các tác động khác.

1.2.2. Nhân benzen

– Mọi sự thế trên nhân đều làm giảm hoặc mất tác dụng.

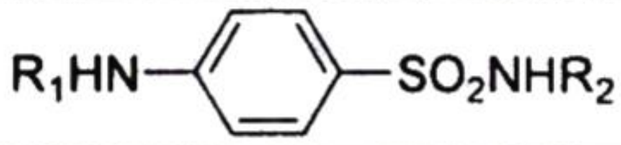
1.2.3. Nhóm sulfamid

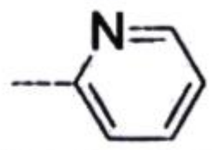
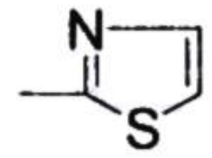
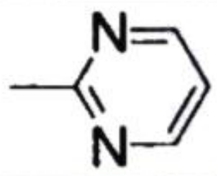
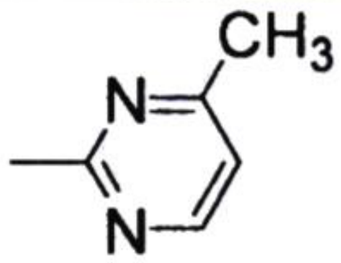
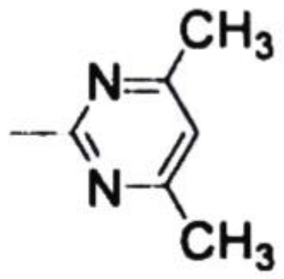
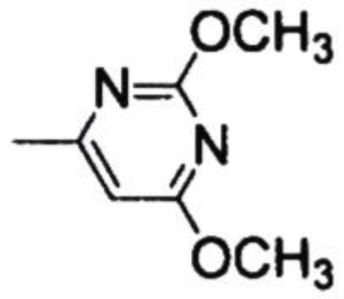
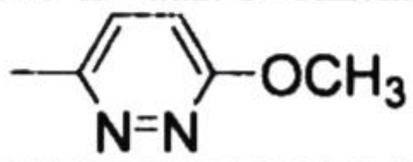
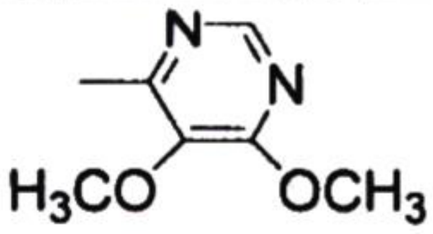
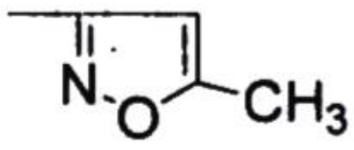
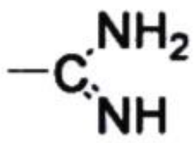
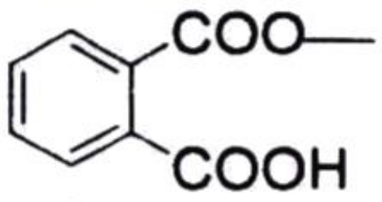
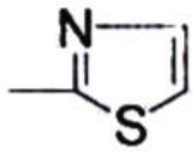
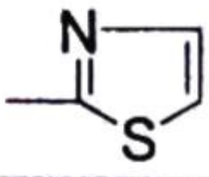
– Khi thay nhóm sulfamid bằng các nhóm khác đều làm giảm hay làm mất tác dụng.

– Khi thế H bằng các nhóm thế khác nói chung làm giảm tác dụng, nhưng nếu thế bằng dị vòng cho tác dụng tốt.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 4.1. Một số sulfamid chính



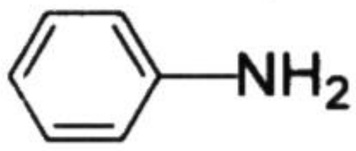
R_1	R_2	Tên quốc tế
H	NH_2	Sulfanilamid
H		Sulfapyridin
H		Sulfathiazol
H		Sulfadiazin
H		Sulfamerazin
H		Sulfadimerazin
H		Sulfadimetin
H		Sulfamethoxypyridazin
H		Sulfadoxin
H		Sulfamethoxazol
H	$-NHCOCH_3$	Sulfacetamid
H		Sulfaguanidin
		Ftalylsulfathiazol
$HOOC-CH_2-CH_2-CO-$		Succinyl sulfathiazol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.3. Điều chế

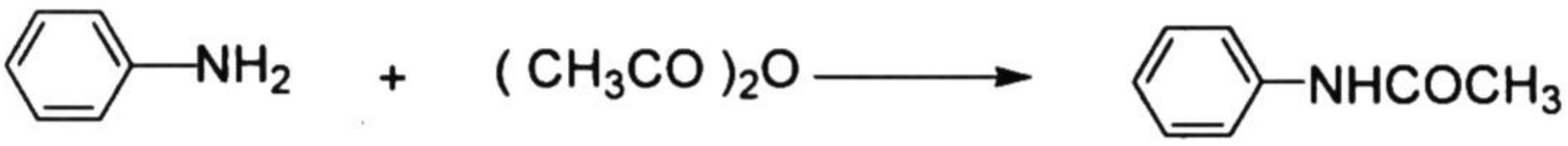
Do các sulfamid có cấu trúc rất giống nhau chỉ khác nhau các nhóm thế nên người ta đã tổng hợp được nhiều sulfamid khác nhau và các phương pháp điều chế cũng gần giống nhau. Đồng thời liên quan giữa cấu trúc và tác động dược lực liên quan rất chặt chẽ nên khi điều chế người ta phải tôn trọng và bảo vệ các đặc tính của sulfamid:

1.3.1. Đi từ nguyên liệu đầu là anilin



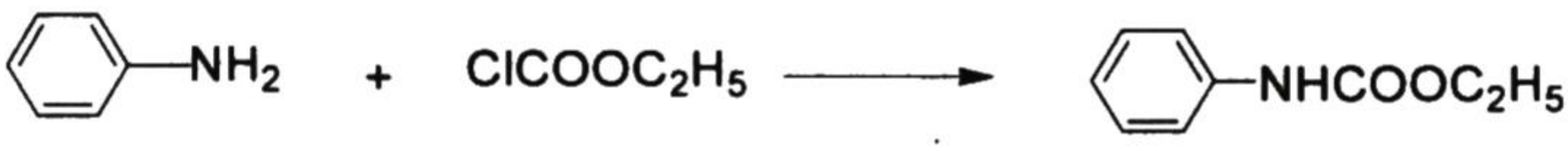
Trong anilin nhóm NH_2 là phần quyết định hoạt tính của sulfamid nhưng lại rất dễ bị hủy bởi vậy đầu tiên cần phải bảo vệ nhóm NH_2. Có nhiều cách bảo vệ NH_2:

– Acetyl hoá

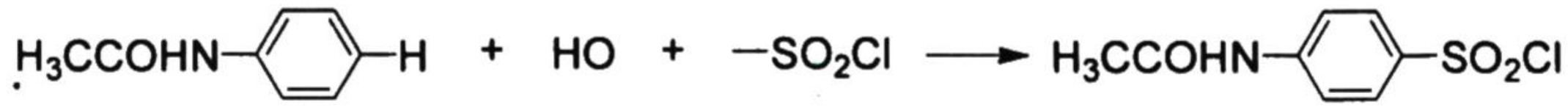


– Formyl hóa

– Urethan hóa

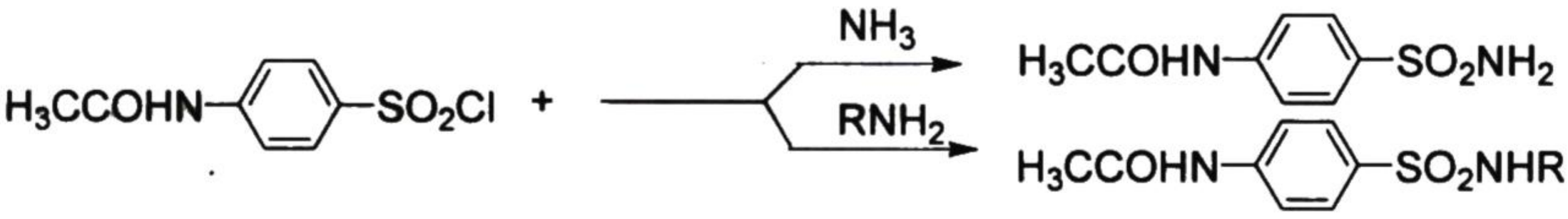


Sau khi đã bảo vệ nhóm NH_2 tiến hành sulfon hoá:



acid chlorosulfonic p–aminobenzensulfochlorid

Tạo nhóm sulfamid nhờ tác dụng của NH_3 hay RNH_2

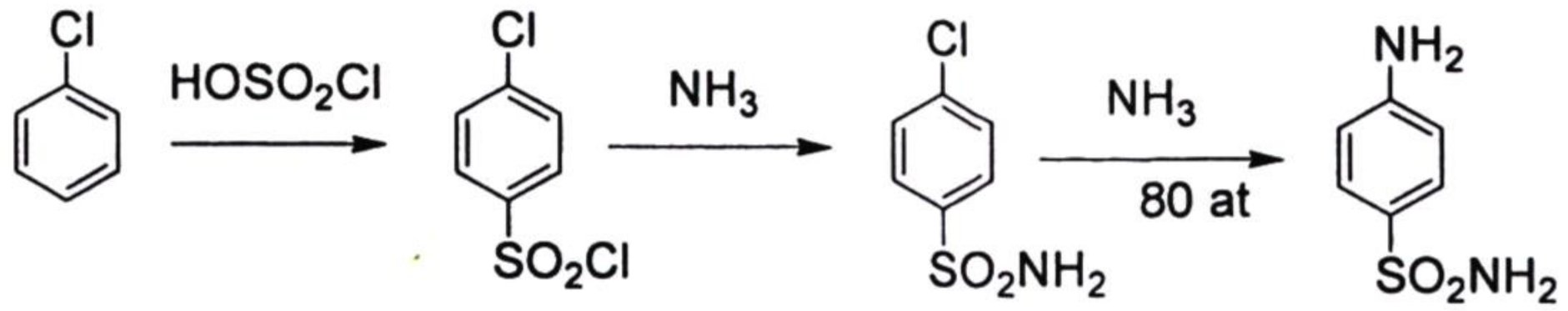


Thủy phân nhóm amid bằng acid hay kiềm giải phóng sulfamid. Trung hoà, cô lập sản phẩm và tinh chế.

1.3.2. Đi từ nguyên liệu clorobenzen

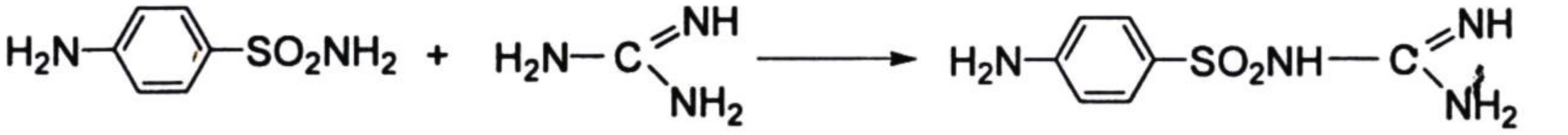
Theo Gigoropski có thể điều chế sulfamid từ clorobenzen

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

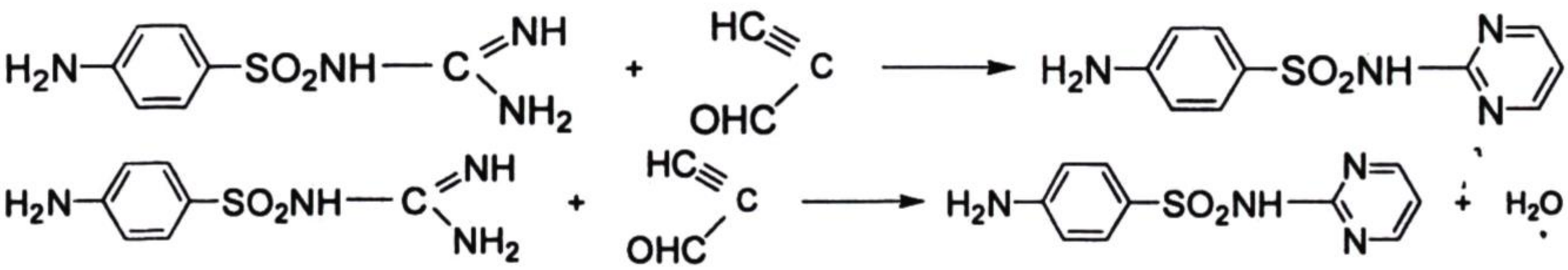


1.3.3. Đi từ các sulfamid có sẵn

Hiện nay người ta không đi từ nguyên liệu đầu mà đi từ các sulfamid có sẵn:



sulfanilamid guanidin sulfaguanidin



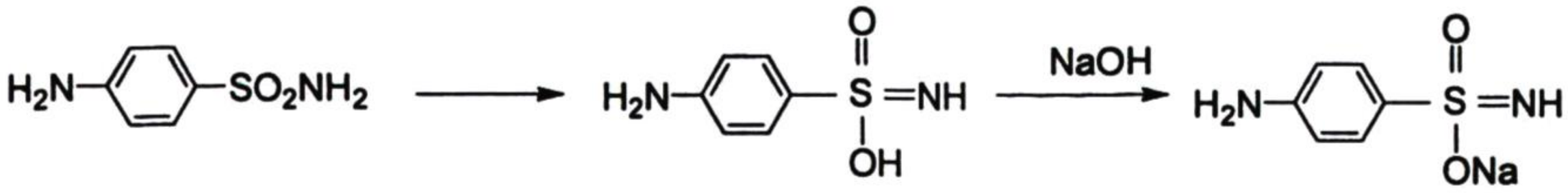
sulfaguanidin acid propagylic sulfadiazin

1.4. Tính chất

Các sulfamid thường ở dạng tinh thể trắng hoặc hơi vàng nhạt trừ prontosil, không mùi vị đắng, ít tan trong nước, benzen, chloroform. Tan trong alcol, glycerin, aceton.

Sulfamid là những chất lưỡng tính:

Tính acid: sulfamid tan trong kiềm loãng:

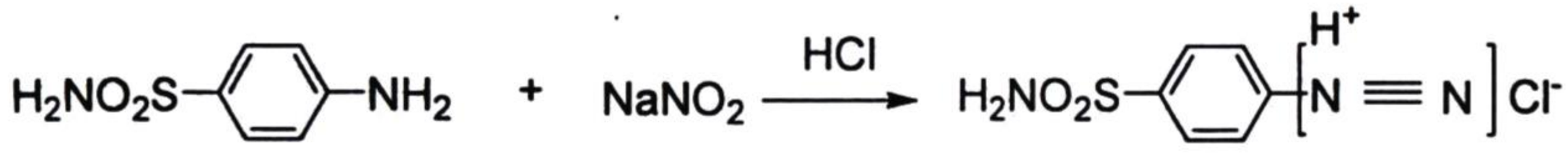


Đây không phải là muối theo đúng nghĩa mà là dẫn chất kim loại do thay thế nguyên tử H bằng kim loại vì nhóm $-SO_2$ làm tăng tính linh động của H. Ngoài Na có thể thay thế H bằng các kim loại khác: Cu, Co, Ag...

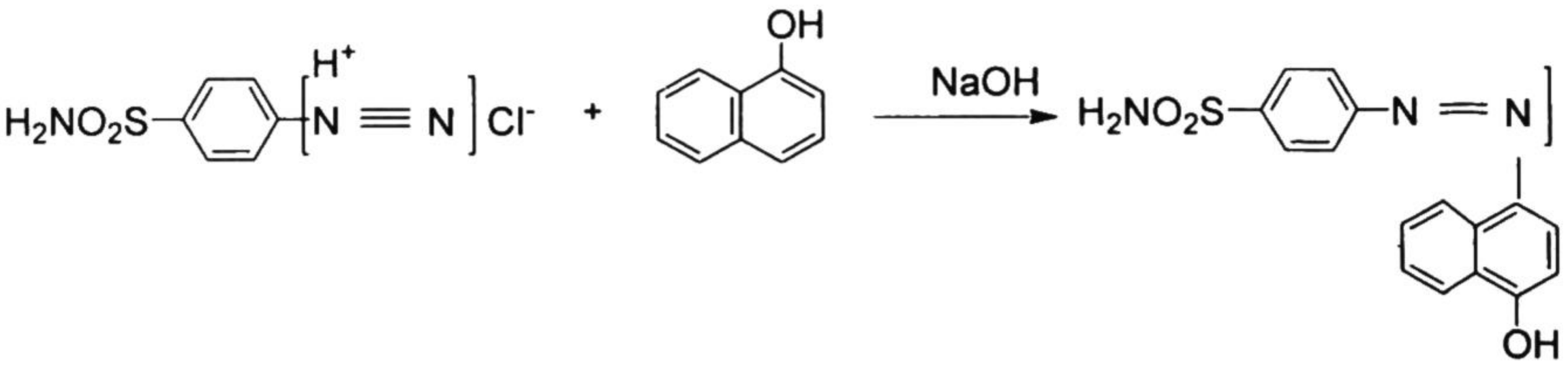
Tính base: do có nhóm NH_2 tự do nên các sulfamid cho muối với các acid.

Các phản ứng đặc trưng:

– Nhóm amin thơm cho phản ứng diazo hoá thường dùng để định tính và định lượng:

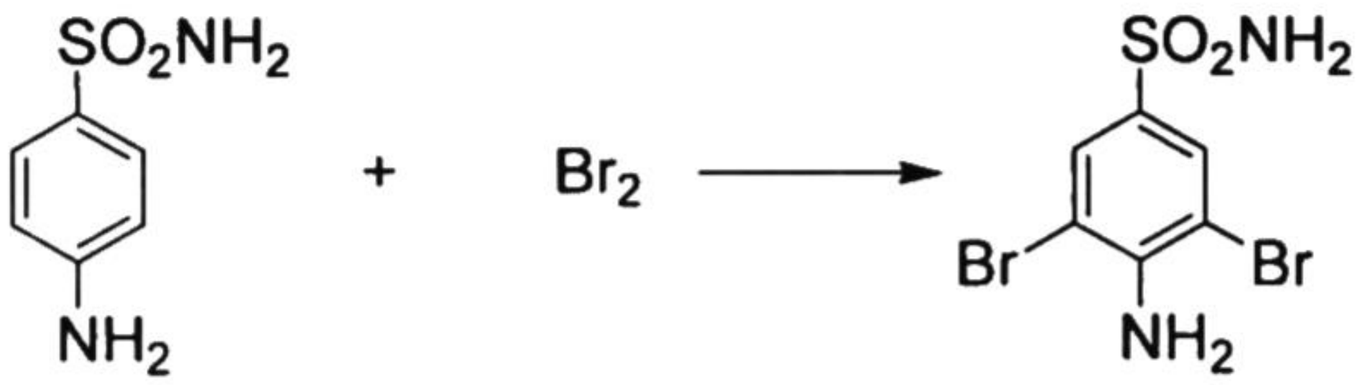


THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Khi đốt các sulfamid trong ống nghiệm cho những cặn có màu khác nhau.

Nhân benzen cho các phản ứng thế có thể áp dụng định tính hay định lượng:



Nhóm NH_2 có thể phản ứng với p–aminobenzaldehyd (PDAB) cho sản phẩm có màu có thể dùng để định tính và định lượng:

1.5. Kiểm nghiệm

Định tính

Có thể dùng tất cả các phản ứng trên để định tính, ngoài ra có thể dùng các phương pháp vật lý như sắc ký, phổ hồng ngoại, tử ngoại....

Định lượng

Có nhiều phương pháp định lượng sulfamid:

Trên nhóm NH_2 ta có thể dùng phương pháp đo nitrit hoặc phương pháp tạo màu với PDAB để so màu.

Ta cũng có thể định lượng sulfamid bằng phương pháp acid – base. Một số sulfamid nhóm acid đủ mạnh để định lượng bằng NaOH 0,1 N trong môi trường nước như sulfadiazin, sulfacetamid... nhưng đa số sulfamid là những acid yếu nên phải định lượng trong môi trường khan. Dung môi thường dùng là dimethylformamid, chất chuẩn độ là natri methylat, chỉ thị xanh thymol.

Nhóm NH_2 có tính base yếu có thể định lượng bằng $HClO_4$ trong acid acetic khan với chỉ thị tím tinh thể.

Nhiều sulfamid cho tủa với Ag nên có thể áp dụng để định lượng.

1.6. Tác dụng dược lý

1.6.1. Dược động học

Trừ một số sulfamid không hấp thu qua đường tiêu hoá và được sử dụng trị nhiễm khuẩn đường ruột như ftalazol, sulfaguanidin... còn đa số các sulfamid

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hấp thu nhanh qua đường ruột. Khoảng 70% sulfamid được hấp thu và tìm thấy trong nước tiểu sau 30 phút. Cơ chế của sự hấp thu chưa rõ. Ngoài ruột sulfamid có thể hấp thu qua dạ dày, da, hô hấp... nhưng hấp thu qua đường ruột là ít tác dụng phụ nhất.

Sulfamid được phân phối khắp các tế bào của cơ thể. Sulfamid có thể nhanh chóng đi vào màng phổi, hoạt dịch mắt và các dịch tương tự.

Sulfamid có thể đi vào màng não. Khả năng thấm vào màng não của các sulfamid rất khác nhau và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như mức độ gắn protein, mức độ acetyl hoá, mức độ tổn thương của màng não. Thí dụ: sulfadiazin vào màng não 17% trên người thường nhưng trên người bị viêm não có thể tới 66%. Cơ chế hấp thu cũng chưa rõ.

Ngoài ra sulfamid còn có thể đi qua nhau thai đến bào thai. Sulfamid thường xuất hiện trong máu bào thai sau khoảng 3 giờ và đạt từ 50 – 90% nồng độ trong huyết tương mẹ.

Trong cơ thể sulfamid có thể tham gia một số chuyển hoá sau:

– Gắn protein: nói chung tất cả sulfamid vào máu đều gắn với protein nhưng ở những mức độ khác nhau tùy thuộc tính thấm nước, pKa của thuốc (pKa càng cao thì khả năng gắn protein càng thấp). Khi gắn với protein thuốc mất tác dụng, tuy nhiên thuốc sẽ được giải phóng dần dần nên về mặt lý thuyết dạng liên hợp với protein có thể coi như là một cái kho ngăn cản sự tăng đột ngột sulfamid trong huyết tương và kéo dài tác dụng của thuốc.

– Acetyl hoá: quá trình acetyl hoá sulfamid xảy ra ở gan với mức độ khác nhau tùy vào mỗi loại sulfamid và tùy vào cơ thể mỗi người. Các dẫn chất acetyl hoá không có tác dụng, hơn nửa những dẫn chất này thường khó tan dễ gây kết tinh ở thận. Tuy nhiên hiện nay vấn đề này không còn nghiêm trọng vì người ta đã tạo ra nhiều sulfamid ít acetyl hoá thấp (sulfamethoxypyridazin acetyl hoá 10%), hoặc có dẫn chất acetyl hoá tương đối dễ tan (sulfadiazin).

– Liên hợp glucuronic: ở gan các sulfamid có thể liên hợp với acid glucuronic. Các dẫn chất liên hợp này vẫn còn tác dụng và dễ tan nên những sulfamid liên hợp glucuronic nhiều thường được dùng làm thuốc kháng khuẩn đường tiết niệu.

Sulfamid thải trừ chủ yếu qua đường tiết niệu dưới dạng tự do, acetyl hoá hay liên hợp glucuronic. Độ tan sulfamid ảnh hưởng đến việc thải trừ. Dạng acetyl hoá dễ kết tinh ở thận. Độ tan acetyl sulfamid tăng khi pH nước tiểu kiềm, bởi vậy nên khi dùng sulfamid nên uống nhiều nước và uống kèm $NaHCO_3$.

1.6.2. Phổ kháng khuẩn

Sulfamid có phổ kháng khuẩn rộng: tác dụng trên cả vi khuẩn Gram(+) và Gram(–) như: tụ cầu (Staphylococcus), liên cầu (Streptococcus), phế cầu (Pneumococcus), màng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

não cầu (Menigococcus), lậu cầu (Gonococcus), trực khuẩn lỵ (Shigella), thương hàn (Samonella), *E. coli*...

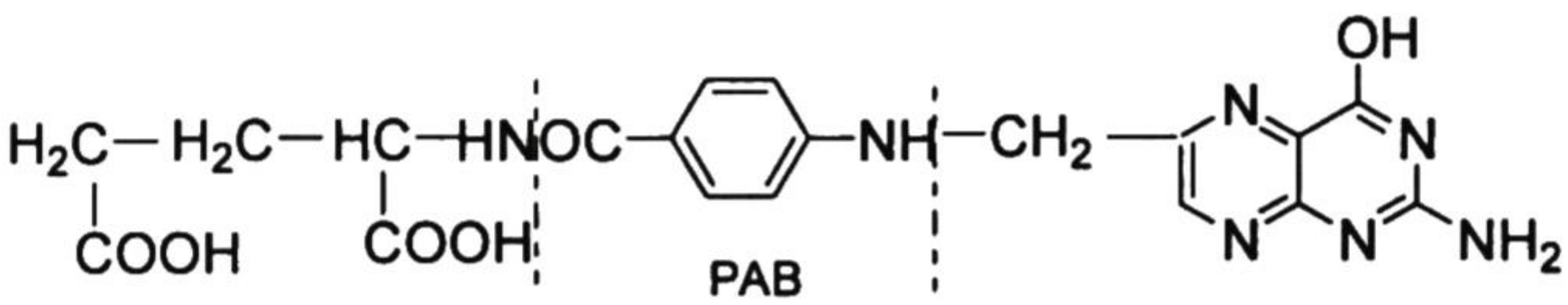
– Xạ khuẩn: Actinomyces.

– Virus mắt hột.

Sulfamid không có tác dụng trên: *M. tubeculosis, M. leprea,* Ricketsia, Plasmodium, nấm...

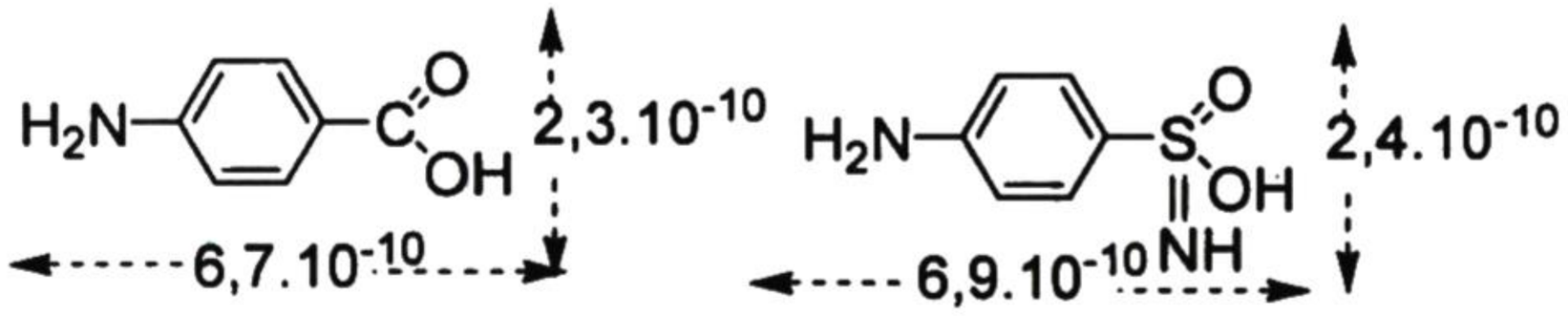
1.6.3. Cơ chế tác dụng của sulfamid

1938 người ta thấy khi sử dụng sulfamid trên những vết thương chưa rửa sạch thường mất tác dụng, sau này người ta còn thấy men bia, gan tụy... cũng làm mất tác dụng sulfamid. Năm 1940 Wood và Fildes đã tách ra một chất là p–aminobenzoic (PAB) có tác dụng ức chế tác dụng sulfamid. PAB là thành phần cấu tạo của acid folic rất cần cho sự phát triển của tế bào vi khuẩn, thiếu PAB vi khuẩn không thể nhân đôi



Acid folic

Từ kết quả này Wood và Fildes đưa ra thuyết đối kháng tương tranh. Nội dung của thuyết này là: sulfamid và PAB cạnh tranh nhau theo quy luật khối lượng. Theo Wood khi đưa sulfamid vào nó sẽ chiếm lấy chỗ của PAB trong quá trình tổng hợp acid folic. Vi khuẩn không thể sử dụng sulfamid dẫn đến rối loạn chuyển hoá và kết quả vi khuẩn sẽ bị tiêu diệt. Sở dĩ có hiện tương đối kháng tương tranh là vì cấu trúc sulfamid gần giống cấu trúc PAB



PAB sulfamid

Theo các tác giả Liên Xô (cũ) thì PAB không phải là yếu tố phát triển trực tiếp của vi khuẩn. PAB có tác dụng hoạt hoá một số enzym cần thiết cho sự phát triển của vi khuẩn:

$$\text{PAB} + \text{enzym không hoạt} \rightleftharpoons \text{enzym hoạt}$$

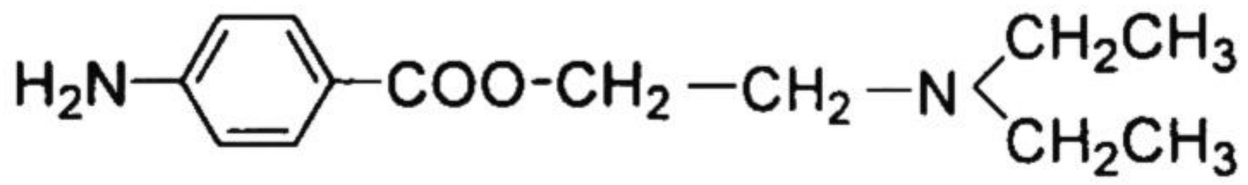
Do có cấu trúc tương tự nên sulfamid cũng tác dụng với enzym:

$$\text{Sulfamid} + \text{enzym} \rightleftharpoons \text{phức không có tác dụng}$$

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

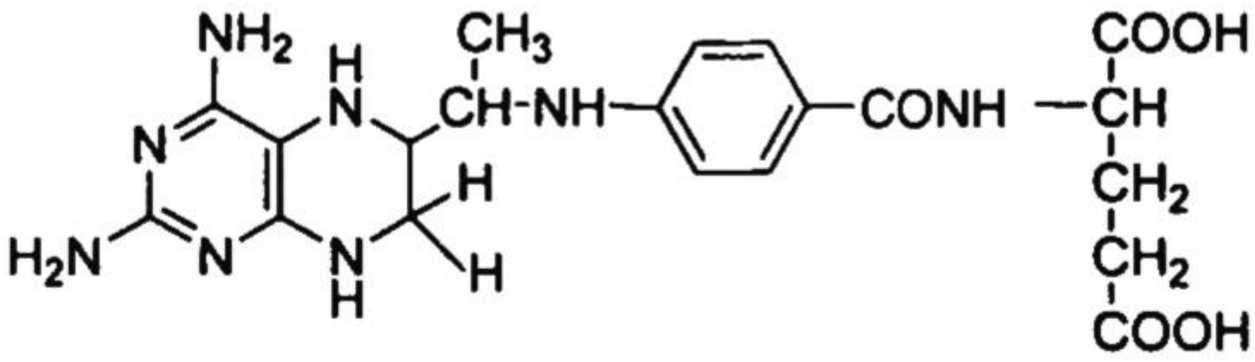
Tuy chỉ là giả thuyết nhưng cho đến nay vẫn chưa có thuyết khác có thể thay thế. Nó giải thích cơ chế không những của các sulfamid mà có thể mở rộng cho các thuốc khác trên cơ sở thuyết đối kháng tương tranh.

Điều này giải thích nguyên nhân có sự tương kỵ về dược lý giữa sulfamid và một số thuốc dẫn chất PAB, thí dụ các thuốc tê loại procain:



Procain

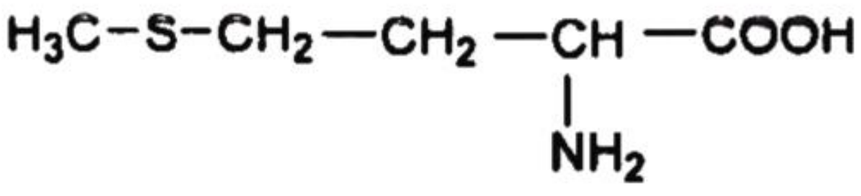
Hệ quả của giả thuyết Wood–Fildes là ra đời một khái niệm về các chất kháng vitamin hay rộng hơn là các chất chống chuyển hoá. Đáng lưu ý là các chất kháng acid folic (vitamin B_9). Acid folic tham gia vào tạo các acid nhân trong quá trình phân chia tế bào nên người ta tổng hợp những chất kháng acid folic bằng cách thay đổi cấu trúc acid folic



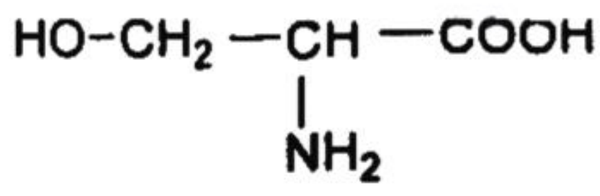
Methopterin

Tuy nhiên thuyết trên cũng có nhiều hạn chế:

– Không giải thích được sự đối kháng giữa sulfamid với một số chất không có cấu trúc giống sulfamid:



Methionin



Serin

Thuyết trên quá đơn giản trong khi quá trình chuyển hoá trong vi khuẩn rất phức tạp và không chỉ có thay thế PAB là có thể hoàn toàn ức chế việc chuyển hoá. Nếu quả chỉ có thế thì có lẽ tác dụng của các loại sulfamid không khác nhau mấy. Nhưng thực tế tác dụng của các sulfamid khác nhau thí dụ các sulfamid có dị vòng tác dụng tốt hơn các sulfamid mạch thẳng. Theo một số tác giả ngoài tác dụng cạnh tranh với PAB các dị vòng còn ức chế một số men cần thiết cho sự phát triển của vi khuẩn, vì vậy sulfamid tác dụng chọn lọc trên một số vi khuẩn.

Chúng ta cũng cần chú ý rằng sulfamid chỉ tác động trên những vi khuẩn tự tổng hợp lấy acid folic còn những vi khuẩn không tự tổng hợp acid folic hoặc có khả

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

năng lấy acid folic từ môi trường thì không chịu tác động bởi sulfamid. Điều này giải thích vì sao tế bào của người không bị sulfamid tác động.

Tác dụng ức chế vi khuẩn đạt mức tối đa khi pKa của sulfamid gần với pH của môi trường (khoảng 7), thí dụ:

Sulfathiazol (pKa = 6,8) > Sulfadiazin (6,4) > sulfanilamid (10,5)

Một phân tử PAB có thể ức chế tác dụng của nhiều phân tử sulfamid, vì vậy muốn cho sulfamid có thể thay thế được PAB thì phải dùng một liều có khả năng đẩy được PAB theo quy luật tác dụng khối lượng. Cho nên cần khởi đầu bằng một liều tấn công rồi sau đó dùng sulfamid với liều ít hơn nhưng đảm bảo giữ được thường xuyên nồng độ có hiệu quả.

1.6.4. Sự đề kháng sulfamid

Khi sử dụng sulfamid nhiều có thể dẫn tới sự đề kháng. Sự đề kháng có thể xảy ra theo nhiều cách:

Vi khuẩn tạo ra nhiều PAB hơn.

Vi khuẩn sử dụng PAB có hiệu quả hơn.

Vi khuẩn có thể tự thích ứng với hoàn cảnh mới như tìm cách giải quyết con đường sinh chuyển hoá khi sulfamid chiếm chỗ PAB.

Làm mất tác dụng sulfamid bằng cách kết hợp với sulfamid thành chất không có tác dụng.

1.6.5. Độc tính sulfamid

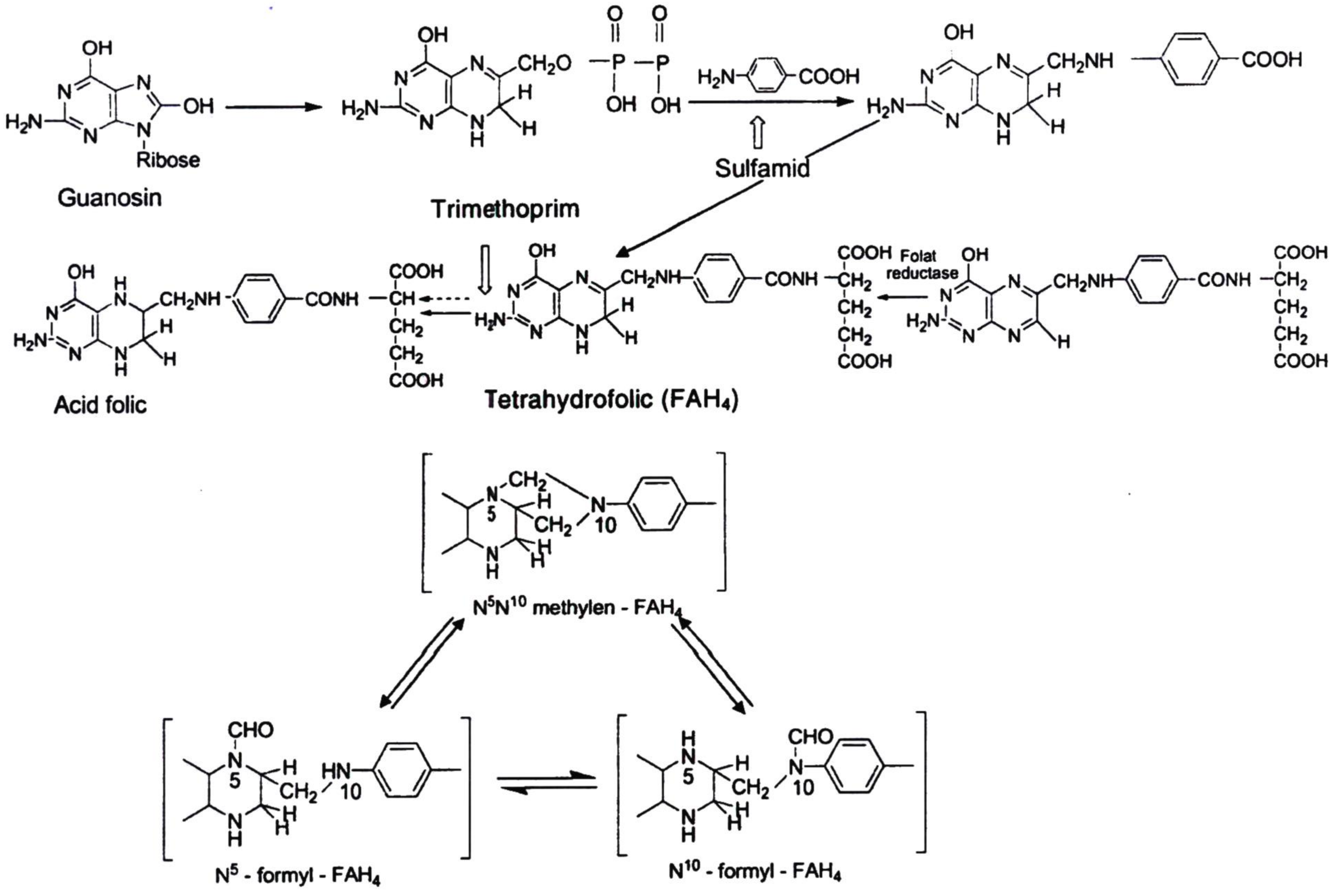
Tác dụng phụ khi sử dụng sulfamid là khoảng 5% khác nhau đối với mỗi cá thể và đối với mỗi loại sulfamid.

– Rối loạn hệ thống tạo máu: cơ chế tác dụng rất khác nhau, có trường hợp là do hiện tượng mẫn cảm, trường hợp khác là do sự tan huyết liên quan tới sự hoạt hoá glucose– 6 phosphat dehydrogenase. Phản ứng này không phụ thuộc vào nồng độ sulfamid mà vào từng cá thể và từng sắc dân. Phản ứng này thường xảy ra trong tuần đầu dùng thuốc. Triệu chứng có thể là: buồn nôn, sốt, chóng mặt, vàng da, xanh xao trong trường hợp nặng có thể là thiếu máu bất sản. Một số trường hợp có thể tím tái do tạo methemoglobin.

Thận: đây là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi dùng sulfamid. Sulfamid có thể kết tinh ở thận gây tổn thương thận, viêm thận, sỏi thận đái ra máu. Nhược điểm này đã được khắc phục dần do tìm được những sulfamid ít acetyl hoá, ít kết tinh.....

Phản ứng tăng nhạy cảm: phản ứng này rất khác nhau đối với từng sulfamid và với từng người thường hay xuất hiện khi dùng sulfamid tác động chậm. Triệu chứng có thể là nổi ban đỏ, xuất huyết... Khi dùng ngoài có thể gây nám da do kích thích sự nhạy cảm của da với tia tử ngoại.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 4.1. Tác dụng của sulfamid và trimethoprim

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. MỘT SỐ SULFAMID KHÁNG KHUẨN CHÍNH

Dựa trên tác dụng có thể chia các sulfamid thành hai nhóm:

– Sulfamid tác dụng toàn thân

– Sulfamid tác dụng tại chỗ

Sulfamid tác dụng toàn thân hấp thu tốt qua đường tiêu hoá và khuếch tán tốt tới các tổ chức trong cơ thể. Nhóm này lại có thể chia ra thành:

– Sulfamid tác dụng nhanh

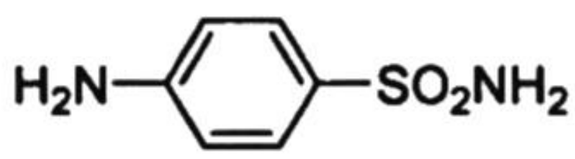
– Sulfamid tác dụng chậm

– Sulfamid tác dụng trung gian

2.1. Sulfamid tác dụng nhanh

Hấp thu nhanh và thải trừ nhanh nên phải uống nhiều lần trong ngày.

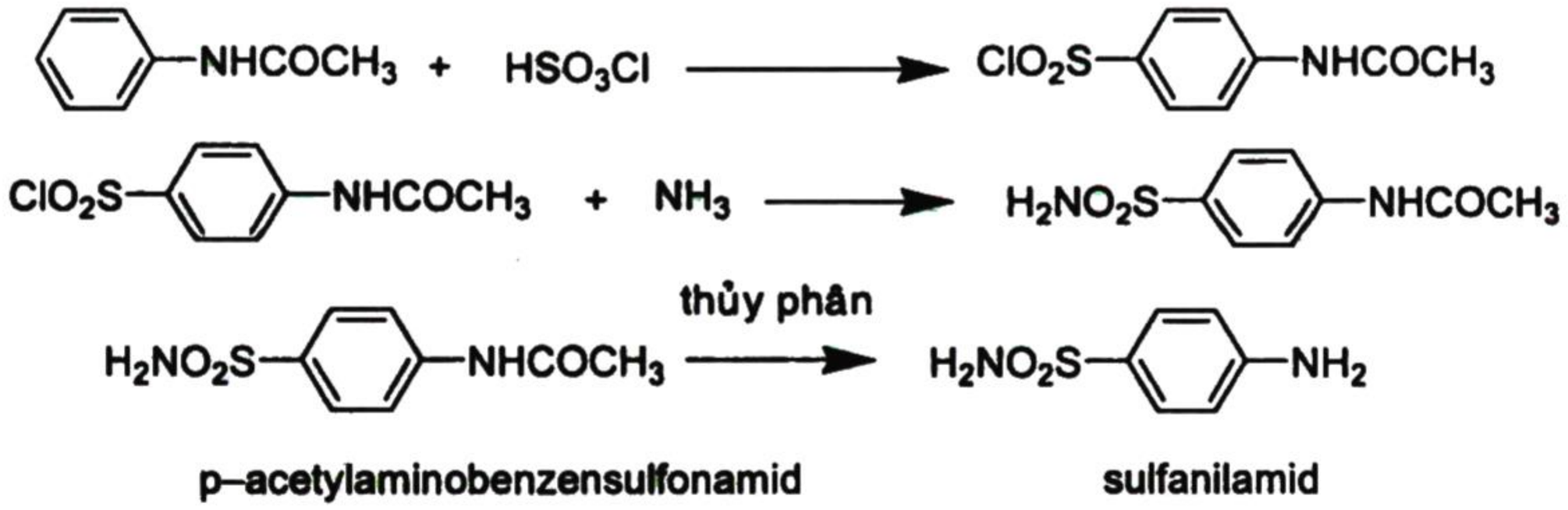
SULFANILAMID



$C_6H_8N_2O_2S$ P.t.l: 172,2

Tên khoa học: 4–Aminobenzenesulfonamid, p– anilinesulfonamid; p– sulfamidoanilin

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng không mùi, vị hơi đắng. 1 g tan trongg 37ml alcol; 5ml aceton; 2ml nước sôi. Tan trong glycerol, HCl, dung dịch KOH and NaOH. Thực tế không tan trong cloroform, ether, benzen.

Nhiệt độ nóng chảy 164,5–166,5°C.

Trung tính với giấy quỳ, pH (0.5% trong nước): 5,8–6,1.

UV max: 255, 312 nm.

Chỉ định

Đây là sulfamid đầu tiên trong lịch sử trước kia được coi là thần dược vì có tác dụng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trên màng não cầu, liên cầu, hiện nay ít dùng vì độc tính tương đối cao và bị acetyl hoá nhiều (80%) nên chỉ được dùng làm nguyên liệu để tổng hợp sulfamid khác.

Dạng dùng

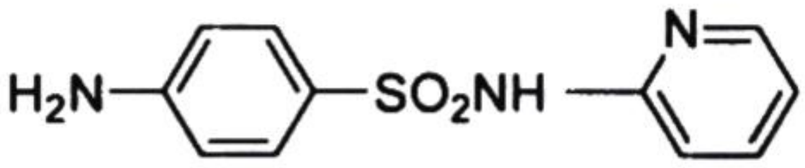
Viên 0,5 g.

Ống tiêm 5 ml dung dịch 1/10.

Liều dùng

Uống 6 – 8 g/ngày.

SULFAPYRIDIN



$C_{11}H_{11}N_3O_2S$ P.t.l: 249,3

Tên khoa học: 4–Amino–N–2–pyridinylbenzene sulfonamid

Điều chế

Tính chất

Tinh thể trắng hoặc hơi vàng, không mùi không vị, hơi đắng. Ít tan trong nước.

1g tan trong 3500 ml nước, 440 ml alcol, 65 ml aceton. Tan trong acid vô cơ loãng. dung dịch KOH và NaOH. Tan nhiều hơn trong dung dịch đường. Dung dịch nước trung tính với giấy quỳ.

Nhiệt độ nóng chảy: 190–191°C

Chỉ định

Đây là sulfamid dị vòng đầu tiên dùng trong điều trị. Trước kia nó cũng được coi như thần dược, nhờ nó mà tỷ lệ tử vong trong bệnh viêm phổi giảm từ 25 xuống 4%, có tác dụng tốt với phế cầu, màng não cầu và lậu cầu. Tuy nhiên, sulfapiridin cho nhiều dẫn chất acetyl hoá khó tan dễ kết tinh ở thận nên ngày nay không còn dùng nữa.

Dạng dùng

Viên 0,5 g.

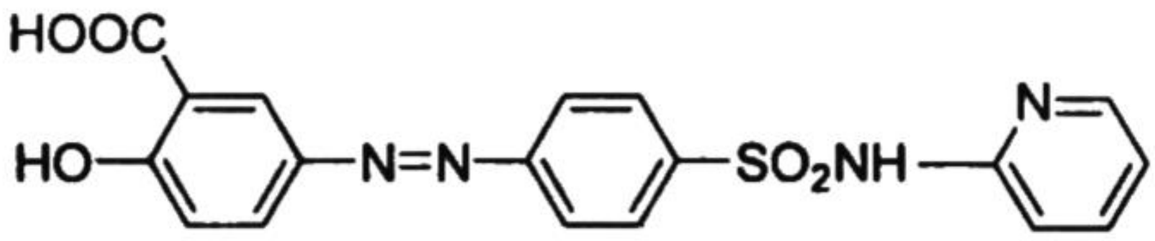
Muối Na của sulfapiridin tiêm 1–2 g.

Liều dùng

3–4 g ngày.

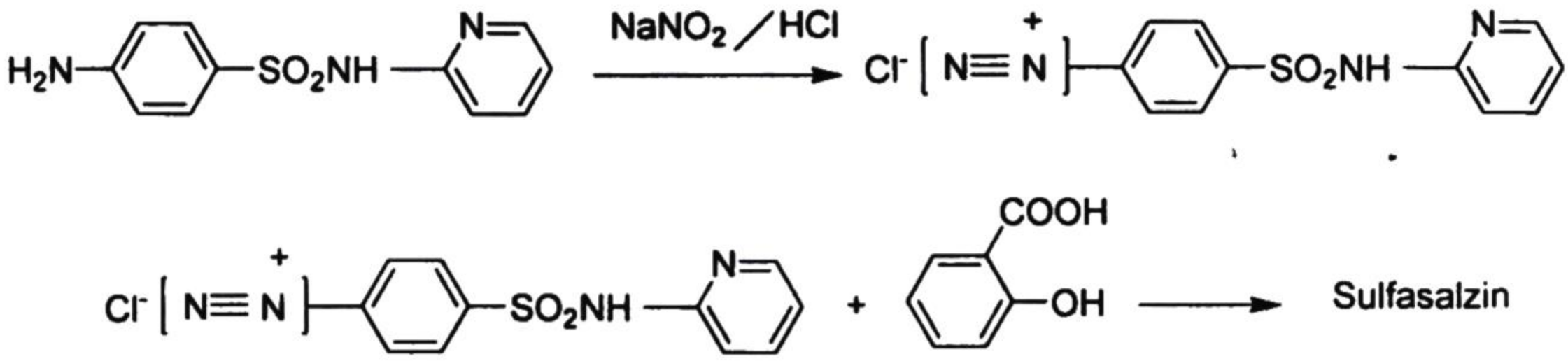
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

SULFASALAZIN



Tên khoa học: Acid 2–hydroxy–5–[[4–[[(pyridin–2–yl)amino]sulphonyl] phenyl]azo] benzoic.

Điều chế



Tính chất

Bột mịn màu vàng sáng hay vàng nâu không tan trong nước, methylen clorid rất ít tan trong ethanol, tan trong dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR.

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan: sắc ký lỏng.

Salicylic acid và sulfapyridin: sắc ký lỏng.

Sulfat, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong natri hydroxyd 0,1 M và pha loãng tới 100,0 ml bằng dung dịch trên. Chuyển 5,0 ml dung dịch này vào bình 1000 ml chứa khoảng 750 ml nước cất. Thêm 20,0 ml acid acetic 0,1 M và pha loãng tới 1000,0 ml bằng nước cất. Pha đồng thời và tương tự dung dịch chuẩn với 0,150 g sulfasalazin chuẩn. Đo độ hấp thụ hai dung dịch ở bước sóng 359 nm.

Tác dụng dược lý

Sulfasalazin là tiền chất khi uống vào không có tác dụng nhưng ở ruột được vi khuẩn giáng hoá thành acid 5–aminosalicylic (5–ASA) và sulfapyridin.

Sulfasalazin được FDA cho phép năm 1950. Có một số tranh cãi về chất nào trong số hai chất này cho ra hoạt tính của thuốc. Mặc dù người ta biết rằng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

5–ASA có tác dụng, song chưa biết liệu sulfapyridin có làm tăng tác dụng hay không.
Những sản phẩm trên hình thành ở đại tràng có tác dụng chống viêm để điều trị viêm đại tràng. Lợi ích của sulfasalasin là tác dụng tại chỗ mặc dù cũng có tác dụng toàn thân.
Dạng dùng: viên nén và viên bao tan trong ruột, chứa 500 mg.

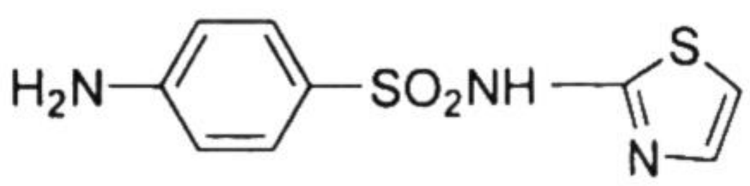
Chỉ định: điều trị viêm đại tràng.

Liều dùng: 0,5 – 2 g, cách nhau 6 – 12 giờ.

Sulfasalazin làm giảm hấp thu acid folic và digoxin.

Tác dụng phụ: chưa thấy nguy cơ trên phụ nữ có thai.
Làm giảm tinh trùng ở đàn ông.
Cẩn thận với phụ nữ cho con bú vì có thể làm vàng da trẻ sơ sinh.
Rối loạn tiêu hoá như buồn nôn, nôn ở 1/3 bệnh nhân dùng thuốc. Có thể làm da và nước tiểu chuyển sang vàng cam nhưng không đáng ngại.
Thiếu máu hay tan huyết có thể gặp nhưng hiếm.
Tác dụng khác có thể gặp là đau đầu, dị ứng nhạy cảm với ánh sáng.

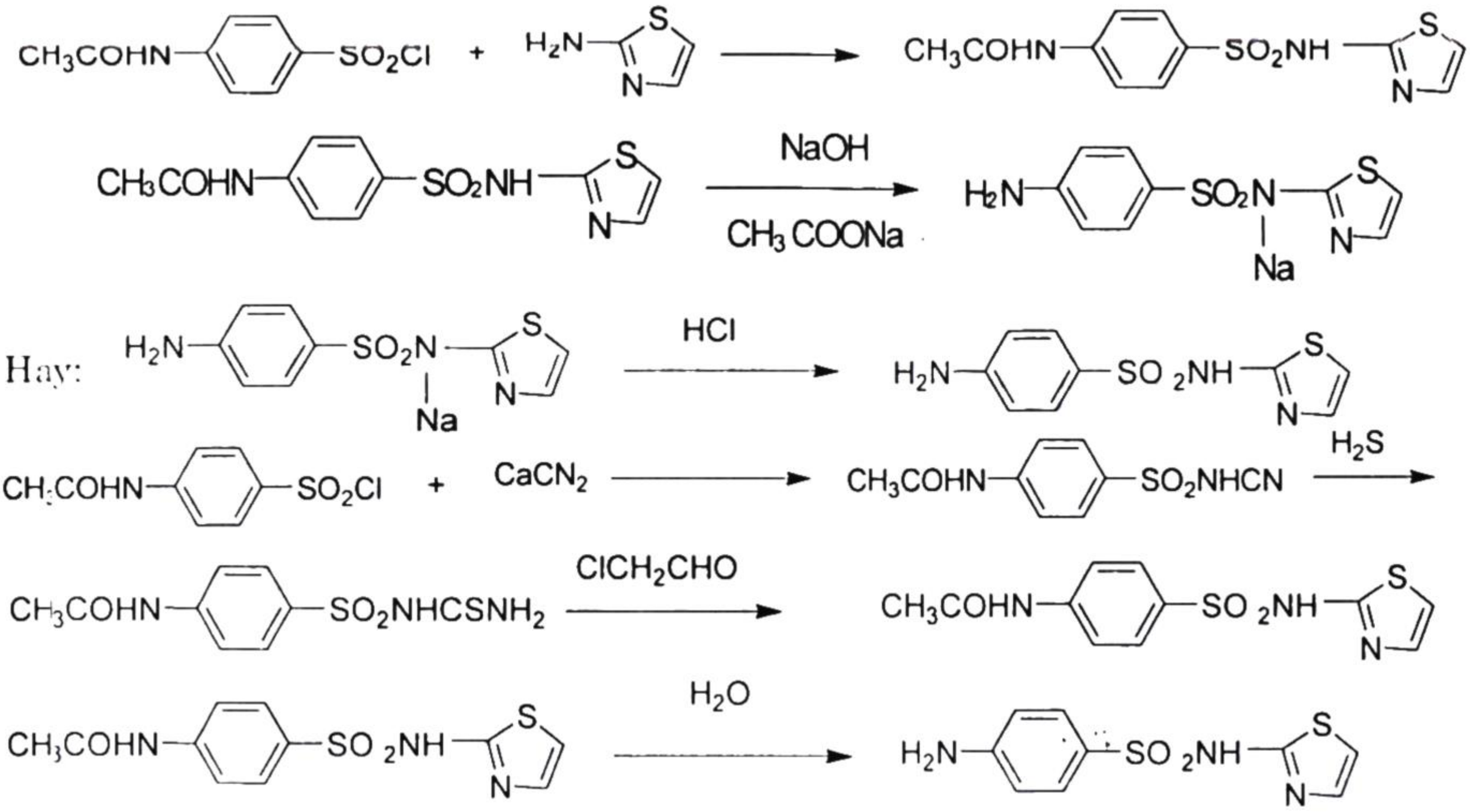
SULFATHIAZOL



$C_9H_9O_2N_3S_2$ P.t.l: 255,33

Tên khoa học: 4–Amino–N–2–thiazolylbenzene sulfonamid.

Điều chế



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay hơi vàng nhạt, không mùi, vị hơi đắng.

Nhiệt độ nóng chảy: 202–202,5°C.

pKa 7,2.

Độ tan ở 26°C (mg/100 ml): nước 60 (pH 6,03); alcol 525. Tan trong aceton, acid vô cơ loãng, dung dịch KOH và NaOH, nước ammoniac và carbonat kiềm. Rất ít tan trong nước; hơi tan trong ethanol. Thực tế không tan trong cloroform, ether.

Kiểm nghiệm

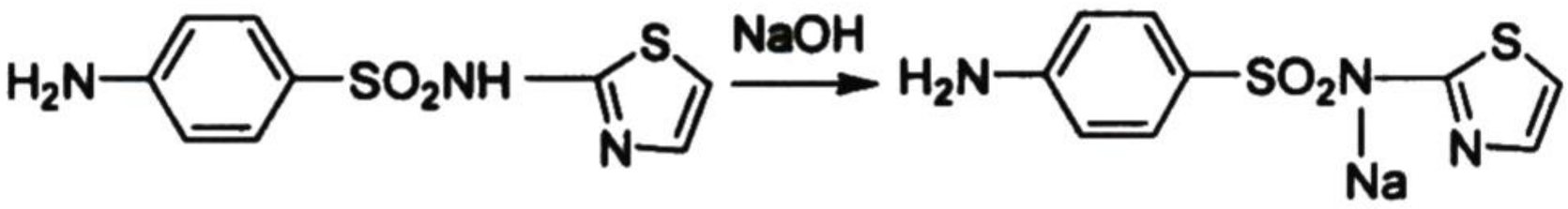
Định tính

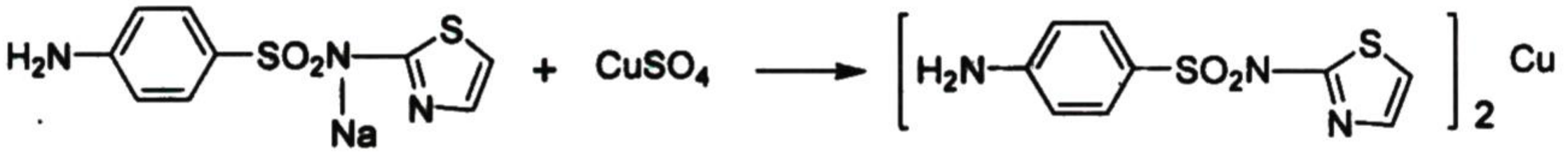
Phổ IR.

Nhiệt độ nóng chảy 200°C– 203°C.

Sắc ký lớp mỏng.

Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp 10 ml nước và 2 ml natri hydroxyd 0,1M, thêm 0,5 ml dung dịch đồng sulfat. Tủa xanh xám hay tía tạo thành.





Phản ứng diazo hoá.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc dung dịch, giới hạn acid, tạp chất liên quan, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Phương pháp đo nitrit.

Chỉ định

Dùng trong điều trị từ năm 1940 và là một trong những sulfamid có tác dụng tốt nhất chống tụ cầu, lậu cầu, màng não cầu, phế cầu. Ít độc dễ hấp thu đạt nhanh nồng độ cao trong máu. Tỷ lệ acetyl hoá khoảng 30%.

Dạng dùng

Viên nén 0,5 g.

Dung dịch tiêm.

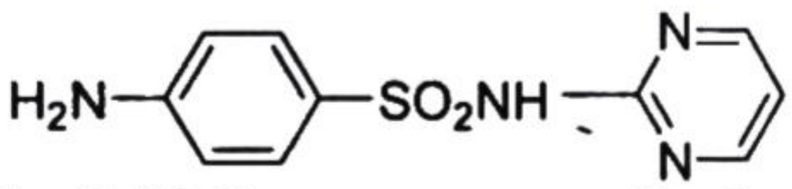
Liều dùng

3–6 g /ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các sulfamid nhóm pirimidin. Hiện nay còn sử dụng vì ít bị acetyl hoá, ít độc, ít gây dị ứng, có phổ kháng khuẩn rộng dùng để trị liên cầu, phế cầu, màng não cầu, tụ cầu...

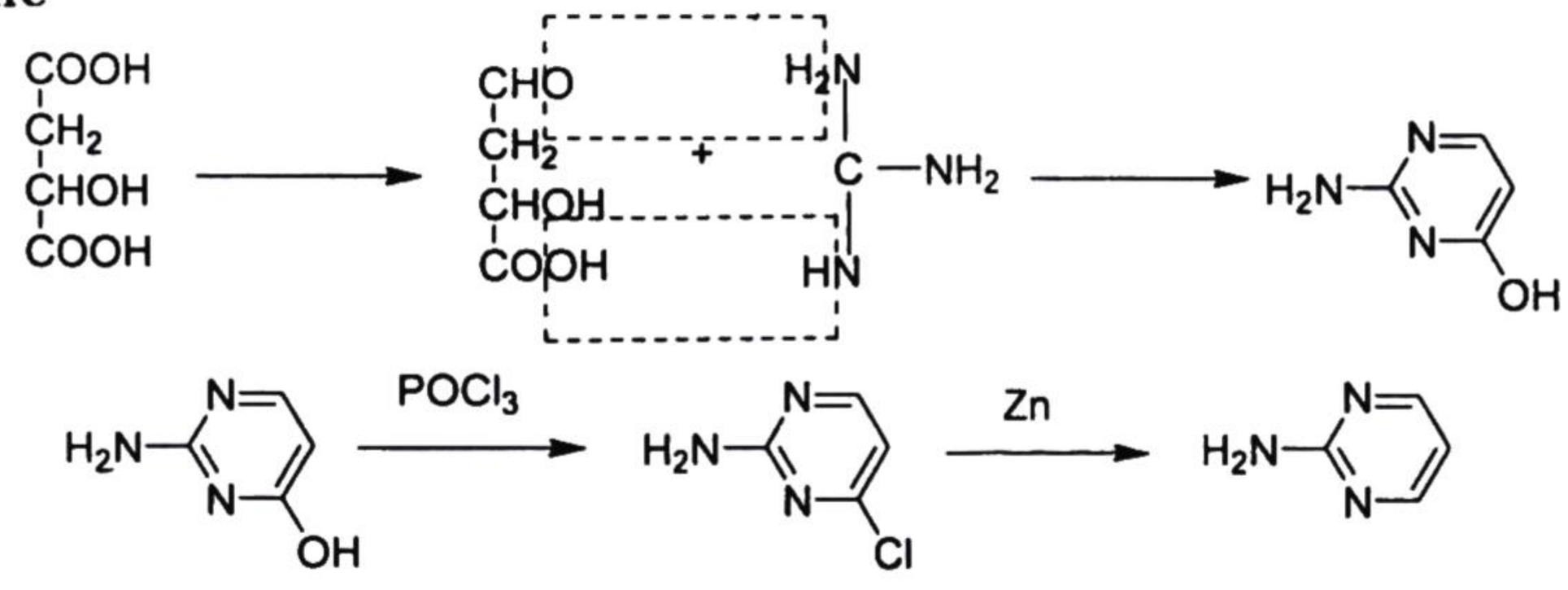
SULFADIAZIN

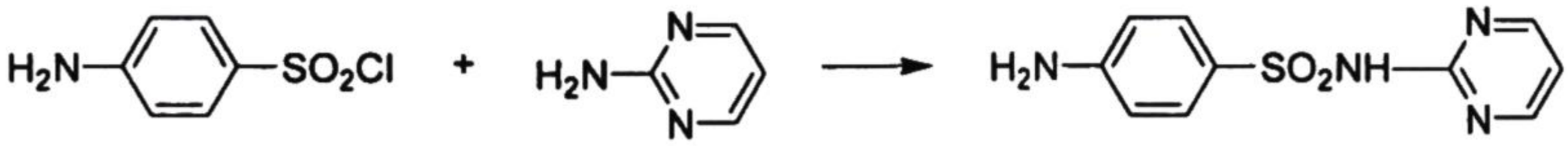


$C_{10}H_{10}O_2N_2S$ P.t.l: 250,28

Tên khoa học: 4–Amino– N– 2–pyrimidinylbenzen sulfonamid

Điều chế





Tính chất

Bột kết tinh trắng hay trắng ngà trở thành sẫm dần ngoài ánh sáng, không mùi và gần như không vị. Rất ít tan trong nước, ít tan trong cồn và aceton, thực tế không tan trong ether và chloroform, tan trong các acid vô cơ loãng và trong các dung dịch hydroxyd kiềm, nước amoniac.

Nhiệt độ nóng chảy: 252–256°C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR.

Định tính sulfadiazin bằng phản ứng diazo hoá.

Phản ứng của sulfadiazin với đồng sulfat trong môi trường kiềm cho tủa màu lục chuyển dần sang xám và cắn đỏ. Tủa muối đồng.

Đốt nhẹ chế phẩm trong ống nghiệm khô cho đến khi thăng hoa. Tinh chế chất thăng hoa trong toluen và sấy khô. Chất thu được có điểm chảy 123 – 127°C. (BP 2001). Trộn chất thăng hoa với dung dịch resorcin trong ethanol và thêm acid sulfuric đđ cho màu đỏ sẫm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thử tinh khiết

Màu sắc dung dịch, giới hạn acid, tạp chất liên quan, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Theo phương pháp đo nitrit.

Chỉ định

Sulfadiazin là một trong số ít sulfamid còn sử dụng hiện nay. Ít tan nhưng hấp thu nhanh và bài tiết chậm nên nhanh chóng đạt nồng độ cao trong máu.

Trên *in vitro* tác dụng kém hơn sulfathiazol nhưng *in vivo* mạnh hơn và ít độc hơn.

Liều dùng

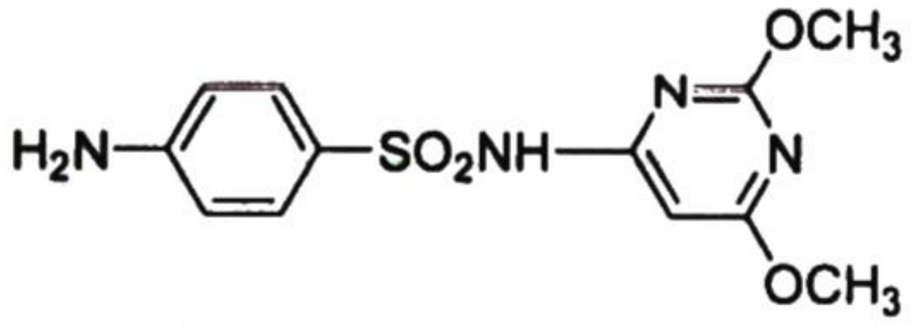
5 – 10 g/ngày.

Hiện nay chế phẩm bạc sulfadiazin được sử dụng nhiều dưới dạng thuốc mỡ để trị nhiễm trùng ngoài da.

2.2. Sulfamid tác dụng chậm

Gồm những sulfamid hấp thu nhanh vào máu nhưng tồn tại lâu trong cơ thể, khả năng liên hợp với protein lớn nên thải trừ chậm. Ít bị acetyl hoá (10%) tiện cho việc trị liệu vì chỉ cần dùng một liều duy nhất trong ngày. Các sulfamid này đều có chứa trong phân tử nhóm CH_3O, mất nhóm này thì không còn tác dụng kéo dài.

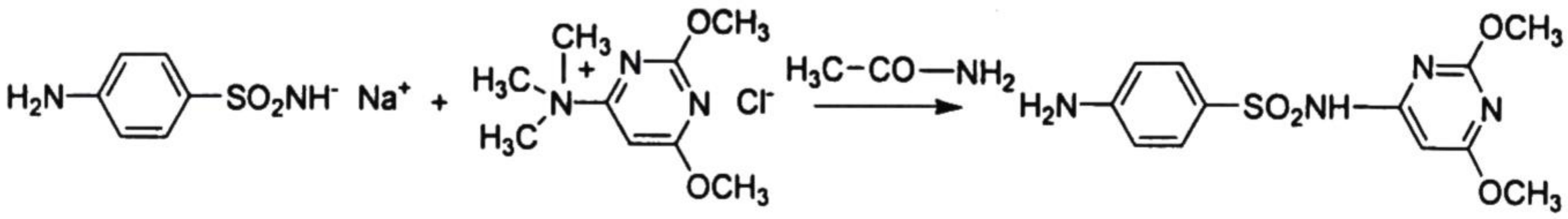
SULFADIMETHOXIN



$C_{12}H_{14}N_4O_4S$ P.t.l: 310,33

Tên khoa học: 4–Amino–N–(2,6–dimethoxy–4–pyrimidinyl)benzenesulfonamid

Điều chế

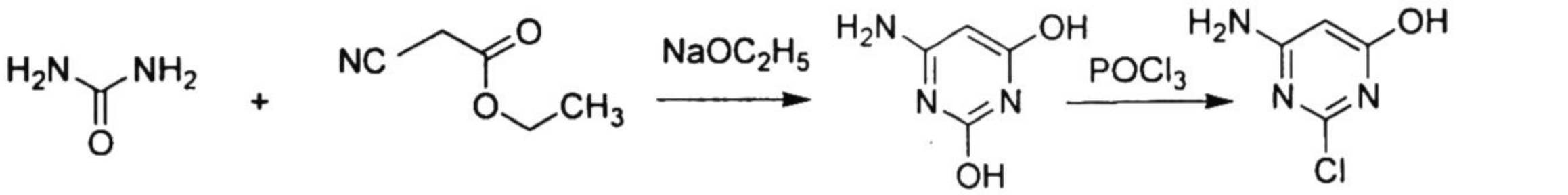


4-aminobenzensulfonamid natri

2,4-dimethoxy-6-trimethylamonipyrimidin clorid

Sulfadimethoxin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Tính chất

Tan trong HCl loãng và dung dịch natri carbonat. Tan trong nước ở 37°C (mg/100 ml): 4,6 ở pH 4,10; 29,5 ở pH 6,7; 58,0 ở pH 7,06; 5170 ở pH 8,71.

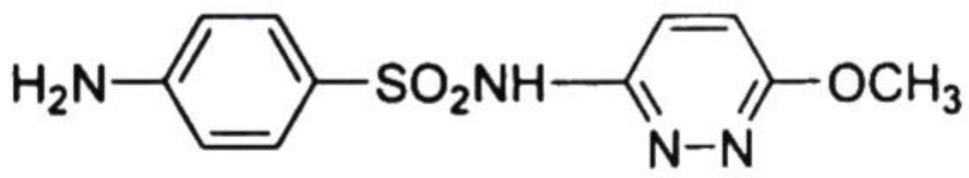
Nhiệt độ chảy 201–203°C.

Hấp thu nhanh, thải trừ chậm, ít acetyl hoá, ít kết tinh ở thận.

Liều dùng

1g/ngày.

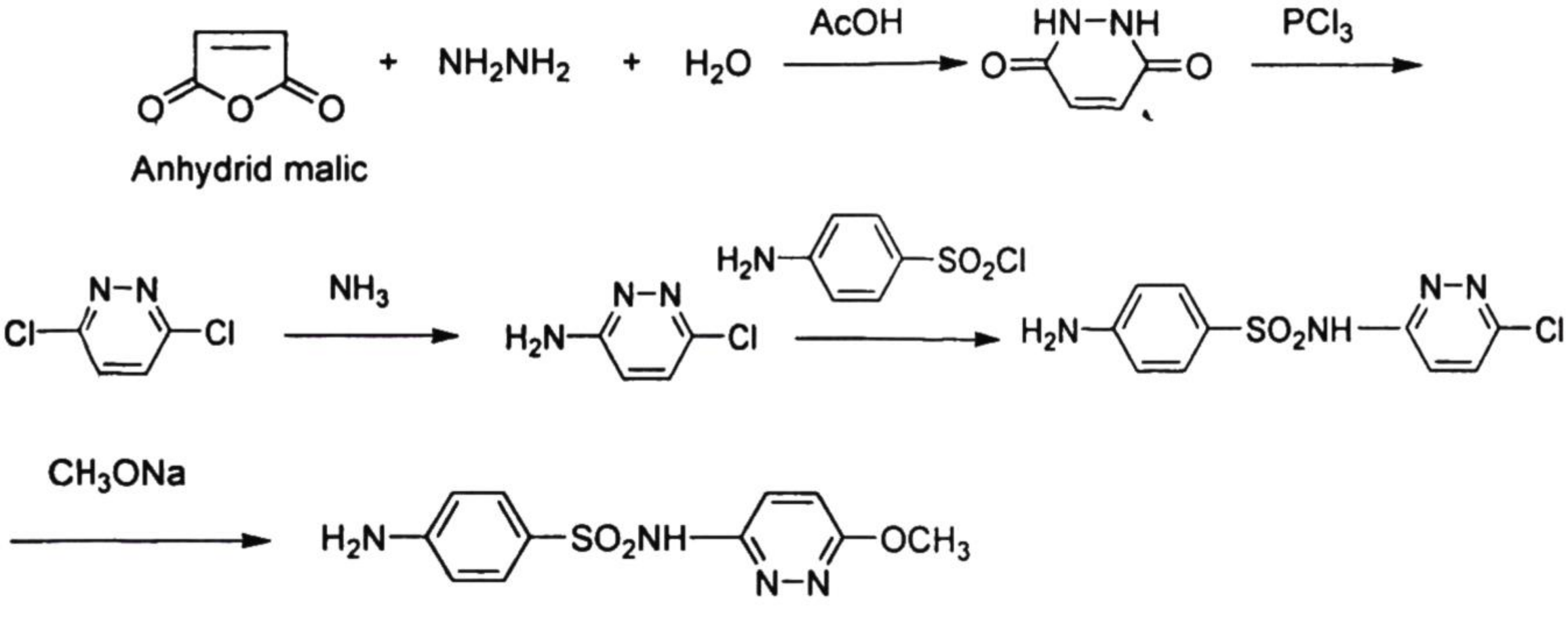
SULFAMETHOXYPYRIDAZIN



$C_{11}H_{12}N_4O_3S$ P.t.l: 280,31

Tên khoa học: 4–Amino–N–(6–methoxy–3–pyridazinyl)benzenesulfonamid.

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng vị đắng. Độ tan trong nước ở 37°C (mg/100 ml): 110 ở pH 5; 120 ở pH 6; 147 ở pH 6,5. Hơi tan trong methanol, ethanol (khoảng 1:200); tan nhiều hơn trong acetone (1:50), trong dimethylformamid (1g/1 ml). Dễ tan trong dung dịch hydroxyd kiềm.

Nhiệt độ chảy: 182–183°C.

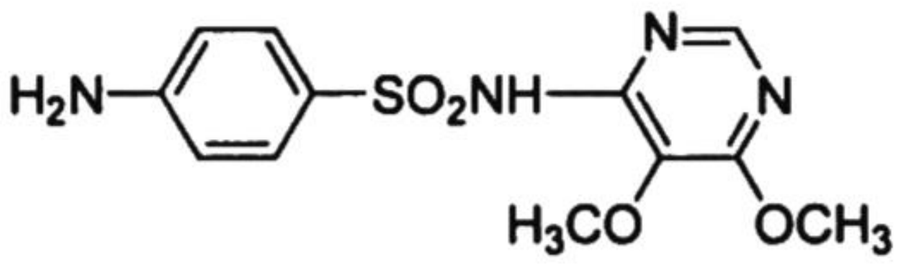
pKa 6,7.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hấp thu nhanh và thải trừ rất chậm nên chỉ cần uống 1g/ngày. Độc tính tương tự các sulfamid khác nhưng khi ngộ độc thì đặc điểm thải trừ chậm lại là điểm bất lợi.

Nếu thế H của $-SO_2NH$ bằng CH_3CO ta được acetyl sulfamethoxypyridazin không đắng thích hợp với trẻ em.

SULFADOXIN



$C_{12}H_{14}N_4O_4S$ P.t.l: 310,33

Tên khoa học: 4–Amino–N–(5,6–dimethoxy–4–pyrimidinyl)benzenesulfonamid.

Tính chất

Bột kết tinh trắng. Không tan trong ether. Rất ít tan trong nước, hơi tan trong alcol, methanol. Tan trong acid vô cơ loãng, hydroxid và carbonat kiềm.

Nhiệt độ nóng chảy 190 – 194°C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR.

Sắc ký lớp mỏng.

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 1 ml dung dịch sulfuric acid 40% đun nóng nhẹ khoảng 2 phút xuất hiện tủa. Làm lạnh và thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd loãng. Làm lạnh thêm 25 ml ether lắc trong 5 phút. Tách lớp ether làm khan bằng natri sulfat khan và lọc bốc hơi trên cách thủy. Cắn có nhiệt độ nóng chảy 80 – 82°C hay 90 – 92°C.

Phản ứng diazo hoá.

Thử tinh khiết

Màu sắc dung dịch, giới hạn acid, tạp chất liên quan, kim loại nặng, mất khối lượng do làm khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp đo nitrit.

Chỉ định điều trị

Thải trừ rất chậm chỉ cần dùng 1g/tuần.

Sulfadoxin từ lâu đã được dùng phối hợp với pyrimethamin trong chế phẩm Fansidar® dùng trị sốt rét.

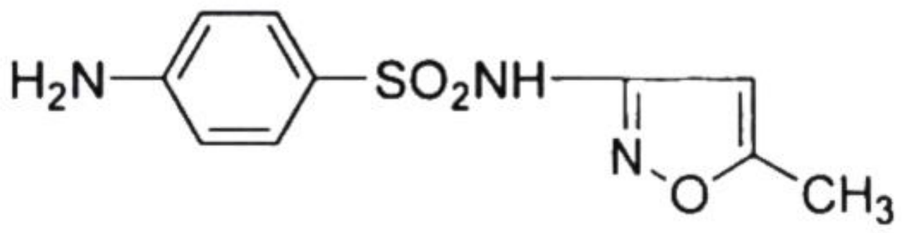
Sulfamid tác dụng trung gian: là những sulfamid hấp thu nhanh và tốc độ thải trừ vừa phải, phân tán đều trong cơ thể, ít bị acetyl hoá thường uống ngày 2 lần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các sulfamid nhóm này thường có dị vòng 5 cạnh. Hiện nay một số sulfamid nhóm này còn sử dụng phổ biến.

2.3. Sulfamid tác dụng trung gian

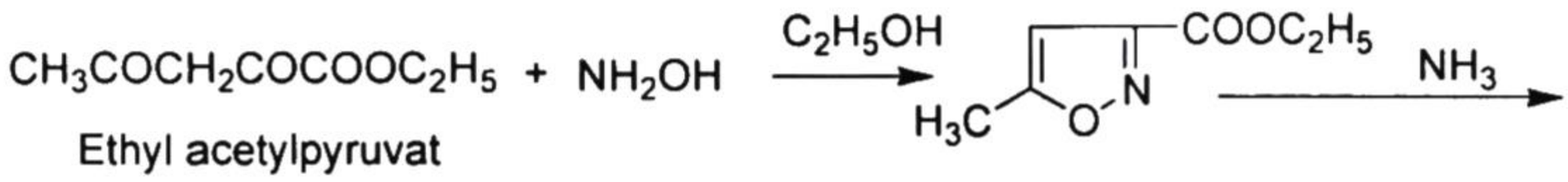
SULFAMETHOXAZOL

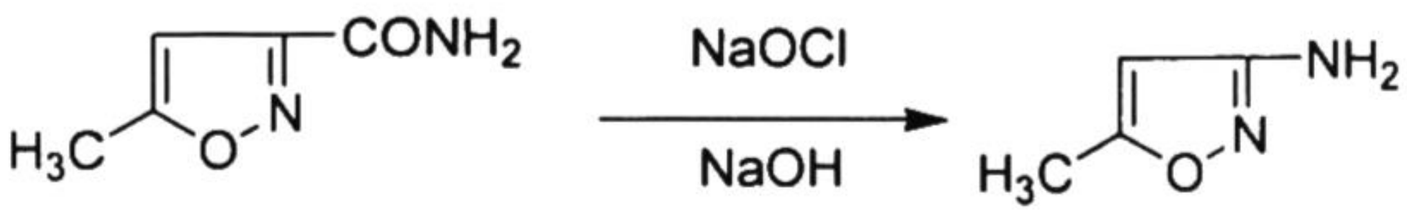


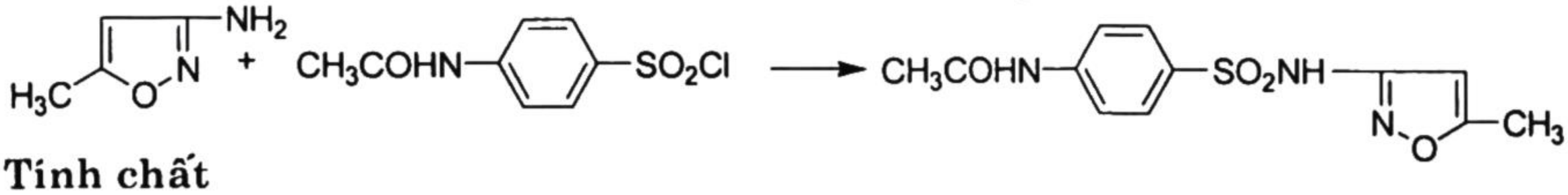
$C_{10}H_{11}O_3N_3S$ P.t.l: 253,28

Tên khoa học: 4–amino–N–(5–methyl–3–isoxazolyl)benzenesulfonamid

Điều chế







Tính chất

Tinh thể trắng, không mùi, vị đắng vững bền với không khí. Không tan trong nước, ether, cloroform, tan trong alcol, aceton.

Nhiệt độ nóng chảy: 167°C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR.

Sắc ký lớp mỏng.

Diazo hoá.

Thử tinh khiết

Màu sắc dung dịch, giới hạn acid, tạp chất liên quan, kim loại nặng.

Định lượng.

Phương pháp diazo hoá.

Chỉ định điều trị

Đây là sulfamid được dùng phổ biến hiện nay thường dùng trị nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng da.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều dùng

2 g x 2 lần/ngày. Đặc biệt được sử dụng phối hợp với kháng sinh khác cho tác dụng tốt. Thí dụ:

BACTRIM®

Sulfamethoxazol	800 mg
Trimetoprim	160 mg

Hai chất trên cộng lực nhờ tác động ức chế ở hai khâu khác nhau trong tiến trình tổng hợp và chuyển hoá acid folic:

PAB
↓ ← sulfamethoxazol
folic
↓ ← trimethoprim
dihydrofolic
↓ ← trimethoprim
tetrahydofolic

Bactrim có thể dùng để chống thương hàn thay cloramphenicol, ngoài ra còn dùng trị viêm phổi, viêm tai. (không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi).

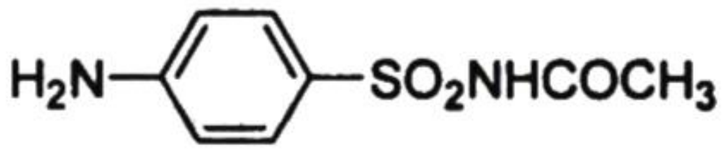
Liều dùng: 1–2 viên/ ngày dùng trong 10 – 14 ngày.

2.4. Sulfamid đường tiết niệu

Nói chung có thể dùng những sulfamid trên để trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Người ta thường chọn những sulfamid thải trừ nhanh ít acetyl hoá, dễ tan. Tuy nhiên cũng có những sulfamid chuyên dùng trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Có hai nhóm:

– Nhóm mạch thẳng.

SULFACETAMID



Tên khác: sulfaxylum

$C_8H_{10}N_2O_3S$ P.t.l: 214,25

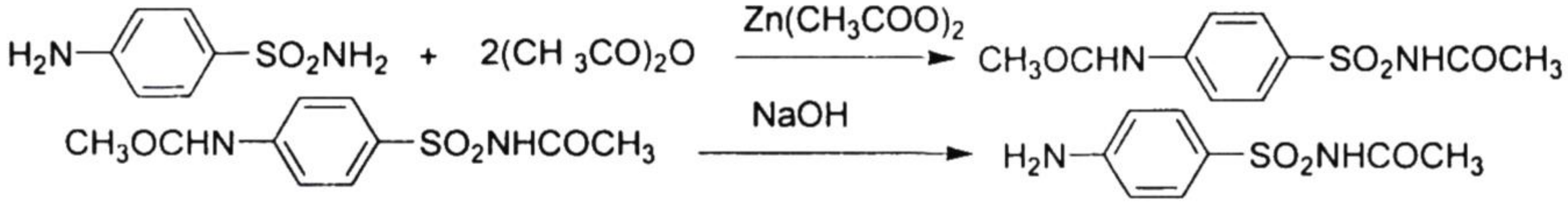
Tên khoa học: N–[(4–Aminophenyl)sulfonyl]acetamid

Thường dùng dưới dạng muối natri và ngậm một phân tử nước.

$C_8H_9N_2SNa,H_2O$ P.t.l: 254,25

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay hơi vàng. Tan trong 150 phần nước ở 20°C, trong 15 phần alcol, trong 7 phần aceton. Tan trong acid vô cơ và các hydroxyd, carbonat kiềm. Hơi tan trong ether; trong cloroform. Dung dịch nước trung tính với giấy quỳ.

Nhiệt độ nóng chảy: 182–184°C.

UV max (nước, 0,1 M HCl, 0,1 M NaOH): 258, 217, 270, 256.

Muối natri là bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng. Dễ tan trong nước, hơi tan trong cồn và aceton, gần như không tan trong ether, cloroform, benzen.

UV max (pH 7,0 đệm phosphat, 0,1 M HCl, 0,1 M NaOH): 255, 271, 271, 256, 256 (A 1 cm 1% 660–720, 207, 260, 626, 750).

Chỉ định

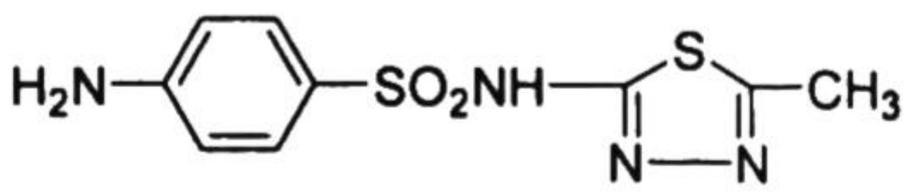
Do dễ tan trong nước hơn nhiều sulfamid khác nên nhanh chóng đạt nồng độ cao trong máu nhưng thải trừ nhanh ít kết tinh. Khi sử dụng làm thuốc kháng khuẩn toàn thân thì bất lợi vì tác dụng ngắn nhưng làm thuốc kháng khuẩn đường tiết niệu thì tốt vì có thể tạo nồng độ cao trong nước tiểu. Đặc biệt nó có tác dụng trên virus mắt hột nên được sử dụng làm thuốc nhỏ mắt. Muối Na dễ tan không gây kích ứng niêm mạc.

Liều dùng

6–8 g/ ngày.

Nhóm dị vòng: thường có nhóm CH_3 và dị vòng 5 cạnh.

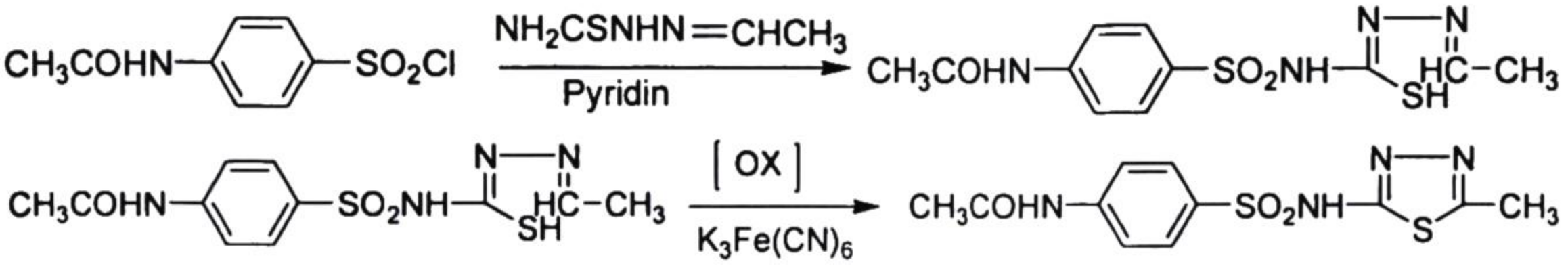
SULFAMETHIZOL



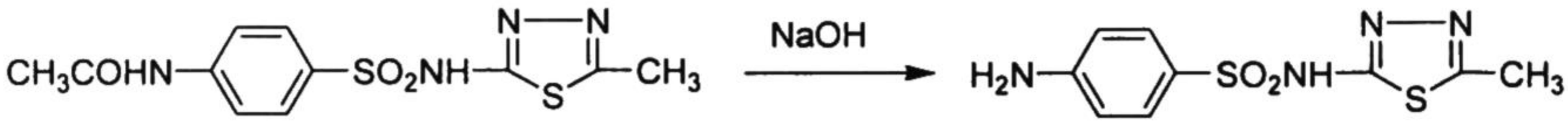
$C_9H_{10}N_4O_2S$ P.t.l: 270,34

Tên khoa học: 4–amino–N–(5–methyl–1,3,4–thia diazol–2–yl)benzene sulfonamid

Điều chế



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Tính chất

Bột kết tinh trắng, 1g tan trong 4000 ml nước ở pH 6,5, 5 ml nước ở pH 7,5, trong 40 g methanol, 30 g ethanol, trong 10 g aceton, trong 1370 g ether, trong 2800 g cloroform. Thực tế không tan trong benzen.

Nhiệt độ nóng chảy: 208°C.

pKa 5,45.

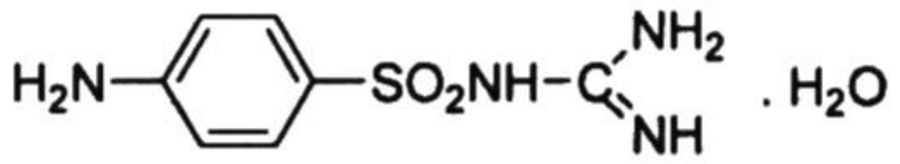
Chỉ định

Đây là sulfamid tốt nhất để trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu do *E. coli*.

Liều dùng

0,5 g x 4–6 lần / ngày.

SULFAGUANIDIN

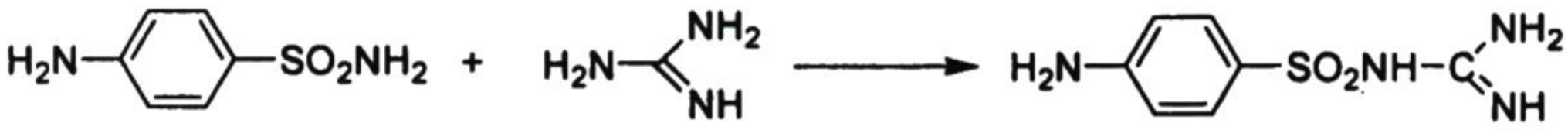


Tên khác: Ganidan

$C_7H_{10}O_2N_4S.H_2O$ P.t.l: 232,27

Tên khoa học: 4–amino–N– (aminoiminomethyl)benzene sulfonamid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, không vị. Ở ngoài ánh sáng sẽ trở thành nâu. Tan trong khoảng 1000 phần nước lạnh, 10 phần nước sôi, khó tan trong alcol, aceton, dễ tan trong acid vô cơ loãng, không tan trong kiềm.

Nhiệt độ nóng chảy 190–193°C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Khi đun chế phẩm với NaOH sẽ cho mùi amoniac

Cho phản ứng diazo hoá.

Thử tinh khiết

Dược điển Việt Nam quy định tìm các tạp chất: Cl^-, SO_4^{--}, Asen.

Định lượng

Bằng phương pháp diazo hoá.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

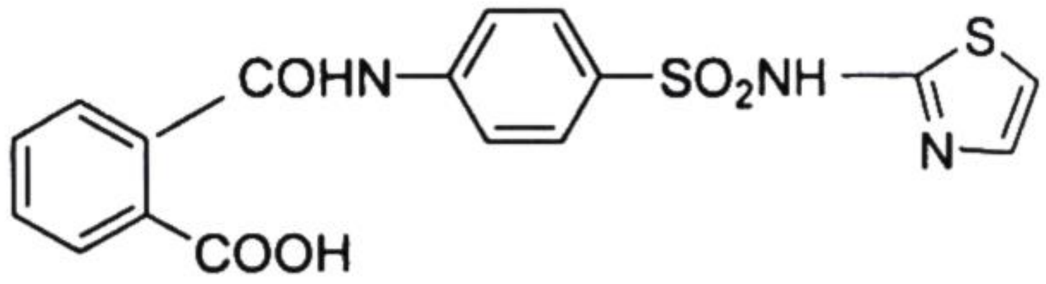
Chỉ định

Đây là sulfamid dùng phổ biến ở nước ta. Do ít tan trong kiềm nên không hấp thu ở ruột. Ít độc nên có thể dùng liều cao. Tuy nhiên sulfaguanidin có ảnh hưởng tới vi khuẩn đường ruột, nên uống thêm men tiêu hoá và uống kèm vitamin B_1.

Liều dùng

12–15 g/ ngày.

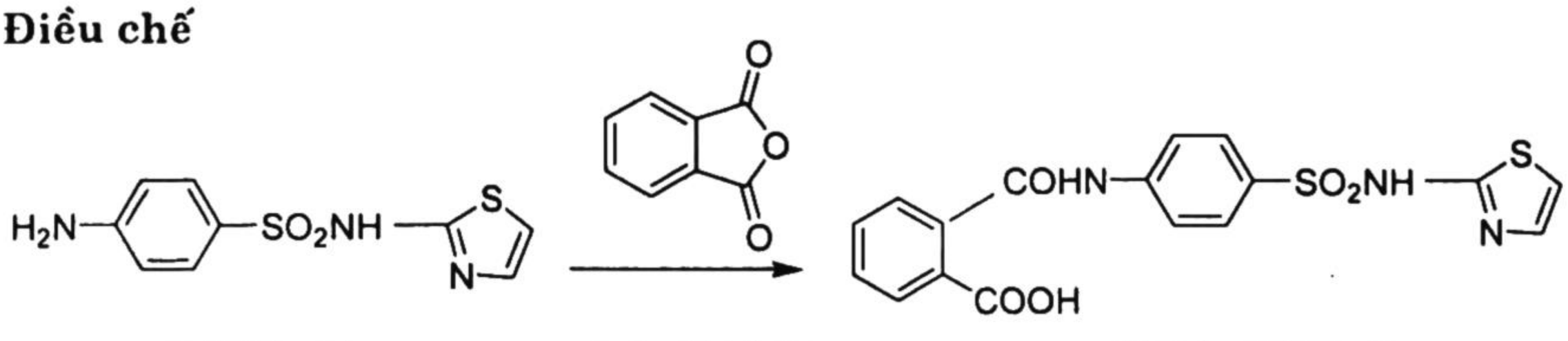
FTALYLSULFATHIAZOL



$C_{17}H_{13}O_5N_3S_2$ P.t.l: 403,43

Tên khoa học: Acid 2–[[[4–[(2Thiazolylamino)sulfonyl]phenyl]amino]carbonyl] benzoic

Điều chế



Tính chất

Bột trắng hay vàng nhạt, không mùi, vị đắng, để lâu ngoài không khí sẽ dần thẫm màu. Gần như không tan trong nước, hơi tan trong cồn, thực tế không tan trong ether và cloroform, dễ tan trong HCl, kiềm.

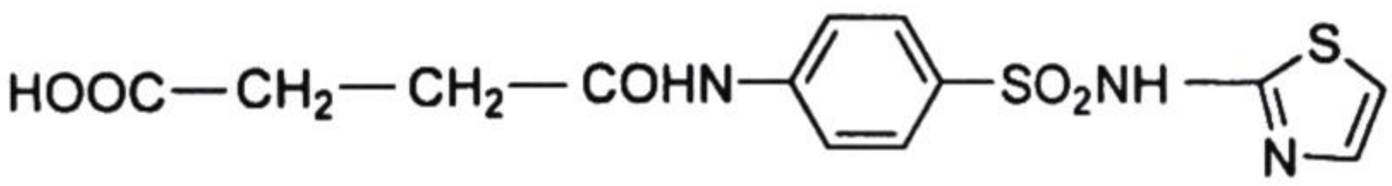
Chỉ định

Ftalazon không có tác dụng trên *in vitro* chỉ có tác dụng trên *in vivo*. Ít hấp thu ở ruột nên đạt nồng độ cao ở ruột có tác dụng trị lỵ, viêm ruột.

Liều dùng

3–8 g. Nên uống kèm vitamin B_1 và vitamin K (ftalazol làm tăng thời gian đông máu).

SUCCINYL SULFATHIAZOL

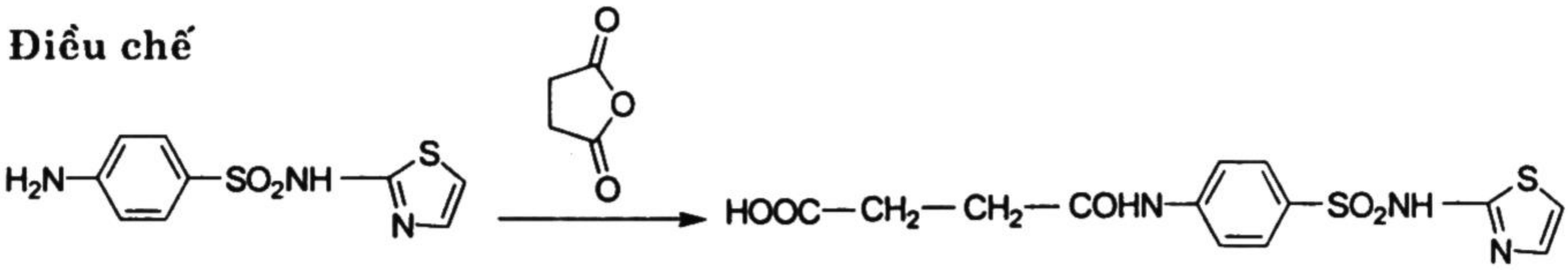


$C_{13}H_{13}O_5N_3S_2$ P.t.l: 373,4

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: p–sucinylaminobenzensulfonamidothiazol.

Điều chế



Ít độc vì ít hấp thu ở ruột tác dụng với lỵ trực khuẩn, *E. coli*.

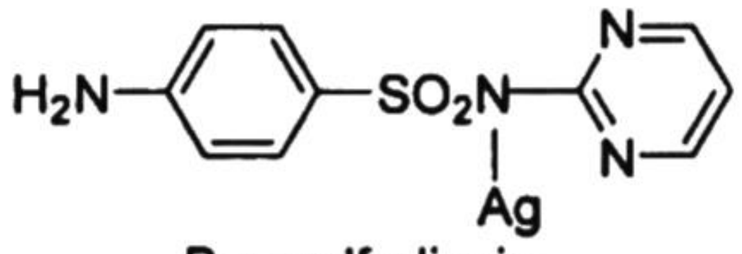
Liều dùng

3–8 g/ ngày (dùng kèm vitamin B_1).

2.5. Các sulfamid dùng ngoài

Nói chung ít sử dụng các sulfamid trị nhiễm khuẩn da do sự có mặt của PAB trên các vết thương và sự tăng mẫn cảm của da khi dùng sulfamid. Một số sulfamid được sử dụng dùng ngoài dưới dạng thuốc bột hay thuốc mỡ như sulfanilamid, sulfadiazin.

Muối bạc sulfadiazin



Bạc sulfadiazin

Có tác dụng kháng khuẩn rất tốt. Ngoài các sulfamid trên có một sulfamid chuyên sử dụng ngoài da và không chịu tác động bởi PAB đó là sulfamilon (xem phần đại cương).

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Những nhóm thuốc thử nào dùng trong định tính sulfamid:

A. $NaNO_2$, Fehling, H_2SO_4

B. PDAB, Fehling, dung dịch β–naphtol/kiềm

C. $FeCl_3$, $NaNO_2$, pyridin

D. $AgNO_3$, $NaNO_2$, HCl, phenol, hydroxylamin

E. $CuSO_4$, dung dịch β–naphtol/kiềm

2. Các sulfamid có tác dụng kéo dài nhờ:

A. Có kích thước phân tử lớn

B. Liên kết mạnh với acid gluconic

C. Liên kết mạnh với protein

D. Acetyl hoá mạnh

E. Ít tan trong nước

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. Khi sử dụng sulfamid cần chú ý:

A. Dùng liều tăng dần để quen thuốc

B. Không dùng chung với vitamin B6

C. Uống nhiều nước

D. Không dùng cho phụ nữ có thai

E. Không dùng cho người bị bệnh tim mạch

4. Chọn những tác dụng đúng với các sulfamid:

A. Sulfadimerazin tác động trung gian

B. Sulfamethoxazol tác động chậm

C. Sulfadimetin tác động chậm

D. Sulfaguanidin tác động chậm

E. Fanasil tác dụng nhanh

5. Những nhóm nguyên liệu nào có thể dùng trong tổng hợp sulfamid:

A. Nitrobenzen, acid clorosulfonic, HCl

B. Anilin, toluen, anhydrid acetic

C. Amoniac, clorobenzen, $HOSO_2Cl$

D. Sulfanilamid, acid ftalic

E. Acid sulfanilic, acid clorosulfonic, HCl

6. Tác dụng kháng khuẩn của sulfamid mạnh khi:

A. Nhóm $NH_2(C_4)$ gắn với dị vòng

B. Thế trên nhân

C. Nhóm NH_2 phải gắn trên nhân

D. Khi thế H trên nhóm sulfamid bằng gốc hydrocacbon mạch thẳng

E. Thay thế nhân thơm bằng dị vòng

7. Các thuốc sau làm giảm tác dụng của sulfamid:

A. Aspirin

B. Thuốc an thần

C. Serin

D. Glycin

E. INH

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 5

CÁC THUỐC KHÁNG LAO VÀ PHONG

MỤC TIÊU

1. *Sơ lược về bệnh lao–phong.*
2. *Mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng các thuốc kháng lao–phong.*
3. *Các phương pháp chung để điều chế các thuốc kháng lao–phong.*
4. *Một số tính chất vật lý, hoá học chính của các thuốc kháng lao–phong.*
5. *Các phương pháp kiểm nghiệm.*
6. *Tác dụng, cơ chế tác động, chỉ định, cách sử dụng của các thuốc kháng lao–phong.*

1. THUỐC KHÁNG LAO

1.1. Sơ lược về bệnh lao

Là một bệnh xã hội gây ra bởi *Mycobacterium tuberculosis* do Robert Koch tìm ra năm 1882 do đó còn gọi là vi trùng Koch hay BK. Hầu hết các bộ phận trong cơ thể đều có thể bị lao: lao xương, lao hạch, lao màng não, lao phổi... Trong đó lao phổi chiếm tỷ lệ cao nhất (70%). Hiện nay với sự tiến bộ của hoá trị liệu cùng với sự hỗ trợ của các phương tiện chẩn đoán và trị liệu hiện đại bệnh lao có thể điều trị một cách dễ dàng, bệnh nhân có thể khỏi hẳn sau thời gian điều trị. Tuy nhiên theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) (1993) trên thế giới có khoảng 16 triệu người mắc bệnh lao, 8 triệu người mắc lao mới và hàng năm có 3 triệu người chết vì lao, năm 2000 có thêm 90 triệu người mắc lao và số người nhiễm lao còn cao hơn nhiều: 300 triệu người. Ở Việt Nam theo thống kê của hội nghị chống lao 1994 thì mỗi năm có thêm 45.000–50.000 ca lao mới. Các tỉnh thành phía Nam tình hình bệnh lao rất nặng: tỷ lệ phát triển lao mới hàng năm là 100 ca/100.000 người dân, thành phố Hồ Chí Minh 125 ca/100.000 người dân.

Nguyên nhân của tình trạng trên:

– Bệnh lao thường tập trung ở những nước nghèo là những nước có điều kiện kinh tế thấp, các phương tiện phòng chữa bệnh kém. Các thuốc chống lao tuy rẻ tiền, nhưng một ca điều trị lao thường dài (6 – 8 tháng) do đó đòi hỏi một số lượng thuốc lớn mà không phải bất cứ một quốc gia nào, một gia đình hay cá nhân nào cũng có thể dễ dàng đáp ứng. Do đó, bệnh lao không chỉ là một hiện tượng y học thuần túy mà còn là vấn đề kinh tế xã hội.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Hiểu biết về bệnh lao trong nhân dân còn ít. Do đó, việc sử dụng thuốc không đúng dẫn tới sự đề kháng thuốc. Đây là vấn đề đáng báo động. Thí dụ tại Mỹ trong những năm 1982–1986 tỷ lệ đề kháng rifampicin là 0,5% đến 1991 là 3%. đề kháng INH 1982–1986 là 3% đến 1991 là 7%.

– Do sự phát triển hoá trị liệu nên một thời gian bệnh lao đã giảm đi rõ rệt tưởng chừng có thể tiêu diệt được bệnh lao nhưng những năm gần đây bệnh lao lại phát triển mạnh mẽ. Nguyên nhân trở lại của bệnh lao là sự phát triển của đại dịch thế kỷ AIDS. Virus HIV làm giảm khả năng miễn dịch của cơ thể dẫn tới làm nặng hơn bệnh lao, cụ thể tăng số bệnh lao trong số người nhiễm lao hay rút ngắn thời gian chuyển từ nhiễm lao sang bệnh lao từ đó sẽ làm tăng số người mắc lao hay nói cách khác làm tăng số nguồn lây trong cộng đồng.

1.2. Hoá trị liệu lao

Trước kia do không hiểu biết đầy đủ về BK nên các phác đồ điều trị thường là đơn thuốc và dài ngày. Điều này dẫn đến sự tốn kém, tỷ lệ tái phát cao, đề kháng thuốc lớn.

Ngày nay các phác đồ điều trị đã thay đổi nhiều như: 1 ngày uống thuốc 1 lần, uống cách quãng và ngắn ngày... Tuy nhiên, để điều trị lao có hiệu quả cần biết:

Những đặc điểm trực khuẩn lao:

– Hiếu khí tuyệt đối: trực khuẩn lao rất cần oxy để phát triển. Khi thiếu oxy BK sẽ ngừng phát triển và ở trạng thái ngủ. Dạng này không nhạy cảm với thuốc.

– Sinh sản chậm 20 giờ/lần và thuốc chỉ có tác dụng vào lúc này. Điều này rất quan trọng vì chỉ cần uống thuốc 1 lần /l ngày và phải dùng trong nhiều ngày.

– Sau khi tiếp xúc với thuốc một số BK bị tiêu diệt số còn lại ở trạng thái ngủ. Lúc này thuốc kém tác dụng, do đó nên dùng thuốc cách quãng (2–3 lần tuần).

– Tỷ lệ đột biến đề kháng thuốc khá cao. Trong 10^6 trực khuẩn có:

40 kháng streptomycin

5 kháng INH

0,1 kháng rifampicin

Ở Việt Nam tỷ lệ bệnh nhân đề kháng thuốc streptomycin là 35%, INH là 19,5%, rifampicin 4,5% và ethambutol là 2,6%.

– Trực khuẩn lao ở trong cơ thể tồn tại dưới ba dạng:

Dạng 1: trực khuẩn lao sống trong hang lao nhiều oxy, pH trung hòa nên vi khuẩn phát triển nhanh. Số lượng vi khuẩn ở một hang lao là 10^8 và đây là nguồn lây truyền nhưng cũng dễ bị tiêu diệt bởi thuốc.

Dạng 2: sống trong đại thực bào nhưng không bị tiêu diệt bởi men trong đại thực bào vì tạo ra một lớp vỏ dày hơn (4 lớp) so với BK bình thường (3 lớp) sinh sản chậm tổng số không quá 10^5 nhưng có thể phá vỡ đại thực bào thoát ra ngoài. Đây là nguyên nhân gây tái phát.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dạng 3: sống trong bã đậu, sinh sản chậm thiếu oxy, tổng số không quá10^5 là nguyên nhân tái phát.

Các thuốc chống lao chỉ có thể tác dụng trên dạng này mà không tác dụng trên dạng khác.

Bảng 5.1. Tác dụng của các thuốc kháng lao

Tên thuốc	Dạng trực khuẩn lao nhạy cảm
Streptomycin (S)	1 (trực khuẩn trong hang lao)
INH (H)	1,3 (trực khuẩn trong hang lao và đại thực bào)
Pyrazinamid (Z)	2 (trực khuẩn trong đại thực bào)
Rifampycin (R)	Tác dụng trên cả ba dạng nhưng kém trên thể bã đậu
Ethambutol (E)	Kìm khuẩn
PAS	Kìm khuẩn

Qua bảng trên ta thấy để chống đề kháng và chống tái phát phải biết phối hợp sử dụng thuốc một cách hợp lý.

– Các phác đồ trị liệu lao:

Hiện nay có rất nhiều phác đồ điều trị lao tùy điều kiện mỗi nước hay từng vùng nhưng tất cả nhằm mục đích:

– Tiêu diệt nhanh nguồn lây nhiễm.

– Ngăn ngừa sự chọn lọc đột biến kháng thuốc.

– Tiêu diệt hết các vi trùng trong các tổn thương tránh tái phát.

Ngoài ra nhiều phác đồ được hiệp hội chống lao quốc tế đề nghị thử nghiệm ở một số nước. Tất cả các phác đồ đều gồm hai giai đoạn:

– Giai đoạn tấn công.

– Giai đoạn củng cố chống tái phát.

Một số phác đồ điều trị lao:

12 tháng: 2R,H,S / 10 R,H hay 2R,H,E / 10 R,H (Anh) không tái phát

3R,H,S / 9 R,H hay 3R,H,E / 9 R,H (Pháp) không tái phát

9 tháng: 3 R,H,Z / 6R,H (Nam Phi) không tái phát

8 tháng: 2R,H,S,Z / 6H,T (Nam Phi) không tái phát

6 tháng: 2R,H,S,Z / 4R,H,Z (Singapor) không tái phát

5 tháng: 2R,H,S,Z / 3R,S,Z (Ấn Độ) 6% tái phát

4,5 tháng: 3 R,S,H,Z / 1,5R,H (Ấn Độ) 3% tái phát

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Việt Nam (Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch)

12 tháng: 3 S,H / $6S_2,H_2$ /3 H

9 tháng: 3 S,H,Z / 6S,H

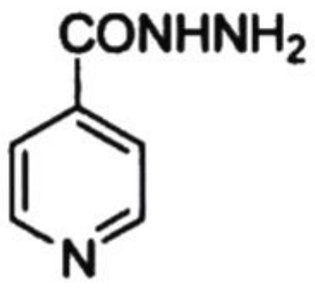
8 tháng: 2R, S,H,Z / 6H,E hay 2R,S,H,Z / 6H,T

6 tháng: 2R,H,Z / 4R,H (dùng cho trẻ em).

Một điều rất quan trọng trong hoá trị liệu lao tránh những thất bại chính là sự tuân thủ một cách đầy đủ những phác đồ điều trị.

2. MỘT SỐ THUỐC CHỐNG LAO THÔNG DỤNG

ISONIAZID

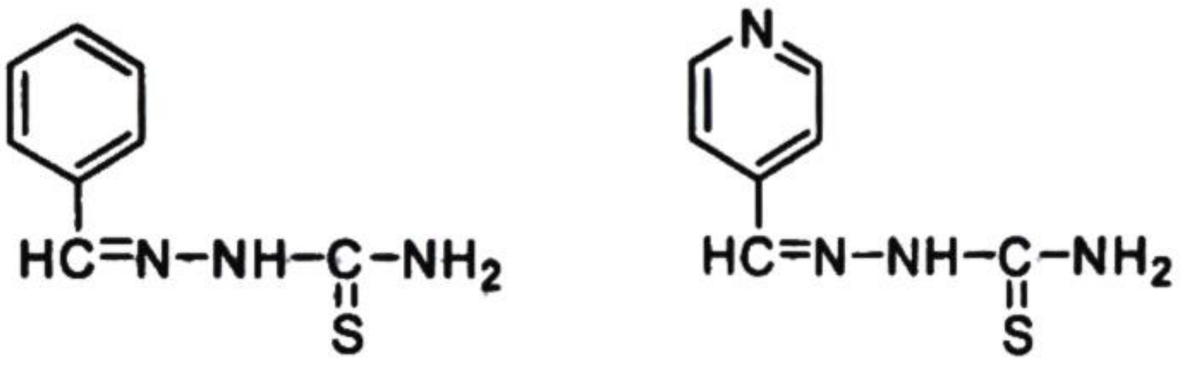


Tên khác: INH, Rimifon

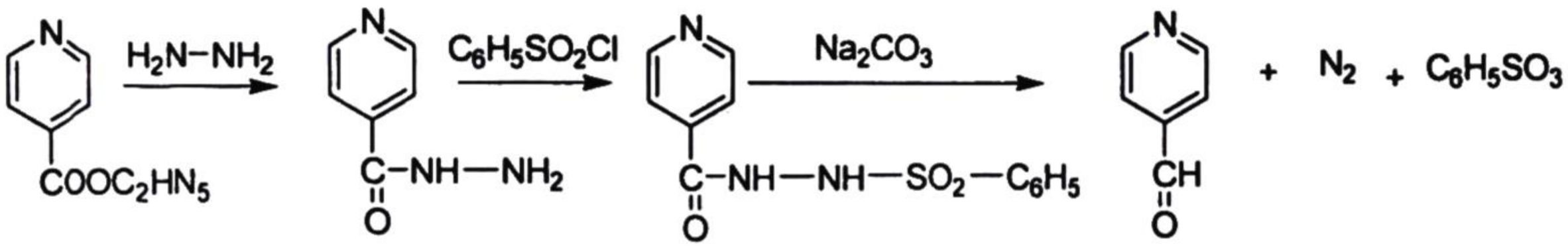
$C_6H_7ON_3$ P.t.l: 137,14

Tên khoa học: Isonicotinoylhydrazin

Mayer và Maly đã tổng hợp INH từ 1912 nhưng không biết tác dụng dược lý của nó. Năm 1945 Chorin đã thấy rằng vitamin PP (amid của acid nicotinic) có tác dụng kháng lao yếu. Năm 1946 người ta lại thấy tác dụng kháng lao của hydrazin. Cũng trong năm 1946 Domagk thấy thiosemicarbazon của aldehyd benzoic có tác dụng kháng lao. Ông đề nghị thay thế aldehyd benzoic bằng aldehyd nicotinic và aldehyd isonicotinic cho thấy có tác dụng mạnh hơn nhiều. Nhưng để điều chế aldohyd isonicotinic phải qua isoniazid. Domagk nghĩ tới INH và quyết định thử tác dụng kháng lao của chất này. Kết quả thật khả quan, isoniazid đã được FDA cho phép sử dụng 1952. Cho đến bây giờ INH vẫn là một trong những thuốc kháng lao tốt nhất.



Thiosemicarbazon

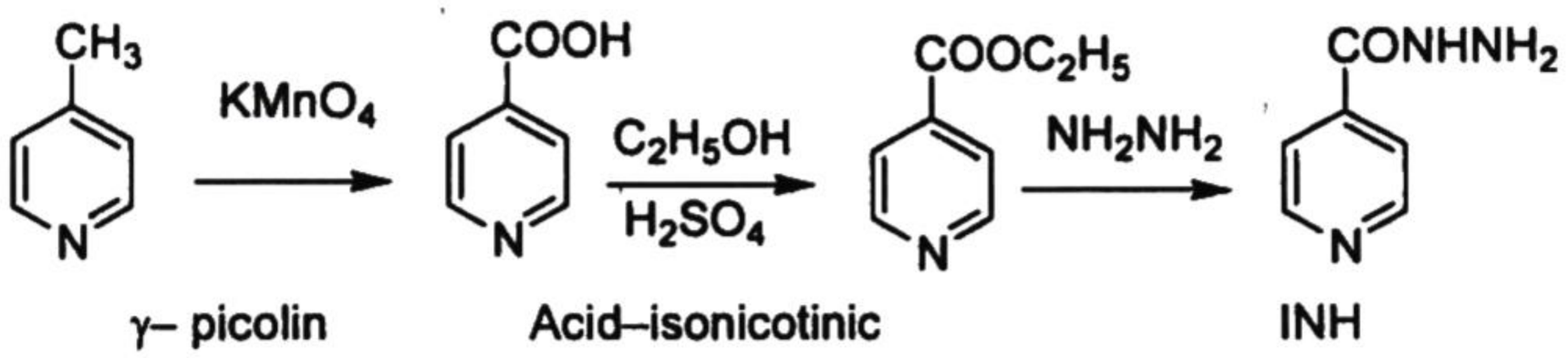


Isoniazid

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

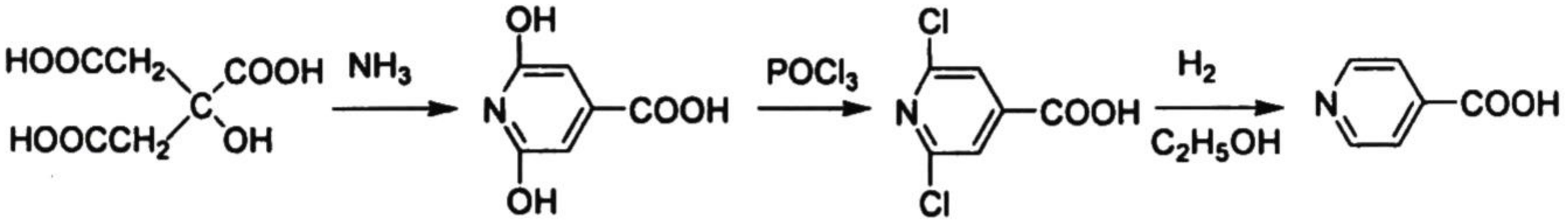
Điều chế

Phương pháp Mayer – Maly

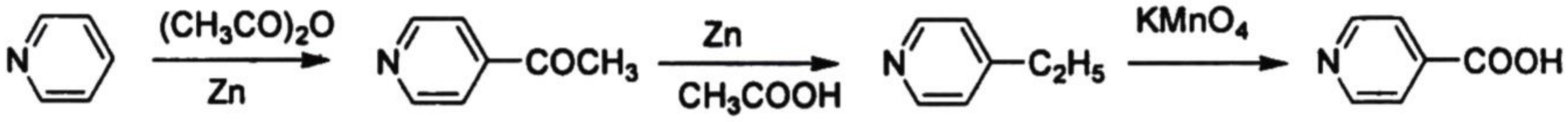


γ– picolin Acid–isonicotinic INH

Các phương pháp khác



Acid citric



Pyridin

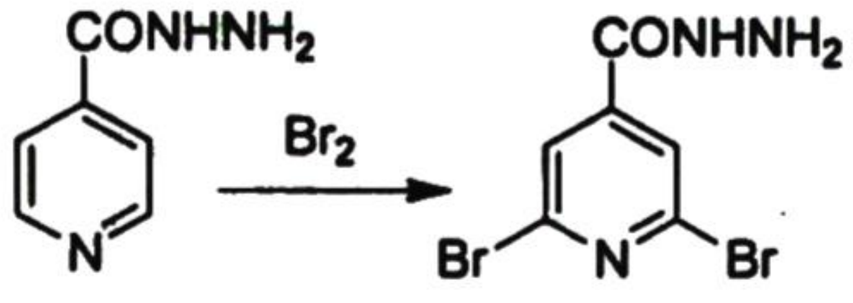
Tính chất

Lý tính: bột kết tinh trắng hay hơi có ánh vàng hoặc tinh thể không màu, không mùi, vị lúc đầu hơi ngọt sau hơi đắng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ether và chloroform.

Hoá tính của nhân:

– Nhân pyridin khá bền vững: khi đốt INH với N_2CO_3 khan sẽ giải phóng pyridin cho mùi đặc biệt.

– Phản ứng thế:



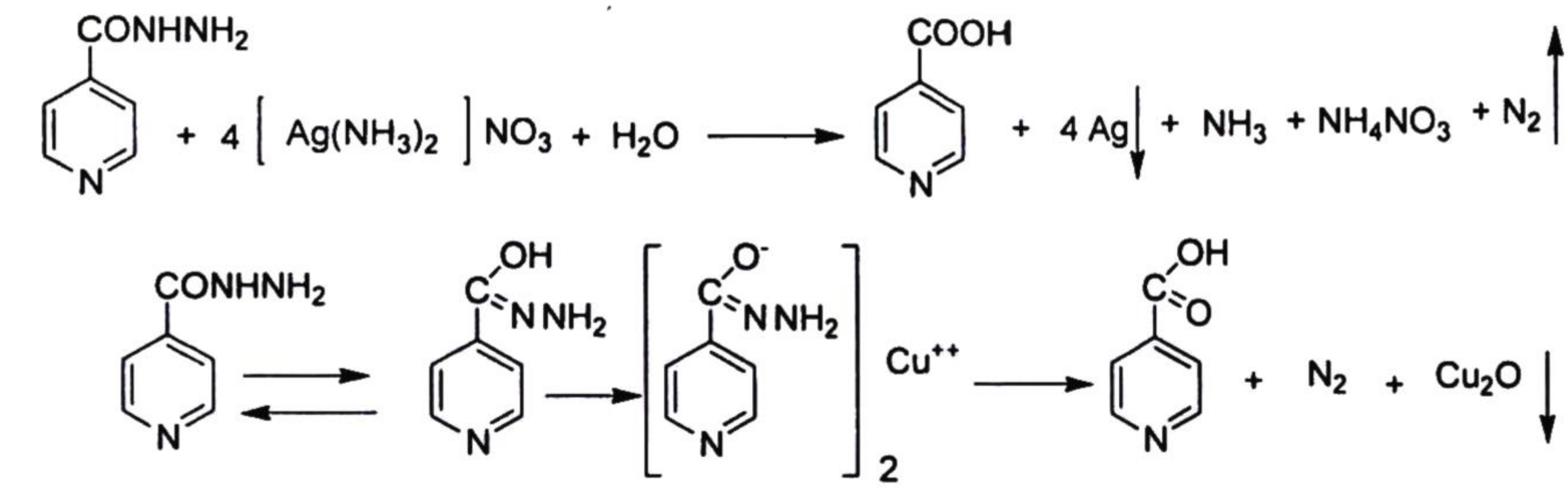
– Do trong nhân chứa dị vòng có N bậc ba nên INH mang tính chất giống như alkaloid và cũng cho những phản ứng với thuốc thử chung của alkaloid, thí dụ: với thuốc thử dragendorff cho tủa nâu.

– N trong nhân có tính kiềm nên có thể tạo tủa với nhiều kim loại nặng (Fe, Cu, Zn, Al).

Hoá tính hydrazid

– Tính khử: nhóm hydrazid có tính khử mạnh có thể tham gia vào nhiều phản ứng khử:

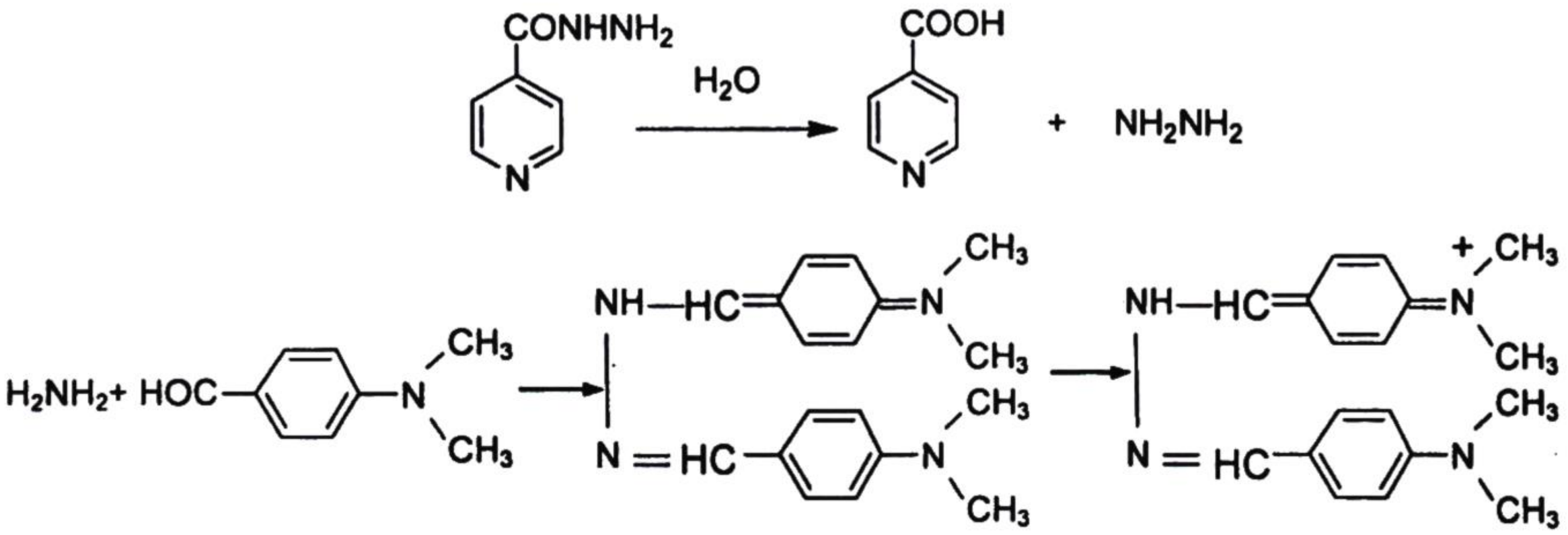
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Xanh ngọc Tủa đỏ

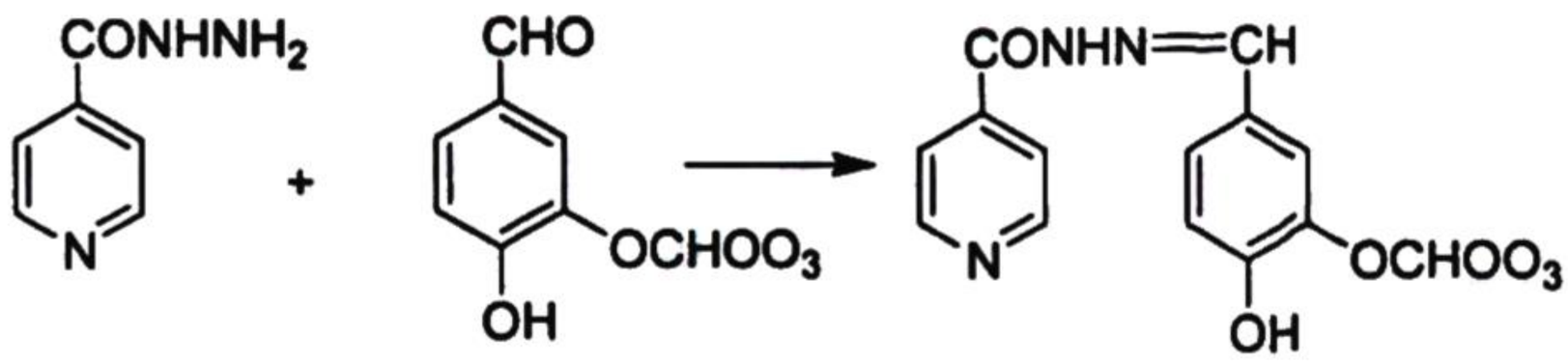
Ngoài ra INH có thể khử thuốc thử Fehling giải phóng Cu_2O

Phản ứng với PDAB:



Cation quinonid màu da cam

Phản ứng với vanilin:



Vanilin Ftivazid tủa vàng (t° nc 228–230°C)

Kiểm nghiệm

Định tính

Dùng các phản ứng trên.

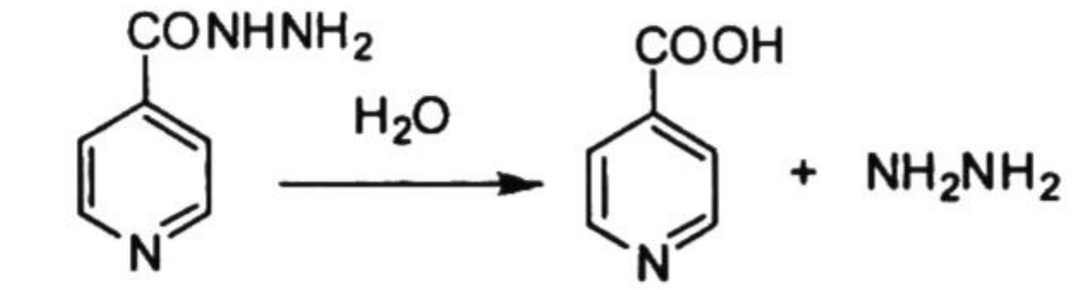
Thử tinh khiết

Cl^-, SO_4^{2-}, tro sulfat, As.

Định lượng

Thủy phân INH bằng acid hay kiềm giải phóng hydrazin. Định lượng hydrazin bằng phương pháp iod:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



$$NH_2NH_2 + I_2 \longrightarrow N_2 + 4H_2$$

$$2Na_2S_2O_3 + I_2 \longrightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Tác động dược lý

Isoniazid thường dùng dạng uống nhưng cũng dùng tiêm bắp. Thuốc hấp thu qua đường tiêu hoá. Nồng độ cực đại trong huyết tương đạt được sau 1–2 giờ uống thuốc. Thức ăn có thể làm giảm sự hấp thu. Isoniazid khuếch tán tới tất cả các mô và dịch của cơ thể, tập trung một cách đáng kể ở não, phổi, khuếch tán tốt vào bã đậu. Isoniazid đi qua nhau thai và sữa. Isoniazid chuyển hoá ở gan và sản phẩm chuyển hoá mất hoạt tính, đó là sản phẩm acetyl hoá. Sự acetyl hoá tùy thuộc vào từng người không phụ thuộc vào giới tính, tuổi tác và có tính di truyền. Thời gian bán hủy là 1–4 giờ phụ thuộc vào tốc độ acetyl hoá. Người ta chia ra hai nhóm người:

Nhóm người acetyl hoá chậm: thời gian bán hủy > 3 giờ.

Nhóm người acetyl hoá nhanh: thời gian bán hủy < 70 phút.

Vì lý do trên cần điều chỉnh lượng thuốc cho thích hợp.

Khoảng 75% thuốc thải trừ qua nước tiểu hầu hết dưới dạng đã chuyển hoá: acetyl hoá, thủy phân thành acid isonicotinic hay liên hợp với glycin. Phần còn lại thải trừ qua phân, nước bọt.

Tác dụng kháng khuẩn: INH là chuyên biệt trị lao tuy rằng nó cũng có tác dụng trên một số chủng vi khuẩn khác. INH là thuốc kháng khuẩn hay diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ thuốc, thể lao và sự tiếp nhận của cơ thể. INH là thuốc đầu tiên dùng cho điều trị *M. tuberculosis*, nồng độ tối thiểu có tác dụng: 0,025 – 0,05 µg/ml INH có hiệu quả và ít độc hơn các thuốc kháng lao khác như aminosalicylic acid, capreomycin, cycloserin, ethionamid.

Cơ chế tác động: •isoniazid ức chế nhiều enzym. Trong tế bào Mycobacteria, isoniazid cản trở tổng hợp acid mycolic, phá vỡ sự tổng hợp tế bào vi khuẩn. Tuy nhiên tác dụng chính xác vẫn chưa rõ.

Sự đề kháng: khi sử dụng một mình sẽ xuất hiện những chủng BK đề kháng. Tỷ lệ BK đột biến kháng thuốc là 10^{-6}. Không có sự đề kháng chéo giữa INH và các thuốc chống lao khác trừ ethionamid, chất có cấu trúc liên quan tới INH.

Chỉ định

Trị các thể lao trong sự phối hợp với các thuốc chống lao khác. INH làm tổn thương mau liền sẹo và kích thích ăn ngon cơm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

Khoảng 5,4 % bệnh nhân có biểu hiện ngộ độc trong đó phát ban 2%, sốt 1,2%, vàng da 0,6%, rối loạn thần kinh 0,2%. Độc tính chủ yếu ở gan: phát ban, vàng da; về thần kinh: viêm dây thần kinh vận động và cảm giác, co giật. Ngoài ra, còn có triệu chứng viêm khớp, đau lưng. Có thể độc tính liên quan đến sự thiếu hụt vitamin B_6 khi dùng INH. Có hai giả thiết: INH và vitamin B_6 kết hợp với nhau thành chất không có tác dụng hoặc INH tranh chấp với B_6 trên receptor. Vì lý do trên trước kia người ta thường kết hợp INH và B_6 trong một chế phẩm. Tuy nhiên, hiện nay WHO đã khuyến cáo không nên dùng chung INH và B_6 mà chỉ dùng B_6 khi có biểu hiện thiếu B_6 và lúc đó dừng không dùng INH nữa mà thay bằng thuốc khác.

Dạng dùng

Viên: 50 mg, 100 mg, 300 mg.

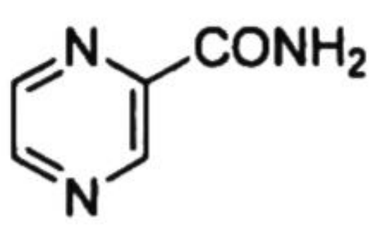
Siro: 10 mg/ml.

Dung dịch tiêm: 100 mg/ml.

Liều dùng

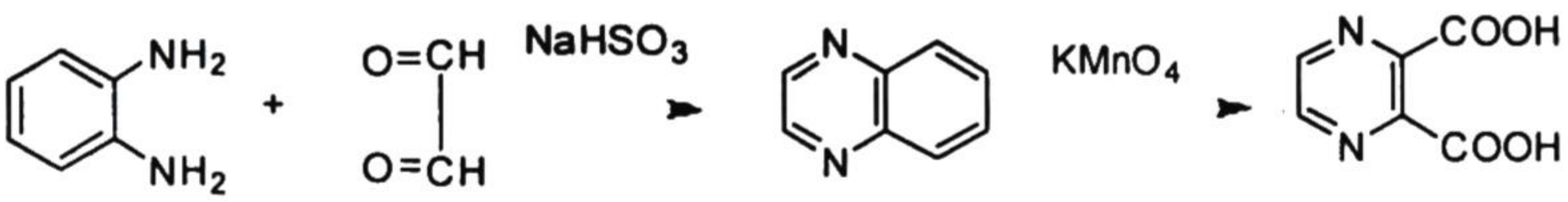
10 mg/kg/ngày.

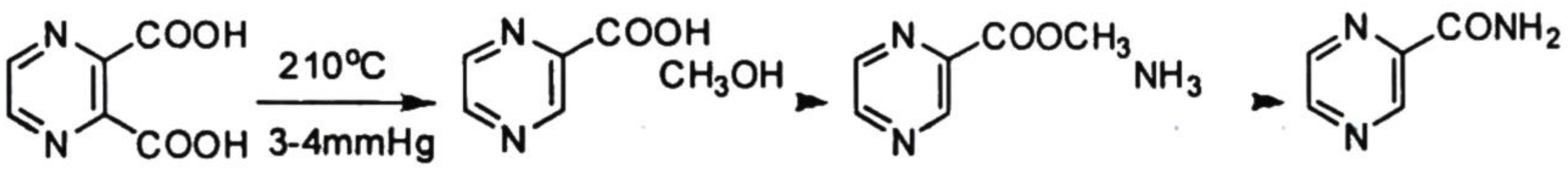
PYRAZINAMID



$C_5H_5N_3O$ P.t.l: 123,11

Tên khoa học: Pyrazincarboxamid





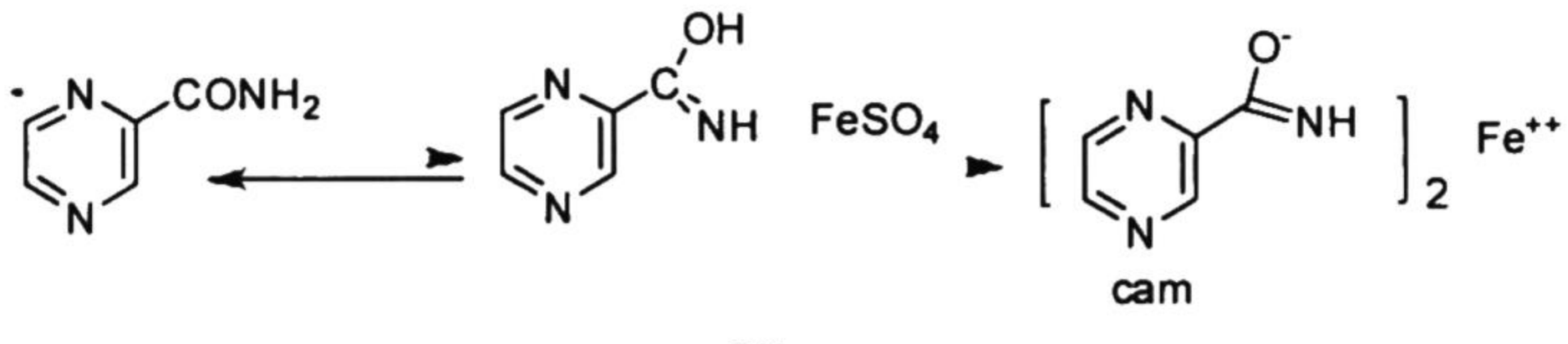
Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng không mùi hay gần như không mùi. Ít tan trong nước, cloroform, alcol và rất ít tan trong ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Quang phổ hấp thu IR: so sánh với phổ của chất chuẩn.

UV (λmax 268 nm)

Đun sôi với NaOH cho mùi amoniac

Nhiệt độ nóng chảy: 188°C–191°C.

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 1 ml sắt II sulfat dung dịch chuyển sang màu cam. Thêm 1 ml dung dịch NaOH loãng dung dịch trở lại xanh thẫm.

Thử tinh khiết

Màu sắc và độ trong của dung dịch, giới hạn acid kiềm, kim loại nặng, tạp chất liên quan.

Định lượng

Bằng phương pháp môi trường khan.

Thủy phân chế phẩm với NaOH giải phóng NH_3. Hứng NH_3 vào H_2SO_4 0,05 M và định lượng H_2SO_4 0,05 M dư bằng NaOH 0,1 M.

Tác động dược lý

Pyrazinamid (PZA) được dùng chuyên biệt để trị lao. PZA là thuốc hàng đầu khi thêm vào phác đồ cùng với isoniazid, ethambutol, rifampicin, streptomycin trong điều trị lao nhạy cảm hay đề kháng. Pyrazinamid ít độc và hiệu quả hơn nhiều thuốc chống lao khác như aminosalicylic acid, capreomycin, cycloserin, ethionamid, and kanamycin. PZA được FDA cho phép sử dụng 1955.

Cơ chế tác động. Cơ chế tác động chính xác của pyrazinamid hiện nay chưa biết. *M. tuberculosis* nhạy cảm giải phóng pyrazinamidase, enzym này biến PZA thành acid pyrazinoic (POA). POA có thể đóng vai trò trong tác dụng sinh học. Trên *In vitro* đã thấy POA làm giảm pH ở dưới pH cần thiết cho sự phát triển của *M. tuberculosis*. Cơ chế tác động của chất mẹ chưa được làm sáng tỏ. Pyrazinamid kìm khuẩn hay diệt khuẩn tùy vào nồng độ thuốc tại tổn thương và sự nhạy cảm của vi khuẩn. Pyrazinamid có hiệu quả nhất với dạng BK trong thực bào. *M. tuberculosis* là vi khuẩn duy nhất thuốc có tác dụng.

Chỉ định

Chuyên trị lao trong giai đoạn đầu thường với vai trò chống tái phát trong các

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

phác đồ. Chỉ dùng trong sự phối hợp với thuốc chống lao khác. Bị đề kháng nhanh chóng.

Tác dụng phụ

Chủ yếu ở gan nên không dùng cho người suy gan. Ngoài ra có thể gây ức chế thải trừ acid uric, đau khớp, sốt, buồn nôn, nôn.

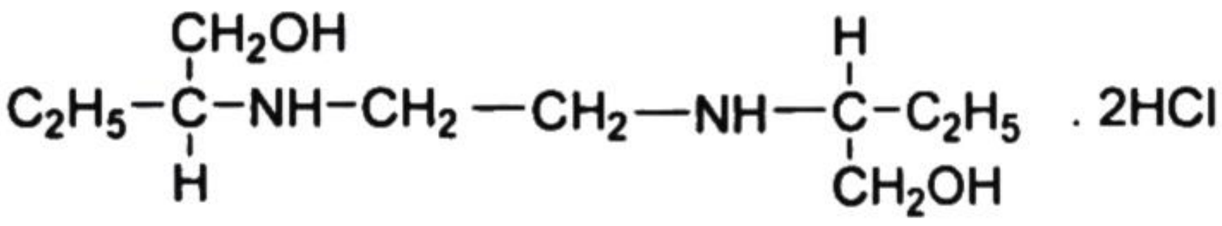
Dạng dùng

Viên 500 mg.

Liều dùng

20 – 35 mg/kg/24 giờ.

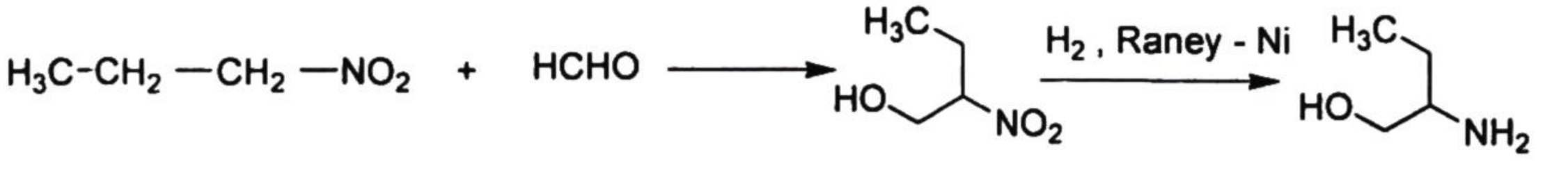
ETHAMBUTOL HYDROCLORID

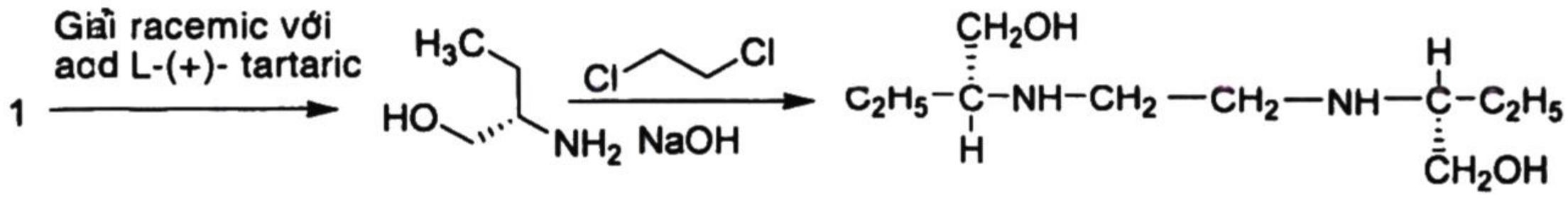


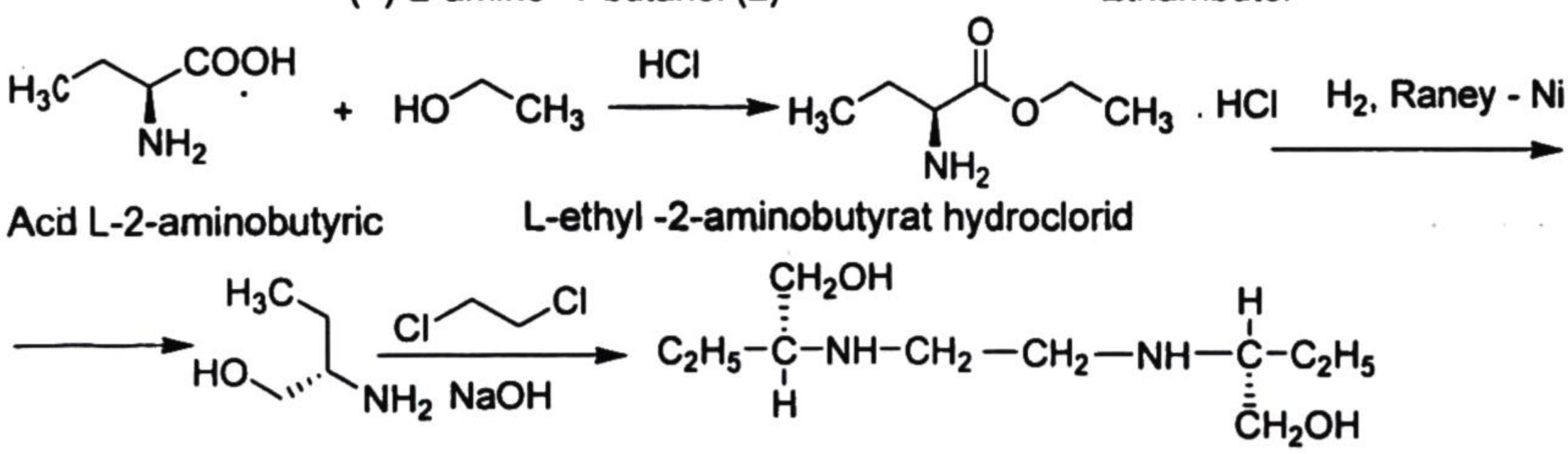
$C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$ P.t.l: 277,23

Tên khoa học: 2,2'–(1,2–ethandiyldiimino)bis–1–butanol

Điều chế







Tính chất

Bột kết tinh trắng, hầu như không mùi. Tan trong cloroform, methylen clorid; kém tan hơn trong benzen; hơi tan trong nước. Dạng muối HCl dễ tan trong nước.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nhiệt độ nóng chảy: 87,5–88,8°C.

[α] D $_{25}$ +13,7° (c = 2 trong nước).

Phản ứng với $CuSO_4$ trong NaOH cho màu xanh.

Phản ứng của HCl.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR và các phản ứng trên.

Định lượng

Định lượng môi trường khan: chuẩn độ bằng $HClO_4$ 0,1 N trong môi trường acid acetic băng và thủy ngân acetat chỉ thị tím tinh thể.

Tác động dược lý

Ethambutol được dùng điều trị nhiễm Mycobacteria: *M. tuberculosis; M. bovis, M. marinum, M. kansasii, M. avium, M. fortuitum, M. intracellulare*. Thường dùng phối hợp với isoniazid, pyrazinamid. Nó có tác dụng cả trên chủng đã đề kháng INH. Ethambutol được FDA cho sử dụng 1967. Ethambutol được dùng bằng đường uống.

Cơ chế tác động: ethambutol chủ yếu là kìm khuẩn tuy rằng ở liều cao nó có thể diệt khuẩn. Cơ chế chính xác hiện nay chưa rõ nhưng người ta biết rằng ethambutol ức chế tổng hợp ARN, kết quả là ức chế chuyển hoá và phân chia tế bào. Ethambutol chỉ có tác dụng vào giai đoạn phân chia tế bào. Không có đề kháng chéo giữa ethambutol và các thuốc lao khác.

Tác dụng phụ: ít tác dụng phụ, có thể gây đau đầu, đau khớp, đau bụng. Phản ứng phụ quan trọng nhất là trên thần kinh thị giác dẫn đến không phân biệt được màu xanh, đỏ. Không thận trọng (ngừng thuốc) có thể dẫn tới mù. Không nên dùng cho trẻ em.

Có thể tăng tích lũy acid uric.

Chỉ định

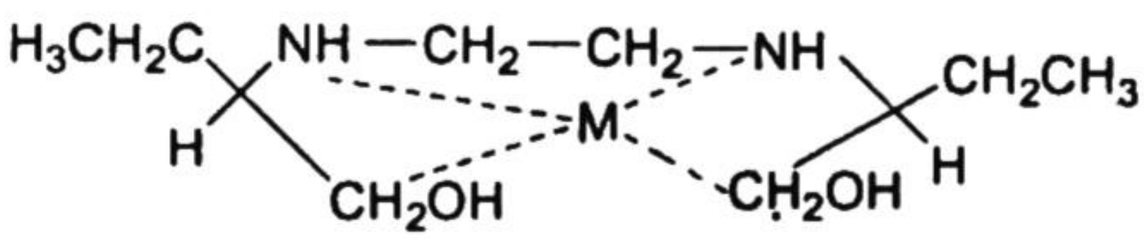
Chuyên dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác trong các phác đồ trị lao.

Chống chỉ định

Bệnh Gout, trẻ em, bệnh nhân bị bệnh thận.

Tương tác thuốc

Các thuốc chứa nhôm như các thuốc kháng acid dạ dày làm giảm độ hấp thu ethambutol do tạo phức chelat. Nên dùng cách nhau ít nhất 3 – 4 giờ.



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

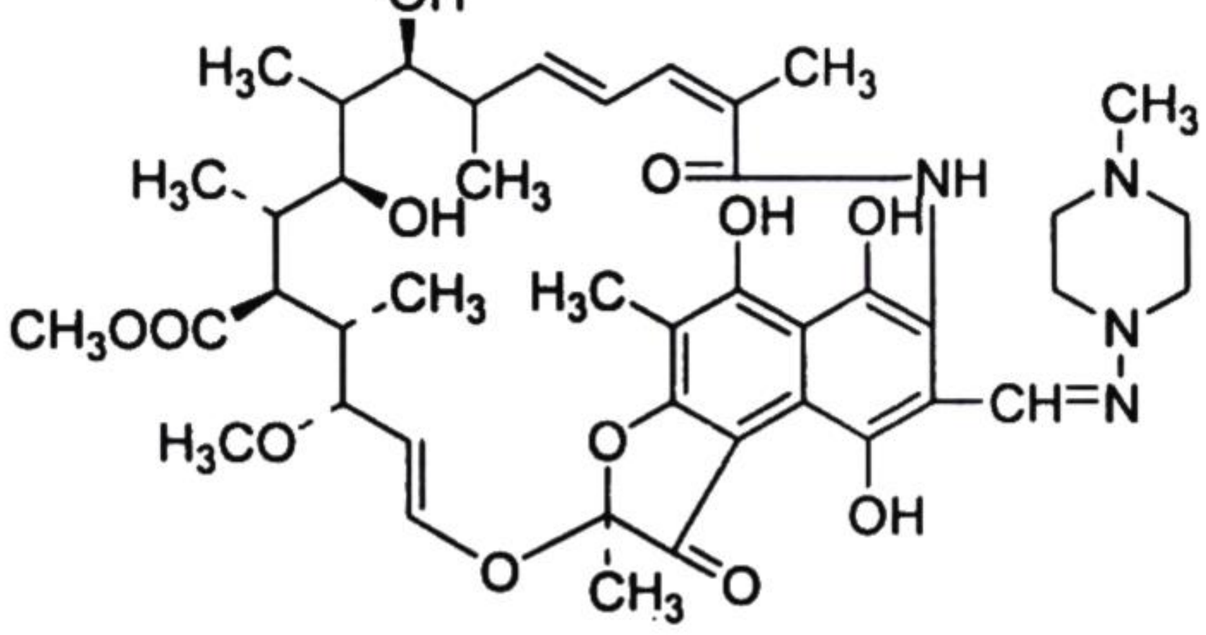
Dạng dùng

Viên 100 mg, 400 mg.

Liều dùng

15 mg/kg/ngày.

RIFAMPICIN

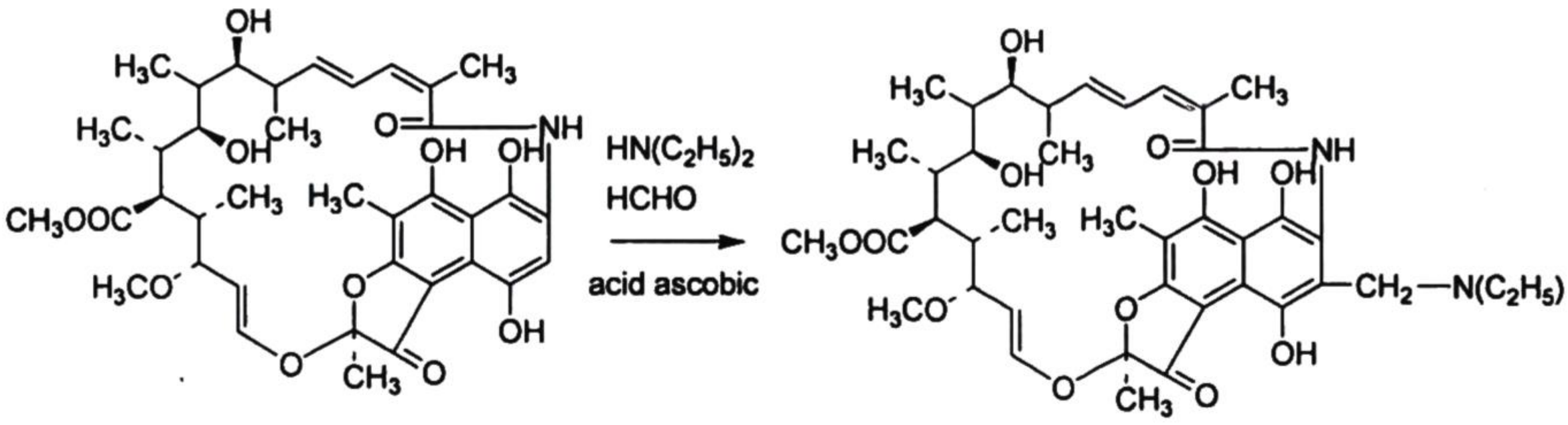


$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ · P.t.l: 822,95

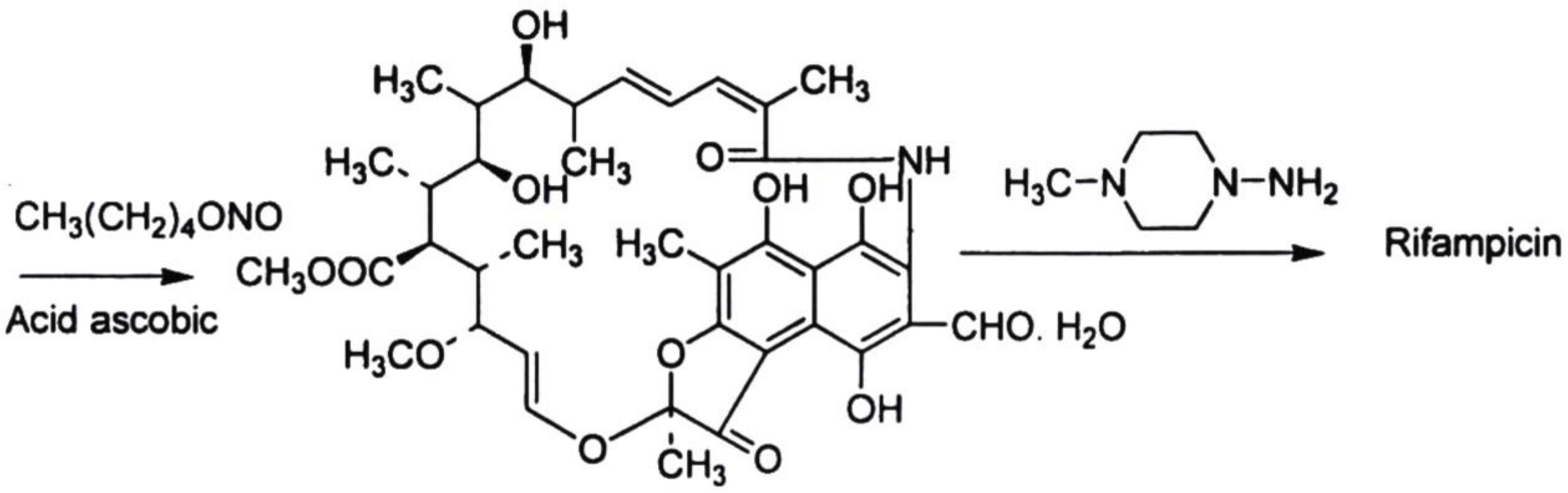
Tên khoa học: 3–[[(4–Methyl–1–piperazinyl)imino]methyl]rifamycin 5,6,9,17,19,21–hexahydroxy–23–methoxy–2,4,12,16,18,20,22–heptamethyl–8–[N– (4–methyl–1–pipe –razinyl)form imidoyl]–2,7–(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino) naphtho[2,1–b]furan–1,11(2 H)–dion 21–acetat.

Điều chế

Rifampicin được bán tổng hợp từ rifammycin.



RIFAMMYCIN



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Bột kết tinh màu đỏ gạch đến đỏ nâu dễ tan trong cloroform, methanol, DMSO hơi tan trong aceton, ethanol, ether, carbon tetraclorid và nước. Rất bền trong DMSO, khá bền trong nước.

Phân hủy ở 183 –188°C.

UV max (pH 7,38): 237, 255, 334, 475 nm.

Kiểm nghiệm

Định tính

IR, UV (λmax 237, 254, 334, 475 nm).

Trộn 25 mg chế phẩm với 25 ml nước thành hỗn dịch. Lọc và thêm vào dịch lọc 1ml dung dịch amonipersulfat 10% trong dung dịch đệm phosphat pH=7. Màu của dung dịch chuyển từ vàng cam tới đỏ tím.

Định lượng

Phương pháp đo phổ UV ở bước sóng 475 nm.

Tác động dược lý

Rifampicin dùng đường uống và tiêm tĩnh mạch.

Rifampicin có tác dụng ức chế trên: *Mycobacterium tuberculosis; M. bovis*; *M. kansasii; M. marinum; M. leprae; M. avium, M. intracellulare, and M. fortuitum.* Rifampin có hoạt tính rất mạnh trên *Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza, Legionella pneumophila.* Rifampicin cũng có tác dụng chống *Chlamydia trachomatis*.

Rifampicin được dùng trị lao được coi là thuốc tốt nhất hiện nay, tuy nhiên không bao giờ dùng đơn trị vì sự đề kháng phát triển nhanh chóng. Rifampicin cũng được dùng điều trị bệnh do *Neisseria meningitidis*; phòng chống *H. influenzae* type B; điều trị phong, các thể nhiễm trực khuẩn không điển hình, nhiễm tụ cầu. Rifampicin được FDA cho sử dụng 1971.

Cơ chế tác động: rifampicin ức chế tổng hợp ARN vi khuẩn, gắn trên ARN polymerase, bằng cách đó ức chế cản trở sự gắn enzym vào ADN và ức chế sự sao chép ARN. Rifampin không gắn trên ARN polymerase ở tế bào người, vì thế sự tổng hợp ARN trên tế bào người không bị ảnh hưởng. Rifampicin kìm khuẩn hay diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ thuốc và sự nhạy cảm của vi khuẩn.

Chỉ định

Bệnh lao các thể, các bệnh nhiễm khuẩn nặng, dự phòng viêm màng não, trị phong.

Tác dụng phụ

Khi điều trị bằng rifampicin có thể làm tăng các test chức năng gan (SGOT, SGPT, bilirubin và phosphat kiềm) và có thể gây viêm gan. Nên cần sử dụng thận trọng cho những người có bệnh gan hay nghiện rượu. Nên thường xuyên thử

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chức năng gan trong khi dùng thuốc. Không dùng cho bệnh nhân nhạy cảm rifampicin và cả rifambutin (dẫn chất rifampicin) vì có sự nhạy cảm chéo.

Rifampicin có thể làm các dịch như nước tiểu, nước bọt, nước mắt có màu đỏ cần thông báo cho bệnh nhân trước. Rifampicin cũng độc với tủy sống.

Rifampicin có thể dùng trị lao cho phụ nữ có thai nhưng cũng cần theo dõi đề phòng những nguy cơ có thể xảy ra. Rifampicin khuếch tán vào sữa mẹ nhưng những ảnh hưởng trên trẻ sơ sinh chưa thấy.

Tương tác thuốc

Rifampicin có tác động trên hệ thống enzym cytocrom P–450 ở gan và do đó có thể làm giảm nồng độ và hiệu lực của những thuốc sau:

Cloramphenicol, corticosteroid, cyclosporin, diazepam và các benzodiazepam khác, digoxin, diltiazem, disopyramid, estrogen, methadon, metoprolol, mexilentin, sulfonylurea, propranolol, quinidin, theophyllin... Liều lượng những thuốc này cần phải điều chỉnh cho thích hợp. Rifampicin làm tăng chuyển hoá INH ở gan.

Rifampicin có thể giảm nồng độ fluconazol, iconazol và ketoconazol do làm tăng thải trừ các chất này. Rifampicin tăng chuyển hoá AZT ở gan trong điều trị HIV nên cần cảnh giác khi sử dụng rifampicin cho những bệnh nhân HIV.

Dạng dùng

Viên nang 150 mg, 300 mg.

Hỗn dịch uống 2%

Bột pha tiêm 600 mg /lọ.

Liều dùng

Trị lao: người lớn: 600 mg ngày uống 1 lần cách xa bữa ăn. Trẻ em: uống hỗn dịch tùy theo tuổi:

0 – 1 tháng tuổi 10 mg/kg/1 lần/ngày.

1 – 7 tuổi: 100 mg/5 kg/1 lần/ngày.

Trên 7 tuổi: uống như người lớn.

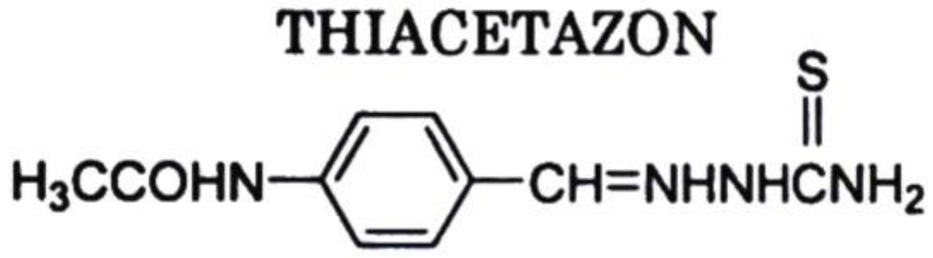
Dạng tiêm được pha trong dung môi đi kèm và pha trong dung dịch glucose 5% tiêm tĩnh mạch chậm. Liều như liều uống

Dự phòng viêm màng não: 600 mg x 2 lần/ngày

Trị phong: người lớn: 600 mg lần x 1 lần/tháng. Dùng ít nhất trong 2 năm. Trẻ em: 10 mg/kg/1 lần/tháng, dùng ít nhất trong 2 năm

MỘT SỐ THUỐC CHỐNG LAO KHÁC

THIACETAZON

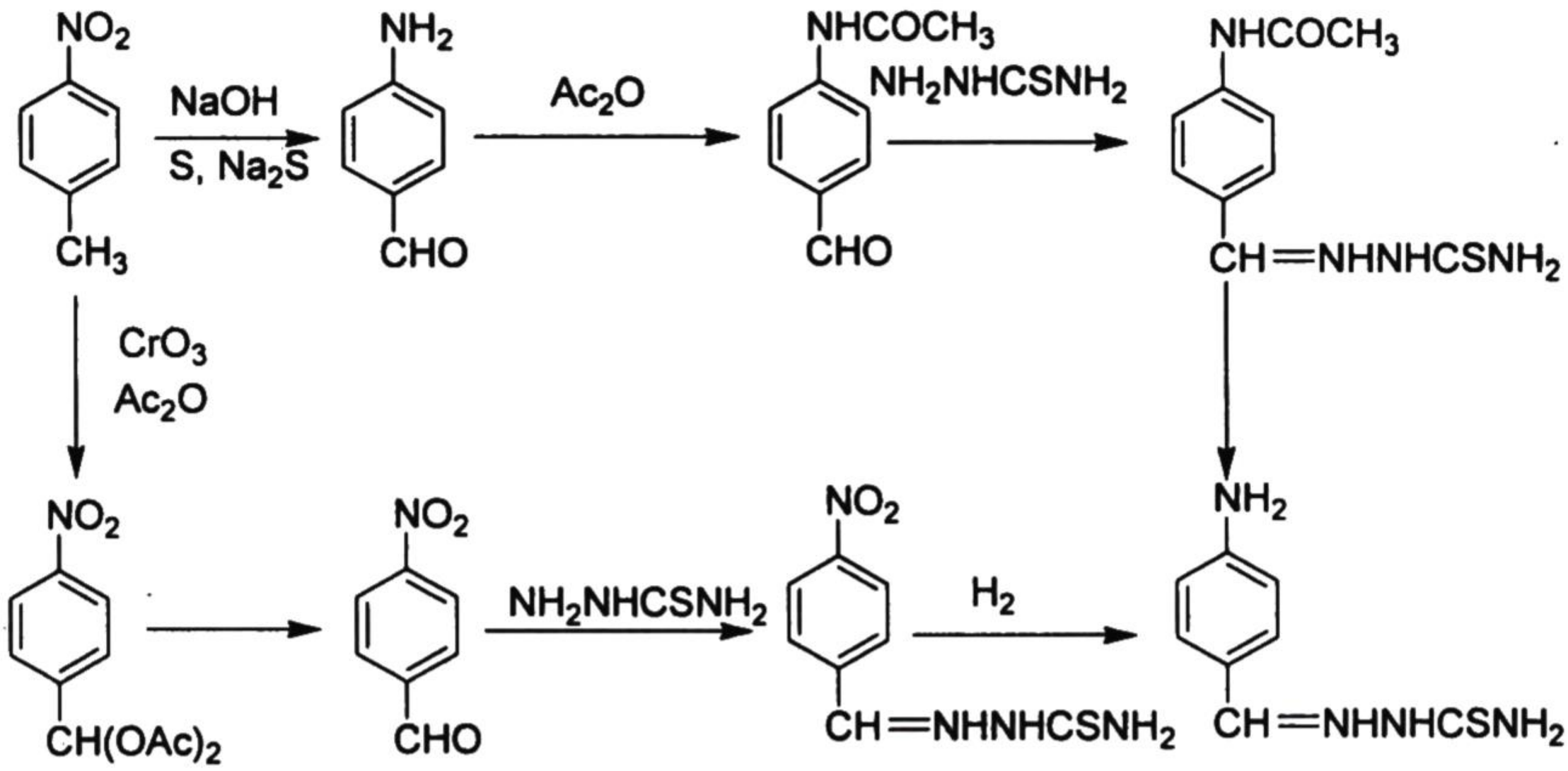


$C_{10}H_{17}N_4OS$ P.t.l: 236,39

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: N– [4–[[(Aminothioxomethyl)hydra zono]methyl]phenyl] acetamid.

Điều chế



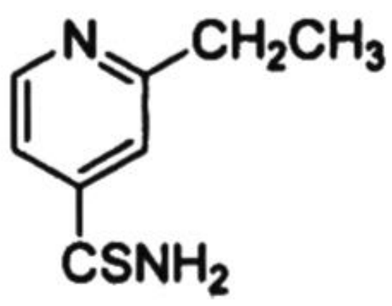
Tác dụng dược lý

Thường dùng phối hợp với INH các thuốc chống lao khác. Tuy nhiên Thiacetazon có thể gây những phản ứng ngoài da rất nguy hiểm thậm chí gây tử vong. Cũng có thể gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Phản ứng phụ xảy ra ở người châu Á còn châu Phi ít hơn, nhưng không dùng cho người nhiễm HIV. Trong chương trình chống lao ở Việt Nam không chỉ định dùng thiacetazon. Tuy nhiên, trong danh mục thuốc thiết yếu do WHO ban hành 1997 vẫn chỉ định dùng thiacetazon.

Liều dùng

150 mg/ ngày.

ETHIONAMID



$C_9H_{10}N_2S$ P.t.l: 166,54

Tên khoa học: 2–ethyl–4–pyridincarbothioamid

Tác dụng dược lý

Ethionamid được dùng đường uống phối hợp với các thuốc chống lao khác và cũng dùng trị một số bệnh nhiễm trực khuẩn khác. Ethionamid ức chế sinh tổng hợp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

protein tế bào vi khuẩn. Thuốc này có tác dụng kháng khuẩn hay diệt khuẩn tùy thuộc vào nồng độ. Thuốc được FDA cho phép sử dụng 1962.

Tác dụng phụ

Viêm dạ dày, trầm uất, bồn chồn, hoa mắt, đau đầu, đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, tăng tiết nước bọt, buồn nôn, sút cân, tăng mẫn cảm với ánh sáng, xuất huyết, phát ban...

Chống chỉ định

Những người bị bệnh gan. Trước khi sử dụng cần thử chức năng gan. Dùng thận trọng cho phụ nữ có thai vì đã thấy ethionamid gây quái thai trên chuột và thỏ.

Tương tác thuốc

Tăng phản ứng phụ trên hệ thần kinh của cycloserin và isoniazid.

Có thể gây ra những phản ứng tâm thần trên người uống rượu.

Liều dùng

Người lớn: 0,25 – 0,5 g/ngày.

Trẻ em: 4 – 5 mg/kg/ngày.

Dùng vitamin B_6 50 –100 mg/ngày nếu có triệu chứng thần kinh.

STREPTOMYCIN SULFAT (xem phần kháng sinh aminosid)

3. CÁC THUỐC KHÁNG PHONG

3.1. Đại cương

Sơ lược về bệnh phong

Bệnh phong là một bệnh gây ra bởi trực khuẩn *Mycobacterium leprae* do Hansen (Na Uy) từ 1873. Đây là một trong những bệnh được biết xưa nhất. Bệnh được mô tả trong những tài liệu cổ từ 1300 năm trước công nguyên. Hiện nay trên thế giới có khoảng 12 triệu người mắc bệnh tập trung ở những nước nghèo ở châu Á, Phi, Mỹ la tinh. Đáng nói là chỉ có 20% nhận được sự can thiệp của y học. Khoảng 60% người bệnh ở châu Á. Riêng Ấn Độ có 3 triệu người. Ở Việt Nam đặc biệt là miền Nam tỷ lệ mắc bệnh khá cao. Ở đồng bằng 5‰, ở miền núi có thể tới 5,5%.

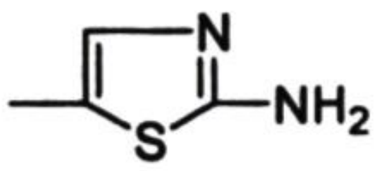
Về hình thể *M. leprae* rất giống trực khuẩn lao *M. tuberculosis* vì thế trước kia người ta dùng thuốc kháng lao để trị phong nhưng kết quả rất hạn chế. Hiện nay với sự tiến bộ của hoá trị liệu bệnh phong có thể điều trị khỏi hoàn toàn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3.2. Các nhóm thuốc kháng phong

CÁC SULFON

$R–SO_2–R'$

Tên thuốc	R	R'
Dapson	$NH_2C_6H_4–$	$NH_2\ C_6H_4–$
Sunfoxon	$NaSO_2CH_2NH–$	$NaSO_2CH_2NH–$
Promizon	NH_2	
Promin	$NH–CH–SO_3Na–(CHOH)_4–\ CH_2OH$	$NH–CH–SO_3Na–(CHOH)_4–\ CH_2OH$

Các sulfon được tìm ra từ việc nghiên cứu sulfamid. Trong việc sử dụng để điều trị sốt rét và lao. Các thuốc này cho thấy có tác dụng điều trị lao kém nhưng lại có tác dụng điều trị phong tốt. Cho đến hiện nay vẫn là những thuốc trị phong chủ yếu. Trước kia người ta có xu hướng sử dụng các dẫn chất DDS vì ít độc hơn nhưng sau này thấy rằng tác dụng các chất này phụ thuộc vào việc giải phóng DDS nên hiện nay ít dùng.

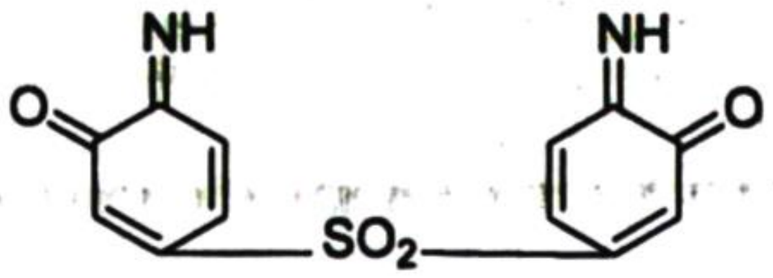
Tác dụng dược lý

Tất cả sulfon hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, phân phối rộng rãi vào mô và ở da, cơ, gan thận. Các sulfon được thải trừ qua đường mật và được tái hấp thu ở ruột kết quả tạo nồng độ kéo dài trong máu. Phần lớn thải trừ bằng đường tiết niệu dưới dạng kết hợp với acid glucuronic. Trong cơ thể một phần bị acetyl hoá nên cần phải tính liều cho thích hợp.

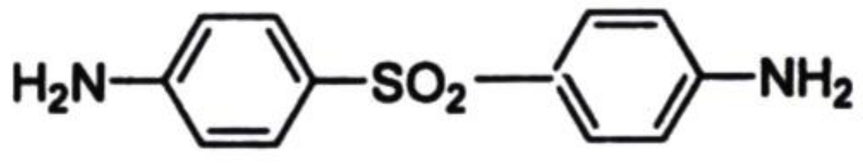
Cơ chế tác động: tranh chấp với PABA

Tác dụng phụ

Tương tự sulfamid như chán ăn buồn nôn, tan huyết, methemoglobin, giảm bạch cầu gây độc với gan, thận và máu. Dùng sulfon một thời gian thấy da tím tái người ta cho rằng tạo methemoglobin nhưng thực ra là do một sản phẩm chuyển hoá của sulfon có màu xanh có dạng quinolimin:



DAPSON

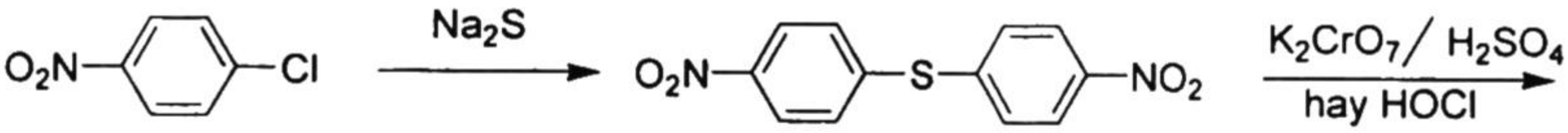


$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ P.t.l: 248,3

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

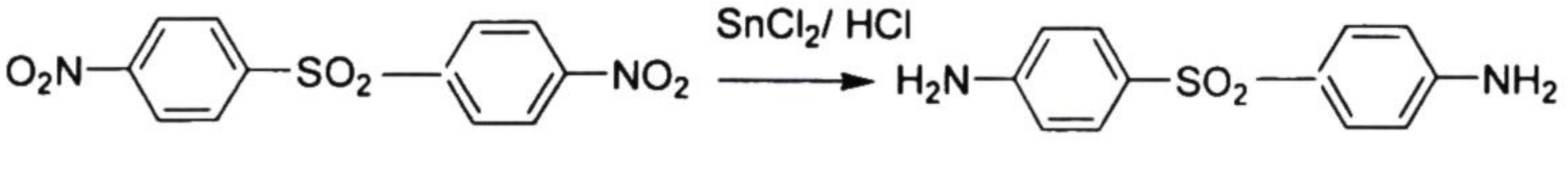
Tên khoa học: 4,4'–sulfonylbisbenzenamin

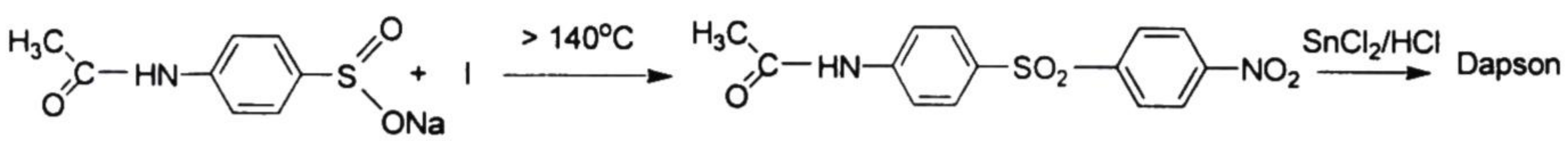
Điều chế



1-cloro-4-nitro-benzen (I)

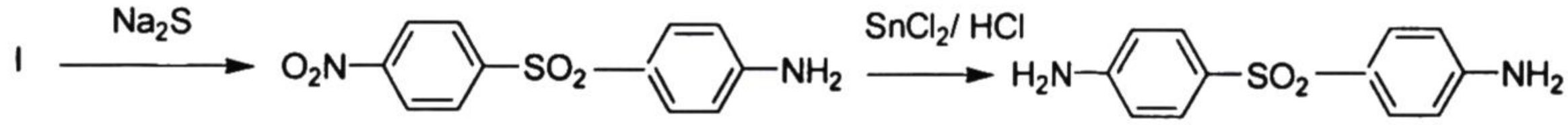
4,4'-dinitrodiphenyl sulfid





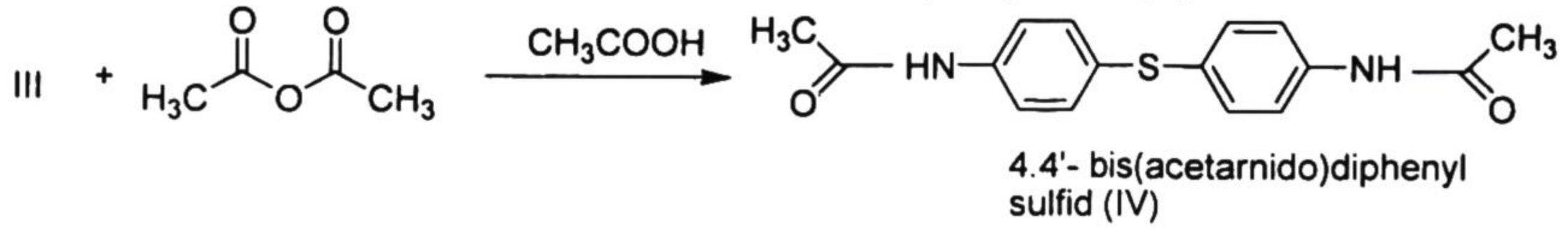
Natri 4–acetarnidobenzensulfonat

4–acetamido–4'–nitrodiphenylsulfon

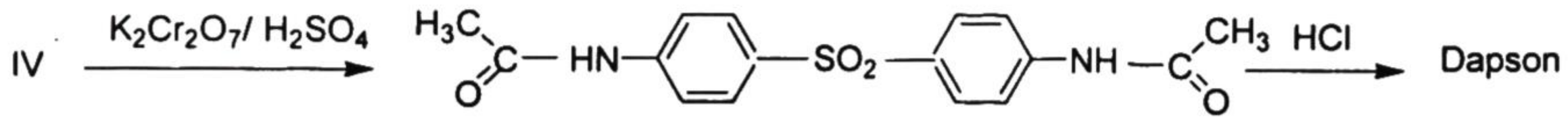


4–amino–4'–nitrodiphenyl sulfid

4,4'–diarninodiphenyl sulfid (III)



4.4'- bis(acetarnido)diphenyl sulfid (IV)



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay trắng ngà, không mùi, vị hơi đắng, tan rất ít trong nước, dễ tan trong alcol, methanol, aceton, acid vô cơ. Nhiệt độ nóng chảy: 175 –176°C (cũng có tài liệu ghi 180,5°C), pKb 13,0.

Kiểm nghiệm

Định tính

Có thể định tính bằng phản ứng diazo hoá nhưng hiện nay chủ yếu bằng phương pháp vật lý: phổ hồng ngoại, tử ngoại (λ max: 260, 295nm), sắc ký lớp mỏng.

Định lượng

Định lượng bằng phương pháp đo nitrit.

Tác dụng dược lý

Dapson là thuốc có nhiều tác dụng. Trước hết nó được dùng như thuốc kháng khuẩn (kháng phong, chống *Pneumocystis carinii* (PC) trong viêm phổi và phòng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sốt rét) và như một tác nhân kháng miễn dịch dùng trong bệnh lupus ban đỏ. Trong tác dụng kháng phong dapson được coi như là sulfon mẹ vì hầu như tất cả các sulfon khác khi vào cơ thể đều chuyển hoá thành dapson. Vì lý do trên cộng với việc điều chế đơn giản, rẻ và có hiệu quả trong trị liệu nên hiện nay nó là sulfon duy nhất còn được sử dụng. Dapson cũng được dùng điều trị nhiều bệnh ngoài da như một số bệnh nấm sợi, herpes da, mụn sừng, hoại thư da có mủ. Dapson về mặt cấu trúc hoá học tương tự sulfanamid, nhưng không có sự nhạy cảm chéo nghĩa là không có tác dụng trên những chủng vi khuẩn nhạy cảm với sulfamid. Dapson hiện nay là tác nhân chọn lọc trong điều trị tất cả các dạng phong, trừ những trực khuẩn phong đề kháng Dapson. Dapson cũng được dùng trong phòng PC dùng đơn thuốc hay là phối hợp pyrimethamin, hay trimethoprim, dapson có hiệu quả trong điều trị PC. Phối hợp với pyrimethamin, dapson có hiệu quả trong việc phòng toxoplasmosis ở bệnh nhân AIDS. Dapson được FDA cho phép sử dụng 1955.

Cơ chế tác động: tương tự sulfamid, ức chế PAB trong tổng hợp acid folic. Mặc dù cơ chế của dapson trên các bệnh ngoài da chưa rõ nhưng có thể nó tác dụng như chất điều chỉnh miễn dịch.

Trong nhiều năm dapson được dùng kháng *Mycobacterium leprae*. Đáng tiếc do sử dụng đơn trị nên hiện nay sự đề kháng thuốc 2–10% bệnh nhân dùng thuốc. Tuy nhiên, hiện nay dapson luôn là một thành phần phác đồ điều trị phong.

Tác dụng phụ: khó chịu, tan huyết, methemoglobin.

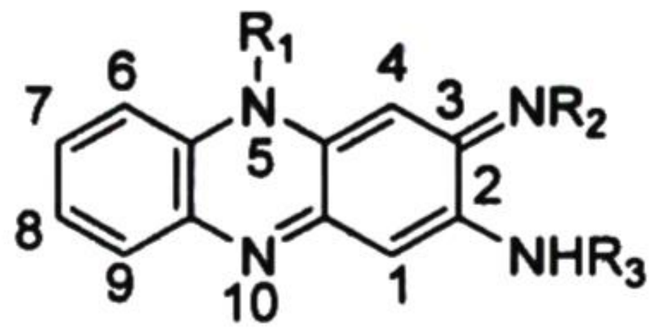
Dạng dùng

Viên nén 50 mg, 100 mg.

Liều dùng

1–2 mg/kg/ngày.

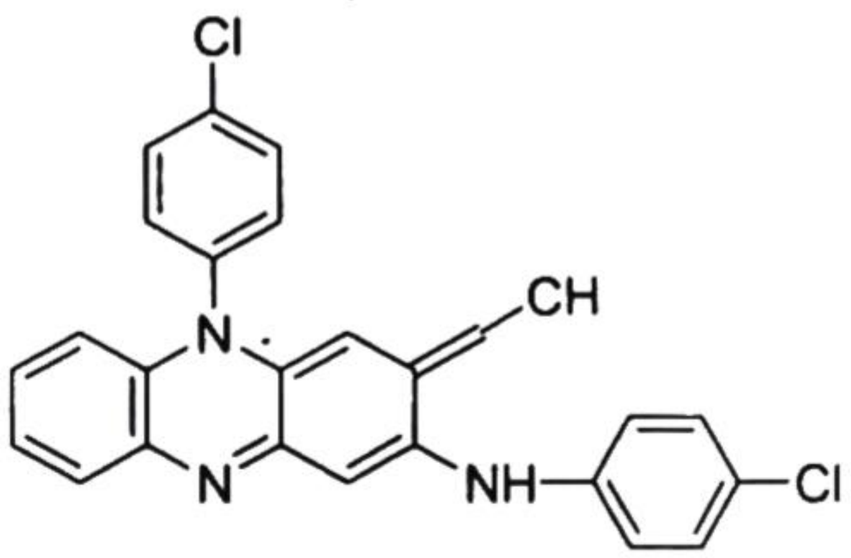
NHÓM DẪN CHẤT IMINOPHENAZIN



Các dẫn chất nhóm này bắt đầu được tổng hợp từ 1948. Nhiều dẫn chất imino-phenazin đã được nghiên cứu nhưng hầu hết hoặc tác dụng kém hoặc có độc tính cao hoặc chỉ có tác dụng trên *in vitro* mà không có tác dụng *in vivo* vì thế, cho đến nay chỉ có clofazimin được đưa vào các phác đồ điều trị phong. Việc đưa thêm nguyên tử Cl vào trong phân tử và đặc biệt nhóm thế alkyl thân dầu ở N imin (R_2) làm tăng tác dụng trên *in vivo*. các thuốc nhóm này tác dụng ức chế quá trình sao chép ADN làm vi khuẩn không phát triển được (xem clofazimin).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CLOFAZIMIN



$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ P.t.l: 473,41

Tên khoa học: N,5–Bis(4–chlorophenyl)–3,5–dihydro–3–[(1–methylethyl) imino] – 2–phenazinamin.

Tính chất

Tinh thể màu đỏ tối, ít tan trong nước, tan trong acid acetic, DMF. Tan trong 15 phần cloroform, 700 phần ethanol, 1000 phần ether.

Nhiệt độ nóng chảy 210 – 212°C.

UV max (0,01 M HCl /methanol): 284, 486 nm.

pKa 8,37 (cũng có tài liệu ghi 8,51).

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, UV (λmax 283, 487 nm trong HCl 0,01 M).

Hoà tan 2–3 mg chế phẩm trong 3ml aceton thêm 0,1ml HCl màu tím đậm xuất hiện thêm 0,5 ml dung dịch NaOH 5 M màu tím chuyển sang màu cam.

Định lượng

Chuẩn độ môi trường khan trong hỗn hợp aceton–cloroform với $HClO_4$ 0,1 N trong dioxan.

Tác dụng dược lý

Clofazimin không tan trong nước và hấp thu không hoàn toàn từ đường tiêu hoá. Mức độ hấp thu phụ thuộc vào dạng tinh thể, thí dụ dạng tinh thể chỉ hấp thu 20% nhưng dạng vi tinh thể có thể hấp thu 45–70% liều uống. Sự có mặt thực phẩm làm tăng quá trình hấp thu. Thuốc có thể tồn tại rất lâu trong các u thậm chí người ta đã thấy thuốc sau 4 năm không dùng thuốc.

Clofazimin là chất màu phenazin được dùng như chất kháng trực khuẩn và kháng viêm. Clofazimin có tác dụng kháng *Mycobacterium tuberculosis*, *M. marinum* và kháng *M. leprae*. Clofazimin tác dụng kém trên các vi khuẩn khác và không có tác dụng kháng nấm và nguyên sinh bào. Clofazimin được FDA cho phép lưu hành 1986.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cơ chế tác động: clofazimin gắn trên ADN và ức chế sự sao chép. Sự gắn này xảy ra ở base guanin trên chuỗi đơn và cặp guanin–cytosin trên chuỗi kép ADN của Mycobacteria (có tỷ lệ guanin và cytosin hơn ADN người). Thuốc cũng tăng hoạt tính thực bào của tế bào bạch cầu đa nhân và đại thực bào. Ngoài ra clofazimin có hoạt tính chống viêm.

Tác dụng phụ

Mẩn đỏ, da thẫm màu.

Dạng dùng

Viên capsul.

Liều dùng

300 – 600 mg/ngày.

THUỐC KHÁNG PHONG KHÁC

Rifampicin (xem thuốc kháng lao).

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Rifampicin tác dụng:

A. Ức chế tổng hợp màng vi khuẩn

B. Ức chế tổng hợp ARN

C. Ức chế tổng hợp ADN

D. Thay đổi pH môi trường

E. Đông vón protein

2. Các dẫn chất của DDS có tác dụng:

A. Mạnh hơn DDS

B. Ít độc hơn

C. Tác dụng kéo dài hơn DDS

D. Không tốt hơn DDS

E. Ít bị đề kháng

3. Các thuốc chống lao sau có tác dụng:

A. INH tác dụng mạnh trên BK đại thực bào

B. Streptomycin tác dụng mạnh trên BK bã đậu

C. Rifampicin chỉ tác động trên BK hang lao

D. Pirazinamid chỉ tác động trên BK đại thực

E. Ethambutol tác dụng mạnh trên bã đậu

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4. Các nguyên liệu sau có thể dùng để tổng hợp INH:

A. Acid nicotinic
B. Acid benzoic
C. Acid citric
D. A và B đúng
E. Anilin

5. Các thuốc sau định lượng bằng phương pháp môi trường khan :

A. DDS
B. Clofazimin
C. INH
D. Pyrazinamid
E. Sulfanilamid

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 6

THUỐC KHÁNG KHUẨN HỌ QUINOLON

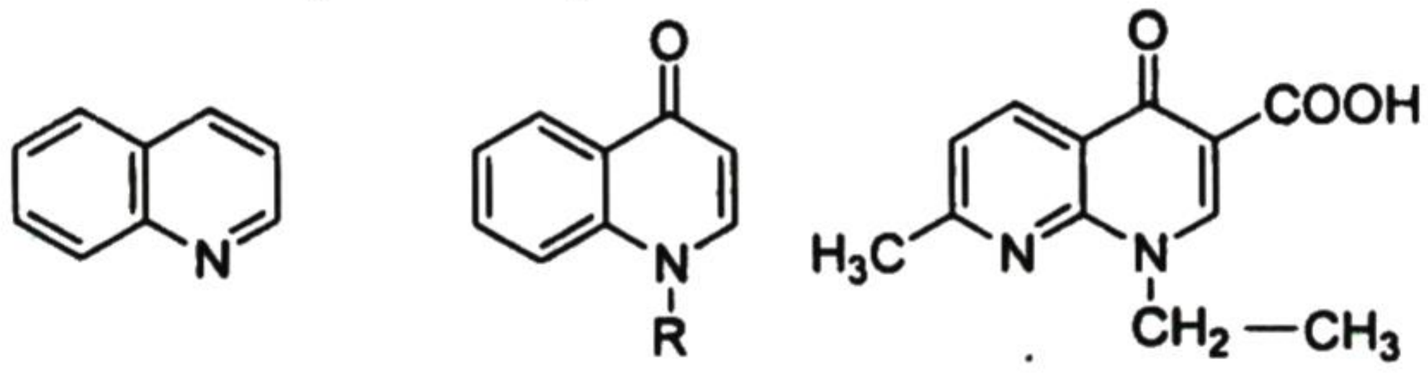
MỤC TIÊU

1. *Mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng các thuốc kháng khuẩn họ quinolon.*
2. *Một số tính chất vật lý, hoá học chính của các quinolon.*
3. *Các phương pháp kiểm nghiệm quinolon các quinolon thường dùng.*
4. *Tác dụng kháng khuẩn, cơ chế tác động, chỉ định, cách sử dụng của các quinolon.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Lịch sử

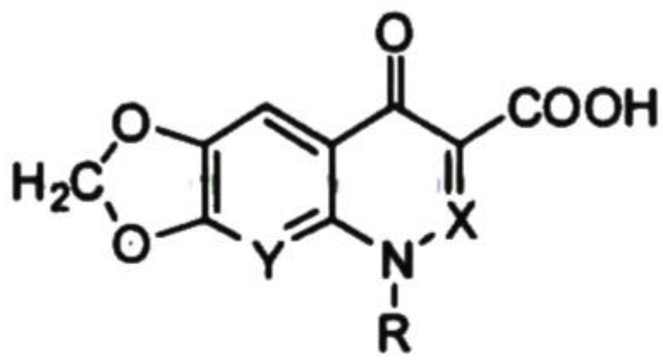
Nguồn gốc thuốc kháng khuẩn quinolon là acid nalidixic, một thuốc kháng khuẩn tổng hợp trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu bởi vi khuẩn Gram (–) từ 1964. Đây là thuốc đầu tiên thuộc nhóm quinolon.



Quinolin Quinolon Acid nalidixic

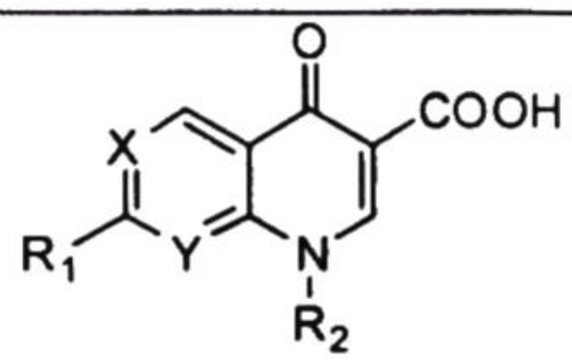
Thuốc này bị giới hạn điều trị do sự đề kháng và nhiều tác dụng phụ, tuy nhiên hiện nay vẫn còn được sử dụng. Các dẫn chất quinolon trong thời kỳ đầu (1965–1985) được gọi là các quinolon thế hệ I (*xem bảng dưới*)

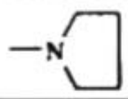
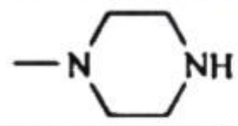
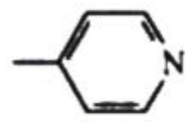
Bảng 6.1. Các quinolon thế hệ I



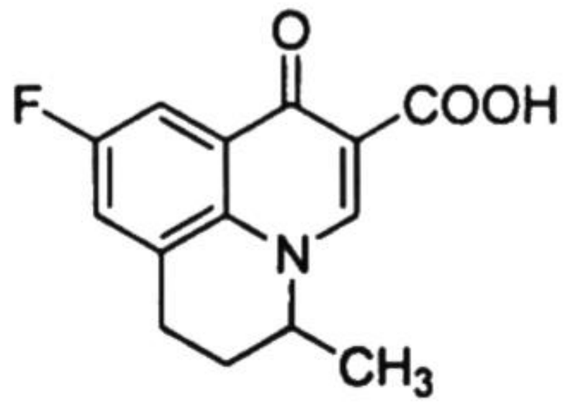
Tên thuốc	X	Y	R
Acid oxolinic	H	H	C_2H_5
Cinoxacin	N	H	C_2H_5
Mibxacin	H	H	OCH_3

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Tên thuốc	X	Y	R_1	R_2
Acid piromidic	N	N		C_2H_5
Acid pipemidic	N	N		C_2H_5
Resoxacin	H	H		C_2H_5

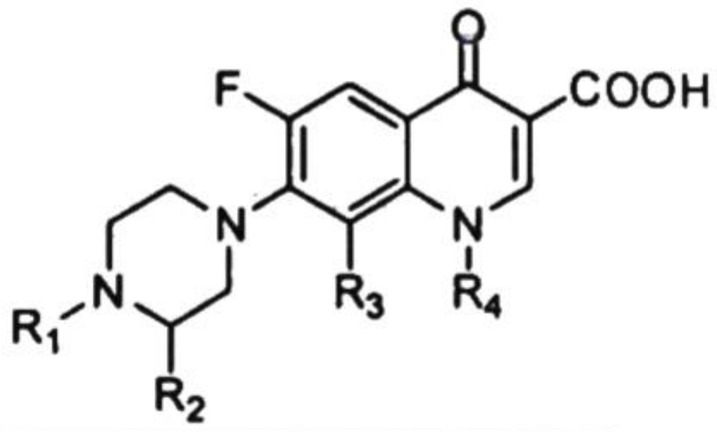
Các quinolon thế hệ 1 không chứa F (trừ flumequin), hấp thu kém và chuyển hoá nhiều ở gan thành sản phẩm không có tác dụng. Phổ kháng khuẩn của những chất này hẹp, chỉ có tác dụng trên một số vi khuẩn đường ruột và đường tiết niệu: *E. coli,* Proteus, Salmonella, Enterobacter, Gonorrhea. Nhóm này bị đề kháng nhanh do đó hiện nay ít được sử dụng.

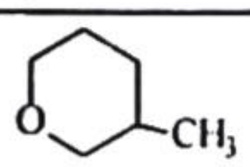


Flumequin

Từ sau 1985 sự thêm nguyên tử fluor vào cấu trúc quinolon đã tạo ra một thế hệ mới: fluoroquinolon hay quinolon thế hệ II (*xem bảng dưới*)

Bảng 6.2. Các quinolon thế hệ II



Tên thuốc	R_1	R_2	R_3	R_4
Perfloxacin	CH_3	H	H	C_2H_5
Nofloxacin	H	H	H	C_2H_5
Amifloxacin	CH_3	H	H	$NHCH_3$
Ofloxacin	CH_3	H		
Ciprofloxacin	H	H	H	
Lomefloxacin	H	CH_3	F	C_2H_5
Enoxacin	H	H	N	C_2H_5

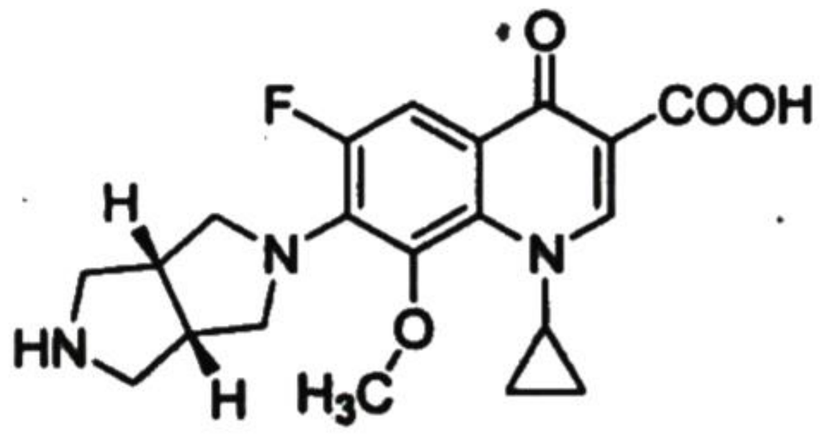
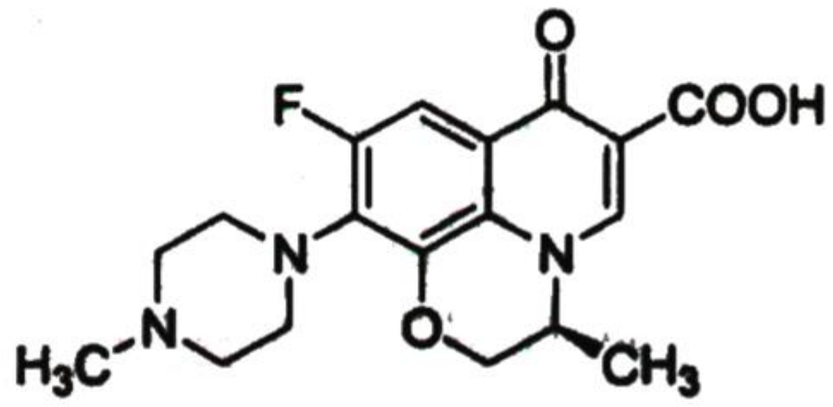
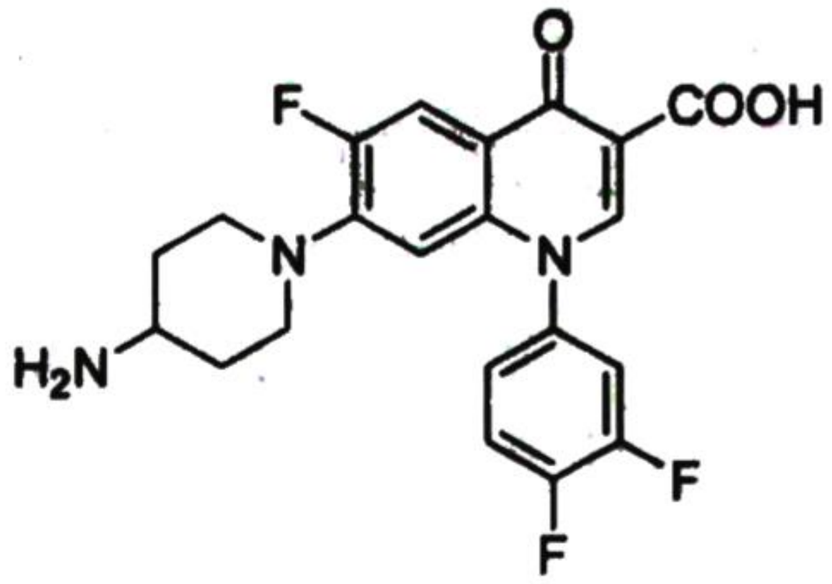
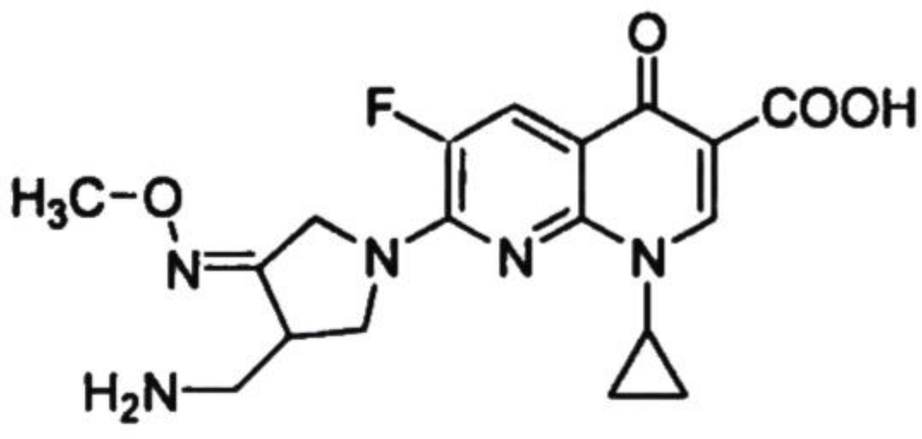
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Mở rộng phổ kháng khuẩn trong đó có các vi khuẩn Gram (+). Các fluoroquinolon ít có tác dụng phụ và sự đề kháng không phát triển nhanh như các quinolon cũ. Chất đầu tiên trong nhóm này là norfloxacin, đưa vào sử dụng 1986, sau đó là nhiều chất khác ra đời.

1.2. Các quinolon mới

Các quinolon mới thường có sự biến đổi trên vị trí nhóm thế ở vị trí 7, tăng số lượng nhóm thế fluoro hay thay đổi vòng ở vị trí 1,8 với mục đích tăng hiệu quả điều trị: giảm tác dụng phụ, mở rộng phổ kháng khuẩn giảm sự đề kháng của vi khuẩn.

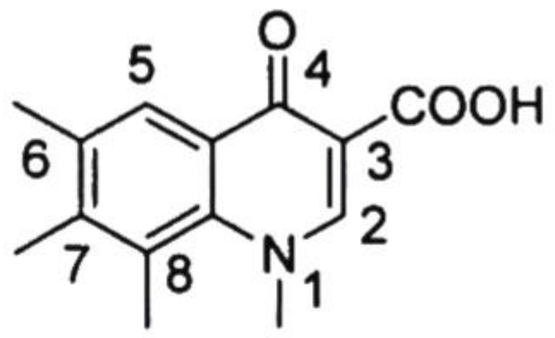
Bảng 6.3. Các quinolon mới

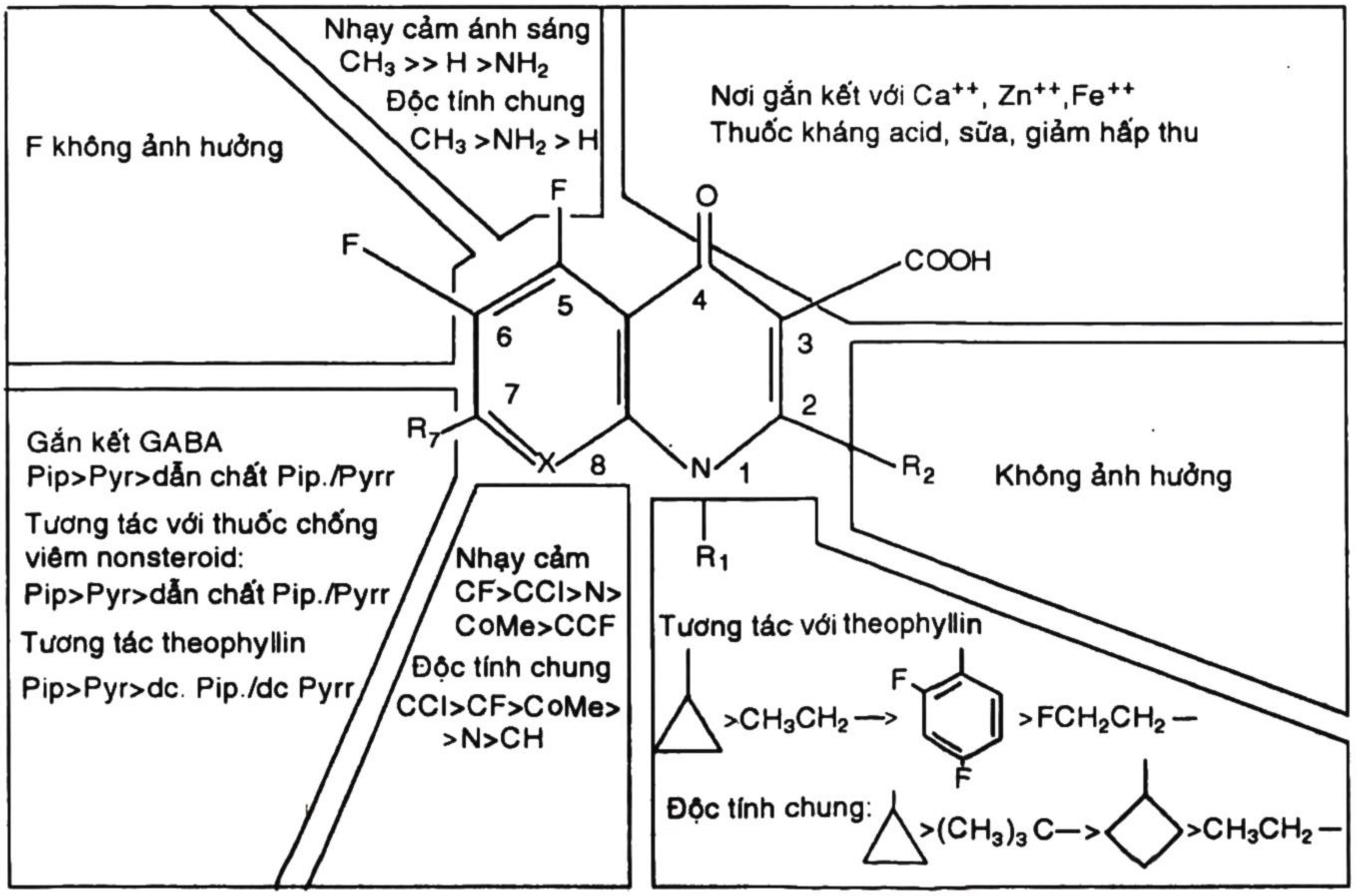
Cấu tạo	Tên quốc tế
	Moxifloxacin
	Levofloxacin
	Trovafloxacin
	Gemifloxacin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.3. Liên quan cấu trúc và tác động dược lực

Khung chính có tác dụng kháng khuẩn là 1,4–dihydro–oxo–3–pyridinecarboxylic:





Hình 6.1. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng dược lý fluoquinolon

Hệ thống pyridon phải ngưng tụ với nhân thơm.

– Vị trí 1 thế alkyl ngắn (methyl, ethyl, cyclopropyl) tăng tác dụng kháng khuẩn.

– Sự thế ở vị trí 2 làm giảm hay hủy tác dụng.

– Sự thế đẳng cấu điện tử N cho C ở vị trí 2 (cinnolin), 5 (1,5– naphthyridin), 6 (1,6–naphthyridin), 8 (1,8–naphthyridin) vẫn duy trì tác dụng kháng khuẩn.

– Vị trí 3 bắt buộc phải là –COOH

– Vị trí 4 nhóm C=O không được thay đổi

– Vị trí 5,6 khi thế làm giảm tác dụng nhưng 5 và 6 có thể trong một vòng vẫn cho tác dụng.

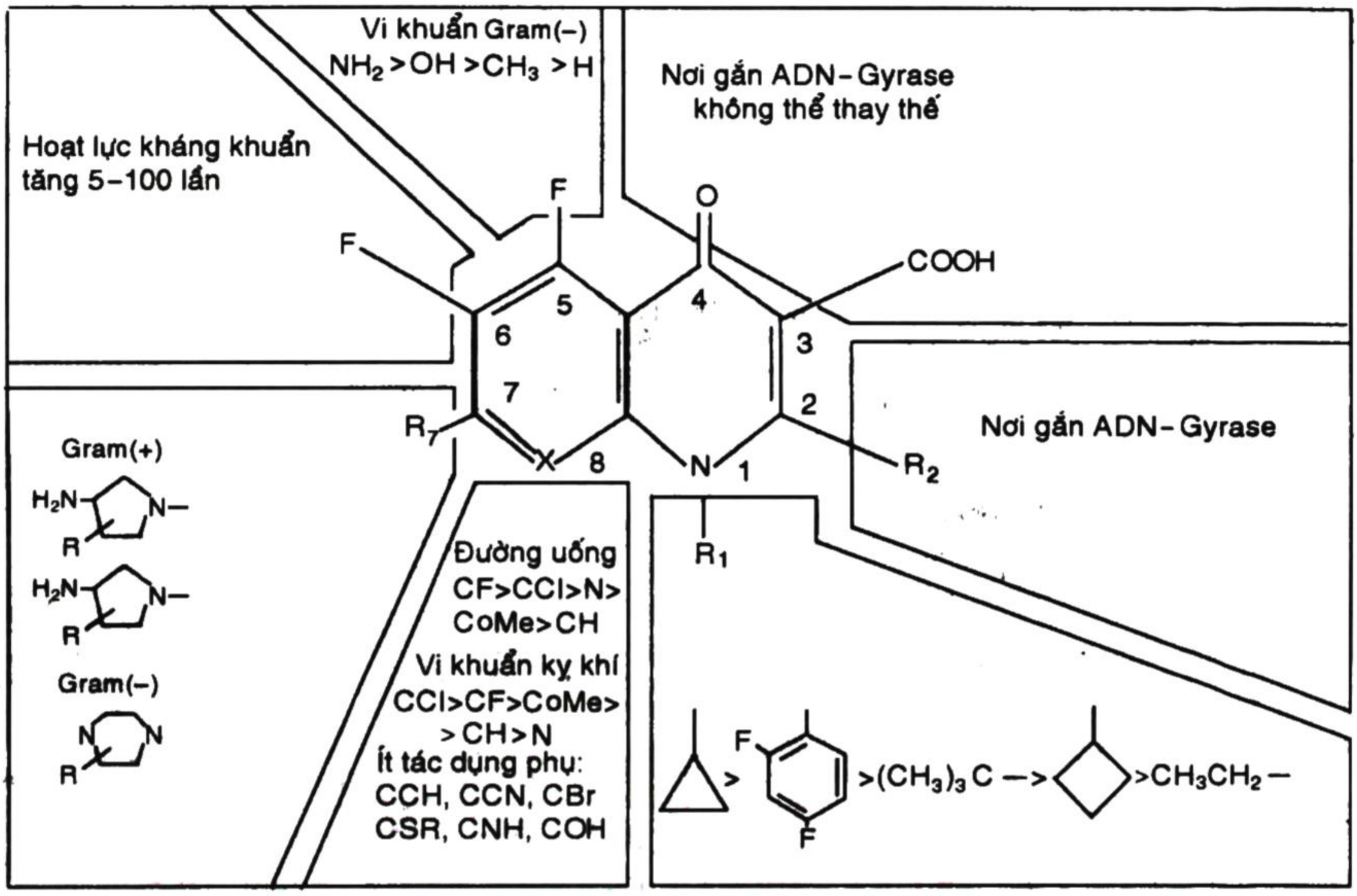
– Thế F ở vị trí 6 làm tăng tác dụng kháng khuẩn. Nếu thế bằng dị vòng có

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thể tăng tác dụng, nhưng nếu thế bằng những nhóm cồng kềnh có thể làm mất tác dụng.

– Vị trí 7 thế làm giảm tác dụng trừ sự thế nhân pyperazinyl cho tác dụng tốt trên *Pseudomonas aeruginosa* làm giảm sự đề kháng. Thêm nhóm N–CH_3 làm tăng thời gian bán hủy.

Vị trí 8 có thể thế bằng F cho tác dụng tốt.



Hình 6.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng phụ của fluoquinolon

– Vòng ngưng tụ ở 1–8, 5–6, 6–7, 7–8 cho tác dụng tốt.

1.4. Tính chất

Quinolon có thể ở dưới dạng muối (hydroclorid, acetat...) hoặc dạng base khan hay ngậm nước. Tất cả đều ở dạng kết tinh trắng hay trắng ngà. Dạng base không tan trong nước, ít tan trong dung môi hữu cơ: $CHCl_3$, alcol. Dạng muối tan nhiều trong nước ít tan trong dung môi hữu cơ. Trong dung dịch H_2SO_4 0,5 N cho huỳnh quang.

Hoá tính

– Tính bền: các quinolon đều không bền ngoài ánh sáng.

– Phản ứng kết tủa: quinolon base cho phản ứng kết tủa với các thuốc thử chung alkaloid.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Phản ứng tạo phức: các quinolon đều có thể tạo phức chelat với các ion hoá trị 2,3 như Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{3+}, Fe^{3+}.....

-- Nhóm acid có thể cho phản ứng tạo ester.

– Nhóm C=O cho phản ứng với natri nitroprussiat cho màu.

1.5. Kiểm nghiệm

Định tính

Dùng các phản ứng tạo tủa, phức, màu nói trên.

Dùng các phương pháp hoá lý: phổ tử ngoại, hồng ngoại, sắc ký lớp mỏng, sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan: $HClO_4$ 0,1 N trong acid acetic băng.

1.6. Tác động dược lực

Tác dụng kháng khuẩn: fluoroquinolon có phổ kháng khuẩn rộng, đặc biệt có hiệu quả cao chống vi khuẩn Gram (–) hiếu khí *(xem bảng 6.4)*.

Bảng 6.4. Một số vi khuẩn nhạy cảm fluoroquinolon *in vitro*

Chủng vi khuẩn	Ciprofloxacin	Enoxacin	Lomefloxacin	Norfloxacin	Ofloxacin
Acinetobacter sp	+			+	+
Aeromonas sp	+		+	+	+
Alcaligenes				+	
Brucella melitensis	+				
Campylobacter sp	+			+	+
Citrobacter sp	+	+	+	+	+
Edwardsiella tarda	+			+	
Enterobacter sp	+	+	+	+	+
Escherichia coli	+	+	+	+	+
Flavobacterium sp				+	
Hafnia alvei			+	+	
Haemophilus ducreyi	+	+			
H. influenzae	+		+	+	+
H. parainfluenzae	+		+	+	+
Klebsiella pneumoniae	+	+	+	+	+
Klebsiella sp	+	+	+	+	+
Legionella sp	+		+	+	+
Listeria monocytogene	+				

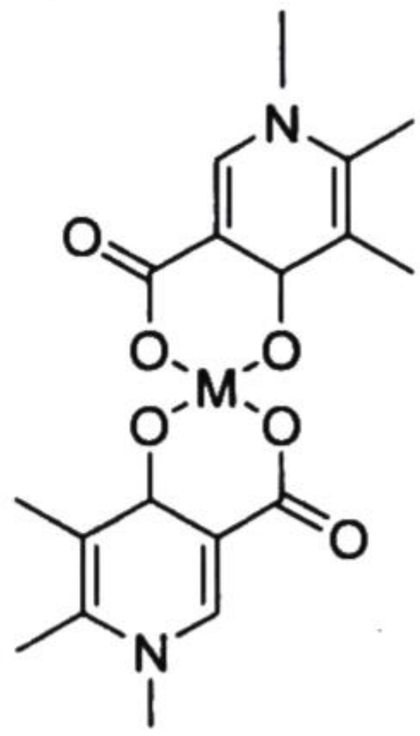
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chủng vi khuẩn	Ciprofloxacin	Enoxacin	Lomefloxacin	Norfloxacin	Ofloxacin
Moraxella catarrha	+		+	+	+
Morganella morganii	+	+		+	+
Neisseria gonorrhoeae	+	+		+	+
Neisseria meningitidis	+			+	+
Pasteurella multocida	+				
Plesiomonas shigelloides					+
Proteus mirabilis	+	+	+	+	+
Proteus vulgaris	+	+	+	+	+
Providencia alcalifaciens	+		+	+	+
Providencia rettgeri	+		+	+	+
Providencia stuartii	+	+		+	+
Pseudomonas aeruginosa	+			+	+
P. fluorescens					+
Salmonella sp	+			+	+
Serratia sp	+	+	+	+	+
Shigella sp	+		+	+	+
Vibrio sp	+			+	+
Pseudomonas					+
Yersinia enterocolitica	+			+	+
Vi khuẩn Gram (+)					
S. aureus	+		+	+	+
S. coagulase–negative sp	+				
S. epidermidis	+	+	+	+	+
S. hemolyticus	+		+		
S. saprophyticus	+	+	+	+	+
Streptococci group D				+	
S. faecalis	+			+	+
S. agalactiae				+	+
S. pneumoniae	+				+
S. pyogenes	+				+
Bacillus cereus				+	

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cơ chế tác động: ADN gồm hai chuỗi. Những chuỗi này phải tách ra trước khi sao chép. Trong quá trình tách, sự duỗi của chuỗi ADN xảy ra. ADN gyrase chịu trách nhiệm điều khiển quá trình này. Tế bào người không chứa ADN gyrase nhưng chứa topoisomerase enzym có chức năng tương tự. Fluoroquinolon chỉ ức chế ADN gyrase ở liều điều trị; nồng độ cao hơn gấp 100 – 1000 lần sẽ ức chế topoisomerase.

Chelat



M= Al, Cu, Zn, Mg, Fe

1.7. Chỉ định

Nói chung, fluoquinolon tốt trong điều trị nhiễm vi khuẩn hiếu khí Gram (–). Trừ norfloxacin, do khả năng sinh học kém, nên khi uống chỉ hạn chế trong điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu như các quinolon thế hệ 1. Các quinolon còn lại sử dụng trong nhiều trường hợp nhiễm trùng: nhiễm trùng đường tiết niệu, sinh dục, ỉa chảy, thương hàn, hô hấp, xương, tiền liệt, lao... Lomefloxacin và fleroxacin có thời gian bán hủy dài nhất trong nhóm, do vậy có thể chỉ cần uống một liều trong ngày. Ofloxacin thải trừ qua thận dưới dạng không biến đổi nhiều nhất. Ofloxacin ức chế mạnh nhất *Staphylococcus aureus*, mặc dù như đã nói ở trên, fluoroquinolon cần dùng cẩn thận trong điều trị vi khuẩn này. Ciprofloxacin, được đưa ra sử dụng 1987, nhanh chóng trở nên kháng sinh sử dụng rộng rãi nhất đường uống. Ciprofloxacin hoạt tính mạnh nhất chống *Pseudomonas aeruginosa*, mặc dù sự đề kháng ciprofloxacin đã phát triển trên *P. aeruginosa* và *Serratia marcescens*. Ciprofloxacin hiện nay được dùng điều trị nhiễm *Mycobacterium avium* ở bệnh nhân AIDS và phối hợp với các thuốc khác trong điều trị đa thuốc chống đề kháng lao.

1.8. Tác dụng phụ

Fluoroquinolon tương đối ít phản ứng phụ và ít độc tính khi dùng. Những tác dụng phụ có thể gặp:

– Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, đau bụng, khó chịu.

– Nổi mày đay, dị ứng.

– Rối loạn thị giác.

– Tăng sự mẫn cảm da với ánh sáng mặt trời.

– Những biến chứng về sụn đã thấy ở động vật chưa trưởng thành khi dùng liều lớn hơn liều cho người, do đó có khuyến cáo những thuốc này không nên dùng cho trẻ em dưới 16 tuổi mặc dù nhiều trẻ em không có biểu hiện bị tác dụng phụ khi dùng fluoroquinolon. Không dùng cho trẻ sơ sinh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Gần đây lưu ý biến chứng trên gân ngay cả khi dùng liều ngắn. Bệnh nhân dùng quinolon cần lưu ý tập thể dục trong khi dùng thuốc và vài tuần sau khi ngừng thuốc. (Xem chi tiết trong bảng dưới).

Tóm lại: fluoquinolon là nhóm kháng sinh mới. Nên dùng thận trọng, chúng sẽ là thuốc quan trọng trong điều trị nhiễm vi khuẩn hiếu khí Gram (–).

1.9. Tương tác thuốc

Enoxacin cản trở sự chuyển hoá các thuốc khác ở gan nhiều nhất. Một vấn đề khác khi sử dụng fluoroquinolon là sự liên hợp với cation hoá trị 2 và 3 vấn đề cũng gặp ở tetracyclin.

Thuốc chống acid, thuốc chứa sắt, ngay cả multivitamin với các chất khoáng như kẽm và calci có thể gắn và làm giảm hoạt tính sinh học khi uống của quinolon có thể tới 90%. Thời gian uống thuốc có thể làm giảm đáng kể sự liên hợp trên. Hơn nữa lâm sàng cũng khuyến cáo không nên bỏ qua thuốc chứa các cation hoá trị 2 và 3. Thí dụ, sucralfat chứa ion Al^{3+} có thể gắn với ciprofloxacin. Didanosin chứa chất đệm có ion Al và Mg nên hoạt tính sinh học ciprofloxacin và norfloxacin bị mất khi uống với didanosin. Tương tác thuốc với fleroxacin ít đáng kể, nó là thuốc tốt dùng dường uống 30% bị khử tác dụng còn gần 70% fleroxacin được hấp thu.

Tránh sử dụng các thuốc này trước và sau khi dùng quinolon 2–4 giờ.

Thuốc kháng ung thư làm giảm nồng độ fluoroquinolon trong huyết tương.

Azocillin làm giảm sự chuyển hoá ciprofloxacin nên làm tăng tác dụng đặc biệt trên nhiễm khuẩn Gram (–) nặng nhưng có thể làm tăng độc tính.

Bismut subsalicylat làm giảm tác dụng của enoxacin nên dùng cách nhau 60 phút.

Ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin làm giảm thải trừ cafein.

Enoxacin là tăng nồng độ digoxin trong huyết tương.

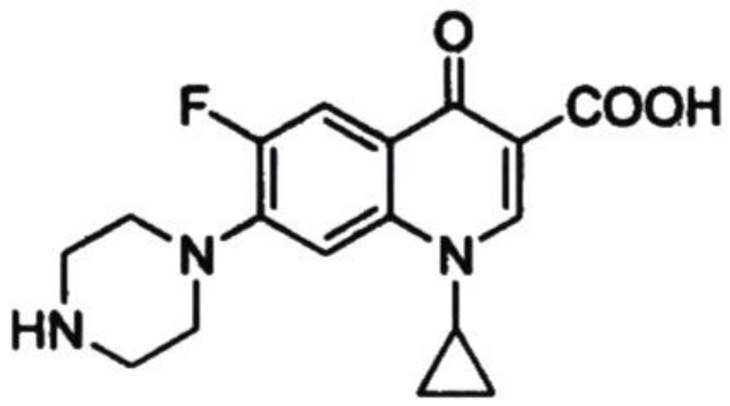
Ciprofloxacin làm giảm nồng độ phenytoin trong huyết tương, làm giảm tác dụng.

Fluoroquinolon làm giảm sự chuyển hoá theophyllin dẫn tới tăng độc tính. Lomefloxacin ít tương tác này.

Thức ăn cũng làm giảm sự hấp thu fluoroquinolon. Thí dụ: thức ăn làm chậm tốc độ lomefloxacin tới 41% nồng độ tối đa trong huyết tương giảm 18%.

2. CÁC THUỐC KHÁNG KHUẨN QUINOLON

CIPROFLOXACIN

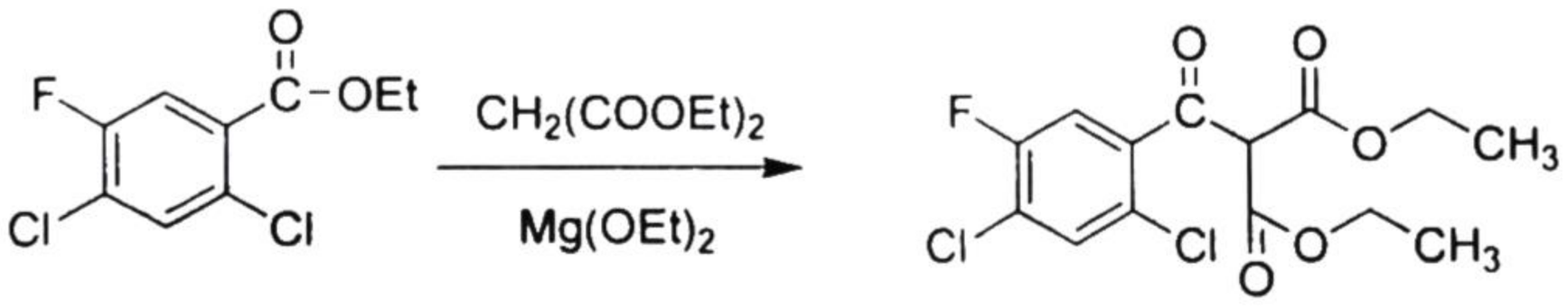


$C_{17}H_{18}FO_3N_3$ P.t.l: 331,35

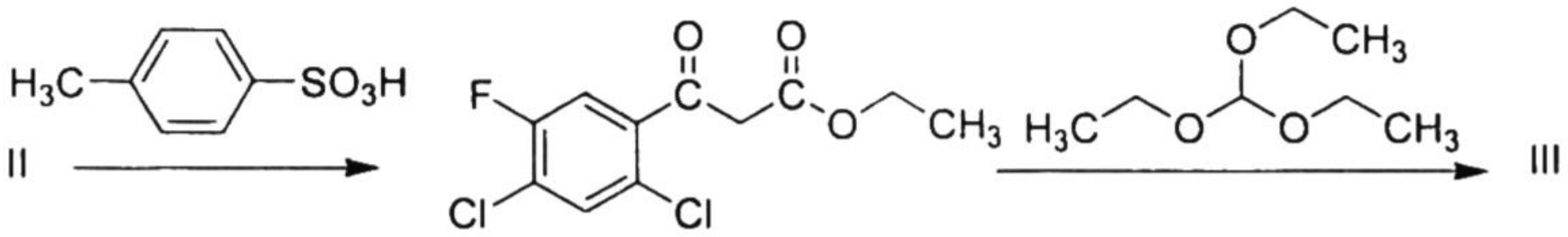
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: acid 1–Cyclopropyl–6–fluoro–1,4–dihydro–4–oxo–7–(1–piperazinyl) –3–quinolin carboxylic.

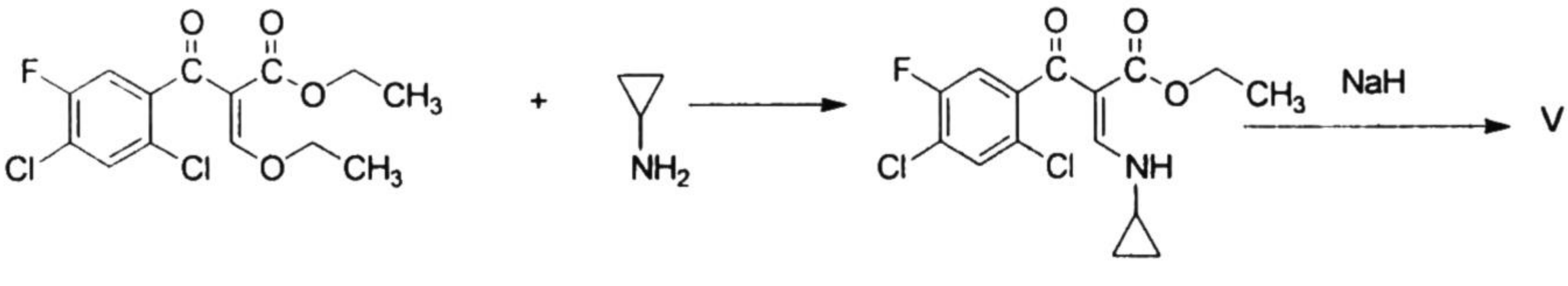
Điều chế



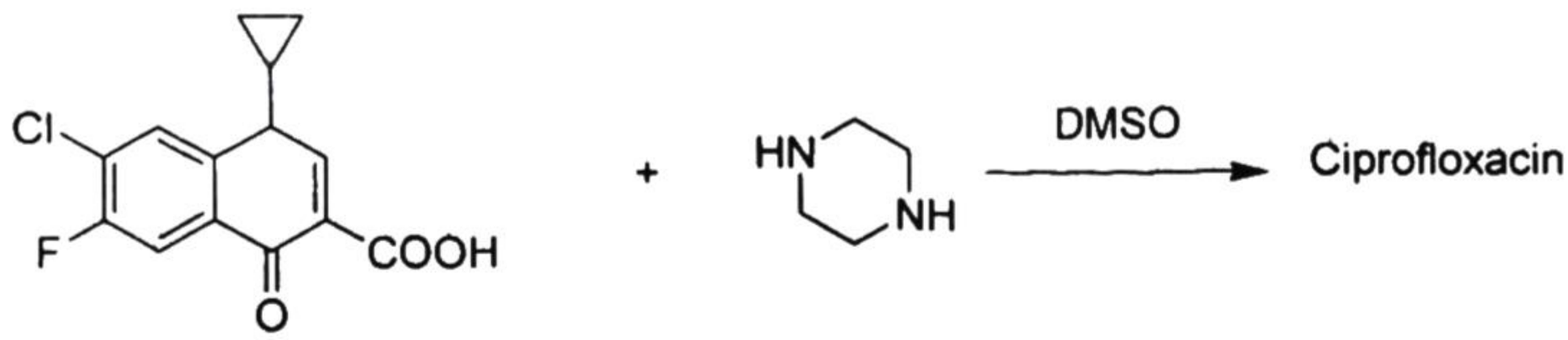
2.4–dicloro–5–fluoro–benzoate ethyl (I) — Diethyl malonat — (2,4–dicloro–5– diethyl fluorobenzoyl)rnalonat (II)



Acid 4–toluensulfonic — Ethyl 2,4–dicloro–5–fluoro– — Triethyl orthoformat benzoylacetat



Ethyl 2–(2,4–dicloro–5–fluorobenzoyl)–3–ethoxyacrylat (III) — Cyclopropylamin (IV) — Ethyl 3–cyclopropylamino–2–(2.4–dicloro–5–fluoro–benzoyl)acrylat



Acid 7–cloro–1–cyclopropyl–6–fluoro– 1,4–dihydro–4–oxoquinolin–3–carboxylic (V) — Piperazin

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay hơi vàng, hơi tan trong HCl loãng và acid acetic băng.

Phân hủy ở 255 – 257°C.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ hồng ngoại so sánh với phổ của chất chuẩn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng của ion F.

Phản ứng của C=O: với natri nitroprussiat cho màu tím.

Thử tinh khiết

Cl^-, SO_4^{--}, kim loại nặng, tro sulfat.

Định lượng

– Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

– Phương pháp acid kiềm.

– Phương pháp môi trường khan.

Tác động dược lực

Ciprofloxacin có tác dụng trên hầu hết vi khuẩn hiếu khí Gram(–) gồm cả thương hàn, tuy nhiên đã xuất hiện đề kháng trên chủng *Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens*. Nó có tác dụng trên vi khuẩn Gram (+) nhưng sự đề kháng đã được lưu ý trên *S. aureus* và *pneumococcus*,với lý do này ciprofloxacin cần sử dụng cẩn thận với nhiễm trùng da. Ciprofloxacin được FDA cho dùng tháng 10/1987.

Chỉ định

Bệnh nhiễm trùng hô hấp, tai, mũi, họng, thận, phụ khoa, gan mật, tiền liệt, xương, khớp, bệnh đường ruột, thương hàn, lỵ.

Tác dụng phụ

Ciprofloxacin có thể gây thương tổn ở sụn, cần dùng cẩn thận cho trẻ em. Dùng kèm corticoid có thể tăng nguy cơ phản ứng phụ.

Ciprofloxacin cần dùng cẩn thận trên bệnh bị bệnh thận hay gan.

Không nên dùng cho người nhạy cảm với quinolon.

Dùng cẩn thận cho người bị mất nước vì nước giúp cho tránh tạo nồng độ cao trong nước tiểu tránh kết tinh.

Dùng cẩn thận cho bệnh nhân bị bệnh đường tiêu hoá.

Phản ứng trên đường tiêu hoá biểu hiện ở khoảng 10% bệnh nhân dùng ciprofloxacin.

Cipro cũng có thể gây phản ứng phụ ở hệ thần kinh trung ương như rối loạn thần kinh, trầm uất, hoa mắt, ảo giác, run, kích động, lo lắng, ngủ gà, đau đầu, mất ngủ, khó chịu, rối loạn về đêm, chóng mặt,... Các triệu chứng này có thể xảy ra trong liều đầu tiên.

Các tác dụng phụ trên hệ tim mạch có thể gặp <1% bệnh nhân khi dùng ciprofloxacin: nhạy cảm với ánh sáng cũng gặp khi dùng cipro nhưng gặp nhiều hơn với lomefloxacin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tương tác thuốc

Cipro làm giảm khả năng giải độc của gan trên cafein và theophyllin.

Cipro làm giảm sự chuyển hoá và tăng thời gian bán hủy diazepam.

Khi dùng ciprofloxacin với foscarnet (thuốc chống virus) tăng nguy cơ co giật.

Dạng dùng

Viên 250 mg, 500 mg, 750 mg.

Dung dịch tiêm truyền: 200 mg trong 100 ml.

Liều dùng

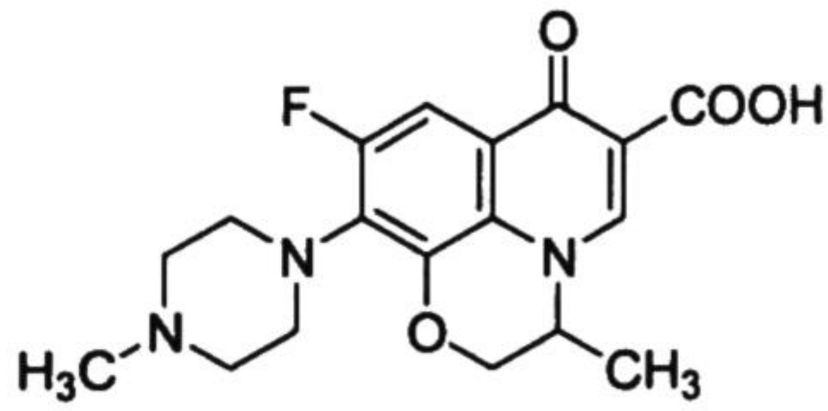
Người lớn: uống 500 – 750 mg x 2 lần sáng và chiều.

Nhiễm trùng đường tiết niệu 250 mg x 2 lần sáng và chiều.

Tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút 200 mg x 2 lần/24 giờ cho những nhiễm trùng nặng.

Trẻ em: 15–20 mg/kg/ngày chia 2 lần giờ tùy thuộc vào sự nhiễm trùng (dùng cẩn thận).

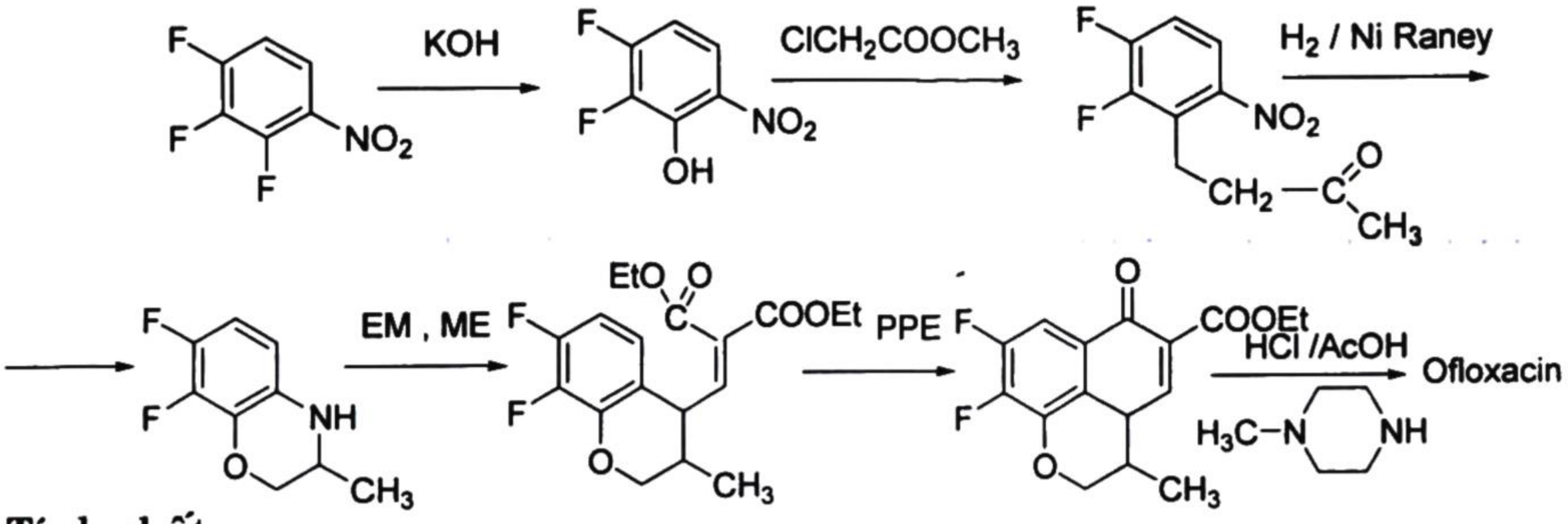
OFLOXACIN



$C_{18}H_{20}FO_4N_3$ P.t.l: 331,35

Tên khoa học: acid (±)–9–Fluoro–2,3–dihydro–3–methyl–10–(4–methyl–1–piperazinyl) –7–oxo–7 H– pyrido[1,2,3– d]–1,4–benzoxazin–6–carboxylic

Điều chế



Tính chất

Tinh thể không màu.

Nhiệt độ nóng chảy 250 – 257°C (phân hủy).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác động dược lực

Ofloxacin có thời gian bán hủy nằm giữa norfloxacin và lomefloxacin. Nói chung ofloxacin kém hơn ciprofloxacin trong khả năng chống vi khuẩn Gram (–). Trên lâm sàng, ofloxacin được dùng trị nhiễm trùng đường tiết niệu nhẹ hay trung bình, tiền liệt, hô hấp và da. Ofloxacin cũng có hiệu quả chống lậu cầu và nhiễm trùng niệu đạo gây ra bởi chlamydia. Trong những nghiên cứu gần đây cho thấy ofloxacin có triển vọng trong hoá trị liệu cùi. Hiện nay đang nằm trong chương trình chống phong do WHO tài trợ. Ofloxacin được chấp thuận bởi FDA 1990 dưới dạng uống, thuốc tiêm. Thuốc nhỏ mắt và dạng thuốc nhỏ tai được đưa ra 12/96 được chấp thuận 12/97. Levofloxacin, đồng phân quay trái của ofloxacin, tác dụng mạnh hơn ofloxacin.

Ofloxacin được dùng uống, tiêm và nhỏ mắt.

Dạng dùng

Viên nén 200 mg, 300 mg, 400 mg.

Thuốc pha dịch truyền: 200 mg trong 50 ml dung dịch glucose 5%.

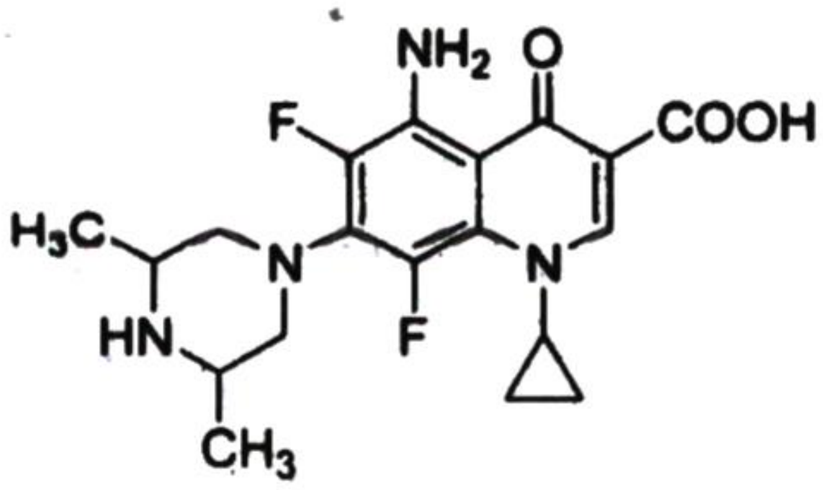
Thuốc nhỏ mắt: dung dịch 0,3% chai 10 ml.

Liều dùng

Uống: 200 mg x 2 lần/ngày x 3 ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 200 mg trong 60 phút x 2 lần/ngày.

SPARFLOXACIN



$C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$ P.t.l: 329,41

Tên khoa học: acid (cis) –5–Amino–1–cyclopropyl–7–(3,5–di methyl–1–piperazinyl) –6,8–difluoro–1,4 dihydro–4–oxo–3–quinolin carboxylic

Tính chất

Kết tinh từ chloroform và ethanol.

Nhiệt độ nóng chảy 266 – 269°C (phân hủy).

Sparfloxacin là quinolon thế hệ thứ hai. Được FDA cho phép 1996.

Chỉ định

Viêm phổi và nhiễm khuẩn nặng trong viêm phế quản mạn tính, viêm xoang gây

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ra bởi *Chlamydia pneumoniae*, *H. parainfluenzae H. influenzae. S pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae* và được chỉ định cho trẻ em trên 18 tuổi.

Có tác dụng trên những vi khuẩn Gram (+) nhạy cảm ciprofloxacin như Streptococci, Pneumococci, Enterococci, và Staphylococci nhạy cảm methicillin; sparfloxacin có tác dụng chống một vài vi khuẩn yếm khí và nhiều chủng Mycobacteria. Sparfloxacin kém tác dụng hơn ciprofloxacin trên Pseudomonas, thời gian bán hủy sparfloxacin từ 16–30 giờ khả dụng sinh học là 92%.

Tác dụng phụ

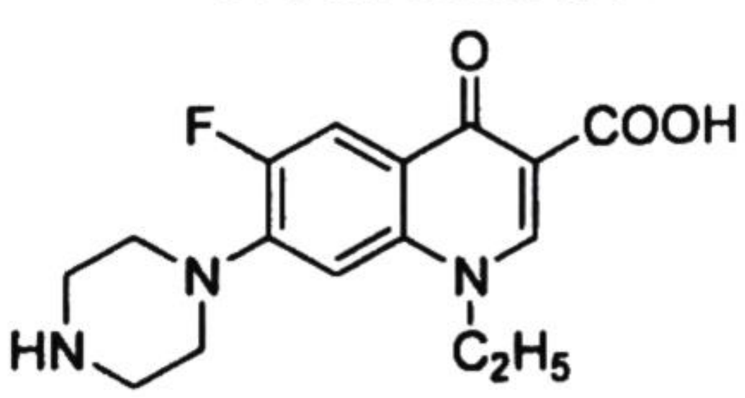
Đau bụng, ỉa chảy, chóng mặt, đau đầu, mất ngủ, buồn nôn, co giật, rối loạn tâm thần, nhậy cảm ánh sáng và ít hơn là kéo dài thời gian sóng QT và các tác dụng phụ khác của quinolon.

Liều dùng

400 mg ngày thứ nhất sau đó tăng 200 mg/ngày không cần quan tâm đến bữa ăn. Liều điều trị viêm phổi là 300 mg và 100 mg cho nhiễm trùng da, niêm mạc nhẹ.

MỘT SỐ QUINOLON KHÁC

NORFLOXACIN



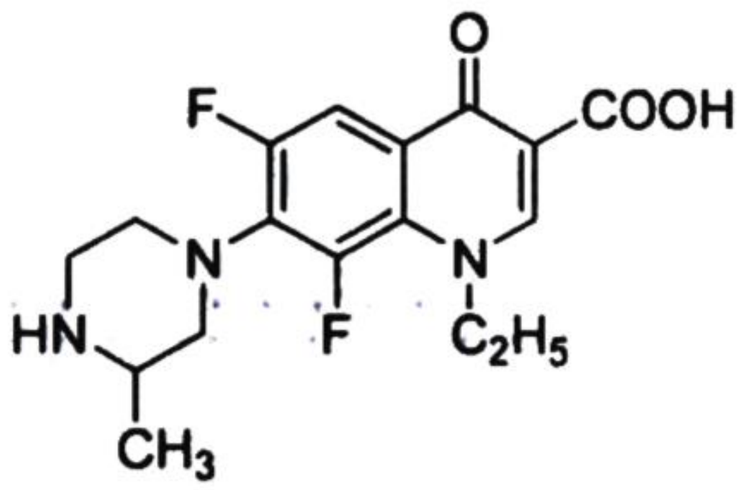
Chỉ định

Trị nhiễm trùng đường tiết niệu.

Liều dùng

Uống 400 mg x 2 lần/ngày x 3 ngày.

LOMEFLOXACIN



Chỉ định

Nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng hô hấp, viêm bàng quang, phòng nhiễm trùng trong phẫu thuật.

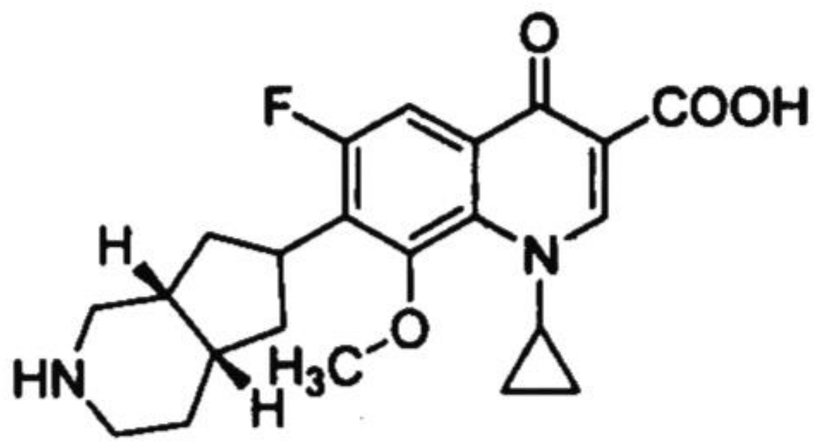
Liều dùng

400 mg/ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

MOXIFLOXACIN

Chỉ định



Nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng da.

Liều dùng

400 mg/ ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Ciprofloxacin làm:

A. Tăng chuyển hoá cafein

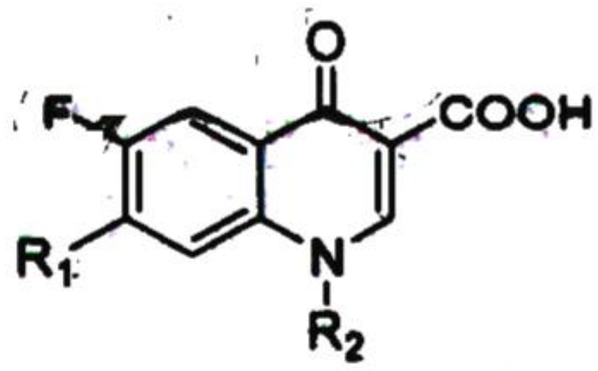
B. Ức chế chuyển hoá aspirin

C. Giảm chuyển hoá diazepam

D. Tăng chuyển hoá theophylin

E. Giảm tác dụng sulfamid

2. Công thức chung của quinolon như sau:



Tác dụng của quinolon mạnh khi:

A. R_1 là mạch thẳng, R_2 là C_2H_5–

B. R_1 là F, R_2 là C_2H_5–

C. R_1 là piperazin, R_2 là C_2H_5–

D. R_1 là piperazin, R_2 là C_4H_9

E. R_1 là nhân thơm, R_2 là C_2H_5–

3. Nhóm chức nào vừa tạo ra tác dụng chính và tác dụng phụ của quinolon

A. C=O ở vị trí 4

B. COOH ở vị trí 3

C. F ở vị trí 7

D. Nhóm C_2H_5 ở vị trí 1

E. A và B đúng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

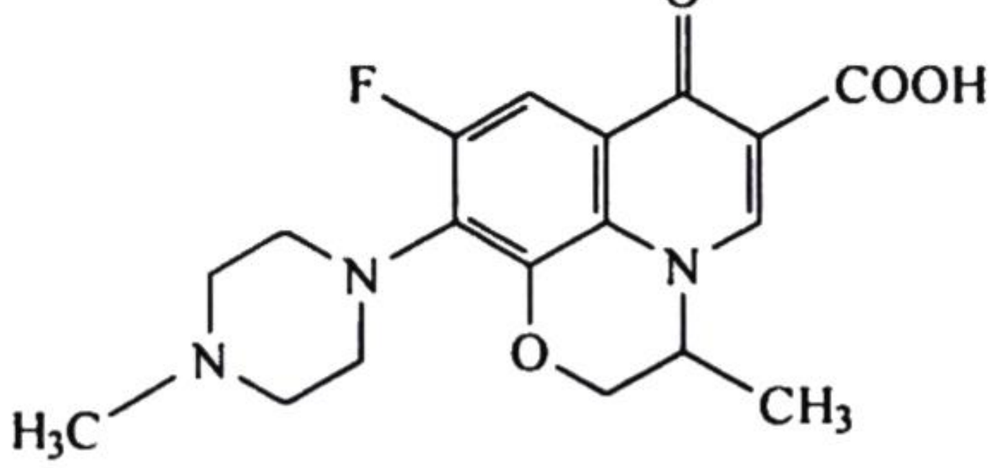
4. Quinolon chuyển tiếp giữa thế hệ 1 và 2 là:

A. Acid nalidixic
B. Cinoxacin
C. Resoxacin
D. Mibxacin
E. Flumequin

5. Các quinolon tác động lên vi khuẩn:

A. Gram (+) hiếu khí
B. Gram (–) hiếu khí
C. Gram (–) yếm khí
D. Gram (+) yếm khí
E. Gram (–) và Gram (+) yếm khí

6. Tên quinolon dưới đây là:



A. Ciprofloxacin
B. Pefloxacin
C. Lomefloxacin
D. Sparfloxacin
E. Ofloxacin

7. Các quinolon thế hệ sau:

A. Có phổ kháng khuẩn rộng hơn quinolon thế hệ đầu
B. Giảm tác dụng phụ trên da
C. Không còn tác dụng phụ trên gân và xương
D. Ít tạo chelat với kim loại
E. Tác dụng kéo dài hơn

8. Thuốc thử đặc trưng trên nhóm C=O của các quinolon là:

A. $NaNO_2$
B. Thuốc thử Fehling
C. Natri nitroprusiat
D. Bạc nitrat
E. $FeCl_3$

9. Cơ chế tác dụng của nhóm quinolon là:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 7

KHÁNG SINH HỌ β–LACTAM

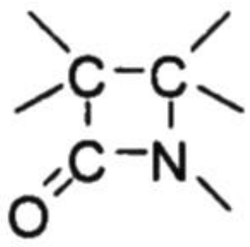
MỤC TIÊU

1. *Trình bày được cấu trúc căn bản, mối quan hệ cấu trúc – tác động của các kháng sinh họ β–lactam.*
2. *Trình bày được tính chất lý hoá ứng dụng trong kiểm nghiệm của một số kháng sinh họ β –lactam.*
3. *Hướng dẫn sử dụng được các kháng sinh họ β –lactam.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Cấu trúc

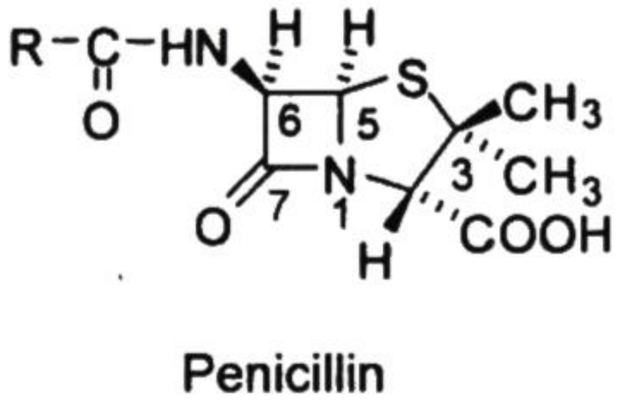
Kháng sinh thuộc họ β–lactam là những kháng sinh có cấu trúc azetidin–2–on (còn được gọi là vòng β–lactam) – một amid vòng bốn cạnh.



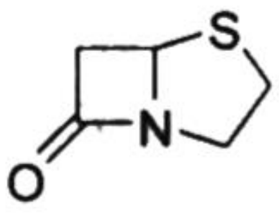
Azetidin-2-on (beta-lactam)

Dị vòng azetidin 2–on thường được liên kết với một dị vòng khác:

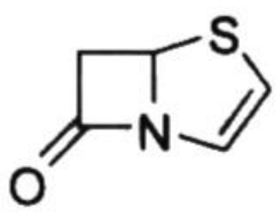
– *Azetidin–2– on + thiazolidin* → cấu trúc penam (nhóm penicillin). Trong nhóm này còn có các chất tương đồng với penicillin mang cấu trúc penem, carbapenam và oxapenam (nhân clavam).



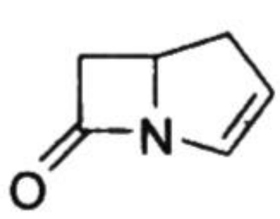
Penicillin



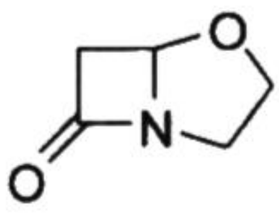
Penam



Penem



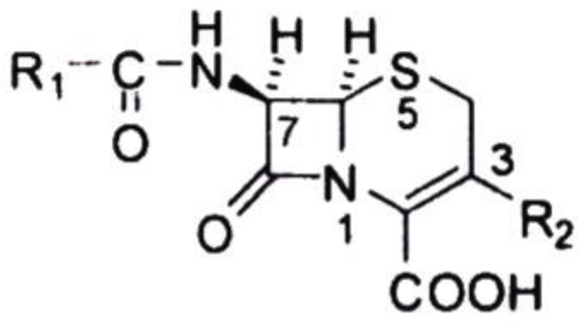
Carbapenem



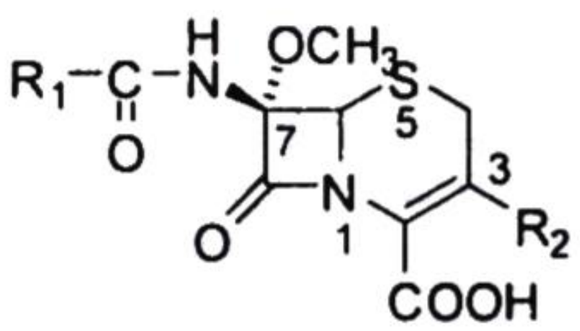
Oxapenam

– *Azetidin–2–on + dihydrothiazin* → cấu trúc cephem (nhóm cephalosporin). Trong nhóm này còn có những chất tương đồng với cephalosporin mang cấu trúc oxacephem và carbacephem.

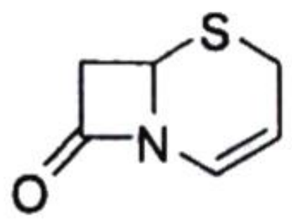
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



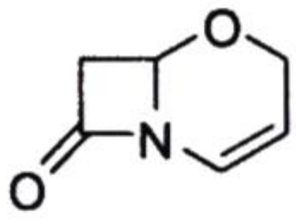
Cephalosporin



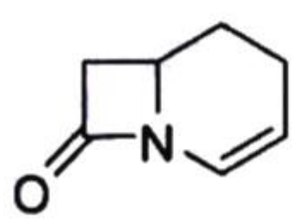
Cephamycin



Cephem

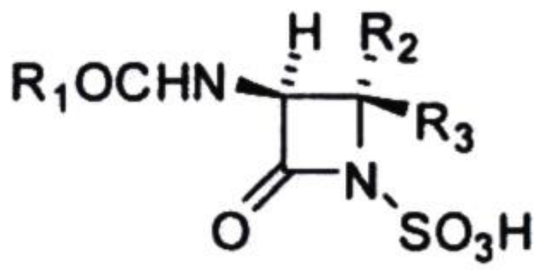


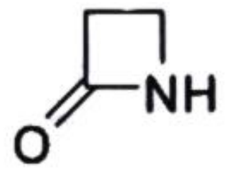
Oxacephem



Carbacephem

– *Azetidin–2–on đứng riêng rẽ* → cấu trúc monobactam





Monobactam

1.2. Quan hệ cấu trúc – hoạt tính

Hoạt tính kháng khuẩn của những kháng sinh họ β-lactam phụ thuộc vào:

– Sự nguyên vẹn của vòng β–lactam.

– Sự hiện diện của một chức có tính acid trên N hoặc C_2.

– Sự hiện diện của nhánh bên acylamin.

– Sự kết hợp dị vòng β–lactam với một dị vòng khác cũng như cấu dạng của hai hoặc nhiều carbon bất đối đóng vai trò quan trọng trong hoạt tính kháng khuẩn.

1.3. Cơ chế tác dụng

Các kháng sinh họ β–lactam thể hiện tác động diệt khuẩn do:

– Ức chế hoạt động của các transpeptidase, còn được gọi là các PBP (Penicillin Binding Proteins), enzym tham gia vào quá trình tổng hợp peptidoglycan (thành phần chính của vách tế bào vi khuẩn).

– Hoạt hoá hệ thống thủy giải ở tế bào vi khuẩn, gây tổn thương và giết chết vi khuẩn.

1.4. Cơ chế đề kháng

Vi khuẩn dề kháng với các β–lactam theo các cơ chế sau:

– Đề kháng enzym: vi khuẩn tiết ra beta lactamase, thủy phân vòng beta lactam tạo những dẫn chất không có hoạt tính.

– Đề kháng không enzym bằng cách thay đổi tính thẩm thấu của màng tế bào vi khuẩn; biến mất hoặc biến đổi các transpeptidase.

1.5. Phân loại

– Nhóm penicillin.

– Nhóm cephalosporin.

– Nhóm carbapenem.

– Nhóm monobactam.

– Nhóm các chất ức chế β–lactamase.

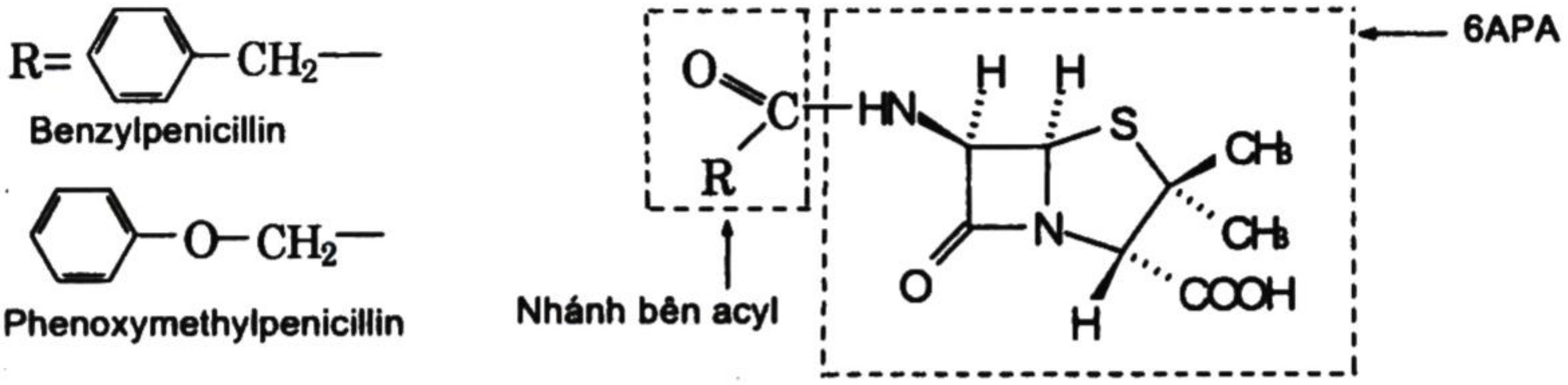
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. NHÓM PENICILLIN

Năm 1929, Flemming ly trích được benzyl penicillin từ môi trường nuôi cấy *Penicillium notatum*; đến năm 1949 chất này được đưa vào sử dụng trong lâm sàng. Năm 1957 người ta tách được 6APA, mở đầu cho việc ra đời một loạt các penicillin bán tổng hợp.

2.1. Đặc điểm chung

2.1.1. Cấu trúc



Theo danh pháp quốc tế: penicillin là amid của acid 6–amino (2*S*, 5*R*, 6*R*)–3,3–dimethyl–7–oxo–4–thia–1–azabicyclo [3.2.0] heptan–2– carboxylic.

Để đơn giản hoá, người ta xem các penicillin như là những amid của acid 6–amino penicillanic (6–APA).

2.1.2. Điều chế

– Phương pháp sinh học

Các penicillin thiên nhiên có được từ môi trường nuôi cấy *Penicillium notatum*. Có nhiều penicillin thiên nhiên, khác nhau do các nhóm R, chỉ có hai chất trong nhóm này được sử dụng để điều trị đó là penicillin G (benzyl penicillin) và penicillin V (phenoxy methyl penicillin).

Để có được penicillin mong muốn, người ta thêm vào môi trường nuôi cấy các tiền chất tương ứng. Ví dụ thêm acid phenyl acetic hoặc amid tương ứng trong điều chế penicillin G hoặc acid phenoxy acetic trong điều chế penicillinV.

Ngày nay bằng phương pháp đột biến (dùng tia X hoặc tia cực tím), người ta có thể tạo được những chủng Penicillium cho năng suất cao hơn so với chủng cổ điển.

– Phương pháp bán tổng hợp

Từ 1950, nhiều nghiên cứu được thực hiện để có được những penicillin bán tổng hợp có thể uống được, kháng được β lactamase, phổ rộng hơn so với penicillin thiên nhiên.

Quá trình bán tổng hợp thường bao gồm hai giai đoạn:

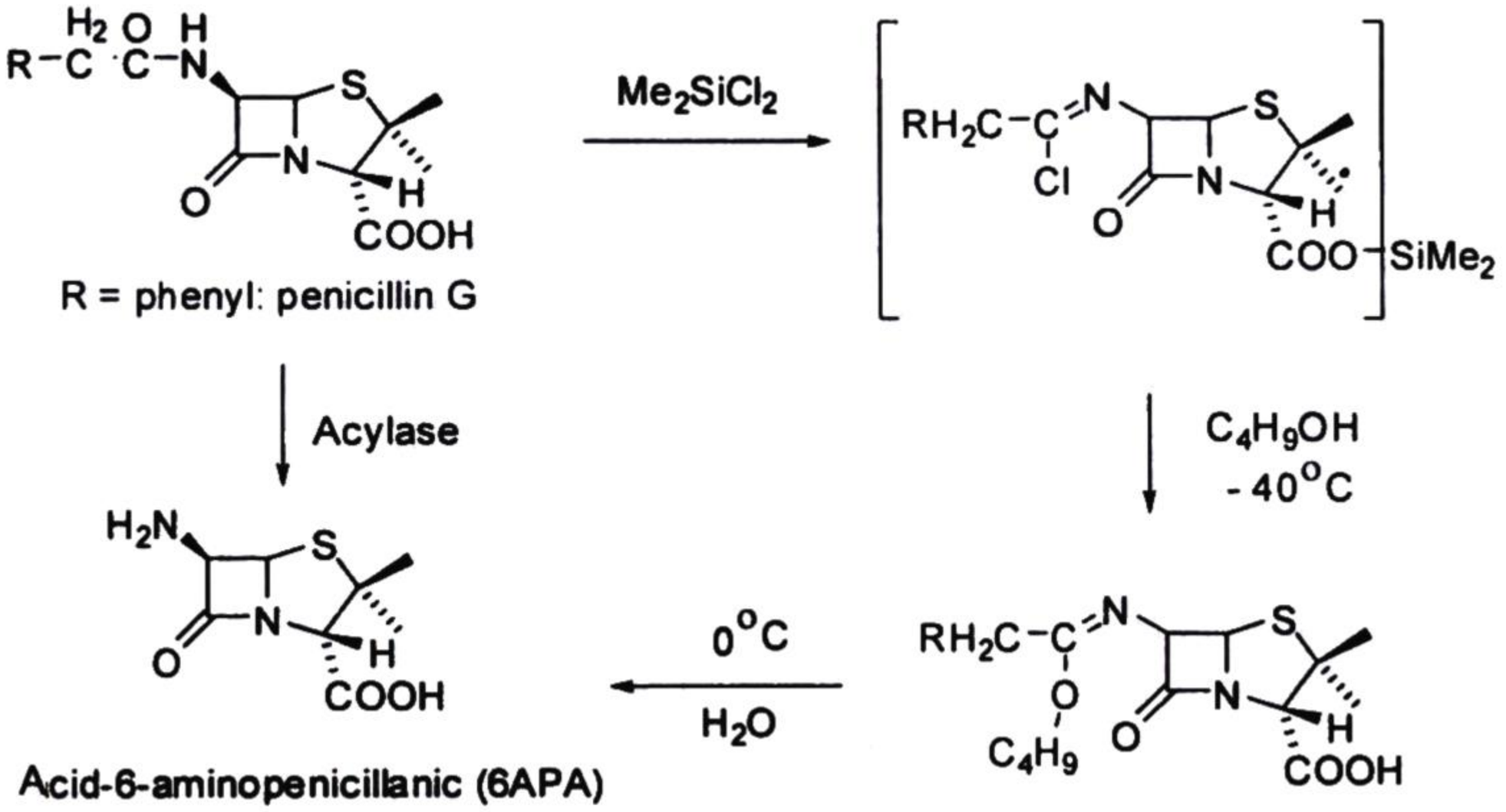
** Giai đoạn tạo 6–APA*

Thủy phân benzyl penicillin (thu được từ phương pháp sinh học) bằng cách dùng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

acylase (tiết ra từ Escherichia hay Alcaligenne) để cắt nhóm acyl, tạo 6APA.

Hoặc thủy phân benzyl penicillin bằng phương pháp hoá học dưới tác động của dimethyldicloro silan $(CH_3)_2SiCl_2$ ở –40 °C cũng thu được 6–APA.



Acid-6-aminopenicillanic (6APA)

** Giai đoạn acyl hoá 6–APA*

2.1.3. Tính chất

– Tính chất vật lý

Penicillin dạng muối hoặc dạng acid có dạng bột trắng, không mùi khi tinh khiết.

Phổ UV: đa số các nhóm R acyl hoá trên 6APA đều là vòng thơm nên cho phổ hấp thu ở vùng UV.

Phổ IR: ở vùng 1600 – 1800 cm^{-1} có các đỉnh đặc trưng với các nhóm sau đây: nhóm lactam ở giữa 1760 và 1730 cm^{-1}; chức amid ngoại vòng ở giữa 1700 và 1650 cm^{-1}; chức carboxyl ở khoảng 1600 cm^{-1}.

– Tính chất hoá học

** Tính acid*

Các penicillin có khả năng tạo muối natri và kali tan trong nước, trong khi đó các muối kim loại nặng (ví dụ muối Cu^{++}) thì không tan hoặc kích thích sự phân hủy.

Các penicillin cũng có khả năng tạo muối với các amin, ứng dụng để tạo các penicillin thủy giải chậm như procain penicillin (tác động kéo dài 24–48 giờ), benethamin penicillin (tác động kéo dài từ 3–7 ngày), benzathin penicillin (tác động kéo dài 2–4 tuần).

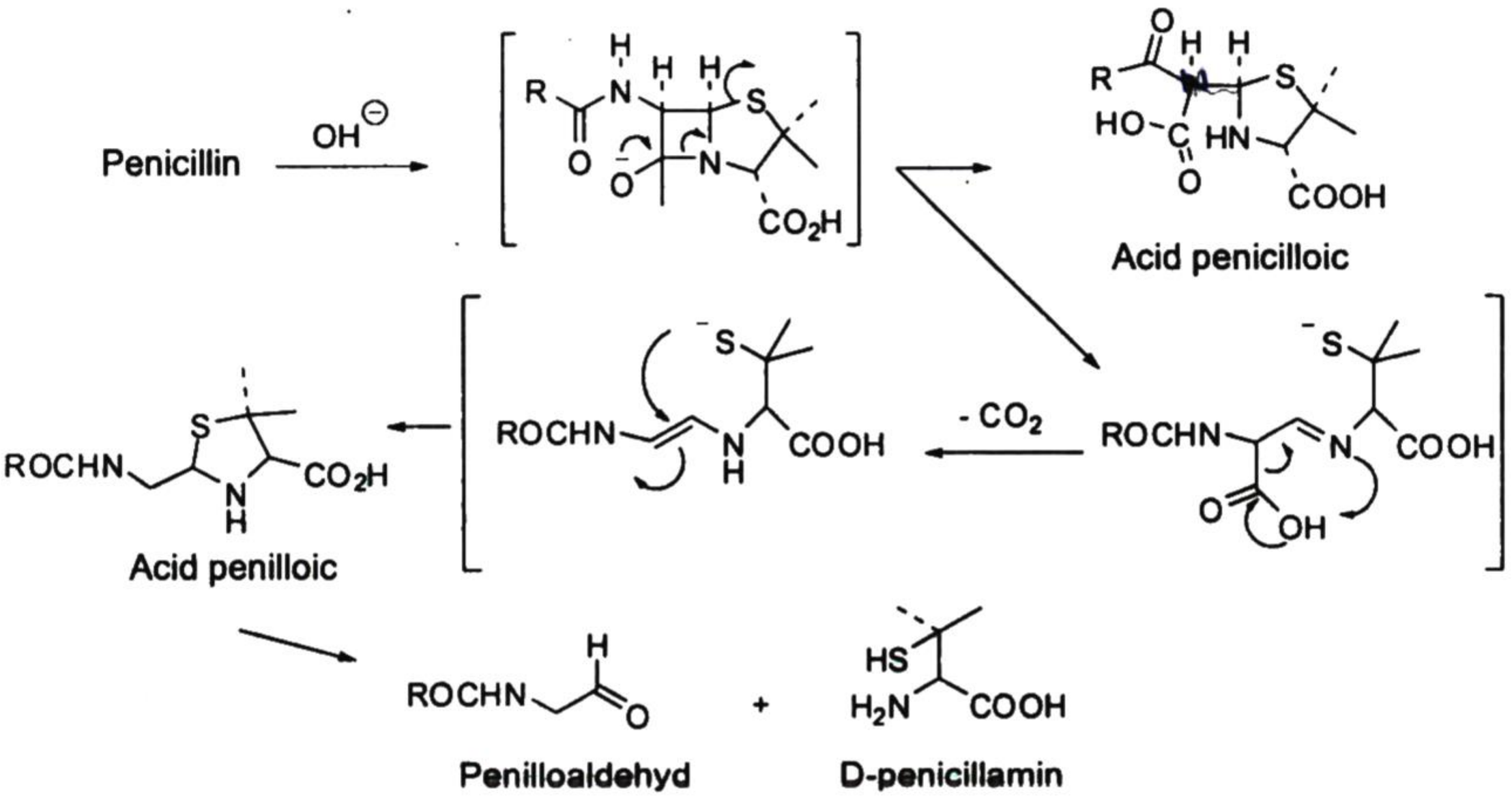
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nhóm acid của các penicillin có thể phản ứng tạo thành những ester, đây sẽ là những tiền chất có khả năng phóng thích trở lại các kháng sinh này *in vivo*.

* *Tính không bền của vòng β–lactam*

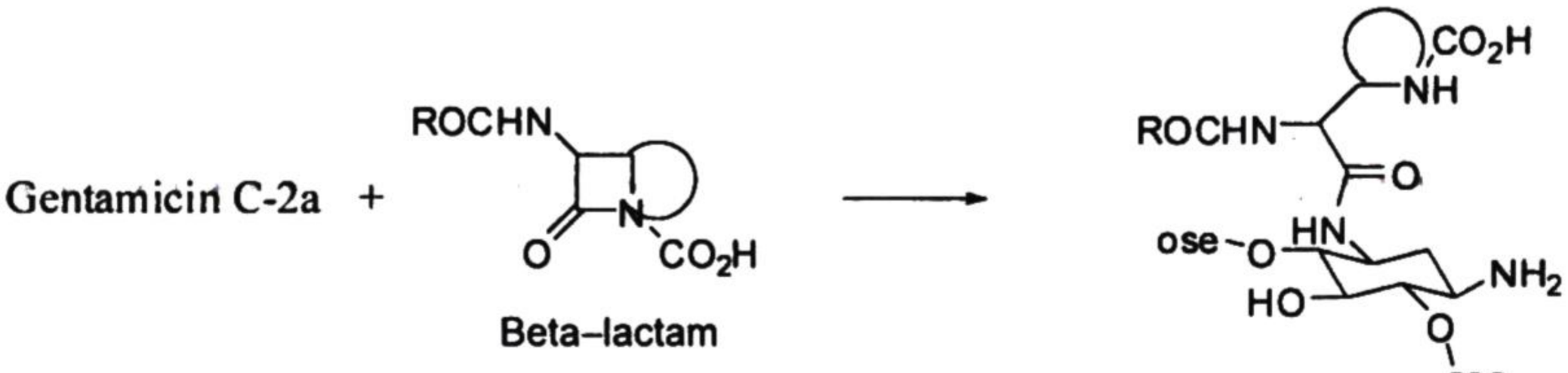
– Sự phân hủy trong môi trường kiềm: ở pH ≥ 8 sẽ có sự tấn công của ion OH^- trên carbonyl lactam gây ra sự mở vòng theo quy luật chung, cuối cùng sẽ có sự tạo thành acid penicilloic; sự decarboxyl có thể xảy ra tiếp theo để tạo acid penilloic.

Sự phân hủy vòng β–lactam trong môi trường kiềm có thể được ứng dụng để định lượng các penicillin (penicillin G, penicillin V, amoxicillin, ampicillin, cloxacillin, dicloxacillin, methicillin, oxacillin, nafcillin...) bằng phương pháp oxy hoá khử (phương pháp iod) hoặc phương pháp chuẩn độ điện thế [dung dịch chuẩn độ: Hg (II) nitrat].



Sự không bền của vòng β–lactam đối với các tác nhân ái nhân

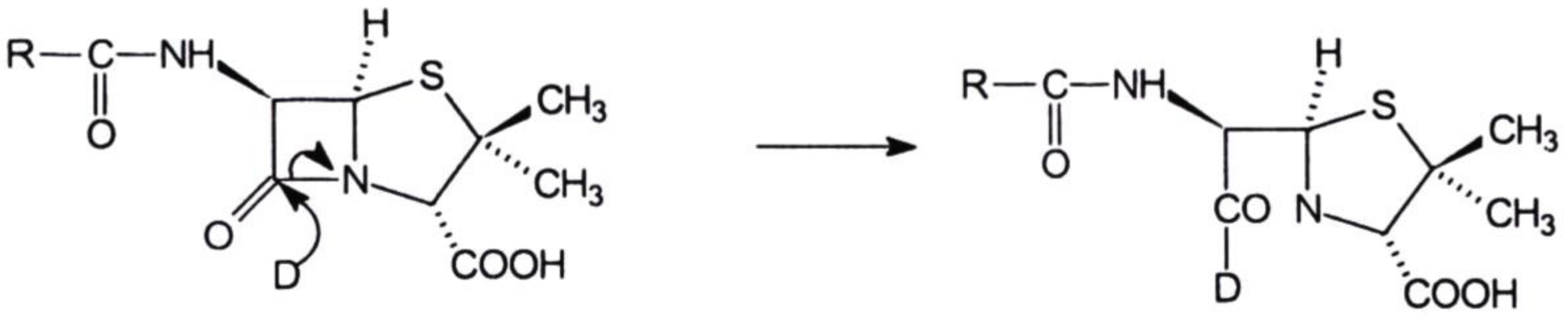
Về mặt sử dụng, khi trộn chung kháng sinh β–lactam với hoạt chất khác mang tính kiềm (thí dụ kháng sinh aminosid) trong cùng một ống tiêm có thể làm bất hoạt cả hai kháng sinh này.



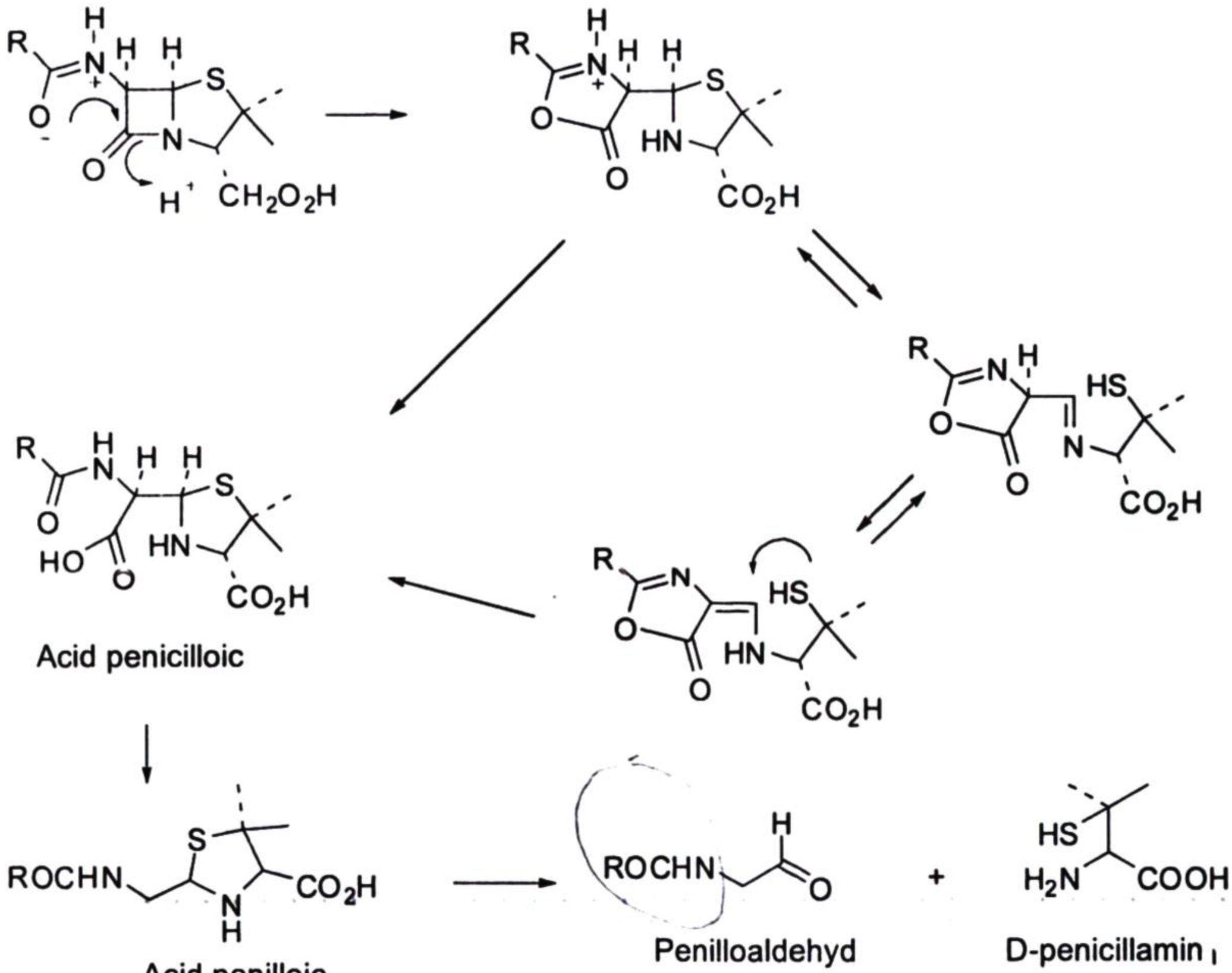
Các alcol và amin cũng đưa đến cùng một phản ứng mở vòng nhưng sản phẩm tương ứng sẽ là este và amid. Nếu tác nhân ái nhân là hydroxylamin (NH_2OH),

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sản phẩm tạo thành là dẫn chất của acid hydroxamic, chất này sẽ tạo phức với Fe^{3+} (màu đỏ) hoặc với Cu^{2+} (xanh ngọc).



– Sự phân hủy trong môi trường acid: trong dung dịch acid, sự thủy giải của penicillin phức tạp hơn nhiều. Sự thủy phân vòng β–lactam có thể được chỉ ra trong những phân tích về động học bao gồm sự tham gia của oxygen amid ở nhánh bên (do tốc độ của phản ứng này khác nhau nhiều tùy thuộc vào bản chất của nhóm R). Đưa vào R nhóm hút điện tử sẽ làm giảm mật độ electron trên carbonyl của nhánh bên và bảo vệ penicillin khỏi sự phân hủy của acid.



Sự không bền của β–lactam trong môi trường acid

Penicillin G bền ở pH = 6–7; ở pH ≤ 5,5 hoặc pH ≥ 8 hoạt tính kháng sinh giảm rất nhanh. Những ion kim loại như Hg, Zn, Cu xúc tác sự phân hủy penicillin. Ngoài ra vòng β–lactam có thể bị mở bởi β–lactamase tiết ra từ vi khuẩn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.1.4. Độc tính và tai biến

Các kháng sinh nhóm penicillin rất ít độc, tai biến chủ yếu do dị ứng, dị ứng nhẹ gây ngứa, nổi mày đay; dị ứng nặng gây shock phản vệ, có thể xảy ra cho người dùng thuốc lần đầu, nhưng thường xảy ra nhất ở những người dùng thuốc nhiều lần, ít xảy ra ở trẻ em. Triệu chứng shock phản vệ nặng nhất là phù phổi và trụy tim mạch (rất nguy hiểm), phù thanh quản gây nghẹt thở.

Người bị dị ứng với penicillin G sẽ có khả năng bị dị ứng với những dẫn chất penicillin khác (dị ứng chéo).

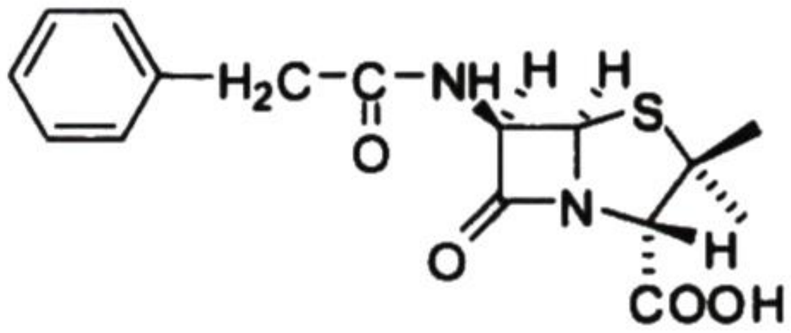
2.2. Các nhóm penicillin chính

2.2.1. Penicillin nhóm I

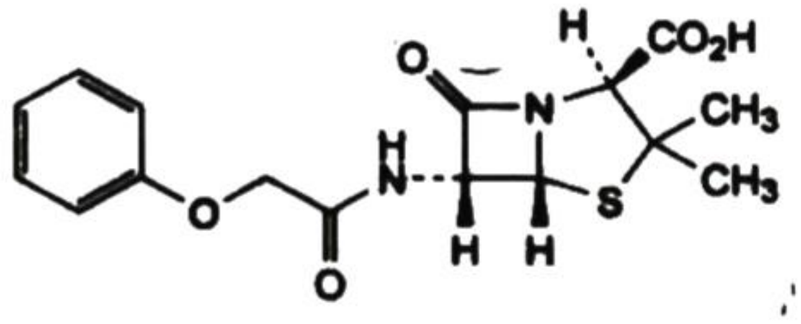
– *Penicillin nhóm I nguồn gốc thiên nhiên:* sử dụng bằng đường tiêm, gồm loại tác động nhanh (benzyl penicillin Na hoặc K) và loại tác động chậm (procain penicillin, benethamin penicillin, benzathin penicillin).

– *Penicillin nhóm I nguồn gốc bán tổng hợp:* so với penicillin G và penicillin V, các penicillin bán tổng hợp bền trong môi trường acid, hấp thu tốt hơn cho tỷ lệ hoạt chất trong máu cao hơn và thời gian bán hủy dài hơn.

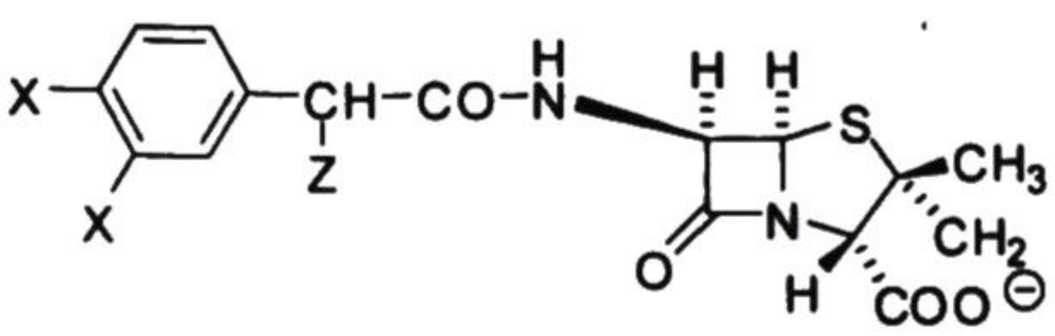
Penicillin bán tổng hợp từ penicillin G gồm azidocillin, clometocillin; penicillin bán tổng hợp từ penicillin V gồm pheneticillin, propicillin, phenbenicillin.



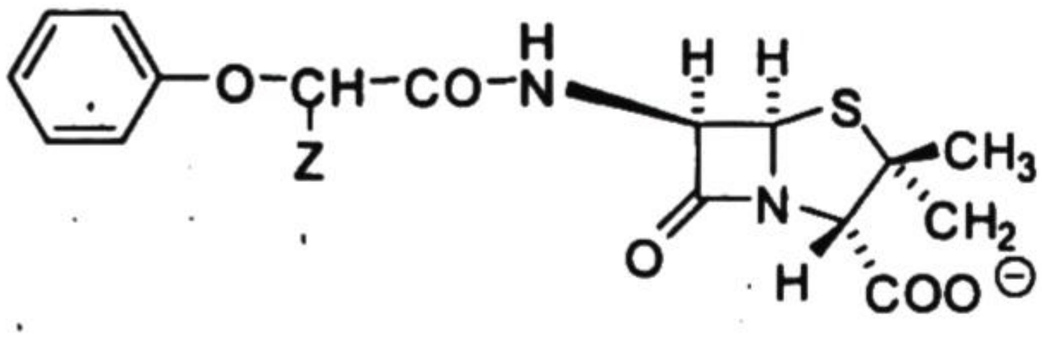
Benzylpenicillin (Peni G)



Phenoxymethylpenicillin (Peni V)



Z = N_3- ; X = H : azidocillin
Z = OCH_3- ; X = Cl : clometocillin



Z = CH_3- : pheneticillin
Z = C_2H_5- : propicillin
Z = C_6H_5- : phenbennicillin

– *Phổ kháng khuẩn*

Penicillin nhóm I có phổ kháng khuẩn hẹp, hoạt tính chủ yếu trên:

* *Cầu khuẩn Gram dương:* tụ cầu không tiết penicillinase, liên cầu, phế cầu (khuynh hướng tăng MIC và xuất hiện những chủng đề kháng).

* *Cầu khuẩn Gram âm:* lậu cầu (khuynh hướng tăng MIC và xuất hiện những chủng đề kháng).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

* *Xoắn khuẩn:* xoắn khuẩn giang mai, Leptospira và *Borelia burgdorferi.*

* *Trực khuẩn Gram dương:* trực khuẩn gây bệnh bạch hầu, bệnh than, listeria, erysipelothrix.

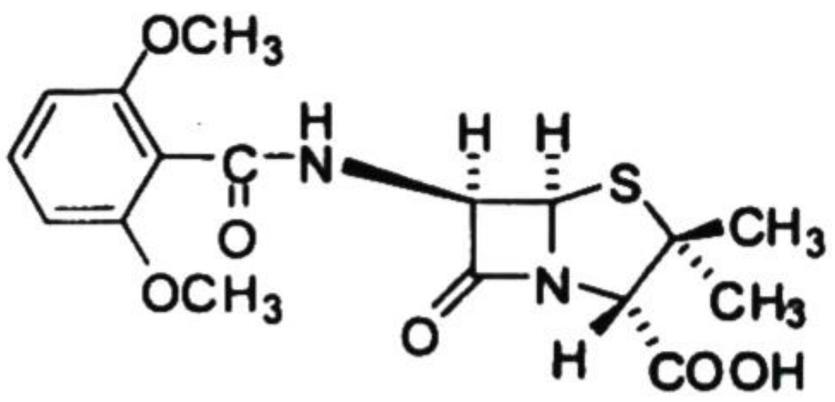
Penicillin nhóm I không tác dụng trên trực khuẩn Gram âm.

2.2.2. Penicillin nhóm II

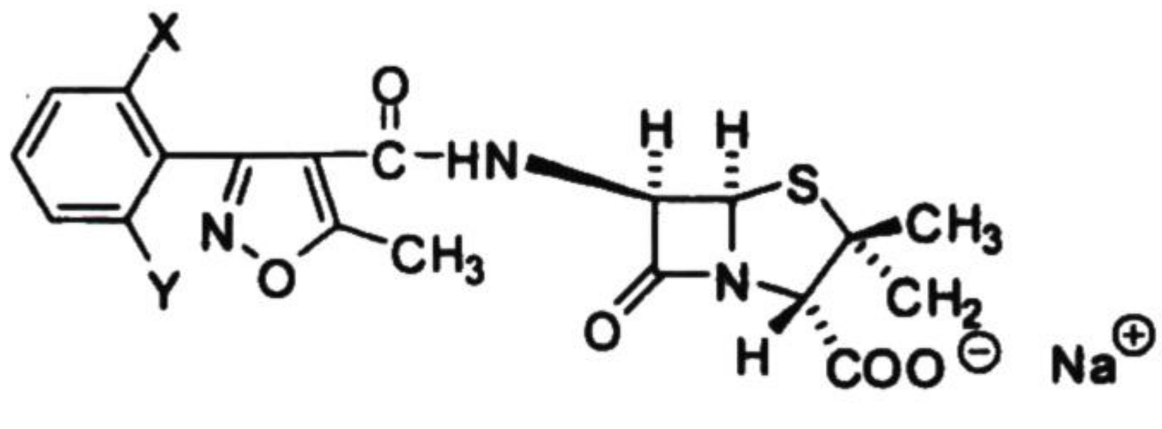
Gồm những penicillin phổ hẹp gần giống penicillin nhóm I, nhưng có khả năng kháng lại penicillinase do tụ cầu vàng *Staphylococcus aureus* tiết ra. Sự kháng lại penicillinase có được chủ yếu do sự cản trở về mặt không gian gây ra bởi các nhóm thế ở vị trí amino–6.

Trừ meticillin, tất cả ít bị thủy phân trong môi trường acid. Các isoxazolyl penicillin có thể sử dụng uống hoặc tiêm trong khi meticillin chỉ dùng bằng đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Penicillin nhóm II được dùng trong trường hợp nhiễm tụ cầu vàng tiết penicillinase không đề kháng, nhất là trong lĩnh vực tai–mũi–họng, phế quản–phổi, da, mô xương, nhiễm trùng máu, viêm nội tâm mạc.



Meticillin



Isoxazolyl penicillin

X = Y = H : Oxacillin
X = Cl; Y = H : Cloxacillin
X = Cl; Y = Cl : Dicloxacillin
X = Cl; Y = F : Fluocloxacillin

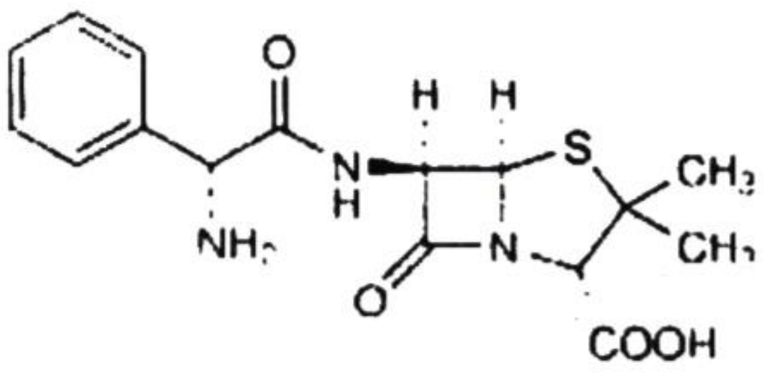
2.2.3. Penicillin nhóm III

Gồm những penicillin bán tổng hợp có được do sự thay thế trên Cα của chức carboxamid penicillin G một nhóm amin. Sự thay đổi về mặt cấu trúc làm mở rộng hoạt phổ trên các vi khuẩn Gram âm và trên những vi khuẩn mà hai nhóm trên tác dụng yếu. Tùy theo sự hiện diện hay không một nhóm thế trên amin, penicillin nhóm III được phân thành phân nhóm IIIA và IIIB.

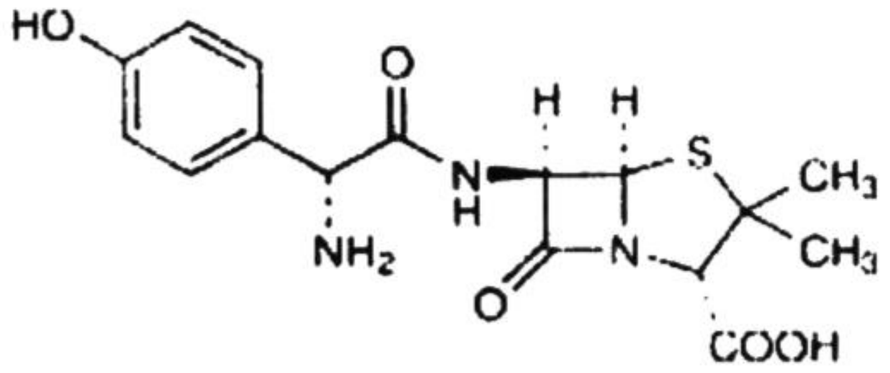
Phổ kháng khuẩn của nhóm này là phổ của penicillin G cộng thêm một số vi khuẩn Gram âm như Haemophilus, Escherichia, *Proteus mirabilis*, Salmonella, Shigella. Một số vi khuẩn gây nhiễm trùng mắc phải tại bệnh viện thì không nhạy cảm với nhóm kháng sinh này: Enterobacter, Serratia, Proteus indol dương, Providencia, *Bacillus pyocyanic*.

– *Nhóm IIIA*: ampicillin, amoxicillin và các tiền chất của ampicillin.

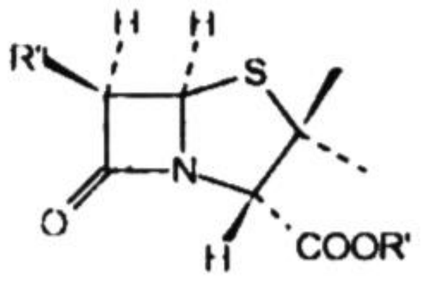
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

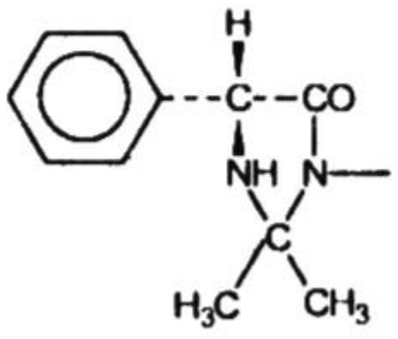
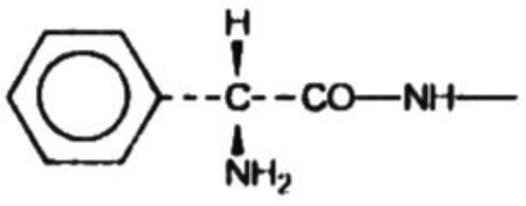


Ampicillin



Amoxicillin

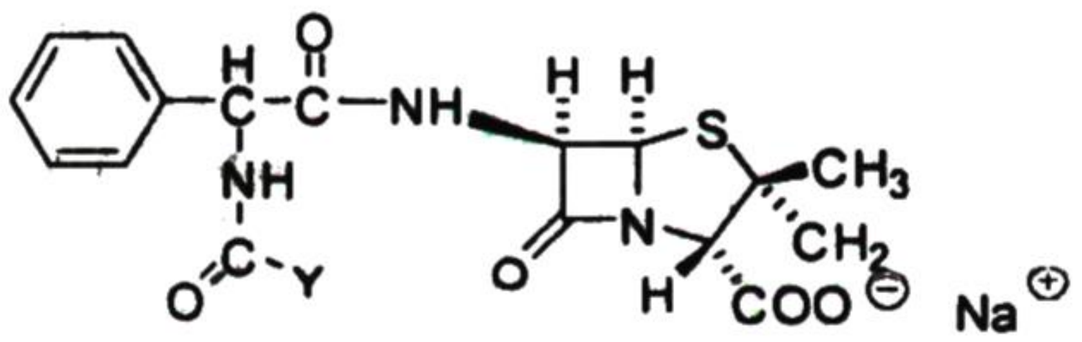


R''	R'	
	K	Hetacillin
	—CH_2—O—CO—$C(CH_3)_3$	Pivampicillin

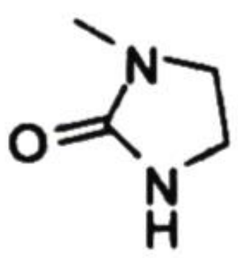
Các tiền chất của ampicillin hấp thu vào cơ thể dưới dạng không biến đổi, sau đó được thủy giải cho trở lại ampicillin.

– *Nhóm III B*: N–acyl penicillin

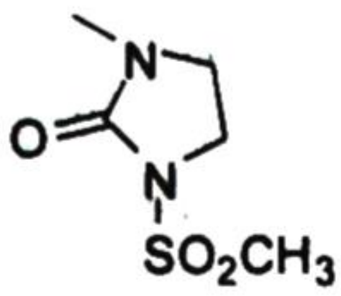
Nhóm này được nghiên cứu từ 1970 theo hướng mở rộng hoạt phổ sang vi khuẩn Gram âm nhất là những vi khuẩn mắc phải tại bệnh viện. Gồm các kháng sinh azlocillin, mezlocillin, piperacillin.



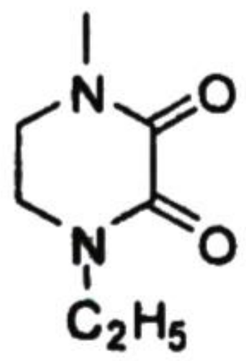
Y:



Azlocillin



Mezlocillin



Piperacillin

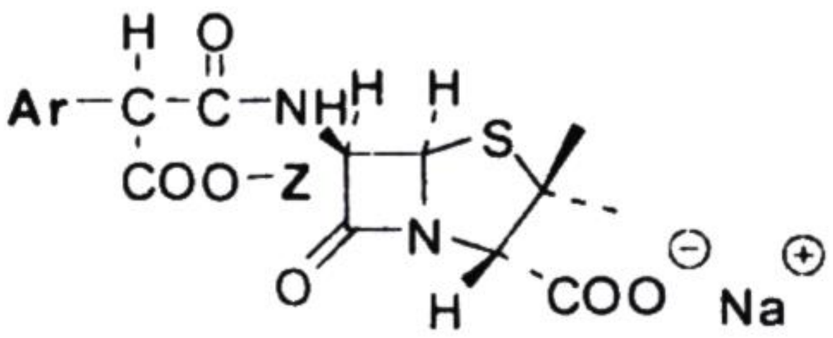
Về mặt phổ kháng khuẩn, các kháng sinh này thể hiện tác động trên các mầm đề kháng với ampicillin như: Klebsiella, Enterobacter, Proteus indol dương, Serratia, Pseudomonas, vi khuẩn kỵ khí Gram dương (Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus), vi khuẩn kỵ khí Gram âm (Bacteroides, Fusobacterium).

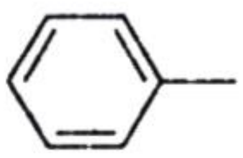
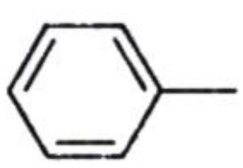
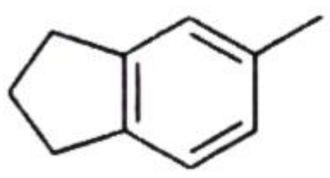
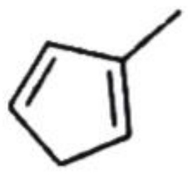
2.2.4. Penicillin nhóm IV (α–carboxypenicillin)

Nhóm này gồm các penicillin trong cấu trúc chứa nhóm carboxyl trên carbon benzylic với mục dích mở rộng phổ sang vi khuẩn Gram âm không nhạy cảm với

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

aminopenicillin. Các kháng sinh carbenicillin, ticarcillin (dùng tiêm), carindacillin (dùng uống) có hoạt tính trên trực khuẩn mủ xanh. Đây là thành công đầu tiên và đáng kể của nhóm này.



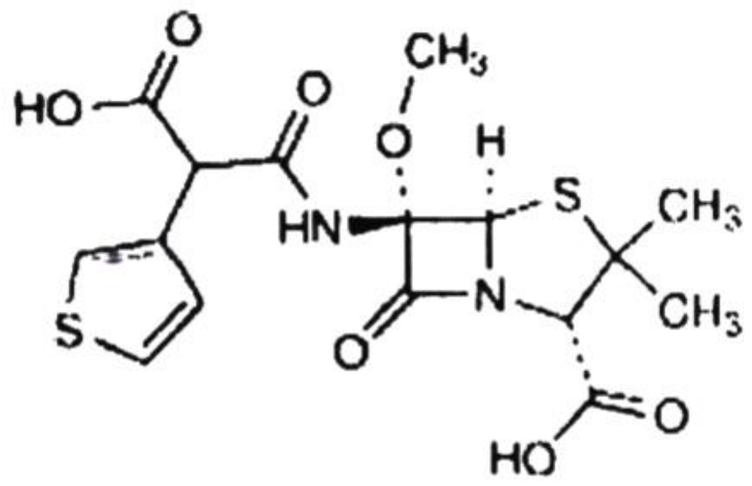
Ar	Z	
	Na	Carbenicillin
		Carindacillin
	Na	Ticarcillin

Về mặt phổ kháng khuẩn, carbenicillin thể hiện tác động giống amino benzyl-penicillin đối với cầu khuẩn Gram dương, cầu khuẩn Gram âm và trực khuẩn Gram dương. Đối với trực khuẩn Gram âm, tác động trên những loài nhạy cảm với ampicillin và thêm những loài như: *Pseudomonas aeruginosa*, Proteus indol dương, Enterobacter, Serratia, Providencia, Citrobacter, Acinetobacter, Yersinia, Klebsiella, *Bacteroides fragilis*.

Có hiệu ứng diệt khuẩn đồng vận với aminosid (gentamicin, tobramycin) trên trực khuẩn mủ xanh da đề kháng.

Ticarcillin có hoạt tính tốt hơn carbenicillin trên trực khuẩn mủ xanh.

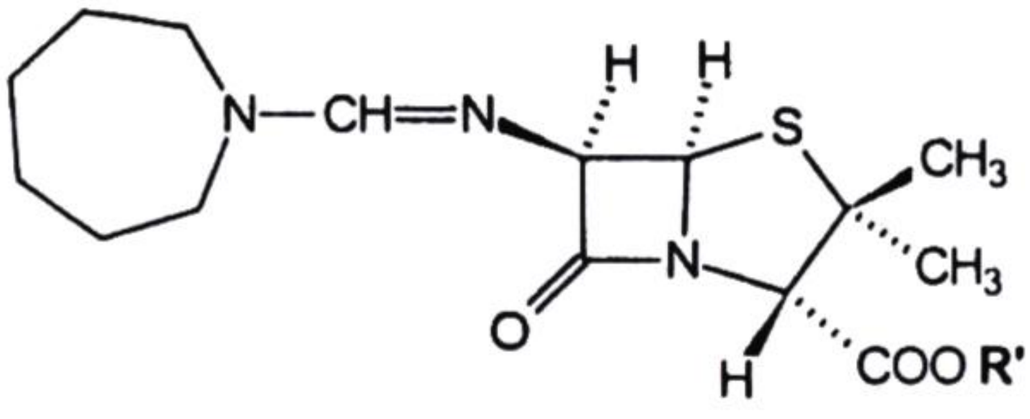
2.2.5. Penicillin nhóm V (6–α–methoxy penicillin)



Temocillin (6α–methoxy ticarcillin)

Temocillin ít hoạt tính trên cầu khuẩn Gram dương và có hoạt tính trung bình trên các vi khuẩn Enterobacterie; hoạt tính kém hơn cefotaxim hoặc ceftazidim. *Peudomonas aeruginosae*, Campilobacter và Acinetobacter cũng như những vi khuẩn Gram âm kỵ khí như *Bacteroides fragilis* đề kháng với temocillin.

2.2.6. Penicillin nhóm VI (Amidinopenicillin)



R'	Tên hóa học
Na^+	Mecillinam
$-CH_2-O-CO-C(CH_3)_3$ (HCl)	Pivmecillinam (Selexid)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nhóm penicillin này xuất hiện năm 1972, trong đó một chức amidin liên kết với N của acid 6–APA, bao gồm mecillinam (tiêm) và tiền chất của nó là pivmecillinam (uống).

Phổ kháng khuẩn hẹp, tập trung chủ yếu trên vi khuẩn Gram âm. Hoạt tính đối với vi khuẩn Gram âm, có thể phân chia như sau:

- Rất nhạy cảm: *Escherichia coli.*
- Nhạy cảm: Yersinia, Salmonella, Shigella, Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella (không sản xuất hoặc sản xuất yếu penicillinase).
- Nhạy cảm không thường xuyên: Proteus, Providencia, Serratia...

Đề kháng với Haemophilus và Pseudomonas.

Amidinopenicillin có hoạt tính rất yếu khi dùng một mình. Chúng có hiệu ứng đồng vận với các β–lactam khác (đồng vận với cephalosporin trên enterobacterie; với penicillin G trên staphylococcus).

Thường được sử dụng trong điều trị nhiễm trùng cấp đường tiết niệu và mạn tính với các chủng nhạy cảm.

Liều thường dùng ở người lớn 1200 – 3200mg mecillinam/ngày, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

2.3. Một số penicillin thông dụng

BENZYLPENICILLIN KALI

$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ P.t.l: 372,5

Tên khoa học: (2*S*,5*R*,6*R*)–3,3–dimethyl–7–oxo–6–[(phenylacetyl)amino]–4–thia–1–aza bicyclo[3,2,0]heptan–2–carboxylat kali.

Tính chất

Tinh thể trắng, không màu hoặc bột kết tinh trắng, hơi háo ẩm; bị phân hủy khi tiếp xúc kéo dài với nhiệt độ khoảng 100°C, độ ẩm làm gia tăng sự phân hủy; không khí và ánh sáng không ảnh hưởng đáng kể; dung dịch bị phân hủy ở nhiệt độ phòng, nhưng dung dịch được bảo quản <15°C có thể bền trong vài ngày; sự bất hoạt xảy ra nhanh chóng dưới sự hiện diện của acid, kiềm và những tác nhân oxy hoá.

Rất tan trong nước, tan trong alcol (nhưng bị bất hoạt trong dung môi này), glycerin.

1 UI = 0,6 µg benzyl penicillin natri hoặc 1 UI = 0,627 µg benzyl penicillin kali.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR.

– Sắc ký lớp mỏng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Phản ứng với H_2SO_4 – formaldehyd cho màu nâu hơi đỏ.

– Phản ứng của ion kali.

Định lượng

– Phương pháp chuẩn độ điện thế với dung dịch chuẩn độ $Hg(NO_3)_2$: xác định sản phẩm phân hủy của penicillin G ở trạng thái tự nhiên và sau khi cho penicillin G tác dụng với NaOH trong vòng 15 phút. Từ đó suy ra hàm lượng penicillin nguyên vẹn chưa mở vòng β lactam.

– Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Cách dùng

Bị bất hoạt khi dùng bằng đường uống; hiện nay ít sử dụng vì phổ kháng khuẩn hẹp và bị đề kháng nhiều.

Liều thông thường cho người lớn: 3 – 6 triệu UI/ngày, tiêm bắp hay tĩnh mạch.

PHENOXYMETHYLPENICILLIN (PENICILLIN V)

$C_{16}H_{18}N_2O_5S$ P.t.l: 350,4

Tên khoa học: acid (2*S*, 5*R*, 6*R*)–3,3–dimethyl–7–oxo–6–(2–phenoxyacetamido)–4–thia–1–azabicyclo[3,2,0]heptan–2–carboxylic.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, rất ít tan trong nước, dễ tan trong alcol, không tan trong dầu béo và parafin lỏng.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR.

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng với H_2SO_4–formaldehyd cho màu nâu đỏ sẫm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Cách dùng

Do có sự hiện diện của nhóm phenoxy methyl trên nhóm carboxamid, nguyên tử oxy cạnh nhân benzen làm cho dãy bên cạnh có tính hút điện tử (ngược lại với penicillin G), đảm bảo tính bền trong môi trường acid, giới hạn sự chuyển thành acid penicillenic trong môi trường dạ dày. Vì vậy, penicillin V có thể dùng uống được nhưng nó thể hiện sinh khả dụng cũng không hoàn hảo.

Hiện nay ít sử dụng vì phổ kháng khuẩn hẹp và bị đề kháng nhiều.

Liều thông thường cho người lớn 2–4 triệu đơn vị/ngày, chia đều trong ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

METICILLIN NATRI

$C_{17}H_{19}N_2NaO_6S.H_2O$ P.t.l: 420, 2

Tên khoa học: (2*S*,5*R*,6*R*)–6–(2,6–dimethoxybenzamido)–3,3–dimethyl–7–oxo)–4–thia–1–azabicyclo[3,2,0]heptan–2–carboxylat mononatri monohydrat.

Điều chế

6–APA được ngưng tụ với 2,6–dimethoxybenzoyl clorid trong một dung môi hữu cơ thích hợp.

Tính chất

- Bột tinh thể trắng, mịn; không mùi.
- Dễ tan trong nước, tan nhẹ trong cloroform, không tan trong ete.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ UV: dung dịch 200 µg/ml trong nước, tỷ lệ A_{280}/A_{264} trong khoảng 1,3–1,45.
- Sắc ký lớp mỏng.
- Phản ứng của ion natri.

Định lượng

- Phương pháp oxy hoá khử.
- Phương pháp HPLC.

Cách dùng

Penicillin kháng penicillinase (kháng tụ cầu); dùng bằng đường tiêm. Liều thông thường 100 – 200/kg/24 giờ.

OXACILLIN NATRI

$C_{19}H_{18}N_3NaO_5S.H_2O$ P.t.l: 441,43

Tên khoa học: (2*S*,5*R*,6*R*)–3,3–dimethyl–6–(5–methyl–3–phenyl–4–isoxazolecarboxamido)–7–oxo–4–thia–1–azabicyclo[3,2,0]heptan–2–carboxylat mononatri monohydrat.

Điều chế

6–APA được ngưng tụ với 5–methyl–3–phenyl–4–isoxazolyl clorid trong một dung môi hữu cơ thích hợp. Oxacillin kết tủa dưới dạng muối natri bằng cách thêm natri acetat.

Tính chất

Bột tinh thể trắng, mịn: không mùi hoặc có mùi nhẹ.

Dễ tan trong nước, tan nhẹ trong alcol tuyệt đối, cloroform; không tan trong ether.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

- Sắc ký lỏng hiệu năng cao (thời gian lưu tương đương với thời gian lưu của chất chuẩn đối chiếu).
- Phản ứng của ion natri.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Cách dùng

Penicillin kháng penicillinase (kháng tụ cầu); dùng bằng đường uống, tiêm.

Liều thông thường: uống 30 – 50 mg/kg/ngày; tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp 50–100 mg/kg/ngày.

CLOXACILLIN NATRI

$C_{19}H_{17}N_3NaO_5S.H_2O$ P.t.l: 475,88

Tên khoa học

(2*S*,5*R*,6*R*)–6–[3–(o–clorophenyl)–5–methyl–4–isoxazolecarboxamido]–3,3–dimethyl–7–oxo–4–thia–1–azabicyclo[3,2,0]heptan–2–carboxylat mononatri monohydrat.

Điều chế

6–APA được acetyl hoá với acid 3–(o–clorophenyl)–5–methyl–4–isoxazolecarboxylic. Cloxacillin được tinh chế và chuyển sang dạng natri.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, có vị đắng; bền dưới ánh sáng, háo ẩm nhẹ; phân hủy ở 173°C; pH (dung dịch 1%) = 7,5.

Dễ tan trong nước, tan trong alcol tuyệt đối, tan nhẹ trong cloroform.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR.
- Sắc ký lớp mỏng.

Phản ứng với thuốc thử H_2SO_4–formaldehyd cho màu vàng hơi xanh lá cây.

– Phản ứng của ion natri.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Cách dùng

Penicillin kháng penicillinase (kháng tụ cầu); dùng bằng đường uống, tiêm.

Liều thông thường ở người lớn: uống 1–3 g/ngày; tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp 500 mg, 3–4 lần/ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

AMPICILLIN

$C_{16}H_{19}N_3O_4S$ P.t.l: 349,4

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

Điều chế

6–APA được acetyl hoá với D–glycin.

Tính chất

– Bột kết tinh trắng, không mùi; tồn tại dưới dạng trihydrat bền ở nhiệt độ phòng.

– Tan tương đối trong nước; không tan trong aceton, alcol, ether, dầu béo.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR.

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng với thuốc thử H_2SO_4–formaldehyd cho màu vàng nâu.

– Phản ứng với thuốc thử Fehling cho màu tím.

Định lượng

– Phương pháp iod.

– Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Cách dùng

Do hiệu quả hút electron của nhóm $–NH_2$ nên ampicillin bền trong môi trường acid, có thể dùng uống được. Tuy vậy chỉ khoảng 30 – 50% được hấp thu qua đường uống và sự hấp thu bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Dạng sử dụng: tiêm, uống. Có thể kết hợp với sulbactam (chất ức chế betalactamase) để mở rộng phổ kháng khuẩn trên những mầm đề kháng.

Liều thông thường: người lớn uống 500 mg, 4 lần/ngày; tiêm bắp 2 g/24 giờ.

AMOXICILLIN

$C_{16}H_{19}N_3O_5S$ P.t.l: 365,41

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

Điều chế

6–APA được acetyl hoá với D–(–) –2–(p–hydrophenyl)glycin.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, vị đắng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Độ ẩm cao và nhiệt độ > 37°C ảnh hưởng bất lợi đến độ bền.

Độ tan: 1 g/370 ml nước hoặc 1000 ml alcol.

Kiểm nghiệm

Tương tự ampicillin.

Cách dùng

So với ampicillin, amoxicillin hấp thu qua đường tiêu hoá tốt hơn và sự hấp thu không bị cản trở bởi thức ăn. Có thể kết hợp với acid clavuclanic (chất ức chế beta–lactamase) để mở rộng phổ kháng khuẩn trên những mầm đề kháng.

Liều thông thường ở người lớn, uống 500 mg cách 8 giờ; tiêm bắp 2 g/24 giờ.

PIPERACILLIN NATRI

$C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$ P.t.l: 539,54

Tên khoa học: (2*S*,5*R*,6*R*)–6–[(*R*)–2–(4–ethyl–2,3–dioxo–1–piperazincarboxamido)–2–phenylacetamido]–3,3–dimethyl–7–oxo–4–thia–1–azabicyclo[3,2,0]heptan–2–carboxylat natri.

Tính chất

Tinh thể trắng; 1 g tan trong 1,5 ml nước hoặc methanol.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR.

– Phản ứng của ion natri.

Định lượng

Phương pháp HPLC.

Cách dùng

Sinh khả dụng đường uống rất thấp nên chỉ sử dụng bằng đường tiêm. Liều trung bình ở người lớn 200 mg/kg/ngày.

Sự đề kháng có thể xảy ra nhanh chóng trong quá trình sử dụng piperacillin, vì vậy nên dùng phối hợp với một aminosid hoặc chất ức chế β–lactamase (tazobactam), đặc biệt khi dùng điều trị *Pseudomonas aeruginosae* và các trực khuẩn Gram âm khó trị khác.

TICARCILLIN DINATRI

$C_{15}H_{14}N_2Na_2O_6S_2$ P.t.l: 428,40

Tên khoa học: (2*S*,5*R*,6*R*)–6–[[(2*RS*)–2–carboxylato–2–(thiophen–3–yl)acetyl]amino]–3,3–dimethyl–7–oxo–4–thia–1–azabicyclo[3,2,0]heptan–2–carboxylat dinatri.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Bột trắng hoặc vàng nhạt, háo ẩm; dễ tan trong nước; tan trong methanol; không tan trong ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR.

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng của ion natri.

– Phản ứng với thuốc thử H_2SO_4–formaldehyd cho màu nâu.

Định lượng

Phương pháp HPLC

Cách dùng

Không hấp thu qua đường uống. Liều thông thường tiêm tĩnh mạch ở người lớn với thận bình thường 15 g/ngày chia 3 – 6 lần (truyền dịch 20 – 30 phút hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp chậm).

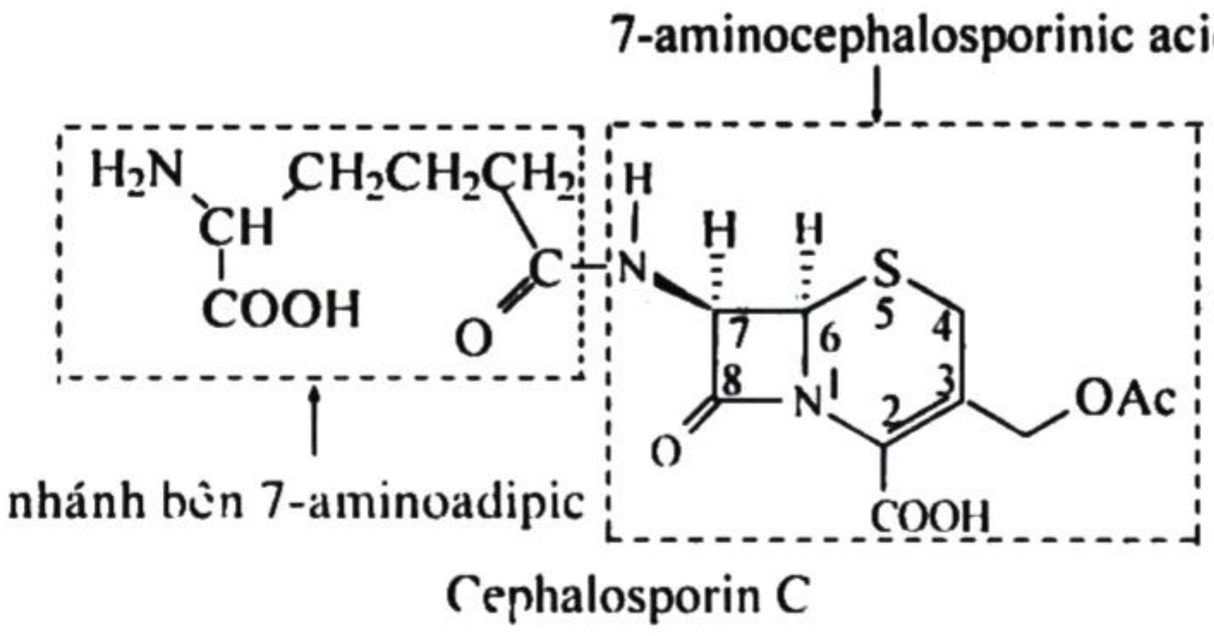
Đối với các trường hợp nhiễm vi khuẩn Gram âm, thường được sử dụng kết hợp với gentamicin hoặc tobramycin để tăng tác dụng và làm chậm sự đề kháng.

Trong nhiều trường hợp nhiễm trùng, sự đề kháng có thể được ngăn chặn bằng cách phối hợp với acid clavuclanic.

Chú ý khi dùng liều cao, có thể làm tăng Na^+ và giảm K^+ máu; trong trường hợp suy thận, liều cao có thể gây ức chế sự kết tập tiểu cầu, có thể gây chảy máu.

3. NHÓM CEPHALOSPORIN

Năm 1948 lần đầu tiên người ta trích được cephalosporin C từ môi trường nuôi cấy *Cephalosporium acremonium*, nhưng mãi đến năm 1961 cấu trúc của cephalosporin C mới được xác định.



Cephalosporin C

Đặc điểm của cephalosporin C:

– Khó ly trích và tinh chế do bởi nhánh bên rất phân cực.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

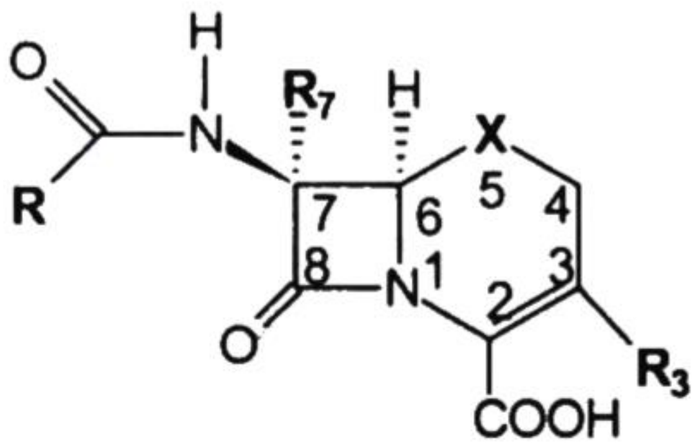
– Tác dụng yếu (chỉ bằng 1/1000 penicillin G).
– Không hấp thu qua đường uống.
– Không độc.
– Nguy cơ dị ứng thấp.
– Bền hơn penicillin G đối với sự thủy giải của acid.
– Bền hơn penicillin G đối với penicillinase (tương đương với oxacillin).
– Hoạt tính trên cả vi khuẩn Gram dương lẫn Gram âm.

Tuy không được sử dụng trong lâm sàng, nhưng sự phát hiện cephalosporin có ý nghĩa quan trọng trong việc bán tổng hợp hàng loạt các cephalosporin về sau.

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Cấu trúc

Cấu trúc chung của các cephalosporin như sau:



R và R_3 thay đổi
R_7 = H hoặc OCH_3
X = S hoặc O

X = S: cephalosporin, phân biệt tùy thuộc R_7 (R_7 = H: cephalosporin; R_7 = OCH_3: cephamycin); X = O: oxacephem; X = CH_2: carbacephem

– Những cephalosporin bán tổng hợp sử dụng trong điều trị có các nhóm thế rất khác nhau trên C_3 và chuỗi acylamino ở vị trí 7.
– Nhóm COOH có thể ở dạng acid, muối hay este.
– Phân tử có hai C bất đối C_6 (*R*) C_7 (*R*) mới có hoạt tính sinh học.
– Nhóm R làm biến đổi đặc tính kháng khuẩn (phổ, MIC) và tính bền của phân tử.
– Sự kháng lại β–lactamase có thể có được bằng cách lựa chọn hợp lý R, R_7 và X.
– Sự thay đổi trên R_3 làm thay đổi đặc tính dược động học của phân tử (điều này có thể làm gia tăng hoạt tính kháng khuẩn đặc biệt đối với Staphylococcus và Pseudomonas).

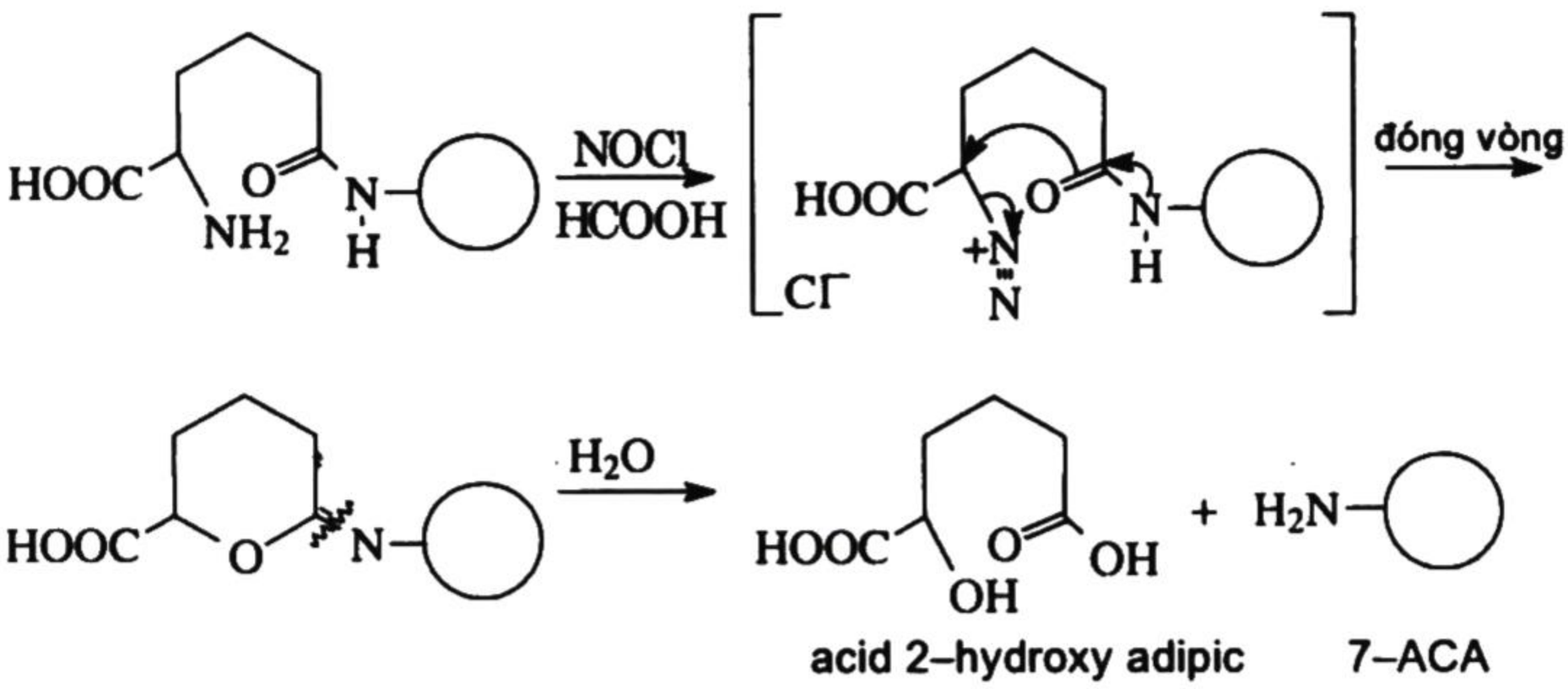
3.1.2. Điều chế

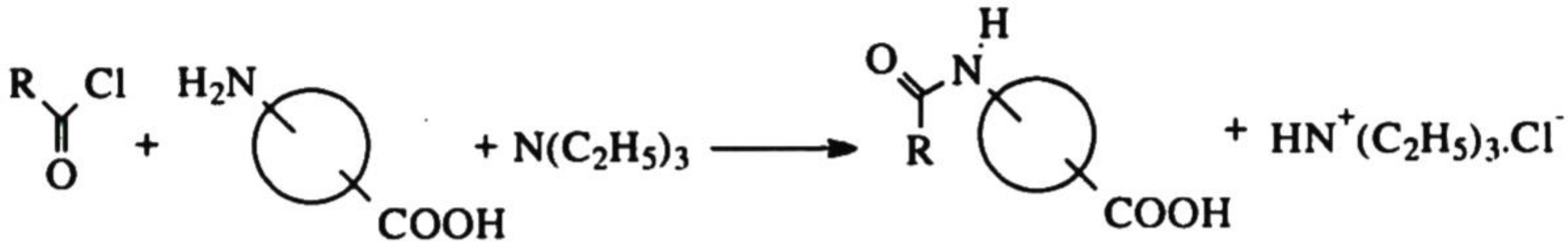
Tất cả các cephalosporin sử dụng trong điều trị là những phân tử bán tổng hợp.

Bán tổng hợp từ cephalosporin C

Cephalosporin C từ sự lên men được thủy giải thành acid 7–aminoce–phalosporinic (7ACA), sau đó có thể biến đổi (hoặc không) ở R_3, tiếp tục được acyl hoá bằng acid clorid thích hợp.

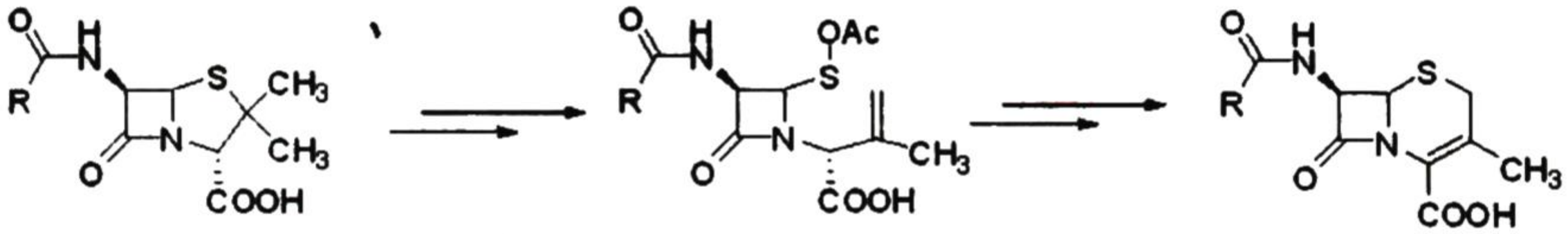
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ





Bán tổng hợp từ penicillin

Nguyên tắc là mở rộng vòng thiazolidinyl của penicillin bằng cách gắn thêm một nhóm CH_2 ở vị trí 2 sau đó biến vòng penam thành vòng cephem.



3.1.3. Tính chất

Tính chất vật lý

Các cephalosporin thường ở dạng bột tinh thể trắng hoặc có màu nhẹ, không mùi hoặc có mùi thoảng nhẹ. Vài cephalosporin có mùi lưu huỳnh (ví dụ cefalexin, cefradin...)

Có sự hiện diện của 3 carbon bất đối (6,7 và Cα thế); trong dung dịch nước cephalosporin là những chất quay cực phải. Năng suất quay cực có thể dùng để định tính hoặc kiểm độ tinh khiết.

Phổ UV: cấu trúc cephem cho hai hấp thu cực đại ở 260 nm và 220 nm.

Phổ IR: như trường hợp penicillin vùng 1600 – 1800 cm^{-1} là vùng đặc trưng nhất.

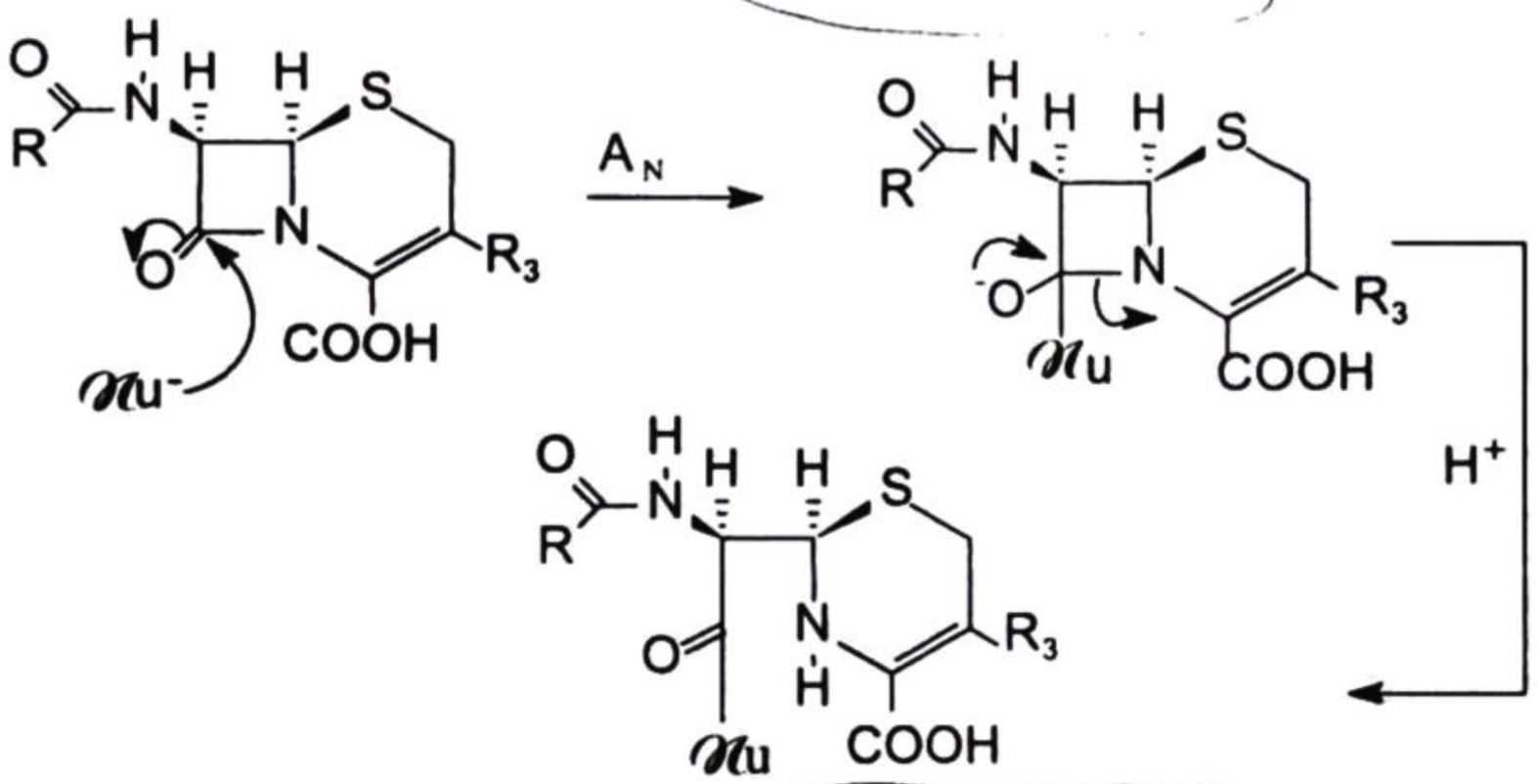
Tính chất hoá học

– Tính không bền của vòng beta–lactam

Sự tấn công của các tác nhân ái nhân (A_N): các base mở vòng azetidin–2–on, tạo ra dẫn chất của acid cephalosporic không có hoạt tính sinh học. Những tác nhân ái nhân có thể là:

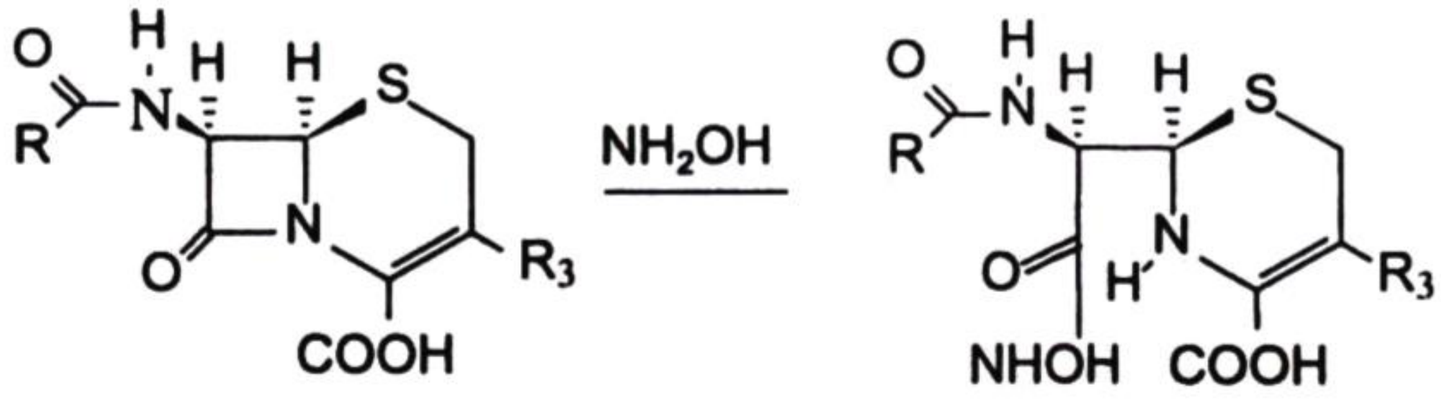
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

* Các base (NaOH, KOH) tạo muối của acid cephalosporic



* Các alcol (alcol phân) tạo các este của acid cephalosporinic.

* Các amin (amino phân) tạo amid không có hoạt tính sinh học



Acid hydroxamic

Sự tấn công của tác nhân ái điện tử A_E: ngược lại với penicillin, các cephalosporin bền hơn trong môi trường acid.

– Tính acid

Do chứa nhóm COOH ở C_4, các cephalosporin thể hiện như các acid α,β bất bão hòa khá mạnh có thể:

* Tạo muối: thường là muối Na, được sử dụng dưới dạng thuốc tiêm vì tan được trong nước (dạng acid được sử dụng bằng đường uống).

* Tạo các este được xem là tiền chất, có hai este được sử dụng trong điều trị là cefuroxim acetyl và cefpodoxim procetyl.

Dựa vào tính acid có thể định lượng các cephalosporin bằng phương pháp chuẩn độ môi trường khan.

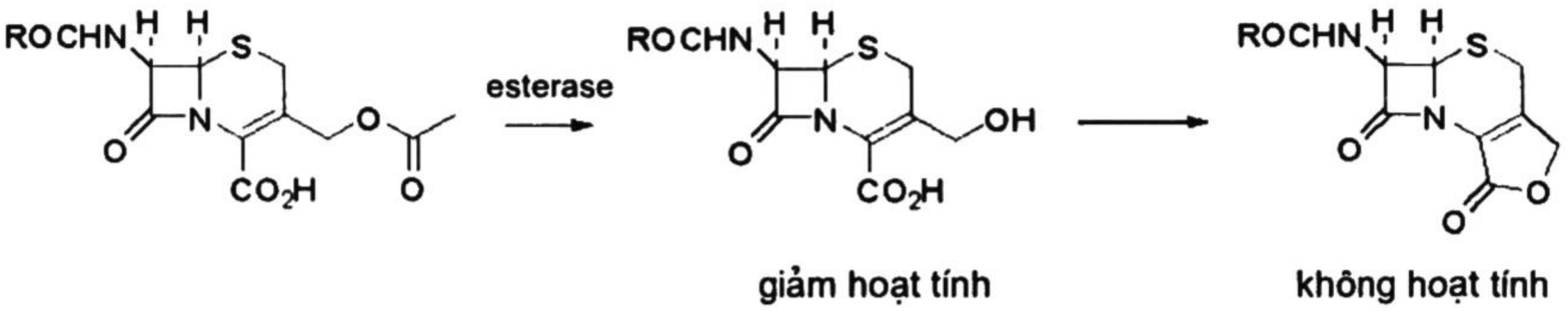
– Phản ứng của nhóm thế R_3

* Nhóm bền: methyl, carbamoyloxymethyl ($NH_2–CH_2–OCH_2–$), clor

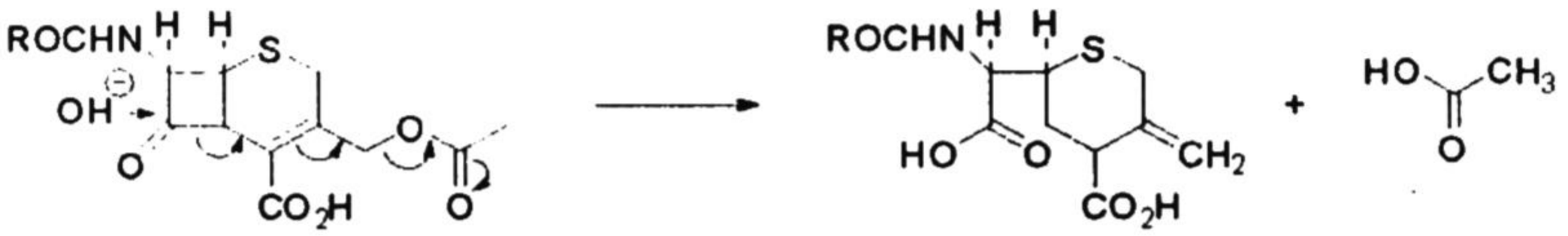
* Nhóm dễ phản ứng – nhóm acetoxymethyl ($CH_3–CH_2–OCH_2–$): sự thủy giải rất dễ xảy ra hoặc bằng con đường enzym hoặc bằng con đường hoá học tạo thành alcolallylic tương ứng (giảm hoạt tính) và tiếp theo là sự lacton hoá ngẫu nhiên với nhóm COOH tại C_2 để tạo dẫn chất không hoạt tính (–COOH tại C_2, nhóm chức cần thiết cho sự gắn kết với các PBP sẽ bị che lấp trong trường hợp xảy ra sự lacton hoá, đưa đến việc ngăn chặn ái lực của chất ức chế trên những enzym

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

này). Nhóm này cũng là mục tiêu của phản ứng S_N bởi các tác nhân ái nhân nitơ hoặc lưu huỳnh. Phản ứng này được ứng dụng để điều chế nhiều cephalosporin bán tổng hợp.



* Ngoài ra nhóm acetoxy ở C_3 cũng góp phần làm cho vòng β–lactam của cephalosporin dễ vỡ.



– Phản ứng của chuỗi acylamino

Bản chất của chuỗi acylamino ở 7β xác định tính bền của cephalosporin. Một sự cản trở không gian tạo ra ở gần vòng β–lactam thì không thuận lợi cho tác dụng của β– lactamase và vì vậy có tác dụng bảo vệ. Điều này đặc biệt đúng trong trường hợp các dẫn chất α–alcoxyimin.

3.1.4. Công dụng

Cephalosporin thế hệ 1 và 2 được dùng trong dự phòng phẫu thuật nhất là những trường hợp có nguy cơ nhiễm Staphylococcus sau mổ. Có thể dùng trong những trường hợp nhiễm trùng ngoài bệnh viện...

Cephalosporin thế hệ 3 và 4 được dùng điều trị nhiễm trùng Pseudomonas; điều trị những nhiễm trùng chưa xác định nhưng đặc biệt nặng: nhiễm trùng não, đường tiểu trên, sản phụ khoa, hô hấp, tiêu hoá hoặc vùng bụng, nhiễm trùng máu mắc phải tại bệnh viện...

3.1.5. Tác dụng phụ – độc tính

– Dị ứng: các cephalosporin ít gây dị ứng hơn penicillin.

– Độc tính với thận: đặc biệt đối với cefaloridin; khi phối hợp cephalosporin với các kháng sinh khác có độc tính ở thận phải cẩn thận.

– Rối loạn về máu: liên quan những cephalosporin có nhóm thế tetrazolyl thiomethyl (cefoperazon, cefotiam, cefamandol, cefotetan, moxalactam...). Điều này được giải thích do nhóm SH có thể kết hợp với protein trong chuỗi phản ứng đưa tới sự thành lập prothrombin, có thể xảy ra xuất huyết.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Một số cephalosporin như cefamandol, cefoperazon, cefotetan, moxalactam có tác dộng antabuse, tránh dùng chung với rượu.

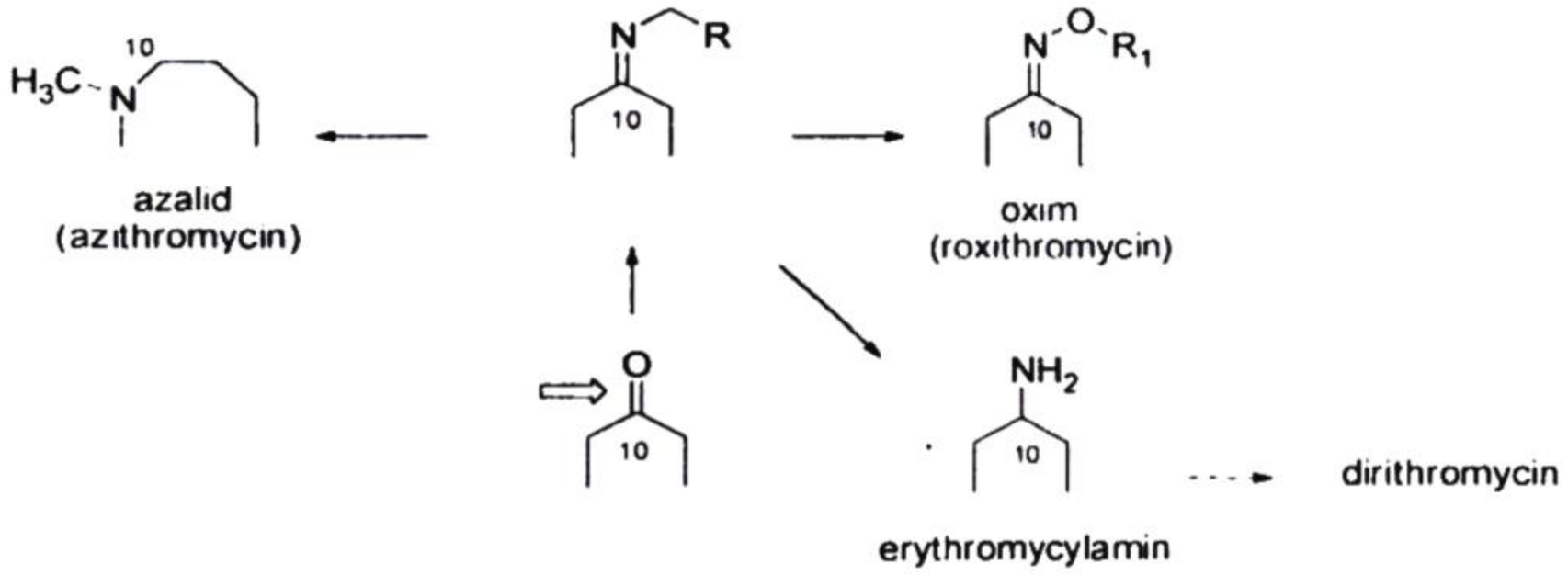
– Ít thấy các rối loạn về tiêu hoá.

3.2. Cephalosporin thế hệ I

3.2.1. Đặc điểm

Gồm những cephalosporin bị thủy giải bởi cephalosporinase sản xuất từ nhiều loài vi khuẩn.

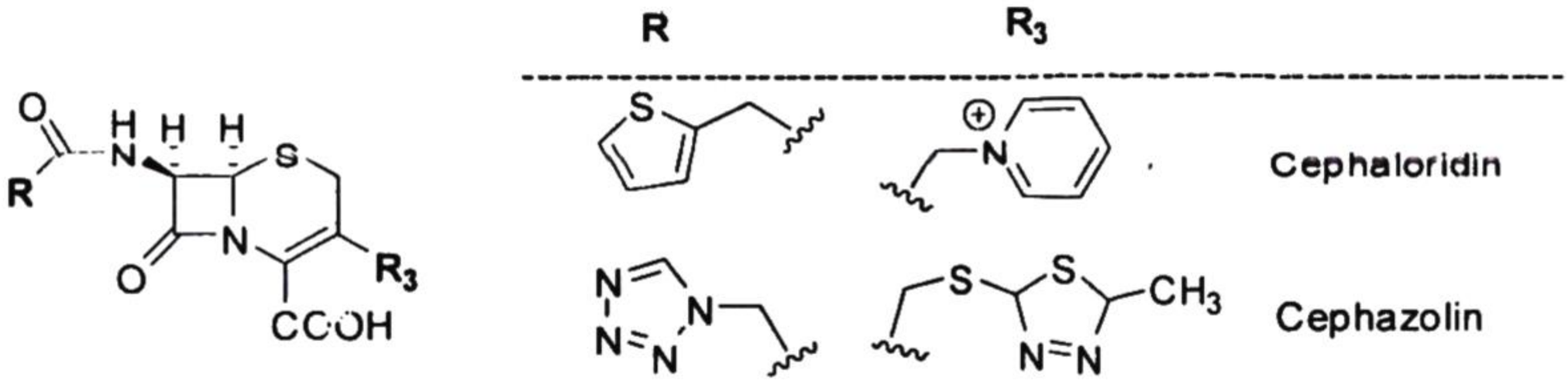
– Nhóm 1: cephalotin, cephapirin, cephacetril



Những cephalosporin này chứa trong phân tử nhóm acetoxymethyl ở vị trí 3 và có sự biến đổi của chuỗi acylamino ở vị trí 7.

Cephalotin là cephalosporin bán tổng hợp đầu tiên và đưa ra thị trường vào 1963. Nhóm này được dùng bằng đường tiêm.

– Nhóm 2: cephaloridin, cephazolin



R và R_3 là những dị vòng khác nhau (thienyl, tetrazolyl, thiadiazolyl....) có hoặc không có tính base. Sự hiện diện của nhóm methyl piridin làm cefaloridin có cấu trúc betain.

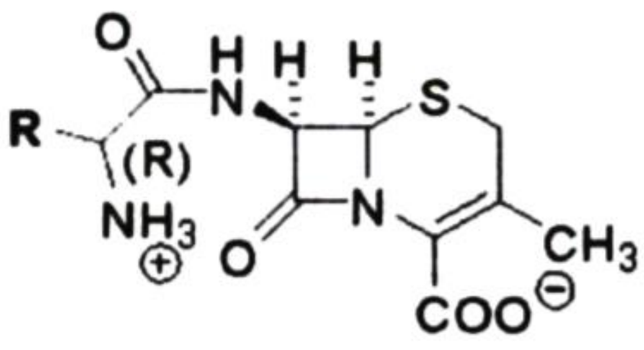
Những biến đổi cấu trúc đưa đến sự bền vững hơn của phân tử và dị vòng thiazdiazolyl cải tiến rõ ràng về mặt dược động học. Nhóm này được sử dụng bằng đường tiêm.

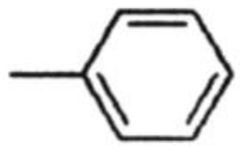
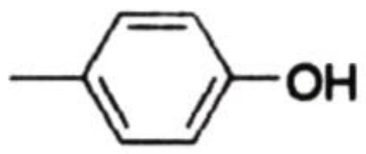
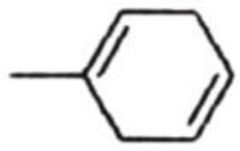
– Nhóm 3: cefalexin, cefadroxil, cefradin, cefatrizin

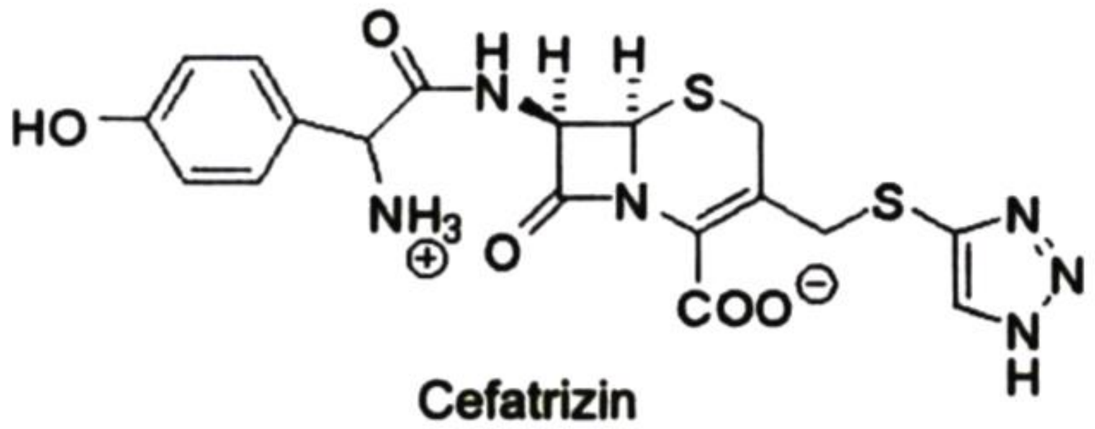
Những chất này có chứa nhóm α– amino trong phân tử (tương tự ampicillin) Cấu trúc α–amino bổ sung cho các phân tử này thêm một C bất đối, C bất đối này phải có cấu dạng R thì phân tử mới có hoạt tính. Tính amino–acid làm cho cephalosporin nhóm này lưỡng tính, pH đẳng điện nằm trong khoảng 5 – 6, các

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cephalosporin thế hệ I α–amino hiện diện trong tá tràng ở tình trạng không phân ly và được hấp thu tại đó. Chúng có thể sử dụng bằng đường uống.



R	
	Cefalexin
	Cefadroxil
	Cefradin



Cefatrizin

3.2.2. Phổ kháng khuẩn

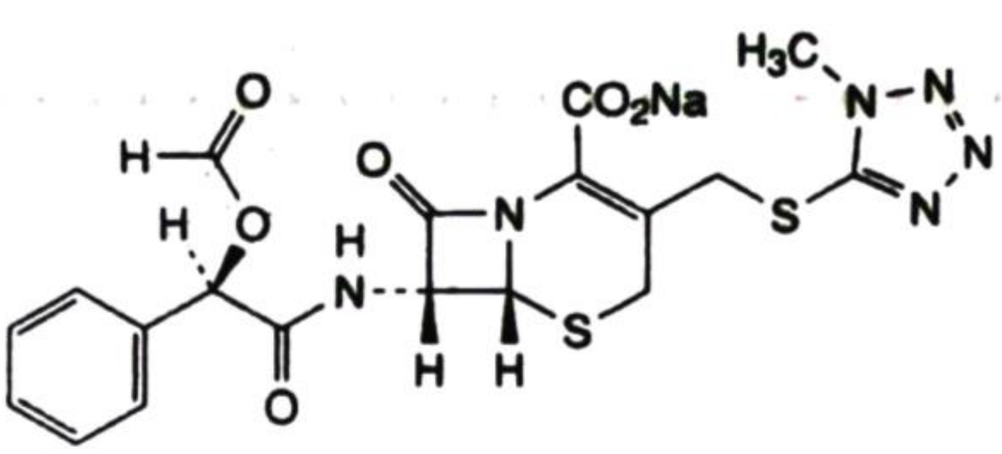
Phổ kháng khuẩn của cephalosporin thế hệ I bao gồm cầu khuẩn Gram dương, Gram âm và vài trực khuẩn Gram âm.

Tụ cầu khuẩn nói chung nhạy cảm (trừ tụ cầu kháng methicillin): cephalotin tốt hơn trong nhóm đối với tụ cầu; nhưng đề kháng với liên cầu nhóm D. Như vậy trên cầu khuẩn, cephalosporin thế hệ I không thể hiện ưu điểm nào hơn so với penicillin.

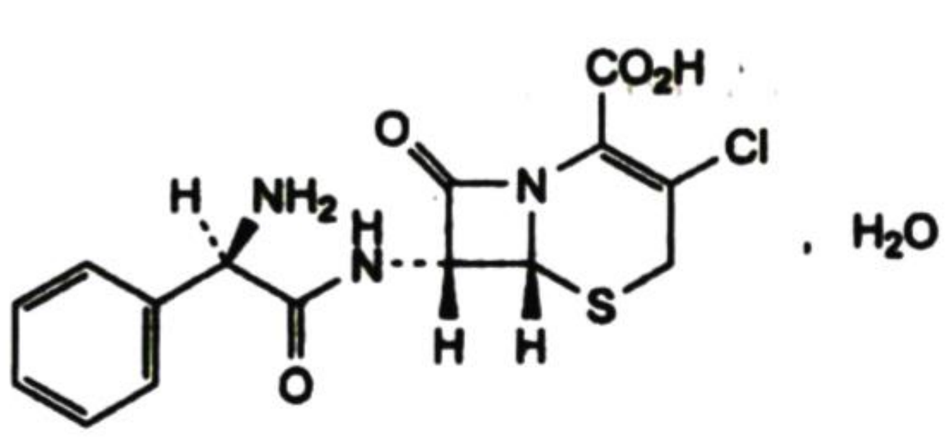
Trên Enterobacterie, cephalosporin thế hệ I thể hiện hoạt tính không đồng đều. Công hiệu trên *E.coli, Klebsiella pneumoniae,* Salmonella..., không có hoạt tính trên trực khuẩn Gram âm sản xuất cephalosporinase: Enterobacter, Serratia, Providencia, Pseudomonas.

3.3. Cephalosprin thế hệ thứ II

Nhóm này bao gồm một số thuốc thông dụng như: cefamandol, cefuroxim, cefuroxim acetyl (uống được), cefoxitin, cefaclor (uống được).

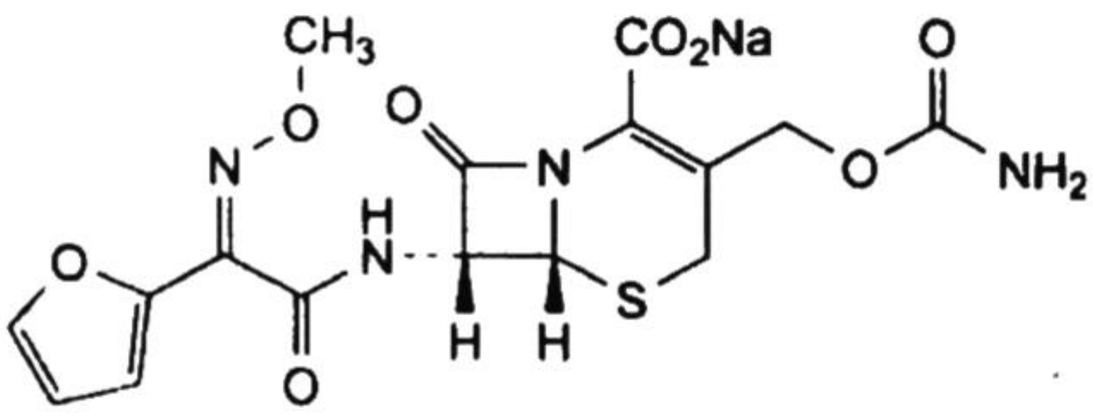


Cefamandol nafat

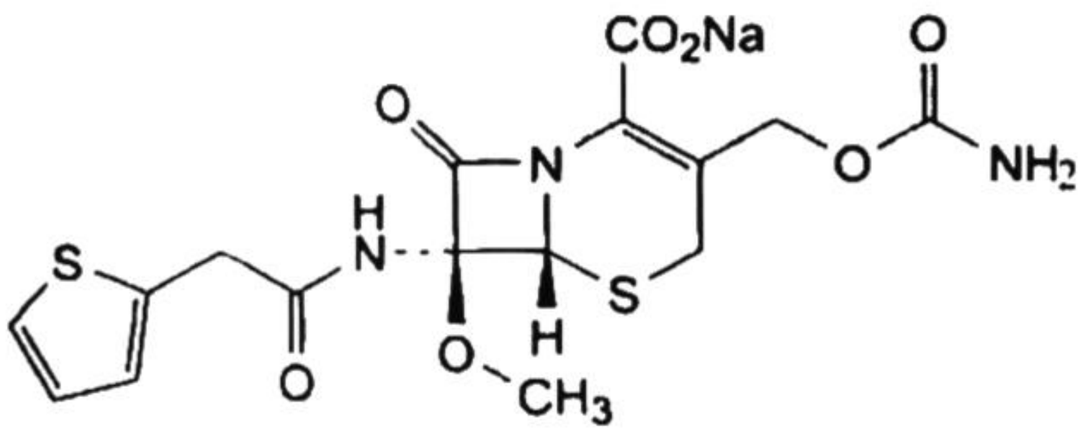


Cefaclor monohydrat

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Cefuroxim



Cefoxitin

3.3.1. Đặc điểm

Đây là những phân tử có cấu trúc thay đổi với đặc tính kháng lại β–lactamase.

– Cefamandol: OR với R = H (cephalosporin α– hydroxyl), dùng dưới dạng este của acid formic (R = CHO) có tên là nafat cefamandol.

– Cefuroxim (cepha α–alcoxyimin) được xem là tiền chất của những cephalosporin thế hệ sau. Nhóm N–OCH_3 (bền đối với beta lactamase và hướng phổ sang vi khuẩn Gram âm, thường gặp lại trong cephalosporin thế hệ III); nhóm R_3 là carbamat.

– Cefoxitin (cephamycin), R_3 là carbamat, R giống cefalotin, OCH_3 ở vị trí R_7

– Trong ba trường hợp trên các cephalosporin chứa trong cấu trúc các nhóm chức được cho là che chở vòng β–lactam khỏi sự thủy giải: nhóm OH của acid mandelic (cefamandol), nhóm OCH_3 ở 7α (cefoxitin), nhóm alcoxyimino (cefuroxim).

3.3.2. Phổ kháng khuẩn

– Trên cầu khuẩn Gram dương không có lợi bằng cephalosporin thế hệ I vì công hiệu kém hơn cefalotin và cefazolin.

– Trên cầu khuẩn Gram âm, cephalosporin II hoạt tính mạnh hơn cephalosporin I, đặc biệt trên cầu khuẩn kháng penicillin.

– Lợi điểm của cephalosporin II ở chỗ hoạt tính đối với vi khuẩn Gram âm (Gram âm đường ruột đề kháng với cephalosporin I) mắc phải tại bệnh viện. Ví dụ: cefamandol hoạt tính hơn trên Enterobacter; cefuroxim và cefamandol đặc biệt có hoạt tính trên *Hemophilus influenzae*. Ngược lại trên *Pseudomonas aeruginosae*, cephalosporin II không có hoạt tính.

– Ngoài ra cefoxitin có hoạt tính trên vi khuẩn yếm khí *Bacteroides fragilis*.

3.4. Cephalosporin thế hệ thứ III

Xuất hiện trong những năm 1980, có những tiến bộ đáng kể so với các thế hệ trước:

– Tác dụng mạnh hơn đối với vi khuẩn Gram âm, MIC thấp.

– Phân phối tốt ở những vùng cephalosporin I và cephalosporin II không đến được.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

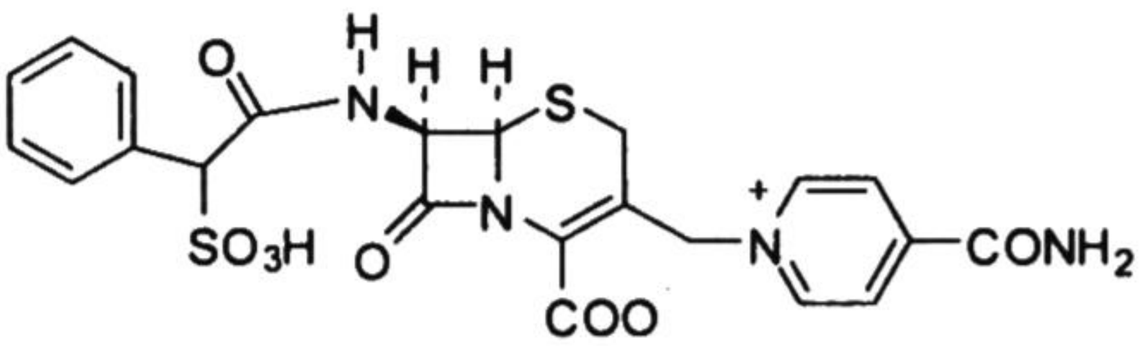
– Nhóm này gồm những kháng sinh sử dụng chủ yếu bằng đường tiêm nhưng cũng có vài cephalosporin hoạt tính khi dùng uống.

3.4.1. Đặc điểm

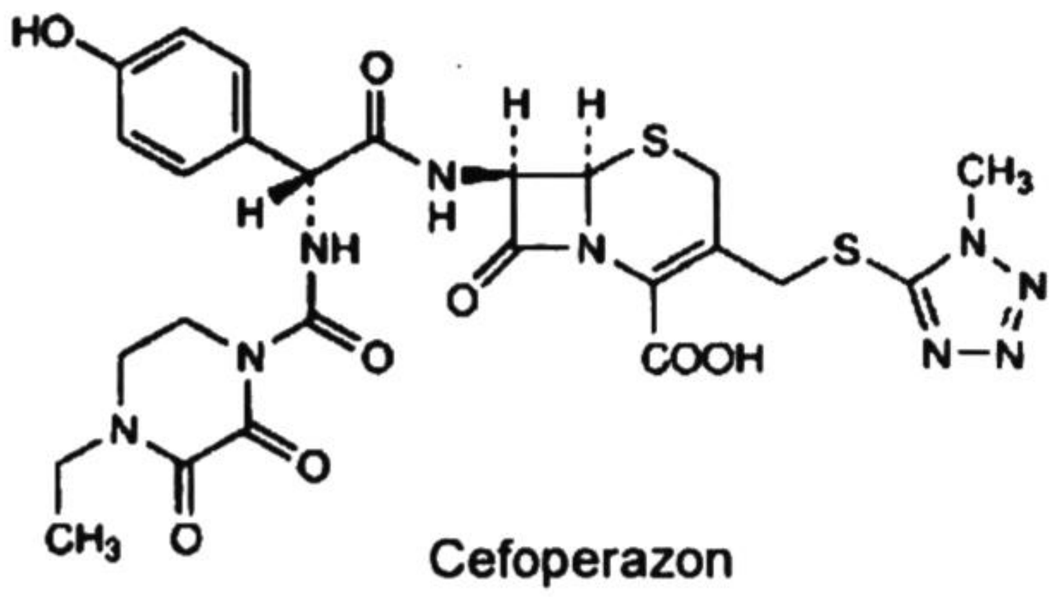
– Nhóm cephalosporin

• α–Sulfo cephalosporin: cefsulodin, chất này được sử dụng dưới dạng muối natri, sự tạo liên kết hydro nội phân tử giữa nhóm sulfonyl và NH ở C_7 tạo nên cấu trúc cứng rất bền đối với β–lactamase.

• Ureido cephalosorin: cefoperazon, cấu trúc này tương tự cấu trúc của piperacillin.



Cefsulodin

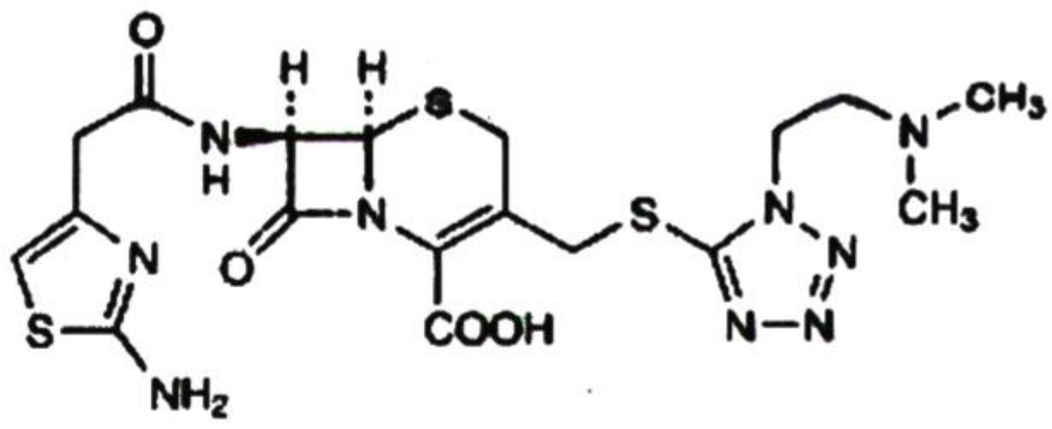


Cefoperazon

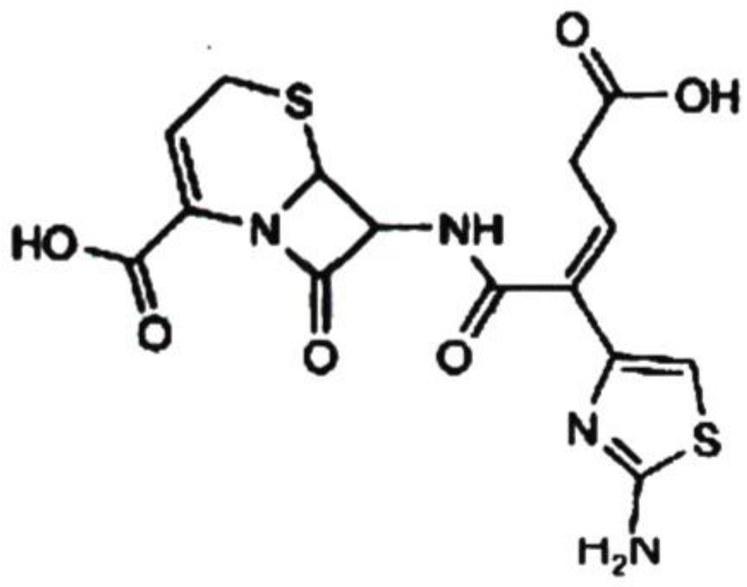
• Aminothiazolyl cephalosporin

Cefotiam (tác dụng phụ trên sự đông máu và có tác động antabuse); dạng este cefotiam hexetyl uống được.

Ceftibuten là một trong các cephalosporin có thể sử dụng bằng đường uống.



Cefotiam



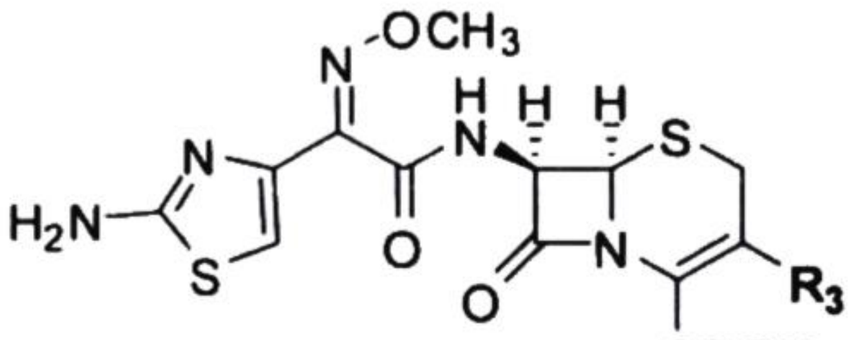
Ceftibuten

• Methoxyimino cephalosporin

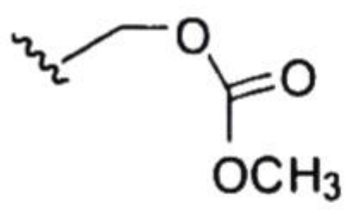
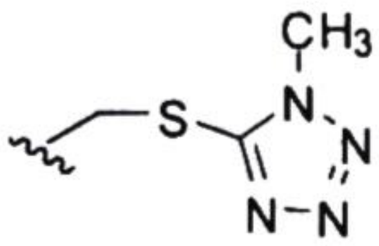
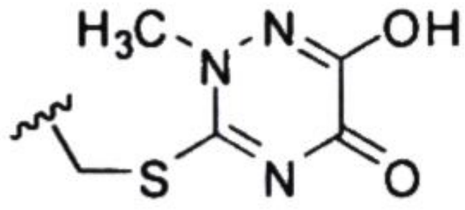
Sự hiện diện của dị vòng 2–amino thiazolyl và nhóm methoxyimino làm cho các phân tử thuộc nhóm này có hoạt tính kháng khuẩn mạnh.

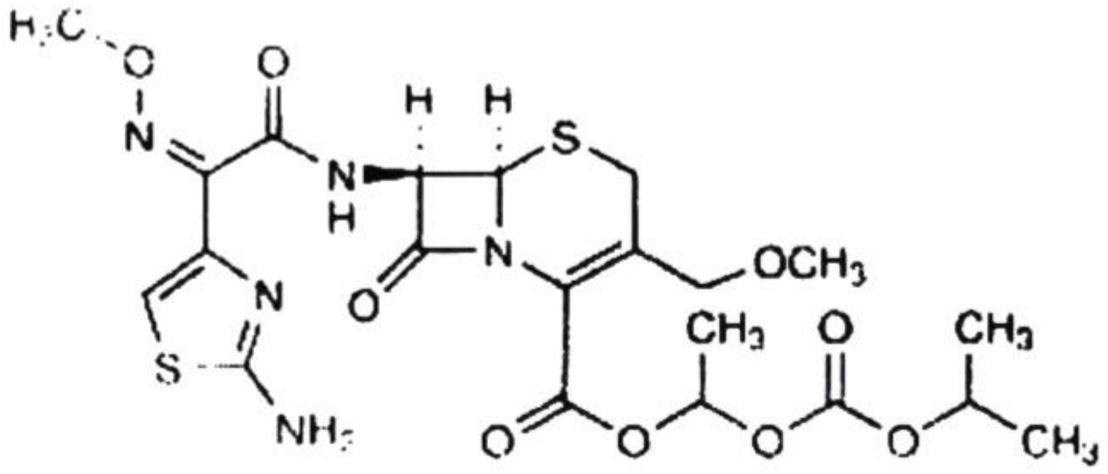
Nhóm này gồm một số chất thông dụng như: cefotaxim, cefmenoxim, ceftriaxon, ceftizoxim, ngoài ra còn có ceftazidim, cefixim (uống được), cefpodoxim proxetil (uống được), cefetamet pivoxyl (uống được), cefdinir (uống được).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

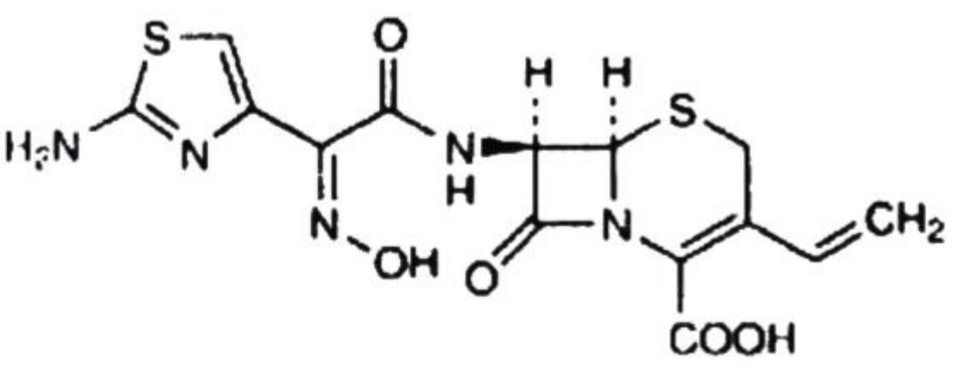


Methoxyimino-cephalosporin

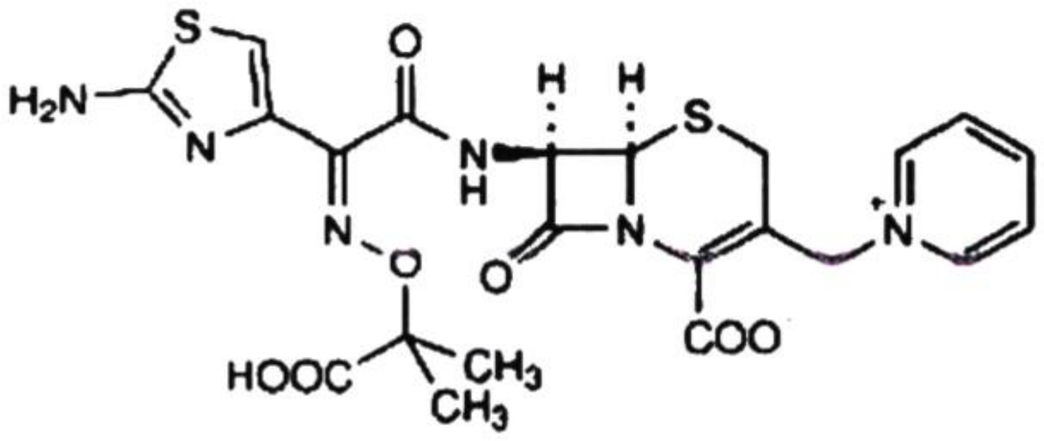
R_3	
	Cefotaxim
	Cefmenoxim
	Ceftriaxon
—H	Ceftizoxim
—CH_3	Cefetamet



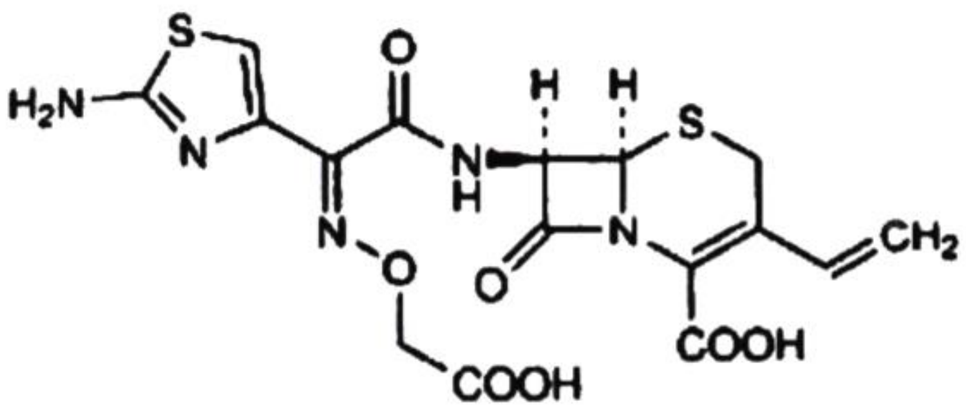
Cefpodoxim proxetil



Cefdinir



Ceftazidim



Cefixim

– *Nhóm cephamycin*

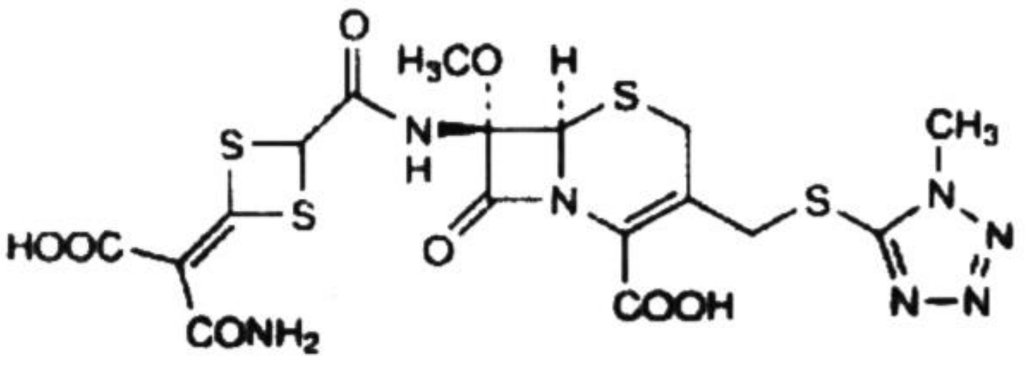
Cefotetan: trong cấu trúc có chứa dị vòng dithietan ở vị trí 7 và nhóm tetrazolyl-thiomethyl ở vị trí 3, trong điều trị được dùng ở dạng muối dinatri.

– *Nhóm oxacephamycin*: moxalactam (Latamoxef)

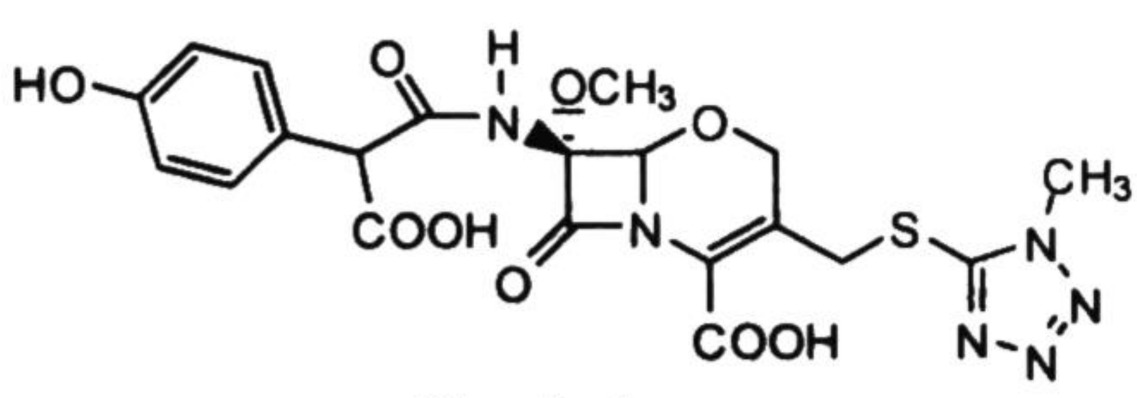
Cấu trúc 1–oxacephem cho một phân tử có hoạt tính kháng khuẩn mạnh trên vi khuẩn Gram âm hiếu khí giống như các cephalosporin đề cập ở trên; đây cũng là một chất ức chế không thuận nghịch đối với beta lactamase, nhờ sự hiện diện của nguyên tử oxy ở vị trí 1, điều này giới hạn hiện tượng đề kháng vi khuẩn.

Mặt khác, sự hiện diện của nhóm 7α–methoxy cũng làm cho chất này bền với β–lactamase.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Cefotetan



Moxalactam

3.4.2. Phổ kháng khuẩn

Lợi điểm của cephalosporin III ở chỗ hoạt tính mạnh trên vi khuẩn Gram âm, ngược lại trên chủng Gram dương và hiếu khí thì không có tiến bộ nào đáng kể.

– *Cephalosporin III có hoạt tính chủ yếu trên Enterobacteriaceae đa đề kháng:*

• Cefotaxim có MIC rất thấp đối với các Enterobacteriaceae đa đề kháng, MIC của chất này đối với *Haemophilus influenzae* và Neisseria (meningitidis và gonorrhoeae) cũng thấp. Ngoại trừ *Pseudomonas aeruginosae*, tác động của cefotaxim trên những vi khuẩn Gram âm tốt hơn từ 10 đến 100 lần tác động của các cephalosporin cổ điển. Kháng sinh này cũng nhạy với các vi khuẩn Gram dương (*Streptococcus ABCG* và *Streptococcus pneumoniae).*

• Cefmenoxim và ceftriaxon thể hiện các tính chất tương tự nêu trên với một hoạt tính mạnh hơn trên *Proteus mirabilis*, Haemophilus, Neisseria.

• Moxalactam cũng có tác động trên Pneumococcus và trên vài mầm yếm khí.

– *Cephalosporin III hoạt tính trên Pseudomonas aeruginosae:*

• Cefsulodin có hoạt tính đặc biệt trên vi khuẩn này, nhưng ít công hiệu trên Enterobacteriaceae. Nhóm này cũng bao gồm cefoperazon và ceftazidim.

– *Cephalosporin III đa tác dụng:*

• Cefoperazon có hoạt tính tốt trên các mầm vi khuẩn Gram âm bao gồm cả *Pseudomonas aeruginosae.*

• Cefotiam hiệu quả trên đa số Enterobacteriaceae và Haemophilus. Phổ của chất này cũng bao gồm cầu khuẩn Gram dương và Gram âm, nhất là Staphylococcus nhạy meticillin.

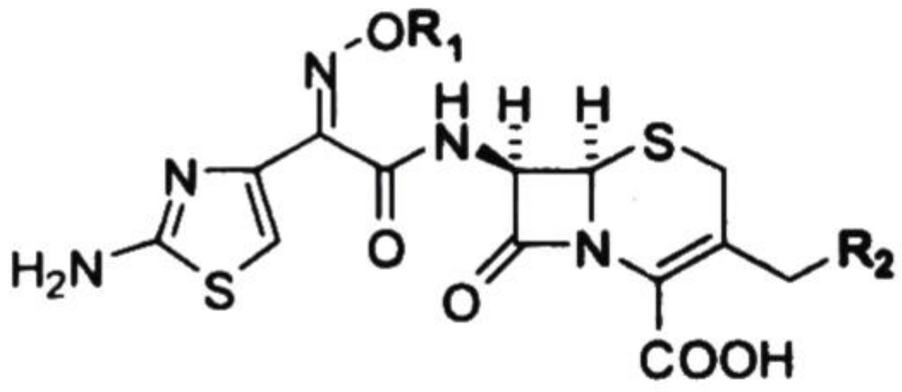
3.5. Cephalosporin thế hệ thứ IV

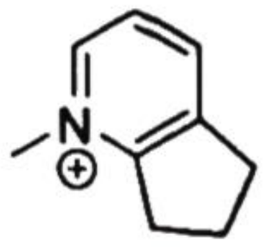
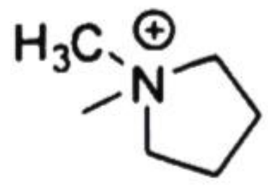
3.5.1. Đặc điểm

– Cefpirom (1994) là 2–amino–5–thiazolyl cephalosporin có chứa ở C_3 của nhân cephem một nhân cyclopentenopyridin. Cấu trúc này ảnh hưởng đến hoạt tính kháng cầu khuẩn Gram dương và trên Enterobacteriaceae nhất là trên những loài tiết cephalosporinase.

– Cefepim (1994) chứa ở C_3 của nhân cephem một nhân 3–(N–methyl pyrrolidin).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



R_1	R_2	
$-CH_3$		Cefpirom
$-CH_3$		Cefepim

3.5.2. Phổ kháng khuẩn

– Cefpirom có một phổ kháng khuẩn rất cân bằng với một hoạt tính tốt trên cầu khuẩn Gram dương bao gồm cả *S. pneumoniae* đề kháng Penicillin G. Hoạt tính trên Enterobacterie cũng rất tốt gồm cả những chủng tiết β–lactamase. Hoạt tính tốt trên *Pseudomonas aeruginosae*.

– Cefepim kém hoạt tính trên *S. aureus* so với cefpirom, nhưng hoạt tính này tốt hơn so với ceftazidim. Hoạt tính trên Enterobacterie và *P. aeruginosae* tương tự cefpirom.

3.6. Một số cephalosporin thông dụng

CEPHALOTIN NATRI

$C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ P.t.l: 418,40

Tên khoa học: Natri (6*R*,7*R*)–3–acetyloymethyl–8–oxo–7–[[2–(thiophen–2–yl)–acetyl]amino]–5–thia–1–aza bicyclo[4.2.0]oct–en–2–carboxylat.

Điều chế

7–ACA được acetyl hoá bằng 2–thiophenacetylclorid; cephalothin sau đó được chuyển thành muối natri.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, khá háo ẩm. Dễ tan trong nước; tan nhẹ trong alcol; không tan trong hầu hết các dung môi hữu cơ.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ UV; phổ IR.

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng với thuốc thử sulfuric–formaldehyd cho màu đỏ nâu.

– Phản ứng của ion natri.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng – cách dùng

Sử dụng bằng đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Liều thường dùng ở người lớn 0,5 – 1g cách 4 – 6 giờ.

Tác dụng tốt trên tụ cầu, liên cầu (trừ liên cầu nhóm D), phế cầu.

CEPHAZOLIN NATRI

$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$ P.t.l: 476,49

Tên khoa học: Natri (6*R*,7*R*)–3–[[(5–methyl–1,3,4–thiadiazol–2–yl)thio]–methyl] – 8–oxo–7–[2–(1*H*–tetrazol–1–yl)acetamido]–5–thia–1–azabicyclo[4.2.0] oct–en–2–carboxylat.

Điều chế

7ACA được acetyl hoá bằng 1*H*–tetrazol–1–acetyl clorid và nhóm acetoxy được thay đổi bằng phản ứng với 5–methyl–1,3,4–thiadiazol–2–thiol; cephazolin sau đó được chuyển thành muối natri.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước, ít tan trong alcol, không tan trong cloroform và ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ UV.
- Sắc ký lớp mỏng.
- Phản ứng với thuốc thử sulfuric–formaldehyd cho màu vàng.
- Phản ứng của ion natri.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Tác dụng – cách dùng

Tụ cầu đề kháng penicillin G và ampicillin nhạy cảm với cefazolin; trên vi khuẩn Gram âm cefazolin tác dụng trên *E. coli*, Klebsiella và *Proteus mirabilis*.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, liều cho người lớn 0,5 – 1 g cách 8 – 12 giờ.

CEPHALEXIN MONOHYDRAT

$C_{16}H_{17}N_3O_4S.\ H_2O$ P.t.l: 365,41

Tên khoa học: Acid (6*R*,7*R*)–7–[(*R*)–2–amino–2–phenylacetamido]–methyl]–3–methyl –8–oxo–5–thia–1–azabicyclo[4.2.0]oct–en–2–carboxylic monohydrat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan trong khoảng 100 phần nước, không tan trong alcol và ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR.
- Phổ UV.
- Sắc ký lớp mỏng.
- Phản ứng với thuốc thử sulfuric–formaldehyd cho màu vàng nhạt.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Tác dụng – cách dùng

Các vi khuẩn nhạy cảm với cephalexin gồm tụ cầu, liên cầu, phế cầu, trực khuẩn gây bệnh bạch hầu, *E. coli*, *Proteus mirabilis*...

Uống 2 g/ngày ở người lớn, chia làm nhiều lần.

CEFADROXIL MONOHYDRAT

$C_{16}H_{17}N_3O_5S.\ H_2O$ P.t.l: 381,4

Tên khoa học: Acid (6*R*,7*R*)–7–[(*R*)–2–amino–2–(4–hydroxyphenyl)acetamido]–3–methyl–8–oxo–5–thia–1azabicyclo [4.2.0]oct–2–en–2–carboxylic.

Tính chất

Bột trắng, tan nhẹ trong nước, rất tan trong alcol, không tan trong ether; bền trong dung dịch acid..

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR.
- Sắc ký lớp mỏng.
- Phản ứng với thuốc thử sulfuric–formaldehyd cho màu vàng, chuyển sang cam sau khi đun cách thủy.

Kiểm tinh khiết

- pH: dung dịch 5% trong nước có pH = 4–6
- Năng suất quay cực: +165 đến +178 (dung dịch 1% trong nước).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng – cách dùng

Cefadroxil có tác dụng trên tụ cầu và vài trực khuẩn Gram âm đường ruột.

Liều dùng uống ở người lớn 2 g/ngày, chia 2 lần.

CEFAMANDOL NAFAT

$C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$ P.t.l: 512,5

Tên khoa học: Natri(6*R*,7*R*)–7–[[(2*R*)–2–(formyloxy)–2–phenylacetyl]amino]–3–[[(1methyl–1*H*–tetrazol–5–yl)sulphanyl]methyl]–8–oxo–5–thia–1–azabicyclo [4.2.0] oct–2–en–carboxylat.

Tính chất

Bột trắng, dễ tan trong nước, tan tương đối trong methanol, không tan trong dung môi không phân cực. Nhiệt độ chảy khoảng 190°C kèm theo sự phân hủy.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR.

– Phản ứng của ion natri.

Thử tinh khiết

– pH = 6 – 8 (dung dịch 10%).

– Năng suất quay cực: –25 đến –33 (dung dịch 10%/đệm acetat pH 4,7).

– Giới hạn acid cefamandol tự do được xác định bằng sắc ký lỏng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Công dụng

Thường dùng trong các bệnh đường hô hấp dưới, đường tiết niệu, da do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, Klebsiella, E.coli, Enterobacter, *P. mirabilis*.

Tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp, người lớn 500 – 1g cách 4 – 8 giờ.

CEFACLOR MONOHYDRAT

$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S,H_2O$ P.t.l: 385,8

Tên khoa học: acid (6*r*,7*r*)–7–[[(2*r*)–2–amino–2–phenylacetyl]amino]–3–chloro–8–oxo–5–thia–1–aza bicyclo[4.2.0]oct–2–en–2–carboxylic monohydrat.

Tính chất

Bột trắng hoặc vàng nhạt, tan nhẹ trong nước, không tan trong methanol và CH_2Cl_2.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR.
- Sắc ký lớp mỏng.
- Phản ứng với acid sulfuric–formaldehyd, sau khi cách thủy cho màu nâu vàng.

Kiểm tinh khiết

- pH = 3–4,5 (dung dịch 2,5%).
- Năng suất quay cực: +101 đến +111 (dung dịch 1% / acid HCl).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Công dụng – cách dùng

Thường dùng trong trường hợp nhiễm trùng đường hô hấp trên do *S. pyrogenes*, đường hô hấp dưới hoặc viêm tai giữa do *S.pneumoniae* hoặc *H. influenzae*; nhiễm trùng tiểu do *E.coli*, *Proteus mirabilis*, Klebsiella.

Dùng uống với liều thông thường ở người lớn 250 mg cách 8 giờ.

CEFUROXIM NATRI

$C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ P.t.l: 446,4

Tên khoa học: Natri (*Z*)–(6*R*,7*R*)–3–(carbamoyloxymethyl)–7–[2–(2–furyl)–2–(methoxyimino)acetamido]–8–oxo–5–thia–1–azabicyclo[4.2.0]oct–2–en–2–carboxylat.

Tính chất

Bột trắng, hơi háo ẩm, dễ tan trong nước, rất ít tan trong alcol, không tan trong ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR.
- Sắc ký lớp mỏng.

Kiểm tinh khiết

- pH = 5,5 – 8,5 (dung dịch 1% trong nước).
- Năng suất quay cực: +59 đến +66 (dung dịch 2% / đệm pH 4,6).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Công dụng – cách dùng

Cefuroxim natri có hoạt tính chống lại *H. influenzae* và thấm được vào dịch não tủy,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nên được dùng đặc biệt để điều trị viêm màng não do vi khuẩn này; ngoài ra còn được dùng trong viêm màng não gây ra bởi *S. pneumoniae, N. menigitidis* và *S. aureus*. Có thể được dùng để điều trị viêm đường hô hấp dưới do *H. influenzae*; điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu do *E. coli* và Klebsiella.

Hấp thu kém qua đường tiêu hoá, tuy nhiên dạng este cefuroxim acetyl có thể dùng bằng đường uống.

Liều thông thường ở người lớn: cefuroxim natri tiêm 0,75–1,5 g cách khoảng 8 giờ; cefuroxim acetyl uống 200 mg, hai lần mỗi ngày.

CEFOXITIN NATRI

$C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$ P.t.l: 449,4

Tên khoa học: Natri (6*R*,7*S*)–3–carbamoyloxymethyl–7–methoxy–8–oxo–7–[2–(2thienyl) acetamido]–5–thia–1–azabicyclo[4.2.0]oct–2–en–2–carboxylat.

Tính chất

Bột trắng, rất háo ẩm, dễ tan trong nước, tan tương đối trong alcol, không tan trong ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR.

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng với thuốc thử acid sulfuric–formaldehyd cho màu đỏ nâu sậm.

– Phản ứng của ion natri.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Công dụng– cách dùng

Cefoxitin tác dụng trên Streptococcus, *Staphylococcus aureus* sản sinh hay không sản sinh penicillinase, *E. coli*, Klebsiella, Bacteroides.

Thuốc có thể đi vào dịch màng phổi, khớp và đạt nồng độ kháng khuẩn trong mật.

Liều thông thường ở người lớn: 1–2 g cách 6 – 8 giờ, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

CEFOPERAZON NATRI

$C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$ P.t.l: 668,0

Tên khoa học: natri (6*r*,7*r*)–7–[[(2*r*)–2–[[(4–ethyl–2,3–dioxopiperazin–1–yl) carbonyl] amino]–2–(4–hydroxyphenyl)acetyl]amino]–3–[[(1–methyl–1h–tetrazol–5–yl)sulphanyl] methyl]–8–oxo–5–thia–1–azabicyclo[4.2.0]oct–2–en–2–carboxylat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Bột trắng hay vàng nhạt, háo ẩm, dễ tan trong nước, tan trong methanol, tan nhẹ trong alcol. Nhiệt độ chảy khoảng 170°C.

Không bền trong dung dịch kiềm. Khi kết tinh, cho nhiều dạng đa hình.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR.
- Sắc ký lớp mỏng.
- Phản ứng của ion natri.

Thử tinh khiết

pH = 4,5–6,5 (dung dịch 25% trong nước).

- Giới hạn aceton (phương pháp sắc ký khí).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Công dụng–cách dùng

Cefoperazon natri là cephalosporin thế hệ thứ 3 tác động trung bình và có hoạt tính tốt trên Pseudomonas.

Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp; liều thường dùng ở người lớn 2–4 g/ngày chia đều cách 12 giờ.

CEFOTAXIM NATRI

$C_{16}H_{16}N_5NaO_7$ P.t.l: 477,4

Tên khoa học: natri (6*r*,7*r*)–3–[(acetyloxy)methyl]–7–[[(*z*)–2–(2–aminothiazol–4–yl)–2–(methoxy imino) acetyl] amino]–8–oxo–5–thia–1–azabicyclo[4.2.0]–oct–2–en–2–carboxylat.

Tính chất

Bột trắng hay vàng nhạt, háo ẩm, dễ tan trong nước, tan tương đối trong methanol, không tan trong ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR.
- Sắc ký lớp mỏng.
- Phản ứng với thuốc thử acid sulfuric–formaldehyd có màu vàng sáng, chuyển thành màu nâu sau khi đun cách thủy.
- Phản ứng của ion natri.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm tinh khiết

- pH = 4,5–6,5 (dung dịch 10% trong nước).
- Năng suất quay cực: +58 đến +64 (dung dịch 1% trong nước).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Tác dụng – cách dùng

Tác động trên nhiều loại trực khuẩn Gram âm, đề kháng cao đối với β–lactamase. Tác dụng kém hơn cephalosporin thế hệ I và II trên *S. aureus*. Thường dùng để điều trị viêm màng não hoặc những nhiễm trùng khác do trực khuẩn Gram âm; còn được dùng trong dự phòng phẫu thuật.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch đối với những nhiễm trùng từ trung bình đến trầm trọng ở người lớn 3 – 6 g/ngày.

CEFTRIAXON NATRI

$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3,3½H_2O$ P.t.l: 662,0

Tên khoa học: dinatri (*z*)–(6*r*,7*r*)– 7–[2–(2–amino–1,3–thiazol–4–yl)–2–(methoxy–imino) acetamido]–8oxo–3–[(2,5–dihydro–2–methyl–6–oxido–5–oxo–1,2,4–triazin–3– yl) thiomethyl]–5–thia–1azabicyclo[4.2.0]oct–2–en–2–carboxylat.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, hơi háo ẩm, dễ tan trong nước, tan tương đối trong methanol, rất ít tan trong ethanol.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR.
- Sắc ký lớp mỏng.
- Phản ứng với thuốc thử acid sulfuric–formaldehyd cho màu vàng hơi xanh, chuyển thành màu vàng sau khi đun cách thủy.
- Phản ứng của ion natri.

Kiểm tinh khiết

- pH = 6–8 (dung dịch 12% trong nước).
- Năng suất quay cực: –155 đến –170 (dung dịch 1% trong nước).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Tác dụng – cách dùng

Thường dùng trong nhiễm trùng lậu cầu; trong viêm màng não ở trẻ em gây bởi

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

H. influenzae, N. meningitidis, và *Streptococcus pneumoniae*; cũng hiệu quả trong viêm màng não do trực khuẩn Gram âm và những nhiễm trùng Gram âm khác.

CEFTAZIDIM

$C_{22}H_{22}N_6O_7\ S_2,5H_2O$ P.t.l: 636,6

Tên khoa học: (6*r*,7*r*)–7–[[(*z*)–2–(2–aminothiazol–4–yl)–2–[(1–carboxy–1methylethoxy) imino]acetyl] amino]–8–oxo– 3–[(1–pyridinio) methyl]–5–thia–1–azabicyclo[4.2.0]–oct–2–en–2–carboxylat pentahydrat.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan nhẹ trong nước và trong methanol, không tan trong aceton và alcol. Hòa tan trong dung dịch acid và kiềm.

Kiểm nghiệm

Định tính: phổ IR.

Định lượng: phương pháp sắc ký lỏng.

Tác dụng – cách dùng

Ceftazidim có hoạt tính cao trên Pseudomonas và Enterobacteriaceae, nhưng không có tác dụng trên Enterococci.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, trung bình ở người lớn 3 g/ngày (1 g cách 8 giờ).

CEFIXIM

$C_{16}H_{15}N_5O_7\ S_2,3H_2O$ P.t.l: 507,5

Tên khoa học: acid (6*r*,7*r*)–7–[[(*z*)–2–(2–aminothiazol–4–yl)–2 [(carboxymethoxy) imino] acetyl] amino]–3–ethenyl–8–oxo–5–thia–1–azabicyclo[4.2.0]oct–2–en–2 carboxylic.

Tính chất

Bột trắng, hơi háo ẩm; tan nhẹ trong nước, dễ tan trong methanol, tan tương đối trong ethanol, không tan trong ethyl acetat.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR.

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng với thuốc thử acid sulfuric–formaldehyd cho màu vàng, chuyển thành cam khi đun cách thủy.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Tác dụng – cách dùng

Đây là cephalosporin thế hệ thứ 3 dùng bằng đường uống, hoạt tính rất tốt trên *E. coli*, Klebsiella, *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *N. gonorhoea* và *N. meningitidis* bao gồm cả những chủng sản xuất β–lactamase.

Liều thường dùng ở người lớn 400 mg/ngày.

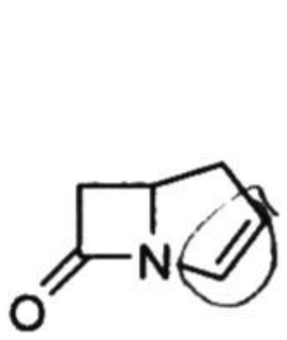
4. NHÓM CARBAPENEM

4.1. Đặc điểm

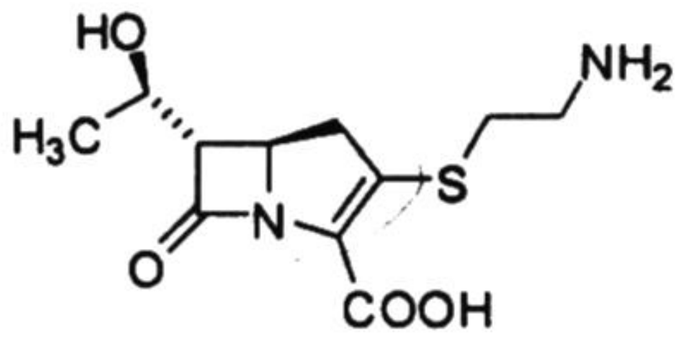
Các kháng sinh β–lactamin thuộc nhóm carbapenem so với cấu trúc căn bản của penicillin có những thav đổi như sau:

– Sự thay thế S bằng CH_2

– Sự xuất hiện nối đôi trong vòng pentagonal ở vị trí tương đương với vị trí của cephalosporin.



Carbapenem



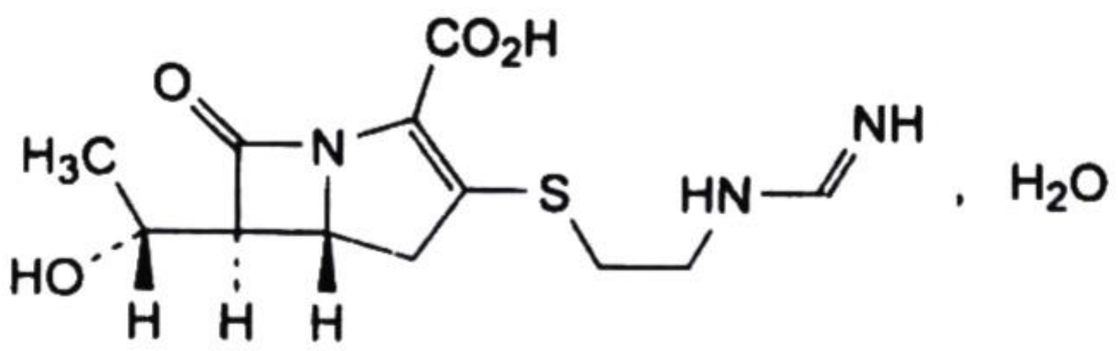
Thienamycin (1977)

Chất đầu tiên trong nhóm này là thienamycin được trích từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces cattleya*. Hoạt tính kháng khuẩn rộng của thienamycin, nhất là hoạt tính trên Pseudomonas và sự kháng lại β–lactamase được chú ý đến.

Tuy vậy, thienamycin không bền về mặt hoá học, do vậy khi chuyển chức amin của cysteamin trong cấu trúc của thienamycin thành dẫn chất của N–formimidoyl, thu được imipenem có tính bền hoá học cần thiết và chất này đã thể hiện hoạt tính kháng khuẩn tốt hơn hoạt tính kháng khuẩn của thienamycin.

4.2. Carbapenem thông dụng

IMIPENEM



$C_{12}H_{17}N_3O_4\,S,H_2O$ P.t.l: 317,4

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: Acid [hydroxy–1 ethyl (*R*)] –6[[(iminomethylamino–2) ethyl]thio]–3oxo–7–aza–1bicyclo [3.2.0]hepten–2 carboxylic–2 (5*R*,6*S*).

Điều chế

Thienamycin được điều chế bằng phương pháp sinh học.

Thienamycin + benzyl formimidat → imipenem.

Tính chất

Imipenem ở dạng tinh thể hay bột trắng vô định hình, tan tương đối trong nước, tan nhẹ trong methanol, không tan trong ethanol. Imipenem bền ở pH = 2,5.

Kiểm nghiệm

Định tính: phổ IR.

Thử tinh khiết

pH = 4,5–7 (dung dịch 5%).

– Năng suất quay cực: +84 đến +89 (0,5% trong dung dịch đệm pH 7).

Định lượng: phương pháp sắc ký lỏng.

Liên quan cấu trúc – tác động

– Nhân penem và nhóm COOH ở C_2 cần thiết cho hoạt tính kháng khuẩn.

– C*6 (S) thay vì C*6 (R) ở penicillin và cephalosporin. Điều này có lẽ chịu trách nhiệm về sự kháng enzym của vi khuẩn.

– Amino–2–thioethyl (cysteamin) ở vị trí 3 có lẽ gắn liền với hoạt tính trên Pseudomonas.

– *N*–formimidoyl cho phép phân tử bền về mặt hoá học.

Phổ kháng khuẩn

Imipenem bền vững với men beta lactamase, phổ kháng khuẩn rất rộng, bao gồm:

– Cầu khuẩn Gram dương: Staphylococcus nhạy meticillin (Staphylococcus kháng meticillin đề kháng với imipenem), Strepococcus (kể cả nhóm D), Pneumococcus, Enterococcus.

– Cầu khuẩn Gram âm: Neisseria

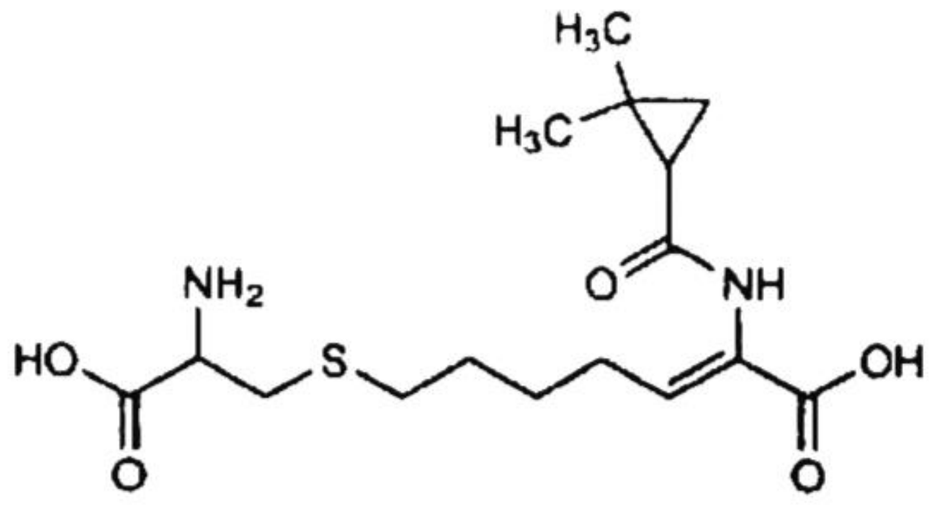
– Trực khuẩn Gram dương: Clostridium, *Listeria monocytogenes*...

– Trực khuẩn Gram âm: *H. influenzae*, *E. coli*, Klebsiella, *Proteus mirabilis*, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis*, Acinetobacter, *P. aeruginosa*.

Tác dụng – cách dùng

Sử dụng bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch chậm. Do dễ bị phân hủy bởi dehydropeptidase ở ống thận nên khi sử dụng thường kết hợp imipenem với cilastin (chất ức chế enzym dehydropeptidase) để giới hạn sự chuyển hoá này.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Cilastin

Khả năng xâm nhập vào dịch não tủy trung bình, đường thải là thận. Dùng trong các trường hợp nhiễm trùng nặng ở người lớn. Hiện người ta đang nghiên cứu để tìm các carbapenem có tác dụng tốt hơn hoặc bằng imipenem nhưng bền hơn đối với dehydropeptidase của ống thận.

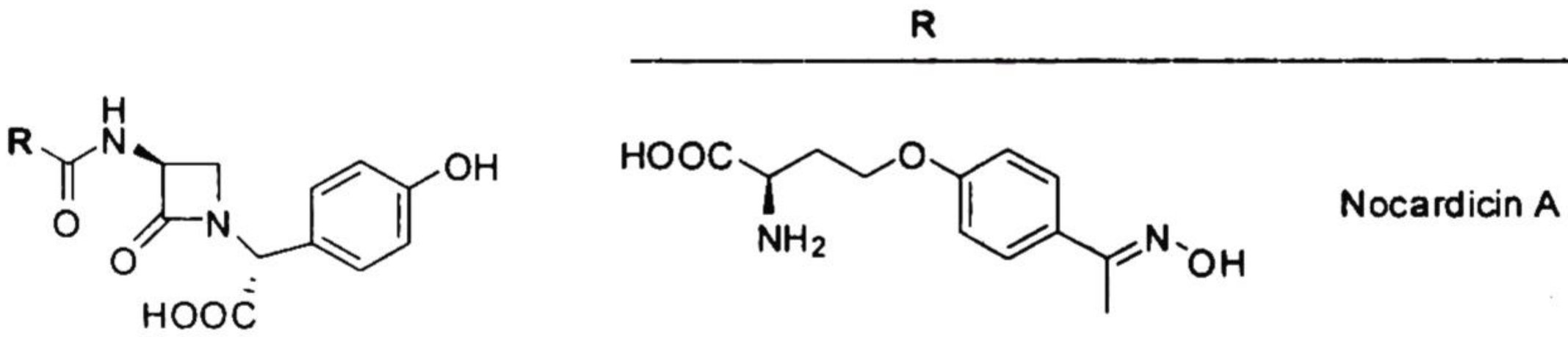
Liều thông thường ở người lớn và trẻ em cân nặng trên 40 kg là 1–2 g/ngày, chia thành nhiều lần cách nhau mỗi 4 hoặc 6 giờ.

5. NHÓM MONOBACTAM

5.1. Đặc điểm

Năm 1976, một nhóm nghiên cứu người Nhật ly trích được nocardicin A (lactam đơn vòng) từ *Nocardia uniformis*, chất này có hoạt tính kháng khuẩn *in vitro* nhưng yếu, đánh dấu một giai đoạn mới trong sự phát triển các kháng sinh họ β–lactam.

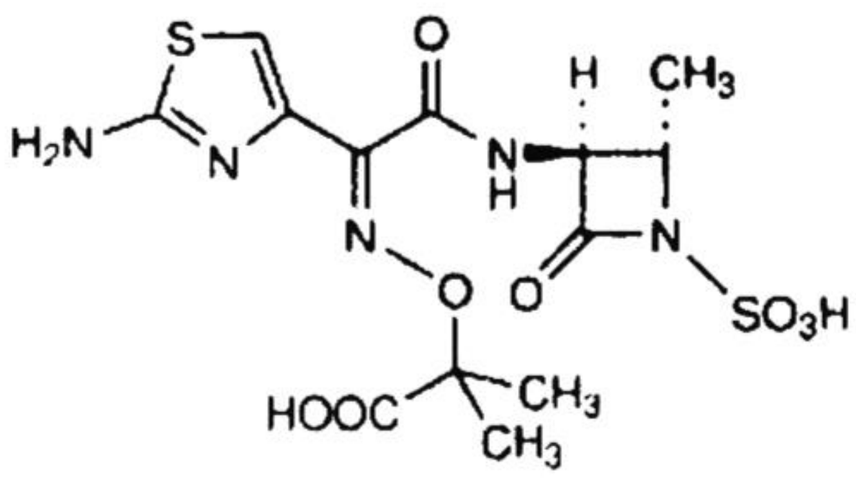
Nhiều thay đổi về mặt cấu trúc đã đưa đến việc sản xuất aztreonam (1981) hoạt tính mạnh trên vi khuẩn Gram âm tiết hay không tiết β–lactamase kể cả *Pseudomonas aeruginosae*.



Nocardicin A

5.2. Monobactam thông dụng

AZTREONAM



$C_{13}H_{17}N_5O_8S_2$ P.t.l: 453,43

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: acid (*Z*)–2[[[(2–amino–4–thiazolyl)[[(2*S*,3*S*)–2–methyl–4–oxo–1sulfo–3–azetidinyl] carbamoyl]methylen]amino]oxy]–2–methyl propionic.

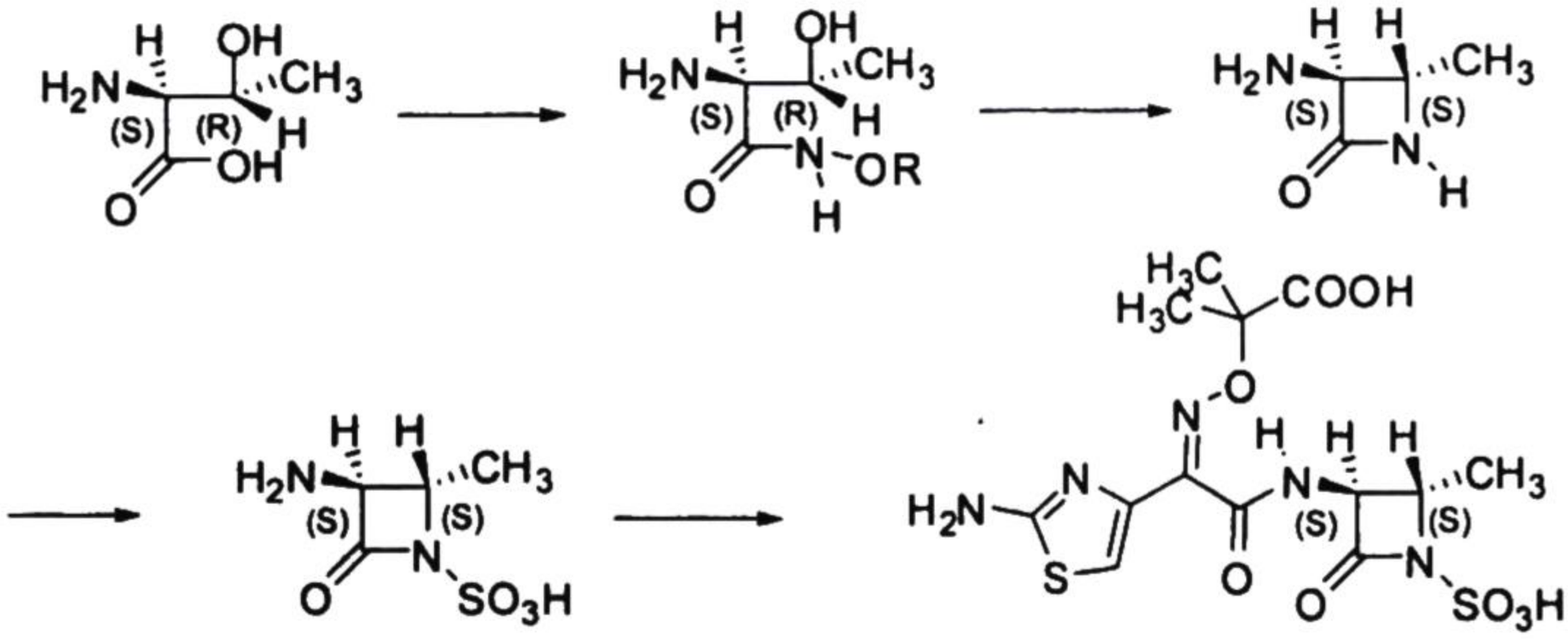
Điều chế

Việc tổng hợp aztreonam đi từ L–threonin gồm ba giai đoạn:

– Đóng vòng một dẫn chất được hoạt hoá của L–threonin tạo 3–amino–4–methylazetidin–2–on. Việc sử dụng L–threonin cho phép có được một sản phẩm có tính quang hoạt.

– Sulfonat hoá nitơ ở vị trí 1 thu được acid azetidin–1–sulfonic.

– Sự acyl hoá nhóm amin ở vị trí 3 bởi dẫn chất của acid 2–alcoxyimino–2–(thiazol–2–yl) acetic sẽ thu được aztreonam.



Aztreonam

Tính chất

– Bột tinh thể trắng, không mùi, phân hủy ở 227°C.

– Dễ tan trong nước, rất ít tan trong ethanol, tan nhẹ trong methanol, không tan trong toluen, cloroform.

Kiểm nghiệm

Định tính: phổ IR.

Định lượng: sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Phổ kháng khuẩn

Aztreonam không có hoạt tính trên vi khuẩn Gram dương. Hoạt tính trên vi khuẩn Gram âm tương đương với cephalosporin III: Enterobacterie, *H. influenzae* (tiết hoặc không tiết penicillinase), Pseudomonas, *Neisseria menigitidis*...

Tác dụng – công dụng

Aztreonam được dùng bằng đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Xâm nhập tốt vào tuyến tiền liệt, vào dịch não tủy trung bình.

Đường thải chủ yếu là thận.

Được chỉ định trong những trường hợp nhiễm khuẩn Gram âm nặng, đặc biệt với những vi khuẩn mắc phải tại bệnh viện.

Liều thường dùng ở người lớn 1–8 g/ngày, chia làm nhiều lần cách mỗi 6–12 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

6. NHÓM CÁC CHẤT ỨC CHẾ BETA-LACTAMASE

6.1. Đại cương

Nhiều loại vi khuẩn có khả năng tiết ra các enzym β–lactamase phân hủy các kháng sinh họ β–lactamin. Sự sản sinh các enzym này có thể là tự nhiên hay tiếp nhận được. Enzym β–lactamase bao gồm penicilinase và cephalosporinase.

Bản thân các chất ức chế β–lactamase có hoạt tính kháng sinh yếu, nhưng do ức chế β–lactamase (chủ yếu trên penicillinase) nên khi dùng phối hợp với các kháng sinh penicillin sẽ mở rộng phổ kháng khuẩn của những chất này lên các vi khuẩn tiết enzym penicillinase.

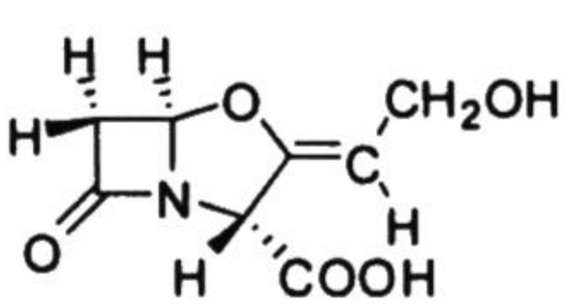
6.2. Cơ chế tác dụng

Do cấu trúc tương tự như các kháng sinh nhóm penicillin, các chất ức chế β–lactamase sẽ gắn với penicillinase do vi khuẩn tạo ra. Sau quá trình này, chất ức chế β–lactamase sẽ bị phân hủy và enzym penicillinase cũng bị bất hoạt. Đây là cơ chế ức chế tương tranh không thuận nghịch.

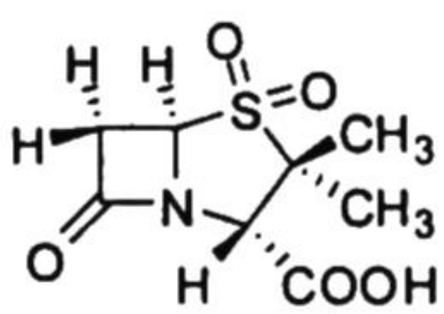
Acid clavuclanic và sulbactam là hai chất ức chế β–lactamse sử dụng phổ biến nhất, được sử dụng dưới dạng muối natri hoặc kali; thường được phối hợp để mở rộng hoạt phổ của ampicillin và amoxicillin.

Sultamicillin là một este kép, là tiền chất phóng thích ampicillin và sulbactam *in vivo*. Hoạt tính trên cầu khuẩn Gram dương, Gram âm; trực khuẩn Gram dương, Gram âm. Dùng bằng đường uống trong nhiễm trùng tai–mũi–họng, hô hấp, sinh dục, da...

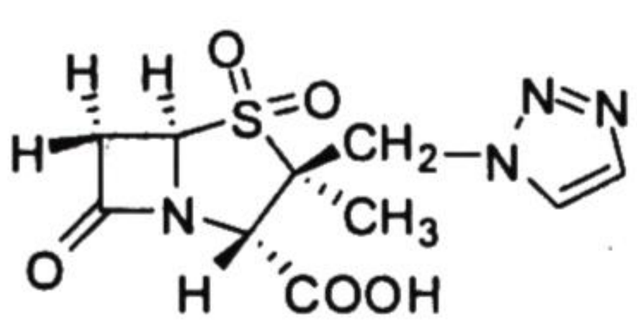
Tazobactam là dẫn chất của sulbactam mà một nhóm methyl mang thêm nhóm thế triazolyl. Đây là chất ức chế betalactamase không thuận nghịch phổ rộng; sử dụng dưới dạng phối hợp tazobactam – piperacillin.



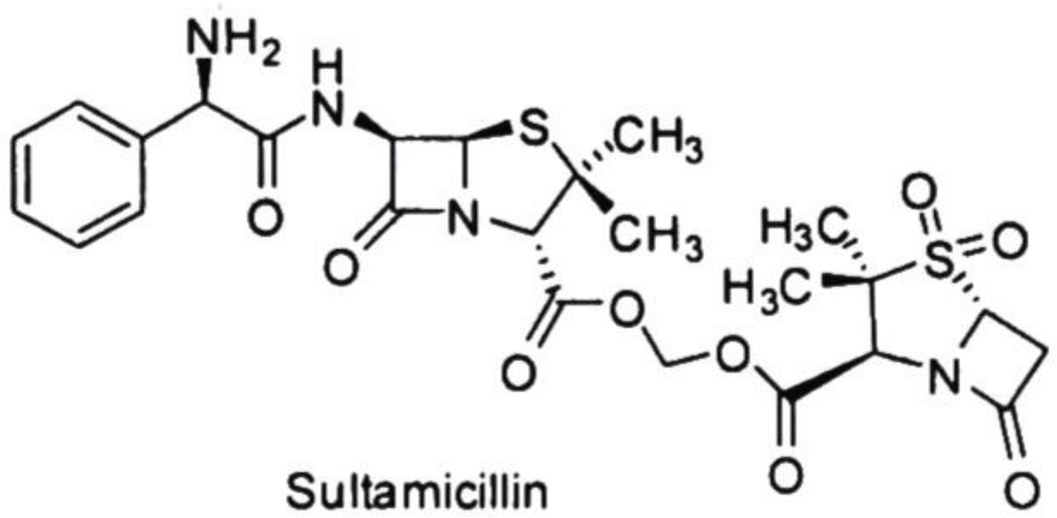
Acid clavuclanic



Sulbactam



Tazobactam



Sultamicillin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

6.3. Một số chất ức chế β–lactamase thông dụng

CLAVULANAT KALI

$C_8H_8KNO_5$ P.t.l: 237,25

Tên khoa học: kali (*z*)–[(2*r*,5*r*)–3–(2–hydroxyethylliden)–7–oxo–4–oxa–1–azabicyclo [3,2,0]–heptan–2–carboxylat.

Điều chế

Acid clavulanic được sản xuất bởi *Streptomyces clavuligerus.*

Đây là dẫn chất của nhân clavam (oxapenam), khác với penam của penicillin bằng cách thế S bởi O; không có nhóm thế ở C_6.

Tính chất

Bột trắng hay vàng nhạt, rất tan trong nước, tan trong methanol, tan nhẹ trong ethanol và rất ít tan trong aceton.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Sắc ký lỏng (thời gian lưu).

– Phản ứng của ion kali.

Thử tinh khiết

– Giới hạn clavam–2–carboxylat kali.

– Giới hạn methanol và tert–butylamin.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Phối hợp clavulanat kali – amoxicillin

Phổ kháng khuẩn

Kết hợp clavuclanat kali với một aminopenicillin cho phép cải thiện đáng kể tác động của kháng sinh này nhất là trên những vi khuẩn nhạy cảm sản xuất beta lactamase như *Neiserria gonorhoeae,* Haemophilus, *E. coli,* Salmonella, Shigella, *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris,* Bacteroides...

Dạng sử dụng – cách dùng

Dạng bào chế	Amoxicillin trihydrat	Clavulanat kali
Viên	500 mg	125 mg
Bột uống	500 mg	125 mg
Bột pha hỗn dịch uống	250 mg	62,5 mg
Lọ bột pha tiêm người lớn	1 g	200 mg
Lọ bột pha tiêm truyền người lớn	2 g	200 mg

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều thông thường ở người lớn tính theo amoxicillin: 1,5g/ngày, chia 3 lần; có thể tăng 2g/ngày bằng cách dùng tiếp thuốc tiêm.

Phối hợp clavulanat – ticarcillin

Phổ kháng khuẩn

– Phối hợp này gia tăng tác động trên Staphylococcus (MIC giảm)

– 95% Streptococcus nhạy cảm với phối hợp acid clavuclanic–ticarcillin so với 49% nếu chỉ sử dụng một mình ticarcillin.

– Claventin cũng cải thiện đáng kể tác động kháng khuẩn của ticarcillin trên Klebsiella, *E. coli, Pseudomonas aeruginosa, S. aureus, H. influenzae*, Citrobacter, Enterobacter.

Cách dùng

Lọ bột pha tiêm tĩnh mạch

Ticarcillin dinatri	Clavulanat kali
1,5 g	100 mg
3 g	200 mg
5 g	200 mg
30 g	1g

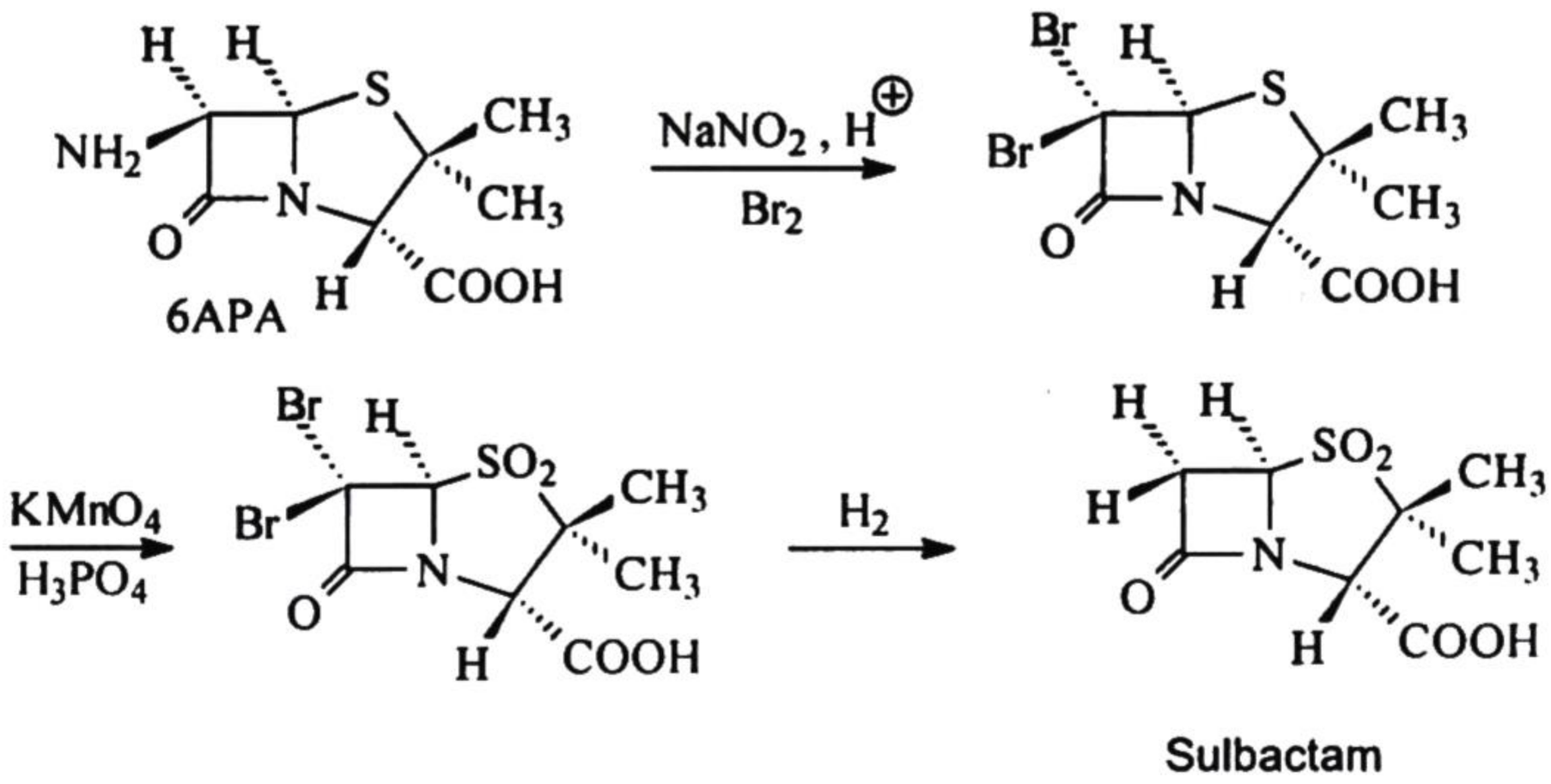
Ở người lớn không nên dùng quá 200 mg acid clavulanic mỗi lần tiêm và 1200 mg acid clavulanic mỗi ngày.

SULBACTAM NATRI

$C_8H_{10}NNaO_5S$ P.t.l: 255,22

Tên khoa học: kali (*z*)–[(2*r*,5*r*)–3–(2–hydroxyethyliden)–7–oxo–4–oxa–1–azabicyclo [3,2,0]–heptan–2–carboxylat.

Điều chế



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Sulbactam là dẫn chất của penam có được bằng cách bán tổng hợp từ 6–APA; cấu trúc tương tự như penicillin nhưng không có nhóm thế ở C6 (mất đi tính chất của carbon bất đối C*), S ở vị trí 4 được oxy hoá thành SO_2, cấu hình C* ở C2 và C5 giống penicillin.

Tính chất

– Sulbactam là chất rắn màu trắng, dạng muối natri dễ tan trong nước.

– Điểm chảy 170 °C (kèm phân hủy).

Kiểm nghiệm

Định tính

– Sắc ký lỏng (thời gian lưu).

– Phản ứng của ion natri.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Phối hợp sulbactam – ampicillin

Phổ kháng khuẩn

Phối hợp này nhạy cảm hơn rất nhiều trên Staphylococcus đề kháng, Haemophilus và Bacteroides. Ngược lại, sự nhạy cảm được cải thiện ít hơn trên *Enterobacter cloacae,* Proteus và nhất là *P.aeruginosae*.

Cách dùng

Lọ bột pha tiêm.

Ampicillin	Sulbactam
1 g	0,5 g
2 g	1 g

Tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp. Liều tổng cộng sulbactam ở người lớn không quá 4 g/ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Ampicillin là kháng sinh có nguồn gốc:

A. Tổng hợp B. Bán tổng hợp

C. Thiên nhiên D. Nấm E. Xạ khuẩn

2. Kháng sinh nào sau đây có tác dụng trên vách tế bào vi khuẩn:

A. Streptomycin B. Cephalexin C. Cloramphenicol

D. Erythromycin E. Lincomycin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. Kháng sinh thuộc họ β–lactamin là những kháng sinh có cấu trúc:

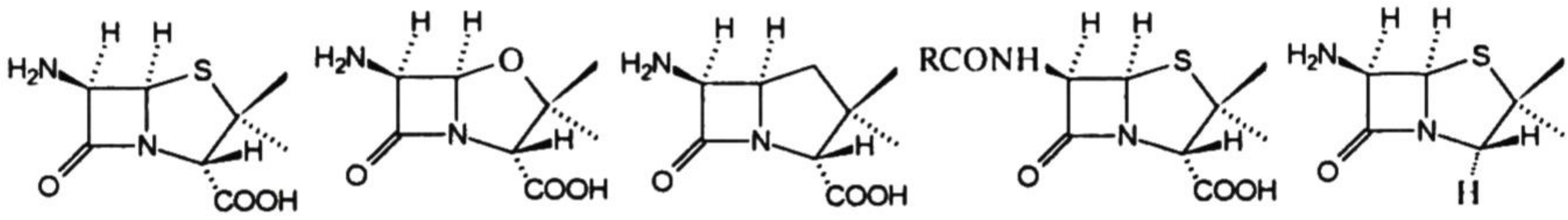
A. Azetidin–2–ol
B. Penam
C. Azetidin–2–on
D. Penem
E. Amid ngoại vòng

4. Các penicillin là:

A. Este của 6–APA
B. Amid của 6–APA
C. Este của 7–ACA
D. Amid của 7–ACA
E. Amin của 6–APA

5. Để định lượng các penicillin bằng phương pháp hoá học, có thể:

A. Định lượng môi trường khan
B. Dựa trên phản ứng thế S_E trên nhân thơm
C. Dựa trên phản ứng khử các sản phẩm phân hủy mang tính oxy hóa
D. Dựa trên phản ứng oxy hoá các sản phẩm phân hủy mang tính khử
E. Tất cả đều sai



(1) (2) (3) (4) (5)

6. Cấu trúc nào là cấu trúc của 6–APA:

A. (2) B. (1) C. (4)
D. (3) E. (5)

7. Cấu trúc nào là dẫn xuất của carbapenam:

A. (2) B. (1) C. (4)
D. (3) E. (5)

8. Cấu trúc nào là dẫn xuất của oxapenam:

A. (2) B. (1) C. (4)
D. (3) E. (5)

9. Aztreonam là kháng sinh:

A. Có cấu trúc carbapenam
B. B. Có cấu trúc monobactam
C. Kháng sinh thuộc họ β–lactamin
D. Có cấu trúc trinems
E. B và C đúng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

10. Tazobactam:

A. Kháng sinh monobactam

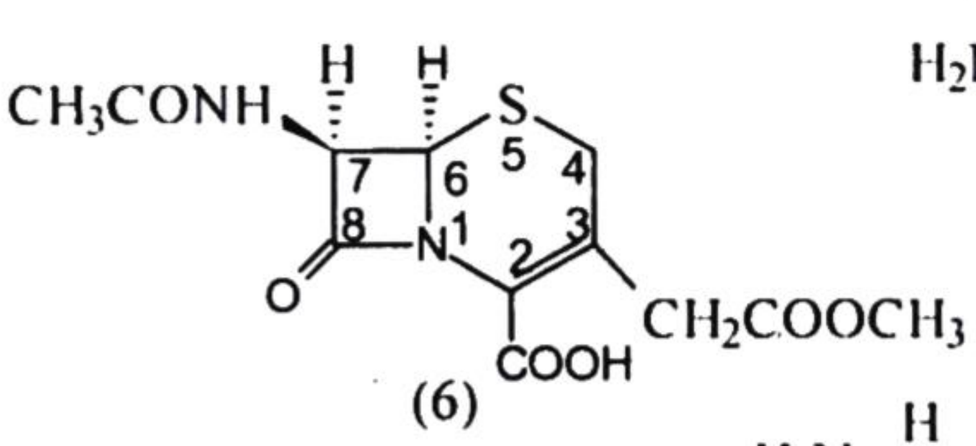
B. Kháng sinh có cấu trúc carbapenam

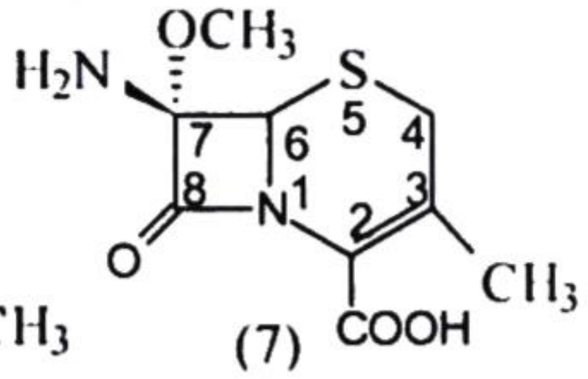
C. Hầu như không có hoạt tính kháng sinh

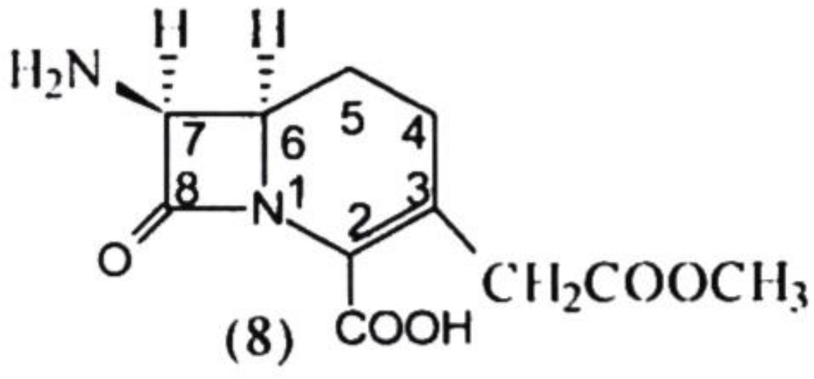
D. Kháng sinh họ betactamin.

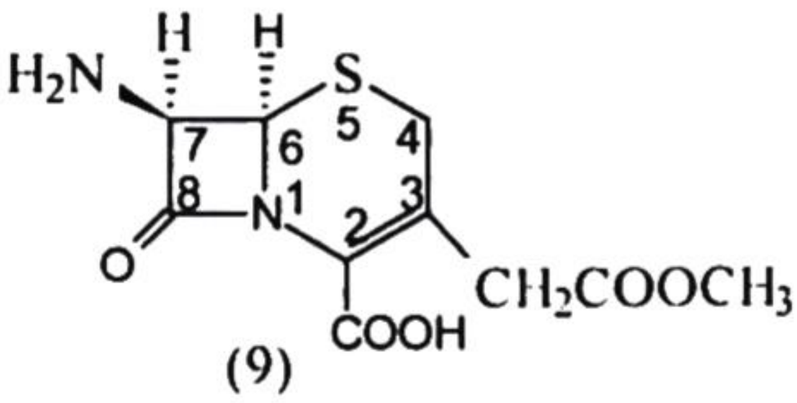
E. Chất ức chế penicillinase thuận nghịch.

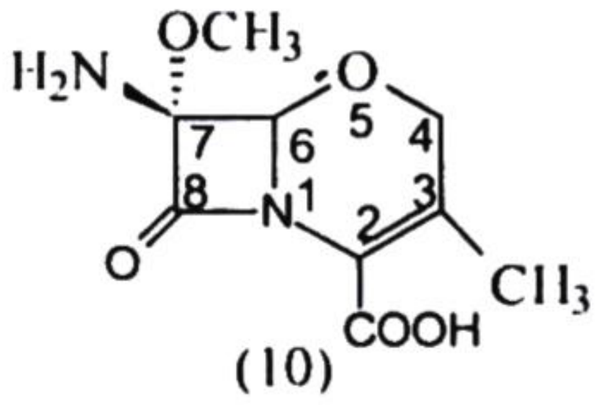
Cho các cấu trúc sau


(6)


(7)


(8)


(9)


(10)

11. Cấu trúc nào là cấu trúc của 7–ACA

A. (8) B. (10) C. (7) D. (6) E. (9)

12. Cấu trúc nào là dẫn xuất của oxacephem

A. (8) B. (10) C. (7) D. (6) E. (9)

13. Cấu trúc nào là dẫn xuất của cephamycin

A. (8) B. (10) C. (7) D. (6) E. (9)

14. Bactrim là phối hợp của:

A. Sulfamid + Trimetoprim

B. Sulfamid + Pyrimethamin

C. Amoxicillin + Acid clavuclanic

D. Ampicillin + Sulbactam

E. Ampicillin + Acid clavuclanic.

15. Augmentin là phối hợp của:

A. Sulfamid + Trimetoprim

B. Sulfamid + Pyrimethamin

C. Amoxicillin + Acid clavuclanic

D. Ampicillin + Sulbactam

E. Ampicillin + Acid clavuclanic.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

16. Hoạt tính kháng khuẩn của các kháng sinh họ β–lactam phụ thuộc vào:

A. Sự hiện diện của một chức có tính base trên N hoặc C_2.

B. Cấu dạng của hai hoặc nhiều carbon bất đối.

C. Sự nguyên vẹn của vòng β–lactamin.

D. Sự hiện diện của một chức có tính acid trên N hoặc C_2.

E. Cả B, C, D đúng

17. Trên phổ IR của penicillin, đỉnh đặc trưng của nhóm lactam nằm ở vùng:

A. 1760 và 1730 cm^{-1} B. 1600 cm^{-1}

C. 1600–1670 cm^{-1} D. 1500 và 1430 cm^{-1}

E. 1200 cm^{-1}

18. Phản ứng định tính chung cho vòng β–lactam là phản ứng:

A. Tạo màu với acid H_2SO_4

B. Tạo màu với dd formaldehyd trong H_2SO_4

C. Với hydroxylamin, sau đó với $CuSO_4$

D. Phản ứng với thuốc thử Fehling

E. Tạo phức với $FeCl_3$.

19. Trong kiểm tinh khiết ampicillin và amoxicillin, ngoài việc kiểm các tạp chất thông thường, người ta còn kiểm giới hạn.

A. Triethylamin B. Diethylamin

C. *N*,*N*–dimethylanilin D. Acid penicilloic

E. 6APA

20. Cephalosporin C.

A. Là kháng sinh thiên nhiên

B. Có chứa acid amino adipic trong cấu trúc

C. Là kháng sinh bán tổng hợp

D. Là dẫn chất của 6–APA

E. Cả A và B đúng

21. So với các penicillin, nhìn chung các cephalosporin:

A. Kém bền hơn trong môi trường acid

B. Kém bền hơn dưới tác động của β–lactamase

C. Bền hơn dưới tác động của β–lactamase

D. Bền hơn trong môi trường acid.

E. C và D đúng.

22. Các cephalosporin có chứa nhóm tetrazol trong cấu trúc, có thể gây:

A. Độc tính trên thận B. Tác dụng antabuse

C. Dễ chảy máu D. Độc tính trên tai

E. B và C đúng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

23. Tất cả các cephalosporin thế hệ thứ tư đều chứa trong cấu trúc:

A. Amoni bậc 4
B. Nhóm tetrazol
C. Nhóm 7–methoxy
D. Nitơ bậc 4
E. Nhóm 6–methoxy

24. Cephalosporin bán tổng hợp đầu tiên được đưa vào sử dụng là:

A. Cephacetrin
B. Cephapirin
C. Cephalothin
D. Cephalexin
E. Cefaclor

25. Cephalosporin thế hệ thứ ba có thể sử dụng đường uống:

A. Cefaclor
B. Cephalexin
C. Cefotiam hexetil
D. Ceftazidim
E. Ceftriaxon

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 8

KHÁNG SINH HỌ AMINOSID

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được cấu trúc căn bản của các kháng sinh* ***họ aminosid.***
2. *Trình bày được tính chất lý hoá của một số* ***kháng sinh họ aminosid.***
3. *Hướng dẫn sử dụng được các kháng sinh họ aminosid.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Aminosid (aminoglycosid) là những heterosid thiên nhiên cấu tạo bởi sự liên kết giữa một genin có cấu trúc aminocyclitol với nhiều đường (oses) mà ít nhất một ose là ose amin.

Kháng sinh được phát hiện đầu tiên thuộc họ này là streptomycin (1943) bởi nhà Vi sinh học Hoa Kỳ S.A Waksman (Nobel 1952). Việc tìm ra streptomycin có ý nghĩa quan trọng lúc bấy giờ vì streptomycin có hoạt tính trên vi khuẩn Gram âm không nhạy cảm với penicillin, mặt khác nó còn tác dụng lên trực khuẩn Koch (kháng sinh đầu tiên chống lại bệnh lao).

Tiếp theo là neomycin (1949), kanamycin (1957), gentamicin (1964); tobramycin, sisomicin và các aminosid bán tổng hợp được tìm thấy trong những năm 70.

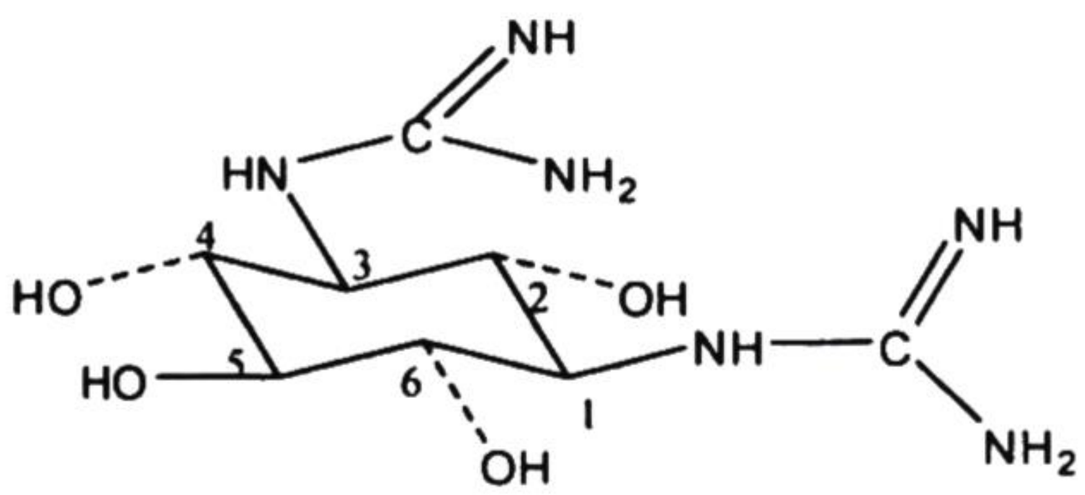
Tổng cộng hiện có khoảng hơn 50 aminosid được tìm thấy, nhưng chỉ khoảng 10–12 chất được sử dụng trong điều trị.

1.1. Cấu trúc

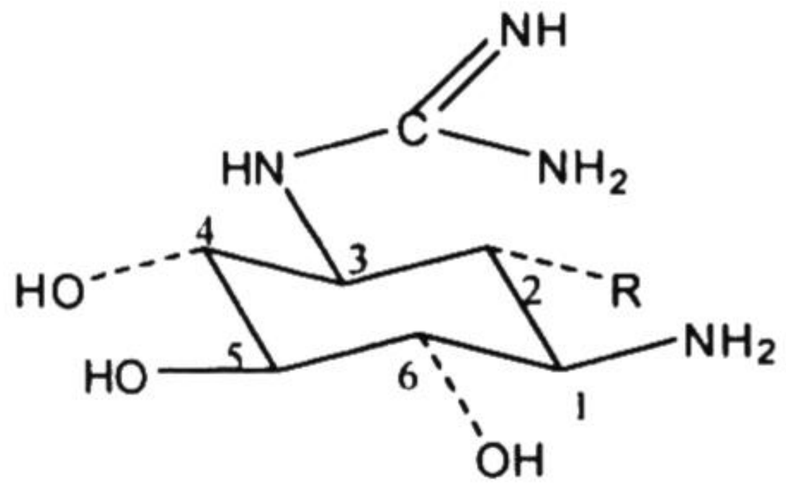
Genin: streptidin (streptomycin), streptamin (spectinomycin), fortamin (fortimicin), desoxy–2–streptamin (các aminosid khác).

Các ose: D– glucosamin–2, D–glucosamin–3, garosamin, purpurosamin, sisosamin, L–streptose, D– ribose...

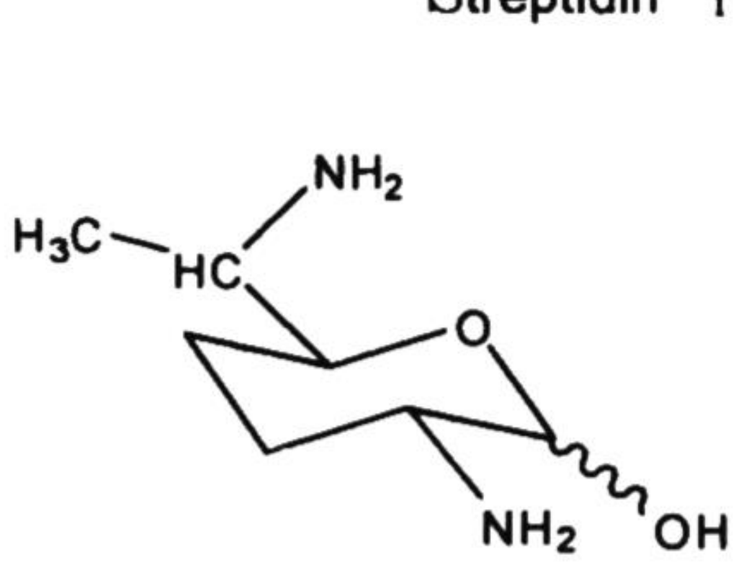
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



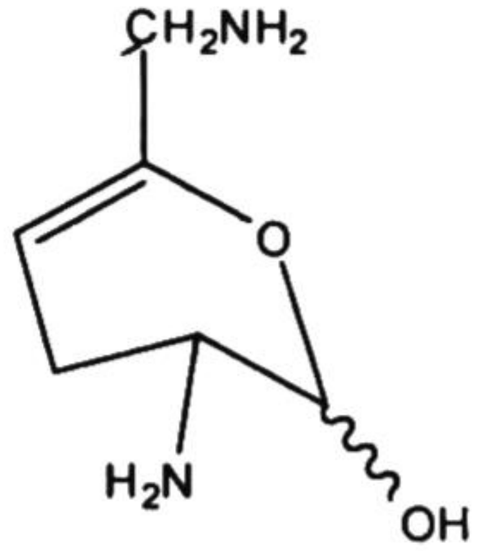
Streptidin



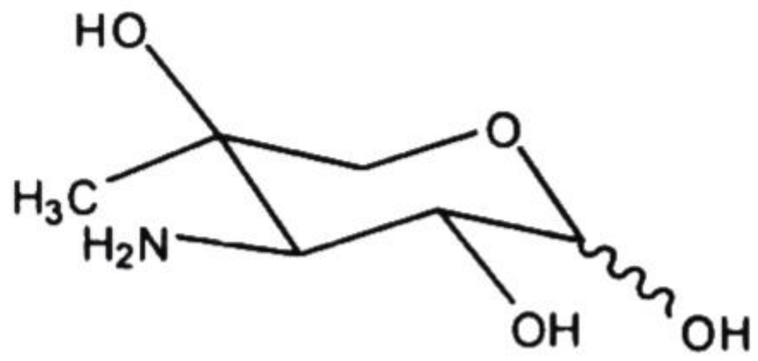
D–streptamin: R = OH
Desory–2–streptamin: R = H



Purpurosamin



Sisosamin



Garosamin

1.2. Điều chế

Phương pháp vi sinh vật

Tất cả những aminosid thiên nhiên có được bằng sự lên men từ những chủng chọn lọc của actinomyces nhất là streptomyces và micromonospora. Các aminosid đi từ streptomyces được đọc tên với tiếp vĩ ngữ Micine. Các aminosid đi từ micromonospora được đọc tên với tiếp vĩ ngữ Micine.

Thí dụ: Streptomycin có nguồn gốc từ *Streptomyces griseus*

Gentamicin có nguồn gốc từ *Micromonospora purpurea*

Sisomicin có nguồn gốc từ *Micromonospora inyoensis*.

Phương pháp bán tổng hợp

Aminosid bán tổng hợp ra đời nhằm giảm độc tính của aminosid thiên nhiên cũng như tìm những aminosid có khả năng kháng lại các enzym bất hoạt aminosid. Một số dẫn chất bán tổng hợp đã được đưa vào sử dụng với lợi điểm làm giảm sự đề kháng của vi khuẩn.

Nguyên liệu bán tổng hợp là các aminosid thiên nhiên như kanamycin (bán tổng hợp amikacin), sisomicin (bán tổng hợp netilmicin).

Khuynh hướng bán tổng hợp bao gồm:

– Giảm bớt nhóm OH trong phân tử aminosid (dibekacin = desoxy 4' tobramycin = didesoxy 3'4' kanamycin B).

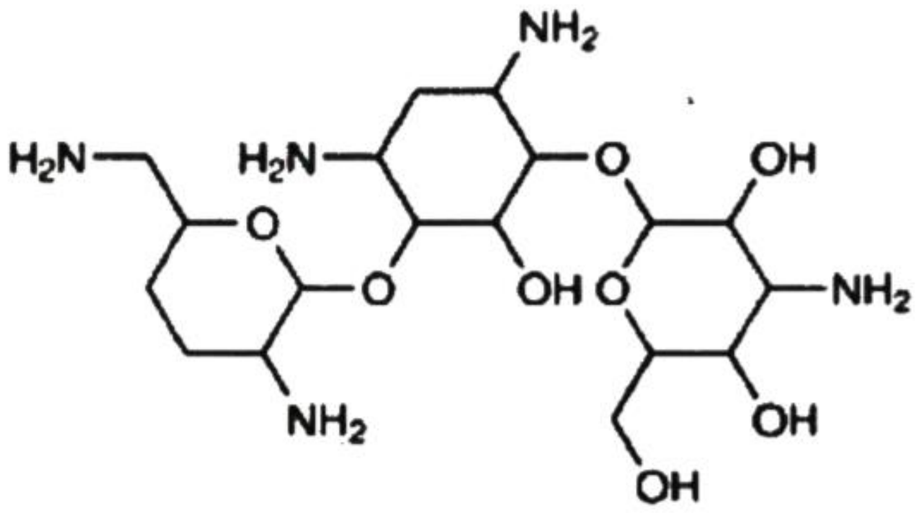
– Acyl hoá nhóm NH_2 ở vị trí 1 trên desoxy–2–streptamin:

• acyl hoá kanamycin A bởi acid 2–hydroxy–4–aminobutyric thu được amikacin.

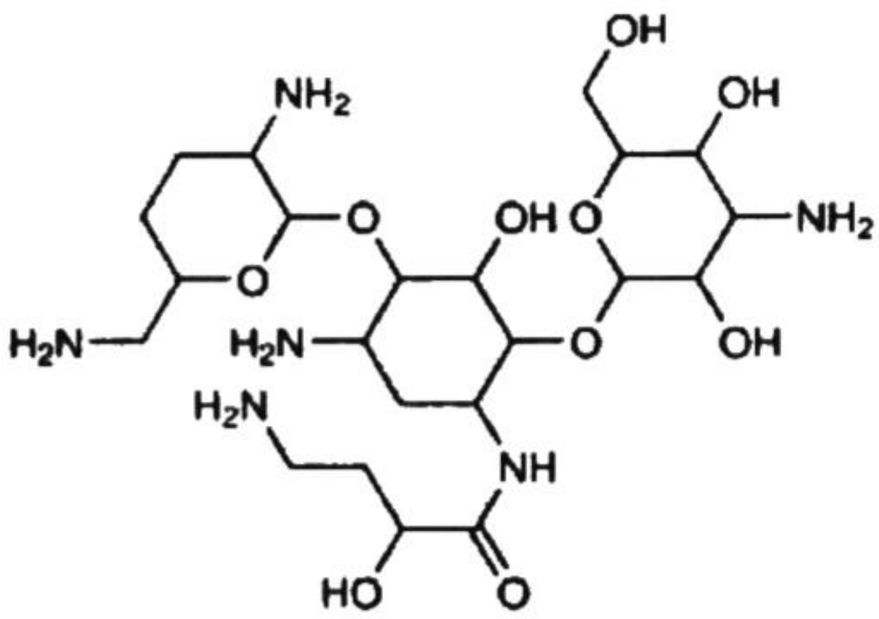
• acyl hoá dibekacin bởi acid 2–hydroxy–4–aminobutyric thu được arbekacin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

• ethyl hoá sisomicin thu được netilmicin.



Dibekacin



Arbekacin

1.3. Phân loại

Bảng 8.1. Phân loại các aminosid

	Diamino 1,3–cyclitol				Diamino–1,4–cyclitol
Genin	*Streptamin*	*Streptidin*	*Desoxy 2 (thế ở 4, 5)*	*streptamin (thế ở 4,6)*	*Fortamin*
Aminosid thiên nhiên	Spectinomycin	Streptomycin	Neomycin Paramomycin Lividomycin Ribostamycin (*)	Kanamycin Gentamicin Tobramycin Sisomicin	Fortamicin
Aminosid bán tổng hợp		Dihydro – streptomycin		Amikacin Dibekacin Netilmicin Arbekacin	

(*): rất độc, không dùng tiêm, nhưng có thể uống khi cần có tác động tại chỗ.

1.4. Tính chất lý hóa

– Trong cấu trúc của các aminosid có nhóm NH_2 và OH nên phân tử rất phân cực, do đó khó hấp thu bằng đường uống, khó thấm vào dịch não tủy; bài tiết nhanh qua thận bình thường.

– Sự hiện diện của những nhóm amin và guanidin làm cho các phân tử aminosid có tính base (pka ≈ 7,5–8) và chúng thường được sử dụng ở dạng muối.

– Dạng base: độ tan thay đổi trong nước và các dung môi hữu cơ.

– Dạng muối: thường là muối sulphat, háo ẩm, rất tan trong nước, không tan trong alcol và các dung môi hữu cơ.

– Dung dịch ở pH trung tính bền với nhiệt, thủy giải chậm trong môi trường acid.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.5. Kiểm nghiệm

Định tính

– Aminosid cho phản ứng dương tính với ninhydrin (do nhóm amin) và với dihydroxy 2,7 naphtalen/ môi trường H_2SO_4 (do các ose).

Có thể định tính bằng sắc ký lớp mỏng so sánh với chất đối chiếu.

Định lượng

Các kháng sinh họ aminosid được định lượng chủ yếu bằng phương pháp sinh học.

1.6. Cơ chế tác động

Các aminosid tác động bằng cách ức chế sinh tổng hợp protein của vi khuẩn (trường hợp của aminosid là cơ chế diệt khuẩn). Aminosid gắn vào tiểu thể 30S gây việc đọc nhầm tín hiệu dẫn đến sản xuất protein lạ khiến cho vi khuẩn không thể sử dụng được. Quá trình vận chuyển thuốc qua màng đến mục tiêu tác động phụ thuộc vào oxy nên aminosid không tác động trên vi khuẩn yếm khí.

1.7. Liên quan cấu trúc – hoạt tính

– Chức amin cần thiết cho sự tương tác với thụ thể ở tiểu đơn vị 30S ribosom của vi khuẩn.

– Các nhóm OH có vai trò trong phổ kháng khuẩn do điều chỉnh sự hấp thu kháng sinh.

1.8. Phổ kháng khuẩn

Phổ kháng khuẩn của kháng sinh aminosid rộng, tập trung chủ yếu là Gram âm, ái khí nhất là Enterobacterie và trực khuẩn Gram dương (Corynebacterium, Listeria).

Tác động thất thường trên cầu khuẩn, nhưng nói chung tốt trên *Staphylococcus aureus* kể cả chủng tiết ra penicillinase, trên *Neisseria miningitidis* và Gonorrhoea.
Tác động trung bình trên liên cầu nhóm D.
Không tác dụng trên *Haemophilus influenzae*, còn những chủng yếm khí thì không nhạy cảm với các aminosid.

Các aminosid chứa trong cấu trúc genin desoxystreptamin có phổ tương tự, khác nhau chủ yếu là do sự đề kháng:

Streptomycin đặc biệt hoạt tính trên mycobacterie (trực khuẩn Koch và Hansen). Kanamycin và amikacin cũng có tác động này nhưng mức độ kém.

Dibekacin có phổ kháng khuẩn tương tự nhưng ít bị đề kháng và ít độc tính ở tai hơn gentamicin.

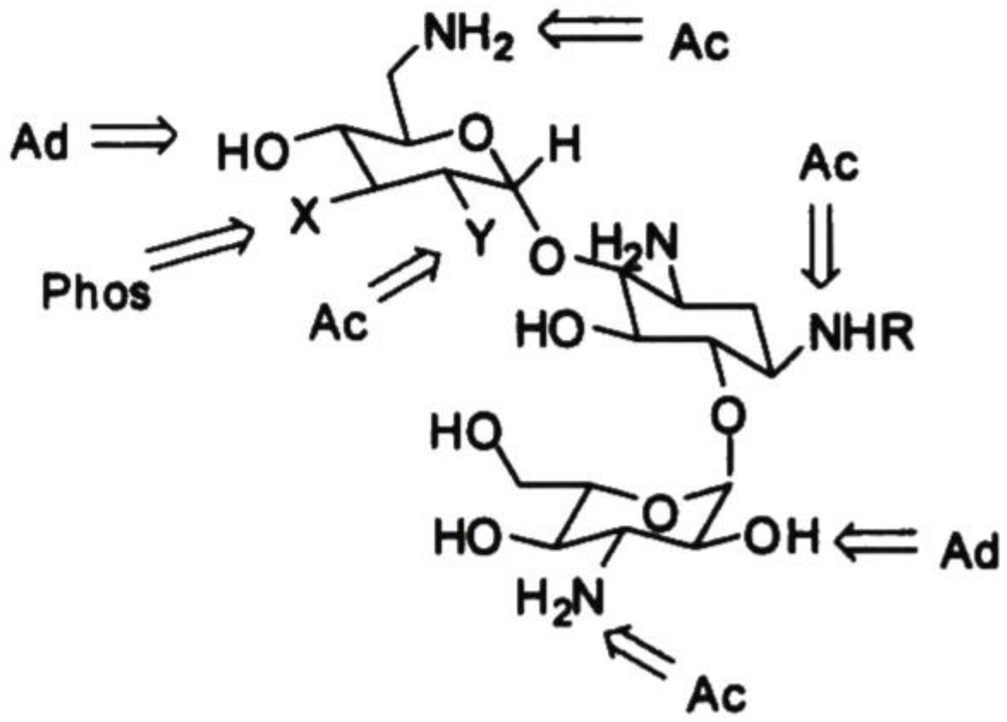
Paramomycin thể hiện hoạt tính trên protozoa bao gồm Leishmania spp., Entamoeba histolytica, và Cryptosporidium spp, điều này cũng tìm thấy ở các gentamicin A, B, B_1, X. Người ta cũng ghi nhận tác động tẩy giun sán (cestodes) của paramomycin, genta A, kanamycin, neomycin.

Các aminosid có sự đồng vận với các kháng sinh khác (β–lactam, polypeptid, quinolon, vancomycin, fosfomycin).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.9. Sự đề kháng

Vi khuẩn thường đề kháng với nhóm kháng sinh này bằng cách tiết ra những enzym làm giới hạn sự cố định kháng sinh trên các thụ thể của ribosom. Các enzym do vi khuẩn tiết ra gồm acetyl transferase (acetyl hoá chức amin), adenylyl tranferase và phosphotransferase (acyl hoá nhóm OH). Ngoài ra, sự đề kháng còn do sự giảm tính thấm của màng tế bào vi khuẩn.



Tobramycin (X=H, Y=NH_2, R=H)

Kanamycin A (X=OH, Y=OH, R=H)

Amikacin (X=Y=OH, R=$COCHOHCH_2CH_2NH_2$)

(Ad: adenylation; Ac: acetylation; Phos: phosphorylation)

1.10. Độc tính

Độc tính trên tai: các aminosid tác động trên cặp thứ 8 của thần kinh sọ, lúc đầu tác động lên tiền đình gây chóng mặt, ù tai... Khi có những triệu chứng này, nếu ngừng thuốc thính giác có thể phục hồi, nếu không thuốc sẽ tác động lên bộ phận ốc tai và gây điếc vĩnh viễn. Do đó một số nhà lâm sàng khuyên nếu không có kháng sinh đồ, chỉ nên điều trị trong 5 ngày. Độc tính trên tai thay đổi tùy từng loại aminosid:

– Aminosid hướng tiền đình: streptomycin

– Aminosid hướng ốc tai: amikacin

– Aminosid hướng cả tiền đình lẫn ốc tai: gentamicin, tobramycin, dibekacin

– Netilmicin tương đối ít độc với tai.

Độc tính trên thận: các aminosid có thể gây hoại tử ống uốn gần và làm giảm sự lọc ở tiểu cầu thận. Sự tổn thương có thể thuyên giảm khi dừng điều trị, nhưng vẫn tiến triển theo hướng suy thận nhất là khi dùng thời gian dài.

1.11. Công dụng

Bảng 8.2. Công dụng của các kháng sinh nhóm aminosid

Chỉ định điều trị	Kháng sinh	Đường sử dụng
Nhiễm trùng hệ thống hay cục bộ ,	Gentamicin, Tobramycin, Sisomicin, Dibekacin, Netilmicin, Amikacin	Tiêm bắp
Nhiễm trùng tiêu hoá và sử dụng tại chỗ	Neomycin	Uống, dùng ngoài
	Framycetin	Dùng ngoài
	Paramomycin, Dihydrostreptomycin	Uống
Lao, dịch hạch	Streptomycin	Tiêm bắp
Bệnh do lậu cầu	Spectinomycin	Tiêm bắp

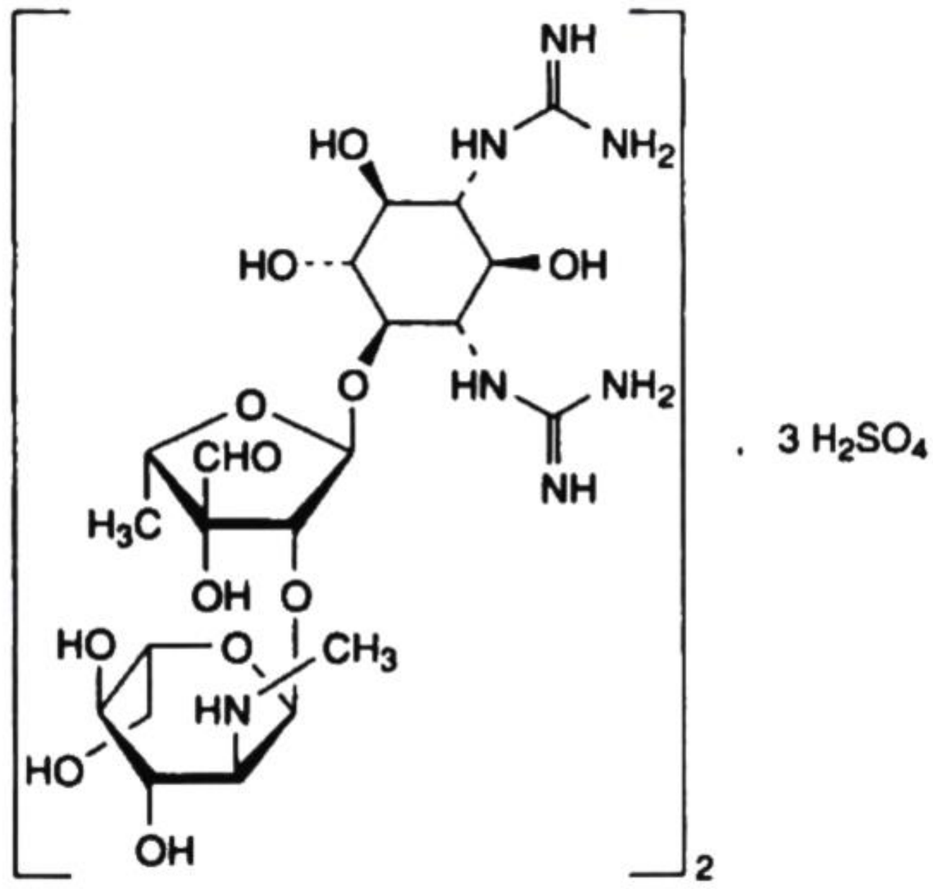
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định điều trị thông thường nhất là điều trị những nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm. Aminosid thường được sử dụng phối hợp với β–lactam, vancomycin, fosfomycin và quinolon. Những phối hợp này cho hiệu ứng đồng vận với một hoạt phổ rộng.

2. MỘT SỐ AMINOSID THÔNG DỤNG

2.1. Aminosid có genin streptidin

STREPTOMYCIN SULPHAT



$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})$ P.t.l: 1457

Tên khoa học: di[*o*–2–deoxy–2–methylamino–α–l–glucopyranosyl–(1→2)–*o*–5–deoxy–3–*c*–formyl–a–l–lyxofuranosyl–(1→4)–*n,n*–diamidino–d–streptamine]trisulphat.

Điều chế

Sản xuất chủ yếu từ *Streptomyces griseus* (lên men có thông gió và khuấy trộn).

Tính chất vật lý

– Bột trắng, háo ẩm, không mùi, bền với ánh sáng và không khí.

– Dễ tan trong nước, tan nhẹ trong alcol, không tan trong cloroform.

Tính chất hoá học

Phản ứng do nhóm streptidin

– Với acid picric cho dẫn chất picrat có điểm chảy xác định.

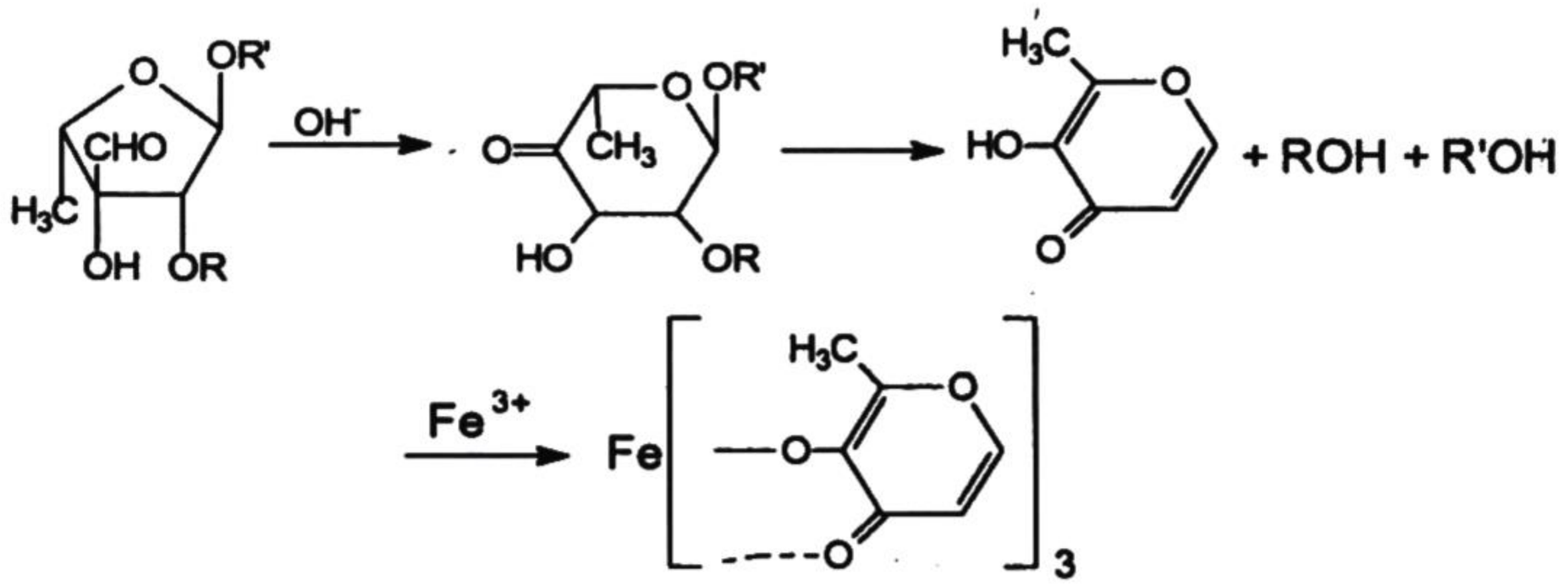
– Sự hiện diện của hai nhóm guanidin khiến phân tử có tính base mạnh, khi đun với NaOH sẽ phân hủy, phóng thích NH_3, làm đổi màu giấy quỳ.

– Phản ứng Sakaguchi: tạo màu đỏ với NaOCl và α naphtol

Phản ứng do nhóm streptose

Dưới tác dụng của kiềm, streptose chuyển thành maltol, chất này tạo phức màu tím bền với Fe^{3+}, ứng dụng để định tính và định lượng streptomycin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Phản ứng của nhóm aldehyd

Phản ứng với thuốc thử Fehling, thuốc thử Tollens (phản ứng phân biệt giữa streptomycin và dihydrostreptomycin).

Kiểm nghiệm

Định tính

– Sắc ký lớp mỏng: phát hiện bằng dihydroxy naphtalen / H_2SO_4.

– Phản ứng Sakaguchi.

– Phản ứng với $FeCl_3$ sau khi tạo maltol.

– Phản ứng của ion sulphat.

Định lượng

Phương pháp vi sinh vật.

Phương pháp đo quang.

Hoạt lực không dưới 720 UI/mg tính toán trên chế phẩm khô (Dược điển Anh).

Công dụng và cách dùng

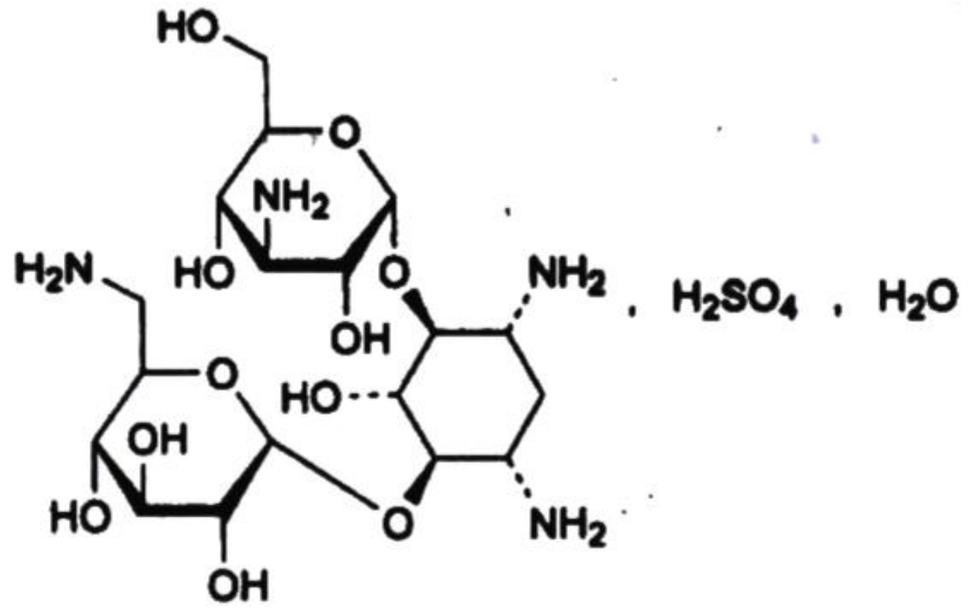
Tác dụng trên trực khuẩn Koch và một số vi khuẩn Gram âm (*E. coli,* Klebsiella, Proteus, Shigella). Độc tính trên thận yếu nhưng phải chú ý đến độc tính tai.

Streptomycin được dùng để trị lao và là kháng sinh chọn lựa chống lại bệnh dịch hạch và bệnh tularemia.

Liều dùng ở người lớn có chức năng thận bình thường: tiêm bắp 0,5 – 1,5 g/24h.

2.2. Aminosid có genin desoxy–2–streptamin thay thế ở vị trí 4,6

KANAMYCIN SULPHAT



$C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, H_2SO_4, H_2O P.t.l: 601

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: *o*–3–amino–3–deoxy–α–d–glucopyranosyl–(1→6)–o–[6–amino–6–deoxya–d–glucopyranosyl–(1→4)]–2–deoxy–d–streptamin sulphat (kanamycin a).

Điều chế

Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces kanamyceticus* có thể ly trích được ba loại kanamycin: kanamycin A, kanamycin B và kanamycin C. Sử dụng trong điều trị là kanamycin A.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan trong khoảng 8 phần nước, không tan trong aceton, alcol và ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Sắc ký lớp mỏng: phát hiện bằng dihydroxy naphtalen / H_2SO_4.

– Phản ứng tạo tủa kết tinh với acid picric có điểm chảy khoảng 235°C.

– Phản ứng với ninhydrin cho màu tím.

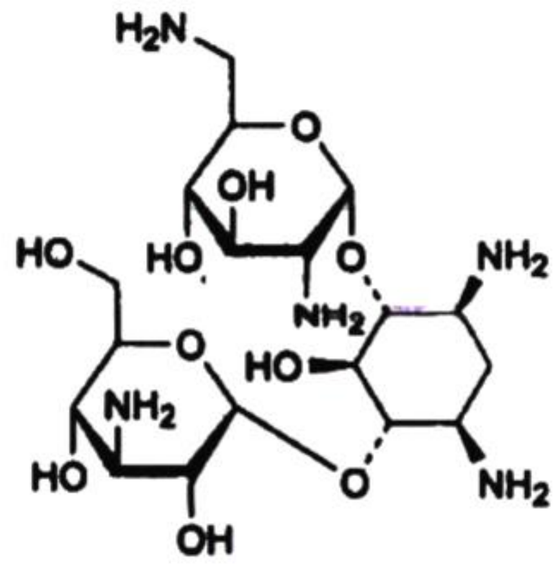
– Phản ứng của ion sulphat.

Kiểm tinh khiết

– pH = 6,5–8,5 (dung dịch 1% trong nước không chứa CO_2).

– Độ quay cực riêng: +112 đến +123 (dung dịch 1% trong nước).

– Xác định giới hạn kanamycin B bằng sắc ký lớp mỏng.



Kanamycin B

Định lượng

Phương pháp vi sinh vật. Hoạt lực không dưới 750 UI/mg tính trên chế phẩm sấy khô (Dược điển Anh).

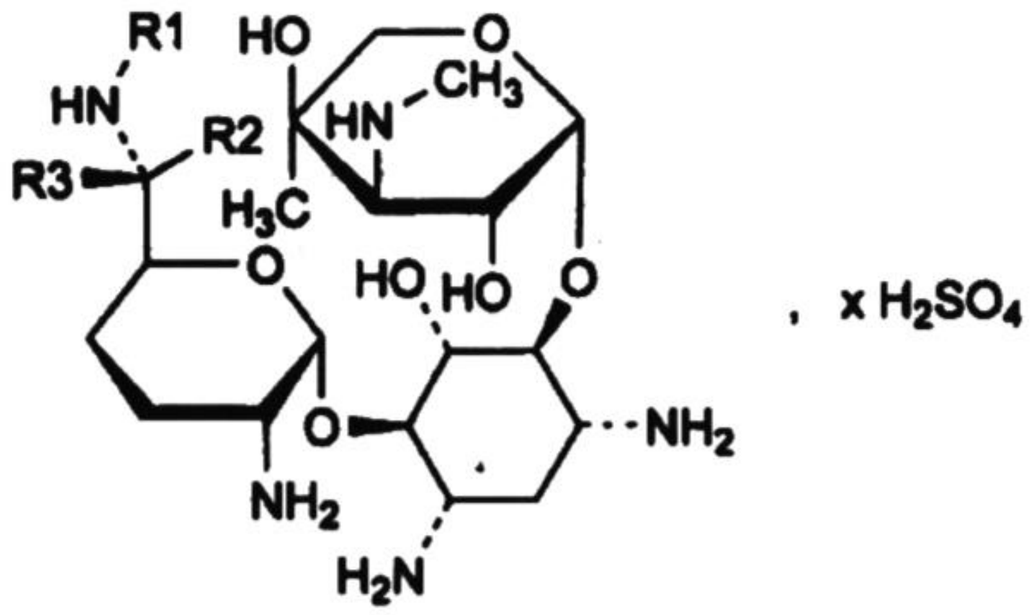
Tác dụng và công dụng

Hoạt tính yếu hơn gentamicin và tobramycin. Đặc biệt không tác động trên Pseudomonas. Tuy nhiên, độc tính của kanamycin thấp hơn các aminosid khác. Ngày nay ít được sử dụng vì vi khuẩn đề kháng nhiều; dẫn chất bán tổng hợp của kanamycin là amikacin được ưa chuộng hơn.

Liều dùng ở người lớn với chức năng thận bình thường: tiêm bắp 15mg/kg/ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

GENTAMICIN SULPHAT



, x H_2SO_4

GENTAMICIN	CTPT	R1	R2	R3
C1	$C_{21}H_{43}N_5O_7$	CH_3	CH_3	H
C1a	$C_{19}H_{39}N_5O_7$	H	H	H
C2	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	H	CH_3	H
C2a	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	H	H	CH_3
C2b	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	CH_3	H	H

Điều chế

Gentamicin sulphat là hỗn hợp muối sulphat của các chất kháng khuẩn ly trích từ môi trường nuôi cấy *Micromonospora purpurea*. Thành phần chính bao gồm gentamicin C1, C1a, C2, C2a, C2b.

Tính chất

Bột trắng, dễ tan trong nước, không tan trong alcol và ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Dung dịch gentamicin sulphat không cho cực đại hấp thu giữa 240 nm và 330 nm.

– Sắc ký lớp mỏng, phát hiện bằng dung dịch ninhydrin.

– Phản ứng của ion sulphat.

Kiểm tinh khiết

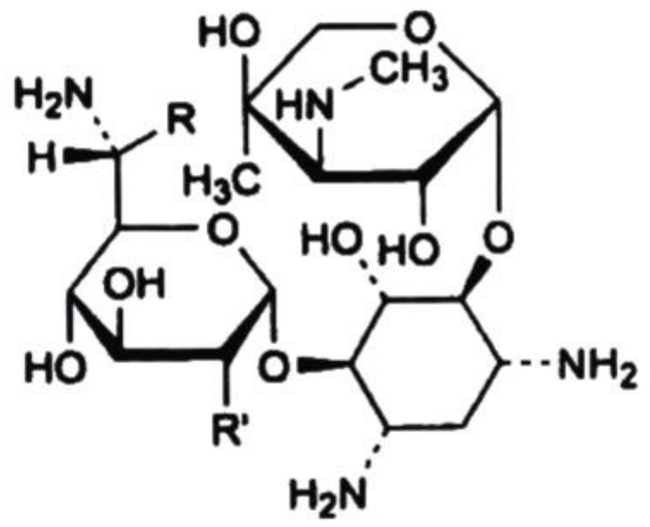
– Xác định thành phần bằng sắc ký lỏng.

– Độ quay cực riêng: +107 đến +121 (dung dịch 10% trong nước).

– pH = 3,5–5,5 (dung dịch 4% trong nước không chứa CO_2).

Giới hạn các tạp chất đặc biệt: sisomicin, garamin, gentamicin B1, 2–desoxystreptamin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



R = H; R' = NH_2: gentamicin B1

Định lượng

Phương pháp vi sinh vật.

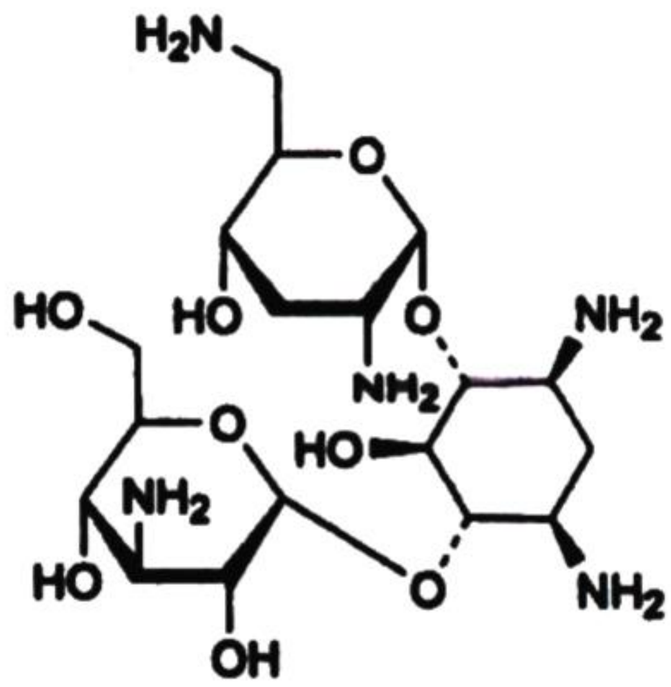
Tác dụng và công dụng

Pseudomonas và Serratia nhạy cảm đặc biệt với gentamicin. Khi sử dụng phải chú ý theo dõi hàm lượng kháng sinh này trong huyết tương. Hàm lượng gentamicin tối ưu trong huyết tương phải dưới 10 μg/ml.

Ngoài dạng tiêm, gentamicin còn dùng ở dạng thuốc nhỏ mắt. Gần đây, gentamicin còn hiện diện trong một loại xi măng polymethacrylat methyl dùng trong lĩnh vực phẫu thuật chỉnh hình.

Liều thường dùng ở người lớn với chức năng thận bình thường: 3 mg/kg/ngày.

TOBRAMYCIN



$C_{18}H_{37}N_5O_9$ P.t.l: 467,5

Tên khoa học: o–3–amino–3–deoxy–α–d–glucopyranosyl–(1→6)–o–[2, 6–diamino–2,3,6–trideoxy–a–d–ribo–hexopyranosyl–(1→4)]–2–deoxy–d–streptamin.

Điều chế

Tobramycin có được bằng cách ly trích từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces tenebrarius* hoặc bằng cách bán tổng hợp từ kanamycin B (dseoxy–3'–kanamycin B).

Tính chất

Bột trắng, dễ tan trong nước, rất ít tan trong alcol, không tan trong ether.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ NMR (so với chất chuẩn đối chiếu).

– Sắc ký lớp mỏng, phát hiện bằng hỗn hợp 1,3 hydroxynaphtalen –H_2SO_4.

– Phản ứng với ninhydrin cho màu xanh tím.

Kiểm tinh khiết

– Độ quay cực riêng: +138 đến +148 (dung dịch 4% trong nước).

– pH = 9–11 (dung dịch 10% trong nước không chứa CO_2).

– Tạp chất liên quan: kanamycin B, nebramin, neamin (xác định bằng sắc ký lỏng).

Định lượng

Phương pháp vi sinh vật.

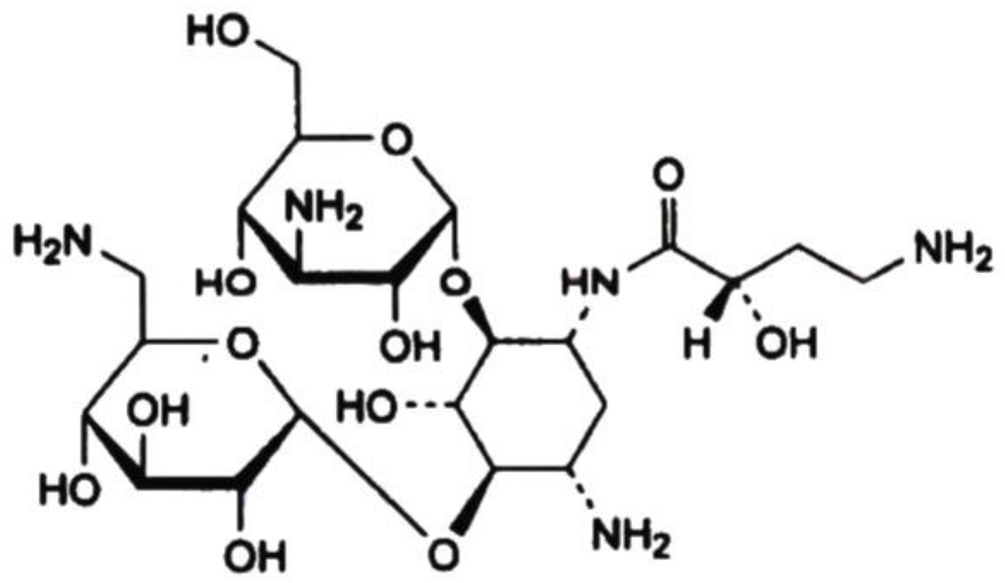
Tác dụng và công dụng

Hoạt tính gần giống gentamicin. Tobramycin được chỉ định giới hạn trên các bệnh do trực khuẩn Gram âm như *Pseudomonas aeruginosae*, Proteus, *E. coli*, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Salmonella, Shigella, Acinetobacter.

Liều dùng ở người lớn với chức năng thận bình thường: tiêm bắp thịt hoặc tĩnh mạch 3 mg/kg/ngày.

Ngoài ra tobramycin còn được dùng dưới dạng thuốc nhỏ mắt.

AMIKACIN



$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ P.t.l: 585,6

Tên khoa học: 6–o–(3–amino–3–deoxy–α–d–glucopyranosyl)–4–o(6–amino–6–deoxy –a–d–glucopyranosyl)–n1–[(2s)–4–amino–2–hydroxybutanoyl]–2–deoxy–d–streptamin.

Điều chế

Bán tổng hợp từ kanamycin A, trong đó nhóm amin vị trí 1 trên nhân desoxy-streptamin bị acyl hoá bởi acid 2– hydroxy–4–amino butyric.

Tính chất

Bột trắng, tan tương đối trong nước, tan nhẹ trong metanol, không tan trong aceton và alcol.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR (so với chất chuẩn đối chiếu).

– Sắc ký lớp mỏng (phát hiện bằng dung dịch ninhydrin).

Kiểm tinh khiết

– pH = 9,5–11,5 (dung dịch 10% trong nước không chứa CO_2).

– Độ quay cực riêng: +97 đến +105 (dung dịch 2% trong nước).

– Tạp chất liên quan trong đó có kanamycin (xác định bằng sắc ký lỏng).

Định lượng

– Phương pháp sắc ký lỏng

Liên hệ cấu trúc – hoạt tính

Sự acyl hoá gây cản trở về mặt không gian, kết quả là hoạt tính của amikacin tốt hơn kanamycin, nhất là trên những chủng ít hoặc không nhạy cảm với kanamycin. Tuy vậy, người ta cũng đã nhận thấy có những chủng đề kháng do tiết được những enzym tác động lên vị trí 4' và 6' của amikacin.

Sự acyl hoá nhóm amin còn làm tăng tính ưa lipid của phân tử, điều này có lẽ làm cho kháng sinh thấm dễ dàng qua màng tế bào vi khuẩn, mở rộng hoạt phổ.

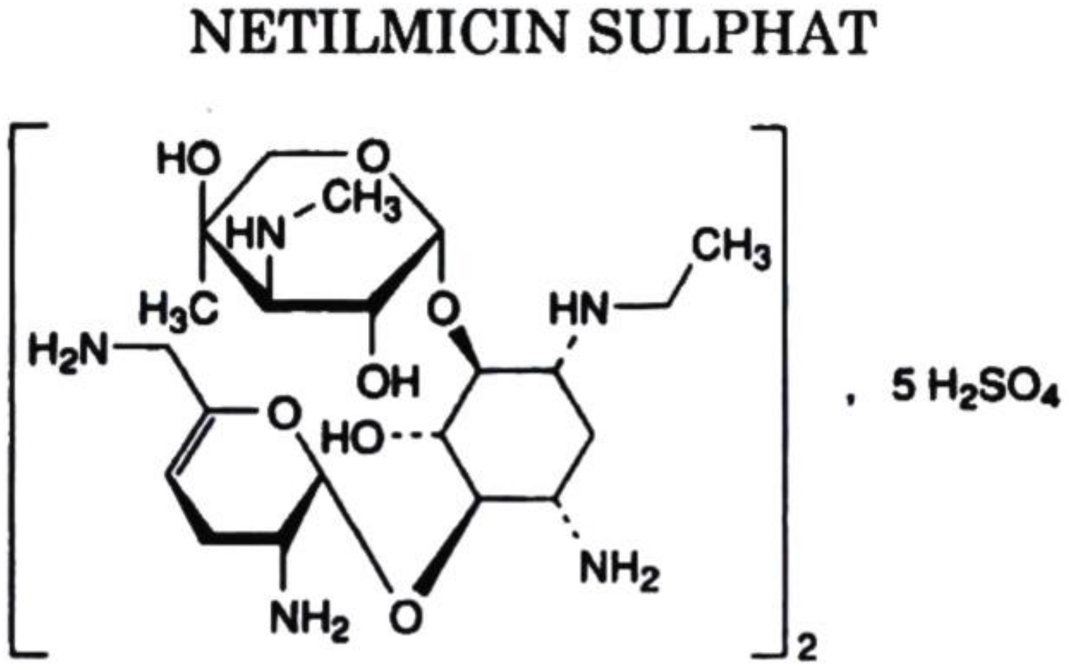
Tác dụng và công dụng

Phổ kháng khuẩn của amikacin giống như phổ kháng khuẩn của kanamycin và gentamicin, nhưng có hoạt tính cao trên những chủng đề kháng. Trong một nghiên cứu, người ta thấy hơn 80% các chủng vi khuẩn đề kháng với một hay nhiều aminosid thì nhạy cảm với amikacin in vitro.

Amikacin có tác dụng tốt trên mycobacterie, đặc biệt đối với trực khuẩn lao, cũng như trên Franciscella tularensis và Yersinia pestis. Kháng sinh này có thể thay thế streptomycin trong điều trị lao, tularemia và dịch hạch.

Ở người có chức năng thận bình thường, liều tiêm bắp và tiêm dưới da là 15 mg/kg/ngày.

NETILMICIN SULPHAT



$C_{42}H_{82}N_{10}O_{14,5}H_2SO_4$ P.t.l: 1442

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: 4–*o*–(2,6–diamino–2,3,4,6–tetradeoxy–a–d–*glycero*–hex–4–enopyranosyl)–1–*n*–ethyl–6– *o*–[4–c–methyl –3–(methylamino)–3–deoxy–b–l–*arabino*–pyranosyl]–2–dẹoxy–d–streptamin sulphat.

Điều chế

Ethyl hoá nhóm amino ở vị trí 1 của vòng 2–desoxy streptamin của sisomicin.

Tính chất

Bột trắng hoặc trắng hơi vàng, rất háo ẩm; dễ tan trong nước, không tan trong aceton và alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Sắc ký lớp mỏng (phát hiện bằng ninhydrin).

– Phản ứng của ion sulphat.

Kiểm tinh khiết

– pH = 3,5–5,5 (dung dịch 4% trong nước).

– Độ quay cực riêng: +88 đến +96 (dung dịch 10% trong nước).

– Tạp chất liên quan trong đó có sisomicin (xác định bằng sắc ký lỏng).

Định lượng

Phương pháp vi sinh vật.

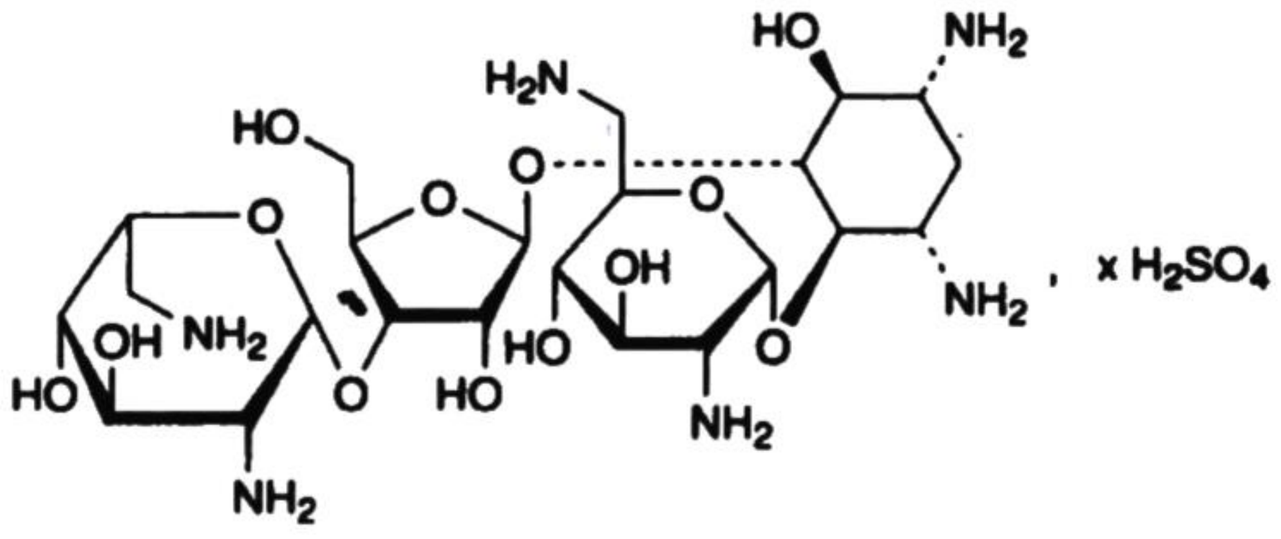
Tác dụng và công dụng

Vai trò của nhóm ethyl ở vị trí 1 của netilmicin tương đồng với vai trò của nhóm aminohydroxybutyric ở amikacin.

Phổ kháng khuẩn tương tự với phổ của amikacin (có vài khác biệt về mức độ đề kháng với vài chủng vi khuẩn), nhưng độc tính yếu hơn amikacin nhất là độc tính tai.

2.3. Aminosid có genin desoxy–2–streptamin thế ở vị trí 4,5

NEOMYCIN SULPHAT



$C_{23}H_{46}N_6O_{13}$,x H_2SO_4 P.t.l: 615 (base)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: 4–*o*–(2,6–diamino–2,6–dideoxy–α–d–glucopyranosyl)–5–*o*–[3–o (2,6–diamino–2,6–dideoxy–β–l–idopyranosyl)–β–d–ribofuranosyl]–2–deoxy–d–streptamin sulphat (neomycin b).

Điều chế

Neomycin sulphat là hỗn hợp những chất được trích từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces fradiae*; thành phần chính là neomycin B.

Tính chất

Bột trắng hoặc trắng hơi vàng, háo ẩm, dễ tan trong nước, rất ít tan trong alcol, không tan trong aceton.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Sắc ký lớp mỏng (phát hiện bằng ninhydrin).

– Phản ứng của ion sulphat.

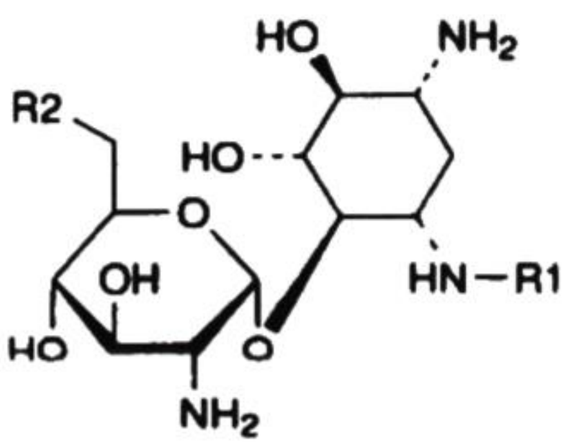
Thử tinh khiết

– pH = 5,0–7,5 (dung dịch 1% trong nước không chứa CO_2).

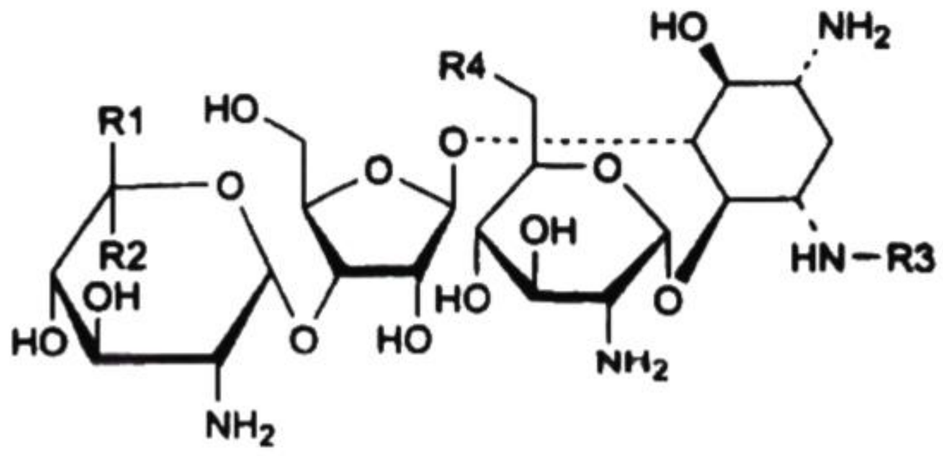
– Độ quay cực riêng: +53,5 đến +59 (dung dịch 10% trong nước).

– Giới hạn neamin (phương pháp sắc ký lớp mỏng).

– Giới hạn neomycin C (phương pháp sắc ký lớp mỏng).



$R_1 = H, R_2 = NH_2$
neamin



$R_1 = CH_2–NH_2, R_2 = R_3 = H, R_4 = NH_2$
neomycin C

Định lượng

Phương pháp vi sinh vật.

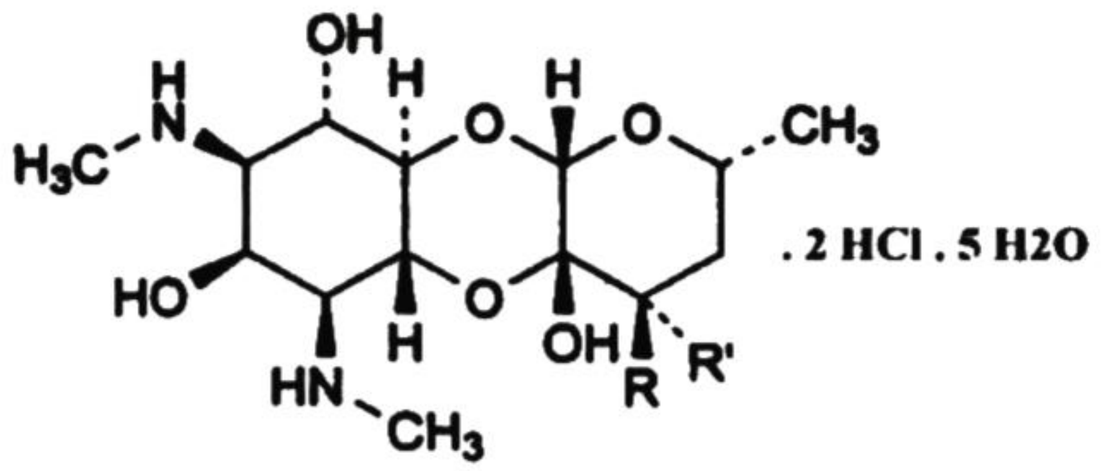
Tác dụng – công dụng

Hoạt phổ của neomycin gần giống streptomycin nhưng nhạy cảm hơn với salmonella. Kháng sinh này rất độc đối với thận, chỉ dùng ngoài nhưng có thể uống khi cần có tác động tại chỗ (do hấp thu kém). Thí dụ dùng neomycin uống để chuẩn bị cho phẫu thuật đường ruột hoặc dùng dưới dạng nhỏ mắt, nhỏ tai, dung dịch súc miệng. Thường hay phối hợp với các kháng viêm steroid như dexamethason, hydrocortison acetat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.4. Aminosid có genin streptamin

SPECTINOMYCIN HYDROCLORID



. 2 HCl . 5 H2O

$C_{14}H_{24}N_2O_7$, 2HCl, $5H_2O$ P.t.l: 495,4

Tên khoa học: (2*r*,4*ar*,5a*r*,6*s*,7*s*,8*r*,9*s*,9*ar*,10*as*)–perhydro–4*a*,7,9–trihydroxy–2–methyl–6,8 bis (methyl amino) pyrano [2,3–*b*][1, 4]benzodioxin–4–on dihydroclorid.

Trong thành phần được phép chứa tối đa 9% (4*R*)–dihydrospectinomycin dihydroclorid (tính theo chế phẩm khan).

Điều chế

Spectinomycin được ly trích từ môi trường nuôi cấy Streptomyces spectabilis.

Đây là một aminosid có cấu trúc đơn giản (kết hợp một đơn vị *N*, *N*–dimethyl streptamin với một đơn vị dẫn chất ose bởi một liên kết hemicetal và một cầu ether).

Tính chất

Bột trắng, hơi háo ẩm, dễ tan trong nước, tan nhẹ trong alcol, không tan trong ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR.

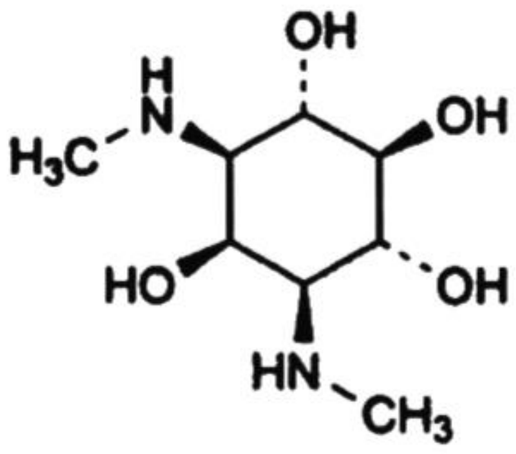
– Phản ứng của ion Cl^-.

Kiểm tinh khiết

– pH = 3,8–5,6 (dung dịch 10% trong nước).

– Độ quay cực riêng: +15 đến +21 (dung dịch 10% trong nước).

– Tạp chất liên quan trong đó có tạp actinamin (xác định bằng sắc ký lỏng).



Actinamin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

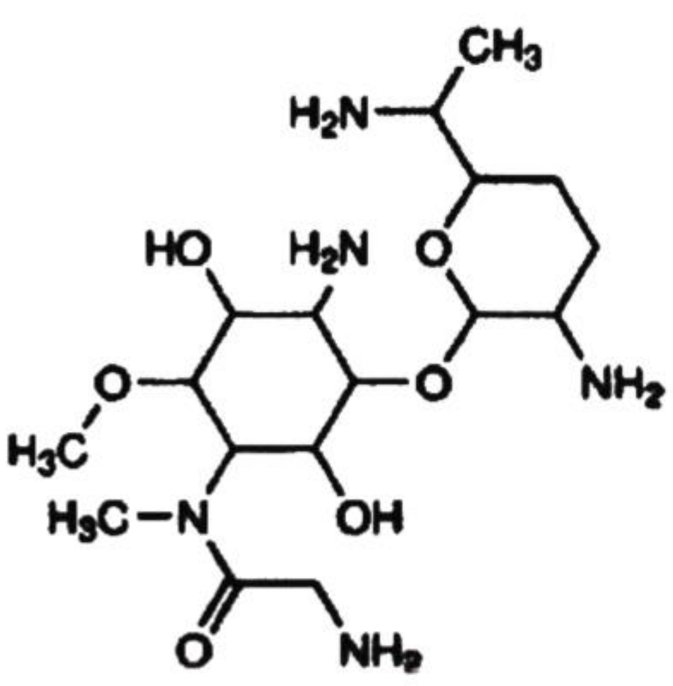
Tác dụng – công dụng

Spectinomycin có hoạt tính tốt trên Gonococi, dùng để trị bệnh lậu. Liều duy nhất tiêm bắp là 2 g.

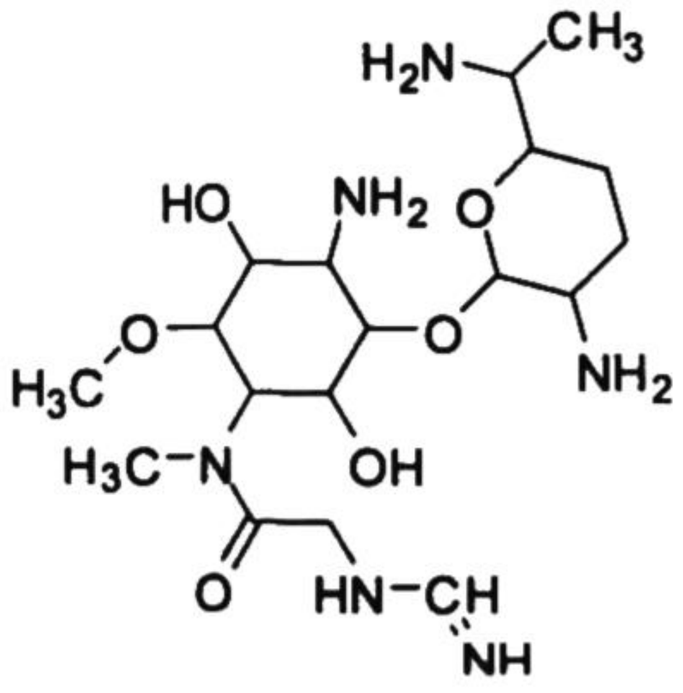
3. AMINOSID CÓ GENIN FORTAMIN

Fortamin là một diamino–1,4–cyclitol, có được từ *Micromonospora olivoasterospora*. Trong các fortimicin, genin này liên kết với một ose diamino không chứa nhóm OH. Trong số này phải kể đến fortimicin A (astromicin), đây là kháng sinh có phổ tương đồng với phổ của amikacin và có hoạt tính trên Pseudomonas.

Nhiều dẫn chất được điều chế vẫn còn đang nghiên cứu, trong đó có dactimicin, chất này ít độc tính và công hiệu trên những vi khuẩn đề kháng. Dactimicin có cấu trúc khác với fortimicin A do sự hiện diện của nhóm thế –CH=NH ở đầu của chuỗi $-N(CH_3)CO-CH_2-NH_2$.



Fortimicin A (astromicin)



Dactimicin

4. KẾT LUẬN

Aminosid là những kháng sinh quý bởi hoạt tính mạnh, phổ rộng nhất là đối với vi khuẩn Gram âm, nhưng chúng còn nhiều độc tính và dễ bị đề kháng. Hơn nữa, sự xuất hiện của cephalosporin III, monobactam, quinolon dễ sử dụng và có hoạt tính trên Pseudomonas đã hạn chế sự phát triển của aminosid. Ngược lại, sự kết hợp với các chất ức chế transferase có thể là một hướng phát triển của họ kháng sinh này.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn những câu hỏi dưới đây

1. Trình bày cấu trúc chung của các kháng sinh họ aminosid?
2. Giải thích tại sao các kháng sinh aminosid khó hấp thu qua đường uống?
3. Nêu hai độc tính chính của các kháng sinh họ aminosid?
4. Nêu sự khác nhau về cấu trúc chính giữa gentamicin và neomycin?
5. Trình bày công dụng chính của neomycin?
6. Netilmicin là dẫn chất bán tổng hợp từ kháng sinh nào?
7. Thay đổi cấu trúc như thế nào người ta có thể bán tổng hợp arbekacin từ amikacin?
8. Aminosid nào được sử dụng chủ yếu để diệt ký sinh trùng đường ruột?
9. Tại sao người ta nói dihydrostreptomycin độc tính cao hơn streptomycin trên thính giác?
10. Nêu các enzym chính do vi khuẩn tiết ra có thể làm bất hoạt các kháng sinh aminosid?

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 9

KHÁNG SINH PHOSPHONIC: FOSFOMYCIN

MỤC TIÊU

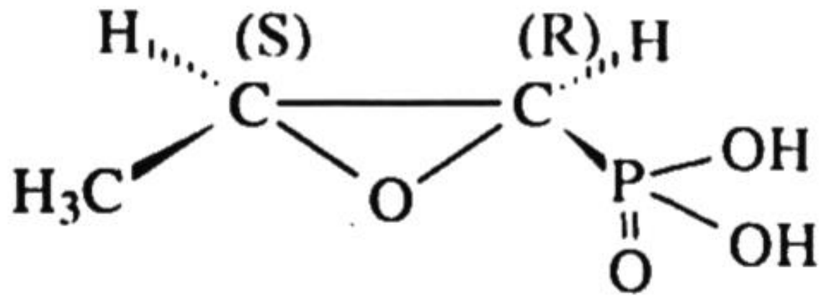
1. Trình bày được tính chất lý hoá của fosfomycin.

2. Hướng dẫn sử dụng được kháng sinh fosfomycin

1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

Fosfomycin thuộc về lớp kháng sinh phosphonic, được biết đến từ năm 1969 sau khi ly trích từ môi trường nuôi cấy xạ khuẩn. Đây là một kháng sinh diệt khuẩn, rất phân cực, khối lượng phân tử thấp và khả năng khuếch tán cao. Fosfomycin là một kháng sinh tổng hợp không có họ hàng với bất cứ các nhóm kháng sinh nào khác đã biết, do đó không tồn tại bất kỳ sự đề kháng chéo nào và nó có thể sử dụng bằng cách kết hợp với một trong nhiều kháng sinh khác.

1.1. Cấu trúc



Fosfomycin là acid L (–) cis–epoxy–1,2–propyl phosphonic; cấu trúc epoxy rất hoạt động, được đặc trưng bởi:

– Một liên kết carbon–phospho (acid phosphonic).

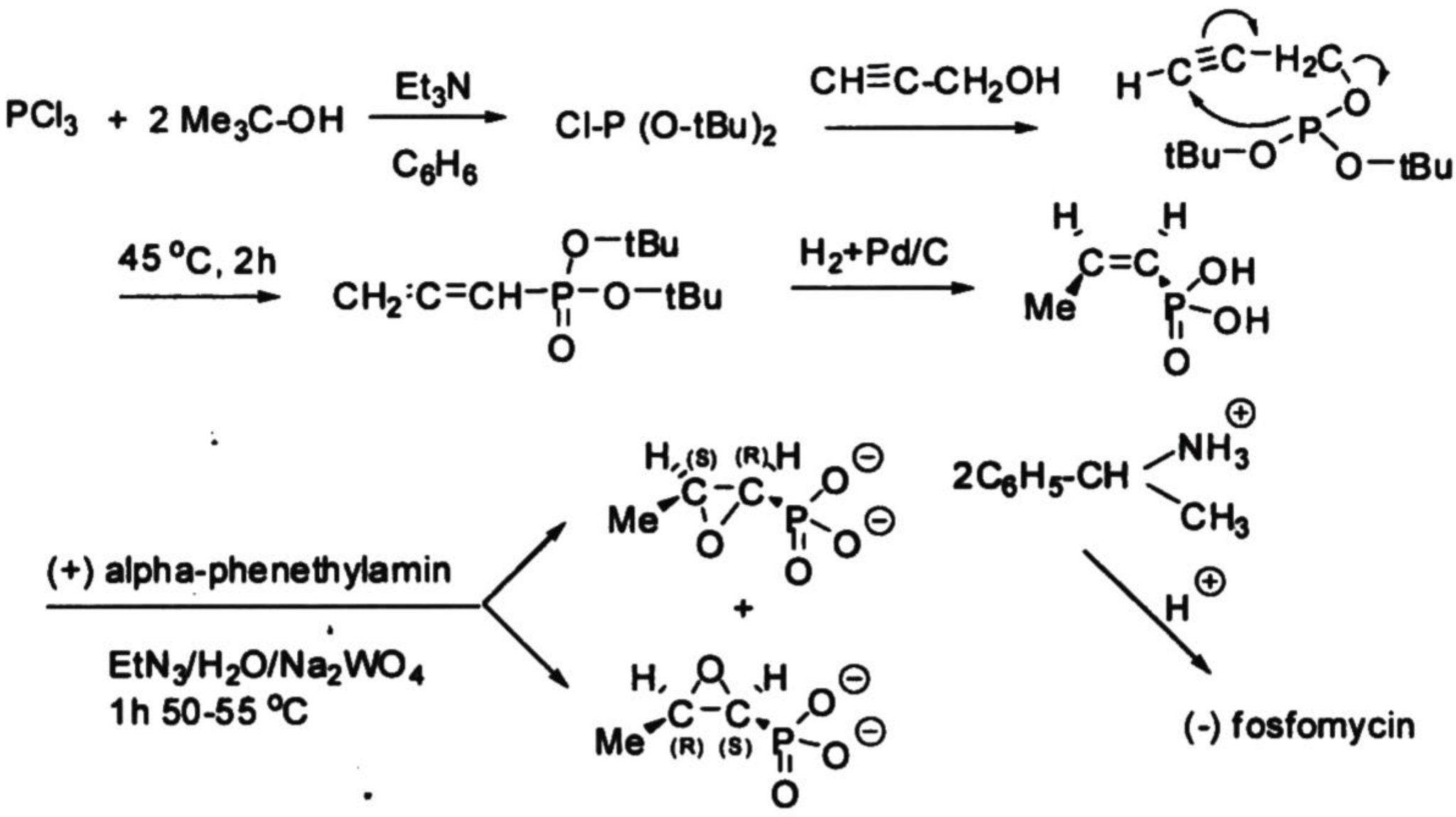
– Hai carbon bất đối lần lượt: C_1 có cấu dạng R và C_2 có cấu dạng S.

Dạng tiêm là dạng muối dinatri (luôn luôn tiêm tĩnh mạch), dạng uống là dạng muối monotrometamol.

1.2. Điều chế

Trước đây fosfomycin được ly trích từ *Streptomyces fradax* (1969), ngày nay có được hoàn toàn bằng phương pháp tổng hợp hoá học.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Tổng hợp toàn phần fosfomycin

1.3. Cơ chế tác động

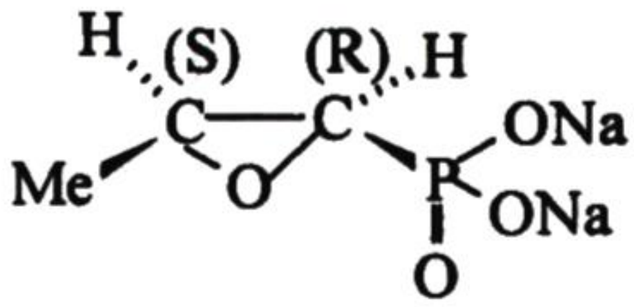
Fosfomycin tác động diệt khuẩn bằng cách ức chế giai đoạn đầu của sinh tổng hợp peptidoglycan ở thành tế bào vi khuẩn.

1.4. Phổ kháng khuẩn

Phổ kháng khuẩn khá rộng gồm tụ cầu, phế cầu, màng não cầu, haemophilus, *E. coli*, klebsiella, salmonella, enterobacter, éerratia, *proteus mirabilis*...

2. MỘT SỐ DẠNG SỬ DỤNG CỦA FOSFOMYCIN

FOSFOMYCIN DINATRI



$C_3H_5Na_2O_4P$ P.t.l: 182,0

Tên khoa học: (2*R*,3*S*)–(3– methyloxiran–2–yl)phosphonat

Tính chất

Bột mịn, trắng, không vị háo ẩm, dễ hòa tan trong nước; dung dịch nước 20% trong suốt và có pH khoảng 7,6. Tan tương đối trong methanol, không tan trong ethanol và methylen clorid.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR (có một vân phổ đặc biệt đặc trưng giữa 1000–1200 cm^{-1} tương ứng với đồng thời nhóm chức –C–O–C– và P=O).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Phản ứng xác định nhóm epoxy: hòa tan trong acid percloric, thêm natri periodat, đun cách thủy 30 phút; làm nguội, trung hòa bằng $NaHCO_3$, thêm KI. Làm song song mẫu trắng và mẫu thử; mẫu thử sẽ không màu và mẫu trắng sẽ có màu cam.

– Phản ứng xác định nhóm phosphonic: phản ứng với thuốc thử amonimolypdat và acid amonihydroxynaphtalen sulfonic cho màu xanh (sau khi được oxy hoá bằng acid percloric và natri periodat).

– Phản ứng của ion Na^+.

Thử tinh khiết

– pH = 9 –10,5 (dung dịch 5% trong nước).

– Độ quay cực riêng: – 13 đến –15 (dung dịch 5% trong nước tại 405 nm).

– Kiểm giới hạn dinatri 1,2–(dihydroxypropyl) phosphonat.

Định lượng

– Phương pháp chuẩn độ oxy hoá: nhóm epoxyd được chuyển thành diol bằng acid percloric; diol sẽ được oxy hoá bằng periodat natri và lượng thừa periodat natri được xác định bằng arsenit natri.

– Phương pháp vi sinh vật: thực hiện trên chủng *Proteus mirabilis*.

Tác dụng và công dụng

Fosfomycin dùng đơn trị xảy ra rất sớm hiện tượng chọn lọc các chủng vi khuẩn đề kháng. Do đó khi sử dụng bắt buộc phải phối hợp với một kháng sinh khác.

Fosfomycin được chỉ định chủ yếu trong các trường hợp nhiễm trùng nặng tại bệnh viện và luôn luôn kết hợp với một trong những loại kháng sinh sau: β–lactamin, aminosid, glycopeptid.

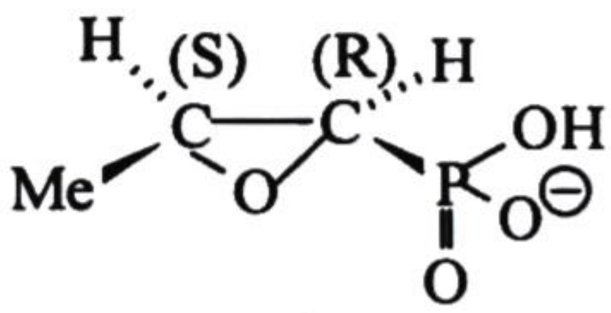
Fosfomycin dinatri được sử dụng bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm.

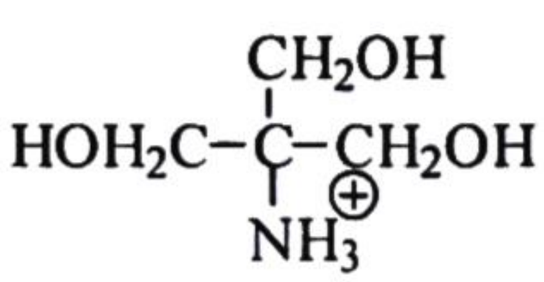
Liều dùng ở người lớn là 100 – 200 mg/kg/ngày trong những trường hợp nhiễm trùng nặng.

Tác dụng phụ

Nói chung, fosfomycin dung nạp tốt, rất ít độc. Tuy nhiên, phải chú ý 1g fosfomycin dinatri sẽ cung cấp 14,4 mEq ion Na^+, điều này có thể dẫn đến phù và làm trầm trọng thêm trong trường hợp suy thận hoặc suy tim.

FOSFOMYCIN TROMETAMOL





$C_7H_{18}NO_7P$ P.t.l: 259,2

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: 1,3–dihydroxy–2–(hydroxymethyl) propan–2–aminium (2*R*,3*S*)–(3–methyl oxiran–2– yl)phosphonat.

Tính chất

– Bột trắng, háo ẩm, rất dễ tan trong nước, tan nhẹ trong alcol và methanol, không tan trong aceton.

– Điểm chảy: 116–122°C

– Độ quay cực riêng: – 13,5 đến –12,5 (dung dịch 5% trong nước tại 365 nm).

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR

Sắc ký lớp mỏng.

Phản ứng với thuốc thử amonium molypdat.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Tác dụng – công dụng

Sử dụng bằng đường uống. Sau khi hấp thu, fosfomycin trometamol sẽ bị thủy giải để phóng tních fosfomycin.

Trong trường hợp viêm bàng quang cấp không biến chứng ở phụ nữ, dùng liều duy nhất 3 g buổi sáng hoặc buổi tối.

Tác dụng phụ

Có thể có những dấu hiệu rối loạn dạ dày, ruột như buồn nôn, tiêu chảy.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu hỏi sau đây:

1. Nguyên tắc định lượng fosfomycin?
2. Phổ kháng khuẩn của fosfomycin?
3. Công dụng và cách sử dụng fosfomycin dinatri.
4. Công dụng và cách sử dụng fosfomycin trometamol.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 10

KHÁNG SINH HỌ PHENICOL

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được cấu trúc căn bản của cloramphenicol và thiamphenicol.*
2. *Trình bày được tính chất lý hoá ứng dụng kiểm nghiệm cloramphenicol, ứng dụng điều chế dẫn chất.*
3. *Trình bày được phổ kháng khuẩn và độc tính của cloramphenicol.*

ĐẠI CƯƠNG

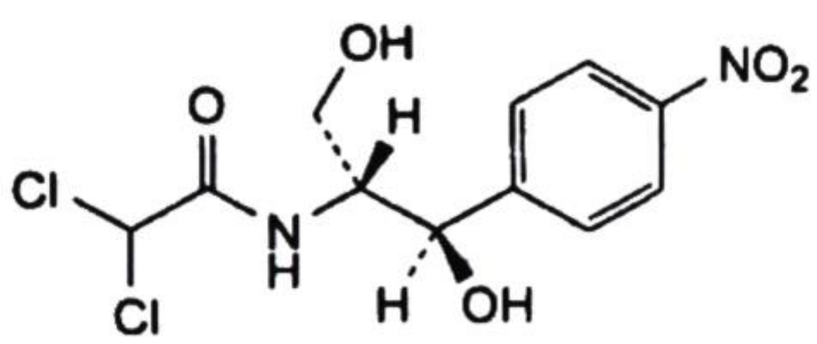
Cloramphenicol được phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces venezuelae* năm 1947, cũng chính năm ấy cloramphenicol đã dập tắt được trận dịch thương hàn ở Bolivia với kết quả không ngờ.

Đây là kháng sinh có cấu trúc đơn giản nhất, từ năm 1949 đã được tổng hợp hoàn toàn bằng phương pháp hoá học.

Tuy vậy, trong những năm sau đó, người ta phát hiện thấy thuốc này có thể gây ra đặc ứng về máu trầm trọng và chết người. Do vậy, nên cloramphenicol chỉ được dành trong những trường hợp nhiễm trùng trầm trọng như viêm màng não, sốt rickettsia (typhus), và sốt thương hàn.

Việc phát hiện hoạt tính chống lại vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt *Bacteroides fragilis* đã làm gia tăng phạm vi sử dụng của cloramphenicol trong những năm gần đây.

CLORAMPHENICOL



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ P.t.l: 323,1

Tên khoa học: 2,2–dicloro–*n*–[(1*r*,2*r*)–2–hydroxy–1–hydroxymethyl–2–(4nitrophenyl) ethyl] acetamid.

Cấu trúc

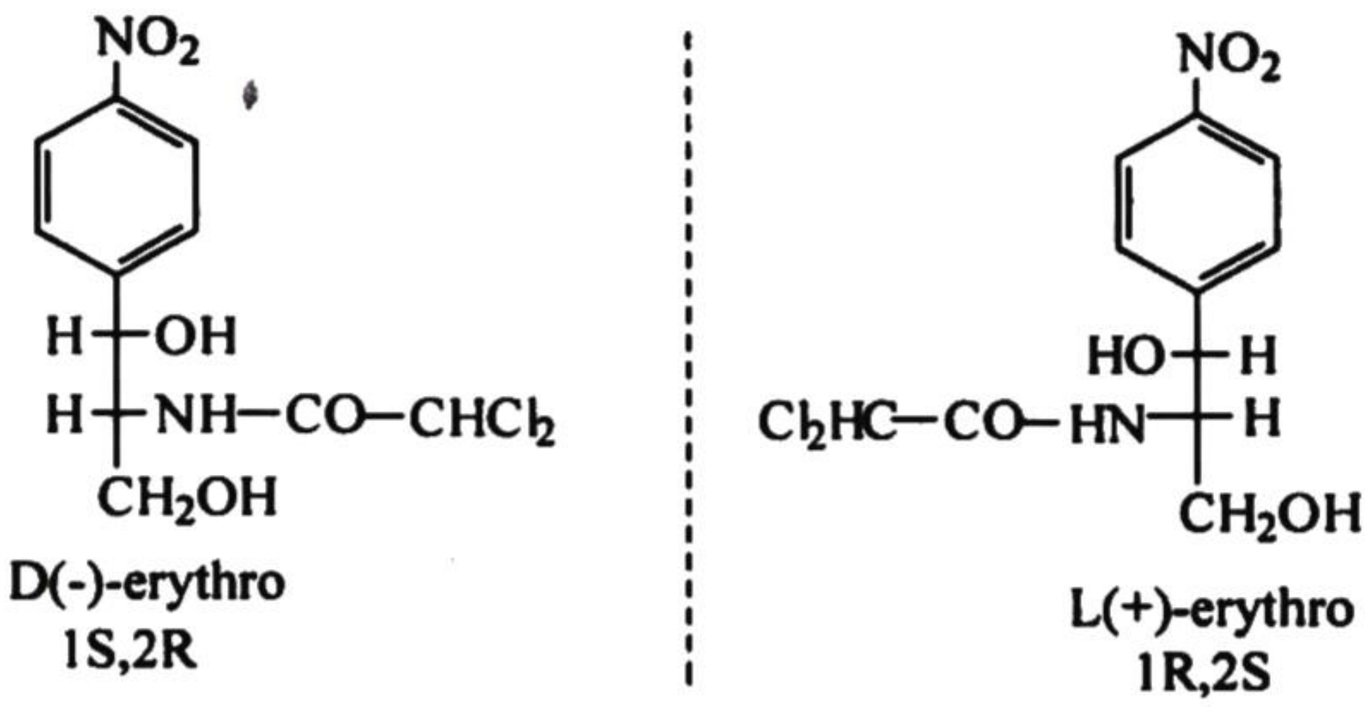
Cấu trúc cloramphenicol gồm ba phần: nhân benzen nitro hoá ở vị trí para, chuỗi

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

amino–2 propandiol–1,3 và nhóm dicloracetyl. Trong cấu trúc có 2 C* (carbon bất đối) nên có 4 đồng phân quang học, nhưng chỉ có đồng phân D(–) threo là có hoạt tính sinh học. Sự toàn vẹn về cấu trúc phải được đảm bảo thì cloramphenicol mới có hoạt tính.

Sự thay thế nhóm NO_2 ở vị trí para của nhân thơm bằng một nhóm thế mang điện tích âm (CN, Br, Cl, F...) tạo những dẫn chất có hoạt tính gần như là tỷ lệ với điện tích âm của nhóm được thay thế. Trong số này, nhóm SO_2CH_3 cho thiamphenicol có hoạt tính kháng sinh tương tự cloramphenicol.

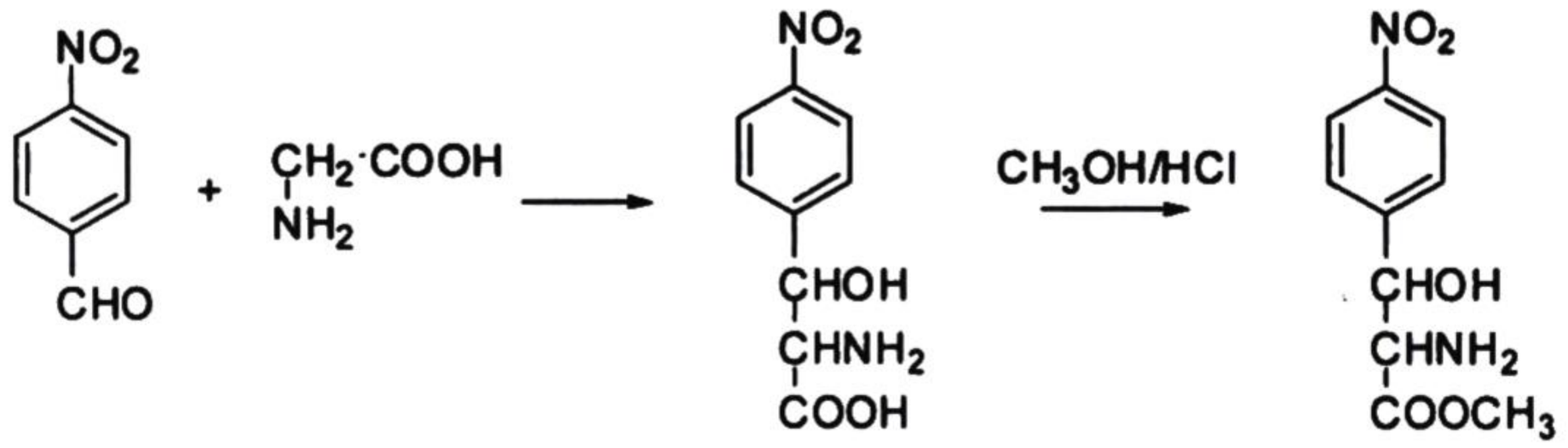
Sự este hoá nhóm OH hoặc sự thay thế trên các nguyên tử hydrogen của chuỗi aminopropandiol đều cho những chất không hoạt tính.



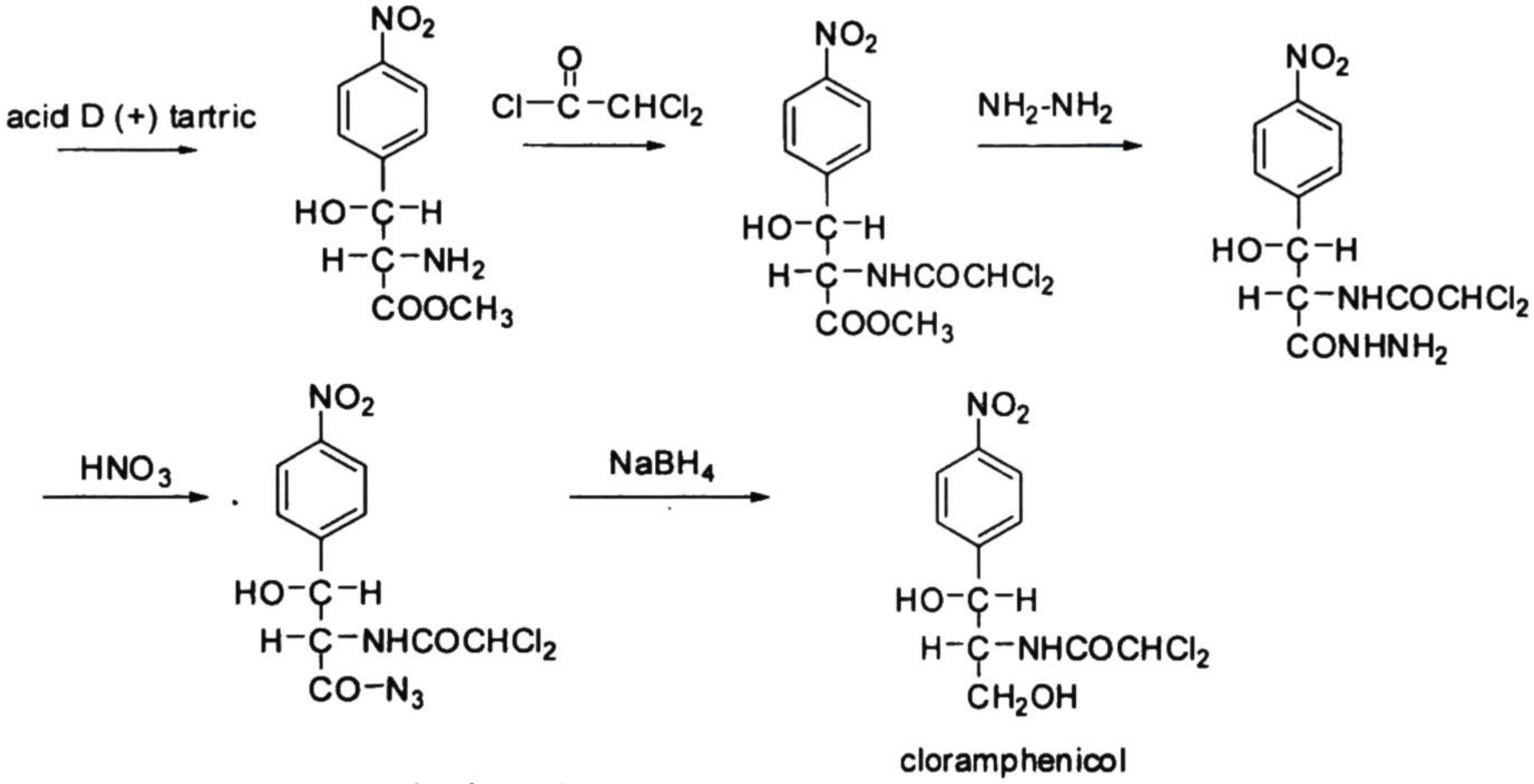
Các đồng phân quang học của cloramphenicol

Điều chế

Hiện nay cloramphenicol có thể được tổng hợp hoàn toàn bằng phương pháp hoá học, nguyên liệu có thể đi từ para nitroacetophenon, acetophenon, paranitrobenzaldehyd, styren, alcol cinamic.



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ điều chế cloramphenicol từ para nitrobenzaldehyd

Tính chất

Tính chất vật lý

– Cloramphenicol ở dạng bột vi tinh thể trắng hoặc hơi vàng.

– Độ tan: ít tan trong nước (2,5mg/ml), dễ tan trong propylen glycol (150,8 mg/ml), rất tan trong methanol, ethanol, ethyl acetat, aceton.

– Năng suất quay cực riêng: thay đổi theo dung môi: +19,5 (dung dịch 5% trong ethanol); –25,0 (dung dịch 5% trong ethyl acetat).

Tính chất hoá học

Do nhóm nitro thơm

– Khử hoá nhóm nitro trong cloramphenicol thành amin thơm bậc nhất, sau đó tạo muối diazoni và tạo phẩm màu azoic với β–naphtol.

– Khử hoá từng phần nhóm nitro bởi $Zn/CaCl_2$ tạo *N*–arylhydroxylamin, chất này được chuyển thành dẫn chất hydroxamic khi tác dụng với benzoyl clorid, sản phẩm thu được tạo phức với Fe^{3+} cho màu đỏ tím.

– Đun nóng cloramphenicol với dung dịch NaOH, màu vàng xuất hiện, sau đó chuyển thành màu cam.

Do nhóm dicloacetyl

– Khi đun nóng cloramphenicol với KOH, thu được dung dịch chứa ion Cl^- cho phản ứng trầm hiện với $AgNO_3/HNO_3$.

– Phản ứng Fujiwara–Ross đặc trưng cho nhóm gem–diclo: đun cách thủy cloramphenicol với pyridin và NaOH, màu đỏ xuất hiện.

Do nhóm alcol bậc nhất

– Phản ứng tạo ester với các acid tương ứng cho các tiền chất của cloramphenicol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(khi vào cơ thể bị thủy phân phóng thích cloramphenicol) ví dụ ester palmitat, stearat không đắng (không tan trong nước) dùng cho trẻ em hoặc ester succinat natri, glicinat tan được dùng làm thuốc tiêm.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Điểm chảy 150,5–151,5°C.

– Phổ UV trong methanol: hấp thu cực đại tại 274 nm, cực tiểu tại 235 nm.

– Phổ IR (so với chất chuẩn đối chiếu).

– Sắc ký lớp mỏng.

– Các phản ứng màu.

– Năng suất quay cực riêng.

Định lượng

– Phương pháp vô cơ hoá, xác định hàm lượng Cl^-, từ đó suy ra hàm lượng cloramphenicol.

– Phương pháp quang phổ tử ngoại ở 278 nm.

– Phương pháp sắc ký lỏng.

– Phương pháp vi sinh.

Cơ chế tác động

Cloramphenicol ức chế sự sinh tổng hợp protein ở vi khuẩn. Kháng sinh này kết dính vào thụ thể chuyên biệt trên tiểu đơn vị 50 S của ribosom khiến ARN vận chuyển không giải mã được, do đó ngăn chặn quá trình sinh tổng hợp protein.

Phổ kháng khuẩn và sự đề kháng

Phổ kháng khuẩn của cloramphenicol tương đối rộng nhưng đề kháng rất nhanh, bao gồm:

– Vi khuẩn Gram dương: *Streptococcus pneumoniae*, Corynebacterium.

– Vi khuẩn Gram âm: *N. gonorhoea, N. meningitidis,* Salmonella, Shigella, Haemophilus, Campylobacter.

– Vi khuẩn kỵ khí: Clostridium, Bacteroides.

Sự đề kháng qua trung gian plasmid, vi khuẩn tiết ra acetyl tranferase tạo dẫn chất acetyl hoá của cloramphenicol, dẫn chất này không kết hợp được với ribosom của vi khuẩn, làm mất tác dụng của thuốc.

Độc tính và tai biến

Rối loạn tiêu hoá: cloramphenicol có thể gây buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy; diệt tạp khuẩn ruột, có thể gây nhiễm nấm màng niêm mạc (miệng và âm đạo).

Độc tính đối với máu, cloramphenicol có thể gây:

– Rối loạn tủy xương (dùng lâu ngày, liều cao), dẫn đến thiếu máu, giảm tế bào

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lưới. Trường hợp này nếu ngừng thuốc thì có thể phục hồi trở lại.

– Thiếu máu không tái tạo (pancytopenia) chỉ xảy ra cá biệt ở những bệnh nhân đặc ứng do di truyền (tỷ lệ khoảng 1/30.000), trường hợp này không liên quan đến liều lượng và thời gian sử dụng, tuy nhiên dùng lâu cũng phải thận trọng.

Hội chứng xám: đối với trẻ sơ sinh do chức năng chuyển hoá và chức năng thận chưa hoàn chỉnh, vừa chuyển hoá ít vừa thải hồi chậm, do đó có thể tích lũy thuốc gây hội chứng xám (grey syndrom): nôn mửa, thân nhiệt hạ, da xám, choáng và trụy tim mạch.

Tai biến loại Herxheimer: khi trị bệnh thương hàn, hoặc bệnh brucella hay bệnh ho gà, dùng cloramphenicol với liều tấn công mạnh, vi khuẩn chết quá nhiều, phóng thích hàng loạt nội độc tố có thể gây ra viêm phúc mạc, xuất huyết ruột, hạ thân nhiệt bất thình lình, suy tim mạch trầm trọng.

Dị ứng: phát ban, mẩn ngứa.

Chỉ định

Cloramphenicol nên được dùng khi hết sức cần thiết, trong những trường hợp nhiễm trùng nặng với vi khuẩn nhạy cảm mà những kháng sinh an toàn hơn không có hiệu quả.

Người ta dùng cloramphenicol chủ yếu trong sốt thương hàn và phó thương hàn, những nhiễm trùng Haemophilus nhất là khi chúng định vị trong não.

Ngoài ra cloramphenicol còn được dùng trong nhiễm trùng kỵ khí đặc biệt nhiễm trùng do Bacteroides.

Dưới dạng thuốc nhỏ mắt hoặc pomade tra mắt, cloramphenicol được dùng trong những trường hợp nhiễm trùng với những vi khuẩn nhạy cảm trong các bệnh như: viêm kết mạc cấp, nhiễm trùng tuyến lệ, viêm mí mắt do vi khuẩn.

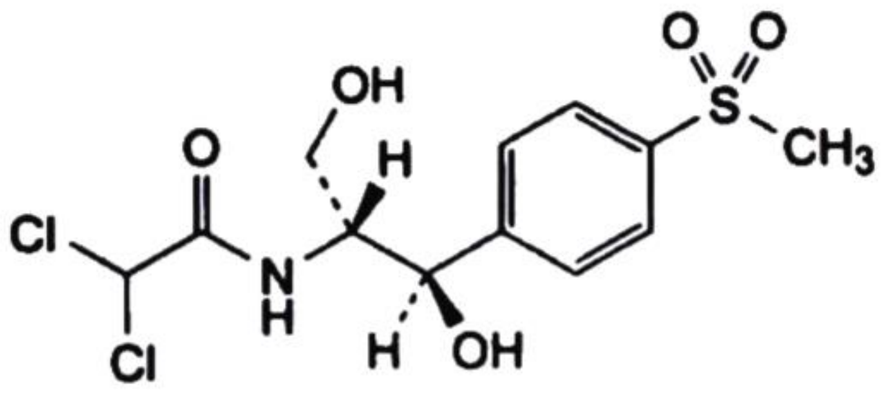
Dạng bào chế: viên uống, bột pha tiêm, thuốc nhỏ mắt, kem bôi ngoài da.

Liều thường dùng ở người lớn đường uống 0,025 – 0,050 g/kg.

Chú ý: không được dùng cloramphenicol trong một liệu trình kéo dài quá 3 tuần kể cả dạng sử dụng tại chỗ.

Phải thực hiện kiểm tra huyết đồ với việc đếm hồng cầu lưới ít nhất một lần mỗi tuần trong thời gian điều trị và tuần tiếp theo sau khi dừng điều trị.

THIAMPHENICOL



$C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$ P.t.l: 356,2

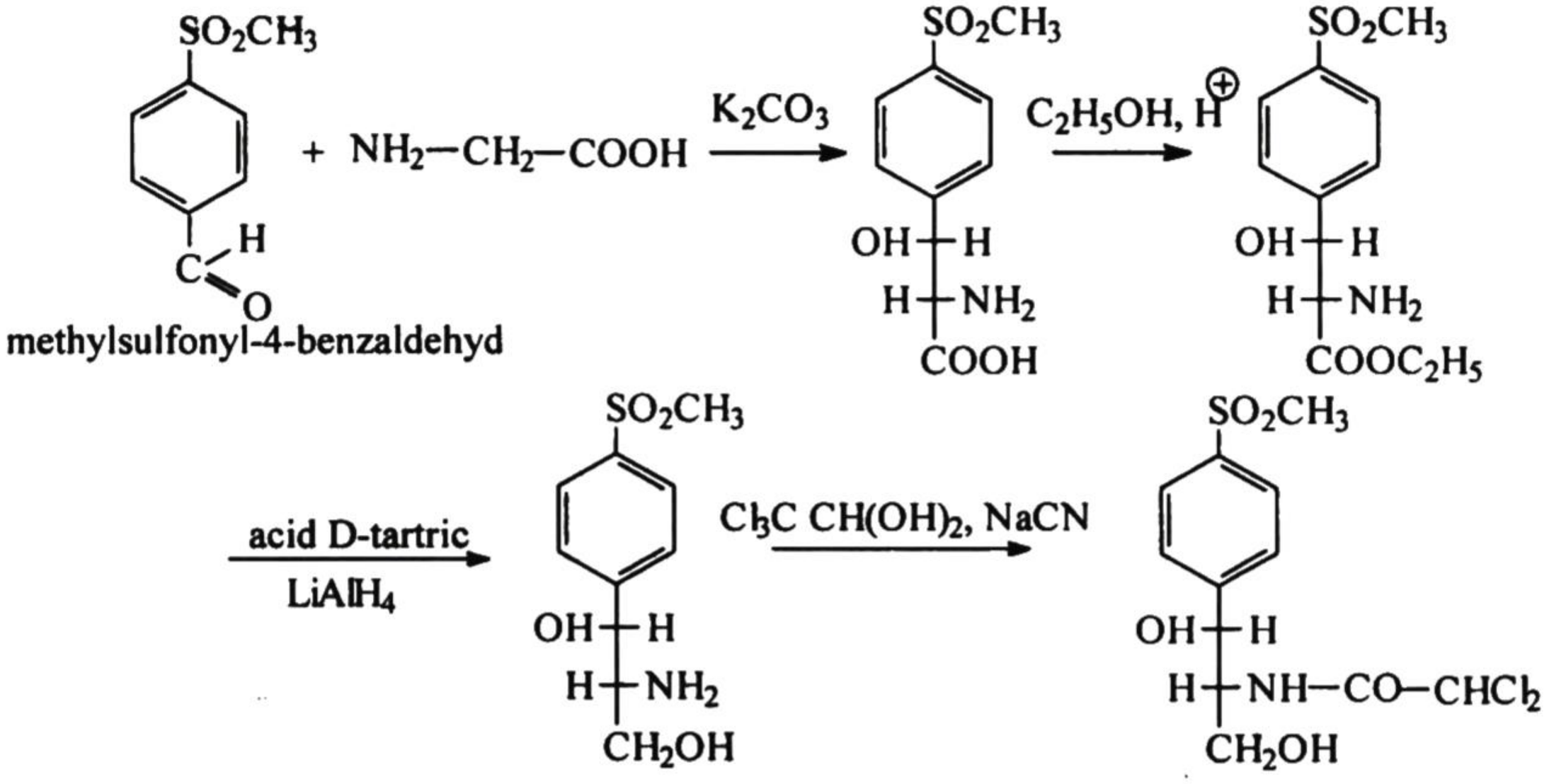
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: 2,2–Dichloro–*N*–[(1*R*,2*R*)–2– hydroxy –1–hydroxymethyl–2– (4–methyl sulphonyl phenyl) ethyl] acetamid.

Cấu trúc

Cấu trúc của thiamphenicol tương tự cloramphenicol, nhưng nhóm thế nitro ở vị trí para được thay bằng nhóm methyl–sulfonyl (CH_3–SO_2).

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh mịn, trắng đến trắng hơi vàng, ít tan trong nước, ether và ethyl acetat; rất tan trong dimethylacetamid, tan trong methanol, tan tương đối trong aceton và ethanol.

Điểm chảy: 163–167°C.

Năng suất quay cực: +12,9 (ethanol); –21 đến –24 (dimethylformamid).

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR.

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng của ion Cl^- sau khi được vô cơ hóa.

Định lượng

Sau khi vô cơ hoá, định lượng Cl^- bằng $AgNO_3$, điểm tương đương được xác định bằng phương pháp đo thế.

Phổ kháng khuẩn và sự đề kháng

Phổ kháng khuẩn của thiamphenicol tương tự cloramphenicol; có sự đề kháng chéo giữa hai kháng sinh này.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng – công dụng

Nhóm methylsulfon làm cho thiamphenicol có hoạt tính kháng khuẩn yếu hơn cloramphenicol (tác động ức chế sinh tổng hợp protein yếu hơn). Do dễ tan trong nước hơn cloramphenicol nên thiamphenicol thấm vào tế bào vi khuẩn kém hơn. Sự vắng mặt nhóm nitro không cho phép sự thành lập một dẫn chất khử hoá gây độc tính.

Thiamphenicol được chỉ định trong những nhiễm trùng tiêu hoá do Salmonella và trong những nhiễm trùng hô hấp với những mầm đề kháng với những kháng sinh khác.

Đặc biệt sự hiện diện dưới dạng còn hoạt tính ở đường mật và đường niệu nên thiamphenicol được dùng trong những trường hợp nhiễm trùng gan mật như viêm túi mật cấp và trong nhiễm trùng đường tiết niệu do lậu cầu hoặc những mầm đề kháng với kháng sinh khác.

Sử dụng dưới dạng viên uống, dạng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Liều thông thường ở người lớn: uống hoặc tiêm 1,5–3 g/24 giờ.

Tác dụng phụ

Gây độc tính trên máu nhưng thuận nghịch, gây thiếu máu cả ba dòng hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu; độc tính này biến mất khi dừng điều trị.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn những câu hỏi sau đây

1. Độc tính nguy hiểm của cloramphenicol?
2. Dạng đồng phân quang học nào của cloramphenicol có hoạt tính sinh học?
3. Trong các chế phẩm tiêm, cloramphenicol được sử dụng dưới dạng nào?
4. Sự khác biệt về cấu trúc giữa thiamphenicol và cloramphenicol?
5. Đặc điểm dược động học nào đã làm cho thiamphenicol được sử dụng đặc biệt trong trường hợp nhiễm trùng đường tiết niệu với những vi khuẩn nhạy cảm với kháng sinh này?

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 11

KHÁNG SINH HỌ MACROLID VÀ CÁC KHÁNG SINH TƯƠNG ĐỒNG

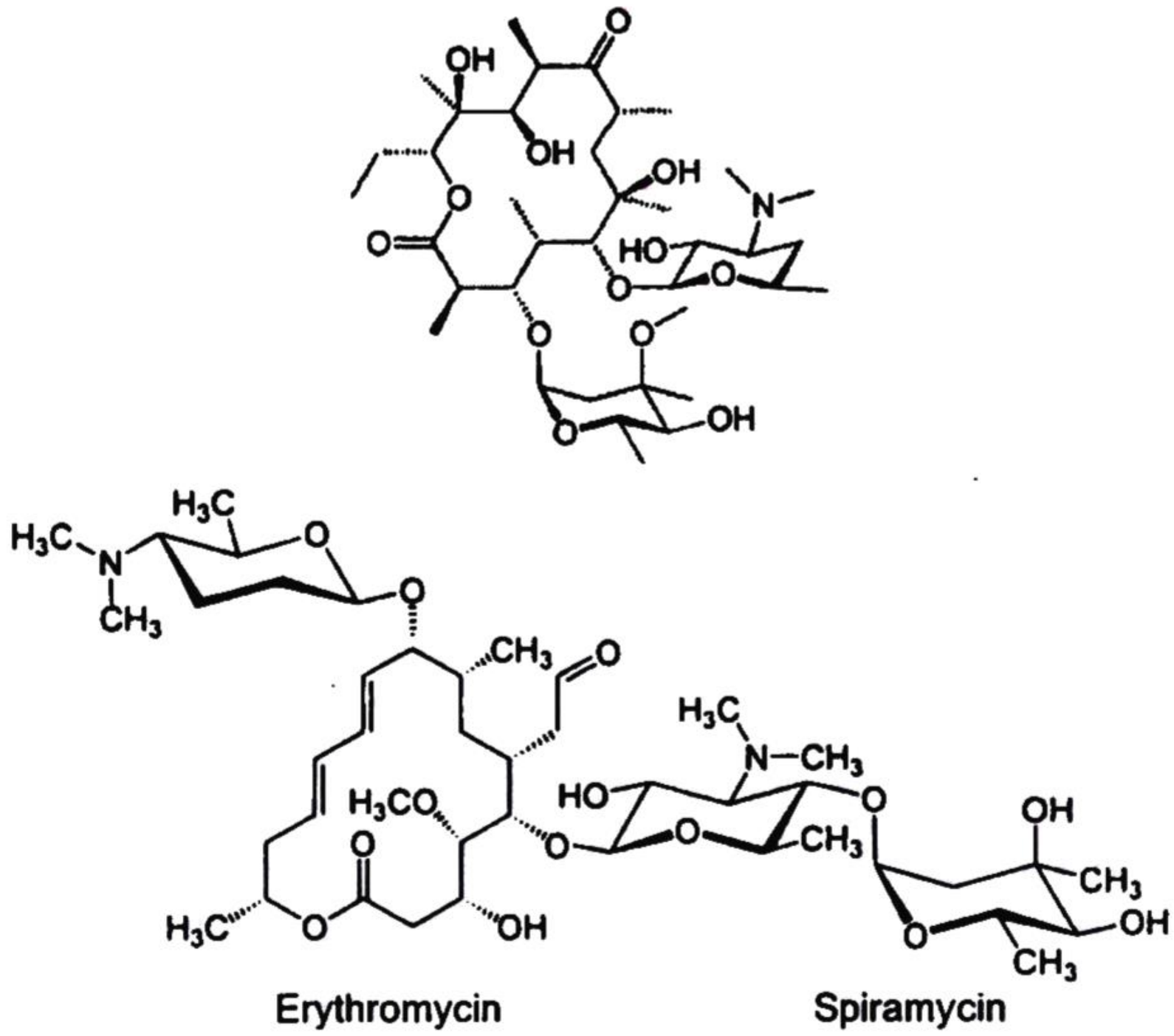
MỤC TIÊU

1. *Trình bày được những đặc điểm tương đồng về phổ kháng khuẩn, cơ chế tác động giữa các kháng sinh họ macrolid và streptogramin*
2. *Nhận diện được cấu trúc căn bản, sự liên quan giữa cấu trúc và tính bền vững của phân tử, giữa cấu trúc và tác động kháng khuẩn của các kháng sinh họ macrolid.*
3. *Trình bày được những kiến thức căn bản về điều chế, kiểm nghiệm các kháng sinh thông dụng thuộc họ macrolid.*
4. *Vận dụng được những kiến thức về phổ tác dụng, tác dụng phụ của các kháng sinh thuộc các họ macrolid và streptogramin trong thực hành sử dụng thuốc.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Giới thiệu chung

Về cấu trúc, nhóm này gồm hai họ kháng sinh chủ yếu sau: họ macrolid và streptogramin (còn gọi là synergistin, nghĩa là đồng vận) ***(xem bảng 11.1)***.



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các họ kháng sinh nêu trên tương đồng với nhau ở phổ kháng khuẩn chủ yếu trên vi khuẩn Gram dương và cơ chế tác động ức chế tổng hợp protein ở tế bào vi khuẩn.

Bảng 11.1. Một số macrolid và kháng sinh tương đồng thông dụng

Macrolid			Streptogramin
Vòng lacton 14 nguyên tử	*Vòng lacton 15 nguyên tử*	*Vòng lacton 16 nguyên tử*	**Synergistin**
Erythromycin	Azithromycin	Spiramycin	Pristinamycin
Oleandromycin		Josamycin	Virginamycin
Troleandomycin		Tylosin (thú y)	
Roxithromycin			
Clarithromycin			
Dirithromycin			

1.2. Phổ kháng khuẩn

Hoạt phổ của macrolid và các kháng sinh tương đồng khá hẹp, giới hạn ở những mầm sau:

– Cầu khuẩn Gram dương: Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus

Trực khuẩn Gram dương: Listeria, Corynebacterium *(diphteri, acnes), Bacillus anthracis.*

– Cầu khuẩn Gram âm: Neisseria (*menigococcus, gonococcus*)

– Trực khuẩn Gram âm: Legionella (*pneumophilla*) và Campylobacter (nhạy cảm vừa phải với macrolid); Haemophilus (nhạy cảm synergistin).

– Vi khuẩn yếm khí: *Clostridium perfringens,* Propionobacterium, *Bacteriodes fragilis.*

1.3. Cơ chế tác động

Tất cả các kháng sinh thuộc nhóm tương đồng với macrolid đều có chung một cơ chế tác động, được cho là giống như cơ chế đề nghị cho erythromycin.

Erythromycin kết hợp vào một vị trí chuyên biệt của tiểu thể 50S trên ribosom vi khuẩn, sự kết hợp này làm ngăn cản quá trình giải mã di truyền trong quá trình tổng hợp protein, do vậy sự tổng hợp protein bị ức chế.

Kết hợp này xảy ra ở mức độ thấp nên quá trình tổng hợp protein vẫn có thể xảy ra, do đó các thuốc thuộc nhóm này chỉ có tác dụng kìm khuẩn ở các nồng độ trị liệu, ngược lại ở nồng độ cao có tác dụng diệt khuẩn.

Khả năng kết hợp của kháng sinh nhóm macrolid với ribosom của vi khuẩn Gram dương và Gram âm ở mức tương đương, tuy nhiên tác động mạnh hơn trên Gram dương do tính thấm qua màng tế bào Gram dương tốt hơn.

Kháng sinh nhóm macrolid không kết hợp với các ribosom của động vật có vú.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Sự kết dính vào tiểu thể 50S trên ribosom của erythromycin làm che khuất hoặc gây cản trở cho sự kết hợp của cloramphenicol và lincomycin, nhưng sự kết hợp giữa erythromycin và ribosom không bị cản trở bởi cloramphenicol và licomycin. Sự kết hợp của lincomycin cũng ngăn cản cloramphenicol kết hợp vào ribosom.

1.4. Sự đề kháng

Sự đề kháng với macrolid có thể bắt nguồn từ nhiều cơ chế phức tạp, một số do yếu tố plasmid (sự đề kháng thu nhận), một số khác do đột biến nhiễm sắc thể (đề kháng tự nhiên).

** Đề kháng thu nhận*

Streptococcus, Staphylococcus và cả Pneumococcus đã có sự đề kháng với macrolid, biểu hiện bằng cách sau:

Giảm tính thấm qua thành vi khuẩn đối với thuốc.

Thay đổi vị trí gắn kết đối với thuốc (receptor).

Vi khuẩn đường ruột (Enterobacteriaceae) tiết ra esterase thủy giải các macrolid.

** Đề kháng tự nhiên*

Trực khuẩn Gram âm đề kháng tự nhiên với các macrolid, sự đề kháng này do vi khuẩn không cho thấm thuốc qua các lỗ (porin) trên thành tế bào.

** Đề kháng chéo*

Sự đề kháng chéo xảy ra giữa các kháng sinh trong cùng nhóm, nhất là các macrolid cổ điển. Các kháng sinh bán tổng hợp thế hệ mới như clarithromycin, azithromycin có thể dùng để điều trị các vi khuẩn đã kháng với các macrolid cổ điển.

2. KHÁNG SINH HỌ MACROLID

2.1. Đặc điểm chung

Định nghĩa

Macrolid là những kháng sinh được sản xuất từ *Streptomyces*, hoặc bán tổng hợp từ các sản phẩm phân lập từ thiên nhiên. Macrolid, về cấu trúc là những hợp chất heterosid thân dầu, phần aglycon là một vòng lacton lớn được hydroxy hoá, phần đường gồm những đường trung tính đặc biệt và các đường amino. Sự có mặt của đường aminose làm cho các phân tử macrolid có tính base và sở hữu một số tính chất tương tự như các alkaloid.

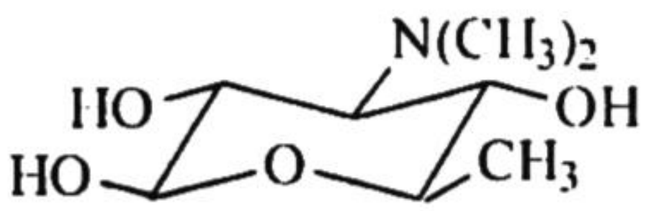
Cấu trúc macrolid

Macrolid là heterosid gồm hai phần: phần đường và aglycon (phần không đường).

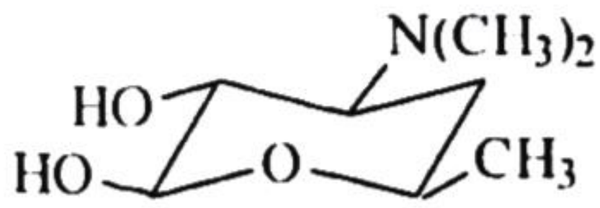
Phần đường

Phần này được cấu tạo từ hai hoặc ba phân tử đường, trong đó ít nhất một đường là: *Osamin (mycaminose hoặc 4–desoxymycaminose)*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

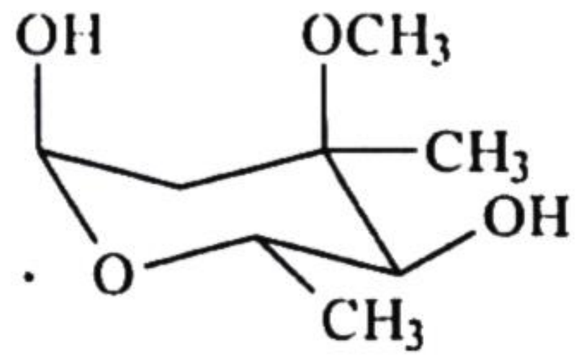


mycaminose

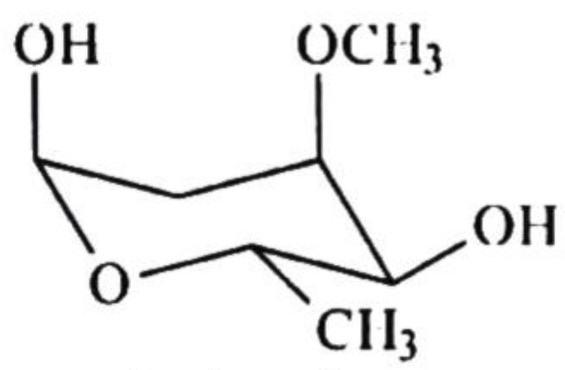


4-desoxy-mycaminose

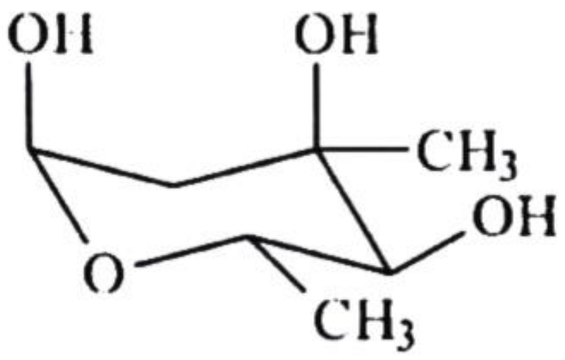
Desoxyose (L–cladinose, L–oleandrose, L–mycarose)



L-cladinose



L-oleandrose



L-mycarose

Aglycon

Phần aglycon là một vòng lacton chứa từ 14 đến 16 nguyên tử. Có khoảng 37 phân tử trong nhóm này đã được nghiên cứu. Quan trọng nhất là erythromycin và các dẫn chất của erythromycin như roxythromycin, clarithomycin, azithromycin,... Các kháng sinh này được chỉ định rộng rãi trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn.

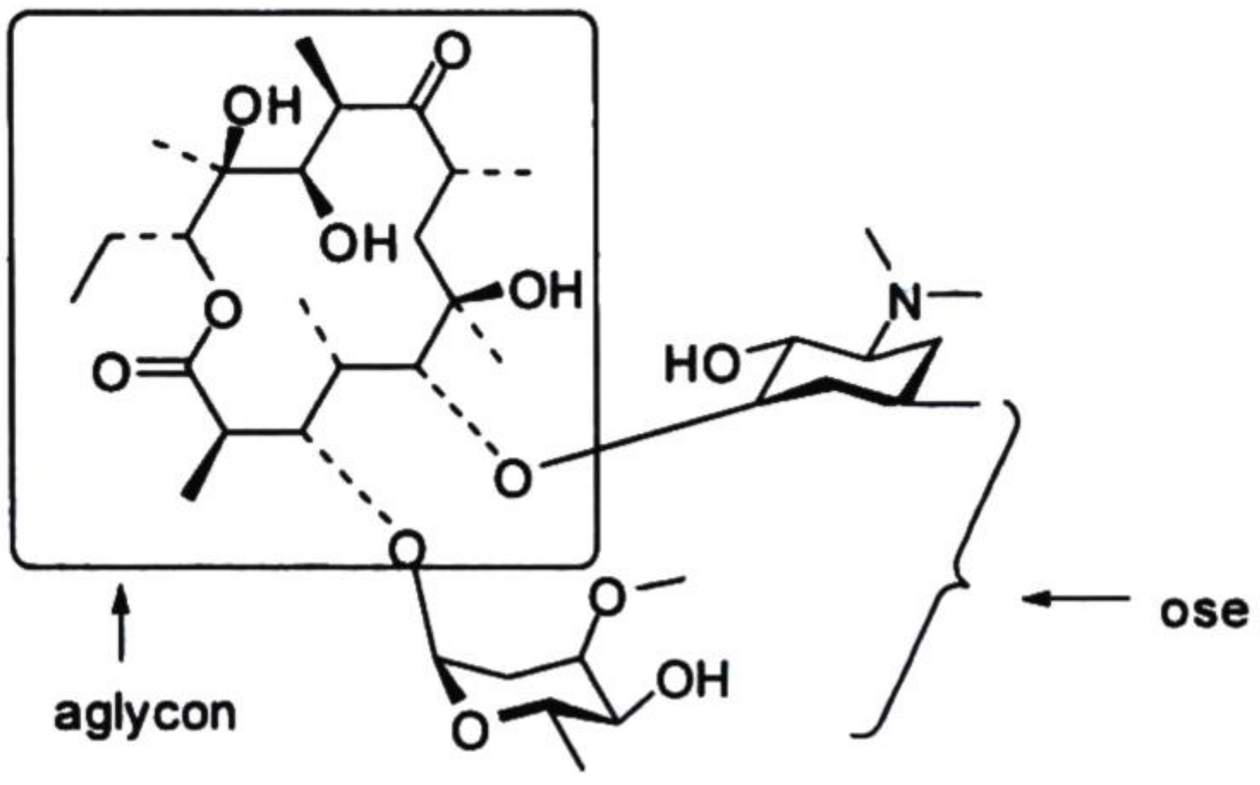
Các kháng sinh khác như mitasamycin, oleandomycin, troleandomycin sử dụng ít phổ biến hơn do gây nhiều tương tác với các thuốc khác.

2.2. Tính chất lý hóa

Dạng base ít tan trong nước (khoảng 1/1000), tan nhiều trong dung môi hữu cơ ngoại trừ CCl_4 và các alkan, ngược lại dạng muối tan nhiều trong nước.

Phổ hấp thu UV của một vài macrolid cho hấp thu yếu ở bước sóng khoảng 280 nm (do hiện diện nhóm mang màu carboxy).

Phản ứng màu với xanthydrol, anisaldehyd, *p*–dimethylaminobenzaldehyd, acid HCl hoặc acid H_2SO_4. Phản ứng với xanthydrol và HCl hoặc H_2SO_4 xảy ra do phần đường 2–desoxy.



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.3. Phân loại các macrolid

Nguồn gốc thiên nhiên

Bảng 11.2. Vi sinh vật dùng điều chế kháng sinh macrolid

Vòng lacton	Tên thông dụng	Năm tìm ra	Vi sinh vật (*S: Streptomyces*)
12	Methymycin	1953	*S. venezuelae*
14	Picromycin	1950	*S. felleus*
	Erythromycin	1952	*S. erythreus, S. griseoplanus, S.olivochromogenes*
	Oleandomycin	1955	*S. antibioticus, S. griseoplanus*
			S. olivochromogenes
	Lankamycin	1960	*S. violaceoniger*
16	Leukomycin	1953	*S. kitasatoensis*
	Spiramycin	1955	*S. ambofaciens*
	Josamycin	1967	*S. narbonensis, josamyceticus*
	Midecamycin	1969	*S. mycarofaciens*
	Tylosin	1961	*S. fradiae*
	Lakacidin	1960	*S. violaceoniger*

Nguồn gốc bán tổng hợp

Bán tổng hợp từ erythromycin A, gồm có:

– Roxithromycin

– Clarithromycin

– Azithromycin

– Dirithromycin

– Flurithromycin

2.4. Kiểm nghiệm

Định tính

– Phản ứng tạo màu với acid HCl hoặc acid sulfuric đậm đặc.

– Phản ứng với acid hydrocloric dùng để phân biệt nhanh giữa vài macrolid với nhau.

– Quang phổ hấp thu hồng ngoại, sắc ký lớp mỏng, sắc ký lỏng.

Thử tinh khiết

– Kiểm tra sự hiện diện của các tạp chất bằng sắc lý lớp mỏng và sắc ký lỏng,

– Xác định hàm lượng nước, hàm lượng cắn dung môi.

– Năng suất quay cực.

– Kim loại nặng, chí nhiệt tố...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Định lượng

Có thể dùng một trong các phương pháp sau để xác định hoạt lực kháng sinh các macrolid:

– Phương pháp so màu sau khi tạo màu với bromocresol hoặc xanh bromothymol.

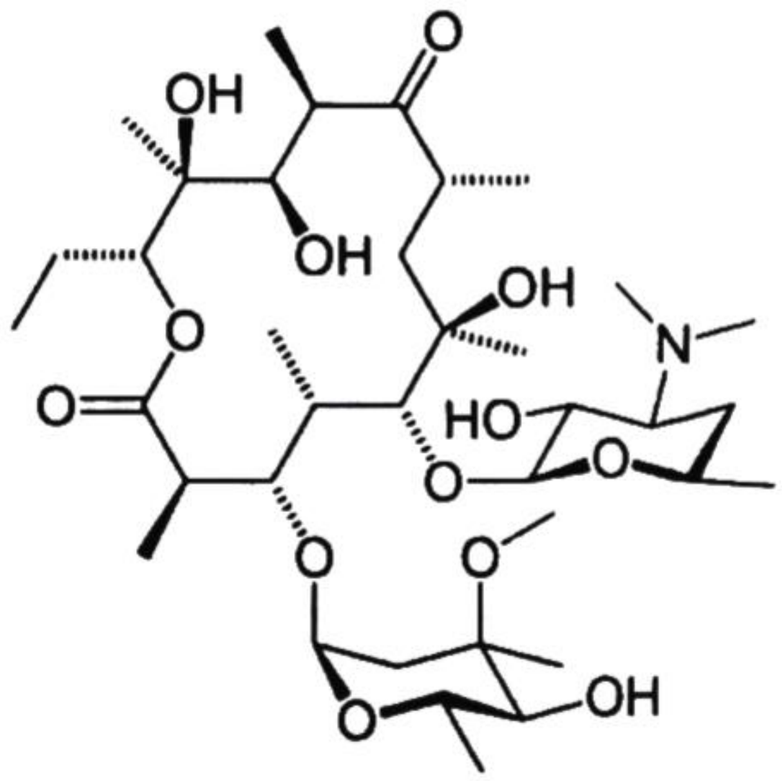
– Phương pháp phổ hấp thụ UV trực tiếp hoặc sau khi dehydrat hóa.

– Sắc ký khí hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao (đối chiếu với chất chuẩn).

– Phương pháp vi sinh vật.

2.5. Liên quan cấu trúc – tác dụng

Dựa trên cấu trúc của erythromycin và các macrolid khác, một số nhận xét liên quan giữa cấu trúc và tác dụng đã được đúc kết như sau:



Erythromycin dạng base

– Tính chất thân dầu tăng hoạt lực cho chế phẩm còn các tính chất khác không đáng kể.

– Đối với các dẫn chất thế ở vị trí 10 và các este 2', 4', 12 và 13 cũng như các gốc đường và đặc biệt nhóm $N(CH_3)_2$ của đường amino thể hiện hiệu quả xác định đối với sự gắn kết trên ribosom.

– Chức lacton rất cần thiết, nếu mở vòng chế phẩm mất tác dụng.

– Trường hợp erythromycin, sự thay đổi ở vài vị trí hoặc nhóm chức có thể thuận lợi về mặt tác dụng như: vị trí 7,9,11 (khử hoá, hydroxyl hóa), 13 (O–alkyl hóa), 4' (ester hoá, oxy hóa), mạch carbon phân nhánh ở 14, đường L–cladinose ở vị trí 4.

– Nhóm carbonyl vị trí 10, không thể thiếu nhưng có thể có những dẫn chất có lợi như các dẫn chất thế oxim hoặc sự thay thế bằng một chức amin tự do hoặc amin thế (ví dụ như nhóm *N*–arylsulfonyl).

– Ngược lại cắt phần đường ở 4 và 6, cũng như dehydrat hoá tại vị trí 11 và 12 sẽ hạn chế tác dụng.

– Glucosyl hoá ở vị trí 2 cũng có thể tạo sản phẩm không hoạt tính kháng khuẩn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.6. Dược động học

Nói chung các macrolid hấp thu khá tốt qua đường tiêu hoá, đặc biệt ở phần trên của ruột non. Trong môi trường acid thuốc nhanh chóng mất tác dụng.

– Thức ăn ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc ngoại trừ các macrolid mới.

– Tỷ lệ kết hợp với huyết tương khoảng 70%.

– Thuốc phân phối rộng rãi ở các cơ quan như gan, thận, tuyến tiền liệt, qua được nhau thai và sữa mẹ, nhưng không qua hàng rào máu não và dịch não tủy.

– Nồng độ thuốc tập trung cao tại phổi và tai mũi họng.

– Thuốc được tái hấp thu theo chu trình gan ruột.

– Chuyển hoá chủ yếu ở gan dưới dạng demethyl hoá mất tác dụng.

– Thải trừ chủ yếu qua mật, một phần nhỏ qua đường tiết niệu.

Bảng 11.3. Dược động học của một số macrolid

Dẫn chất	Tỷ lệ gắn Protein %	Chuyển hoá %	T $^1/_2$ giờ	Liều lượng g/24 h
Erythromycin	65–70	50	1,5	1–2
Josamycin	15	40–50	2	1–2
Spiramycin	10–15		2	1,2–1,6
Roxithromycin	96	kém	10,5	0,3
Clarithromycin	3–7		0,25–0,5	
Azithromycin	58–68		0,25	

2.7. Tương tác thuốc

– Làm tăng nồng độ trong huyết tương của một số thuốc: theophylin, cafein, digoxin, corticosteroid, carbamazepin, cyclosporin, warfarin và bilirubin, do làm giảm sự bài tiết, giảm sự chuyển hoá ở gan (theophyllin, warfarin, carbamazepin...), giảm chuyển hoá ở ruột (digoxin).

– Ngoại trừ spiramycin, các macrolid nói chung khi phối hợp với ergotamin (các dẫn chất phân lập từ nấm cựa gà, có tác dụng gây co mạch) có thể gây hoại tử đầu chi (hội chứng ergotism).

– Với astemizol, terfenadin có nguy cơ gây xoắn đỉnh.

Riêng đối với troleandomycin có thêm tương tác với các estrogen, thuốc ngừa thai gây viêm gan ứ mật.

2.8. Tác dụng phụ

Tác dụng phụ thường gặp như buồn nôn, nôn, đau bụng. Đôi khi gây viêm gan ứ mật nhất là khi dùng erythromycin hoặc troleandomycin.

2.9. Chống chỉ định

Chống chỉ định đối với người suy gan nặng, người có tiền sử dị ứng với macrolid.

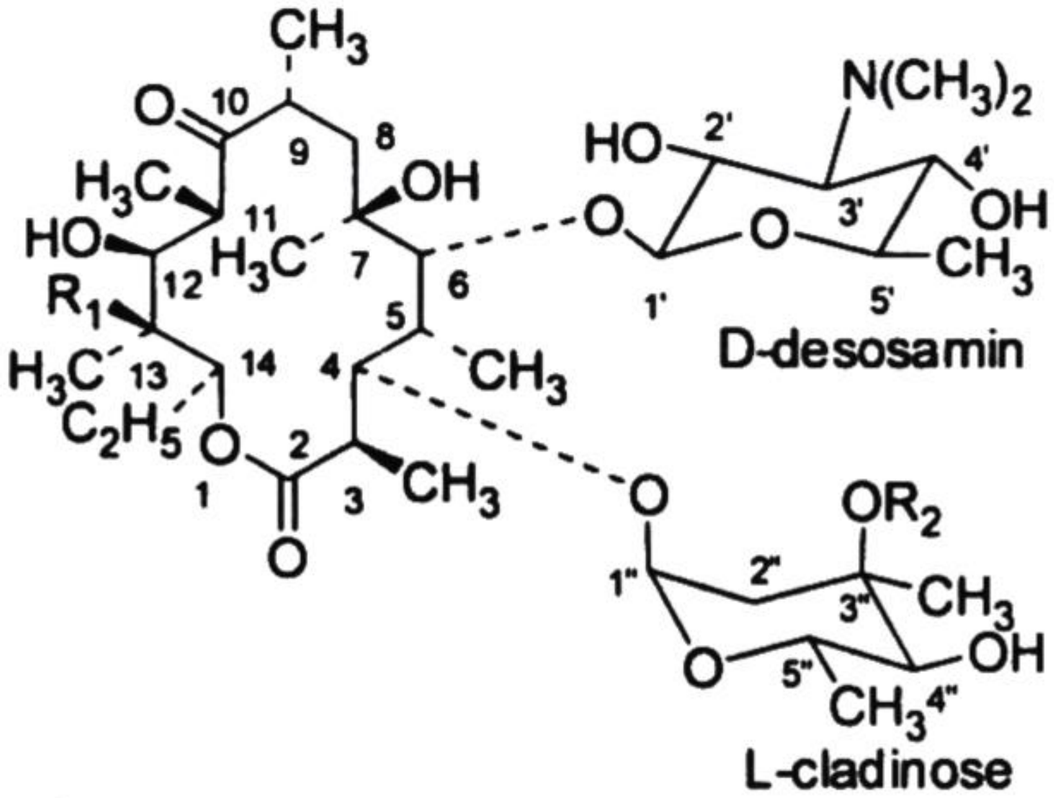
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.10. Một số macrolid thông dụng

2.10.1. Macrolid có nguồn gốc thiên nhiên

ERYTHROMYCIN

Tên khoa học: (3R, 4S, 5S, 6R, 7R, 9R, 11R, 12R, 13S, 14R)–4–[{2,6–didesoxy–3–C–methyl–3–O–methyl–α–L–ribo–hexopyranosyl)–oxy]–14–ethyl–7,12,13–trihydroxy–3,5,7,9,11,13–hexamethyl–6[[3,4,6–tridedeoxy–3–(dimethylamino)–β–D–xylo–hexopyranosyl]–oxy]oxacyclotetradecan–2,10–dion



	R_1	R_2
erythromycin A	OH	CH_3
erythromycin B	H	CH_3
erythromycin C	OH	H
erythromycin D	H	H

$C_{37}H_{67}NO_{13}$ P.t.l: 733,94

Cấu trúc

Erythromycin là macrolid đầu tiên chiết từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces erythreus*, chủ yếu là erythromycin A ($C_{37}H_{67}NO_{13}$). Phần trăm tổng cộng của erythromycin A, erythromycin B, và erythromycin C không dưới 85% và không hơn 100,5% tính trên khối lượng khô.

Erythromycin dùng dưới dạng base, muối, ester hoặc muối ester:

Ester: erythromycin propionat laurylsulfat, erythromycin ethyl succinat.

Muối: erythromycin lactobionat, erythromycin stearat (không tan, không đắng).

Muối ester: erythromycin estolat, acistrat (tan trong nước dùng pha tiêm).

2' ester	R	Acid kết hợp tạo muối
Acistrat:	$COCH_3$	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$
Estolat:	$COCH_2CH_3$	$C_{12}H_{25}OSO_3H$

Tính chất

Tinh thể không màu hoặc bột trắng đến trắng có ánh vàng sáng. Không mùi, vị đắng ít tan trong nước, tan nhiều trong ethanol và các dung môi hữu cơ. Dung dịch erythromycin dạng base trong nước ở 4°C tương đối ổn định, mất hoạt tính nhanh ở 20°C trong môi trường acid. Do có tính base yếu nên không tạo muối với acid, có tính tả triền.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR so sánh với chất đối chiếu.

– Với acid sulfuric tạo dung dịch màu nâu đỏ.

– Với acid hydrocloric / aceton: màu cam xuất hiện sau đó chuyển nhanh thành hồng đậm.

– Sắc ký lớp mỏng: hệ dung môi là hỗn hợp methanol – cloroform (1–1); thuốc thử phát hiện: p–anisaldehyd.

Định lượng

– Phương pháp khuếch tán trong môi trường thạch với chủng vi khuẩn thử nghiệm *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P.

– Sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Dược động học

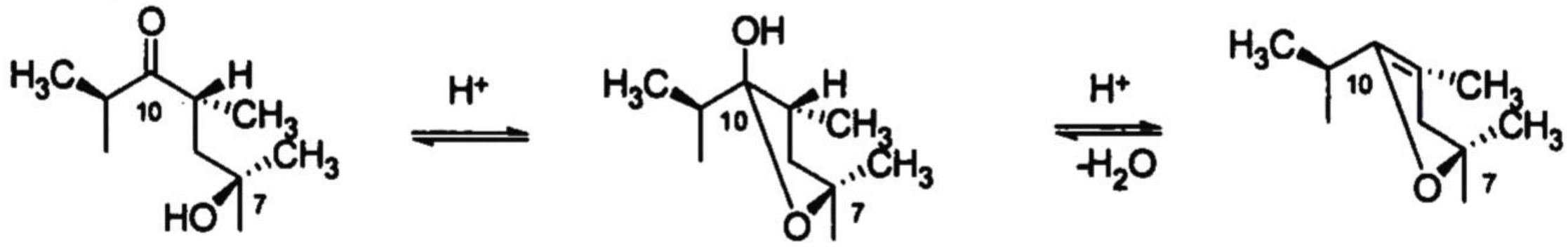
Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, đặc biệt ở phần trên của ruột non. Thức ăn làm giảm sự hấp thu của thuốc. Dạng base không hấp thu ở dạ dày, dễ bị phân hủy bởi acid dịch vị *(xem hình 1)* nên cần bào chế dưới dạng viên bao phim tan trong ruột. Các dẫn chất muối và ester tương đối bền với acid, hấp thu khá tốt. Dẫn chất estolat hấp thu tốt nhất qua đường uống nhưng có tác dụng phụ gây suy giảm chức năng gan.

Thuốc phân phối rộng rãi ở các cơ quan như gan, thận, tuyến tiền liệt, qua được nhau thai và sữa mẹ, nhưng không qua hàng rào máu não và dịch não tủy.

Chuyển hoá chủ yếu ở gan dưới dạng demethyl hoá mất tác dụng.

Thải trừ chủ yếu đường gan mật (phân), tái hấp thu theo chu trình gan ruột. Chỉ khoảng 2 % (dùng đường uống) và 20% (dùng đường tiêm) bài xuất qua thận dưới dạng còn hoạt tính, do vậy không cần giảm liều khi suy thận.

Thời gian bán thải của erythromycin khoảng 2,5 giờ.



Erythromycin — Hemicetal — Didehydro-erythromycin

Hình 11.1. Sự phân hủy của erythromycin A trong môi trường acid

Chỉ định

Erythromycin là thuốc được lựa chọn để trị:

– Các nhiễm trùng do *Campilobacter jejuni, Chlamydia trachomatis* (viêm phổi, viêm đường tiết niệu hoặc viêm vùng chậu), *Corynerbacterium diphtheriae* hoặc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

minutissinum, *Haemophyllus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* và *Ureoplasma ureolyticum*.

– Các nhiễm trùng tại chỗ còn nhạy cảm với thuốc: chốc lở, vết thương, phỏng, eczema nhiễm trùng, *Acne vulgaris* và *Sycosis vulgaris*.

Do khả năng tạo thành chủng đề kháng thuốc nhanh của Streptoccus, Staphylococcus cần tránh sử dụng eythromycin một cách bừa bãi.

Tác dụng phụ

Đây là kháng sinh ít độc tính nhất, tuy nhiên có thể gây một số tác dụng ngoại ý như:

– Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy và viêm miệng có thể xảy ra đặc biệt khi dùng lượng lớn.

– Các trường hợp độc tính nghiêm trọng rất hiếm thấy và không có chống chỉ định tuyệt đối ngoại trừ trường hợp quá mẫn, phát ban, sốt, tăng eosinophil (bạch cầu ưa eosin) có thể xảy ra.

– Sự suy giảm chức năng gan kèm theo chứng vàng da hoặc không vàng da xảy ra ở một số bệnh nhân dùng thuốc, đặc biệt dạng estolat kéo dài. Do vậy, cần thận trọng cho bệnh nhân bị suy chức năng gan.

Tương tác thuốc (xem phần đại cương macrolid).

Erythromycin phối hợp có hiệu quả với sulfamid trong điều trị *Hemophyllus influenza*.

Ngoại trừ dạng estolat, các macrolid khác có thể dùng cho phụ nữ có thai khi cần thiết.

Dạng dùng

Viên bao tan trong ruột 250 mg, 500 mg; viên capsul 250 mg, 500 mg; lọ pha tiêm 1g, thuốc gói bột 250 mg.

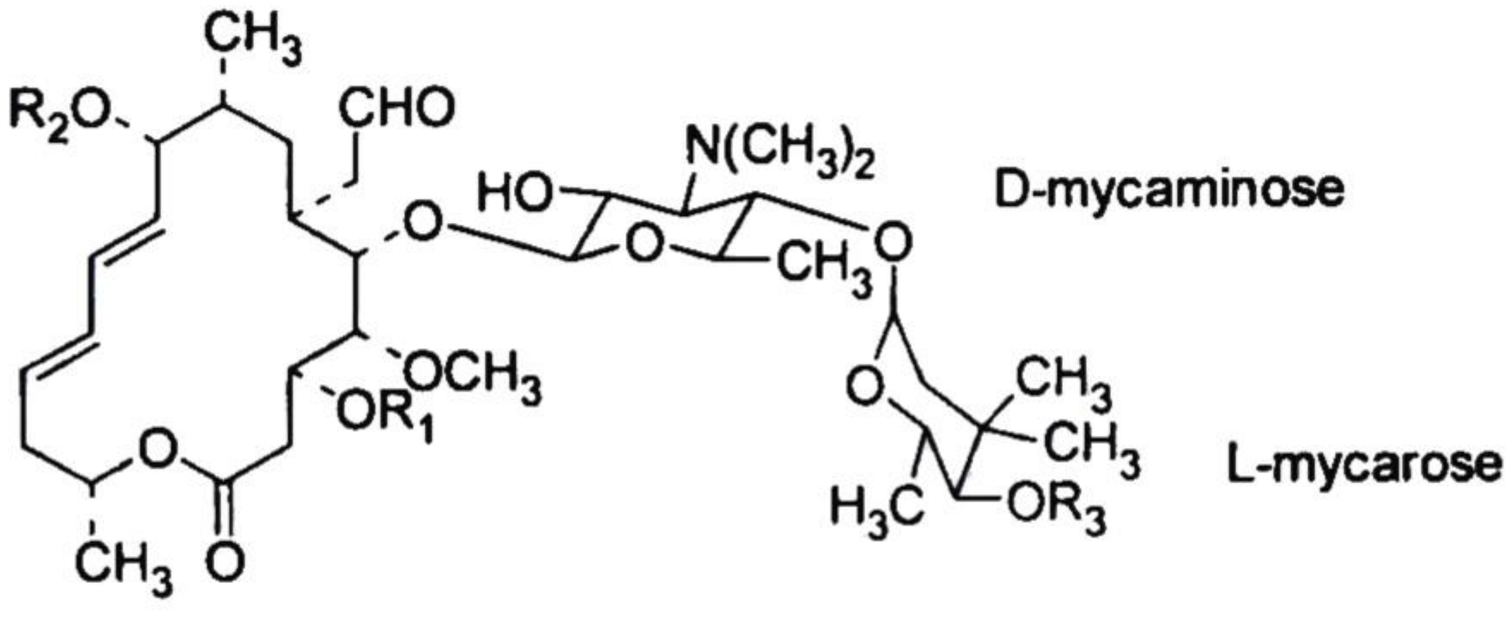
Liều dùng

– Người lớn: 1 – 2 g/24 giờ, chia 2 – 4 lần/24 giờ.

– Trẻ em: 30 – 100 mg/kg/ 24 giờ, chia 4 lần, không dùng quá liều 1,5 g/24 giờ.

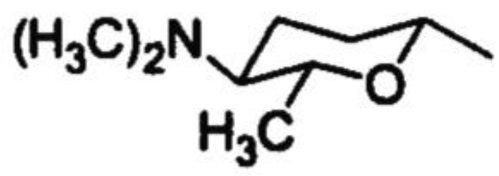
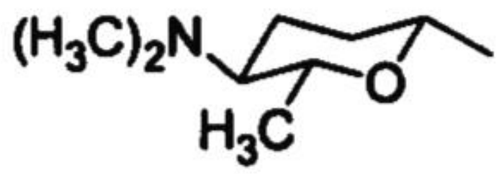
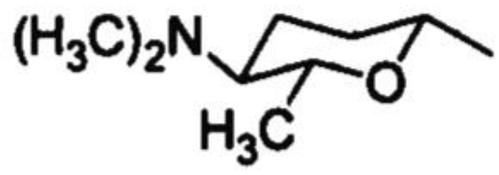
– Mỗi đợt dùng: 5 – 10 ngày. Nên uống thuốc trước bữa ăn.

SPIRAMYCIN



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 11.4. Cấu trúc các thành phần của spiramycin

Chất	R_1	R_2	R_3
Spiramycin I	H		H
Spiramycin II	$COCH_3$		H
Spiramycin III	$COCH_2CH_3$		H
Josamycin	$COCH_3$	H	$(CH_3)_2CHCH_2CO$
Midecamycin	$COCH_2CH_3$	H	$COCH_2CH_3$

Cấu trúc

Spiramycin là macrolid thiên nhiên được ly trích từ *Streptomyces ambofaciens*. Đây là một hỗn hợp gồm 3 heterosid (vòng lacton có 16 nguyên tử C) có cấu trúc rất gần nhau: spiramycin I (63%), spiramycin II (24%), spiramycin III (13%).

Tính chất

Bột màu trắng đến trắng hơi vàng, vị đắng. Tan nhiều trong methanol, ethanol, aceton; rất ít tan trong nước.

Phổ kháng khuẩn

Phổ kháng khuẩn tương tự erythromycin, ngoài ra còn tác động trên *Toxoplasma gonddii*, Staphylococcus nhạy cảm với methicillin.

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường uống nhưng không hoàn toàn, sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân bố rất tốt vào nước bọt và các mô: phổi, amiđan, xương và các xoang bị nhiễm trùng; không vào dịch não tủy nhưng qua sữa mẹ.

Chuyển hoá chậm tại gan, các chất chuyển hoá chưa được biết rõ.

Thải trừ chủ yếu qua mật, khoảng 10% thải trừ qua đường tiết niệu.

Chỉ định

Spiramycin được chỉ định trong nhiễm trùng tai, mũi, họng, phế quản, phổi, nhiễm trùng da, sinh dục (đặc biệt tuyến tiền liệt), xương. Có thể phối hợp với metronidazol để điều trị nhiễm trùng ở khoang miệng do tác động tốt trên chủng yếm khí.

Dùng phòng ngừa viêm màng não do Meningococcus ở bệnh nhân đã trị lành bệnh (không dùng điều trị), ngừa tái phát thấp tim dạng cấp ở bệnh nhân dị ứng với penicillin.

Trị nhiễm Toxoplasma ở phụ nữ mang thai.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dạng adipat của spiramycin được dùng dưới dạng dung dịch tiêm và viên đặt trực tràng.

Tác dụng phụ

Buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy, dị ứng da.

Đây là kháng sinh dùng an toàn cho phụ nữ mang thai. Do thuốc qua được sữa mẹ nên khuyên ngừng cho con bú khi đang dùng thuốc.

Dạng dùng

Gói bột 750000 IU; viên bao phim 1.5 M.IU, 3 M.IU

Liều lượng

– Nhũ nhi và trẻ em: 150000–300000 IU/kg/ngày, chia 2–3 lần.

– Trẻ < 10kg: 75000 IU–150000 IU/ngày, chia 2–3 lần.

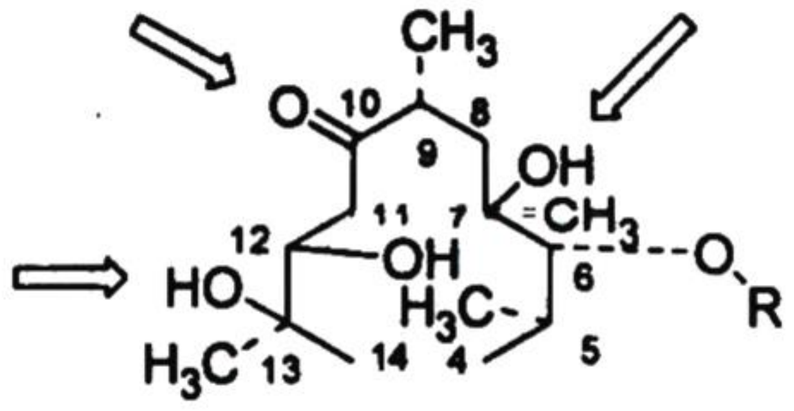
– Trẻ 10–20kg: 150000 IU–300000 IU/ngày, chia 2–3 lần.

– Phòng ngừa viêm màng não do não mô cầu ở trẻ em 75000 IU/kg/12 giờ, trong 5 ngày.

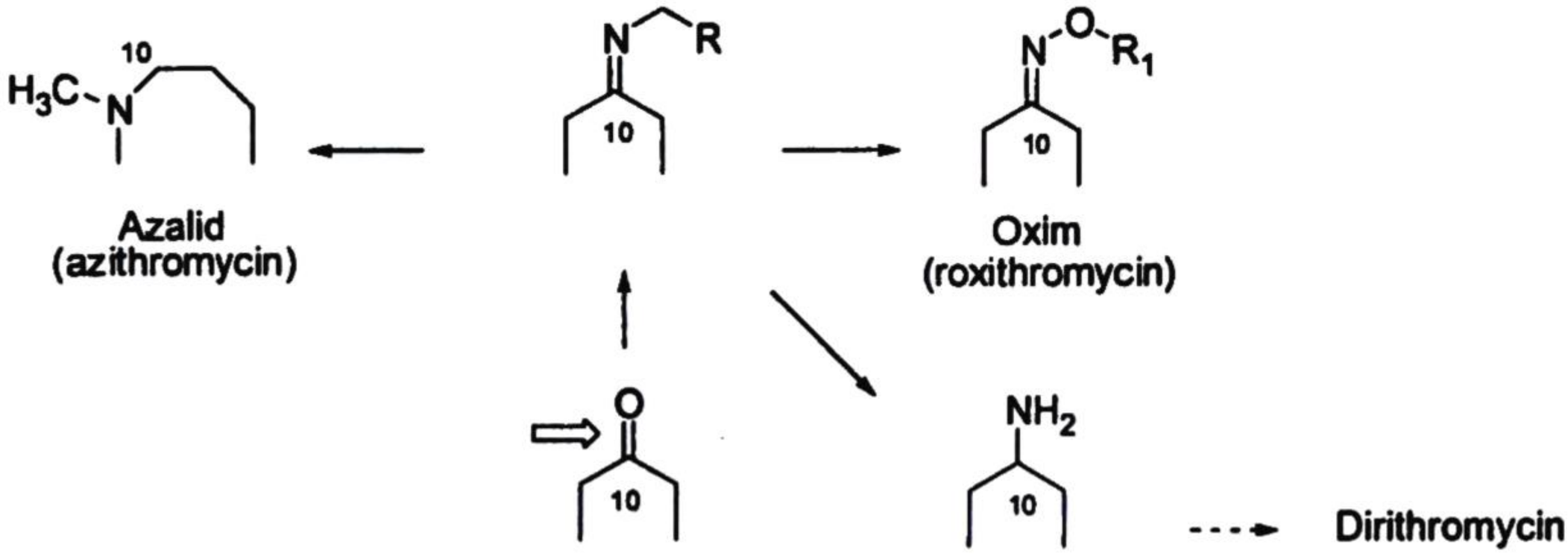
Người lớn: 6–9 triệu IU, chia làm 2–3 lần/ ngày.

2.10.2. Các dẫn chất bán tổng hợp từ erythromycin

Sinh khả dụng kém của erythromycin đã dẫn đến việc tìm kiếm các dẫn chất bán tổng hợp bền hơn trong môi trường acid và sự hấp thu tại ruột không làm biến đổi tính chất kháng khuẩn. Nhiều sản phẩm đang được nghiên cứu, một số đã được đưa vào sử dụng trong điều trị. Các dẫn chất bán tổng hợp được điều chế bằng cách biến đổi vòng macrolacton.



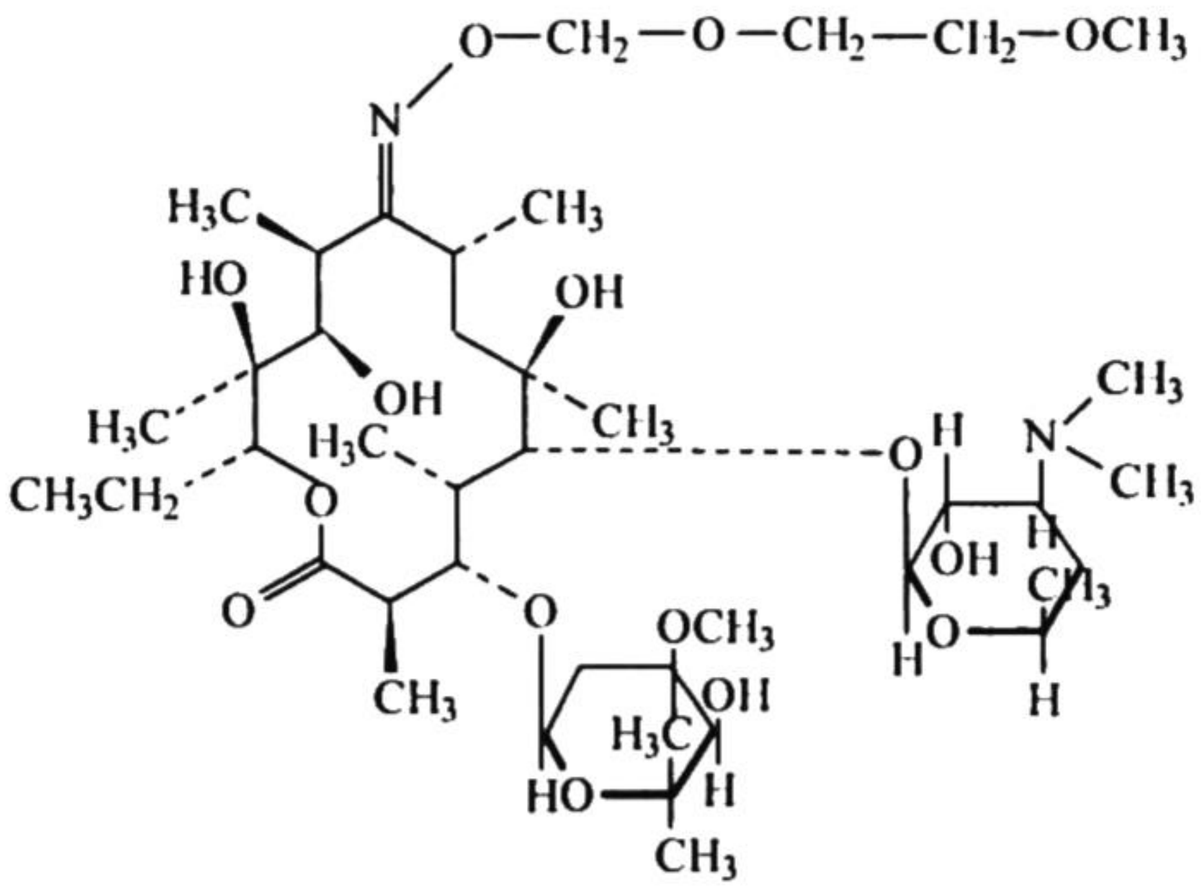
Hình 11.2. Các điểm yếu trên cấu trúc vòng lacton của erythromycin



Hình 11.3. Các con đường tổng hợp dẫn chất erythromycin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ROXITHROMYCIN



$C_{41}H_{76}N_2O_{15}$ P.t.l: 837,1

Tên khoa học: (–)–(E)–10 (2–methoxyethoxy) methoxyiminoerythromycin (đồng phân Z không có tác dụng).

Roxithromycin là dẫn chất oxim bán tổng hợp của erythromycin. So với erythromycin, chất này bền hơn trong môi trường acid, sự tạo thành những cetal nội bị cản trở, nhưng hoạt tính kháng khuẩn bị giảm bớt

Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng. Tan nhiều trong ethanol và aceton, tan trong methanol và ether, không tan trong nước, tan nhẹ trong HCl loãng. Roxithromycin tồn tại dưới nhiều dạng đa hình.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Quang phổ hấp thụ hồng ngoại so sánh với phổ chất đối chiếu.

– Với acid sulfuric tạo dung dịch màu nâu đỏ.

– Với acid hydrocloric / aceton: màu cam xuất hiện sau đó chuyển nhanh hồng đậm.

– Sắc ký lớp mỏng.

Định lượng

– Sắc ký lỏng hiệu năng cao.

– Phương pháp khuếch tán trong môi trường thạch với chủng vi khuẩn thử nghiệm *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Phổ kháng khuẩn

Roxithromycin ngăn chặn sự phát triển của vi khuẩn do ức chế quá trình sinh tổng hợp protein. Roxithromycin kết hợp với tiểu thể 50S của ribosom vi khuẩn,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

điều này làm ức chế sự phiên mã kéo dài chuỗi peptid. Roxithromycin có phổ kháng khuẩn tương tự erythromycin nhưng hiệu quả hơn trên một số mầm vi khuẩn Gram âm, đặc biệt với *Legionella pneumophila*.

Các vi khuẩn nhạy cảm với erythromycin cũng nhạy với roxithromycin như: Streptococcus A, Ngoài ra còn tác động trên *Streptococcus mitis, sanguis, agalactiae*, Staphylococcus nhạy cảm với methicillin, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, *Corynebacterium diphteriae*, Clostridium, *Chlamydia trachomatis*, *Helicobacter pylori*, *Haemophylus influenzae*, Vibrio..

Dược động học

Hấp thu nhanh bằng đường uống, ổn định trong môi trường acid dịch vị. Do thời gian bán thải dài (10–12 giờ) nên dùng thuốc mỗi 12 giờ.

Phân phối tốt ở phổi, amiđan, tiền liệt tuyến. Ít qua sữa. Chuyển hoá chủ yếu ở gan, chỉ một lượng nhỏ roxithromycin bị chuyển hoá. Đào thải chủ yếu qua phân, rất ít thải qua thận do vậy không cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận.

Chỉ định

Roxithromycin được chỉ định trong nhiễm trùng tai–mũi–họng, phế quản–phổi, da, sinh dục.

Sự giảm liều sử dụng làm hạn chế những biểu hiện không dung nạp ở dạ dày, nhưng vẫn chống chỉ định trong trường hợp suy gan.

Tác dụng phụ

Tác dụng phụ phổ biến nhất thường xảy ra ở hệ tiêu hoá: tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng. Ít gặp hơn có thể gồm các ảnh hưởng trên hệ thần kinh ngoại biên và trung ương như nhức đầu, choáng, hoa mắt. Hiếm gặp hơn có thể gồm phát ban, rối loạn chức năng gan, rối loạn cảm nhận về mùi vị.

Tương tác thuốc

Ít tương tác thuốc hơn so với erythromycin và cũng ít ảnh hưởng hơn đối với cytochrom P450.

Roxithromycin không tương tác với thuốc ngừa thai loại hormon, prednisolon, carbamazepin, ranitidin hoặc thuốc kháng acid.

Khi dùng chung với theophyllin, roxithromycin làm tăng nồng độ theophyllin trong máu.

Roxithromycin có tương tác với warfarin, làm tăng thời gian chảy máu khi dùng chung.

Chú ý đề phòng

Phải thận trọng khi dùng thuốc trong trường hợp có suy chức năng gan hoặc đồng thời sử dụng thuốc có khả năng gây độc tính trên gan. Theo báo cáo về mặt tương

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tác thuốc giữa erythromycin và terfenadin cần phải thận trọng khi dùng roxithromycin trên những bệnh nhân đang dùng terfenadin.

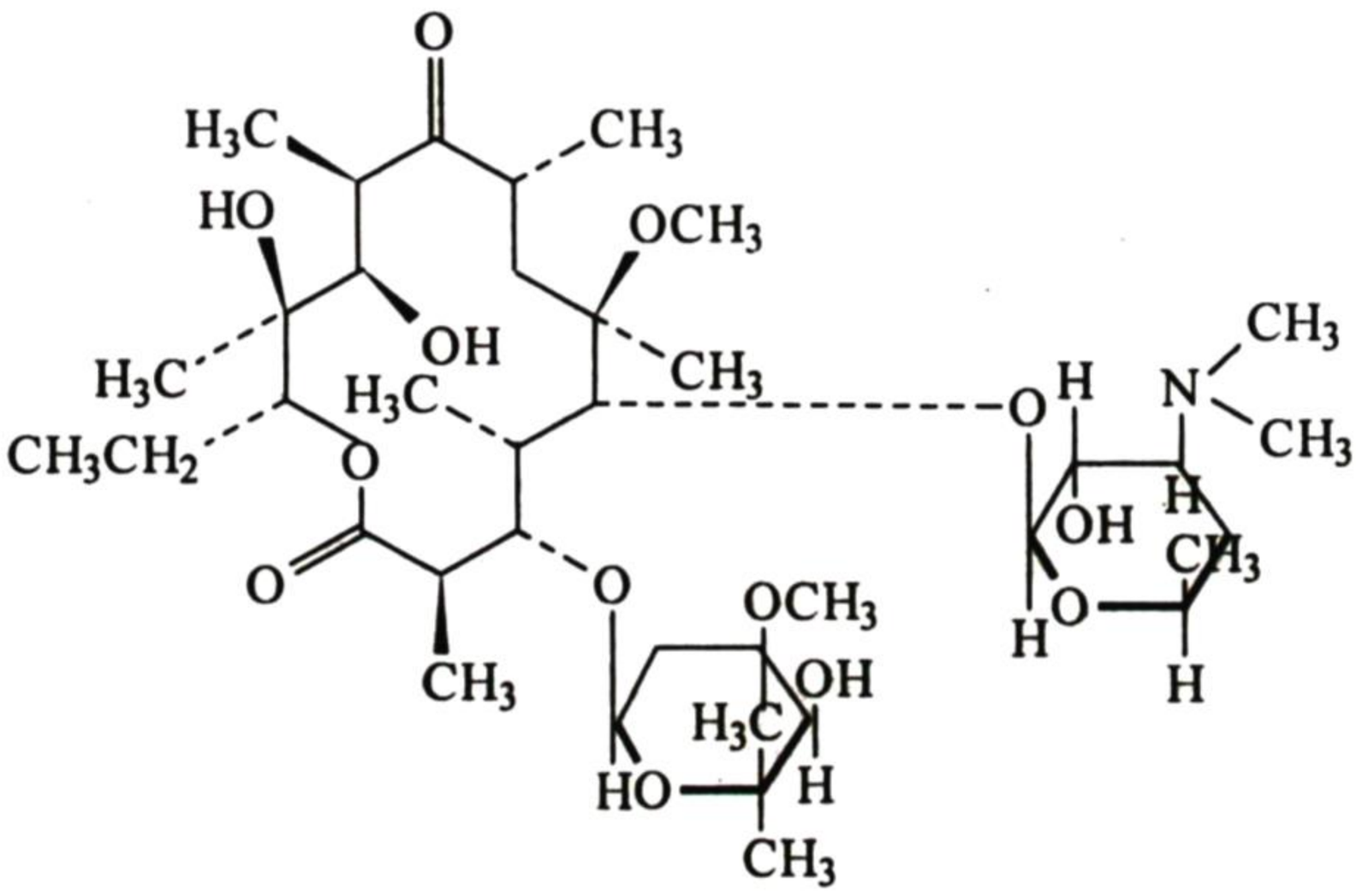
Dạng dùng

Viên nén bao phim 75 mg, 150 mg.

Liều lượng

Roxithromycin được dùng qua đường uống với liều 150 mg x 2 lần/ ngày trước bữa ăn trong điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn nhạy cảm. Ở bệnh nhân bị xơ gan nặng nên giảm liều còn 150 mg x 1 lần/ ngày, roxithromycin được dùng cho trẻ em với liều 2,5–5 mg/kg x 2lần/ngày.

CLARITHROMYCIN



$C_{38}H_{69}NO_{13}$ P.t.l: 747,95

Tên khoa học: 6–(4–dimethylamino–3–hydroxy–6–methyl–tetrahydropyran–2–yl) oxy–14–ethyl–12,13–dihydroxy–4–(5–hydroxy–4–methoxy–4,6–dimethyl tetrahydropyran–2–yloxy–7–methoxy–3,5,7,9,11,13–hexamethyl–1 oxacyclotetradecane–2, 10–dion.

Tên khác: 7–*O*–methylerythromycin.

Điều chế

Đây là dẫn chất bán tổng hợp bằng cách methyl hoá nhóm 7–hydroxyl của erythromycin.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng. Tan trong aceton và cloroform, tan kém trong methanol, ethanol và ether, không tan trong nước.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

– Quang phổ hấp thu hồng ngoại so sánh với phổ chất đối chiếu.

– Phản ứng tạo màu với acid sulfuric; với acid hydrocloric / aceton.

– Sắc ký lớp mỏng, thuốc thử phát hiện: acid sulfuric đậm đặc.

Định lượng

– Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

– Phương pháp khuếch tán trong môi trường thạch với chủng vi khuẩn thử nghiệm *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P.

Phổ kháng khuẩn

Cơ chế tác động tương tự erythromycin.

Có tác dụng kìm khuẩn trên các vi khuẩn nhạy cảm với erythromycin, mạnh hơn trên tụ cầu khuẩn (Staphylococcus) và liên cầu khuẩn (Streptococcus). Ngoài ra còn tác dụng trên Toxoplasma gondii, loài Cryptosporidium... và các chủng vi khuẩn kháng với erythromycin.

Bên cạnh tác động kìm khuẩn, clarithromycin thể hiện tác động diệt khuẩn trên một số vi khuẩn như *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria gonorrhoeae*.

Dược động học

Hấp thu: hấp thu tốt qua ruột, không làm mất hoạt tính trong môi trường acid, không làm ảnh hưởng đến tạp khuẩn ruột.

Phân bố: nồng độ của clarithromycin ở mô cao gấp 10 lần so với ở trong huyết tương. Tập trung ở phổi, tai, mũi, họng, trong dịch đờm, nước bọt, nước mũi... Nồng độ cao nhất của clarithromycin có thể tìm thấy ở gan và mô phổi.

Chuyển hoá: clarithromycin chuyển hoá nhanh khi qua gan. Tuy nhiên chất chuyển hoá tạo thành là 14–hydroxy clarithromycin hoạt tính mạnh khoảng 2 lần so với clarithromycin. Thời gian bán thải của clarithromycin 5 giờ, 14–hydroxy clarithromycin 7 giờ.

Đào thải: qua mật và đường tiết niệu.

Chỉ định

Trị các bệnh do nhiễm khuẩn: phổi, tai, mũi, họng, răng miệng và đường tiết niệu, sinh dục, các nhiễm trùng ngoài da. Đặc biệt được dùng trị loét dạ dày do *H. pylori*.

Kháng sinh này cùng azithromycin được dùng điều trị các nhiễm trùng cơ hội và khó trị ở bệnh nhân bị HIV/AIDS (như nhiễm *Mycobacterium avium* complex – MAC).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Mycobacterium avium complex (MAC) là một nhóm các vi khuẩn có mối liên hệ với nhau, thuộc giống Mycobacterium, gồm có: *Mycobacterium avium* subspecies *avium* (MAA), *Mycobacterium avium* subspecies *hominis* (MAH) và *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP).

Dạng dùng

Viên nén bao phim 250 mg, 500 mg.

Thuốc bột đóng gói hay chai phân liều.

Chú ý đề phòng

Thận trọng với bệnh nhân suy thận, gan, phụ nữ có thai và cho con bú.

Tương tác thuốc

Không dùng với carbamazepin, phenytoin, theophylin, terfenadin.

Liều lượng

Người lớn: nhiễm khuẩn hô hấp và da 250–500 mg/lần x 2 lần/ngày. Suy thận nặng 250 mg/lần x 1 lần/ngày hoặc 250 mg/lần x 2 lần/ngày khi nhiễm khuẩn nặng. Nhiễm *Mycobacterium avium* nội bào 500 mg/lần x 2 lần/ngày. Nếu ClCr < 30 ml/phút: giảm 1/2 liều.

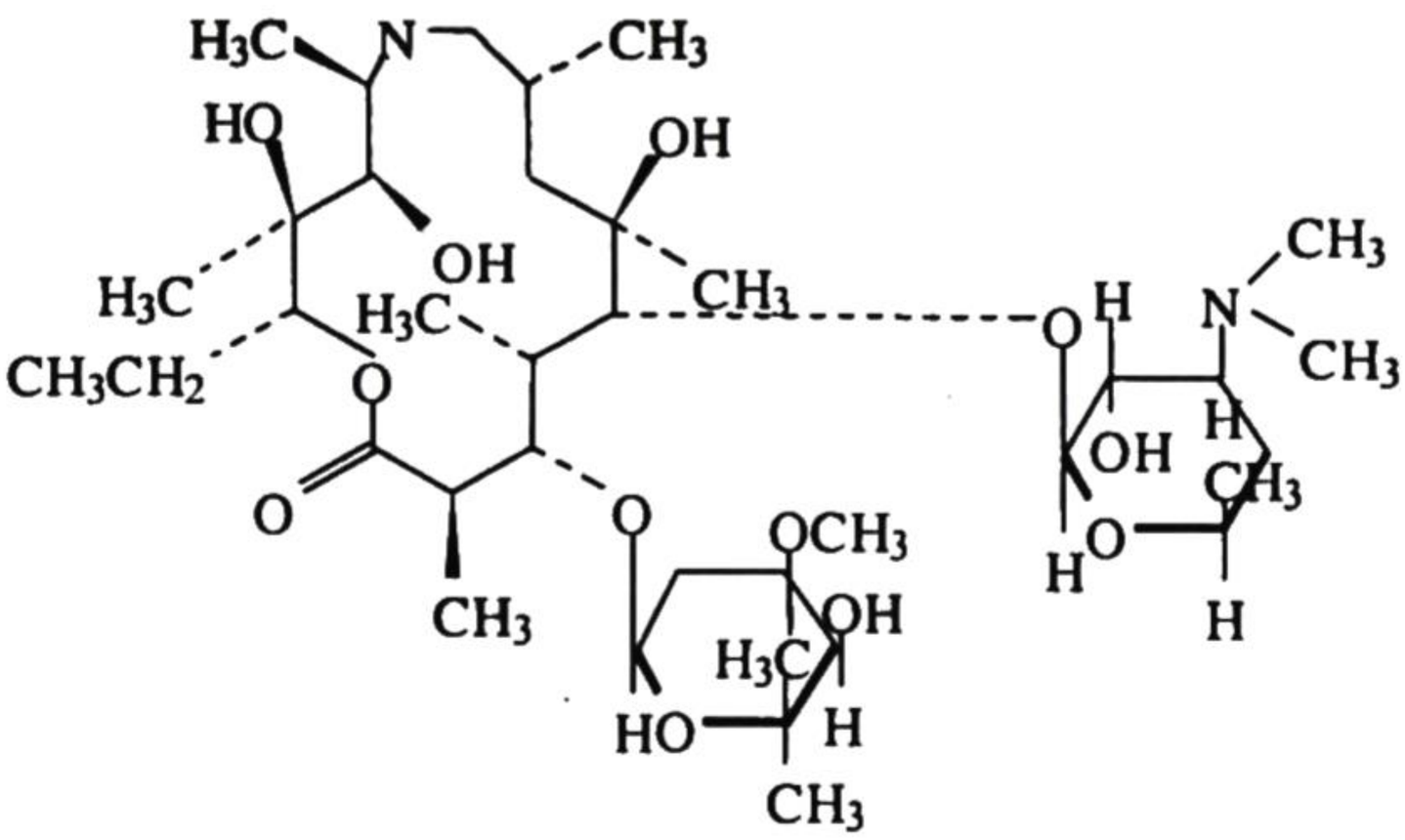
Trẻ em: 7,5 mg/kg/lần x 2 lần/ngày; tối đa 500 mg/lần x 2 lần/ngày. Viêm phổi cộng đồng 15 mg/kg/lần, mỗi lần dùng cách nhau 12 giờ.

Dạng dùng

Viên nén bao phim 250 mg, 500 mg.

Thuốc bột đóng gói hay chai phân liều.

AZITHROMYCIN



$C_{38}H_{72}N_2O_{12}.\ 2H_2O$ P.t.l: 785,02

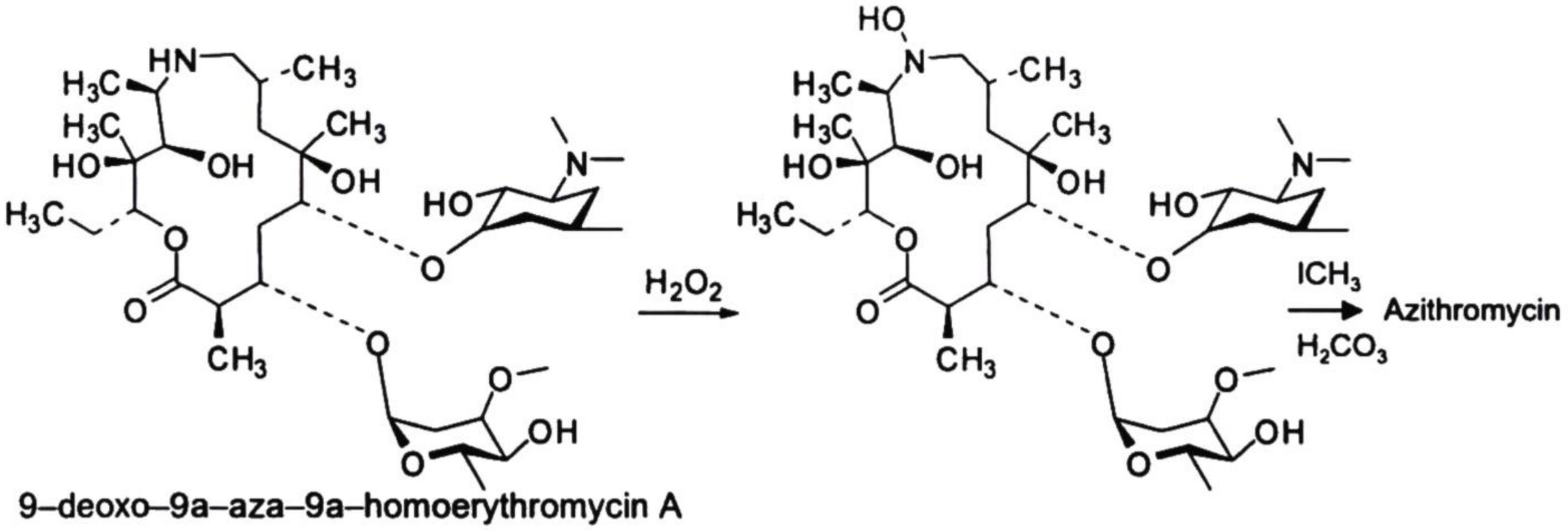
Tên khoa học: 10–deoxo–10a–aza–10a–methyl–10a–homoerythromycin A, dihydrat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cấu trúc

Azithromycin là methyl–aza–11desoxo–10–homoerythromycin A, với một nguyên tử N trong vòng macrocyl mở rộng (15 nguyên tử) ở vùng carbonyl. Chất này có được bằng phương pháp chuyển vị Beckman của oxim erythromycin.

Điều chế



9–deoxo–9a–aza–9a–homoerythromycin A

Phổ kháng khuẩn

Phổ kháng khuẩn tương tự erythromycin nhưng mở rộng sang các vi khuẩn Gram âm như các Enterobacterie. Bền trong môi trường acid nên sử dụng tốt hơn erythromycin.

Azithromycin kháng lại cầu khuẩn Gram dương kém so với erythromycin nhưng mạnh hơn đối với *H. influenzae* và các vi khuẩn Gram âm khác.

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, bền trong môi trường acid dịch vị. Hấp thu giảm do thức ăn, do vậy nên uống xa bữa ăn.

Phân bố trong mô nhiều hơn trong huyết tương, tập trung ở tai, mũi, họng, răng miệng.

Đào thải qua gan, nên thận trọng cho người suy gan. T½: từ 58 – 68 giờ.

Chỉ định

Chỉ định, chống chỉ định tương tự clarithromycin, ít tác dụng phụ hơn erythromycin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với nhóm macrolid. Không dùng với ergotamin và bromocriptin.

Thận trọng

Người suy gan và suy thận, phụ nữ có thai và cho con bú.

Tương tác thuốc

Cyclosporin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng ngoài ý muốn

Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, đầy hơi.

Tăng men gan có hồi phục.

Giảm bạch cầu đa nhân trung tính.

Dạng dùng

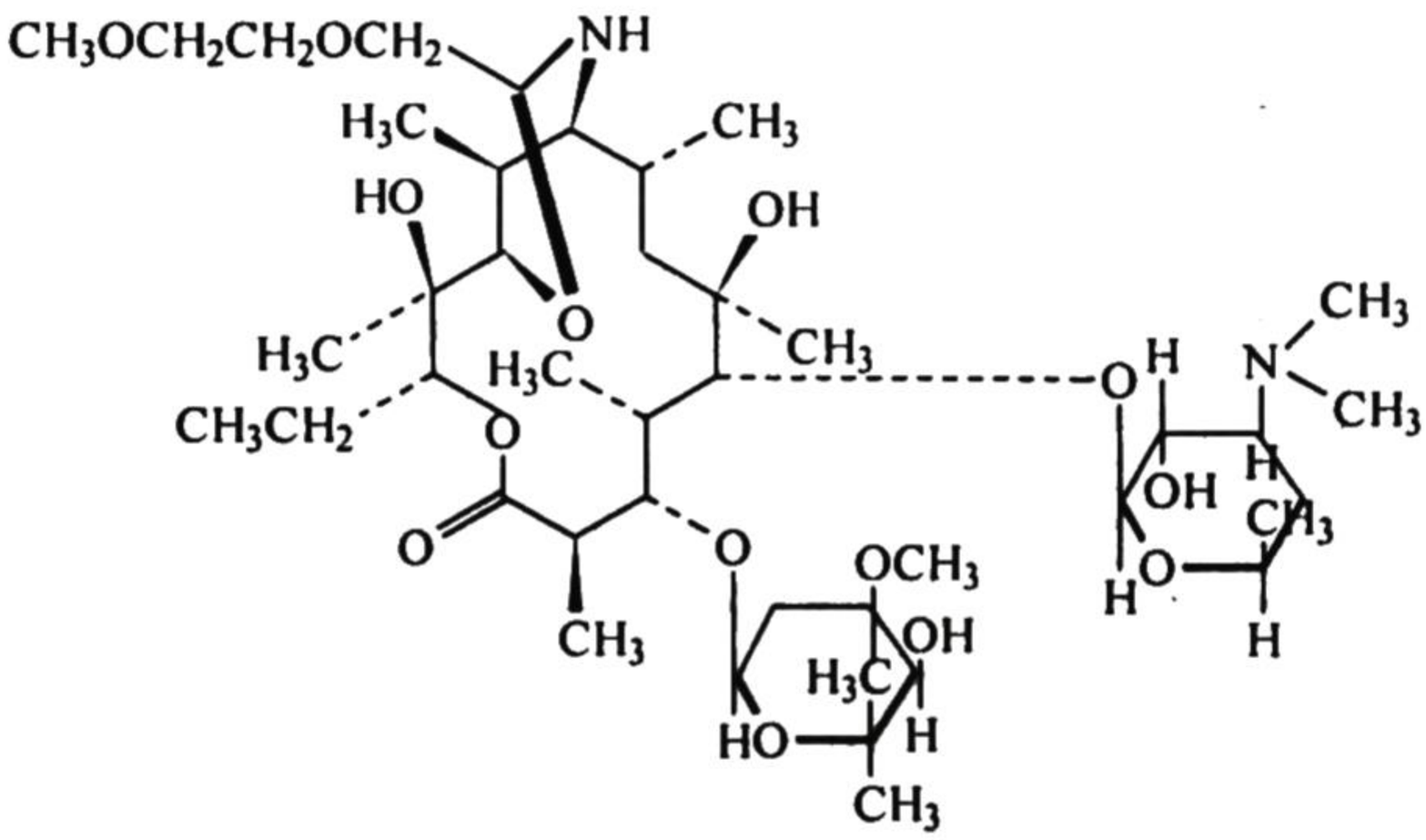
Viên nang 250 mg.

Liều lượng

Người lớn: ngày đầu 500 mg, sau đó 250 mg trong 4 ngày liên tiếp. Nhiễm khuẩn niệu đạo và cổ tử cung do *C. trachomatis:* liều duy nhất 1 g.

Trẻ > 6 tháng: 10 mg/kg/ngày x 1 lần/ngày, dùng trong ba ngày.

DIRITHROMYCIN



$C_{42}H_{78}N_2O_{14}$ P.t.l: 835,074

Tên khoa học: (2*R*,3*R*,6*R*,7*S*,8*S*,9*R*,10*R*,12*R*,13*S*,15*R*,17*S*)–9–{[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)–4–(dimethyl–amino)–3–hydroxy–6–methyloxan–2–yl]oxy}–3–ethyl–2,10–dihydroxy–7–{[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)–5–hydroxy–4–methoxy–4,6–dimethyloxan–2–yl]oxy}–15–[(2–methoxyethoxy)methyl]–2,6,8,10,12,17–hexamethyl–4,16–dioxa–14–azabicyclo [11.3.1]heptadecan–5–on.

Đặc điểm

Đây là dẫn chất oxazin heterocyl thu được từ erythromycinlamin.

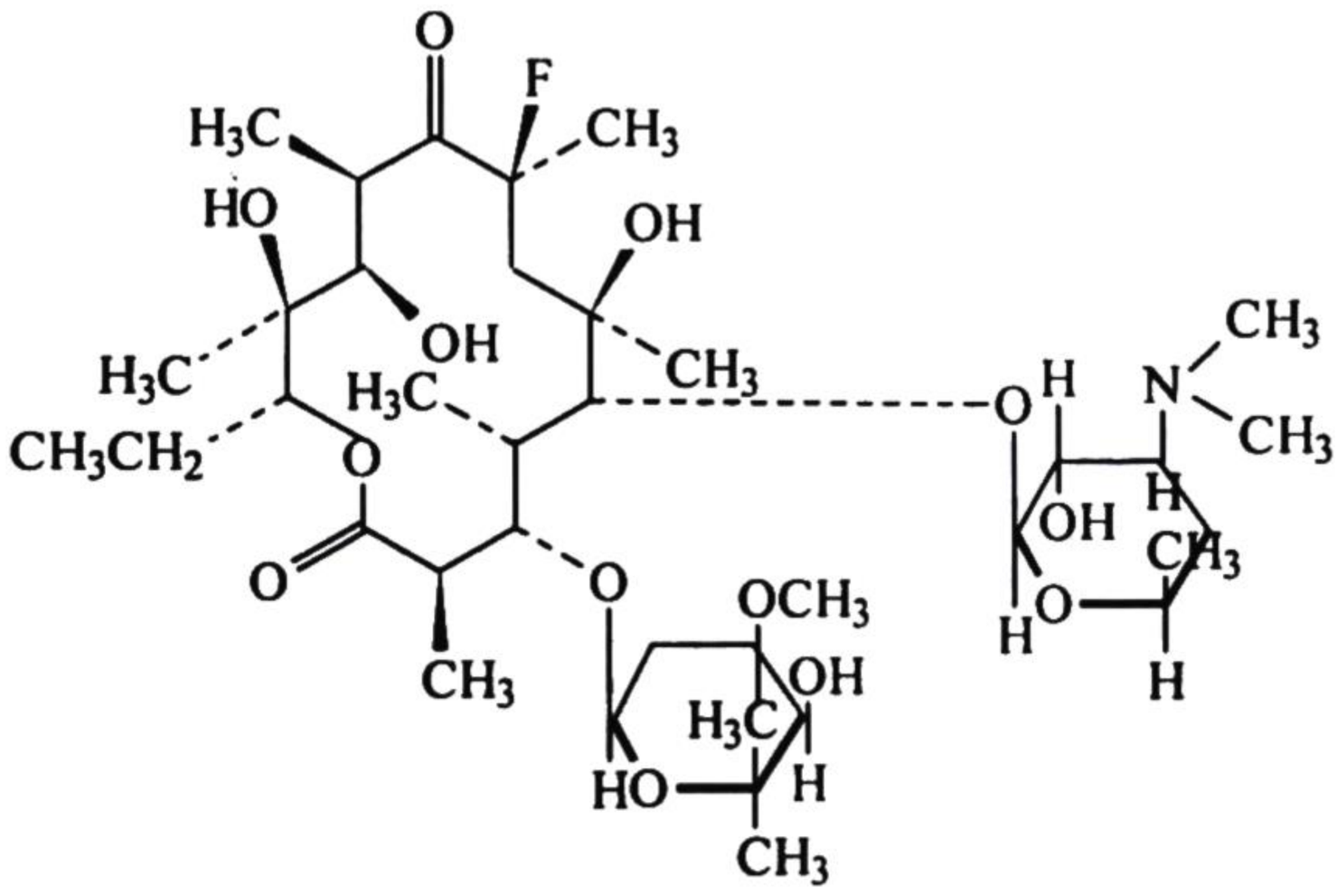
Hydrogen hoá oxim của erythromycin thu được erythromycinlamin, sau đó ngưng tụ với 2–methoxy–ethoxy–acetaldehyd sẽ thu được dirithromycin.

Tác dụng tương tự erythromycin nhưng T ½ dài nên sử dụng mỗi ngày một lần.

Hiện nay dirithromycin không còn được sử dụng ở Mỹ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

FLURITHROMYCIN

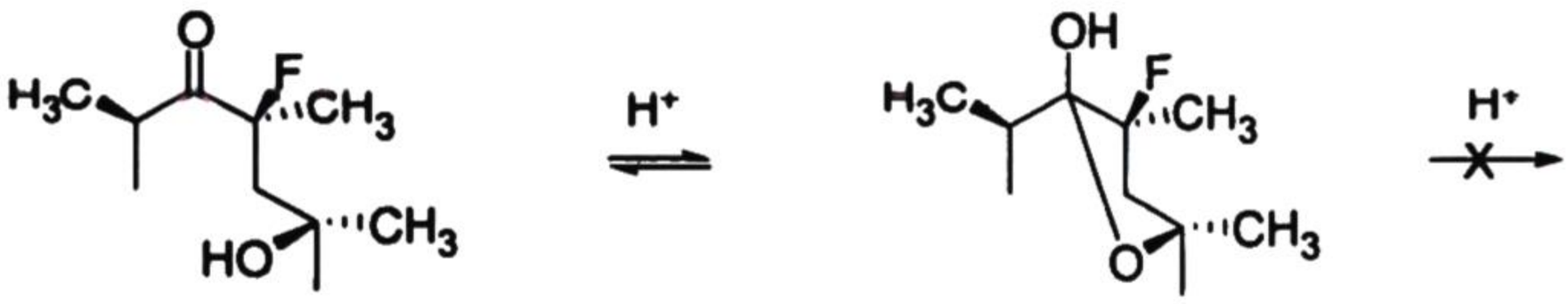


$C_{37}H_{66}FNO_{13}$ P.t.l: 751,917

Tên khoa học: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*S*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)–6–[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)–4–dimethylamino–3–hydroxy–6–methyloxan–2–yl]oxy–14–ethyl–9–fluoro–7,12,13–trihydroxy–4–[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)–5–hydroxy–4–methoxy–4,6–dimethyloxan–2–yl]oxy – 3,5,7,9,11,13–hexamethyl–1–oxacyclotetradecane–2,10–dion

Đặc điểm

Đây là dẫn chất fluoro 9 erythromycin A; bền hơn erythromycin A trong môi trường acid. Điều này có thể được giải thích như sau:

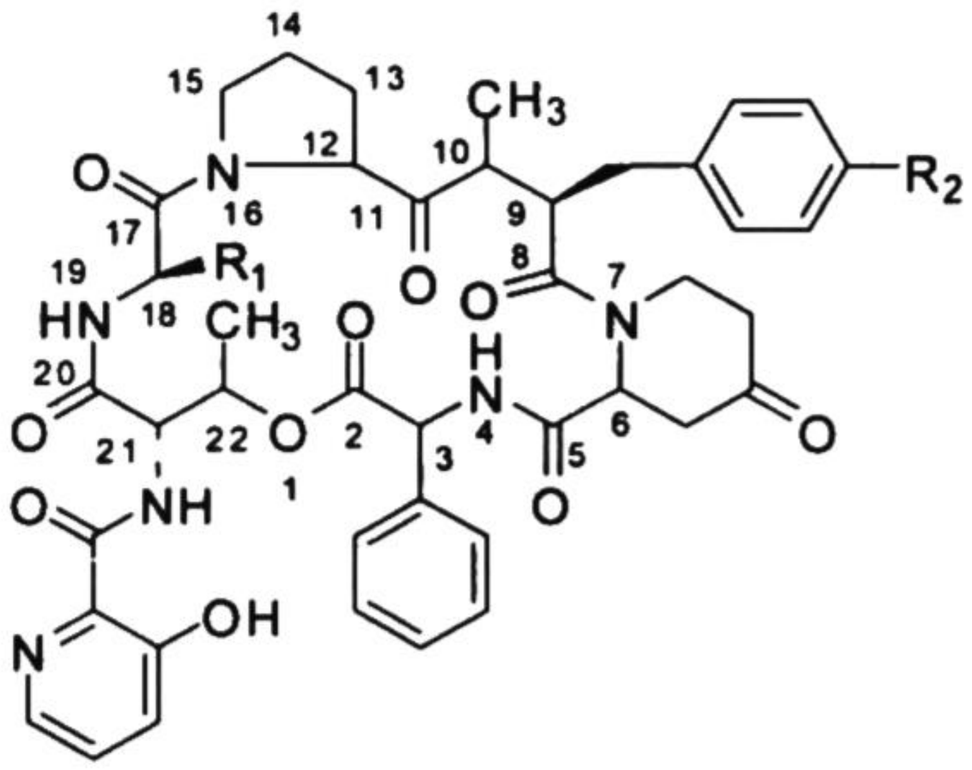


3. KHÁNG SINH HỌ STREPTOGRAMIN

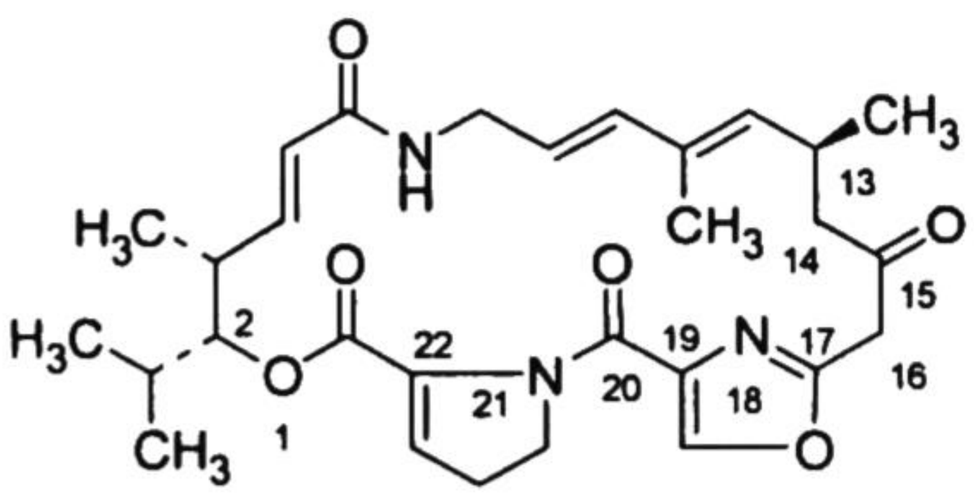
Họ này gồm khoảng 12 kháng sinh, trong đó có hai chất hiện còn được sử dụng đó là pristinamycin (Pyostacin) và virginamycin (Staphylomycin). Nhóm này cũng còn được gọi dưới tên synergistin vì mỗi chất được cấu tạo gồm hai nhóm sản phẩm cấu trúc khác nhau nhưng hoạt tính kháng khuẩn thì đồng vận. Tính chất lý hoá, sinh học, và việc sử dụng chúng thì tương đương nhau.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3.1. Cấu trúc



Nhóm I



Nhóm II

Bảng 11.5. Cấu trúc kháng sinh họ streptogramin

Nhóm I			Nhóm II	
Tên hoạt chất	R_1	R_2	Tên hoạt chất	Vòng pyrrol
Pristinamycin I A	C_2H_5	$N(CH_3)_2$	Pristinamycin IIA (Virginamycin M_1)	Không có nối đôi ở C_{22}
Pristinamycin I B	C_2H_5	$NH(CH_3)$		
Pristinamycin IC	CH_3	$N(CH_3)_2$	Pristinamycin IIB (Virginamycin M_2)	Có nối đôi ở C_{22}
Virginamycin S	C_2H_5	H		

3.2. Các kháng sinh streptogramin chính

PRISTINAMYCIN

Pristinamycin được ly trích từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces pristinaespiralis* bao gồm năm chất từ hai nhóm với tỷ lệ khác nhau.

– Nhóm I: pristinamycin IA, IB và IC.

– Nhóm II: pristinamycin IIA và IIB.

VIRGINAMYCIN

Virginamycin ly trích từ *Streptomyces virginiae* chủ yếu là một hỗn hợp của virginamycin S có quan hệ họ hàng với nhóm I của pristinamycin, và virginamycin M_1 và M_2 giống hệt với pristinamycin II (chứa khoảng 75% M_1 và 5% S).

Cấu trúc

Cấu trúc của những chất cấu thành nhóm I thì giống nhau, cũng như là những chất cấu thành nhóm II. Cấu trúc chung của mỗi nhóm thì khác nhau mặc dù có chung một vòng macrocyl lacton như trong trường hợp các macrolid. Các synergistin không chứa các nhóm đường.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cấu trúc nhóm I

Gồm một vòng peptid (cyclohexadepsipeptid) 22 mắc xích đóng lại bằng một chức lacton. Người ta tìm thấy ở đây những chuỗi 6 acid amin có 3 vòng thơm ở phía ngoài vòng macrocyl. Cấu trúc mang tính chất thân lipid.

Pristinamycin I và virginamycin S khác nhau bởi bản chất của hai nhóm thế ở vị trí 17 nhóm thế trên nhân thơm (một trong các nhân thơm).

Cấu trúc nhóm II

Vòng macrocyl (peptolid) cũng được đóng bởi một chức lacton và một nối đôi, tuy không thực sự là vòng peptid, nhưng bao gồm những mắc xích nitơ trong đó có một nhóm lactam và hai dị vòng (pyrrol và oxazol).

Pristinamycin IIA và virginamycin M_1 thì gống nhau, tương tự cặp pristinamycin IIB và virginamycin M_2 cũng có cấu trúc giống nhau. Hai phân tử này chỉ khác nhau bởi một liên kết đôi trên vòng pyrol trong pristinamycin IIA. Sự bất bão hoà này là mấu chốt của hoạt tính kháng sinh, cũng giống như nhóm hydroxyl ở vị trí 13. Do đó pristinamycin IIA có hoạt tính hơn dẫn chất IIB của nó.

Điều chế

Synergistin có được bằng sự lên men, sử dụng dịch chiết trực tiếp bởi những dung môi trên dịch lên men.

Tính chất lý hóa

– Các synergistin ít tan trong nước, hòa tan trong các dung môi hữu cơ và có vị đắng.

– Phổ UV đặc trưng với hấp thu tối đa ở 257 nm và 305 nm đối với nhóm I và 215 nm đối với nhóm II. Những thành phần của nhóm I phát quang ở bước sóng thích hợp ($\lambda_{kich\ thich}$ 342 nm, $\lambda_{phát\ xạ}$ 430nm).

– Năng suất quay cực của nhóm I là –50°. Ngược lại pristinamycin IIA có năng suất quay cực cao rõ rệt (–204°), cao hơn năng suất quay cực của dẫn chất IIB (–36°)

– Các synergistin bền ở môi trường acid.

– Sự mở vòng lacton ở pH > 8 cho những sản phẩm không hoạt tính

Kiểm nghiệm

Những dẫn chất nhóm I sau khi bị thủy giải cho các acid amin cấu tạo ra nó, có thể được đặc trưng hoá tùy theo các phương pháp sử dụng thông thường.

Dược động học

Synergistin hấp thu kém trong ruột, nhất là nhóm II, nhưng sinh khả dụng của chúng không được biết chính xác do khó khăn trong việc định lượng trong huyết tương. Những chất này không qua được dịch não tủy. Thải trừ ở mật và phân, thải trừ yếu ở thận (<10%).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng–chỉ định

Phổ kháng khuẩn tương tự phổ kháng khuẩn của macrolid, nhưng rất tốt trên tụ cầu chủ yếu đối với nhóm I, rất ít gặp sự đề kháng.

Một sự bổ sung đồng vận thể hiện giữa các synergystin và các aminosid hay rifampicin nhất là trên Streptococcus, rất có lợi trong những nhiễm trùng mắc phải tại bệnh viện.

Chỉ định chính của synergistin là nhiễm trùng tụ cầu, nhất là ở da và xương khớp, ngoại trừ viêm màng não. Thuốc này cũng được sử dụng trong viêm họng do Streptococcus, các nhiễm trùng phổi...

Dạng sử dụng: viên uống; dạng tiêm của pristinamycin II đang được nghiên cứu.

Tác dụng phụ

Những chất này dung nạp tốt, hầu như chỉ thể hiện sự không dung nạp ở dạ dày khi dùng liều cao. Hệ vi khuẩn ruột hầu như không nhạy cảm, không bị biến đổi.

Các dẫn chất của pristinamycin

Pristinamycin I có thể được tách từ pristinamycin II bằng sự kết tinh phân đoạn. Những thử nghiệm được thực hiện trên mỗi chất để giảm tính không tan trong nước, làm cản trở việc sử dụng bằng đường tiêm. Điều này được thực hiện ví dụ bằng sự ghép những chuỗi alkylamin hay thioalkylamin.

Vài chất trong những dẫn chất này đang được nghiên cứu phát triển.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 12

KHÁNG SINH HỌ LINCOSAMID

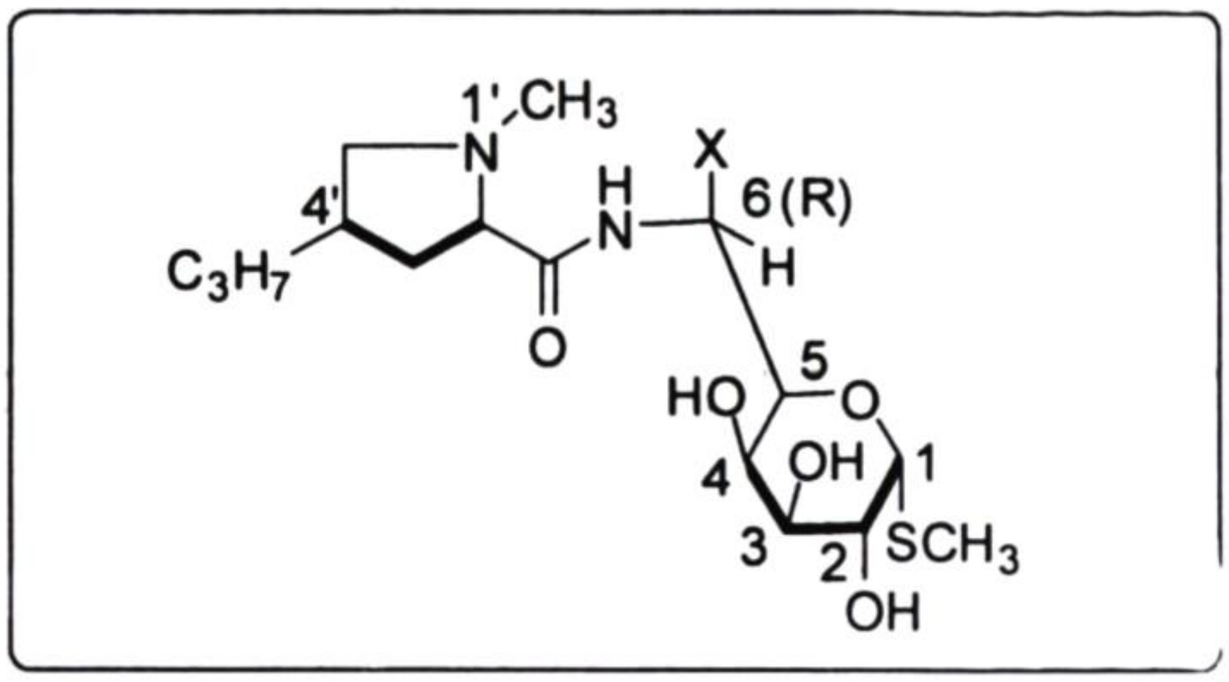
MỤC TIÊU

1. *Trình bày được phổ kháng khuẩn, cơ chế tác động của các kháng sinh họ lincosamid*
2. *Nhận diện được cấu trúc căn bản, sự liên quan giữa cấu trúc và tính chất dược động, tác động kháng khuẩn của các kháng sinh họ lincosamid.*
3. *Trình bày được những kiến thức căn bản về điều chế, kiểm nghiệm các kháng sinh thông dụng thuộc họ lincosamid*
4. *Vận dụng được những kiến thức về phổ tác dụng, tác dụng phụ của các kháng sinh thuộc họ lincosamid trong thực hành sử dụng thuốc.*

1. CẤU TRÚC CHUNG

Nhóm kháng sinh này bao gồm lincomycin ly trích vào năm 1962 từ *Streptomyces lincolnensis* và dẫn chất clor hoá bán tổng hợp clindamycin.

Cấu trúc của lincomycin có thể được xem như kết quả của sự amid hoá một acid amin vòng acid hygric hay propyl 4 prolin bởi một đường amino chứa lưu huỳnh (amino–6–methylthio–1–dideoxy–6,8–D–erythro–α–D–galacto–octapyranosid).
Sự hiện diện của chức amin bậc 4 trên phần acid amin làm cho phân tử mang tính base.



Lincomycin X = (7R) $HO-C(CH_3)(H)$

$C_{18}H_{34}N_2O_6S$ P.t.l: 406,531

Clindamycin X = (7S) $H-C(CH_3)(OH)$

$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ P.t.l: 424,98

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Clindamycin là kết quả của sự thay thế nhóm hydroxyl ở vị trí 7 bằng clor với sự biến đổi cấu dạng của nguyên tử C mang nó. Cũng mang tính base như lincomycin, chất này được sử dụng ở dạng HCl. Ngoài ra còn có hai ester phosphat và palmitat của hydroxy ở vị trí 2 của phân tử đường.

Các đồng phân ở vị trí 7 là những tạp chất cũng có hoạt tính nhưng không được sử dụng.

Phần alkylprolinamid 6R cần thiết cho hoạt tính cũng như nhóm thioglycolic ở vị trí 1,2; nhóm OH ở vị trí 4 hướng axial, chuỗi ankyl ở vị trí 4' và nhóm N ankyl ở vị trí 1 cũng đóng góp phần quan trọng.

Tên khoa học: Lincomycin: (2*S*,4*R*)–*N*–[(1*R*,2*R*)–2–hydroxy–1–[(2*R*,3*R*,4*S*, 5*R*, 6R)–3,4,5–trihydroxy–6–(me–thylsulfanyl)oxan–2–yl]propyl]–1–methyl–4–propylpyrrolidin–2–carboxamid Clindamycin: (2*S*,4*R*)–*N*–{2–chloro–1–[(2*R*,3*R*, 4*S*,5*R*,6*R*)–3,4,5–trihydroxy–6–(methylsulfa–nyl)oxan–2–yl]propyl}–1–methyl–4–propylpyrrolidin–2–carboxamid.

Tên khác: 7–chloro–lincomycin; 7–chloro–7–deoxylincomycin

Tính chất lý hóa

Ở dạng base, lincomycin và clindamycin khá tan trong nước, alcol và đa số các dung môi hữu cơ. Muối HCl rất tan trong nước. Chúng là những chất quay cực phải (dung môi nước).

Kiểm nghiệm

Định tính

Có thể định tính hai kháng sinh này bằng màu tím cho bởi natri nitroprussiat dưới sự hiện diện của Na_2CO_3 sau khi thủy phân bằng acid hydrocloric.

Phát hiện những chất lạ thực hiện bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng hoặc bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Định lượng

Bằng phương pháp vi sinh.

Dược động học

Lincomycin được hấp phụ một phần ở ống tiêu hoá, sự hiện diện của thức ăn làm ảnh hưởng đến sự hấp thu. Clindamycin hydroclorid được bắt giữ ở màng nhầy ruột tốt hơn và nhanh hơn nhiều, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Hai kháng sinh này phân phối tốt trong đa số các mô nhất là mô xương. Các chất này không vào được dịch não tủy.

Thải trừ chủ yếu ở mật, nhưng cũng đào thải qua thận.

Clindamycin được chuyển thành dẫn chất *N*–demethyl (norclindamycin) hoạt tính trên vi khuẩn tốt hơn và thành dẫn chất sulfoxid kém hoạt tính hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cơ chế tác động

Tác động gần giống tác động của macrolid, cùng cơ chế tác động trên thụ thể ở phần 50S của ribosom, với sự ức chế giai đoạn đầu của sự tổng hợp protein.

Tác dụng–chỉ định

- Lincomycin và clindamycin không tác động trên *Clostridium difficile*, chúng cũng không tác động trên Neisseria, trên *H. influenzae*, *Streptococcus faecalis*, trong khi sự đề kháng đối với Staphylococcus cũng đáng để ý (> 20% chủng).
- Clindamycin có hoạt tính trên nhóm *Bacteroides fragilis*.
- Clindamycin thường được sử dụng trong nhiễm trùng yếm khí nguồn gốc ruột hay sinh dục. Người ta kết hợp với aminosid để mở rộng hoạt phổ sang trực khuẩn Gram âm.
- Các lincosamid cũng còn là một trị liệu thay thế để điều trị nhiễm trùng da hay xương bởi cầu khuẩn Gram dương ở những bệnh nhân dị ứng với beta lactam.
- Clindamycin cũng được khuyên dùng trị sốt rét đề kháng cloroquin nhưng không sử dụng trong những dạng cấp trừ khi kết hợp với quinin.
- Dạng sử dụng: lincomycin HCl (viên, ống tiêm), clindamycin, phosphat (viên, ống tiêm).

Tác dụng phụ

Các lincosamid dung nạp tốt, hầu như chỉ gây những rối loạn tiêu hoá nhẹ hoặc vài biểu hiện dị ứng. Tuy vậy, có sự xuất hiện những trường hợp viêm ruột màng giả nặng ở những người điều trị với lincosamid (0,01–10% theo thống kê). Loạt tai biến này do độc tố của *Clostridium difficile*, mầm không nhạy cảm và phát triển do sự mất cân bằng của hệ tạp khuẩn ruột.

Không sử dụng kháng sinh này trong dự phòng phẫu thuật ruột–trực tràng.

Chống chỉ định

Chống chỉ định với các trường hợp quá mẫn với lincomycin hoặc kháng sinh cùng họ. Tình trạng tiêu chảy.

Trẻ sơ sinh dưới 1 tháng tuổi.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho người có bệnh về đường tiêu hoá đặc biệt có tiền sử viêm đại tràng; người cao tuổi, người bị dị ứng, suy gan, suy thận nặng. Trường hợp điều trị lâu dài và dùng điều trị cho trẻ nhỏ phải theo dõi chức năng gan, huyết học. Phụ nữ có thai và cho con bú. Phải giảm liều cho người suy thận.

Khi bị tiêu chảy hay viêm kết tràng giả mạc phải ngừng thuốc ngay.

Dạng dùng

Lincomycin: dung dịch tiêm 600 mg/2ml; viên nang 500 mg.

Clindamycin: dung dịch tiêm 300 mg/2ml, 600 mg/2ml, viên nang 150 mg, 300 mg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều lượng

Lincomycin

– Người lớn: nhiễm trùng nặng: 1 – 2 viên mỗi 6 giờ. Nhiễm trùng nghiêm trọng: 2–3 viên mỗi 6 giờ.

– Trẻ em: nhiễm trùng nặng: 8 – 16 mg/kg/ngày, chia 3 – 4 lần. Nhiễm trùng nghiêm trọng: 16 – 20 mg/kg/ngày, chia 3 – 4 lần.

Clindamycin

– Người lớn:

Dùng 150 – 300 mg, hoặc 300 – 450 mg mỗi 6 giờ tùy theo tình trạng nhiễm trùng.

– Trẻ em:

Nhiễm khuẩn nặng: 8 – 16 mg/kg/ngày chia 3 – 4 lần.

Nhiễm khuẩn rất nặng: 16 – 20 mg/kg/ngày chia 3 – 4 lần.

Nhiễm khuẩn streptococcus tán huyết: tối thiểu dùng 10 ngày. Uống nhiều nước. Nếu trẻ bị tiêu chảy nên ngừng sử dụng thuốc.

2. TRIỂN VỌNG

Nói chung nhóm macrolid mang lại sự đóng góp quan trọng trong kháng sinh trị liệu hiện nay nhất là đối với những mầm Gram dương và yếm khí. Hiện nay người ta đang nghiên cứu để có được những dẫn chất bán tổng hợp mà sinh khả dụng được cải thiện rõ ràng.

TỰ LƯỢNG GIÁ (bài 11 và 12)

1. Macrolid chính thống (typical macrolid) gồm các kháng sinh có đặc điểm sau:
   A. Dẫn chất có cấu trúc naphtacene được polyhydroxyl hóa
   B. Chứa vòng lacton được polyhydroxyl hoá gồm từ 14 đến 16 nguyên tử
   C. Chứa các phân tử các đường trung tính hoặc đường amino
   D. A và C đúng
   E. B và C đúng
2. Tác dụng của macrolid phụ thuộc vào:
   A. Nhóm chức lacton vòng lớn
   B. Nhóm dimethylamino của các ose
   C. Nhóm carbonyl ở C_{10}
   D. A và C đúng
   E. A, B và C đúng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. Các macrolid kém bền trong môi trường acid là do:

A. Tương tác giữa nhóm OH của các phân tử đường và nhóm C=O (C_{10})

B. Tương tác giữa nhóm OH (C_7) và nhóm C=O (C_{10})

C. Tương tác giữa nhóm OH (C_7) và nhóm amino của đường

D. Tương tác giữa nhóm OH và amino của phân tử đường

E. A và D đúng

4. Macrolid có phổ kháng khuẩn:

A. Rất rộng bao gồm các khuẩn Gram (+), Gram (–) và mầm nội bào

B. Rộng, cân bằng giữa các khuẩn Gram (+) và Gram (–)

C. Hẹp chủ yếu các vi khuẩn Gram (+), một số ít trên Gram (–)

D. Hẹp chủ yếu các vi khuẩn Gram (–)

E. Hẹp chủ yếu các vi khuẩn Gram (–) và các mầm nội bào

5. Phát biểu nào sau đây **không đúng** với tính chất chung của các macrolid cổ điển

A. Trong môi trường acid thuốc nhanh chóng mất tác dụng.

B. Thức ăn ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc

C. Thuốc phân phối rộng rãi ở các cơ quan, kể cả dịch não tủy.

D. Nồng độ thuốc tập trung cao tại phổi và tai mũi họng.

E. Chuyển hoá ở gan dưới dạng demethyl hoá mất tác dụng.

6. Tương tác nào sau đây đúng với đặc tính của một số kháng sinh macrolid:

A. Tăng nồng độ trong huyết tương của một số thuốc: theophyllin, digoxin,...

B. Phối hợp với ergotamin có thể gây hoại tử đầu chi –hội chứng ergotisme

C. Với astemizol, terfenadin có nguy cơ gây xoắn đỉnh.

D. A và C đúng

E. A, B và C đều đúng

7. Kháng sinh thuộc thế hệ mới của macrolid chính thống dùng điều trị *H. pylori*

A. Clarithromycin

B. Erythromycin

C. Spectinomycin

D. Spiramycin

E. Troleandomycin

8. Ưu điểm của kháng sinh macrolid thế hệ mới so với erythromycin:

A. Hấp thu tốt và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn ở ruột

B. Bền vững trong môi trường acid

C. Nhạy cảm với các vi khuẩn đã đề kháng với erythromycin

D. A, B và C đều đúng

E. B và C đúng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

9. Tai biến nguy hiểm có thể gặp khi sử dụng lincomycin dạng uống

A. Hội chứng tả do bội nhiễm *Staphylococcus aureus*

B. Viêm ruột kết màng giả do nhiễm *Clostridium difficile*

C. Suy tủy không phục hồi

D. Suy thận cấp

E. Bội nhiễm nấm *Candida albicans* ruột

10. Chọn thuốc phù hợp với nhóm phân loại

Đánh dấu A vào ô trống trước các dẫn chất macrolid chính thống

Đánh dấu B vào ô trống trước các dẫn chất streptogramin

Đánh dấu C vào ô trống trước các dẫn chất lincosamid

☐ Erythromycin	☐ Spiramycin	☐ Pristinamycin
☐ Clarithromycin	☐ Azithromycin	☐ Virginamycin
☐ Clindamycin	☐ Roxithromyci	☐ Lincomycin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 13

KHÁNG SINH HỌ CYCLIN

MỤC TIÊU

1. *Nhận diện được cấu trúc căn bản, sự liên quan giữa cấu trúc và tác động kháng khuẩn của các kháng sinh họ tetracyclin.*
2. *Trình bày được những kiến thức căn bản về điều chế, kiểm nghiệm các kháng sinh thông dụng thuộc họ tetracyclin.*
3. *Vận dụng được những kiến thức về phổ tác dụng, tác dụng phụ và độc tính của các kháng sinh thuộc họ tetracyclin trong thực hành sử dụng thuốc.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Kháng sinh họ cyclin bao gồm những dẫn chất của octahydronaphtacen, có hoạt phổ rộng.

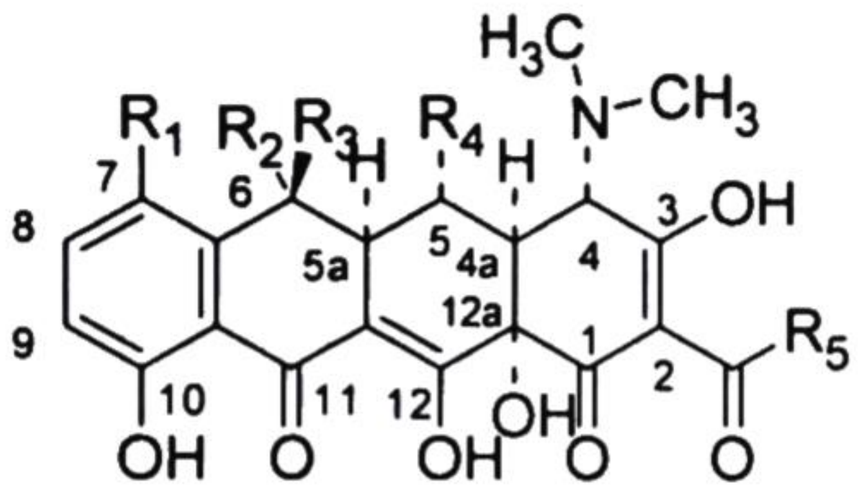
Kháng sinh đầu tiên của nhóm này được phát hiện vào năm 1947 là clotetracyclin, được phân lập từ nấm *Streptomyces aureofaciens* có trong đất của vùng Missouri, kế đến là oxytetracyclin phát hiện vào năm 1949.

Nhóm này được chia thành hai thế hệ:

– Thế hệ I gồm các chất có tác động ngắn đến trung bình như clotetracyclin, tetracyclin, oxytetracyclin, demeclocyclin, rolitetracyclin

– Thế hệ II gồm các chất tác động kéo dài, hấp thu gần như hoàn toàn qua ruột như doxycyclin, minocyclin

1.1. Cấu trúc chung



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 13.1. Cấu trúc của một số dẫn chất tiêu biểu, dùng trong trị liệu

Tên	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
• ***Thiên nhiên***						
Oxytetracyclin	H	CH_3	OH	OH	NH_2	H
Clorotetracyclin	Cl	CH_3	OH	H	NH_2	H
Tetracyclin	H	CH_3	OH	H	NH_2	H
Demeclocyclin	Cl	H	OH	H	NH_2	H
• ***Bán tổng hợp***						
Metacyclin	H	$=CH_2$		OH	NH_2	H
Doxycyclin	H	H	CH_3	OH	NH_2	H
Minocyclin	$N(CH_3)_2$	H	H	H	NH_2	H
Amicyclin	H	H	H	H	NH_2	NH_2
Rolitetracyclin	H	CH_3	OH	H	NHX	H
	X:				$-CH_2-N$	

Một số kháng sinh có cấu trúc cyclin, nhưng tác dụng chủ yếu kháng tế bào, được dùng làm thuốc điều trị ung thư như daunorubicin và doxorubicin (*xem phần kháng sinh kháng ung thư*).

1.2. Danh pháp

Danh pháp của clotetracyclin theo IUPAC: (4S,4aS,5aS,6S,12aS)–7–cloro–4–dimethyl–amino–3,6,10,12,12a–pentahydroxy–6–methyl–1,11–dioxo–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–octahydro–naphtacen–2–carboxamid.

1.3. Điều chế

Phân lập từ vi sinh

Từ các loài *Streptomyces* khác nhau

Bán tổng hợp

Các chất bán tổng hợp thường đi từ các chất thiên nhiên (clotetracyclin hoặc tetracyclin), trong đó:

– Vị trí 2: thay thế trên nhóm carboxamid (rolitetracyclin)

– Vị trí 6: loại nhóm hydroxyl hoặc methyl (metacyclin, minocyclin, doxycyclin)

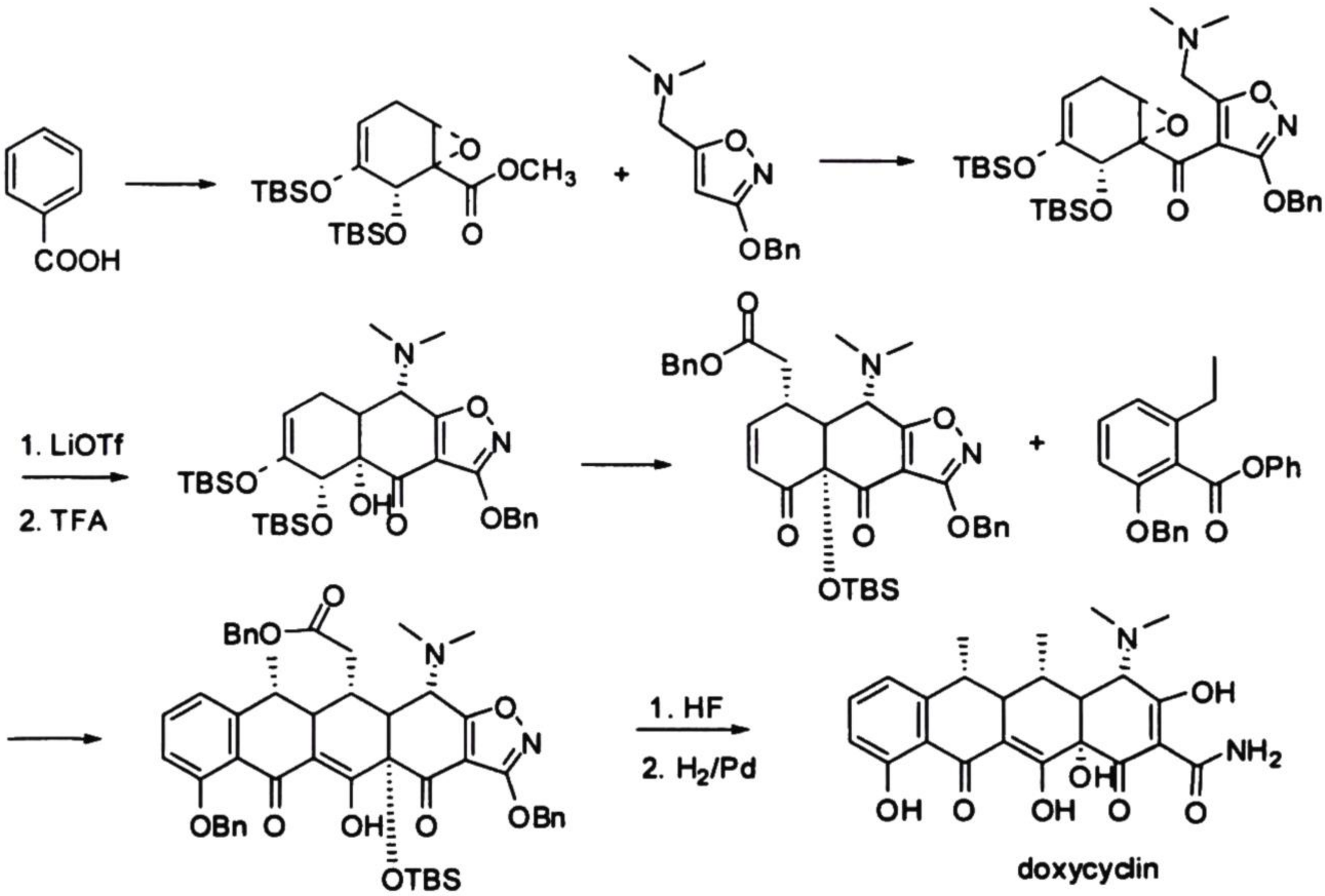
– Vị trí 7: loại nhóm halogen, amin hoá (minocyclin)

– Vị trí 9: amin hoá (amicyclin)

Tổng hợp toàn phần

Một số cyclin có thể tổng hợp toàn phần bởi các tác giả như Woodward, Connover, Muxfeldt, Barton, Hassal, Kametani... nhưng khó áp dụng trong sản xuất vì quá trình tổng hợp khá phức tạp và hiệu suất không cao.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 13.1. Quy trình tổng hợp toàn phần doxycyclin

1.4. Tính chất lý hóa

– Các tetracyclin có màu vàng nhạt đến vàng sậm, vị đắng.

– Dạng base ít tan trong nước, tan trong alcol và các dung môi hữu cơ. Dạng muối có tính tan ngược lại.

– Năng suất quay cực: tả triền và giá trị tương đối cao.

– Phát huỳnh quang trong môi trường kiềm

– Nhóm dimethylamin ở vị trí 4 làm cho sản phẩm có tính kiềm, trong khi đó các nhóm phenol và enol có tính acid nhẹ.

– Các cyclin cho phản ứng alkaloid với acid picric, iodomercuric, iodoiodid...

– Tan được trong dung dịch kiềm và phản ứng tạo tạo màu với Fe^{3+}

– Kết hợp với các ion hoá trị 2 và 3, thường nhất là Fe^{3+}, Cu^{2+}, Fe^{2+}, Co^{2+}, Zn^{2+}, tạo các phức chelat không tan, kém hấp thu qua ruột.

– Kém bền với nóng ẩm và ánh sáng chiếu trực tiếp, dẫn đến sự phân hủy thuốc, tạo thành một số dẫn chất như anhydrotetracyclin 4–epitetracyclin, anhydro 4–epitetracyclin có độc tính cao trên thận.

1.5. Kiểm nghiệm

Định tính

Phản ứng màu: để phân biệt nhanh có thể dựa vào phản ứng tạo màu với acid sulfuric đậm đặc sau đó pha loãng với nước, hoặc phản ứng với dung dịch kẽm 50%.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 13.2. Phản ứng màu của các tetracyclin

Sản phẩm	Acid sulfuric đậm đặc	D.d kẽm clorid 50%
Clotetracyclin	Xanh dương → xanh lá → nâu	Đỏ thẫm
Demeclotetracyclin	Tím → vàng	–
Doxycyclin	Vàng	–
Oxytetracyclin	Đỏ → vàng	Tím
Tetracyclin	Tím đỏ → vàng	Vàng

– Phản ứng phát huỳnh quang: hòa tan chế phẩm trong dung dịch NaOH loãng, thấm lên giấy lọc và sấy ở 60°C, soi dưới đèn UV 365 nm: các vết chấm phát huỳnh quang vàng hoặc xanh lơ.

– Quang phổ hấp thu hồng ngoại

– Sắc ký lớp mỏng, sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Định lượng

Phương pháp vi sinh

– Phương pháp khuếch tán trên thạch

– Phương pháp đo độ đục.

Phương pháp hoá lý

– Phương pháp đo huỳnh quang

– Phương pháp so màu

– Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao

– Phương pháp định lượng trong môi trường khan

1.6. Dược động học

– Dạng muối (hydroclorid) được hấp thu nhanh qua hệ tiêu hoá, tốt nhất là môi trường acid dạ dày, kém hơn ở ruột non.

– Hấp thu tốt nhất là minocyclin (100%), doxycyclin (95%); hấp thu trung bình là tetracyclin, oxytetracyclin (60–80%); hấp thu thấp nhất là clotetracyclin (30%).

– Thức ăn ảnh hưởng rất nhiều đến sự hấp thu của các cyclin trừ minocyclin và doxycyclin. Các yếu tố làm giảm sự hấp thu của thuốc ở ruột như pH kiềm, các ion kim loại hoá trị II và III. Gốc phosphat làm tăng sự hấp thu.

– Tích lũy trong hệ võng mạc nội mô, lách, tủy xương, ngà răng, men răng, qua được nhau thai, sữa mẹ, các mô và dịch cơ thể nhưng kém vào dịch não tủy.

– Đào thải chủ yếu qua nước tiểu (người suy thận thuốc tích lũy lâu trong cơ thể) và phân. Ngoại trừ minocyclin chủ yếu thải qua mật.

1.7. Phổ kháng khuẩn

Nhóm tetracyclin có tác động kìm khuẩn (bacteriostatic), độ nhạy cảm và sự đề kháng giữa các chất trong cùng nhóm, nói chung tương tự nhau. Tuy nhiên, minocyclin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

là chất có hiệu lực mạnh nhất, kế đến là doxycyclin, yếu nhất là tetracyclin và oxytetracyclin.

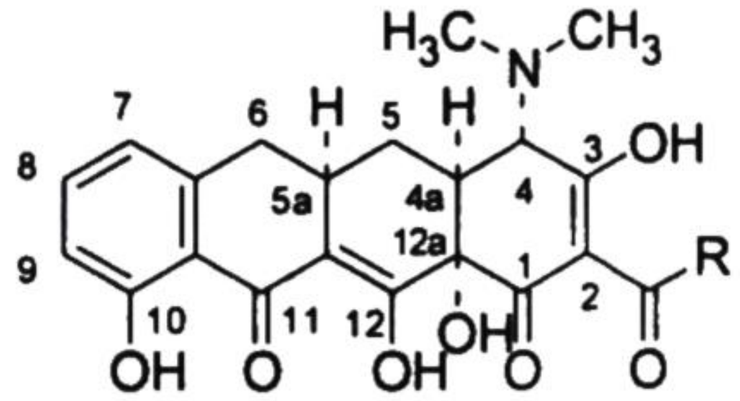
Các cyclin có hoạt phổ rộng không chỉ trên vi khuẩn Gram dương và Gram âm, mà còn trên một số mầm nội bào khác: *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, Plasmodium, có hoạt tính yếu trên vi nấm *Candida*, tác động ức chế gián tiếp sự phát triển của amip ruột.

Kháng sinh nhóm này tác động trên vi khuẩn Gram dương ở liều thấp hơn so với vi khuẩn Gram âm, nhưng thực tế ít dùng điều trị nhiễm khuẩn Gram dương do các chủng này đề kháng nhanh với thuốc.

1.8. Cơ chế tác động

Tất cả các cyclin có tác động kìm khuẩn, ngoại trừ minocyclin có tác động diệt khuẩn. Các cyclin kết dính với tiểu thể 30S của ribosom sau khi đi qua màng tế bào của vi khuẩn. Sự kết dính này dẫn đến ngăn cản tARN kết hợp với mARN, cuối cùng acid amin không được phóng thích tại ribosom, do vậy sự tổng hợp protein bị ức chế.

1.9. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng



– Tính thân dầu càng mạnh, tác dụng kháng khuẩn và dược động học càng tăng.

– Vòng A / B cis, C_{12a} mang nhóm OH α làm tăng tác dụng kháng khuẩn.

– Nhóm $N(CH_3)_2$ ở vị trí 4 hướng trục (cấu hình S của C_4) có tác dụng, nhưng khi epimer hoá tác dụng giảm đến 90%.

– Nhóm alkyl cồng kềnh gây bất lợi cho tác động của thuốc.

– Nhóm CH_3 (α) và OH (β) ở vị trí 6 trong đa số các tetracyclin là không cần thiết.

– Các nhóm thế trên N của carboxamid (C2) không làm tăng độ nhạy cảm của thuốc nhưng tăng dược động hoặc tăng độ tan. Ngược lại nếu thay bằng nhóm nitril hoặc carboxymethyl thì không thuận lợi về mặt tác dụng.

– Các phức hợp với cation đa hoá trị không có tác dụng.

1.10. Chỉ định

Các cyclin được lựa chọn để trị nhiễm *Mycoplasma pneumonia*, *Rickettsia*, *Vibro* và *Chlamydia* (viêm cổ tử cung, đường tiết niệu, trực tràng, mào tinh hoàn, hột xoài, mắt hột).

Các cyclin còn được dùng để thay thế penicillin trong điều trị bệnh than, giang mai, lậu, nhiễm trùng hô hấp do *H. influenza*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trị nhiễm *Brucella*, dịch hạch (phối hợp aminosid)

Đôi khi dùng trị Protozoa như *Etamoeba histolytica, Plasmodium falciparum*.

Chỉ định đặc biệt đối với mụn trứng cá...

1.11. Tác dụng phụ

Phản ứng quá mẫn như: sốt, ban đỏ (hiếm gặp).

Gây rối loạn đường tiêu hoá: buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy.

Gây viêm tĩnh mạch huyết khối khi dùng dạng tiêm tĩnh mạch, đau nơi chích khi dùng dạng tiêm bắp.

Sử dụng lâu dài kháng sinh cyclin, có nguy cơ gây rối loạn tạp khuẩn ruột. Trường hợp nặng nhiễm *Clostridium difficile* gây chứng viêm ruột màng giả.

Trên gan: độc cho gan khi dùng liều cao (> 4g/ngày)

Trên xương và răng: tạo phức hợp cyclin–calcium–orthophosphat, gây đổi màu răng, hư men răng, trẻ chậm phát triển hệ xương.

Trên thận: rối loạn chức năng thận, suy thận khi dùng cyclin kém phẩm chất.

Trên da: tăng sự nhạy cảm với ánh sáng, tổn thương da nặng khi tiếp xúc lâu dài .

Trên tiền đình: chóng mặt, mất sự điều hoà, buồn nôn ói mửa (minocyclin).

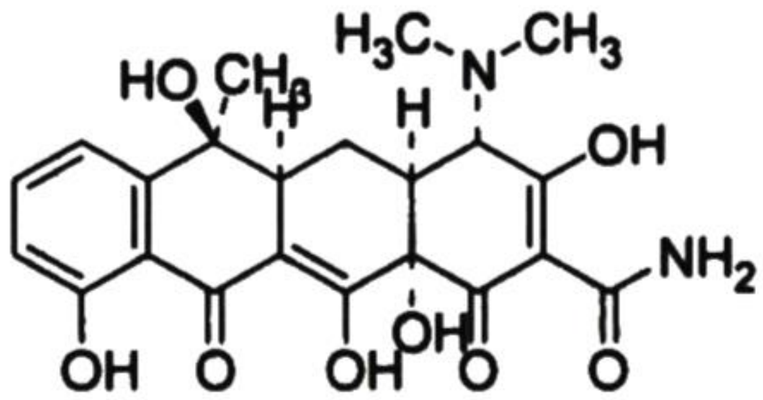
1.12. Tương tác thuốc

Các chế phẩm của sữa, sắt, các thuốc dạ dày loại antacid... làm giảm hấp thu các cyclin ngoại trừ doxycyclin, minocyclin ít bị ảnh hưởng bởi các yếu tố trên.

Phenyltoin và các barbiturat giảm tác dụng của cyclin do tăng cảm ứng men gan.

2. MỘT SỐ CYCLIN CHÍNH

TETRACYCLIN



$C_{22}H_{24}N_2O_8$ P.t.l: 444,4

Tên khoa học: (4*S*, 4*aS*, 5*aS*, 6*S*, 12*aS*)–4–dimethylamino–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–octahydro–3,6,10,12,12a–pentahydroxy–6–methyl–1,11–dioxo–naphthacen–2–carboxamid

Điều chế

– Phương pháp vi sinh: phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces aureofaciens, Streptomyces rimosus, Streptomyces viridofaciens*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Phương pháp bán tổng hợp: loại nhóm clor từ clorotetracyclin bằng cách hydrogen hoá với sự có mặt của Pd/C. Phương pháp này không hiệu quả bằng phương pháp lên men vi sinh.

Tính chất

Bột kết tinh vàng, không mùi, bền vững trong không khí, nhưng bị phân hủy khi chịu tác động của ánh sáng làm cho sản phẩm có màu vàng sậm.

Hoạt tính bị ảnh hưởng khi ở dạng dung dịch có pH < 2 và bị phân hủy nhanh trong dung dịch hydroxyd kiềm.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng với H_2SO_4 đậm đặc cho màu đỏ tím, thêm nước chuyển màu vàng.

– Không cho phản ứng của ion clorid.

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan: 4–epitetracyclin, anhydrotetracyclin, 4–epi anhydrotetracyclin, 2–acetyl–2–dicarboxamidotetracyclin

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng. Hoạt lực: ≥ 870 mcg/mg tính trên chất base khan nước.

Chỉ định

Ngoài công dụng nêu trong phần đại cương, tetracyclin còn dùng điều trị viêm loét dạ dày do *Helicobacter pylori*.

Tetracyclin điều trị tốt đối với trường hợp nhiễm *Toxoplasma*.

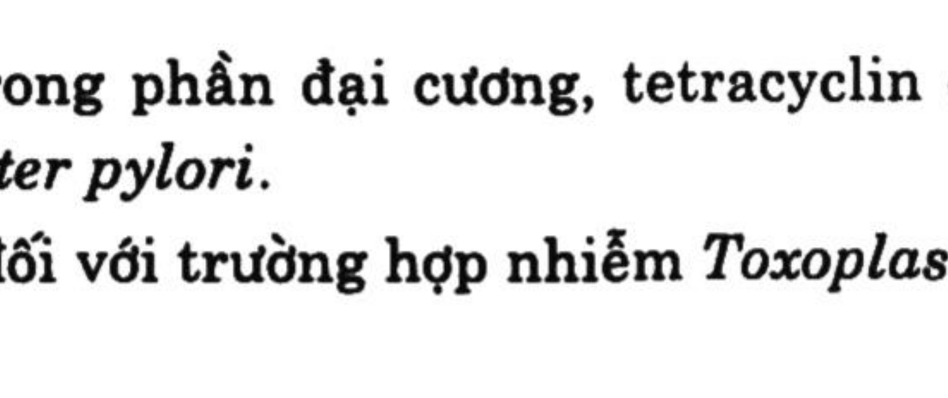
Liều lượng

Uống 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn:

– Người lớn: 250–500 mg/lần x 4 lần/ngày. Trẻ > 8 tuổi: 25–50 mg/kg/ngày, chia 4 lần.

– Mụn trứng cá dùng thời gian dài với liều giảm dần từ 750 mg–1 g/ngày đến 250 mg/ngày.

CLOTETRACYCLIN HYDROCLORID



$C_{22}H_{23}ClN_2O_8,HCl$ P.t.l: 515,3

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: (4*S*,4*aS*,5*aS*,6*S*,12*aS*)–7–cloro–4–dimethylamino–1,4,4a,5,5a,6, 11, 12a–octahydro–3,6,10,12,12a–pentahydroxy–6–methyl–1,11–dioxo naphthacen –2–carboxamid.

Điều chế

Phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces aureofaciens.*

Người ta cũng đã phân lập được bromtetracyclin từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces aureofaciens*, chất này có tác dụng tương tự clotetracyclin.

Tính chất

Bột vàng, tan nhẹ trong nước và alcol, tan trong dung dịch kiềm và carbonat.

Kiểm nghiệm

Định tính

Sắc ký lớp mỏng

Phản ứng với H_2SO_4 đậm đặc cho màu xanh dương đậm, chuyển thành xanh lá cây hơi xanh dương, thêm nước chuyển thành màu nâu nhạt.

Cho phản ứng của ion clorid.

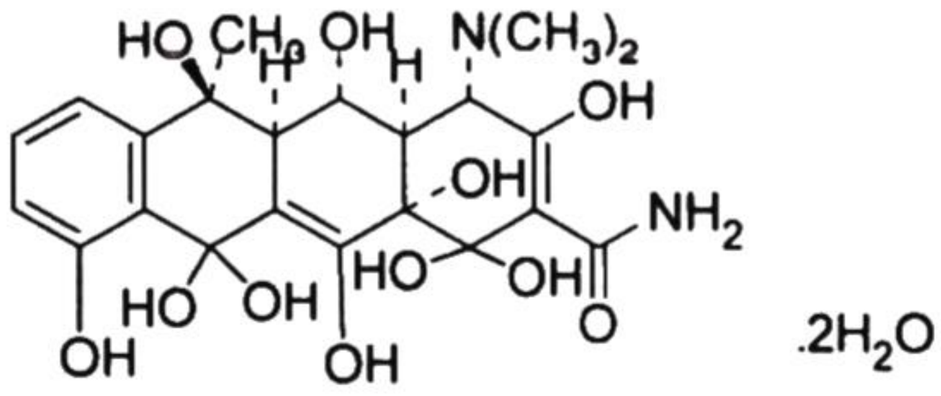
Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Chỉ định

Tương tự tetracyclin. nhưng nhiều tai biến hơn, hấp thu kém, thời gian bán thải ngắn (5 giờ) và nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp hơn (3 µg/ml).

OXYTETRACYCLIN



.$2H_2O$

$C_{22}H_{24}N_2O_9$ P.t.l: 460,4

Tên khoa học: (4*S*,4*aS*,5*aS*,6*S*,12*aS*)–4–dimethylamino–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–octahydro–3,5,6,10, 12,12a–pentahydroxy–6–methyl–1,11–dioxo–naphthacen–2–carboxamid.

Tên khác: 5–hydroxytetracyclin

Điều chế

Phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces rimosus*

Tính chất

– Dạng base ít tan trong nước, dạng hydroclorid có vị đắng hơn và tan trong nước.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Kết hợp với K^+ tạo các phenolat ở các oxy 1, 12a, 12 và 11.

– Tạo muối hydroclorid với acid hydrocloric ở nhóm 4–dimethylamino.

– Cả hai dạng mất hoạt tính nhanh trong môi trường kiềm và các dung dịch pH < 2.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Sắc ký lớp mỏng

– Phản ứng với H_2SO_4 đậm đặc cho màu đỏ sậm, thêm nước chuyển thành vàng.

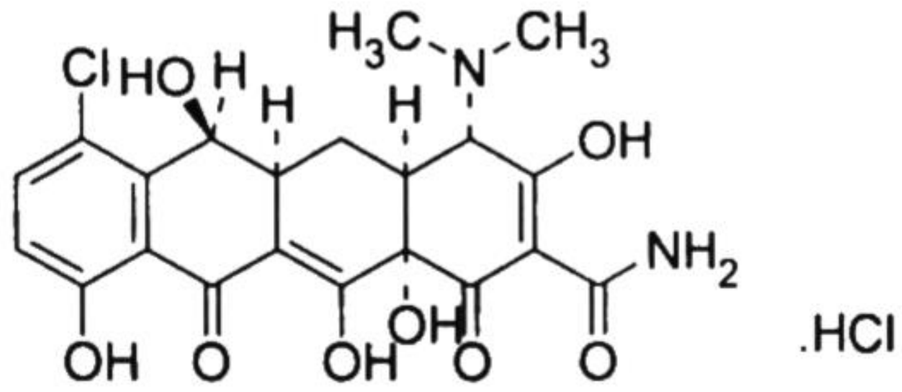
– Không cho phản ứng của ion clorid.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Chỉ định: tương tự tetracyclin.

DEMECLOCYCLIN HYDROCLORID



$C_{21}H_{21}ClN_2O_8,HCl$ P.t.l: 501,3

Tên khoa học: (4S,4aS,5aS,6S,12aS)–7–clo–4–dimethylamino–1,4,4a,5,5a,6, 11, 12a–octa–hydro–3,6,10,12,12a–pentahydroxy–1,11–dioxo naphthacen–2–carboxamid.

Tên khác: 7–clo–6–demethyltetracyclin

Điều chế

Năm 1957, Mc Cormick phân lập được demeclocyclin từ môi trường nuôi cấy chủng *Streptomyces aureofaciens* đột biến, đến năm 1959 chất này được đưa vào sử dụng.

Tính chất

Do cấu trúc có vài thay đổi nên demeclocyclin có thêm vài đặc điểm riêng sau:

– Bền vững hơn trong môi trường acid lẫn kiềm và các dịch của cơ thể. Thời gian bán thải dài 12 giờ.

– Làm tăng sự cảm quang hơn so với các chất trong cùng nhóm.

– Hoạt lực tăng hơn: 300 mg demeclocyclin tương đương 500 mg tetracyclin.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Sắc ký lớp mỏng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

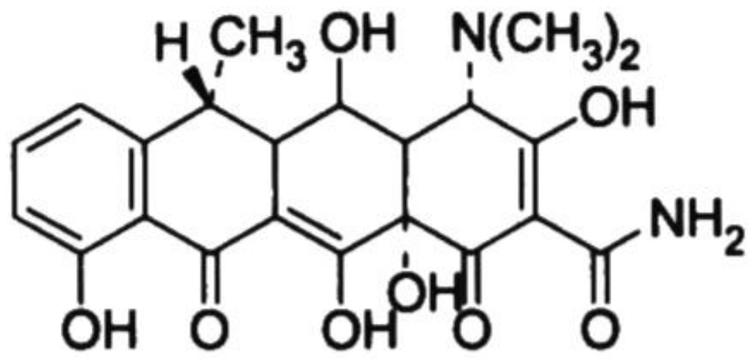
– Phản ứng với H_2SO_4 đậm đặc cho màu tím, thêm nước chuyển thành vàng.

– Phản ứng của ion clorid.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao

DOXYCYCLIN



$C_{22}H_{24}N_2O_8,H_2O$ P.t.l: 462,5

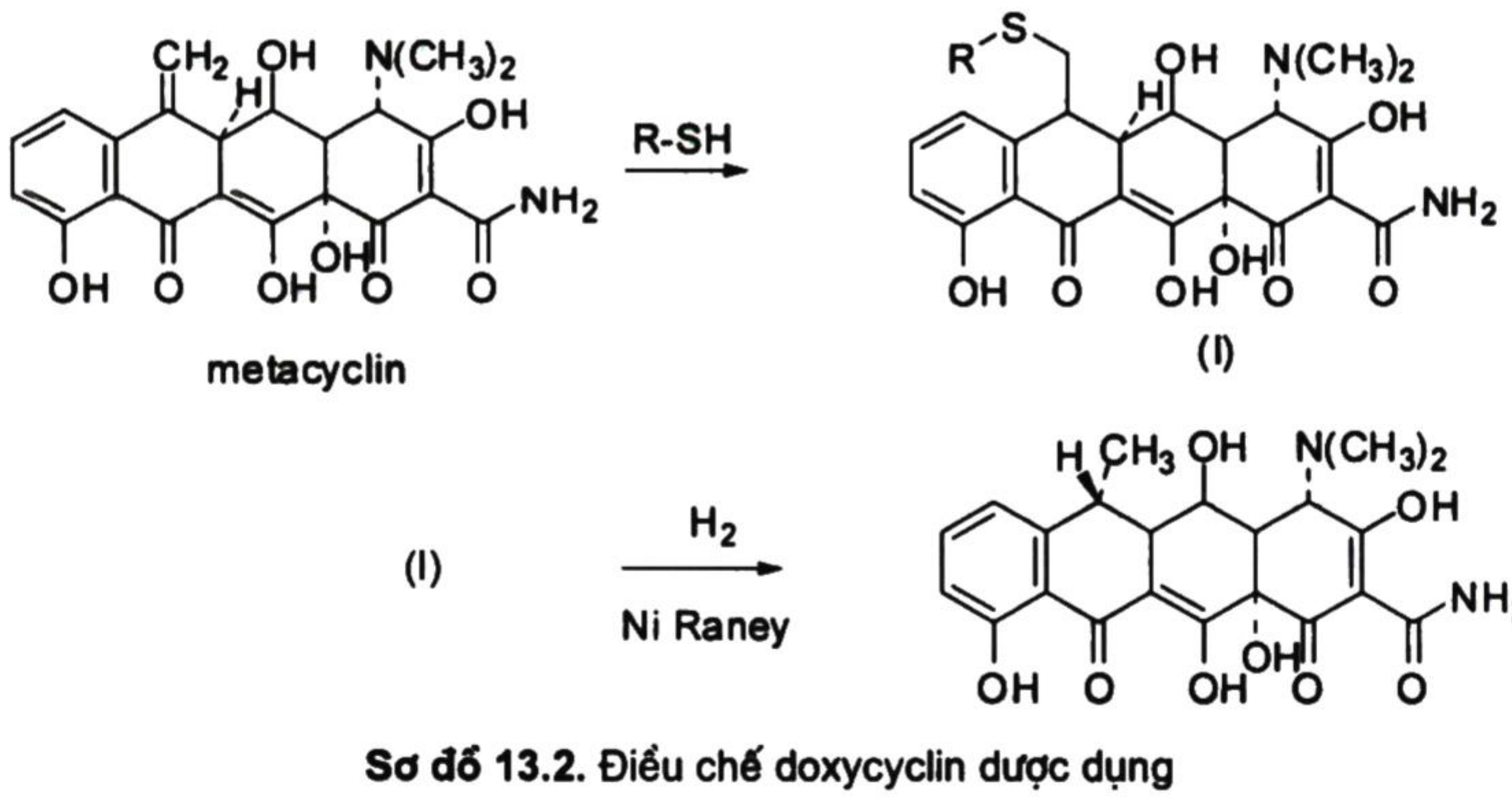
Tên khoa học: (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)–4–dimethylamino–1,4,4a,5,6,11,12a–octahydro–3,5,10,12,12a–pentahydroxy–6α–methyl–1,11–dioxo–2–naphtacen carboxamid.

Tên khác: 6–deoxy–5–oxytetracyclin

Doxycyclin có 2 đồng phân epi 6α và 6β, trong đó đồng phân epi 6α mạnh hơn gấp 6 lần.

Điều chế

Bán tổng hợp bằng sự hyrdo hoá xúc tác dưới áp suất metacyclin (6–deoxy–6–demethyl–6–methylene–5–oxytetracyclin).



Sơ đồ 13.2. Điều chế doxycyclin dược dụng

Tính chất

Bột tinh thể màu vàng. Tan rất ít trong nước, tan nhiều trong acid loãng hoặc hydroxyd kiềm loãng, tan vừa phải trong acol, không tan trong cloroform và ether. Sự thiếu nhóm hydroxyl ở vị trí 6 làm cho doxycyclin bền vững trong môi trường acid và kiềm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng với H_2SO_4 cho màu vàng.

– Không cho phản ứng của ion clorid.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng

Dược động học

Hấp thu nhanh và gần như trọn vẹn (90%) ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn và các chế phẩm sữa, do vậy liều dùng thấp hơn so với các cyclin khác.

Thời gian bán thải dài từ 15–20 giờ.

Chỉ định

Hoạt tính và chỉ định giống như các cyclin khác.

Kháng vi khuẩn Gram dương mạnh hơn 2 lần tetracyclin, cá biệt có thể lên đến 10 lần trong trường hợp *Streptococcus viridans*. Ngoài ra vài chủng *Sterptococcus faecalis* đề kháng với các tetracyclin khác vẫn còn nhạy cảm với doxycyclin.

Trên vi khuẩn Gram âm, doxycyclin cũng có hoạt tính mạnh hơn 2 lần so với tetracyclin.

Doxycyclin là thuốc lựa chọn đầu tiên cho trường hợp "tiêu chảy của người đi du lịch" do nhiều mầm vi khuẩn khác nhau gây ra. Doxycyclin còn là thuốc tốt nhất trong nhóm cyclin trị vi khuẩn yếm khí và được dùng phòng bệnh do Leptospirosis

Dùng thay thế penicillin để trị *Treponema palladium* và *Neiseria gonorrhea* khi người bệnh bị chống chỉ định với penicillin.

Liều lượng

– Liều uống ở người lớn: cho đa số các nhiễm trùng nhạy cảm là một liều tấn công duy nhất 200mg vào ngày điều trị thứ nhất, sau đó là liều duy trì 100mg mỗi ngày 1 lần và vào cùng thời điểm trong ngày.

– Liều uống ở trẻ em trên 8 tuổi: 4 mg/kg thể trọng mỗi ngày 1 lần và vào cùng thời điểm trong ngày.

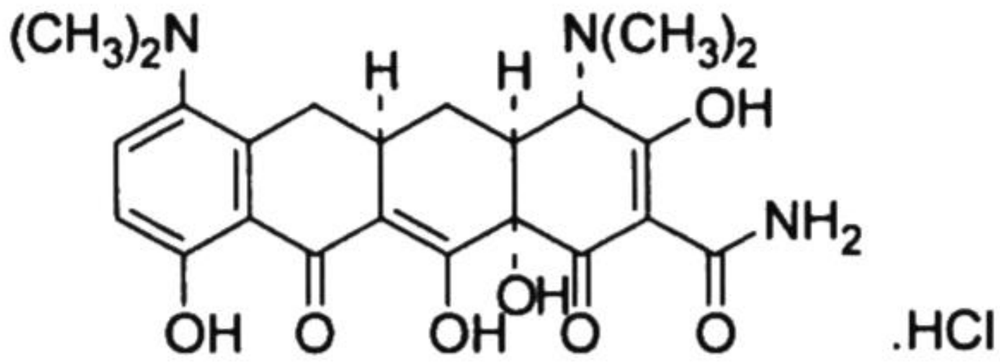
– Các nhiễm trùng trầm trọng ở người lớn: như áp xe phổi hay viêm tủy xương và nhiễm trùng đường tiết niệu mạn tính, có thể dùng mỗi ngày một liều đơn 200 mg suốt đợt điều trị.

– Đối với điều trị nhiễm lậu cấp: liều thường dùng là 200 mg lúc bắt đầu và 100 mg vào buổi tối trước khi đi ngủ vào ngày đầu tiên, sau đó là 100 mg/lần x 2 lần/ngày, dùng trong 3 ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Đối với điều trị nhiễm trùng niệu đạo: không gây biến chứng, nhiễm trùng bên trong cổ tử cung hay âm đạo ở người lớn có liên quan đến *Chlamydia trachomatis* và *Ureaplasma urealyticum*: liều dùng là 100 mg, hai lần một ngày, tối thiểu 10 ngày.

MINOCYCLIN HYDROCLORID



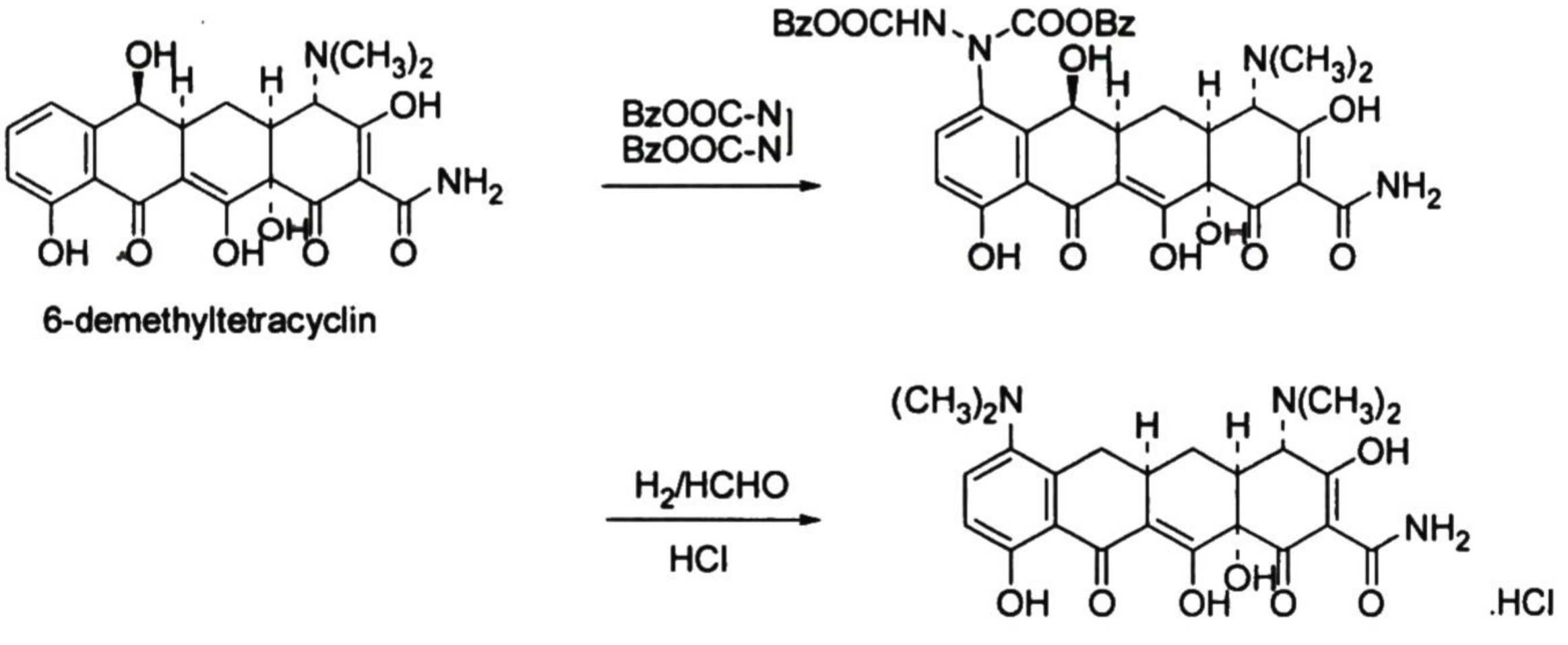
$C_{23}H_{28}ClN_3O_7$ P.t.l: 494,9

Tên khoa học: (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)–4,7–bis–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12–octa–hydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naphtacen carboxamid.

Tên khác: 7–dimethyl–6–deoxy–6–demethyl tetracyclin

Điều chế

Đi từ nguyên liệu là 6–demethyltetracyclin, phản ứng với dibenzylazodicarboxylat thu được 7–{1,2–bis (carbobenzoxy)hydrazino}–6–demethyltetracyclin. Hydro hoá chất tạo thành với xúc tác của palladium và formaldehyd tạo minocyclin. Sau cùng tạo muối hydroclorid.



Sơ đồ 13.3. Tổng hợp minocyclin

Tính chất

Bột kết tinh, không mùi, màu vàng, vị đắng nhẹ. Hút ẩm nhẹ, bền trong không khí khô. Ánh sáng trực tiếp và ẩm làm cho chế phẩm bị sẫm màu.

Hoạt tính bị ảnh hưởng do sự epime hoá. Bền vững trong môi trường acid và base.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng với H_2SO_4 cho màu vàng sáng, thêm nước trở thành vàng nhạt.

– Cho phản ứng của ion clorid.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Dược động học

– Hấp thu tốt bằng đường uống và đạt nồng độ rất cao trong huyết tương, ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn và các chế phẩm có sữa cũng như các antacid và các chế phẩm có sắt.

– Kết hợp với protein huyết tương khoảng 70%.

– Thời gian bán thải dài: 11–17 giờ.

– Bài xuất qua nước tiểu với khoảng 10% không bị biến đổi, thời gian bán thải kéo dài hơn ở người suy thận.

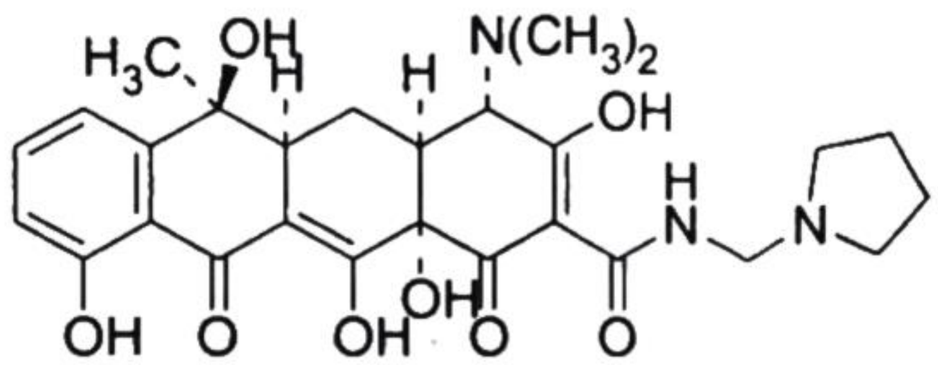
Chỉ định

So với tetracyclin, tác dụng của minocyclin có nhiều thuận lợi hơn trên một số chủng: Gram dương (mạnh hơn 2–4 lần), trên *Streptococcus viridans* (mạnh hơn 8 lần), riêng trên *Streptococcus faecalis* tác dụng yếu như tetracyclin; Gram âm (mạnh hơn 2–4 lần), có hiệu quả đặc biệt trên *Mycobacterium marinum*.

Minocyclin bị vi khuẩn đề kháng ở mức độ thấp, ngay cả với Staphylococci.

Độc tính về nhạy cảm với ánh sáng và rối loạn đường tiêu hoá thường ít hơn các cyclin khác.

ROLITETRACYCLIN



$C_{27}H_{33}N_3O_8$ P.t.l: 527.57

Tên khác: N–(1–pyrolidinylmethyl) tetracyclin

Cấu trúc

Roliteracyclin có cấu trúc tương tự tetracyclin nhưng R1 = 1–pyrolidinyl methyl. Trong dược phẩm dùng rolitetracyclin base hoặc dạng muối nitrat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

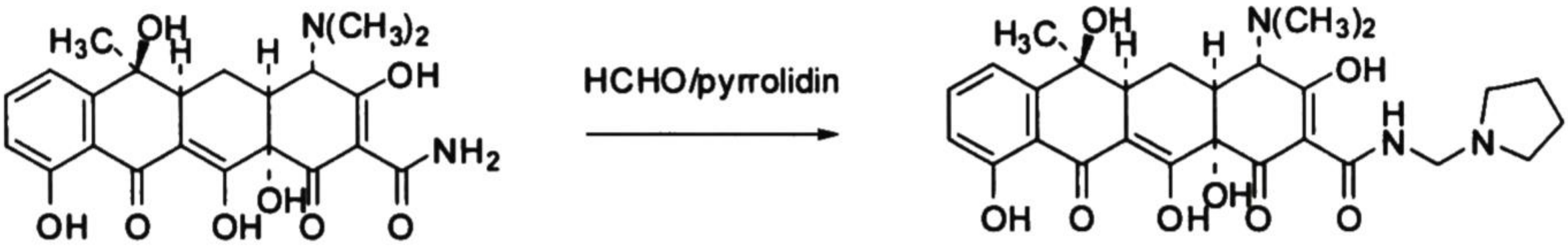
Điều chế

Hòa tan tetracyclin, formaldehyd và pyrolidin trong dung môi hữu cơ, phản ứng ngưng tụ xảy ra dẫn đến sự tạo thành rolitetracyclin kết tủa.

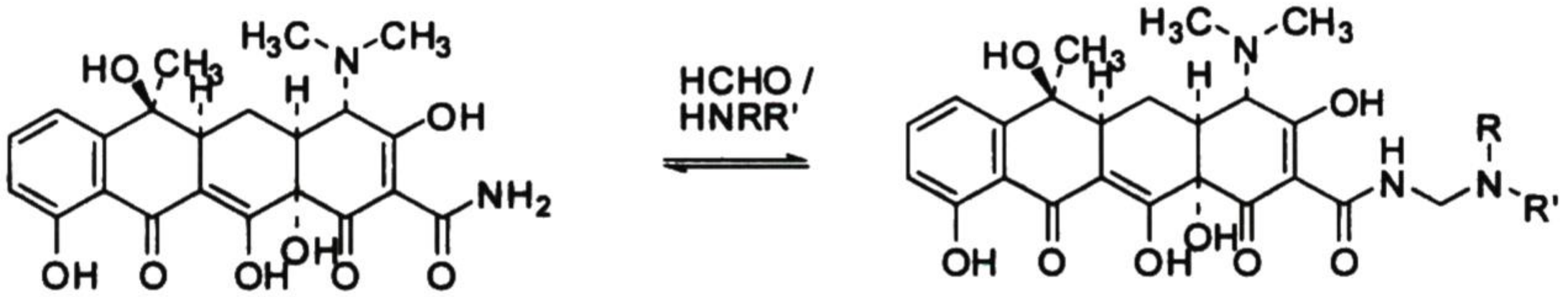
Tính chất

Bột kết tinh vàng nhạt, mùi đặc biệt giống amin rất dễ tan trong nước (1 g / 0,8 ml nước).

Nhóm pyrolidinyl methyl làm tăng độ tan của chế phẩm khoảng 2500 lần (1 g tetracyclin base tan trong 2500 ml nước), dung dịch trong nước gần như trung tính, ít kích ứng nơi tiêm do vậy rolitetracyclin được dùng để pha tiêm.



Chất này được chuyển hoá trong cơ thể thành tetracyclin, nên được xem như là tiền chất của tetracyclin.



Dược động học

- Bài xuất qua thận nhiều hơn qua mật và ruột nên ít ảnh hưởng đến hệ vi sinh ruột.
- Thời gian bán thải: 4–6 giờ.
- Nồng độ trong huyết thanh 3 μg/ml sau khi tiêm bắp 0,15 g rolitetracyclin.

Chỉ định

Xem phần đại cương, dùng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng

- Người lớn: 200 mg, sau đó 100 mg mỗi 12 giờ.
- Trẻ > 8 tuổi: 4 mg/kg, sau đó 2 mg/kg/12 giờ.
- Nam giới: lậu cấp không biến chứng: 200 mg, sau đó 100 mg/12 giờ x 4 – 5 ngày.
- Giang mai dùng liều thông thường x 10–15 ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Trạng thái mang não mô cầu 100 mg/12 giờ x 5 ngày.
– Nhiễm *Mycobacterium marinum* 100 mg/12 giờ x 6–8 tuần.
– Viêm niệu đạo không biến chứng không do lậu cầu 100 mg/12 giờ x 7 ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nhóm thế R trên chức carboxamid (–CONHR) của khung phenantren, làm tăng độ tan của tetracyclin trong nước, đó là nhóm:

A. Methyl
B. Ethyl
C. 1–pyrolidinylmethyl
D. 1–pyrolidinylethyl
E. 1–propyl

2. Tính chất dược lý của các tetracyclin:

A. Có tác động kìm khuẩn ngoại trừ minocyclin diệt khuẩn
B. Kết dính với tiểu thể 30s của ribosom gây ức chế sinh tổng hợp protein của vi khuẩn
C. Phổ kháng khuẩn hẹp chủ yếu trên Gram dương và mầm nội bào
D. A và B đều đúng
E. B và C đúng

3. Kháng sinh thuộc họ tetracyclin có thể dùng uống trong bữa ăn, và trong công thức có nhiều hơn một nhóm thế *N,N*–dimethylamin so với các tetracyclin khác, đó là:

A. Minocyclin
B. Doxycyclin
C. Demecyclin
D. Clotetracyclin
E. Metacyclin

4. Nhóm chức và cấu dạng có ảnh hưởng gia tăng tác dụng của cyclin:

A. Vòng A / B cis, C_{12a} mang nhóm OH hướng α
B. Nhóm $N(CH_3)_2$ ở vị trí C4 hướng trục
C. Nhóm CH_3 (α) và OH (β) ở vị trí C6
D. A và B đúng
E. A, B và C đều đúng

5. Chỉ định đặc biệt của doxycyclin:

A. Loét dạ dày do nhiễm *H. pylori*
B. Viêm ruột kết màng giả do nhiễm *Clostridium difficile*
C. Hội chứng tả do nhiễm tụ cầu *Staphylococus aureus*
D. Viêm màng bồ đào mắt do nhiễm *P. aegurinosa*
E Tiêu chảy do du lịch

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 14

KHÁNG SINH HỌ PEPTID

MỤC TIÊU

1. *Nhận diện được cấu trúc căn bản của các kháng sinh có cấu trúc polypeptid.*
2. *Trình bày được những kiến thức căn bản về điều chế, kiểm nghiệm các kháng sinh thông dụng thuộc họ kháng sinh polypeptid.*
3. *Vận dụng được những kiến thức về phổ tác dụng, tác dụng phụ và độc tính của các kháng sinh thuộc họ polypeptid trong thực hành sử dụng thuốc.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Kháng sinh có cấu trúc peptid gồm nhiều nhóm hợp chất có tác dụng kháng khuẩn nhưng tác động theo nhiều cơ chế khác nhau. Phổ tác động của chúng cũng khác nhau, một số tác động tốt trên vi khuẩn Gram dương, trong khi số khác tác động chủ yếu trên vi khuẩn Gram âm.

Mặc dù vậy các chất này có một số điểm chung về cấu tạo. Phân tử của chúng được thành lập từ sự liên kết của nhiều acid amin (phổ biến hoặc không phổ biến) qua cầu nối peptid. Phần lớn acid amin có có cấu hình tuyệt đối dạng đồng phân D. Hầu hết các peptid này có phần phụ là acid béo. Với cấu tạo bất thường này làm cho các peptid khó bị chuyển hoá. Các thuốc này thường tan tốt trong nước và diệt khuẩn mạnh với các vi khuẩn nhạy cảm do chúng có khả năng gắn kết lên màng tế bào và gây rối tính thấm qua màng, do vậy các chất chuyển hoá cần thiết thoát ra ngoài. Tuy nhiên, các peptid này có độc tính rất cao trên người do vậy chỉ dùng khi thật sự cần thiết. Vi khuẩn nói chung khó phát triển thành các chủng đề kháng với kháng sinh này.

Các peptid thường kém bền khi pha thành dung dịch, khi chịu tác động của nhiệt, ánh sáng và nhất là pH không thích hợp.

2. CÁC KHÁNG SINH PEPTID THÔNG DỤNG

Căn cứ vào vị trí tác động có thể chia thành hai nhóm:

- Kháng sinh peptid tác động lên thành tế bào
- Kháng sinh peptid tác động lên màng sinh chất

2.1. Nhóm peptid tác động lên thành tế bào

Nhóm này gồm có các kháng sinh như bacitracin, vancomycin, teicoplanin. Các

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

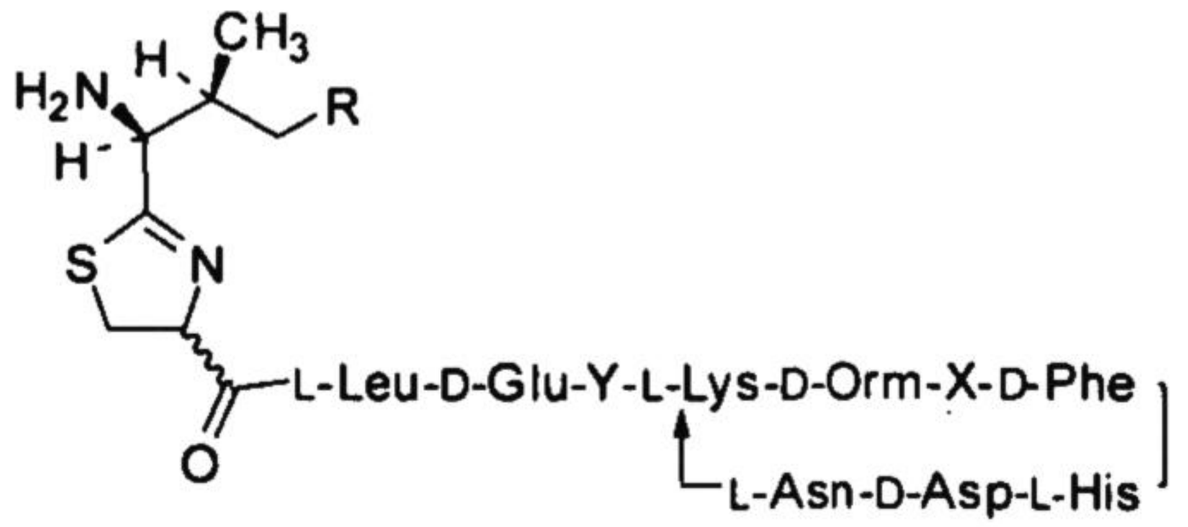
kháng sinh này tuy có cấu trúc khác nhau nhưng có phổ tác động giống nhau. Chúng có ái lực tốt trên vi khuẩn Gram dương, nhưng hầu như không có tác dụng trên vi khuẩn Gram âm. Vancomycin và teicoplanin hiện rất hữu hiệu trên các dòng vi khuẩn Gram dương đề kháng methicillin, nhất là trên tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*).

BACITRACIN

Cấu trúc và thành phần chính

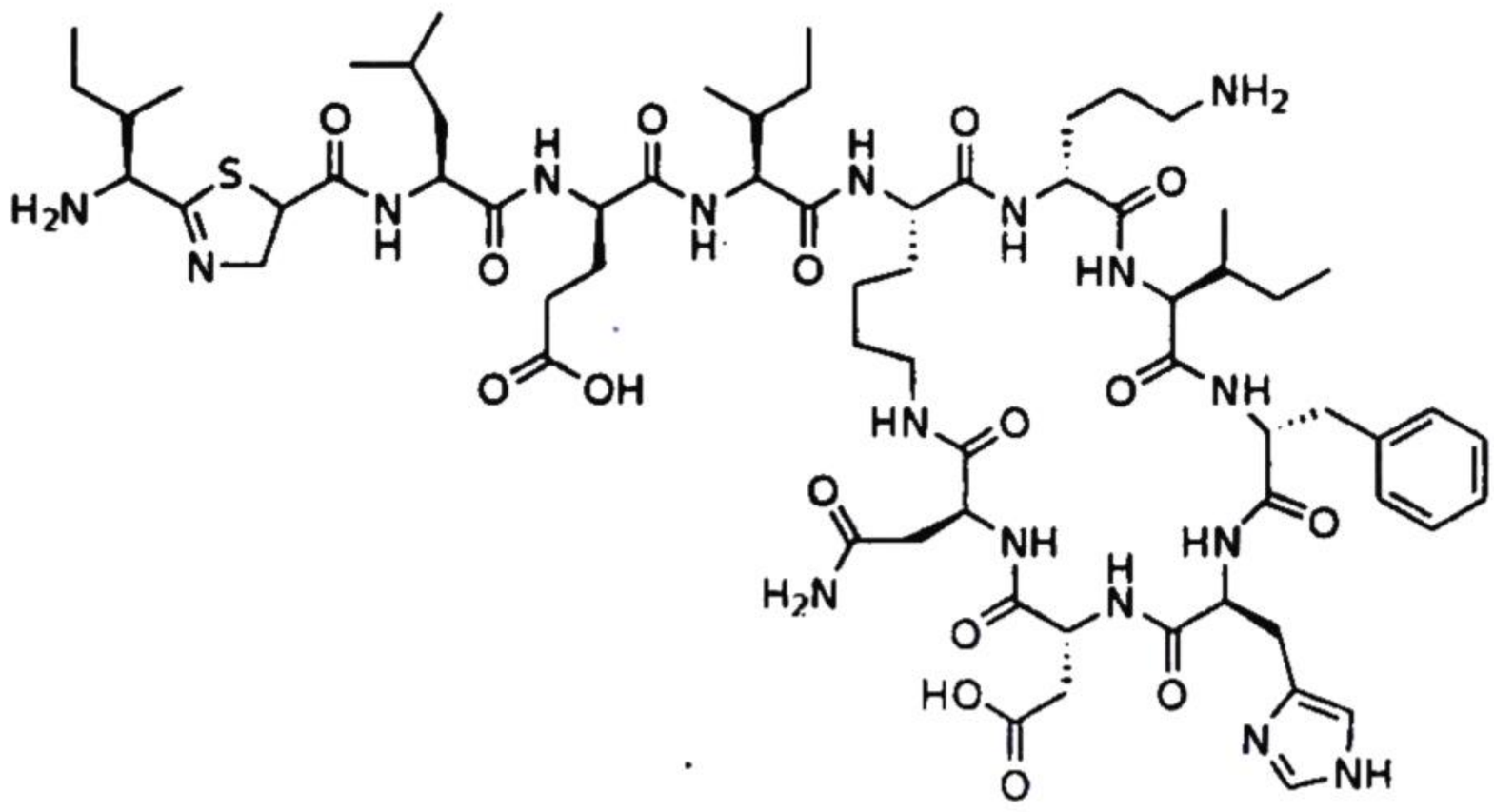
Bacitracin là hỗn hợp một số kháng sinh kháng khuẩn, cấu trúc hexapeptid có một nhóm thiazolidin, thu được từ sự lên men của một số dòng *Bacillus licheniformis* hoặc *Bacillus subtilis*. Thành phần chính của bacitracin là các bacitracin A, B_1, B_2 and B_3, trong đó bacitracin A chiếm khoảng 40%.

Tên gọi của chất này là sự ghép giữa tên vi khuẩn tạo ra và tên của người bệnh đầu tiên được trị liệu bằng kháng sinh này (Tracy).



Thành phần của bacitracin

Tên	Công thức	X	Y	R
Bacitracin A	$C_{66}H_{103}N_{17}O_{16}S$	L–Ile.	L–Ile.	CH_3
Bacitracin B_1	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L–Ile.	L–Ile.	H
Bacitracin B_2	$C_{66}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L–Val	L–Ile.	CH_3
Bacitracin B_3	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L–Ile.	L–Val	CH_3



Cấu trúc bacitracin A

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Bacitracin là bột trắng vàng, tan trong nước và trong alcol, không tan trong ether, cloroform, benzen và aceton.

Khối lượng phân tử của bacitracin A khoảng 1450.

Ion Zn^{2+} có tác dụng làm tăng hoạt tính của bacitracin.

Kiểm nghiệm

Định tính

Sắc ký lớp mỏng (phát hiện bằng ninhydrin)

Phản ứng với $CuSO_4$ trong môi trường kiềm cho màu tím.

Thử tinh khiết

pH, tạp chất liên quan, thành phần % tổng cộng của các bacitracin (A, B_1, B_2 và B_3) chứa không được ít hơn 70%, bacitracin A không được ít hơn 40%.

Định lượng

Phương pháp vi sinh vật, dùng *bacitracin kẽm chuẩn* làm chất đối chiếu

Phổ kháng khuẩn

Bacitracin có hoạt tính tốt trên cầu khuẩn Gram dương. Phổ kháng khuẩn bao gồm cả *Treponema pallidum*.

Hoạt tính kháng khuẩn đôi khi tính bằng đơn vị quốc tế (1 IU = 18,2 mg chế phẩm chuẩn).

Cơ chế tác động

Bacitracin tác động bằng cách ức chế sự tổng hợp thành vi khuẩn, do ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan ở giai đoạn sau (có thể là giai đoạn dephosphoryl hóa) và thêm nữa làm rối loạn chức năng thấm qua màng sinh chất của tế bào vi khuẩn.

Dược động học

Hấp thu kém qua da, ruột, màng phổi và bao hoạt dịch. Không hấp thu qua đường uống.

Thời gian bán hủy là 1,5 giờ. Bài xuất qua thận, khoảng 30% dạng tự do còn hoạt tính.

Do có độc tính cao trên thận và thần kinh nên hiện nay chỉ dùng tại chỗ.

Chỉ định

Bacitracin được chỉ định trong các trường hợp nhiễm trùng về mắt, miệng và tai mũi họng.

Dạng dùng

Thuốc mỡ và thuốc mỡ tra mắt chứa 400–500 IU/g

Dung dịch 100–200 IU/ml pha trong dd NaCl để bơm vào khớp, vết thương, khoang phổi.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TYROTHRICIN

Tyrothricin là hỗn hợp các polypeptid cấu trúc mạch thẳng và vòng có tác dụng kháng khuẩn, được ly trích từ quá trình lên men của *Brevibacillus brevis*. Chất này chứa chủ yếu hai thành phần quan trọng là gramicidin và tyrocin. Các thành phần có tỷ lệ rất nhỏ.

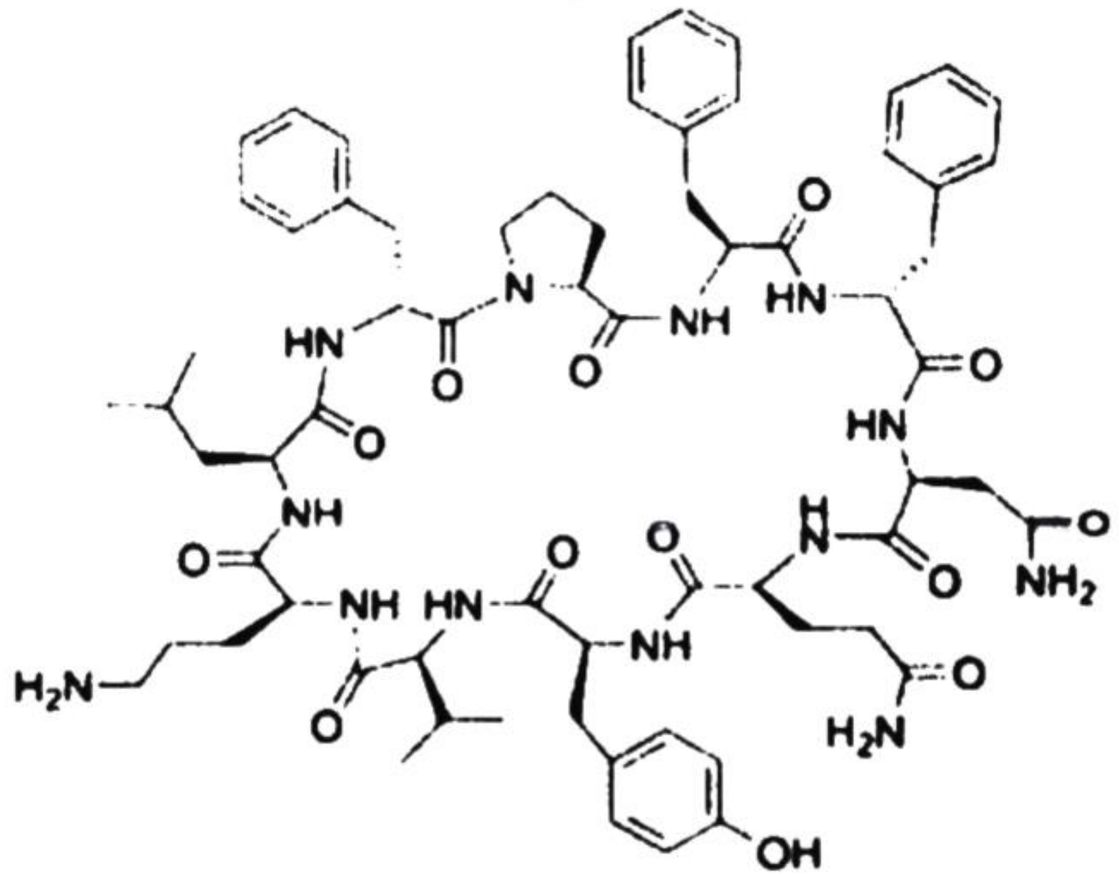
TYROCIDIN

Tyrocidin là một hỗn hợp các decapeptid vòng, được sản xuất từ *Bacillus brevis* tìm thấy trong đất. Chất này được tạo thành từ sự sắp xếp theo trình tự khác nhau của 5 aminoacid, đó là các tyrocidin A–E.

Tyrocidin có độc tính khá cao đối với máu và các tế bào sinh sản.

D-Phe-L-Pro-X-Y-L-Asn-L-Gln-Z-L-Orn-L-Leu
10

Tyrocidin	Công thức phân tử	Phân tử lượng	X	Y	Z
A	$C_{66}H_{88}N_{13}O_{13}$	1271	L–Phe	D–Phe	L–Tyr
B	$C_{66}H_{89}N_{14}O_{13}$	1311	L–Trp	D–Phe	L–Tyr
C	$C_{70}H_{90}N_{15}O_{13}$	1350	L–Trp	D–Trp	L–Tyr
D	$C_{72}H_{91}N_{16}O_{12}$	1373	L–Trp	D–Trp	L–Trp
E	$C_{66}H_{88}N_{13}O_{12}$	1255	L–Phe	D–Phe	L–Phe



Hình 14.1. Trình tự các acid amin trong phân tử của tyrocidin

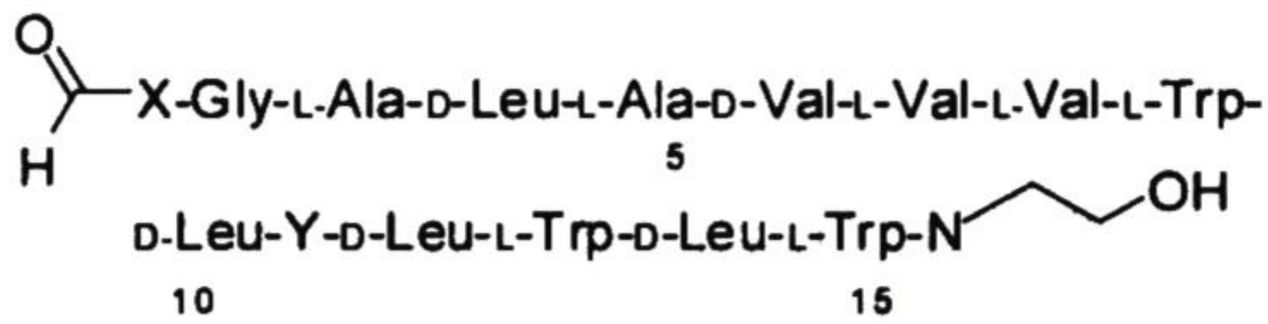
GRAMICIDIN

Gramicin A được ly trích lần đầu tiên từ hỗn hợp chất kháng khuẩn sinh ra bởi trực khuẩn *Bacillus brevis*. Gramicidin A là một polypeptid mạch thẳng có 15 acid amin, trong đó dạng D– và dạng L–thay đổi nhau trong chuỗi cấu tạo.

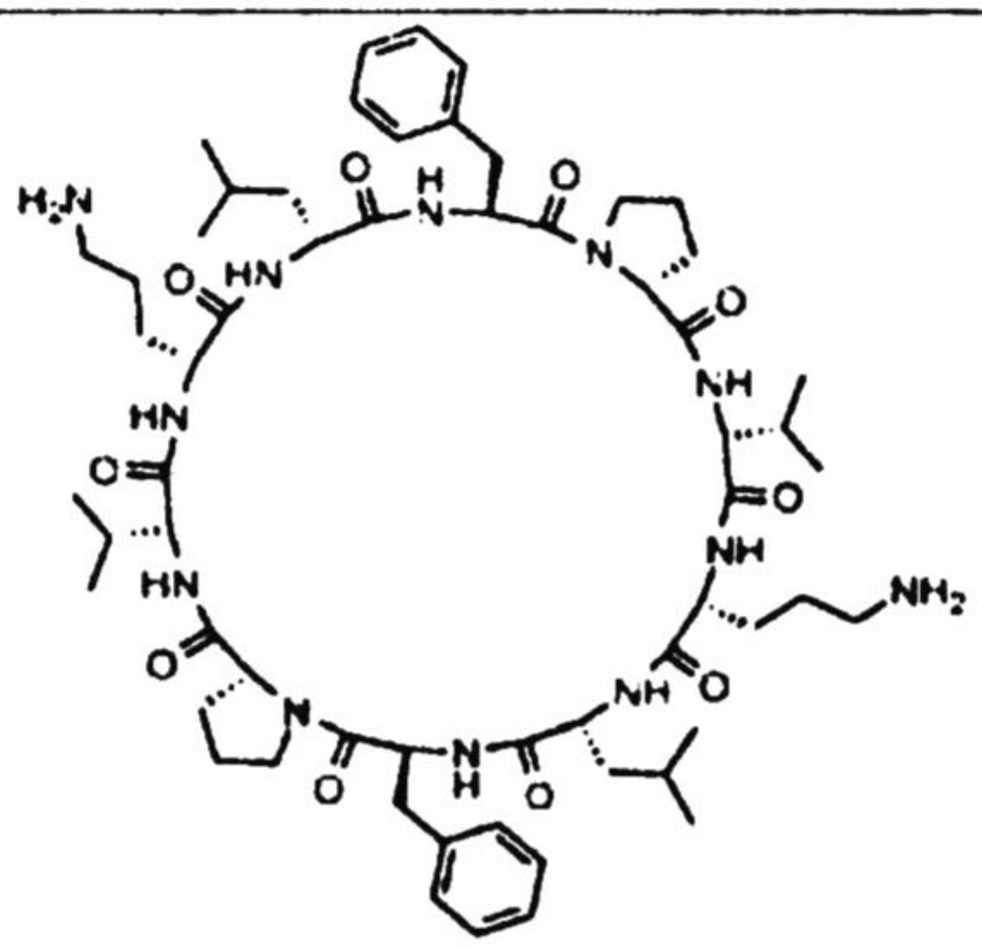
Gramicidin chỉ dùng ngoài. Tác động chủ yếu trên vi khuẩn Gram dương.

Thuốc diệt khuẩn là do nó có tác dụng như một chất mang ion làm thay đổi tính thấm đối với cation qua màng tế bào vi khuẩn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Gramicidin	Công thức	Phân tử lượng	X	Y
A1	$C_{99}H_{140}H_{20}O_{17}$	1882	L–Val	L–Trp
A2	$C_{100}H_{142}H_{20}O_{17}$	1896	L–Ile	L–Trp
C1	$C_{97}H_{139}H_{19}O_{18}$	1859	L–Val	L–Tyr
C2	$C_{98}H_{141}H_{19}O_{18}$	1873	L–Ile	L–Tyr



Hình 14.2. Trình tự các acid amin trong phân tử gramicidin

Tyrothricin có tác dụng trên cầu khuẩn và trực khuẩn Gram dương và một số cầu khuẩn Gram âm.

Hiện nay chỉ dùng ngoài trị các nhiễm trùng màng nhầy xoang miệng, họng, viêm họng amiđan, viêm lợi, lưỡi...

Dạng dùng: viên ngậm...

VANCOMYCIN HYDROCLORID

Vancomycin là một phức hợp glycopeptid ba vòng với phân tử lượng khoảng 1448. mặc dù phân tử mang một gốc đường disaccharid, thành phần carbohydrat này không có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. Vancomycin kết hợp rất chặt với phân tử acyl–D–alanyl–D–alanin, trạm cuối của đơn vị cấu tạo nên thành tế bào vi khuẩn, do đó làm cho tế bào bị ly giải.

Vancomycin được sản xuất từ quá trình lên men của vi khuẩn *Nocardia orientalis*. Chất này có thời gian sử dụng gần 40 năm nhưng thật sự trở nên có ý nghĩa điều trị nhiễm khuẩn trong vòng 10 năm gần đây. Hiện nay thuốc này dùng để điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn *Staphylococcus aureus* đề kháng methicillin và

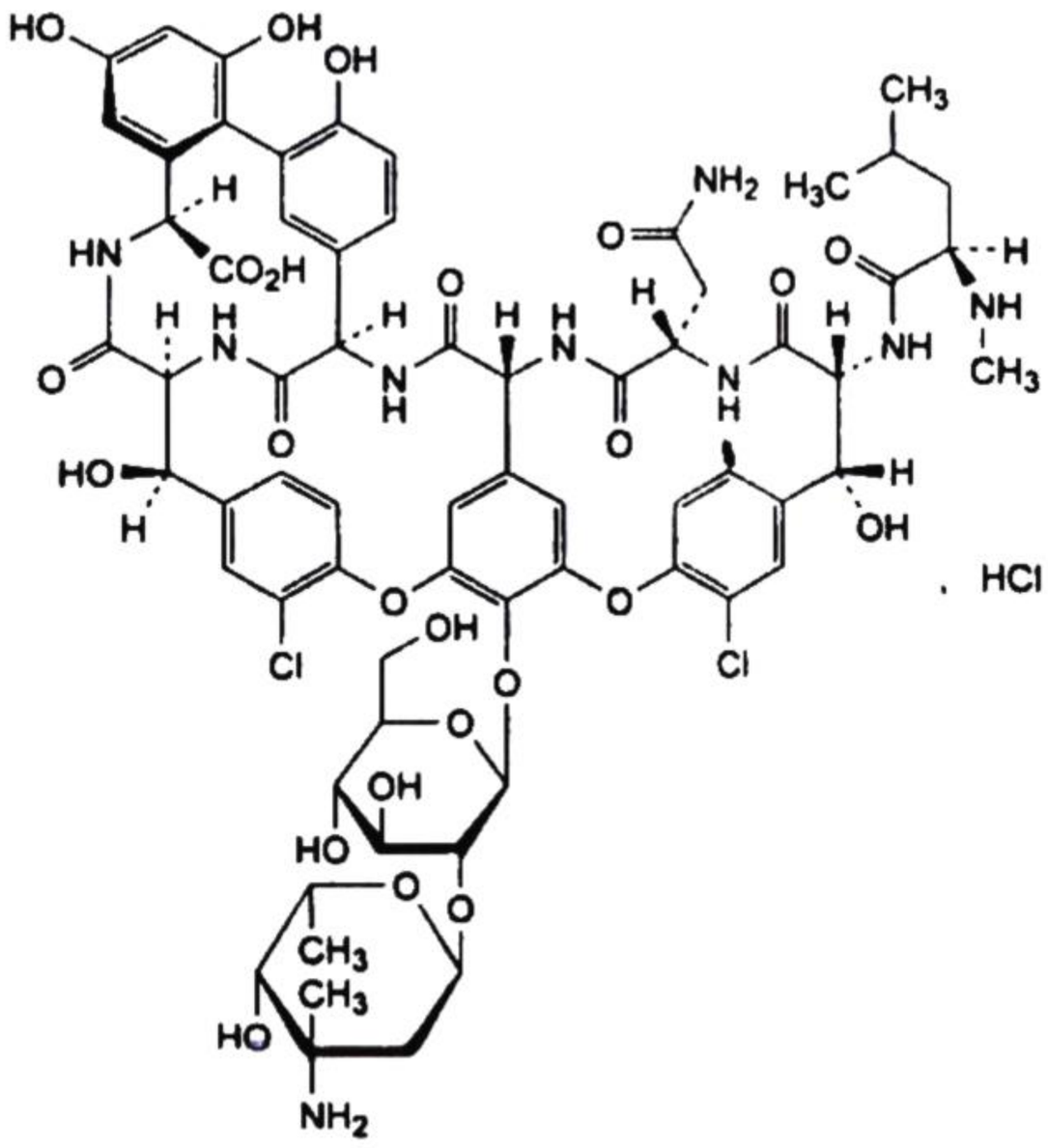
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

các dòng tụ cầu khác (Staphylococi negative coagulation) đa đề kháng. Vancomycin có được sự quan tâm đặc biệt như vậy là do các yếu tố sau:

- Có sự gia tăng song song với những tiến bộ trong trị liệu những nhiễm trùng mắc phải trong bệnh viện do cầu khuẩn Gram dương.
- Sự xuất hiện cầu khuẩn Gram dương đề kháng với những kháng sinh đầu bảng trong số những tụ cầu.
- Sự cải thiện tiến trình tinh khiết hoá của vancomycin và những kiến thức về dược động học làm cho những kháng sinh này sử dụng dễ dàng hơn.

Sự không tinh khiết trong quá trình diều chế (những sản phẩm đồng lên men) có ảnh hưởng đến phần lớn sự dung nạp không tốt và độc tính của chúng.

Cấu trúc



$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24},HCl$ P.t.l: 1486

Tên khoa học (*S*)–(3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,36*R*,38a*R*)–44–[2–*O*–(3–amino–2, 3,6–tri–deoxy–3–*C*–methyl–α–L–*lyxo*–hexo–pyranosyl)–β–D–glucopyranosyl] oxy–3–(carbamoylmethyl)–10,19–dichloro–2,3,4, 5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a–tetradecahydro–7,22,28,30,32–pentahydroxy–6–[(2*R*)–4–methyl–2–(methylamino) valeramido]–2,5,24,38,39pentaoxo–22*H*–8,11:18,21–dietheno–23,36–(iminomethano) –13,16:31,35–dimetheno–1–H,16H–[1,6,9]–oxadiazacyclohexadecino–[4,5–m]– [10, 2,16]–benzoxadiazacyclotetracosin–26–carboxylic acid, monohydroclorid.

Điều chế

Vancomycin có được từ sự lên men *Streptomyces orientalis*. Hiện nay việc tinh chế bằng sắc ký lỏng cho phép có được hoạt chất chính tinh khiết trên 92%. Nhưng mức độ tinh khiết tùy theo các biệt dược thương mại.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất lý hoá

Vancomycin HCl: bột trắng, không mùi, tan trong nước ở pH acid hay trung tính, không bền trong dung dịch kiềm.

Phân tử mang tính base, điểm đẳng điện 8, kích ứng tĩnh mạch. Đường tiêm bắp gây đau, không sử dụng được ở người. Tương kỵ vật lý (kết tủa, bất hoạt) khi tiêm truyền tĩnh mạch cùng lúc với barbituric, natri bicarbonat, nồng độ cao của heparin hoặc hydrocortison succinat, cloramphenicol, methicillin.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phương pháp sắc ký lỏng: so sánh thời gian lưu của chất thử với thời gian lưu của chất đối chiếu.

Phản ứng của ion Cl^-.

Thử tinh khiết

pH, hàm lượng thành phần vancomycin B, tạp chất liên quan, tro sulfat, kim loại nặng, độc tố của vi khuẩn.

Định lượng

– Phương pháp vi sinh vật.

– Phương pháp miễn dịch.

– Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Liên quan cấu trúc – tác động

Vancomycin có một cấu trúc phức tạp, khối lượng phân tử khoảng 1450 Da, bao gồm một heptapeptid thẳng. Năm acid amin ở vị trí 2, 4, 5, 6, 7 chứa vòng thơm; các acid amin 1 và 3 là hai acid amin béo: N–methyl leucin và acid amino aspartic; một disaccarid ở vị trí 4 được tạo thành từ một phân tử glucose và một phân tử vancosamin.

Hoạt tính chủ yếu ở phần peptid của phân tử. Sự kết hợp vancomycin với chất nền cần năm cầu hydrogen.

Đường vancosamin can thiệp vào sự kết hợp với chất nền.

Cơ chế tác động

Vancomycin có ba cơ chế tác động riêng biệt, mức độ quan trọng khác nhau, điều này làm cho thuốc có một tác dụng bảo vệ đối với việc phát triển sự đề kháng.

Cách tác động chính là ức chế sự tổng hợp thành vi khuẩn Gram dương ở giai đoạn nhân đôi.

Hai cơ chế tác động phụ khác là gia tăng tính thấm của màng tế bào và ức chế sự tổng hợp của acid ribonucleic.

Kết quả là vancomycin có tác động diệt khuẩn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phổ kháng khuẩn

Vancomycin có phổ kháng khuẩn hẹp, phần lớn giới hạn ở vi khuẩn Gram dương. Các vi khuẩn nhạy cảm với glycopeptid bao gồm:

- Tụ cầu: *Staphylococcus aureus*, Staphylococcus coagulase âm.
- Liên cầu: *Streptococcus pyrogenes*, *S. pneumoniae, S. viridans, S. bovis*
- Cầu khuẩn đường ruột: *Enterococcus faecalis, E. faecium*
- Các Corynebacterie gây bệnh: *C. diphtheriae*
- Các Clostridium: *C. difficile, C. perfringens* và các vi khuẩn kỵ khí Gram dương khác như Peptococcus, Peptostreptococcus.

Dược động học

Vancomycin thực tế không hấp thu qua đường uống, chỉ dùng uống trong điều trị viêm ruột màng giả do *Clostridium difficile*, viêm ruột do tụ cầu Staphylococcus.

Đường tiêm tĩnh mạch được dùng để điều trị những nhiễm trùng vi khuẩn Gram dương (đường tiêm bắp gây hoại tử).

Vancomycin phân phối tốt vào hoạt dịch, dịch màng phổi, dịch màng trong tim và dịch cổ trướng. Thấm qua dịch màng não tùy mức độ viêm màng não và tuổi tác của bệnh nhân. Phân bố vào mô xương kém khi không có viêm và trung bình trong trường hợp có sự hiện diện của sự viêm.

Tác dụng phụ

Với các bào chế phẩm hiện nay đã được biến đổi và tinh khiết hoá nên tác dụng phụ không đáng kể.

Tác dụng phụ thường gặp nhất là viêm tĩnh mạch quan sát được ở 13% bệnh nhân. Độc tính tai hiếm, thường gặp ở bệnh nhân bị suy thận hoặc điều trị song song với một kháng sinh gây độc ở tai khác, thường là các aminosid.

Độc tính trên thận gây ra bởi sự đơn trị với vancomycin thì rất hiếm, nhưng gia tăng đáng kể khi vancomycin dùng kết hợp với aminosid.

Chỉ định

Vancomycin được dùng để điều trị:

Nhiễm trùng nặng do *Streptococcus aureus* hoặc *Streptococcus* coagulase negative đề kháng methicillin hoặc nhiễm trùng nhạy cảm với methicillin ở những bệnh nhân dị ứng với beta lactamin. Trong cả hai trường hợp trên, vancomycin có thể dùng đơn trị hoặc kết hợp, hoặc với aminosid, hoặc với rifampicin, hoặc với cả hai trong để có được tác dụng đồng vận.

Nhiễm trùng liên cầu (Streptococcus) nặng ở những bệnh nhân dị ứng với beta lactamin, bao gồm viêm màng trong tim.

Nhiễm trùng những mầm Gram dương đa đề kháng khác như vài Corynebacterium đề kháng hay những Pneumococcus đề kháng với penicillin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Viêm ruột do *Clostridium difficile*

Ngoài ra vancomycin còn được dùng để dự phòng ngăn ngừa viêm màng trong tim do vi khuẩn ở những bệnh nhân dị ứng với beta lactamin hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng ở bệnh nhân bị ung thư.

Liều lượng

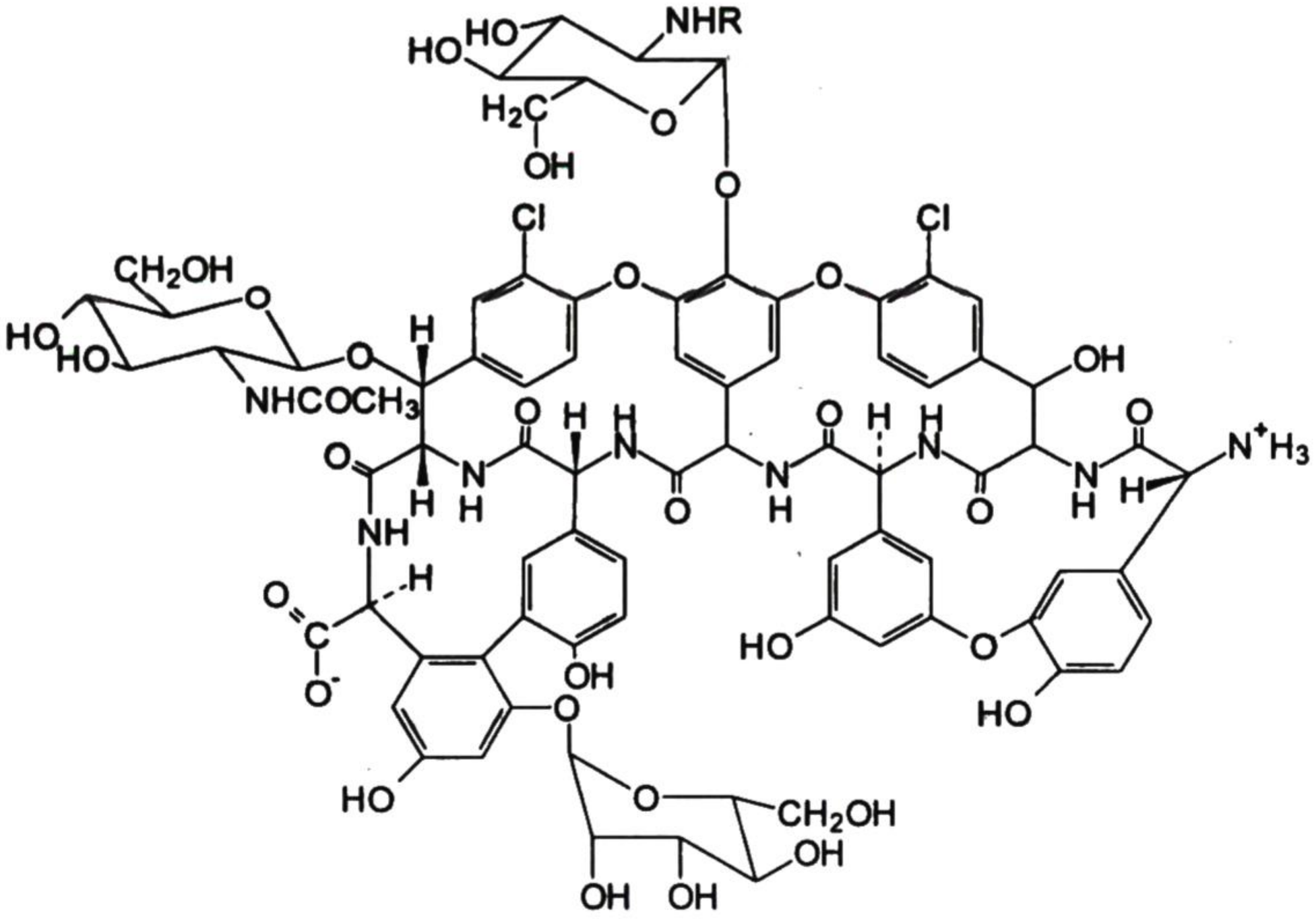
Truyền tĩnh mạch trong ít nhất 60 phút. Người lớn: 1g/12 giờ. Trẻ em: 40 mg/kg/ngày, chia làm các liều bằng nhau. Nhũ nhi và trẻ sơ sinh: 15 mg/kg, sau đó 10 mg/kg mỗi 12 giờ ở trẻ sơ sinh trong tuần tuổi đầu và sau đó dùng mỗi 8 giờ cho đến 1 tháng tuổi. Ở người suy thận và lớn tuổi: phải chỉnh liều.

TEICOPLANIN

Cấu trúc

Teicoplanin là một phức hợp của nhiều phân tử lipoglycopeptid gồm năm phân tử chính. Năm phân tử chính này có một cấu trúc chung heptapeptid, hai acid amin ở vị trí 1 và 3 có cấu trúc vòng thơm (phenylglycin) tạo cho chúng một cấu trúc 4 vòng.

Khung heptapeptid mang 3 đường: manose trên acid amin 7, acetyl–glucosamin trên acid amin 6 và acyl–glucosamin trên acid amin 4. Nhánh bên của acyl–glucosamin này là một acid béo cấu tạo từ 9–11 carbon, khác nhau đối với mỗi phân tử trong 5 phân tử chính này của teicoplanin.



Điều chế

Teicoplanin có được từ sự lên men *Actinoplanes teichomyceticus*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liên quan cấu trúc–tác động

Hai nguyên tử clor trên aglycol quan trọng đối với tác dụng kháng khuẩn

Nhóm diphenyl ether cũng đóng góp vào hoạt tính kháng khuẩn.

Tính chất lý hóa

Teicoplanin là dạng bột trắng không mùi. Đây là một acid yếu, điểm đẳng điện 5,1..

Dung nạp tốt qua đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (50 – 100 lần hơn so với vancomycin).

Phổ kháng khuẩn

Phổ kháng khuẩn của teicoplanin tương tự phổ kháng khuẩn của vancomycin, diệt khuẩn đối với đa số vi khuẩn Gram dương, nhất là Staphylococcus và trụ khuẩn đối với Enterococcus, và các Listeria.

Kết hợp với aminosides, imipenem và fosfomycin, teicoplanin thể hiện tác động đồng vận *in vitro* trên Staphylococcus hoặc trên Streptococcus.

Chỉ định

Về mặt sử dụng, teicoplanin có nhiều ưu điểm hơn vancomycin: thời gian bán hủy dài hơn; sự hấp thu tốt hơn trong mô mềm, đặc biệt là xương; có thể dùng đường tiêm bắp; độc tính tai và thận kém hơn vancomycin.

Dùng trong những trường hợp nhiễm trùng mạn tính xương và mô mềm, nhiễm trùng do thẩm phân màng bụng.

Một phạm vi ứng dụng khác là dùng để dự phòng, đặc biệt trước khi phẫu thuật tim hay chỉnh hình cũng như để phòng ngừa nhiễm trùng do viêm màng trong tim ở bệnh nhân có nguy cơ.

Trị liệu tấn công 400 mg tiêm tĩnh mạch cách 12 giờ.

2.2. Kháng sinh peptid tác động lên màng tế bào chất

Các peptid thuộc về nhóm này còn được xếp vào nhóm lipopeptid.

Nhóm lipopeptid gồm các kháng sinh cấu tạo bởi một chuỗi peptid liên kết với một chuỗi lipid.

Có thể phân thành hai nhóm phụ như sau:

– Lipopeptid thẳng: amphomycin (được dùng trong thú y).

– Lipopeptid vòng: nhóm này bao gồm nhiều phân tử được dùng trong điều trị (polymyxin), một số phân tử khác cũng đang phát triển trong lâm sàng (daptomycin).

2.2.1. Giới thiệu chung polymyxin

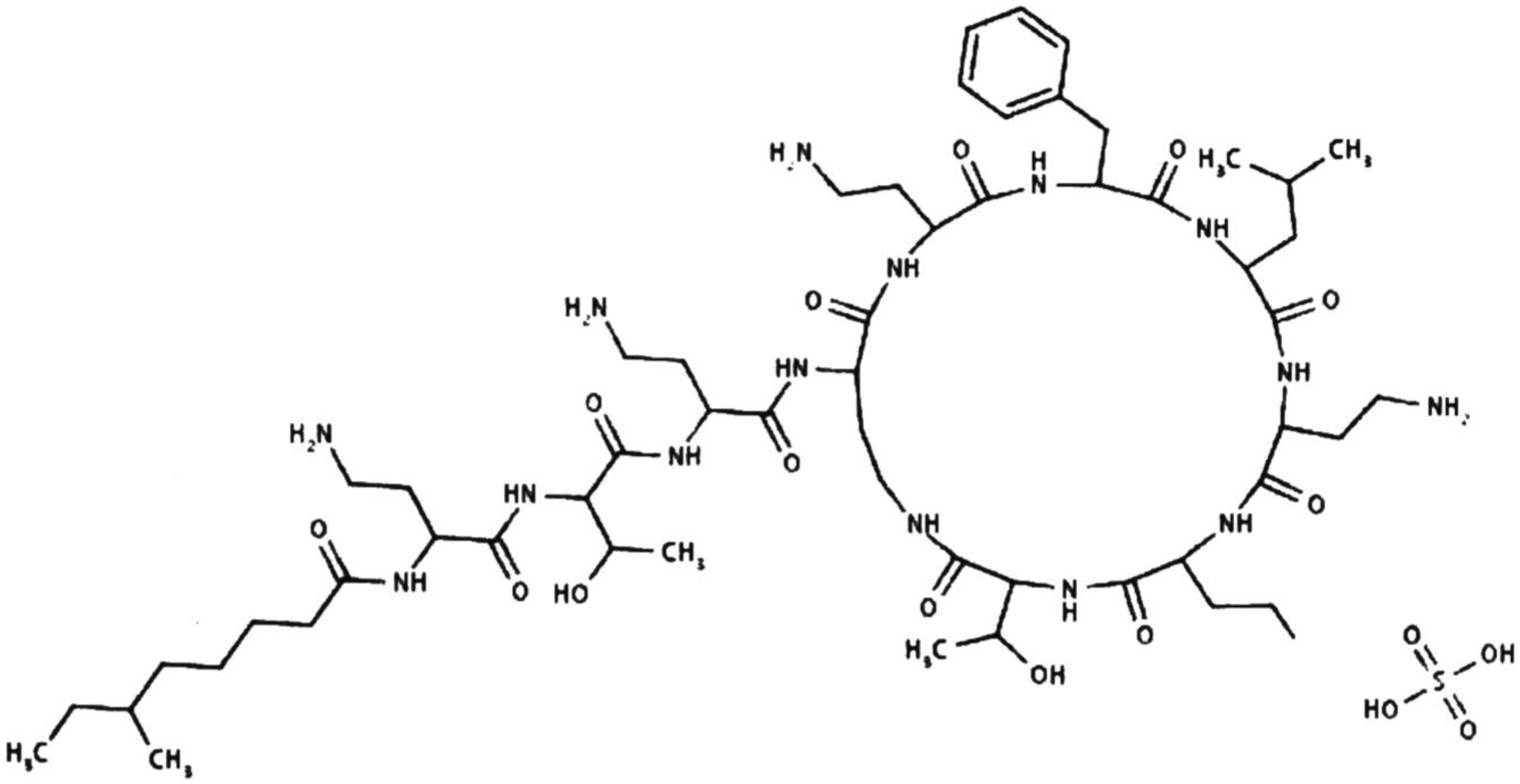
Polymixin là một decapeptid mà chuỗi acid béo gắn trên nhân peptid, được ly trích vào năm 1947 từ sự lên men *Bacillus polymixa*. Decapeptid này mang tính base chứa một vòng heptapeptid và một chuỗi thân dầu ở vị trí N tận cùng, gồm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

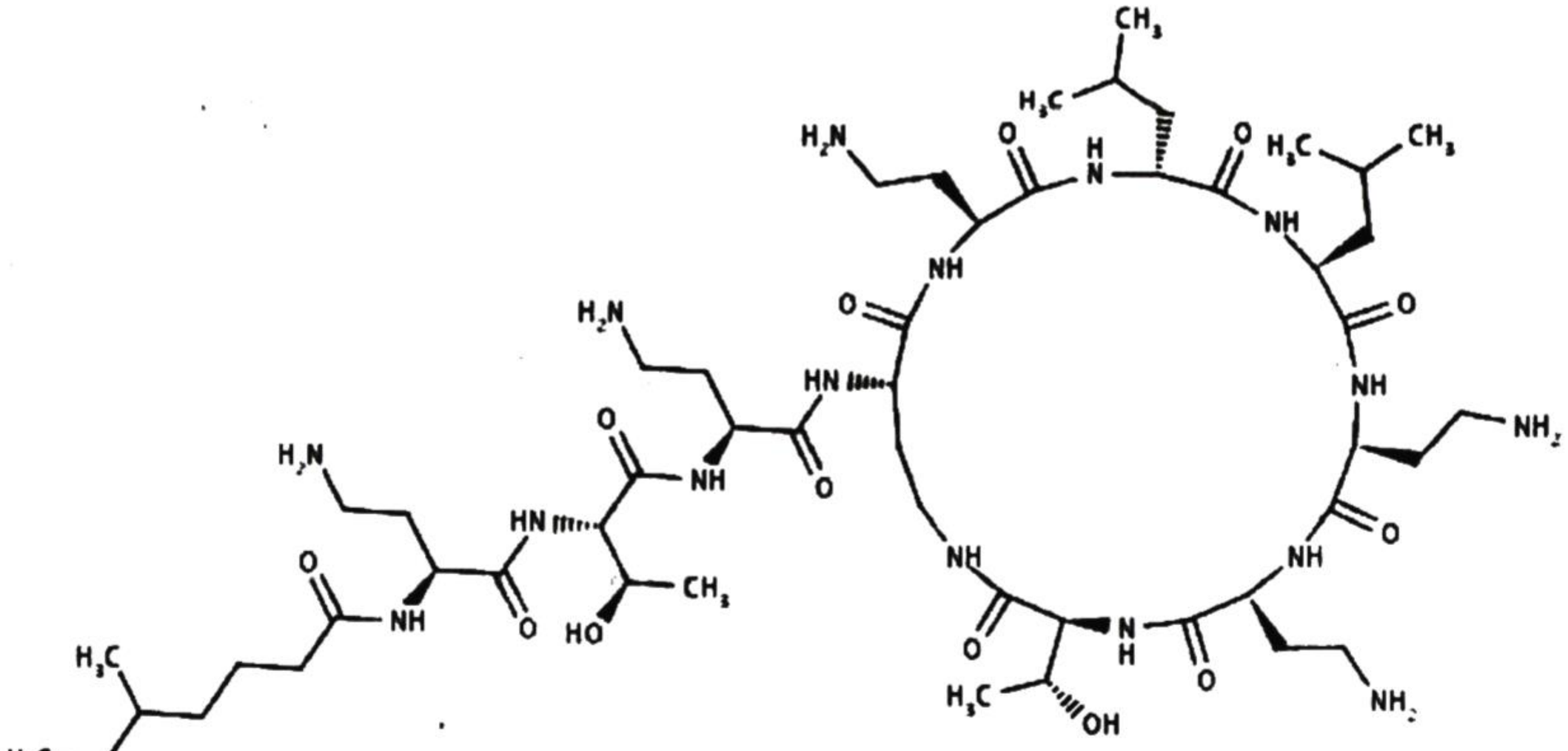
8–9 nguyên tử carbon. Các decapeptid chứa từ 5 đến 6 acid gamma diamino butyric (Dab).

Vòng heptapeptid được gắn kết bởi những nhóm alpha amino và carboxylic của acid gamma diaminobutyric trên chuỗi acid béo.

Có tất cả 8 polymixin khác nhau A, B_1, B_2, D_1, E_1, E_2, S, T_1 đã được nghiên cứu. Do độc tính cao nên chỉ sử dụng trong điều trị các dẫn chất gồm polymixin B (B_1 và B_2), và polymycin E_2 (Colistin).



Polymyxin B sulfat



Colistin

Các polymixin có phân tử lượng cao (khoảng 1150 Dalton). Các sulfat polymyxin B và E là những muối có được sau khi proton hoá 5 nhóm amin L–Dab.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các polymyxin có dạng bột trắng, không mùi, vị đắng, háo ẩm và bền ở tình trạng khô. Vài ion hoá trị 2 (Co, Mg, Mn, Ca), acid mạnh, base mạnh bất hoạt polymyxin B sulfat.

Sự proton hoá polymyxin trong dung dịch nước cho phép những phân tử này tác động như những chất tẩy rửa cation, giải thích chủ yếu phần nào độc tính chính của nó.

Methanesulfonat Na của polymyxin E được điều chế từ sulfat colistin bằng cách sulfat methyl hoá các nhóm amin dưới sự hiện diện của formaldehyd và natribisulfit.

Tương kỵ lý hóa

– Colistin bền trong dung dịch có pH từ 5,5–8 và polymyxin B bền ở pH trung tính.

– Tương kỵ trong dung dịch với nhiều kháng sinh như beta lactam, cloramphenicol, novobiocin, kanamycin... và với những thuốc khác như: cyanocobalamin, heparin, prednison, phenobarbital....

2.2.2. Các polymyxin thông dụng

POLYMYXIN B SULFAT

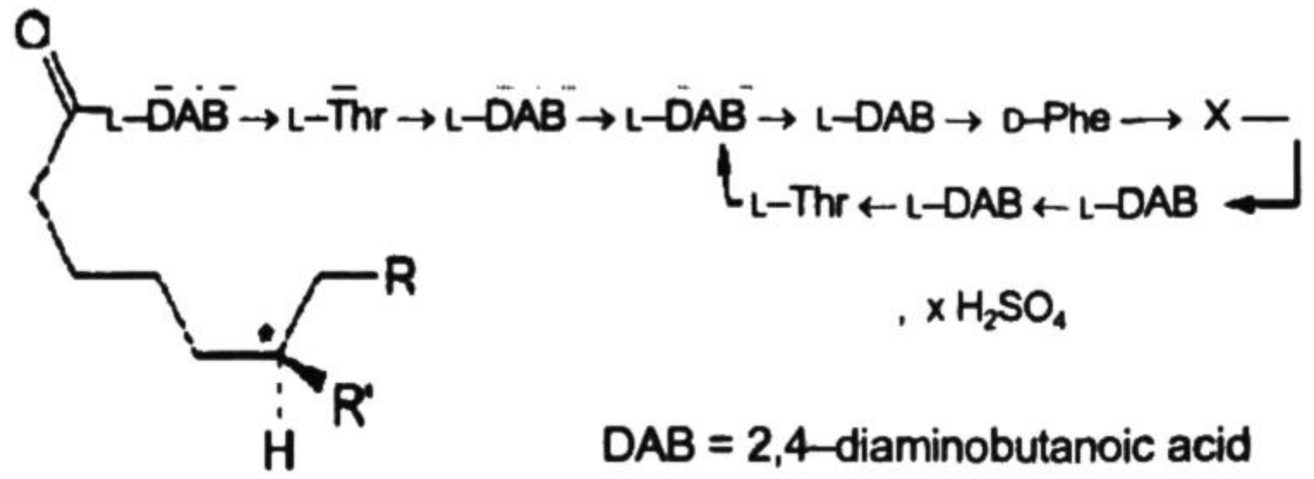
Cáu trúc và thành phần chính

Là hỗn hợp muối sulfat của các polypeptid, được sinh ra trong quá trình nuôi cấy vài dòng Paenibacillus polymyxa, hoặc thu được từ phương pháp khác, với thành phần chính là polymycin B1. Trong đó:

Hàm lượng tổng cộng của B_1, B_2, B_3 và B_{1-I} nhiều hơn 80% (tính trên chất khan)

Polymycin B_3: không nhiều hơn 6 % (tính trên chất khô)

Polymycin B_{1-I}: không nhiều hơn 15 % (tính trên chất khan)



Polymycin	R	R'	X	Công thức	Phân tử lượng
B_1	CH_3	CH_3	L–Leu	$C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}$	1204
B_2	H	CH_3	L–Leu	$C_{56}H_{96}N_{16}O_{13}$	1190
B_3	CH_3	H	L–Leu	$C_{56}H_{96}N_{16}O_{13}$	1190
B_{1-1}	CH_3	CH_3	L–Leu	$C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}$	1204

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Bột màu trắng đến hơi trắng, háo ẩm.

Tan trong nước, tan kém trong alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Sắc ký lớp mỏng đối chiếu chất chuẩn.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (quá trình định lượng) so sánh chất đối chiếu.

Phản ứng màu với thuốc thử dung dịch đồng (II) sulfat; màu tím–đỏ xuất hiện.

Cho phản ứng gốc sulfat.

Thử tinh khiết

pH, năng suất quay cực riêng, tạp chất liên quan, tro sulfat, sulfat, chí nhiệt tố.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Phổ kháng khuẩn

– Tất cả các polymyxin có cùng phổ kháng khuẩn nhưng hoạt tính khác nhau. Chúng không có hoạt tính trên những vi khuẩn Gram dương.

– Tác động trên những Enterobacterie như: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Enterobacter, Salmonella spp, Shigella spp, nhưng không hoạt tính trên Proteus spp, và *Serratia marcescen*.

– Có hoạt tính tốt trên *P. aeruginosa*, Acinetobacter, *H. influenza*, nhưng bị bất hoạt trên Neisseria... cũng như bị *Bacteroides fragilis* đề kháng.

– Polymyxin B là phân tử có hoạt tính kháng khuẩn tốt nhất.

Cơ chế tác động

Các polymyxin kết hợp lên các phospholipid của màng bào tương của vi khuẩn làm rối loạn sự sắp xếp lớp lipoprotein của màng bào tương, dẫn đến thay đổi tính thấm chọn lọc qua màng, khi đó các thành phần tế bào thoát ra ngoài và vi khuẩn bị tiêu diệt.

Các polymyxin là những chất diệt khuẩn.

Dược động học

– Không hấp thu qua ruột.

– Thuốc có thể xâm nhập vào một số mô của cơ thể: thận, tim, não, gan và cơ, nhưng không vào được dịch não tủy.

– Thời gian bán thải khoảng 6 giờ, nhưng có thể thay đổi đáng kể. Khi thời gian bán thải kéo dài hơn thuốc tích lũy và dẫn đến gây độc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Thải trừ qua thận dưới dạng có hoạt tính. Khoảng 60% liều uống có thể tìm thấy trong nước tiểu. Khi suy thận nên giảm liều dùng.

Chỉ định

Nói chung các polymycin chỉ được dùng khi các thuốc khác không có hiệu quả. Thuốc được dùng trong các trường hợp:

– Viêm màng não do nhiễm *Pseudomonas aeruginosa và H. influenza*

– Nhiễm trùng máu do nhiễm *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae*.

– Nhiễm trùng đường tiết niệu nặng do *Pseudomonas aeruginosa* và các Pseudomonas khác.

– Thuốc còn dùng phòng và trị nhiễm trùng mắt do nhiễm *P. aeruginosa*, trong các nhiễm trùng tại chỗ (thường kết hợp với neomyxin, gramicidin và bacitracin).

Đường dùng – liều lượng

– Polymycin B có độc tính cao hơn colistin nên chủ yếu dùng tại chỗ: dung dịch 0,1–1 % bôi da, hoặc dung dịch nhỏ tai (màng nhĩ lành lặn), nhỏ mắt 1 %, dung dịch bơm rửa màng phổi, ổ khớp nhiễm trùng.

Tác dụng phụ

– Tác dụng phụ thường gặp là viêm thận ống–mô kẽ (biểu hiện tiểu ra albumin, hồng cầu, bạch cầu), tình trạng viêm thận sẽ mất đi khi ngừng thuốc kịp thời.

– Các tai biến thần kinh có thể xuất hiện khi dùng thuốc quá liều hoặc ở người suy thận do sự tích tụ thuốc. Các triệu chứng thường gặp như tê đầu chi, tê vùng quanh miệng, chóng mặt, buồn nôn, rối loạn tri giác, nhược cơ toàn thân kèm theo mất phản xạ gân xương, nặng có thể ngừng hô hấp.

COLISTIN SULFAT

Cấu trúc và thành phần chính

Là hỗn hợp muối sulfat của các polypeptid, được sinh ra trong quá trình nuôi cấy vài dòng *Bacillus polymyxa* var. *colustinus*, hoặc thu được từ phương pháp khác. Trong đó:

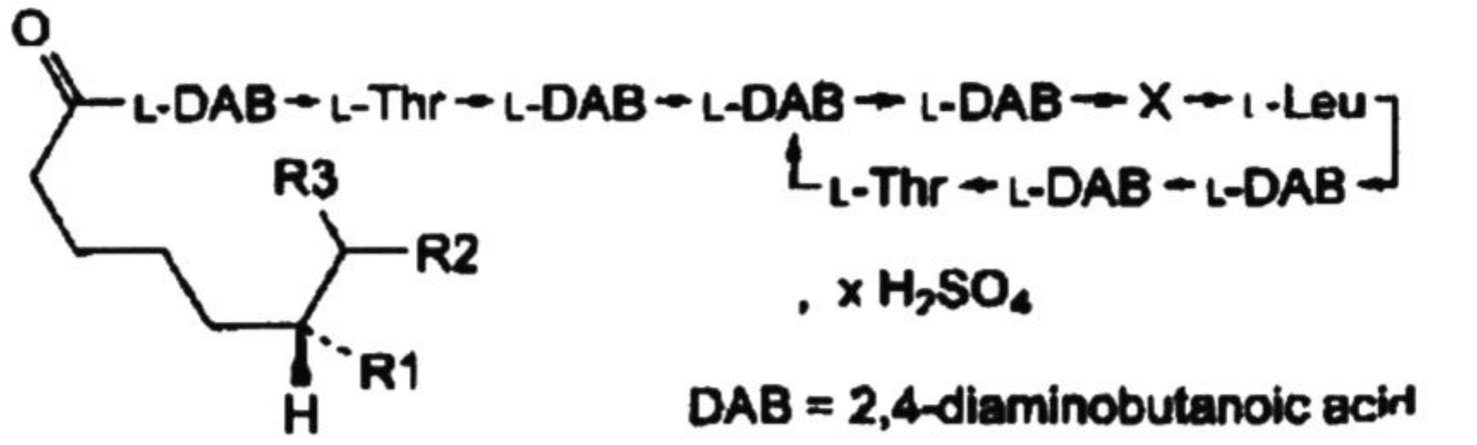
Hàm lượng tổng cộng của E_1, E_2, E_3 và E_{1-I} và E_{1-7MOA}: nhiều hơn 77 % (tính trên chất khan).

Colistin E_{1-I}: không nhiều hơn 10% (tính trên chất khô).

Colistin E_{1-7MOA}: không nhiều hơn 10% (tính trên chất khan).

Colistin E_3: không nhiều hơn 10% (tính trên chất khan).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



colistin	X	R1	R2	R3	Công thức	P.t.l
E1	D-Leu	CH_3	CH_3	H	$C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$	1170
E2	D-Leu	CH_3	H	H	$C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$	1155
E3	D-Leu	H	CH_3	H	$C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$	1155
E1-I	D-Ile	CH_3	CH_3	H	$C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$	1170
E1-7MOA	D-Leu	H	CH_3	CH_3	$C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$	1170

Tính chất

Bột màu trắng đến hơi trắng, hút ẩm mạnh.

Tan trong nước, tan kém trong alcol, thực tế không tan trong aceton.

Kiểm nghiệm

Định tính

Sắc ký lớp mỏng đối chiếu chất chuẩn

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (quá trình định lượng) so sánh chất đối chiếu

Phản ứng màu với thuốc thử dung dịch đồng (II) sulfat: màu tím – đỏ xuất hiện

Phản ứng với dung dịch iod: không mất màu iod

Cho phản ứng gốc sulfat

Thử tinh khiết

pH, năng suất quay cực riêng, tạp chất liên quan, tro sulfat, sulfat, chí nhiệt tố

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao

Tác động dược lý

Phổ kháng khuẩn, cơ chế tác động, dược động học, chỉ định: xem polymycin B

Liều lượng–cách dùng

– Colistin được dùng qua đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (pha loãng truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ) với liều 50 000 IU/kg/ngày chia 2–3 lần.

– Colistin còn dùng bằng đường uống với liều 100 000–150 000 IU/kg/ngày ở người lớn (250 000 IU/kg/ngày ở trẻ em) chia 3–4 lần trong điều trị nhiễm trùng đường ruột.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Kháng sinh peptid, tác động chủ yếu trên vi khuẩn Gram (+) do độc tính cao hiện nay chỉ được sử dụng tại chỗ:

   A. Colistin
   B. Polymycin B
   C. Bacitracin
   D. Neomycin
   E. Vancomycin

2. Kháng sinh thể hiện hoạt tính kháng khuẩn tốt trên *Pseudomonas aegurinosae*, không hấp thu qua ruột có tác động diệt khuẩn do thay đổi tính thấm qua màng tế bào:

   A. Ceftriaxon
   B. Polymycin B
   C. Cefotaxim
   D. Azithromycin
   E. Vancomycin

3. Kháng sinh có tác dụng tốt trên *Clostridium difficile*, vi khuẩn gây viêm ruột kết màng giả:

   A. Doxycyclin
   B. Polymycin B
   C. Penicillin V
   D. Azithromycin
   E. Vancomycin

4. Cơ chế tác động kháng của vancomycin

   A. Ức chế quá trình tổng hợp protein
   B. Ức chế quá trình sinh tổng hợp cấu trúc thành tế bào vi khuẩn
   C. Ức chế quá trình sao mã từ ADN sang ARN
   D. Gây rối loạn tính thấm qua màng tế bào vi khuẩn
   E. Ức chế quá trình chuyển hoá trong tế bào vi khuẩn

5. Thuốc thay thế vancomycin trong điều trị nhiễm vi khuẩn Gram dương đề kháng, rất hữu hiệu với *C. difficile*:

   A. Teicoplanin
   B. Bacitracin
   C. Tyrothricin
   D. Colistin
   E. Tất cả các thuốc trên đều thay thế được

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 15

THUỐC KHÁNG NẤM

MỤC TIÊU

1. Phân loại được các thuốc kháng nấm.

2. Trình bày được cấu trúc, tính chất lý hoá, định tính, định lượng, cơ chế tác động và chỉ định điều trị, tác dụng phụ của các thuốc kháng nấm.

3. Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc kháng nấm thông thường.

1. ĐẠI CƯƠNG

.Nước ta nằm trong vùng khí hậu nhiệt đới nóng và ẩm, do đó nấm gây bệnh dễ có điều kiện phát triển nhất là ở các nơi có điều kiện vệ sinh kém và thường xuyên ẩm ướt. Các khảo sát của bệnh viện da liễu cho thấy tỷ lệ nhiễm nấm chiếm 60% trên tổng số bệnh nhân đến khám. Gần đây với sự phát triển của bệnh AIDS, nguy cơ nhiễm nấm nội tạng do Cryptococcus, Blastomyces cũng có chiều hướng gia tăng, bệnh nấm cũng thường hay gặp ở những bệnh nhân đang điều trị ung thư, ghép cơ quan, ghép tủy... do phải thường xuyên sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch.

Nấm lây truyền cho người từ đất, không khí, do tiếp xúc với thú vật hay từ người. Một số loài nấm có thể sống cộng sinh trong cơ thể của người (âm đạo phụ nữ), chỉ bùng phát bệnh khi có sự thay đổi làm mất cân bằng quần thể vi sinh vật (có thai, dậy thì, dùng chất sát khuẩn quá mức, sử dụng xà phòng không thích hợp, mặc quần áo chật và chất liệu polyester...)

Theo hình dạng, người ta phân loại nấm gây bệnh ra thành hai loại

*** Nấm sợi**

– Các loài Aspergilus

– Nấm ngoài da thuộc ba loại lớn: Microsporum, Epidermophyton, Trichophyton.

*** Nấm men**

Candida, Cryptococcus, Geotrichum, Trichosporon.

Theo vị trí gây bệnh người ta phân biệt hai loại bệnh nấm:

– Bệnh nấm sâu hay nấm nội tạng.

– Bệnh nấm ngoài da hay nấm da–màng nhầy.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Theo sự phân phối của thuốc kháng nấm, người ta chia làm hai loại thuốc:

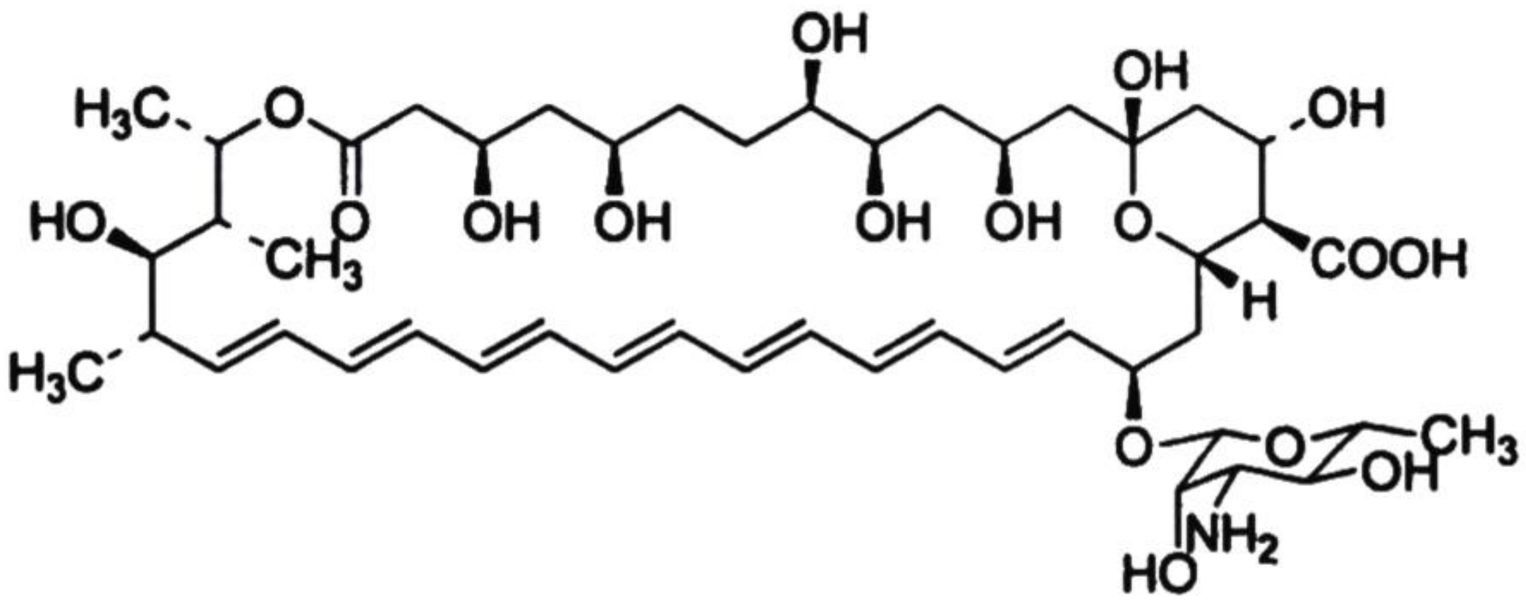
– Thuốc kháng nấm toàn thân để trị các bệnh nấm nội tạng.

– Thuốc kháng nấm tại chỗ để trị các bệnh nấm da màng nhầy.

Sự phận chia này không luôn luôn cố định vì một thuốc kháng nấm toàn thân có thể sử dụng tại chỗ, ví dụ trường hợp của ketoconazol, amphotericin B...

2. THUỐC KHÁNG NẤM TOÀN THÂN

AMPHOTERICIN B



$C_{47}H_{73}NO_{17}$ P.t.l: 924,09

Tên khoa học: (1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,9*R*,11*R*,15*S*,16*R*,17*R*,18*S*,19*E*,21*E*,23*E*,5*E*,27*E*,29*E*, 31*E*, 33*R*,35*S*,36*R*,37*S*)–33–[(3–amino–3,6–dideoxy–b–D–mannopyranosyl) oxy]–1,3,5,6,9,11,17,37–octahydroxy–15,16,18–trimethyl–13–oxo–14,39–dioxabicyclo [33.3.1] nonatriaconta–19, 21,23,25,27,29,31–heptaene–36–carboxylic acid.

Điều chế

Là kháng sinh thuộc họ macrolid ($C_{47}H_{73}NO_{17}$) thuộc nhóm polyen (có 7 nối đôi trong công thức hoá học), được tìm ra năm 1956 từ *Streptomyces nodosus*, phân lập từ nước sông ở Venezuela bởi Gold.

Tính chất

$[\alpha]_D^{24} = 333^o$ trong DMF acid hoá hay $-33,6^o$ trong MeOH có HCl 0,1 N

Bột tinh thể vàng sậm hay hình kim. Phân hủy ở 170°C

UV_{max} trong MeOH: 406 nm, 382 nm, 363 nm, 345 nm không tan trong nước ở pH 6 – 7. Tan ở pH 2 và 11 (0,1 mg/ml). Tan nhiều hơn khi có mặt của desoxycholat. Tan trong DMF 2 – 4 mg/ml, DMF + HCl 60 – 80 mg/ml, tan trong DMSO 30 – 40 mg/ml. Dung dịch rất bền ở pH 4 – 10 khi bảo quản ở nhiệt độ thấp và tránh ánh sáng.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu IR và UV so sánh với phổ của chất chuẩn.

Cho 1 ml dung dịch 0,05% trong DMF, thêm 5 ml acid orthophosphoric vào sẽ có

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

vòng màu xanh da trời ở mặt phân cách hai lớp chất lỏng. Lắc mạnh sẽ trở thành màu xanh đậm. Thêm 15 ml nước sẽ trở thành màu dâu tái.

Thử tinh khiết

Hàm lượng tetraen, tro sulfat, mất khối lượng do sấy khô, nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Bằng phương pháp vi sinh vật.

Tác dụng và công dụng

Phổ kháng nấm

Nấm men: Candida, Cryptococcus neoformans, Torulopsis glabrata.

Các loài Aspergillus, Blastomyces dermatidis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum.

Ngoài ra còn có tác dụng hạn chế trên các đơn bào như *Leishmania braziliensis, Naegleria flouteri*. Không có tác dụng kháng khuẩn.

Cơ chế tác động

Gắn vào sterol của màng tế bào nấm, làm tăng đáng kể tính thấm của màng tế bào do vậy gây những tổn thương không hồi phục cho màng tế bào vi nấm.

Kích thích tiêu thụ oxy để biến đổi ATP → ADP, do vậy giảm tổng hợp các chất hữu cơ và đường trong chuyển hoá cơ bản của nấm.

Có thể làm tăng khả năng miễn dịch của vật chủ.

Chỉ định điều trị

Các bệnh nấm nội tạng, nhiễm nấm/huyết hay nội tạng. Có thể phối hợp với các thuốc kháng nấm khác như dẫn chất imidazol, flucytosin.

Nhiễm Candida toàn thân (nhiễm trong máu, viêm màng trong tim, viêm não, đôi khi viêm xương do nấm).

Nhiễm Aspergillus ở phổi, nhiễm Histoplasma (nguyên phát ở phổi, thứ phát vào máu, loét họng và cổ họng, nhiễm nấm thận và thượng thận...), nhiễm Coccidioides (nguyên phát ở phổi = sốt San Joaquim), nhiễm Cryptococcus, Blastomyces.

Dược động học

Hấp thu: kém qua đường tiêu hoá, uống chỉ có tác dụng tại chỗ.

Phân phối: tốt qua các mô nhưng chỉ qua dịch não tủy khoảng 2 – 3%.

Chuyển hoá: gắn với protein/huyết tương 90% (chủ yếu là với β–lipoprotein).

Thải trừ: qua đường niệu, ái lực mạnh với các mô nên $t_{1/2}$ khoảng 15 ngày.

Chống chỉ định – Thận trọng khi sử dụng

Chỉ dùng tiêm tĩnh mạch khi hiệu quả chắc chắn (xét nghiệm nấm trước) và theo dõi chặt chẽ vì amphotericin B khá độc, có thể gây ra:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

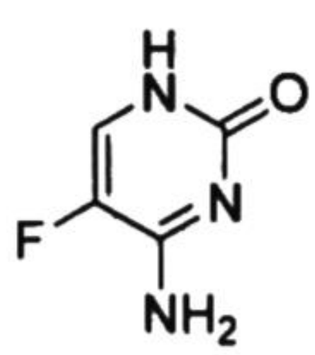
– Thiểu năng thận: phải định lượng thường xuyên creatinin và chỉnh liều lượng theo chức năng thận.
– Các phản ứng mẫn cảm đôi khi khá nặng như sốc phản vệ.
– Tương tác nguy hiểm với các thuốc, đặc biệt với các thuốc chống loạn nhịp.
– Có khả năng gây ra quái thai ở giai đoạn đầu của thai kỳ.
– Đôi khi độc với máu, các rối loạn thần kinh cảm giác trong khi tiêm truyền.

Các dạng bào chế và liều lượng

Dùng trong: dạng bào chế này chỉ được sử dụng trong bệnh viện, chai bột 50 mg dùng tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền chậm, cũng có thể tiêm trực tiếp vào huyết thanh, (tiêm vào tủy, màng phổi, màng bụng). Do amphotericin B không tan trong nước nên các chế phẩm thường được phối hợp thêm với các chất lipid để tạo thành phức hợp treo, amphotericin B 50 mg phối hợp với hỗn hợp lipid 350 mg (gồm lecithin hydrogen hoá: cholesterol: distearoylphosphatidylglycerol 10:5:4) tạo thành hỗn dịch có kích thước tiểu phân 80 nm.

Dùng ngoài: trong các trường hợp nhiễm nấm ở ống tiêu hoá, dạng viên nang mềm và hỗn dịch uống hoặc lotion bôi ngoài da và màng nhầy.

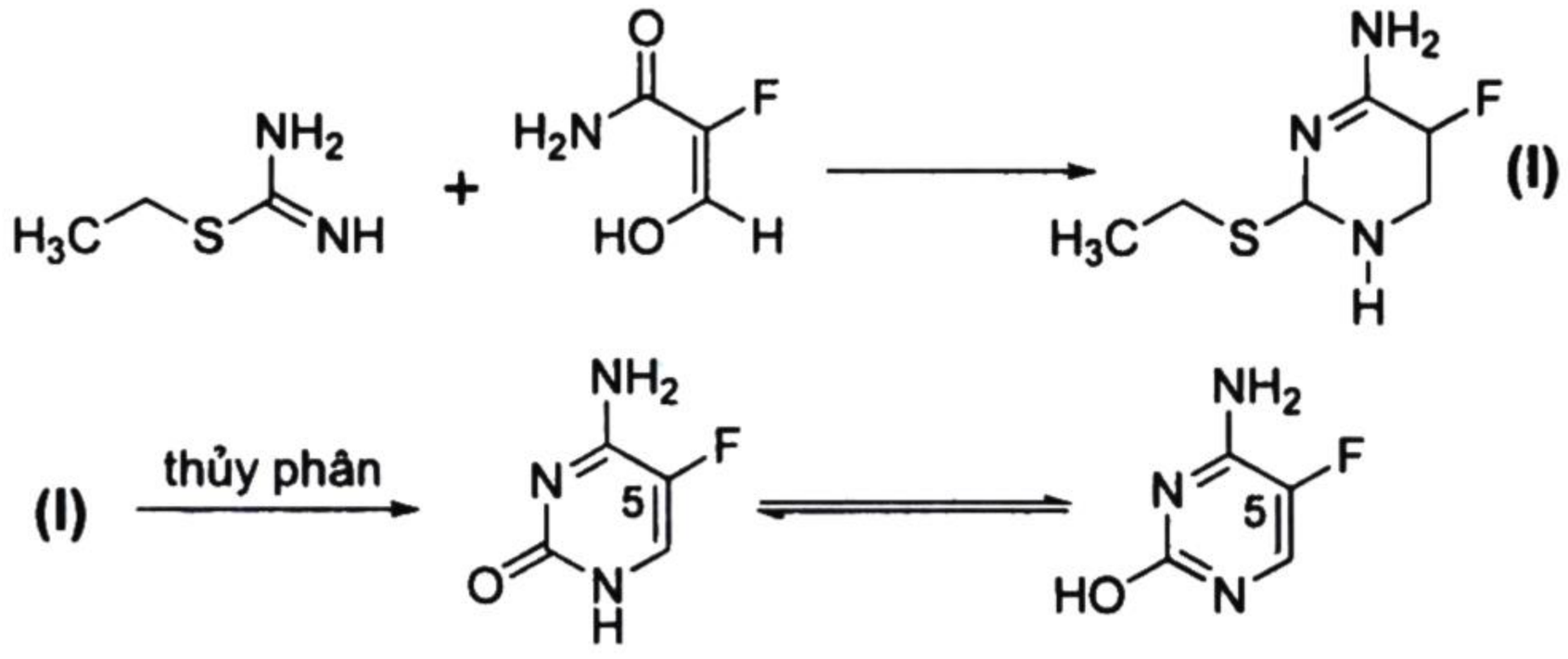
FLUCYTOSIN



$C_4H_4FN_3O$ P.t.l: 129,09

Tên khoa học: 4–Amino–5–fluoro–2(1*H*)–pyrimidinone hay 5–fluorocytosine (5–FC)

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan chậm trong nước, khó tan trong alcol.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ hồng ngoại so sánh với phổ của chất chuẩn.

Làm mất màu nước brom.

Thời gian lưu của chế phẩm thử phải giống với chất chuẩn trong thử nghiệm tạp liên quan bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cạo.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, tạp chất liên quan, fluorid, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 N. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp đo điện thế.

Cơ chế tác dụng

5–FC → 5–fluorouridylic acid gắn vào ARN.

5–FC → 5–fluorouridylic acid ức chế men thymidylat synthethase do vậy nấm không tổng hợp được ADN.

Hấp thu nhanh trong ống tiêu hoá, phân phối tốt trong cơ thể, gắn với protein huyết tương yếu. Vào được dịch não tủy nên có mặt ở não khoảng 65 – 90% so với huyết tương.

Chỉ định điều trị

Nấm men (*Cryptococcus neoformans,* Candida).

Dùng tiêm liều 100 – 150 mg/kg/ngày. Thường phối hợp sử dụng chung với amphotericin B trong các ca nhiễm nấm đường tiết niệu do Candida, nhất là trong các trường hợp viêm màng não do nấm Candida và Cryptococcus.

Tác dụng phụ

Tăng men gan có hồi phục khi ngừng điều trị, do ảnh hưởng đến chức năng tuỷ nên làm thay đổi công thức máu, mày đay, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, viêm ruột nặng cũng đã được ghi nhận trên nhiều trường hợp.

Dạng bào chế

Viên nang 250, 500 mg dùng uống.

DẪN CHẤT IMIDAZOL VÀ TRIAZOL (CÁC CONAZOL)

Là các thuốc kháng nấm tốt, hoạt phổ rộng, có thể dùng đường toàn thân và tại chỗ. Cả hai nhóm thuốc này có cùng hoạt phổ kháng nấm và cùng cơ chế tác động. Tuy vậy, các dẫn chất triazol có nhiều ưu điểm hơn do bị chuyển hoá chậm, khả năng ảnh hưởng đến sự tổng hợp các sterol ở người thấp nên các nghiên cứu sau này thường hướng đến các dẫn chất triazol hơn là imidazol.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

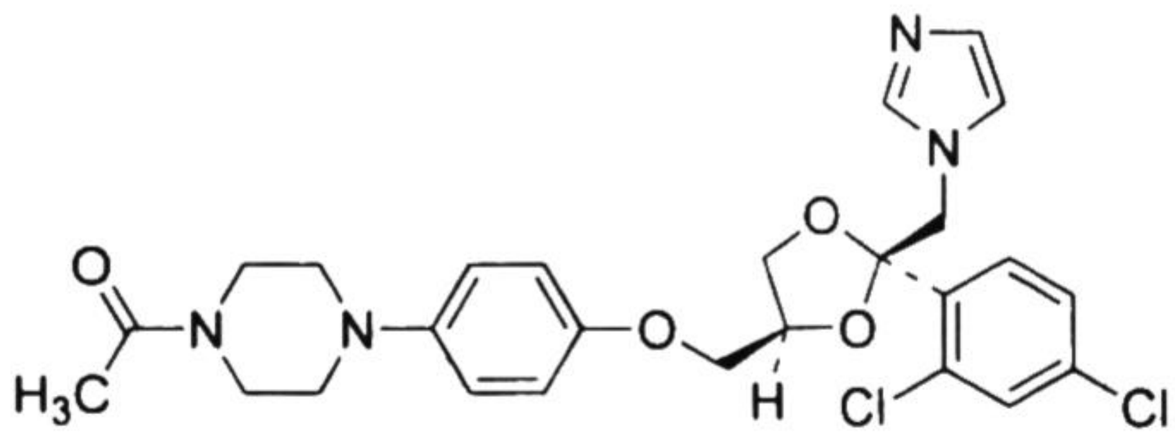
Phổ kháng nấm

Các loài *Candida* và khá rộng trên các loại nấm khác.

Cơ chế tác động

Ức chế enzym 14–α–demethylase, ngăn chặn sinh tổng hợp ergosterol là thành phần cấu tạo màng tế bào của nấm, điều này kéo theo sự tích lũy 14–α–methylsterol, chất này làm hỏng chuỗi acyl của các phospholipid nên ảnh hưởng đến hệ thống enzym của màng tế bào như ATPase, các enzym dịch chuyển điện tử nên làm ức chế sự phát triển của nấm. Ngoài ra, thuốc còn làm giảm tính dính của tế bào nấm vào màng nhầy, tăng tính miễn dịch của cơ thể, giảm sự thành lập dạng gây bệnh của nấm (germ tube). Thuốc cũng có thể ức chế cytochrom P_{450}.

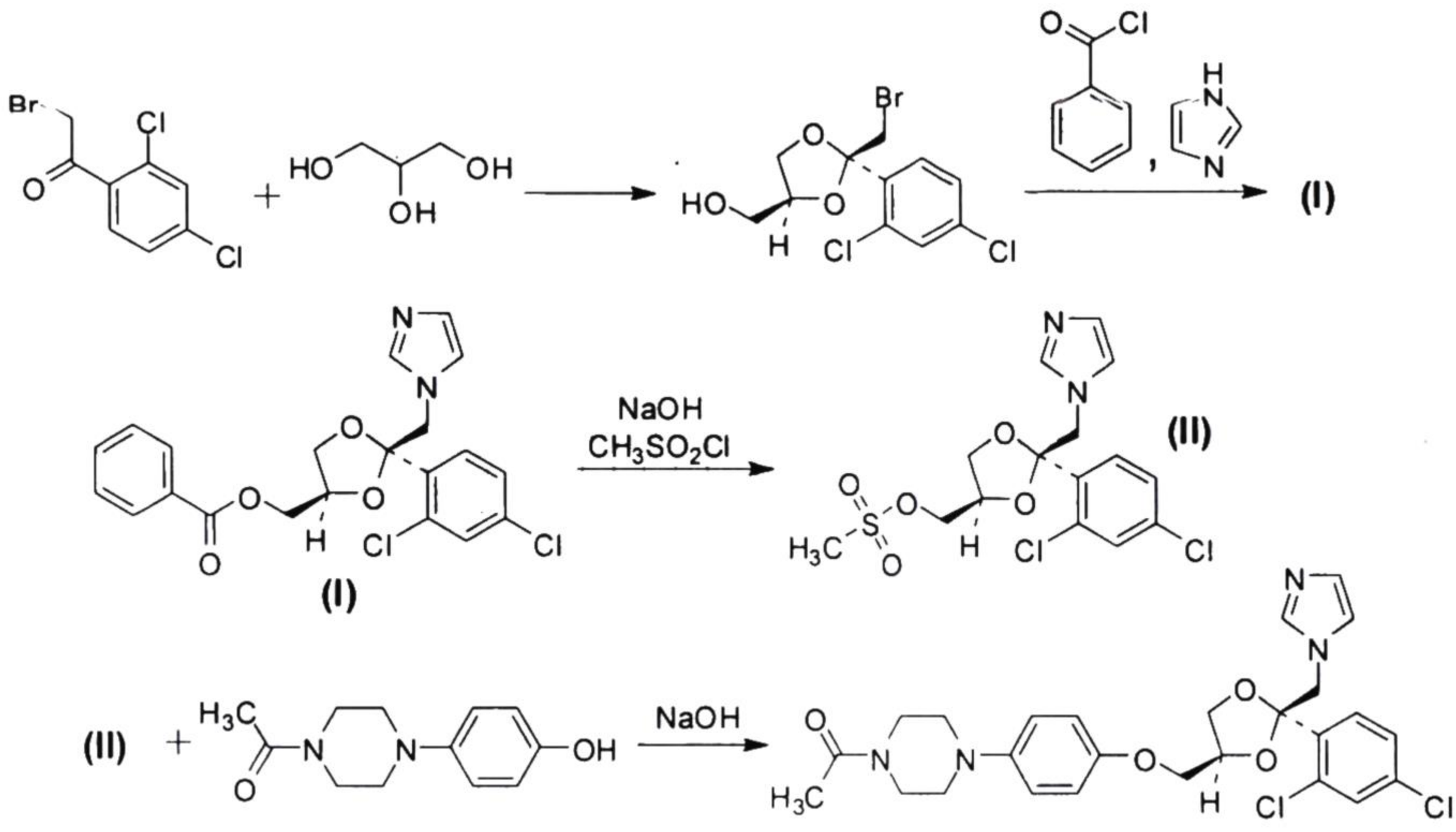
KETOCONAZOL



$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ P.t.l: 531,44

Tên khoa học: cis–1–Acetyl–4–[4–[[2–(2,4–dichlorophenyl)–2–(1H–imidazol–1ylmethyl) 1,3–dioxolan–4–yl]methoxoylphenylpiperazin

Điều chế



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Tinh thể, chảy ở 148 – 152°C.

Kiểm định

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại so sánh với phổ của chất chuẩn.

Sắc ký lớp mỏng.

Đo độ chảy.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, năng suất quay cực (–0,1° đến +0,1°), tạp chất liên quan, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 N trong acid acetic băng.

Tác dụng và công dụng

Sự hấp thu của ketoconazol tùy theo từng người, môi trường acid làm ketoconazol dễ tan hơn. Tính sinh khả dụng giảm ở những người dùng các thuốc chẹn H_2 như cimetidin, ranitidin... cũng như khi dùng chung với các antacid. Dùng chung với thức ăn không thấy sự hấp thu bị ảnh hưởng. $T_{1/2}$ = 7 – 8 h (nếu dùng liều 800 mg). Ketoconazol chuyển hoá thành dạng không hoạt động trong phân. Nồng độ hoạt chất trong nước tiểu thấp. Gắn với protein/huyết tương nhất là albumin 84%. Nồng độ trong dịch âm đạo tương đương trong huyết tương. Nồng độ ketoconazol trong dịch não tuỷ chỉ bằng 1% so với trong huyết tương.

Ketoconazol thấm rất hiệu quả vào tế bào keratin như tóc, móng.

Chỉ định điều trị

Liều 400 mg/ngày cho người lớn. Trẻ em > 2 tuổi: 3,3 – 6,6 mg/kg.

Thời gian điều trị: 5 ngày cho viêm âm hộ, âm đạo, 10 – 14 ngày cho Candida tiêu hoá, 6 – 12 tháng cho Histoplasma và Blastomyces.

Không dùng được trong trường hợp nhiễm nấm gây viêm màng não.

Tương tác thuốc

Rifampicin, phenytoin làm tăng đào thải ketoconazol (nồng độ trong huyết tương có thể giảm hơn 50%), ketoconazol làm tăng hiệu lực chống đông của warfarin, làm tăng nồng độ của terfenadin, astemizol do cạnh tranh chuyển hoá tại gan bởi hệ cyt.P450 CYP3A4.

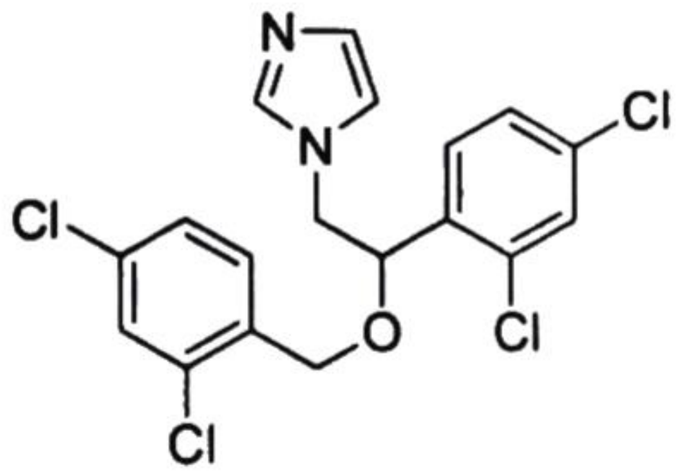
Tác dụng phụ

Ketoconazol có tác động antabuse và đối kháng androgen do cũng ức chế sinh tổng hợp các steroid (gây to vú ở đàn ông, giảm libido). Khoảng 20% bệnh nhân có triệu chứng nôn, buồn nôn, ăn không ngon.

Dạng bào chế: viên 200 mg, kem 2%, dầu gội.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

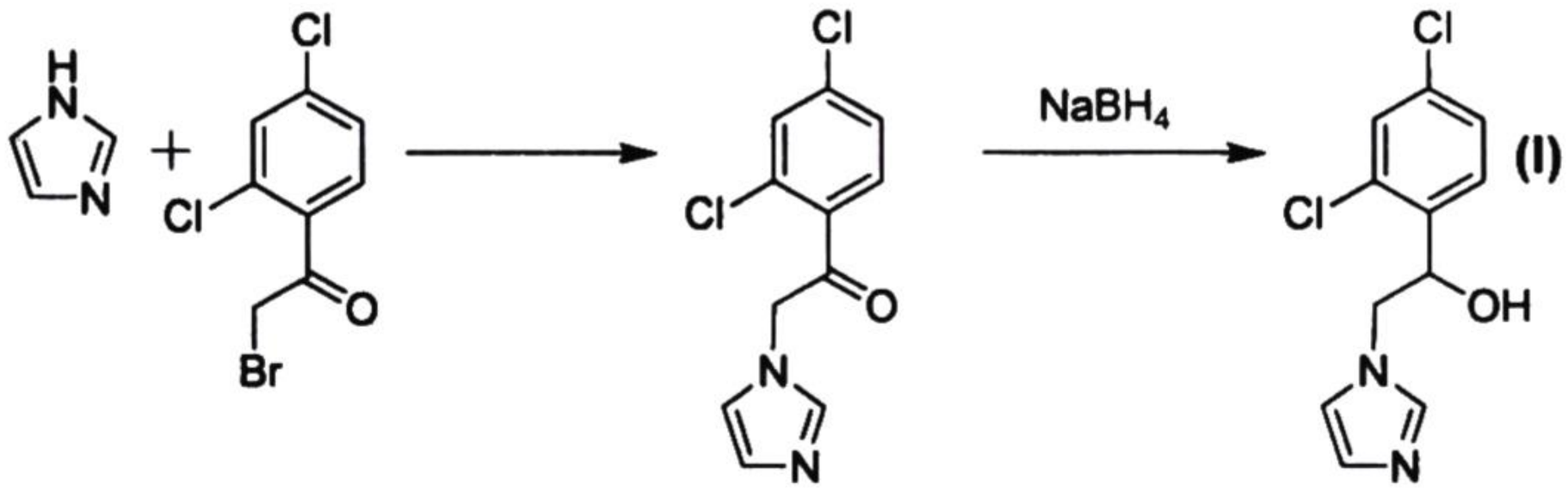
MICONAZOL

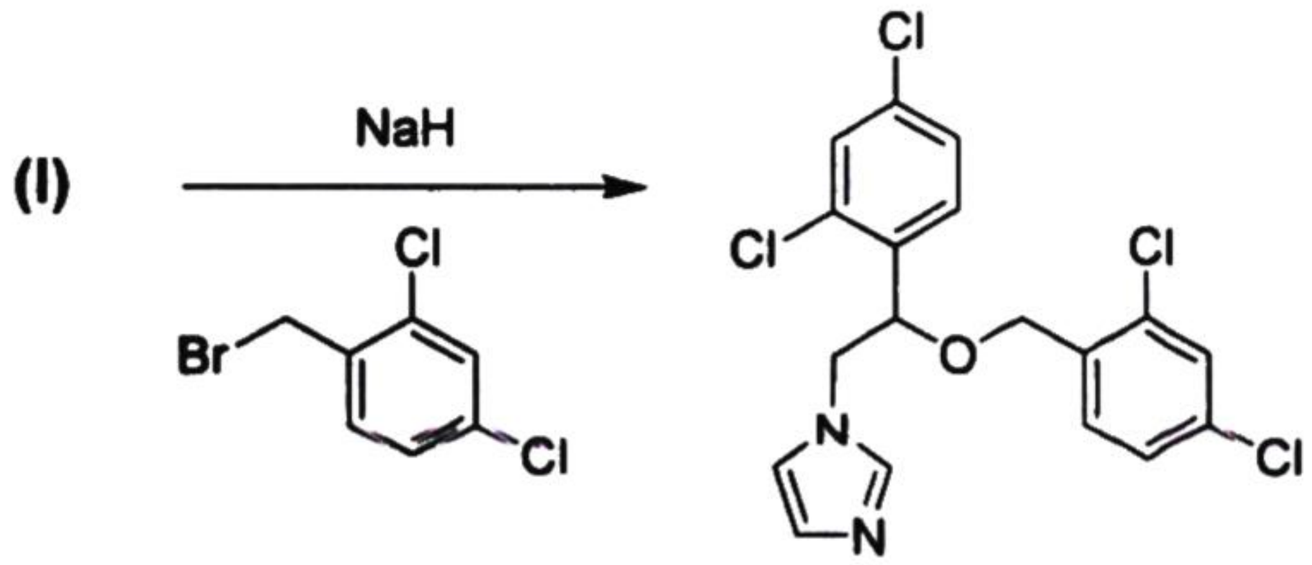


$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ P.t.l: 416,1

Tên khoa học: 1–[(2*RS*)–2–[(2,4–dichlorobenzyl)oxy]–2–(2,4–dichlorophenyl) ethyl] –1*H*– imidazol

Điều chế





Tính chất

Bột trắng, rất khó tan trong nước, tan tự do trong methanol, tan trong alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Đo điểm chảy: 166–170°C

Quang phổ hấp thu hồng ngoại so sánh với phổ của chất chuẩn.

Sắc ký lớp mỏng.

Định tính Cl^- sau khi vô cơ hoá.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, năng suất quay cực (–0,1° đến +0,1°), tạp chất liên quan, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Định lượng

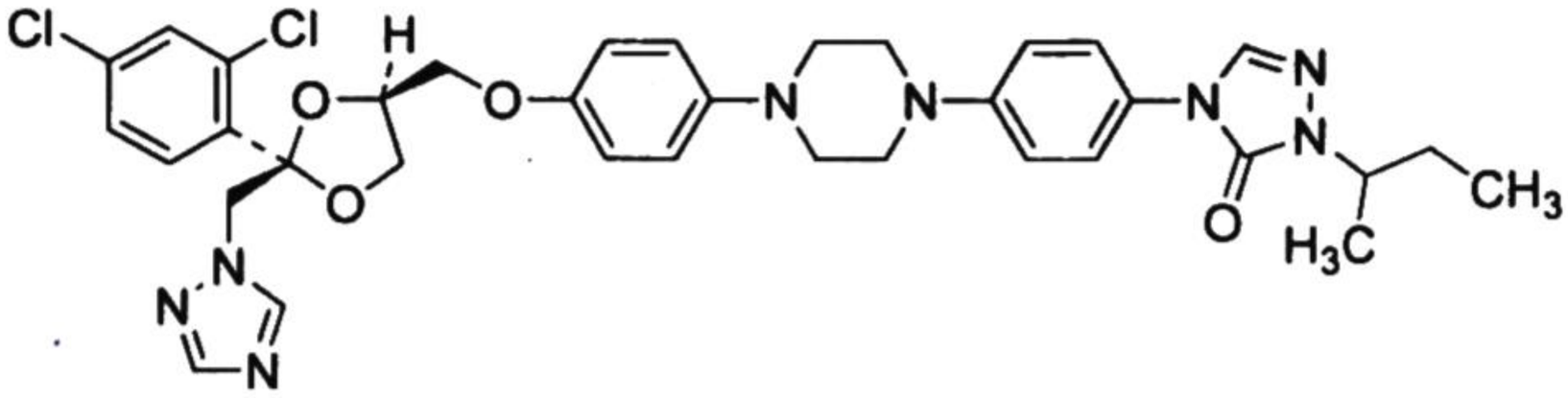
Môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 N trong acid acetic băng.

Dạng bào chế

Chích: pha trong dung dịch dầu.

Dạng kem dùng ngoài, dơ miệng, viên đặt âm đạo.

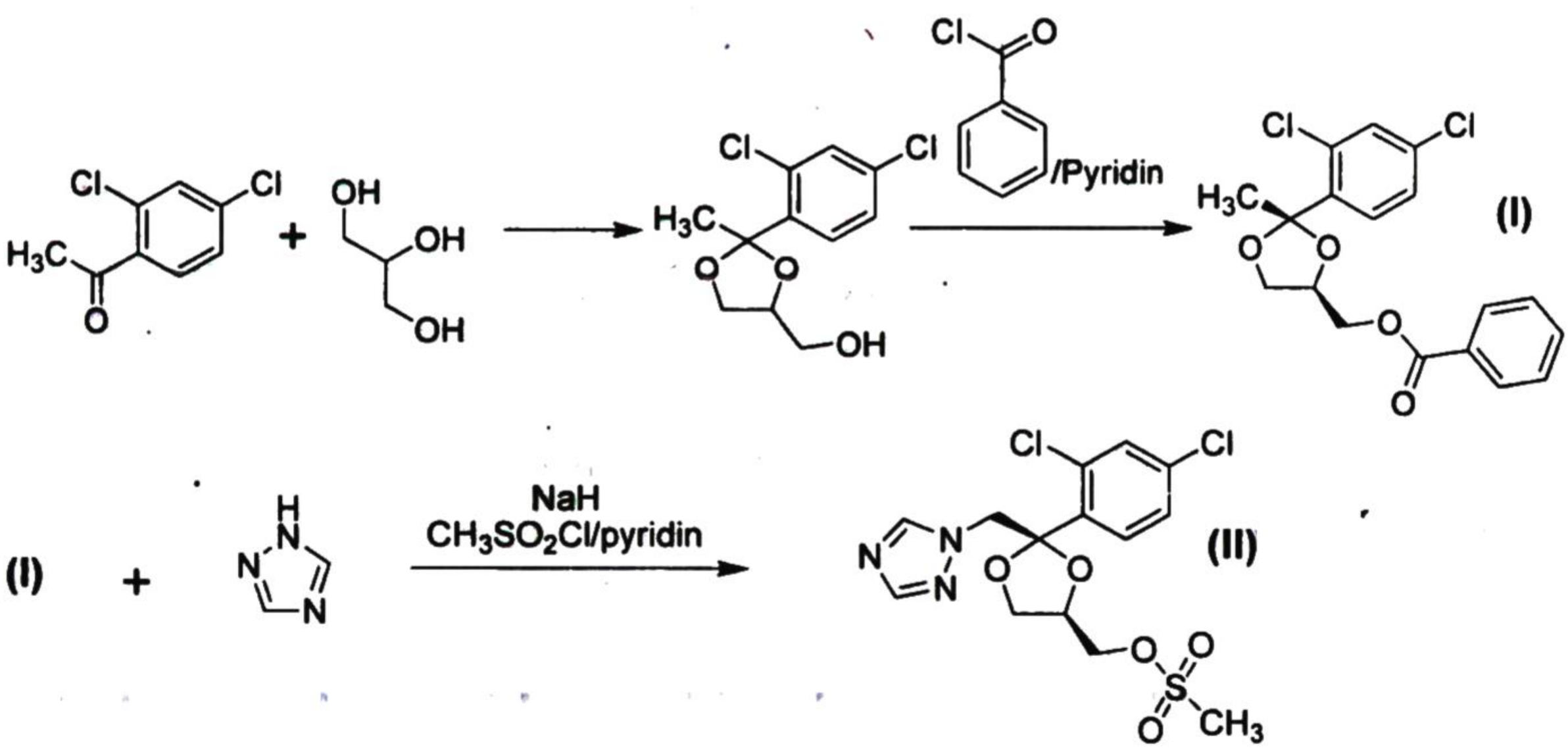
ITRACONAZOL



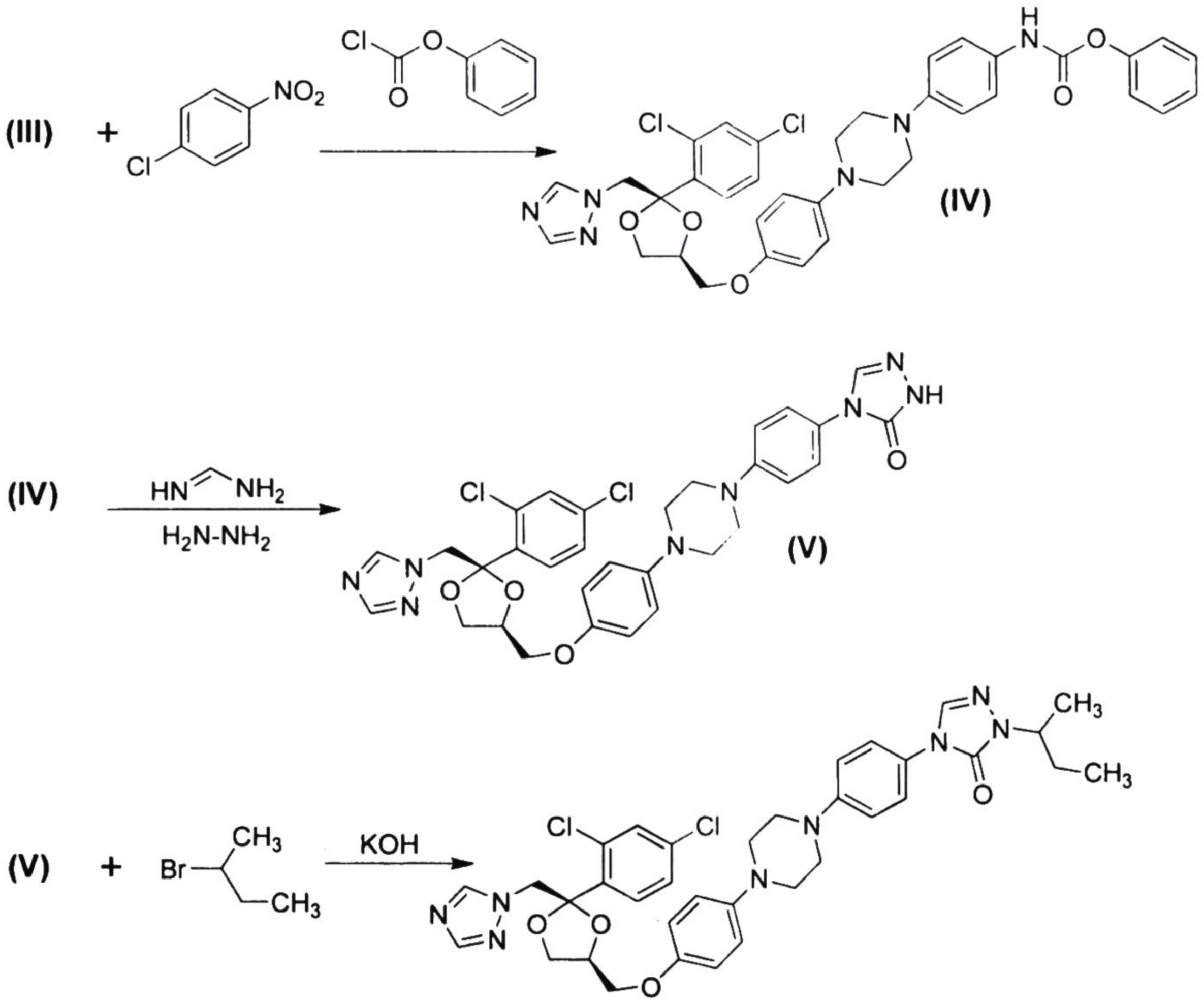
$C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ P.t.l: 706

Tên khoa học: 4–[4–[4–[4–[[*cis*–2–(2,4–dichlorophenyl)–2–(1*H*–1,2,4–triazol–1–ylmethyl)–1,3–dioxolan–4–yl]methoxy]phenyl]piperazin–1–yl]phenyl]–2–[(1*RS*)–1–methylpropyl]–2,4– dihydro–3*H*–1,2,4–triazol–3–one

Điều chế



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Tính chất

Bột kết tinh trắng, thực tế không tan trong nước, tan tự do trong CH_2Cl_2, tan chậm trong THF, khó tan trong alcool.

Kiểm nghiệm

Định tính

Đo điểm chảy: 166 – 170°C.

Quang phổ hấp thu hồng ngoại so sánh với phổ của chất chuẩn.

Sắc ký lớp mỏng.

Định tính ion Cl^- sau khi vô cơ hoá.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, năng suất quay cực (–0,1° đến +0,1°), tạp chất liên quan, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 N trong acid acetic băng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

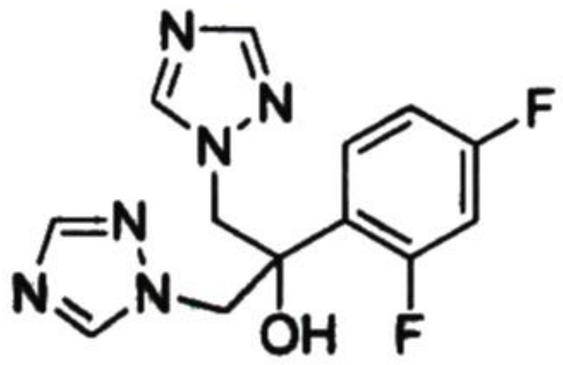
Chỉ định điều trị

Dạng kem dùng ngoài, viên uống, dung dịch uống, phổ kháng nấm khá rộng, phân phối tốt trong các mô. Thường sử dụng trong các trường hợp nấm nội tạng do nấm men *Candida albicans* hay Cryptococccus, Blastomyces. Thuốc cũng dùng trị nấm móng với phác đồ uống 1 tuần mỗi ngày 2 viên 200 mg, nghỉ 3 tuần. Uống 2–3 đợt tùy theo tình trạng nặng nhẹ của bệnh. Itraconazol cũng dùng phối hợp để trị và ngừa bệnh nấm nội tạng ở những bệnh nhân nhiễm HIV hay bị AIDS.

Tác dụng phụ

Nôn, buồn nôn (10%), tăng triglycerid huyết (9%), giảm kali huyết (6%), tăng aminotransferase (5%), mày đay (2%). Vài trường hợp suy thượng thận, hội chứng cơ–niệu. Do vậy, khi điều trị lâu dài không nên sử dụng liều hơn 400 mg mỗi ngày.

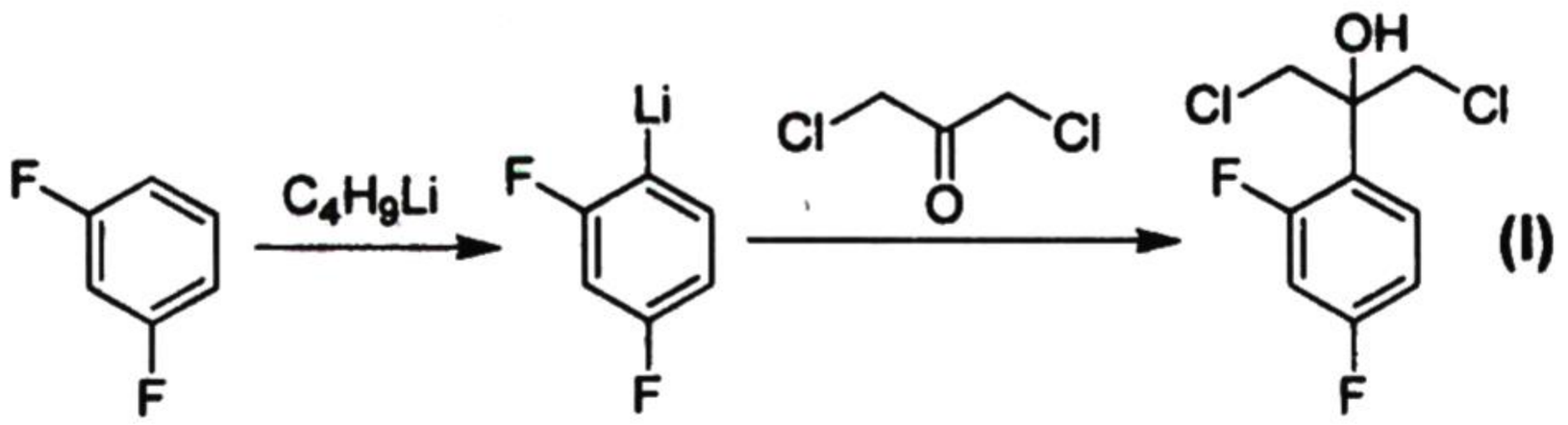
FLUCONAZOL

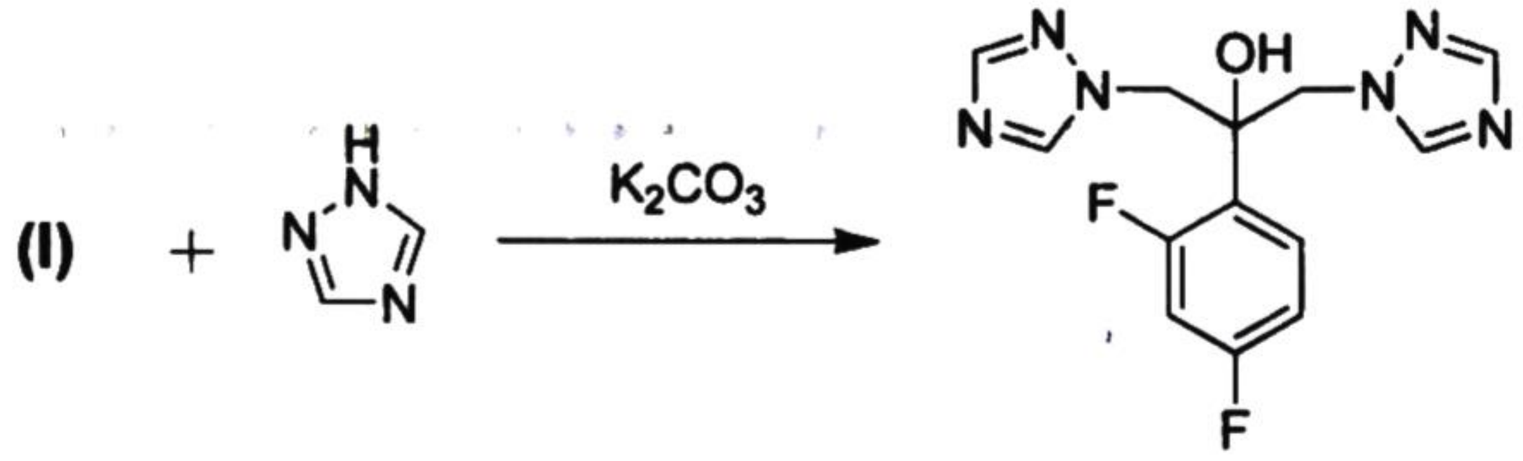


$C_{13}H_{12}F_2N_6O$ P.t.l: 306,27

Tên khoa học: –(2,4–difluorophenyl)–(1–*H*–1,2,4–triazol–1–ylmethyl)–1–*H*–1,2,4–triazol–1–ethanol.

Điều chế





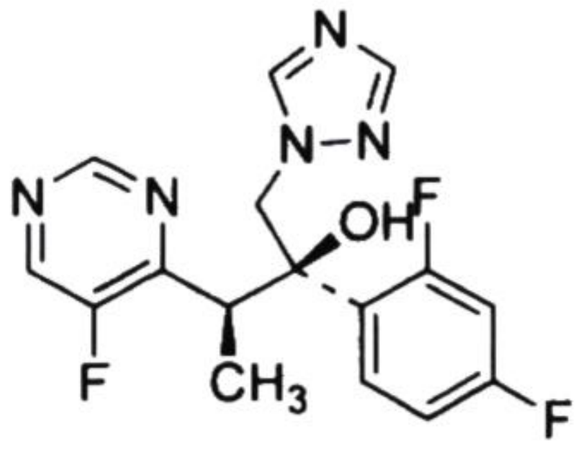
Tác dụng và công dụng

Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, phân phối tốt tới các mô, qua dịch não tủy tốt.

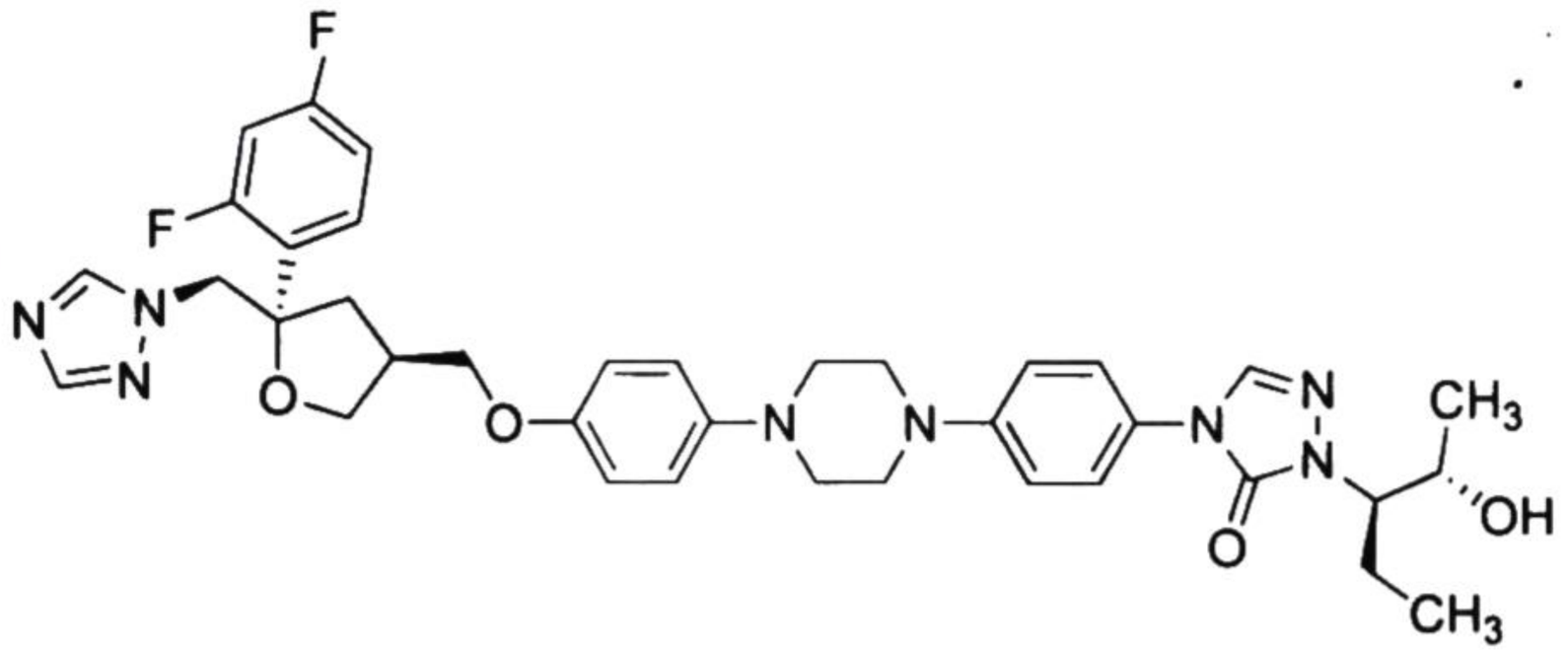
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thường dùng trị Candida ở các bệnh nhân AIDS và phòng ngừa nhiễm nấm sâu ở các bệnh nhân ghép tủy xương. Phối hợp với amphotericin B trong các trường hợp viêm màng não do nấm. Thuốc có $t_{1/2}$ khá dài khoảng 25 giờ.

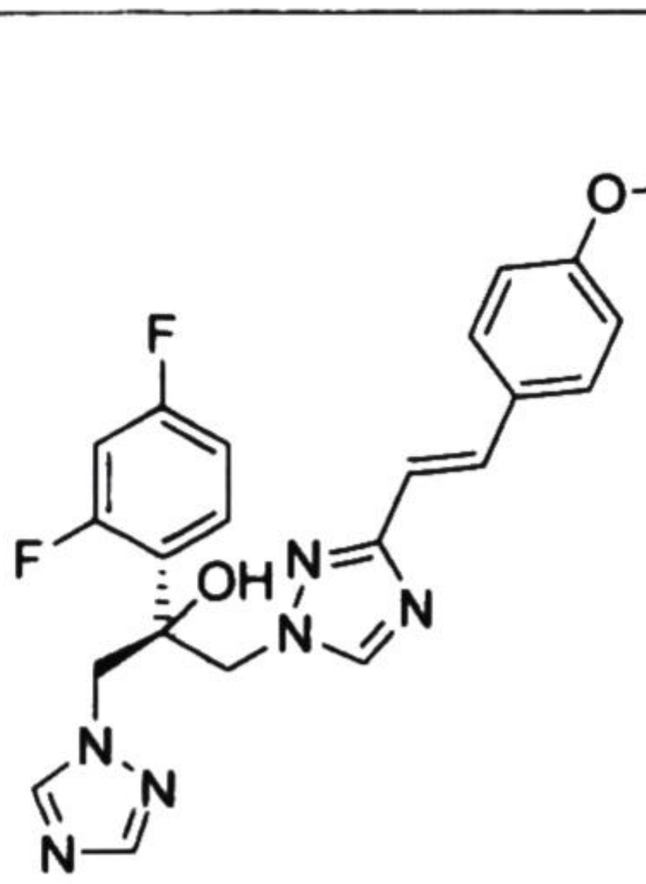
Một số thuốc conazol khác đang thử nghiệm



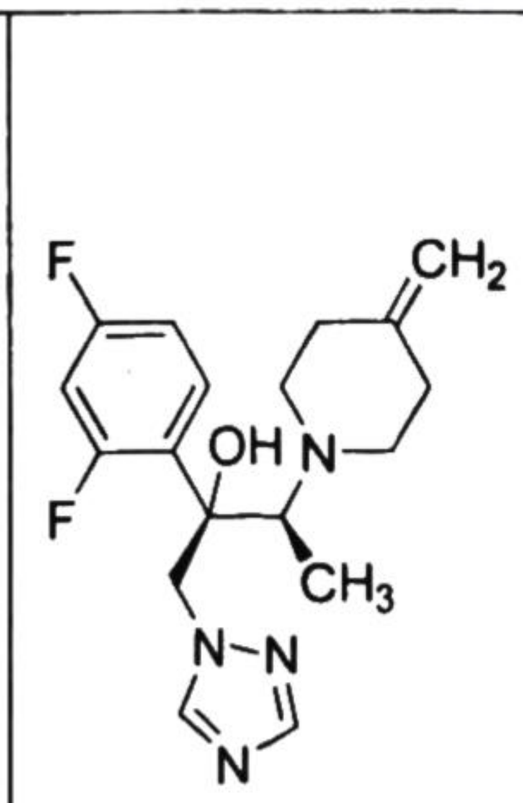
Voriconazol



SCH–56592



ZD–0870



KP–103

– Voriconazol có cấu trúc tương tự như fluconazol nhưng vòng triazol được thay thế bằng nhóm fluoropyrimidin mà nhóm methyl ở vị trí α. Sự thay thế này làm tăng khả năng kháng nấm toàn thân nhất là trên *Aspergillus fumigatus* và *Candida kursei*. Thuốc đang được sử dụng thử nghiệm điều trị nấm nội tạng do Aspergillus ở các bệnh nhân mắc chứng suy giảm miễn dịch như nhiễm HIV, bệnh AIDS.

– SCH–56592 có tác dụng kháng nấm tương đương với fluconazol và amphotericin B. Sinh khả dụng cao hơn các thuốc khác rất nhiều, công hiệu trên cả nấm ngoài da và cả nấm nội tạng.

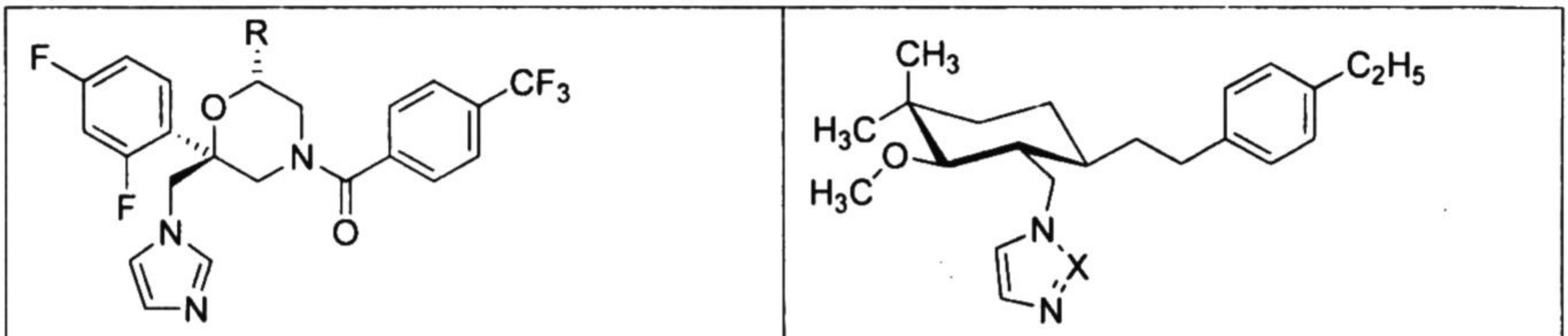
– ZD–0870 có cấu trúc tương tự như fluconazol nhưng thay vòng triazol bằng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chuỗi alkoxyphenylethenyl polyfluor. Các thử nghiệm với thú vật nhiễm Candida cho thấy hiệu quả cao hơn fluconazol. Các thông số dược động học (hấp thu, C_{max}, đào thải) cho thấy sự dung nạp rất tốt. Thuốc đang được thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II trên bệnh nhân AIDS nhiễm Candida toàn thân.

– KP–103 có cấu trúc tương tự fluconazol nhưng thay nhân triazol bằng nhân methylenpiperidin. Các thử nghiệm cho thấy khả năng kháng nấm khá tốt khi sử dụng tại chỗ trên thú vật thử nghiệm nhiễm Candida.

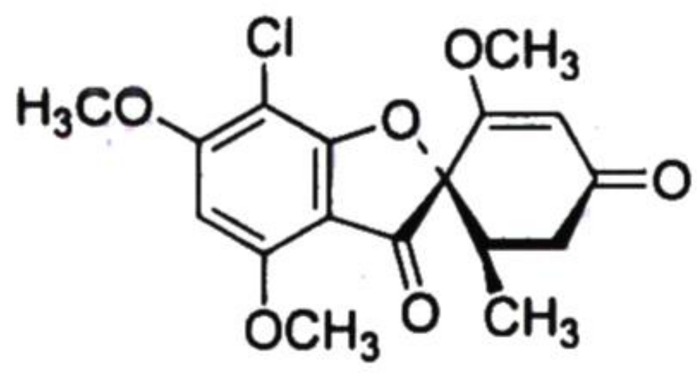
Một số thuốc conazol khác đang nghiên cứu



Các chất bán tổng hợp này qua thử nghiệm *in vivo* cho thấy ức chế được bệnh viêm màng não ở thú vật do Cryptococcus và Histoplasma tốt hơn fluconazol và thử nghiệm *in vitro* cho thấy tính ức chế enzym 14α–demethylase rất mạnh và phổ kháng nấm cũng cao hơn fluconazol.

CÁC THUỐC KHÁC

GRISEOFULVIN



$CH_{17}ClO_6$ P.t.l: 352.8

Tên khoa học: (1'*S*,3–6'*R*)–7–chloro–2',4,6–trimethoxy–6α–methylspiro [benzofuran –2(3*H*),1'–[2]cyclohexene]–3,4'–dion.

Điều chế

Từ sự lên men của nấm *Penicillinum patulum*

Tính chất

Bột siêu mịn, trắng hay trắng vàng, kích thước khoảng 5 µm có thể lẫn một ít bột có kích thước tối đa là 30 µm. Thực tế không tan trong nước, tan tự do trong DMF, CCl_4, khó tan trong ethanol và methanol, chảy ở 220°C.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại so sánh với phổ của chất chuẩn.

Cho màu trắng đỏ khi phản ứng với H_2SO_4 đđ và kalibichromat.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, năng suất quay cực (+345° đến +364°), tạp chất liên quan, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat, độc tính bất thường.

Định lượng

Phương pháp đo UV ở bước sóng 291 nm.

Cơ chế tác động

Tương tự như alkaloid của cây dừa cạn (Vinca) và colchichin: gắn vào vi quản của nấm, ức chế tổng hợp acid nucleic và quá trình polymer hoá của nấm.

Dược động học

Sự hấp thu tùy thuộc vào độ mịn của nguyên liệu. Loại siêu mịn hấp thu tốt gấp hai loại mịn thường. Chuyển hoá dạng 6–methylgriseofulvin. Thải trừ qua da, lông, tóc, móng và ở đó lâu nên chỗ tóc, móng mới mọc không bị bệnh, thuốc có mặt ở da sau 4–8 h uống thuốc.

Thức ăn giàu lipid làm tăng hấp thu griseofulvin. Griseofulvin làm tăng chuyển hoá warfarin và giảm hoạt tính thuốc ngừa thai.

Thời gian điều trị: nấm tóc 1 tháng, nấm móng 6–9 tháng.

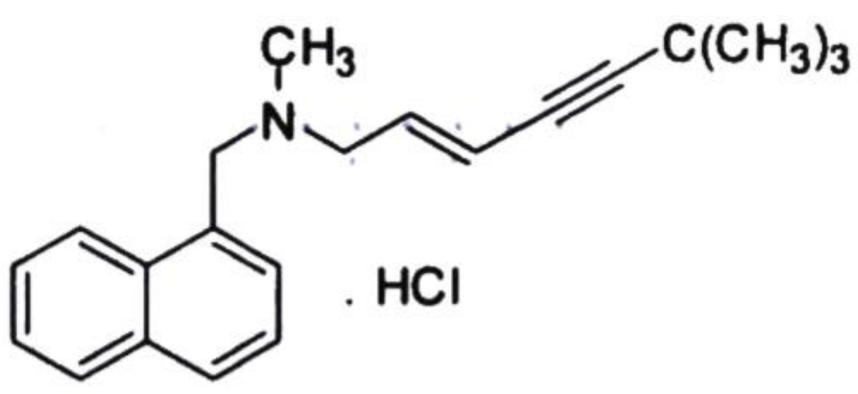
Chỉ định điều trị

Phổ kháng nấm

Có tác dụng trụ nấm, phổ chỉ tác động các loại nấm ngoài da như trichophyton, Microsporum, Epidermophyton.

Chốc đầu (Tinea capitis), nấm móng tay, chân, chân lực sĩ (nước ăn chân).

TERBINAFIN HYDROCLORID

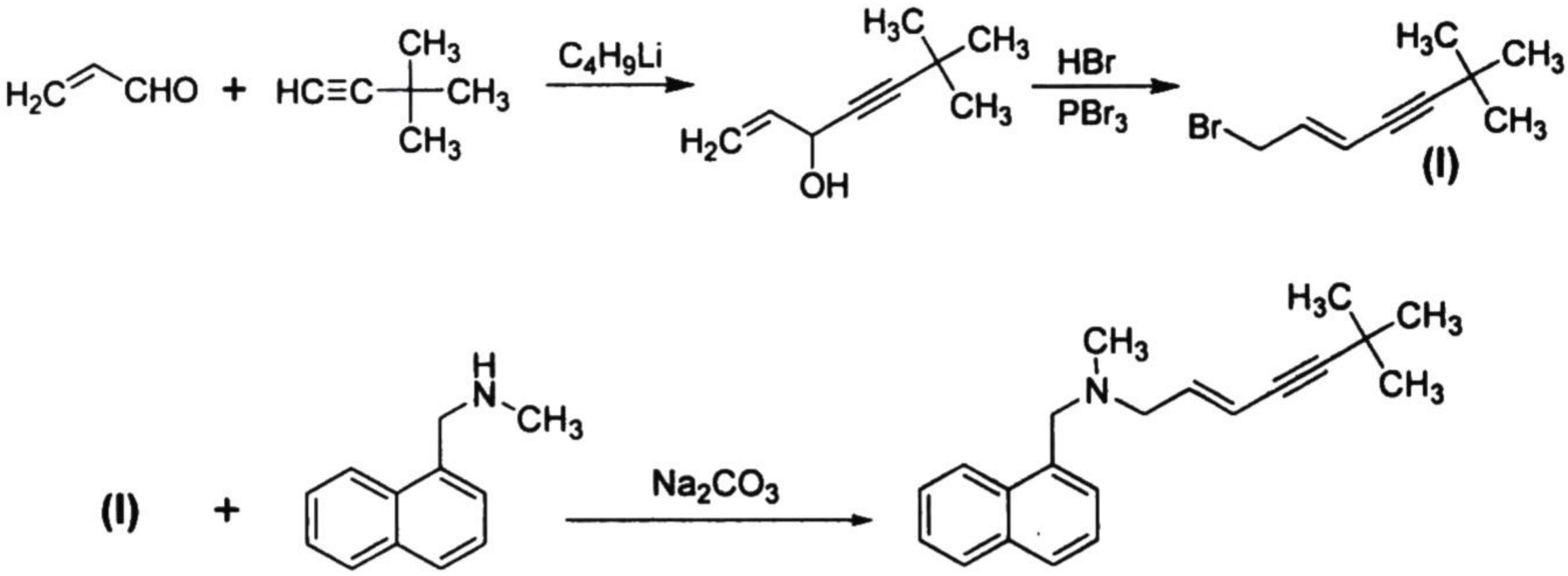


$C_{21}H_{25}N$ P.t.l: 327,9

Tên khoa học: (2*E*)–*N*,6,6–Trimethyl–N–(naphthalen–1–ylmethyl)hept–2–en–4–yn–1–amin hydrochlorid.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều chế



Tính chất

Chảy ở 205°C (dạng hydroclorid).

Kiểm nghiệm

Định tính

Sắc ký lớp mỏng

Quang phổ UV và hồng ngoại, so sánh với phổ của chất chuẩn.

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Bằng phương pháp HPLC.

Chỉ định điều trị

Trị nấm, phổ kháng nấm khá rộng, có hai dạng chế phẩm là kem và viên 200 mg.

3. THUỐC KHÁNG NẤM TẠI CHỖ

3.1. Nhóm imidazol và triazol

Nhóm này có rất nhiều thuốc dùng cả đường toàn thân.

Thuốc có phổ kháng nấm khá rộng bao gồm cả *Candida albicans* và các loại nấm sợi khác. Đa số các thuốc nhóm này cũng có tác dụng trên sinh vật đơn bào như *Trichomonas vaginalis*. Một số chất có tác dụng trên cả các vi khuẩn Gr(–) và Gr (+) như Streptococcus và Staphylococcus, Bacteroides...

Thuốc thường được sử dụng dạng kem dùng ngoài, viên đặt âm đạo hay lotion dùng ngoài và có nhiều hàm lượng khác nhau.

Khi dùng ngoài thuốc hấp thu rất kém, nồng độ thuốc trong huyết tương là rất nhỏ.

Tuy vậy, nhóm thuốc này qua thử nghiệm trên chuột có thai gây khá nhiều tai

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

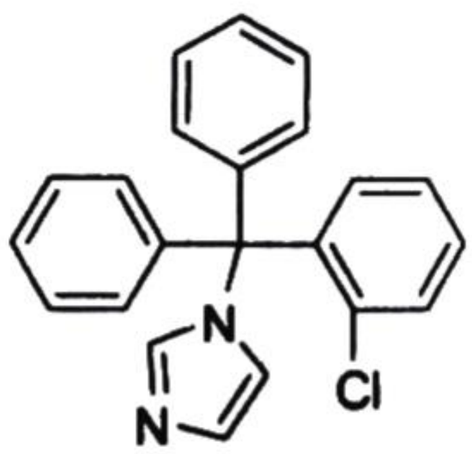
biến như quái thai... Do vậy chống chỉ định chung cho các thuốc đặt âm đạo của cả nhóm là không dùng cho phụ nữ có thai ở 3 tháng đầu của thai kỳ hoặc phải có sự chỉ định chặt chẽ của thầy thuốc.

KETOCONAZOL

Xem phần kháng nấm toàn thân.

Dùng ngoài có hai dạng: kem 1% và dầu gội đầu.

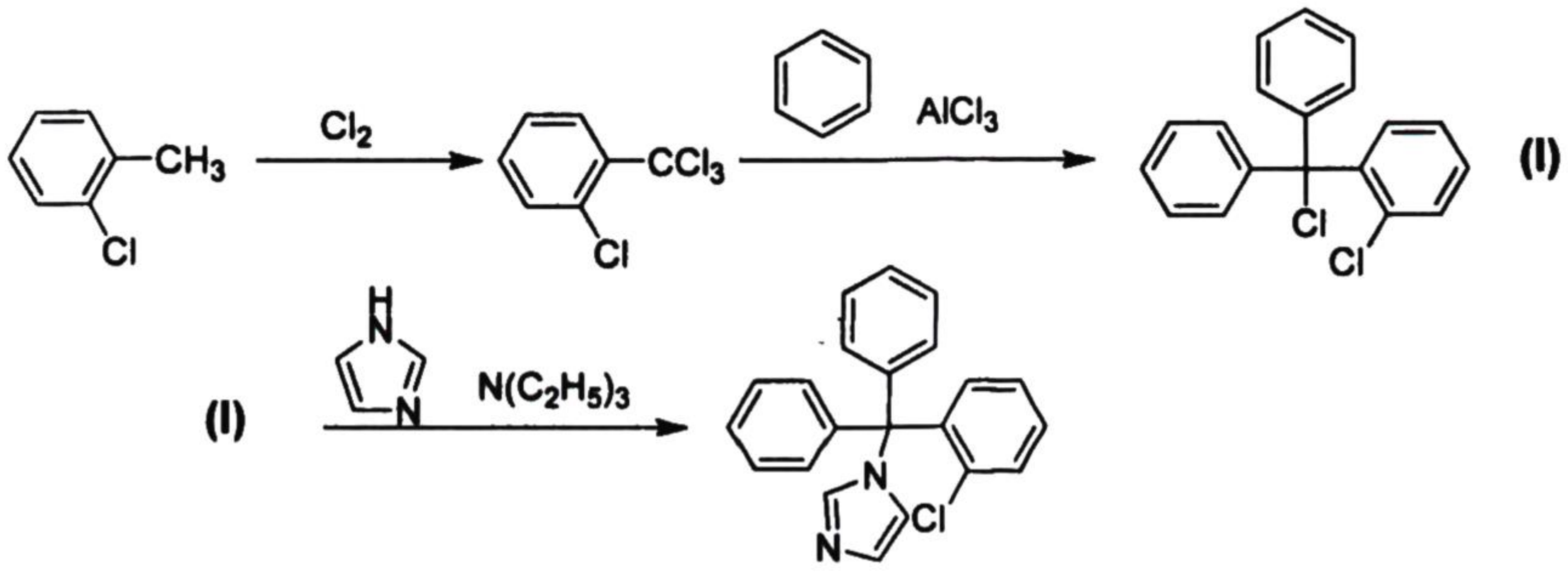
CLOTRIMAZOL



$C_{22}H_{17}ClN_2$ P.t.l: 344.8

Tên khoa học: 1–[(2–chlorophenyl)diphenylmethyl]–1*H*–imidazol

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay vàng nhạt. Không tan trong nước, tan trong cồn và methylen clorid.

Kiểm nghiệm

Định tính

Đo điểm chảy: 141–145°C.

Quang phổ hấp thu IR so sánh với phổ của chất chuẩn.

Sắc ký lớp mỏng

Chế phẩm thêm acid sulfuric → màu vàng nhạt. Thêm thủy ngân II và natri nitrit sẽ xuất hiện màu cam và dần chuyển sang nâu cam.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, 2–clorophenyl) diphenylmethanol, imidazol, tro sulfat, mất khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 N trong acid acetic băng, chỉ thị naphtolbenzein.

Chỉ định điều trị

Là thuốc có hoạt phổ kháng nấm rộng được công ty Bayer tổng hợp năm 1967. Thuốc không hấp thu nên không có dạng uống.

Thuốc tác dụng khá tốt và hiệu quả trên các chủng vi nấm như nấm sợi, Candida sp. và *Trichomonas vaginalis*, một số vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Do đó có thể trị bội nhiễm tương đối tốt trên các bệnh nhân bị nhiễm cùng lúc cả nấm và vi khuẩn. Các thử nghiệm gần đây chứng minh clotrimazol do hấp thu không đáng kể (khoảng 3%) khi dùng viên đặt âm đạo nên tương đối an toàn khi sử dụng trên thai phụ để trị nhiễm nấm Candida âm hộ và âm đạo cũng như ngừa lây nhiễm cho trẻ sơ sinh.

Dạng bào chế

Thường được sử dụng dạng kem và viên đặt âm đạo.

Dạng kem: thường dùng 1%.

Viên đặt âm đạo: có ba dạng viên loại 100 mg, 200 mg và loại liều duy nhất viên 500 mg.

3.2. Một số thuốc kháng nấm dùng ngoài khác (nhóm conazol)

Econazol: dạng kem 1% tương tự như clotrimazol

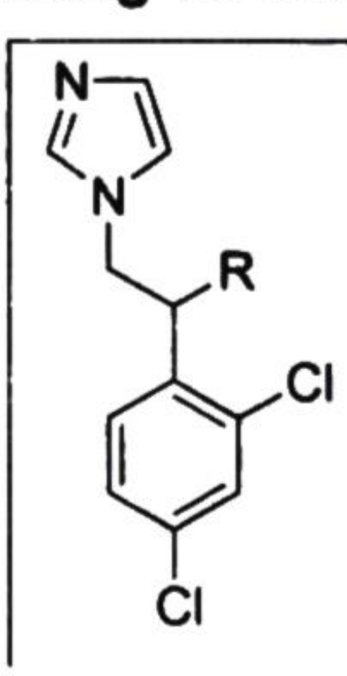
Miconazol: dạng kem, viên đặt âm đạo, bột bôi vào miệng trẻ em.

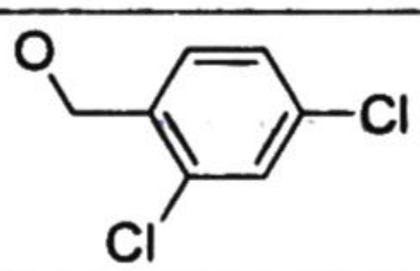
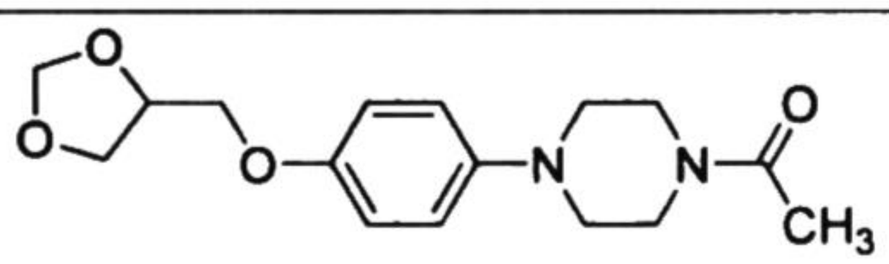
Terconazol – Butoconazol: dạng kem 2%

Oxiconazol – Sulconazol – Tioconazol.

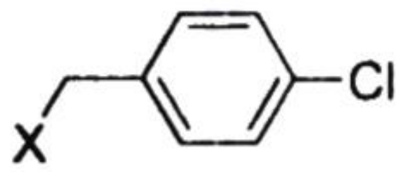
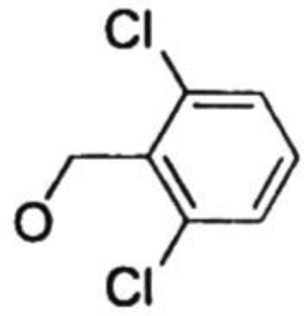
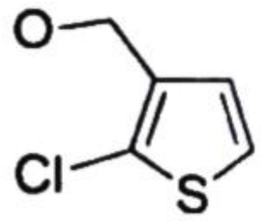
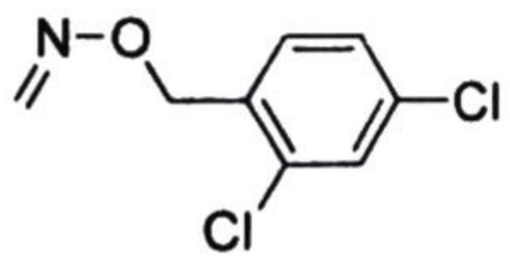
Itraconazol: dạng kem dùng ngoài

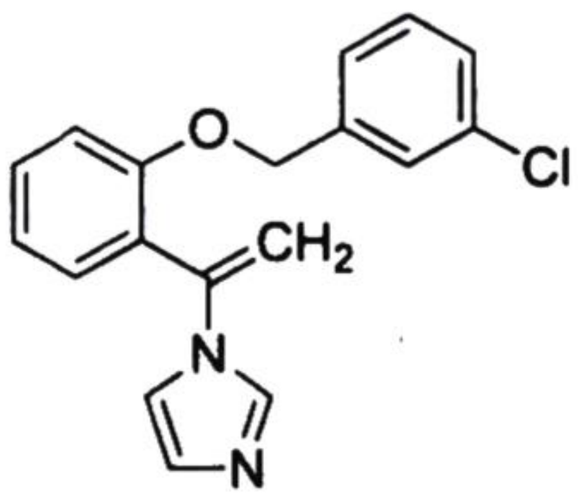
Bảng 15.1. Một số thuốc kháng nấm nhóm conazol



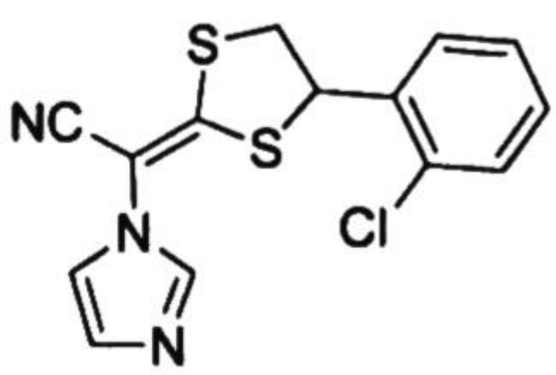
Tên	R	Đường sử dụng
Miconazol		Tại chỗ và Toàn thân
Ketoconazol		Tại chỗ và Toàn thân

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

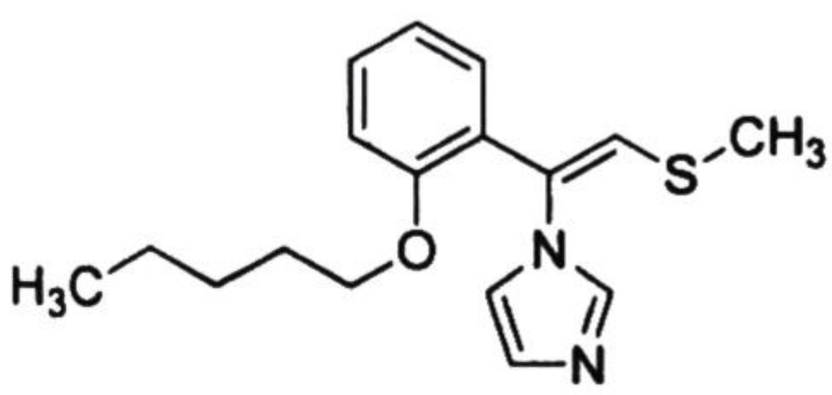
X=O Econazol X=S Sulconazol		Tại chỗ
Isoconazol		Tại chỗ
Tioconazol		Tại chỗ
Oxiconazol		Tại chỗ



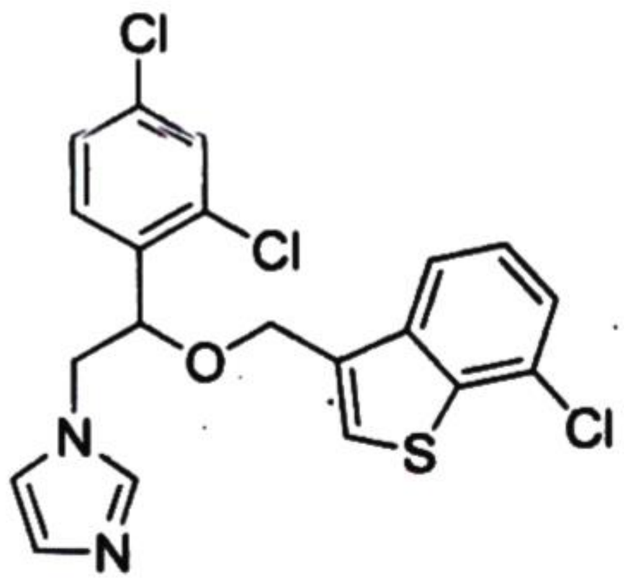
Croconazol



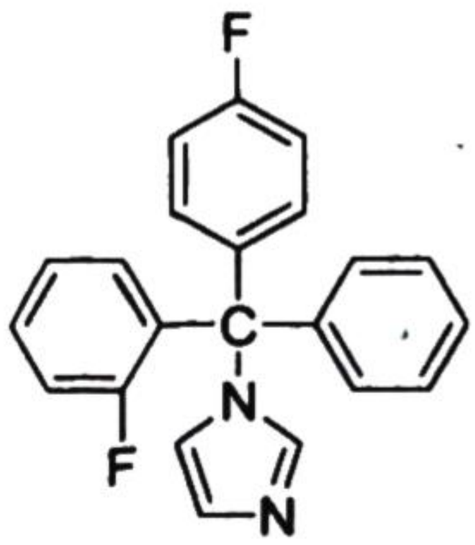
Lanoconazol



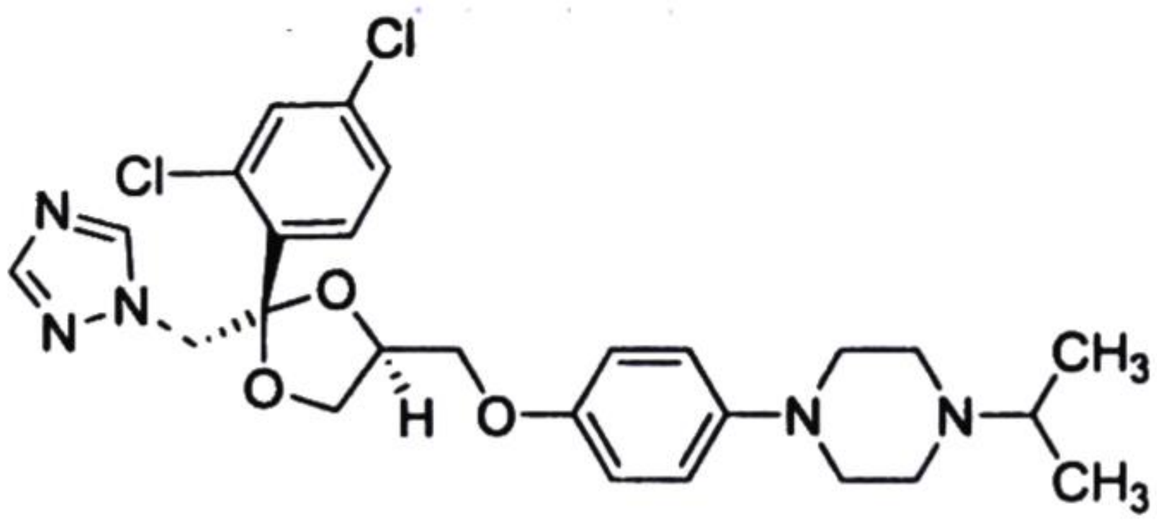
Neticonazol



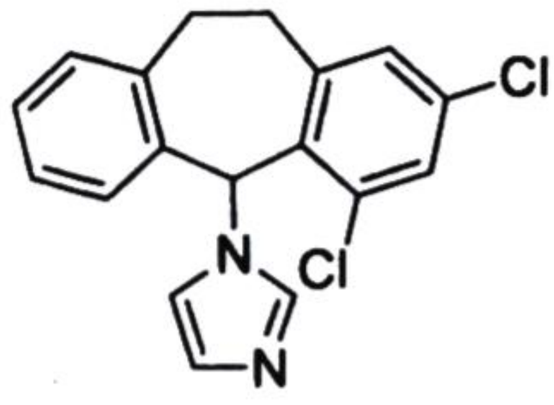
Sertaconazol



Flutrimazol



Terconazol

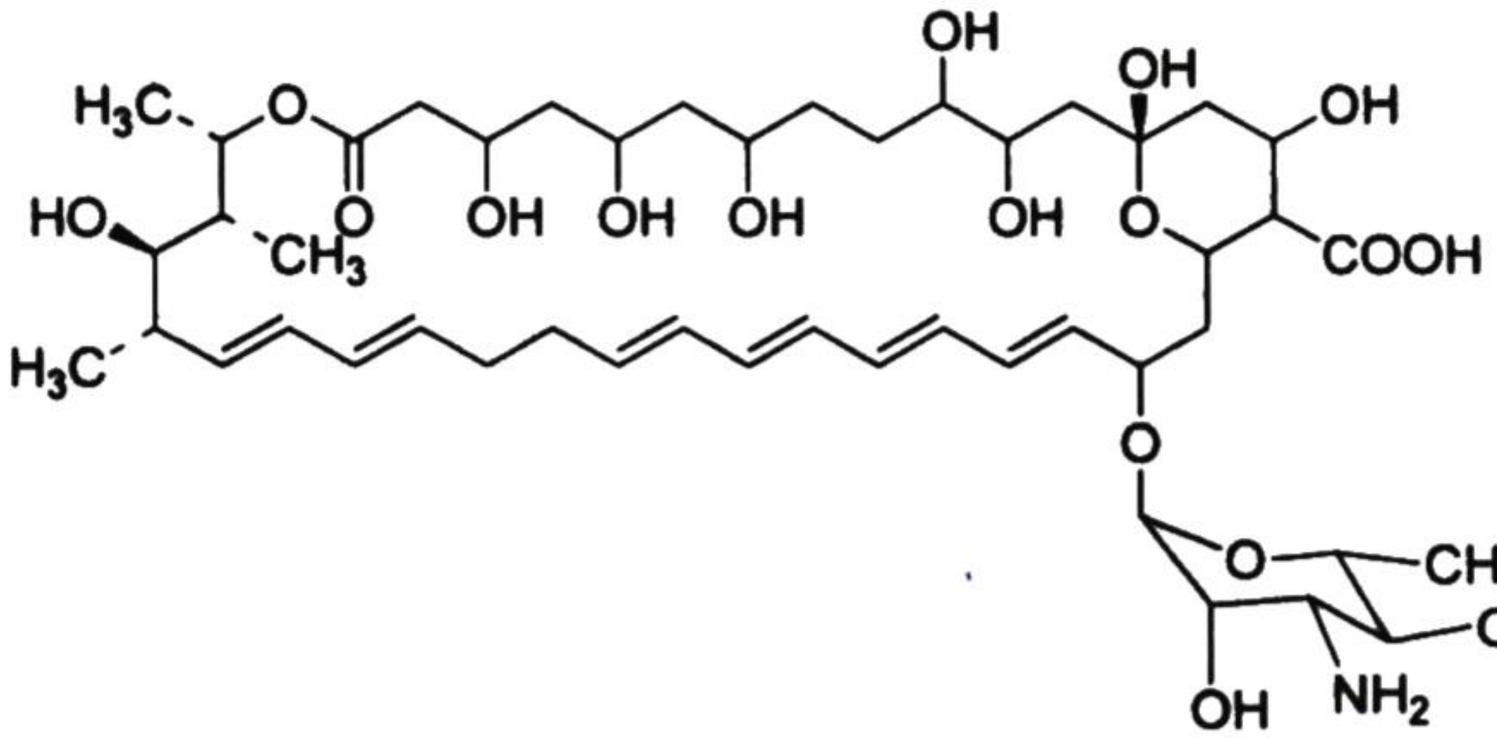


Eberconazol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4. NHÓM KHÁNG SINH POLYEN

NYSTATIN



$C_{47}H_{75}NO_{17}$ P.t.l: 926

Tên khoa học: (1*S*,3*R*,4*R*,7*R*,9*R*,11*R*,15*S*,16*R*,17*R*,18*S*,19*E*,21*E*,25*E*,27*E*,29*E*, 31*E*,33*R*, 35*S*,36*R*,37*S*)–33–[(3–amino–3,6–dideoxy–b–D–mannopyranosyl)oxy]–1,3,4,7,9,11,17,37–octahydroxy–15,16,18–trimethyl–13–oxo–14,39–dioxabicyclo–[33.3.1]nonatriaconta–19,21, 25,27,29,31–hexaen–36–carboxylic acid (nystatin A1).

Điều chế

Nuôi cấy từ nấm *Streptomyces noursei*.

Cơ chế tác động: tương tự như amphotericin B.

Phổ kháng nấm: chỉ tác động trên *Candida albicans*.

Không hấp thu qua da và màng nhầy đường tiêu hoá.

Dạng bào chế

– Viên đặt âm đạo: 1 g = 100.000 IU/ngày x 2 tuần.

– Dung dịch uống 100.000 IU/ml x 4 lần/ngày.

– Viên uống: 500.000 IU trị Candida ống tiêu hoá.

AMPHOTERICIN B

Trị nhiễm Candida ngoài da, màng nhầy.

Sử dụng dạng kem 3%.

NATAMYCIN

Thường dùng hỗn dịch 5%.

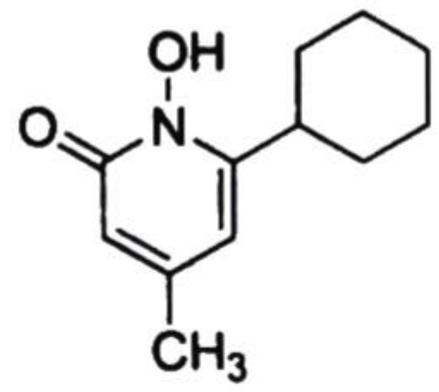
CANDICIDIN

Phổ kháng nấm hẹp, chỉ trên *Candida albicans*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

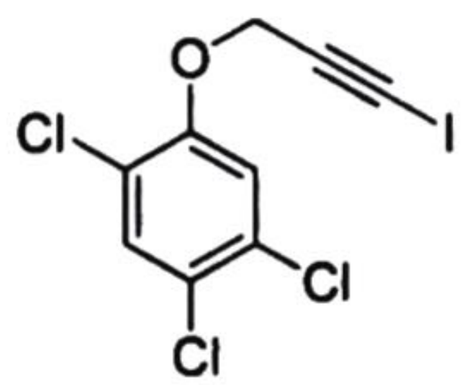
5. CÁC THUỐC KHÁNG NẤM KHÁC

CICLOPIROX OLAMIN



Thường dùng dạng muối ethanolamin. Phổ kháng nấm khá rộng, ít độc tính.

HALOPROGIN

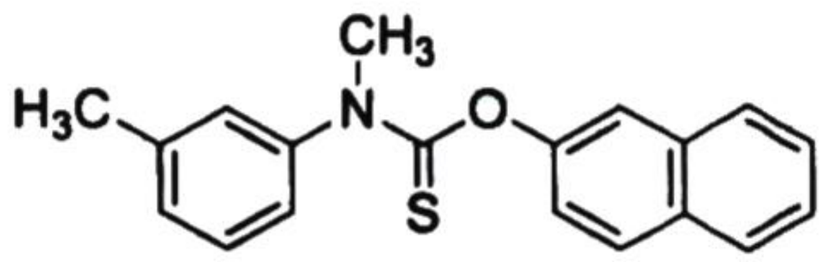


Phổ kháng nấm: Trichophyton, Epidermophyton, Pytirosporum, Microsporum, Candida.

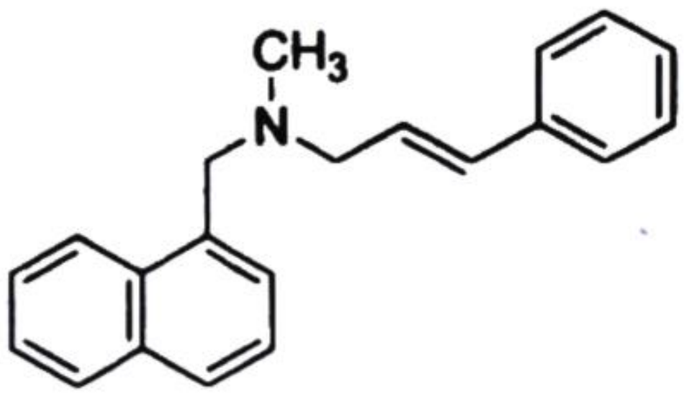
Thường dùng dạng kem 1%.

TOLNAFTAT

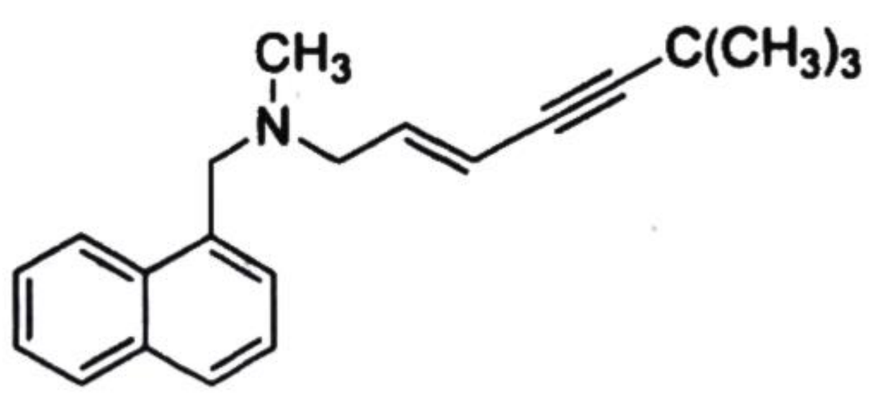
Chỉ tác dụng trên nấm sợi.



NAFTIFIN – TERBINAFIN



Naftifin



Terbinafin

Ức chế squalen–2,3–epoxydase do đó ức chế sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Dạng kem 1% thường dùng điều trị nấm sợi ngoài da.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

6. CÁC THUỐC DÙNG NGOÀI THÔNG THƯỜNG

Acid benzoic, acid salicylic (Antimycose).

Acid undecylenic và muối Zn undecylenat.

Iod, aspirin, salicylat Na.

Acid chrysophanic (chrysophanol).

Một số dược liệu: muồng trâu, kiến cò...

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nystatin là thuốc kháng nấm tác dụng trên:

A. *Candida albicans*

B. Trên Cryptococcus

C. Trên Trichophyton

D. Trên Microsporum

E. Trên Epidermophyton

2. Các thuốc kháng nấm nhóm conazol:

A. Có phổ hẹp, tác dụng ức chế thành lập thành tế bào

B. Có phổ rộng tác dụng ức chế thành lập thành tế bào

C. Phổ rộng, ức chế 14–α demethylase

D. Phổ trên Candida, ức chế 14–α demethylase

E. Phổ trên Dermatophytes, ức chế 14–α demethylase

3. Thuốc nào sau đây có cấu trúc triazol:

A. Clotrimazol

B. Ketoconazol

C. Itraconazol

D. Griseofulvin

E. Amphotericin

4. Thuốc nào sau đây có cấu trúc imidazol:

A. Nystatin

B. Ketoconazol

C. Itraconazol

D. Griseofulvin

E. Amphotericin

5. Thuốc nào sau đây có cấu trúc polyen:

A. Clotrimazol

B. Ketoconazol

C. Itraconazol

D. Griseofulvin

E. Amphotericin

6. Các thuốc kháng nấm nhóm conazol có thể định lượng được bằng phương pháp môi trường khan vì:

A. Có cấu trúc là polyen

B. Có cấu trúc imidazol

C. Có cấu trúc triazol

D. Có cấu trúc imidazol và triazol

E. Có nhóm NH_2 tự do

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

7. Thuốc kháng nấm nào sau đây chỉ được dùng ngoài:

A. Ketoconazol
B. Clotrimazol
C. Fluconazol
D. Itraconazol
E. Griseofulvin

8. Thuốc kháng nấm nào sau đây dùng trị nấm ở não:

A. Ketoconazol
B. Amphotericin B
C. Fluconazol
D. Itraconazol
E. Miconazol

9. Cơ chế tác động của thuốc kháng nấm nhóm polyen là:.....

10. Cơ chế tác động của thuốc griseofulvin là:.....

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 16

THUỐC TRỊ VIRUS

MỤC TIÊU

1. Trình bày được một số bệnh do virus gây ra trên người.

2. Trình bày được cấu trúc và tính chất, công dụng của một số thuốc trị virus.

3. Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc trị các bệnh thông thường do virus gây ra.

1. ĐẠI CƯƠNG

Có nhiều bệnh do virus gây ra trên người và súc vật mà cho đến nay việc tìm ra thuốc chữa là điều còn nhiều khó khăn.

Virus là các vi sinh vật có kích thước rất nhỏ (0,02 – 0,4 μm) thường ký sinh trong nội bào của ký chủ, virus có thể có một hay hai chuỗi ADN hay ARN được bao bọc bởi một vỏ protein (capsid), một vài loại virus có vỏ là lipid có thể chứa glycoprotein là các tác nhân kháng nguyên. Phần lớn virus có chứa các enzym để có thể nhân đôi và chiếm hệ thống chuyển hoá trong tế bào ký chủ. Virus được phân loại dựa vào cấu trúc có chứa ADN hay ARN.

– Virus ADN bao gồm các virus gây bệnh thuỷ đậu, bệnh herpes (bệnh Zona hay Zoster, bệnh herpes ở miệng hay bộ phận sinh dục), các adenovirus (viêm kết mạc mắt, viêm họng), hepadnavirus (viêm gan virus B hay HBV), papillomavirus (mụn cóc). Các virus này phóng thích ADN vào bên trong nhân của tế bào ký chủ và tổng hợp ARN thông tin nhờ enzym polymerase của tế bào ký chủ. Chính ARN thông tin này tổng hợp protein cho virus.

– Virus ARN cũng nhân đôi trong tế bào ký chủ hoặc nhờ vào enzym của các hạt virus (virion là các phần tử nhỏ gây nhiễm của virus) để tổng hợp các ARN thông tin hay nhờ vào các ARN thông tin có sẵn của virus để tổng hợp các protein của virus. Phần lớn các ARN virus nhân đôi trong tế bào chất nhưng có một số loài như virus gây bệnh cúm lại nhân đôi trong nhân tế bào ký chủ. Các ARN virus thường gây bệnh cho người là rubella virus. rhabdovirus (bênh dai), picornavirus (sốt bại liệt, viêm não–màng não, viêm gan virus A), arenavirus (viêm màng não, sốt Lassa), flavivirus (viêm não–màng não Tây sông Nile, sốt

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

vàng da, viêm gan virus C), orthomyxovirus (cúm), paramyxovirus (bệnh sởi, quai bị), coronavirus (ớn lạnh, SARS severe acute respiratory syndrome).

- Các retrovirus cũng là các ARN virus như virus HIV gây bệnh AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome) và virus HTLV–I gây bệnh bạch cầu dòng lympho T. Các virus này có enzym sao chép ngược (reverse transcriptase) để chuyển đổi ARN thành ADN của virus khi nhân đôi.

Việc tìm ra các thuốc kháng virus gặp rất nhiều khó khăn do các lý do sau:

- Sự sao chép của virus tùy thuộc vào quá trình chuyển hoá của tế bào ký chủ. Do vậy, thuốc có tác dụng diệt virus sẽ ảnh hưởng hay làm tổn hại đến ký chủ và có nhiều tác dụng phụ, độc tính.

- Ở một số bệnh như AIDS lại còn nhiều trở ngại hơn trong việc nghiên cứu thuốc.

+ Không có một mẫu thú vật nào phù hợp để thử nghiệm nghiên cứu tìm ra vaccin phòng HIV cũng như nghiên cứu tìm ra thuốc mới.

+ Ở bệnh nhân có tình trạng suy sụp hệ thống miễn dịch của toàn bộ cơ thể, khác với các bệnh nhiễm khuẩn thông thường khác. Do vậy, để điều trị AIDS ngoài thuốc kháng virus còn phải bổ sung các liệu trình chống lại các bệnh cơ hội khác như: nấm phổi, não, ung thư Kaposi, nhiễm trùng, loét, tiêu chảy ... cho bệnh nhân.

+ Virus HIV có thời gian ủ bệnh khá lâu trong cơ thể ký chủ nên dễ bị đột biến, rất dễ dàng kháng thuốc. Mặt khác đây cũng là nguyên nhân làm người ta không thể tìm được một epitope (kháng nguyên chung) của tất cả các virus nên việc tìm ra thuốc chủng ngừa là điều cực kỳ khó khăn.

Vì các lý do trên, nên hiện nay việc tìm ra một thuốc lý tưởng chống virus trên lý thuyết là điều khó thực hiện được.

Với một số bệnh khác như: cúm, đậu mùa, bại liệt, viêm não, ho gà, viêm gan virus... ngày nay nhờ sự tiến bộ của công nghệ gen người ta đã tìm ra thuốc chủng ngừa.

2. CÁC THUỐC TRỊ VIRUS THÔNG DỤNG

2.1. Các thuốc trị herpes virus

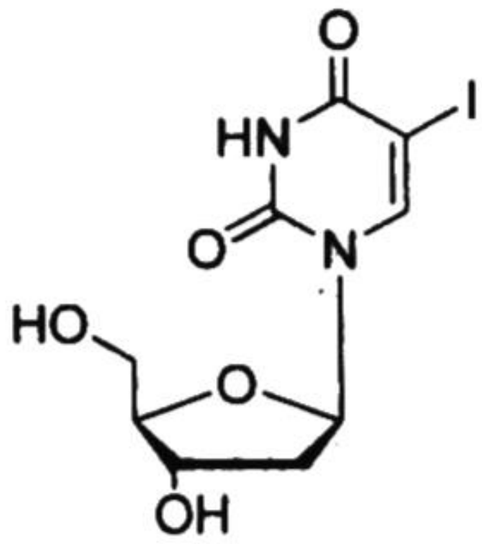
Herpes simplex virus týp 1 (HSV–1) là nguyên nhân gây ra các bệnh ở miệng, mặt, da, thực quản hay não. Các virus herpes simplex týp 2 (HSV–2) thường gây nhiễm cơ quan sinh dục, trực tràng, da, tay và màng não. Cả hai loại virus này gây nhiễm nặng ở trẻ sơ sinh.

Các thuốc nhóm này có cấu trúc tương tự các base pyrimidin và purin nhưng được thay đổi cấu trúc bằng cách gắn thêm một gốc halogen hay một nhóm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trifluoromethyl và có thể thay đổi phần đường. Nhóm thuốc này tác động theo cơ chế can thiệp vào chuỗi ADN của virus bằng cách ngăn cản sự kéo dài của chuỗi và làm mất khả năng thành lập nối diester phosphat với vị trí 5–hydroxyl của các nucleosid

IDOXURIDIN



$C_9H_{11}IN_2O_5$ P.t.l: 354,1

Tên khoa học: 5–Iodo–1–(2–deoxy–b–D–*erythro*–pentofuranosyl)pyrimidin–2,4 (1*H*,3*H*)–dion.

Tính chất

Bột tinh thể trắng hay gần như trắng, khó tan trong nước và alcol, tan trong hydroxyd kiềm loãng, độ chảy 180°C kèm theo phân huỷ.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với mẫu chuẩn.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao trong thử giới hạn tạp chất.

Nung nóng trong ống nghiệm, sẽ xuất hiện hơi màu tím.

Cho 2 mg chất thử vào ống nghiệm, thêm 1 ml nước cất, thêm tiếp 2 ml dung dịch diphenylamin, đun trên hơi nước, màu xanh dương sáng bền sẽ xuất hiện.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, pH, năng suất quay cực (+28–+32 ^{0}), iod, tạp chất liên quan, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

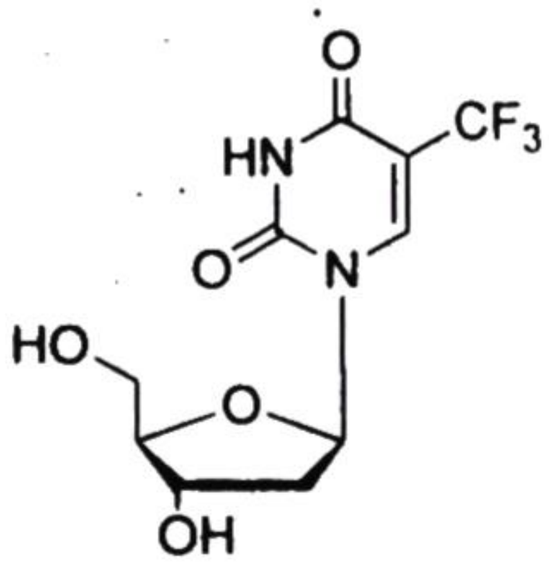
Phương pháp môi trường khan trong dung môi dimethylformamid với tetrabutyl-ammonium.

Chỉ định điều trị

Tác dụng tốt trên virus thủy đậu và virus bệnh Zona, virus Herpes 1 và 2 (HSV–1 và HSV–2). Thường được sử dụng điều trị bệnh viêm da do virus, viêm kết mạc do virus.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TRIFLURIDIN

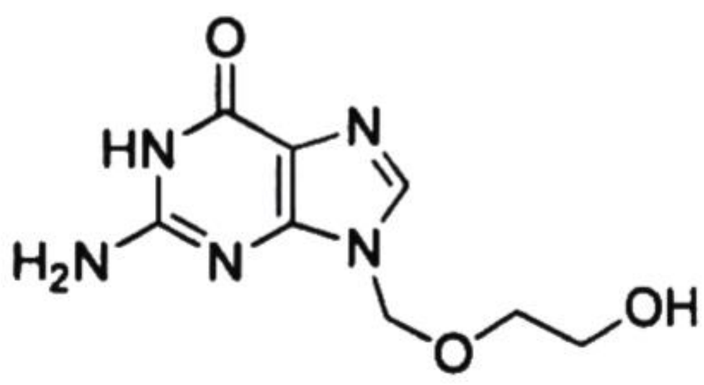


Tên khoa học: 5–trifluoromethyl–2'–deoxyuridin

Có cấu trúc **trifluorothymidin.**

Công dụng tương tự như idoxuridin, ức chế HSV–1 và HSV–2, cytomegalovirus và vài loại adenovirus.

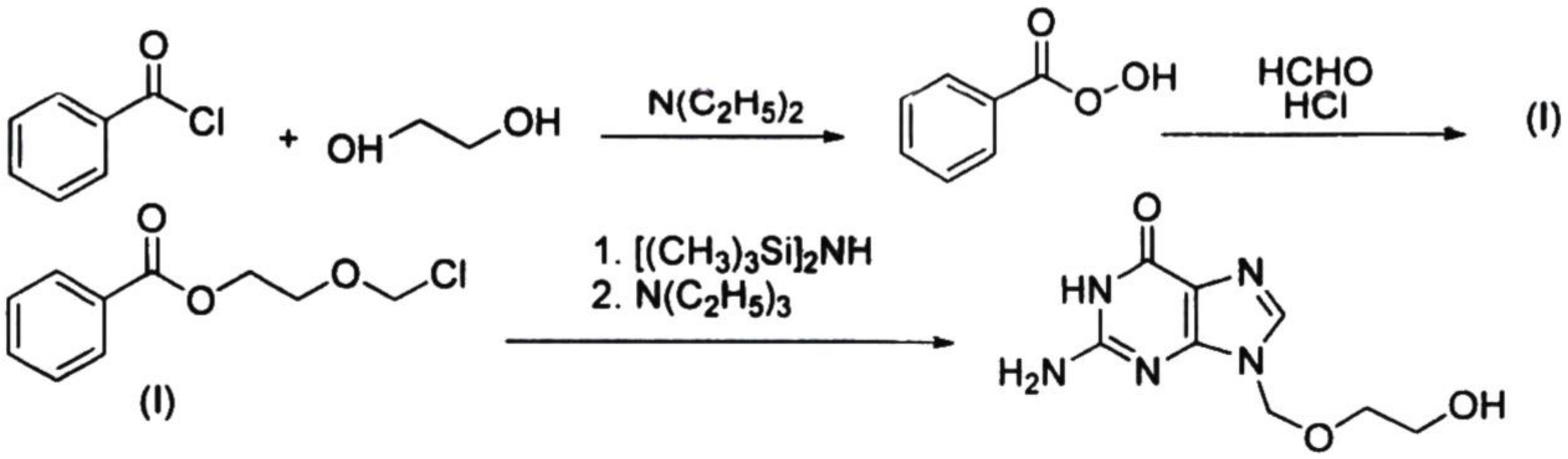
ACYCLOVIR



$C_8H_{11}N_5O_3$ P.t.l: 225,20

Tên khoa học: 6–H–purin–6–on hay 2–amino–1,9–dihydro–9[(2–hydroxyethoxy) methyl]– 9[(2–hydroxyethoxy)methyl]guanin

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, khó tan trong nước và alcol, tan tự do trong DMSO, tan trong acid vô cơ và hydroxyd kiềm loãng.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ hồng ngoại, so sánh với mẫu chuẩn.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao trong thử giới hạn tạp chất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thử tinh khiết

Giới hạn hàm lượng nước, tạp chất hữu cơ bay hơi, tạp chất thông thường, giới hạn guanin.

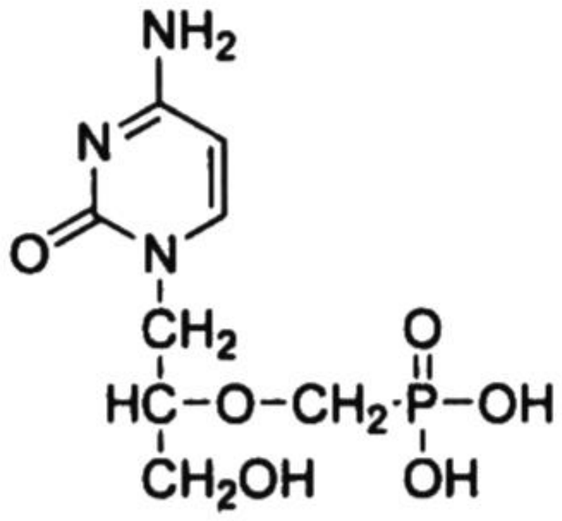
Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Chỉ định điều trị

Dùng điều trị bệnh zona, herpes.

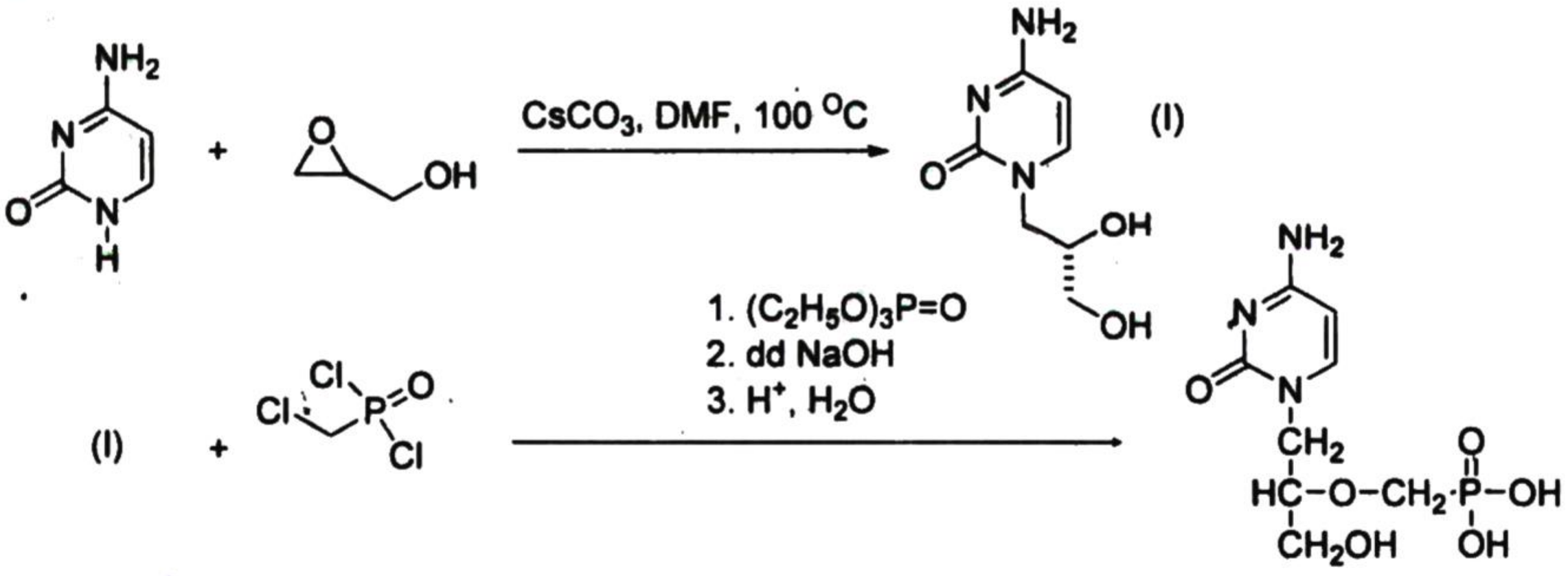
CIDOFOVIR



$C_8H_{14}N_3O_6P$ P.t.l: 279,19

Tên khoa học: (*S*)–[(2–(4–amino–2–oxo–1(2*H*)–pyrimidinyl)–1(hydroxymethyl) ethoxy] methyl]phosphonic acid.

Điều chế



Cơ chế tác động

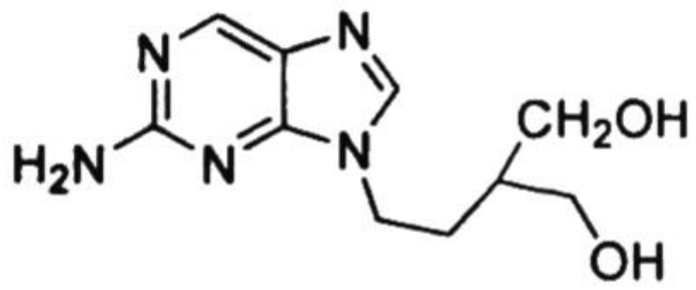
Cidofovir là chất tương tự purin được phosphoryl hoá. Cidofovir can thiệp vào sự tổng hợp ADN và ức chế sự sao chép virus.

Chỉ định điều trị

Cidofovir hoạt tính chống lại các virus herpes bao gồm HSV–1 và HSV–2, virus Zona và EBV. Hiệu quả trên những HSV đề kháng acyclovir. Cidofovir cũng được sử dụng trong điều trị viêm võng mạc ở bệnh nhân AIDS.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

PENCICLOVIR



$C_{10}H_{15}N_5O_3$ P.t.l: 253,26

Tên khoa học: 2–amino–1,9–dihydro–9–(4–hydroxy–3–[(hydroxymethyl)butyl]–6*H*–purin–6–on

Tác dụng và công dụng

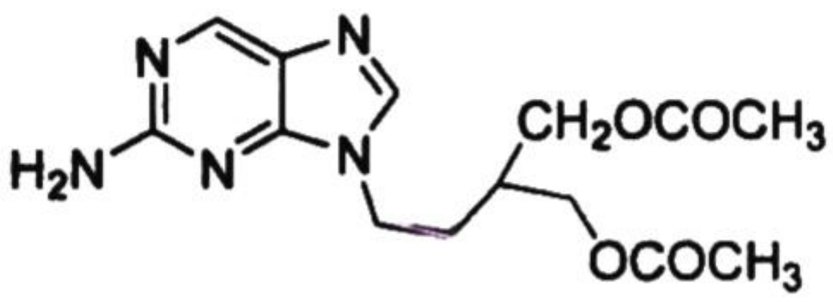
Penciclovir ức chế sự nhân đôi ADN của virus. Trong tế bào virus, penciclovir được phosphoryl hoá, dẫn chất triphosphat cạnh tranh ức chế ADN polymerase của virus. *In vitro,* khả năng ức chế ADN polymerase của virus mạnh gấp hàng trăm lần và đạt nồng độ cao hơn cũng như có $T_{1/2}$ dài hơn rất nhiều so với acyclovir. Penciclovir cũng bị đề kháng chéo với acyclovir và famciclovir.

Penciclovir dùng phòng và trị herpes virus, dạng viên 250 mg.

Liều dùng

3 viên/ngày x 5–7 ngày trong nhiễm herpes virus, liều cao hơn 500 mg x 2 lần/ngày để trị herpes virus cho các bệnh nhân nhiễm HIV. Dạng tiêm tĩnh mạch 5 mg/kg thể trọng trong 7–10 ngày dùng trị zona ở mắt cho các bệnh nhân bị tổn thương hệ miễn dịch.

FAMCICLOVIR

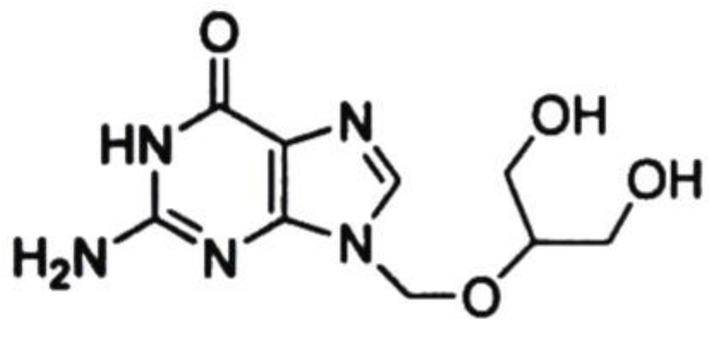


$C_{14}H_{19}N_5O_4$ P.t.l: 312,34

Tên khoa học: 2–[2–(2–amino–9*H*–purin–9–yl)ethyl]–1,3–propanediol diacetat ester

Penciclovir và famciclovir ức chế sinh tổng hợp ADN của virus, là chất cạnh tranh với ADN polymerase của virus. Các herpes virus đề kháng với acyclovir có thể đề kháng chéo với các chất này.

GANCICLOVIR VÀ VALGANCICLOVIR



$C_9H_{13}N_5O_4$ P.t.l: 255,23

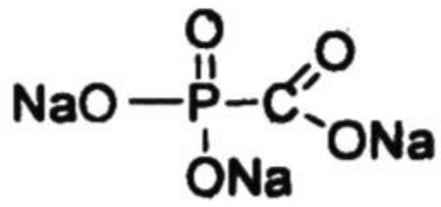
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: 2–amino–1,9–dihydro–9–(2–hydroxy–1–[(hydroxymethyl) ethoxy]methyl –6*H*–purin–6–on

Ganciclovir là chất tương tự với guanin và có cấu trúc giống acyclovir (thêm một nhóm hydroxy methyl), valganciclovir là valin–ganciclovir, một tiền chất của ganciclovir.

Cả hai chất này ức chế tổng hợp ADN của virus.

FOSCARNET



CNa_3O_5P P.t.l: 191,95

Tên khoa học: Dihydroxyphosphincarboxylic acid oxid Na

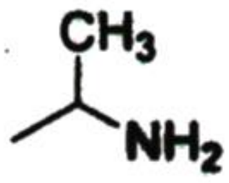
Foscarnet là dẫn chất phospho vô cơ duy nhất có tác dụng ức chế tổng hợp acid nucleic của herpes virus do tương tác trực tiếp với ADN polymerase của virus.

2.2. Các thuốc trị cúm

AMANTADIN VÀ RIMANTADIN

Các thuốc này sử dụng trong vòng 48 giờ đầu sau khi nhiễm virus gây cúm nhóm A (influenza virus A), không tác dụng lên virus cúm nhóm B.

R = NH_2 : Amantadin

R =  : Rimantadin

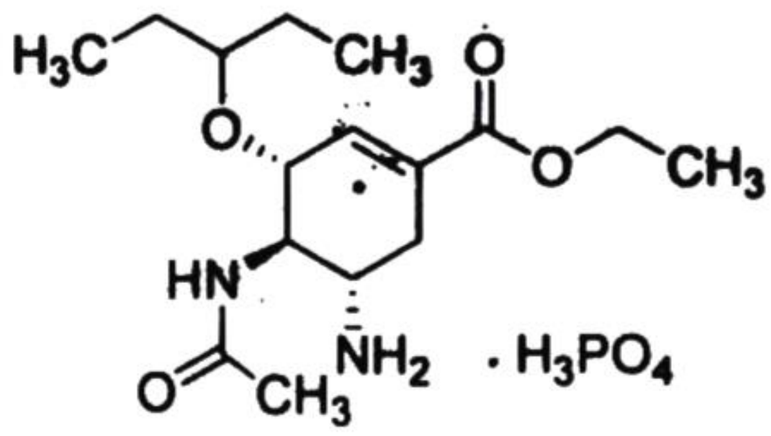
Có hoạt tính kháng virus herpes simplex 1, Zona, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus và retrovirus (như HIV). Hai thuốc này ức chế sự nhân đôi của virus giai đoạn sớm, có thể là lúc virus mất vỏ. Trên một số loài virus, thuốc có thể ức chế ở giai đoạn muộn, làm hỏng tiến trình thành lập hemagglutinin.

Liều dùng

Phòng ngừa: 100 mg/ngày trong 4–8 tuần cho dịch cúm theo mùa

Điều trị: cúm A không biến chứng ở người lớn 200 mg/ngày x 5 ngày

OSELTAMIVIR PHOSPHAT



$C_{16}H_{28}N_2O_4$ P.t.l: 410,4

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: (3*R*,4*R*,5*S*)–4–acetylamino–5–amino–3–(1–ethylpropoxy)–1–cyclohexen–1–carboxylic acid, ethyl ester, phosphat.

Cơ chế tác động

Oseltamivir dạng ethyl ester là tiền chất được biến đổi thành dạng carboxylat có hoạt tính trong cơ thể. Oseltamivir ức chế enzym neuramidase của virus cúm nên làm hỏng chức năng kết tập và phóng thích của virus. Nồng độ ức chế IC_{50} và IC_{90} của thuốc trên virus lần lượt là 0,008 µM → 35 µM và 0,004 µM → 100 µM (1 µM → 0,284 µg/ml). Virus cúm týp A đề kháng oseltamivir do đột biến nhiễm sắc thể là thay đổi cấu trúc neuramidase do thay thế các acid amin và hemagglutinin. Sự đề kháng đã được ghi nhận khoảng 1,3% ở người lớn và 8,6% ở trẻ em 1–12 tuổi. Ngoài ra người ta cũng nhận thấy có sự đề kháng chéo với zanamivir trên virus cúm.

Dược động học

– Hấp thu: qua đường tiêu hoá và biến đổi thành dạng carboxylat nhờ enzym esterase ở gan. 75% thuốc trong huyết tương là dạng có hoạt tính này. Sau khi uống liều 75 mg x 2 lần/ ngày C_{max} của oseltamivir và oseltamivir carboxylat lần lượt là 65,2 ng/ml và 348 ng/l, AUC_{0-12h} (ng.h/ml) lần lượt là 112 và 2719.

– Phân bố: 23–26 lít/kg, dạng carboxylat gắn với protein huyết tương thấp (khoảng 3%) và dạng base khoảng 42% nên không có sự tương tác thuốc đáng kể khi dùng chung với các thuốc khác.

– Chuyển hoá: oseltamivir chuyển hoá ở gan bởi enzym esterase

– Thải trừ: oseltamivir có $t_{1/2}$ khoảng 1–3 giờ và dạng carboxylat khoảng 6 – 10 giờ. 99% thuốc được thải trừ qua nước tiểu, hệ số thanh thải khoảng 18,8 l/giờ.

Chỉ định điều trị

Bệnh nhân cúm từ 1 tuổi trở lên với các triệu chứng được phát hiện dưới 2 ngày.

Ngừa bệnh cúm cho người lớn và trẻ em hơn 13 tuổi.

Liều dùng

Điều trị bệnh cúm: trọng lượng ≤ 15 kg: 30 mg x 2 lần/ngày, 15 – 23 kg: 45 mg x 2 lần/ ngày, 23 – 40 kg: 60 mg x 2 lần/ngày, > 40 kg: 75 mg x 2 lần/ngày.

Phòng ngừa bệnh cúm: 75 mg mỗi ngày 1 lần.

Tác dụng phụ

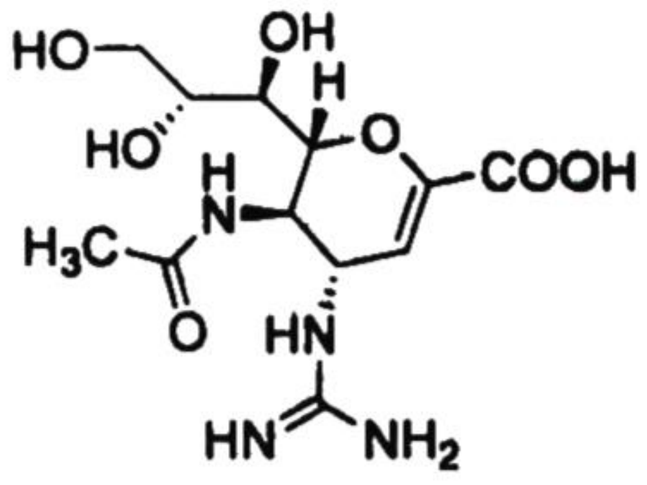
Chóng mặt, buồn nôn, nôn, ho, hoa mắt, tiêu chảy, mệt mỏi, viêm phế quản...

Dạng bào chế

Viên nang 75 mg và hỗn dịch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ZANAMIVIR



Tên khoa học: 4–Guanidino–2,4–dideoxy–2,3–dehydro–N–acetyl neuraminic acid

Zanamivir là chất tương tự với acid sialic có hoạt tính ức chế enzym neuramidase của virus cúm A và B. Zanamivir *in vitro* ức chế sự nhân đôi của các chủng virus cúm A và B bao gồm cả các chủng đề kháng với amantadin, rimantadin và cả oseltamivir do vậy, zanamivir được chỉ định khi liệu pháp trị cúm A H_1N_1 với oseltamivir thất bại.

Công dụng và cách dùng

Do sinh khả dụng đường uống của zanamivir rất thấp (< 5%) nên thuốc này được sử dụng qua đường xịt vào mũi hay tiêm tĩnh mạch. Hơn 90% thuốc được thải trừ qua nước tiểu dạng không chuyển hoá. Zanamivir được sử dụng phòng và trị cúm A và B. Sử dụng sớm liều 10 mg x 2 lần/ngày x 5 ngày cho người lớn và trẻ em > 5 tuổi sẽ làm giảm ngày bệnh 1–3 ngày và giảm 40% nguy cơ có biến chứng ở đường hô hấp dưới. Dùng liều mỗi ngày một lần có hiệu quả phòng ngừa bệnh cúm lây trong cộng đồng và dùng trong 10 ngày để được bảo vệ khỏi sự lây nhiễm trong gia đình.

Các thuốc trị viêm gan virus

HUMAN INTERFERON

Là glycoprotein của cơ thể người sản xuất có tác dụng kháng virus, tăng hệ thống miễn dịch, chống sinh sản. Có ba loại interferon ở người là α, β, γ.

Dạng α và β–interferon được sản xuất bởi phần lớn các tế bào của người có trách nhiệm đối với sự nhiễm virus, vi khuẩn hay một số kích thích khác như bướu, ung thư.

Dạng γ–interferon được sản xuất từ các tế bào lympho T.

Interferon α–2a và α–2b là các protein có M khoảng 19.000, chứa 165 acid amin đã được sản xuất bằng phương pháp tái tổ hợp ADN (DNA recombinated) từ vi khuẩn *E. coli*

Interferon hiện diện ở nơi bị nhiễm trước cả khi các kháng thể xuất hiện.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cơ chế tác dụng: phần lớn ADN và ARN của vi khuẩn, virus nhạy cảm với interferon. Chất này làm vi khuẩn bị kết dính trên bề mặt của tế bào ở receptor và ngăn cản sự xâm nhập của chúng. Ngoài ra các interferon còn kích thích một số gen đặc biệt tổng hợp hơn 20 loại protein khác nhau can thiệp và làm ức chế ở nhiều giai đoạn khác nhau trong sự xâm nhập của virus.

Interferon α–2a (Roferon–A): thường dùng tiêm dưới da (ISC).

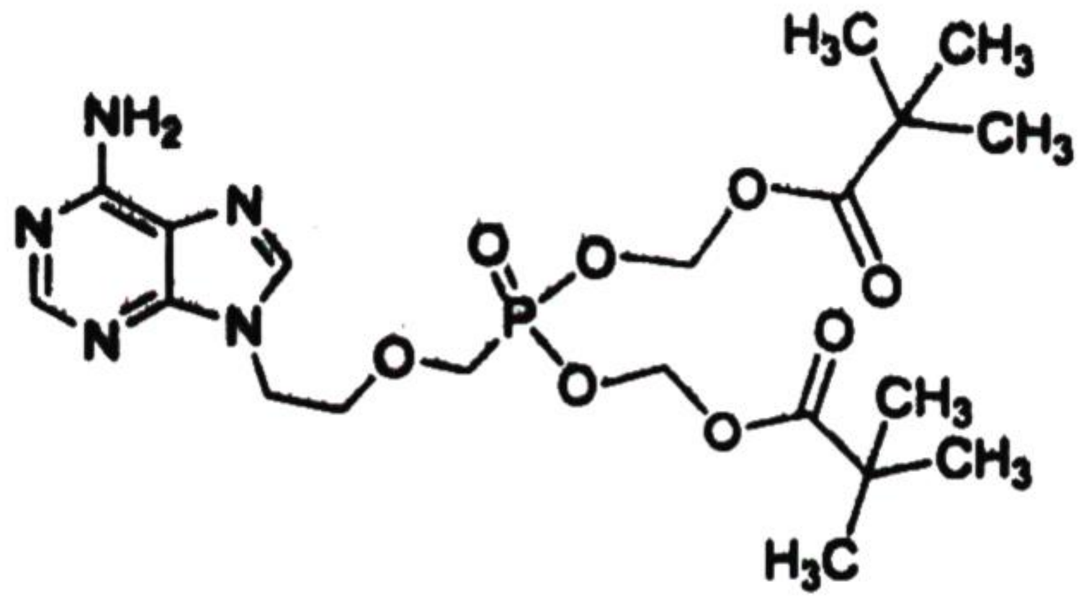
Interferon α–2b (Intron–A): tiêm dưới da, tiêm bắp.

Ngoài ra người ta còn gắn thêm một chất trơ là polyethylen glycol (PEG) vào các interferon làm chậm hấp thu interferon, giảm thanh thải để đạt được nồng độ cao trong huyết thanh, có thể chỉ sử dụng mỗi tuần một lần. Có hai loại PEGinterferon là α–2a và α–2b. Loại PEGinterferon α–2b có nồng độ rất cao trong huyết thanh và có $T_{1/2}$ kéo dài đến 30–50 giờ và PGEinterferon α–2a có mặt trong huyết thanh hàng tuần sau khi tiêm.

Chỉ định điều trị

Herpès virus, viêm gan B, C, Papilloma virus gây viêm nhiễm hô hấp, sarcom Kaposi, ung thư hắc tố cấp có di căn.

ADEFOVIR DIPIVOXIL



$C_{20}H_{32}N_5O_8P$ P.t.l: 501,48

Tên khoa học: 9–[2–[bis[(pivaloyloxy)methoxy]phosphinyl] methoxy]ethyl]adenine.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan trong nước (19 mg/ml ở pH 2, 0,4 mg/ml ở pH 7,2).

Cơ chế tác động

Adefovir là một nucleotid dị vòng có cấu trúc tương tự adenosin monophosphat. Trong cơ thể adefovir được phosphoryl hoá thành dạng chuyển hoá có hoạt tính bởi enzym kinase của tế bào. Chất này ức chế enzym ADN polymerase (men transcriptase, men sao chép ngược của virus HBV) bằng cách cạnh tranh với cơ chất

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tự nhiên deoxyadenosin triphosphat và can thiệp vào chuỗi ADN của virus. Nồng độ ức chế IC_{50} trên virus viêm gan là 0,2–2,5 μM.

Dược động học

– Hấp thu: adefovir dipivoxil là diester tiền chất của adefovir, chỉ có tác dụng bằng ½ adefovir, chất này có khả dụng sinh học khoảng 59%. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc. Với liều 10 mg, C_{max} là 18,4 ± 6,26 ng/ml. T_{max} trung bình 1,75 giờ. $AUC_{0-\infty}$ 200 ± 70 ng.h/ml, $t_{1/2}$ 7,48 ± 1,45 giờ.

– Phân bố: toàn cơ thể, gắn với protein huyết tương thấp (khoảng 4%). Hệ số thanh thải tại T_{s-s} 350–390 ml/kg. Các thông số này thay đổi đáng kể trên bệnh nhân suy thận.

– Chuyển hoá: adefovir dipivoxyl chuyển hoá thành adefovir.

– Thải trừ: 45% trong nước tiểu sau 24 giờ.

Chỉ định điều trị

Điều trị viêm gan virus B mạn tính (hoặc xét nghiệm virus hoặc men gan ALT và AST tăng). Adefovir được dùng thay cho lamivudin trên các chủng HBV kháng thuốc này.

Tác dụng phụ

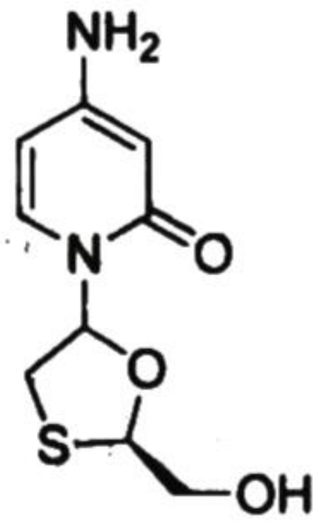
Đầy hơi, khó tiêu, buồn nôn, nôn, nhức đầu.

Tương tác thuốc

Chú ý khi dùng chung với các thuốc đào thải qua đường tiết niệu.

Dạng bào chế: viên nén 10 mg.

LAMIVUDIN

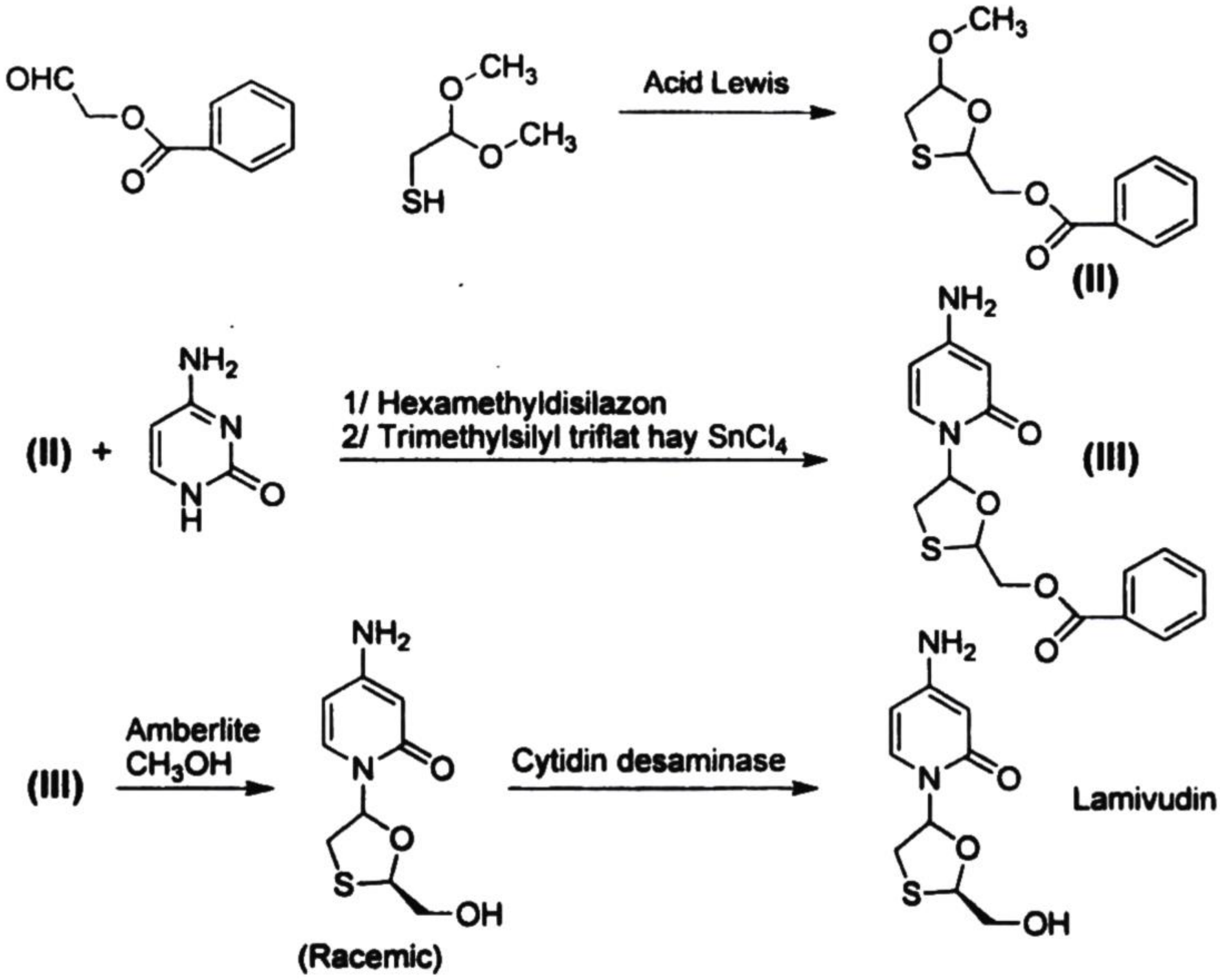


$C_8H_{11}N_3O_3S$ P.t.l: 229,3

Tên khoa học: 4–amino–1–[(2*R*,5*S*)–2–(hydroxymethyl)–1,3–oxathiolan–5–yl] pyrimidin –2(1*H*)–one.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều chế



Tính chất

Bột trắng hay gần trắng, tan trong nước, khó tan trong ethanol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Năng suất quay cực: –97 đến –99 (chế phẩm khô trong nước).

Quang phổ hấp thu IR, so sánh với chất chuẩn.

Định lượng

Sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC–UV 270 nm.

Cơ chế tác dụng

Là chất tương tự nucleosid, kháng virus viêm gan B và HIV. Đề kháng lamivudin của HBV và HIV là do đột biến nhiễm sắc thể.

Dược động học

Lamivudin hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, C_{max} ở bệnh nhân nhiễm HBV và trên người khoẻ mạnh uống liều duy nhất 100 mg lần lượt là 1,28 ± 0,56 µg/ml và 1,05±0,32 µg/ml sau 0,5–2 giờ, $AUC_{0-24\ h}$ là 4,7±1,7 µg.h/ml. Sinh khả dụng của viên nén là 86 ±16%. Lamivudin chuyển hoá thành dạng trans–sulfoxid và đào thải phần lớn nguyên dạng qua đường tiết niệu, $t_{1/2}$ từ 5–7 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định điều trị

Viêm gan virus B mạn tính.

Phối hợp điều trị HIV.

Liều dùng

Người lớn 100 mg/ngày, trẻ em 2–17 tuổi 3 mg/kg tối đa 100 mg/ngày. Thời gian điều trị trung bình khoảng 52 tuần (xét nghiệm lại virus).

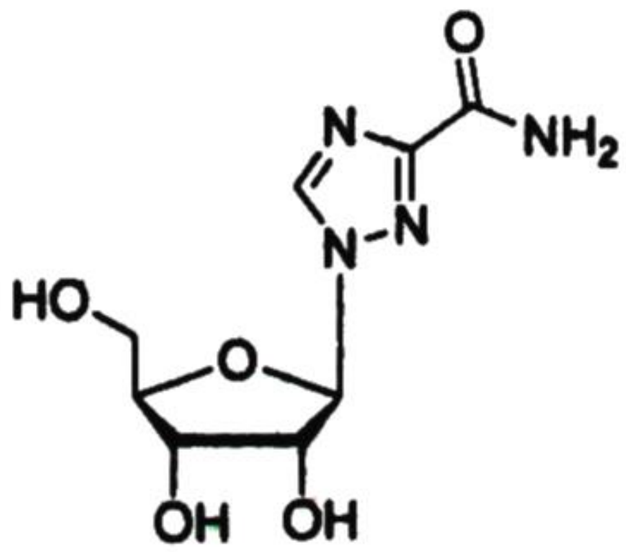
Tác dụng phụ

Nhức đầu, nôn, buồn nôn, đau bụng, mày đay, đau thần kinh ngoại biên, hội chứng cơ niệu.

Dạng bào chế

Viên nén 100 mg, hỗn dịch uống.

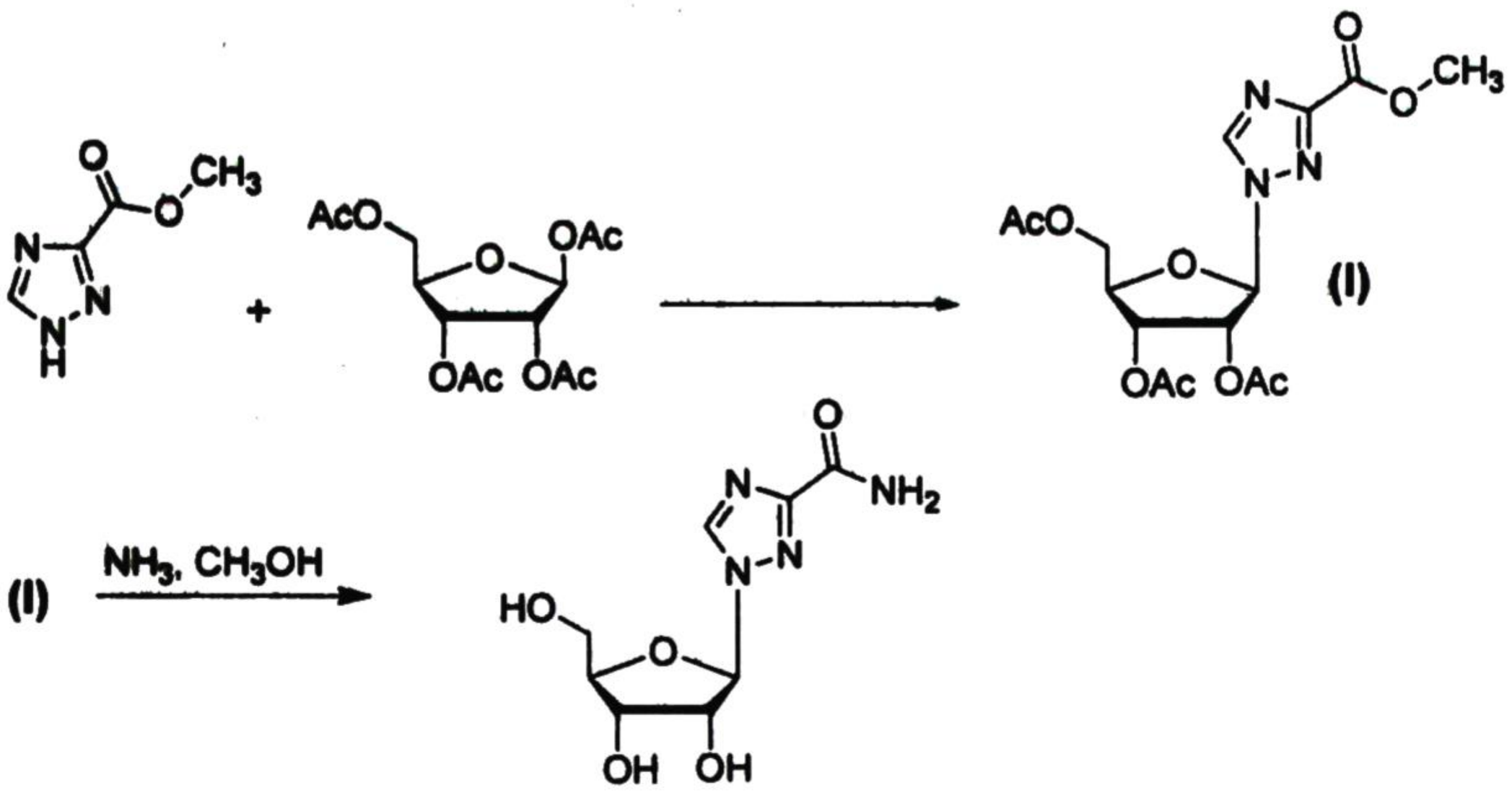
RIBAVIRIN



$C_8H_{12}N_4O_5$ P.t.l: 244,2

Tên khoa học: 1–b–D–Ribofuranosyl–1*H*–1,2,4–triazole–3–carboxamid.

Điều chế



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Bột tinh thể, trắng hay gần trắng. Tan tự do trong nước, khó tan trong alcol, methylen clorid.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu IR, so sánh với chất chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC–UV), phát hiện ở 207 nm.

Cơ chế tác động

Thường hay sử dụng phối hợp với interferon để trị viêm gan virus C (HBC). Cơ chế hiện nay chưa biết rõ ràng.

Dược động học

Do chuyển hoá lần đầu ở gan nên sinh khả dụng trung bình của thuốc khoảng 64%. Ribavirin hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Hấp thu có thể tăng đến 70% khi dùng chung thuốc với thức ăn có nhiều chất béo. Hệ số thanh thải khoảng 38,2 l/giờ, $t_{1/2}$ khoảng 43,6 giờ khi dùng liều duy nhất 600 mg và 298 giờ khi dùng liều liên tiếp 600 mg x 2 lần/ngày.

Chỉ định điều trị

– Dùng phối hợp với interferon alpha–2b (Intron A) trị viêm gan virus C trên các bệnh nhân trước đó chưa điều trị với interferon alpha–2b.

– Dùng phối hợp với PEGinterferon alpha–2b (PegIntron) trị viêm gan virus C trên các bệnh nhân trước đó chưa điều trị với interferon alpha–2b và dưới 18 tuổi.

Tác dụng phụ

Nhức đầu, chóng mặt, triệu chứng giống như cúm, nôn, buồn nôn, khó tiêu, khó thở...

Liều lượng sử dụng

Cho bệnh nhân giữa đợt điều trị với interferon

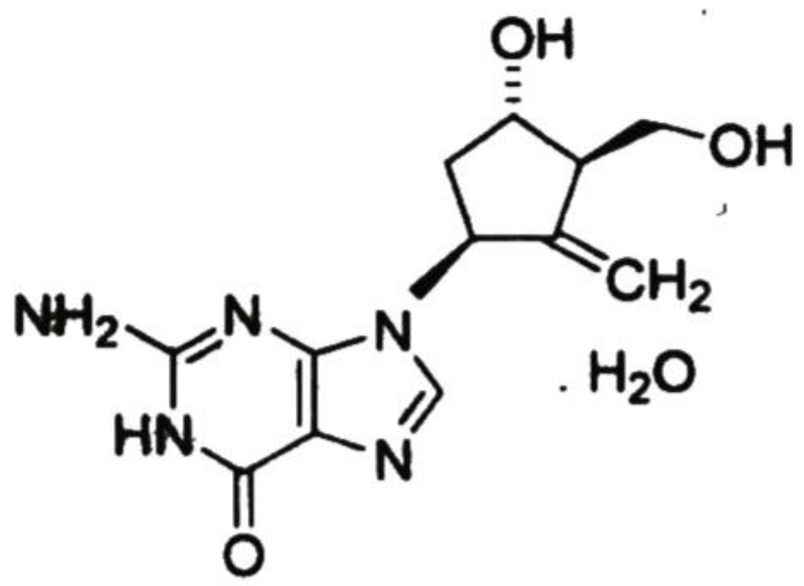
– Bệnh nhân < 75 kg: sáng 2 viên 200 mg, tối 3 viên 200 mg.

– Bệnh nhân > 75 kg: sáng 3 viên 200 mg, tối 3 viên 200 mg.

Cho bệnh nhân kết hợp với PEGinterferon: 400 mg sáng và 400 mg tối, dùng giữa bữa ăn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ENTERCAVIR



$C_{12}H_{15}N_5O_3.H_2O$ P.t.l: 295,3

Tên khoa học: 2–amino–1,9–dihydro–9–[(1*S*,3*R*,4*S*)–4–hydroxy–3–(hydroxymethyl)–2–methylencyclopentyl]–6–H–purin–6–on, monohydrat

Chỉ định điều trị

Là thuốc trị viêm gan virus thế hệ mới được FDA chấp thuận cho sử dụng điều trị HBV mạn từ 03/2005.

3. THUỐC KHÁNG HIV

3.1. Sơ lược về virus HIV (Human Immunodeficiency Virus)

Đó là virus gây ra bệnh AIDS, được tìm ra năm 1983 do Luc Montagnier và cộng sự (Viện Pasteur Paris) và sau đó là nhóm khoa học của Mỹ do Robert Gallo lãnh đạo (Viện nghiên cứu ung thư Bethesda).

Đây là các retrovirus thuộc nhóm lentivirus (thời gian ủ bệnh kéo dài, gây tổn thương chậm dần dần).

Cấu tạo của HIV

– Vỏ: màng lipid và hai glycoprotein GP120 và GP41.

– Lõi: gồm protein P15, P18 và P24, hai dây ARN và men reverse transcriptase (RT)

Tổ chức gen của HIV khá phức tạp bao gồm chín gen:

– Ba gen cấu trúc cơ bản

+ gag (group antigene gene): cung cấp tín hiệu tổng hợp protein lõi P18, P24, P15.

+ pol (polymerase): cung cấp tín hiệu để tạo enzym cho quá trình sao chép (RT, protease, endonuclease...)

+ env (enveloppe): cung cấp tín hiệu tổng hợp vỏ (GP160). Vỏ này thường bị một men protease chẽ đôi để cho:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

GP41: cắm chặt vào màng tế bào ký chủ

GP120: có ái lực đặc hiệu với phân tử CD4 trên bề mặt tế bào lympho T.

- Sáu gen (vif, vpu, vpr, tat, vev, ncf) can thiệp vào:

+ Hệ thống làm hoàn chỉnh các ARN_m

+ Tổng hợp các protein của virus

+ Sự biểu thị các hạt virus (virion) trong tế bào bị nhiễm

+ Sự lây nhiễm của các virus tự do.

Các chu kỳ sao chép của virus HIV

- HIV dính vào tế bào đích CD_4: phần vỏ dính và lõi xâm nhập vào tế bào chất
- HIV mất vỏ phóng thích ARN (virion)
- Nhờ men RT biến ARN → ADN
- ADN nhân lên thành provirus (giai đoạn ủ bệnh). Tại đây nó nhân đôi hay bộc phát tổng hợp trở lại ARN và tổng hợp protein của virus.
- Các thành phần virus đến màng CD_4 và chui ra ngoài thành HIV tự do.

Ngày nay, người ta cho rằng không phải đơn thuần suy giảm miễn dịch do suy giảm CD_4 mà đó là sự kết hợp của một rối loạn điều hòa và sự đáp ứng miễn dịch sai lạc của hiện tượng tự miễn, đó là bệnh của toàn bộ hệ thống miễn dịch của cơ thể.

Tuy vậy, sự bất thường về số lượng CD_4 có thể dùng để chẩn đoán và tiên lượng bệnh

- $CD_4 > 500$: chưa có nguy cơ, tái khám sau 6 tháng
- $200 < CD_4 < 500$: cần kiểm tra huyết thanh.
- $CD_4 < 200$: có nguy cơ xuất hiện nhiễm trùng cơ hội trong vòng 18 tháng.
- $CD_4 < 50$: tỷ lệ tử vong rất cao.

Ngoài ra HIV còn gây một số biến đổi khác trên cơ thể bệnh nhân như:

- Mất phản ứng ngoài da, không đáp ứng với các test IDR như tuberculin
- Hoạt hoá tế bào B, làm tăng sớm γ–globulin, IgG, IgM, IgA, IgD, IgE...
- Thay đổi số lượng các cytokin (interleukin, γ–interferon, α–interferon...
- Tăng cao số lượng β–2–microglobulin → rối loạn hệ thống miễn dịch.

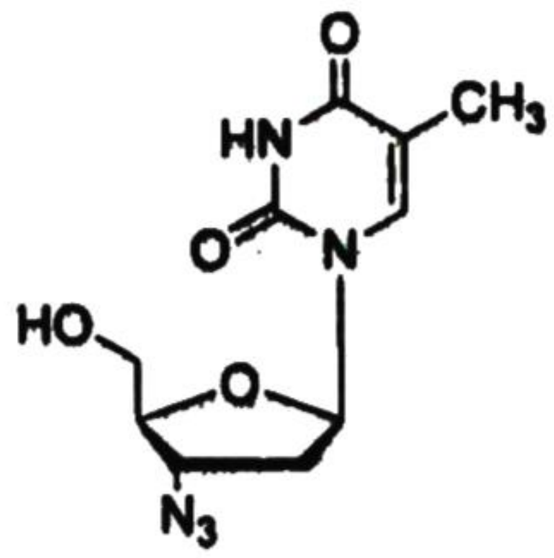
3.2. Một số thuốc kháng HIV thông dụng

3.2.1. Nhóm ức chế men sao chép ngược RT (reverse transcriptase)

a) Các chất tương tự nucleosid

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ZIDOVUDIN

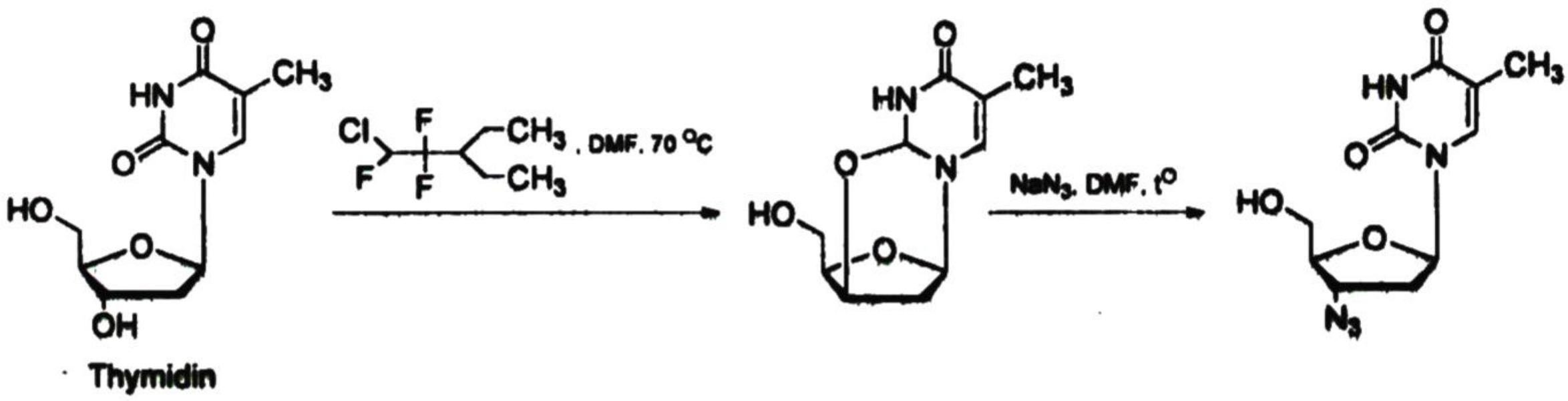


$C_{10}H_{13}N_5O_4$ P.t.l: 267,25

Tên khác: Azidothymidin (AZT)

Tên khoa học: 3'azido–3'–deoxythymidin

Điều chế



Thymidin

Được tổng hợp năm 1964 khi người ta nghiên cứu thuốc trị ung thư. Đến năm 1985 Mitsuya chứng minh AZT có khả năng ức chế sao chép của HIV *in vitro*. Thuốc cũng có hoạt tính đối với các retrovirus khác của loài có vú.

Tính chất

Bột trắng hay hơi nâu, khó tan trong nước, tan trong alcol khan, chảy ở 124 ^{0}C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ hồng ngoại, so sánh với chất chuẩn.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dụng dịch, năng suất quay cực (+ 60,5 đến + 63 ^{0}), kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô, tạp chất liên quan, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Cơ chế tác dụng

Dưới tác dụng của men thymidinkinase AZT → AZT diphosphat → AZT triphosphat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chất này ức chế men RT qua cơ chế cạnh tranh với nucleosid–5'–triphosphat (thymidin).

Các thử nghiệm lâm sàng 02/1986 cho thấy sau 4 tháng điều trị bằng AZT có một bệnh nhân tử vong so với 19 bệnh nhân nhóm đối chứng dùng placebo. Bệnh nhân tăng cân nhanh, phục hồi tốt, CD_4 gia tăng. AZT có thể kéo dài sự sống chỏ bệnh nhân nặng 10 tháng và khoảng 21 tháng với bệnh nhân nhẹ.

Chỉ định

Các bệnh nhân có lượng $CD_4 < 500/mm^3$ với triệu chứng nhiễm HIV hay nhiễm không triệu chứng sẽ làm giảm nguy cơ tiến triển bệnh đến giai đoạn nặng trong vòng 12 tháng.

Liều lượng

Thông thường là 600 mg/ngày.

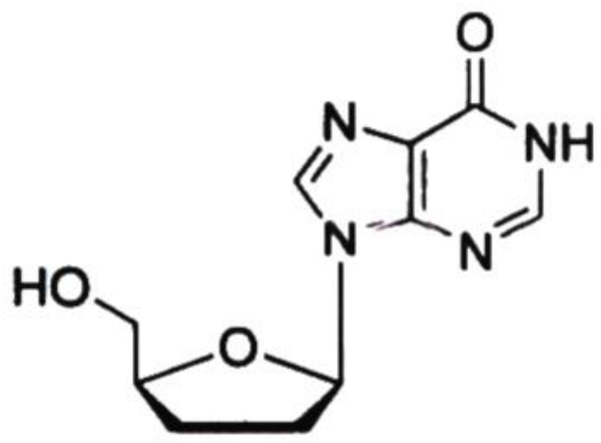
Tác dụng phụ

– Rối loạn huyết học và độc trên tủy xương thường gặp nhất, phải giảm liều hay ngừng thuốc.

– Nhức đầu, nôn, đau cơ, mất ngủ.

Kháng thuốc: có 2/3 số bệnh nhân được trị liệu bằng AZT xuất hiện dòng virus kháng thuốc trong vòng 27 tuần. Do vậy, khuynh hướng hiện nay người ta thường kết hợp nhiều thứ thuốc.

DIDANOSIN

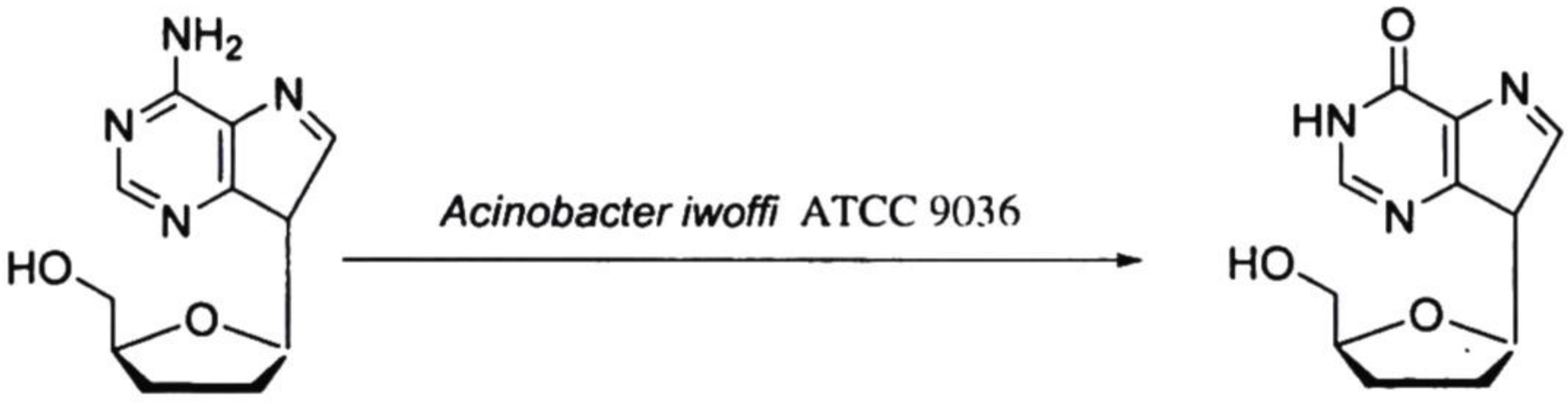


$C_{10}H_{12}N_4O_3$ P.t.l: 236,23

Tên khác: (2,3–dideoxyinosin = ddI)

Tên khoa học: 2',3'–dideoxyinosin (DDI)

Điều chế



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Bột tinh thể trắng hay gần trắng, khó tan trong nước, tan trong DMSO, khó tan trong cồn ethanol và methanol 96°.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với chất chuẩn.

Năng suất quay cực riêng (– 24,2 đến – 28,2°).

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, kim loại nặng, tro sulfat, nước.

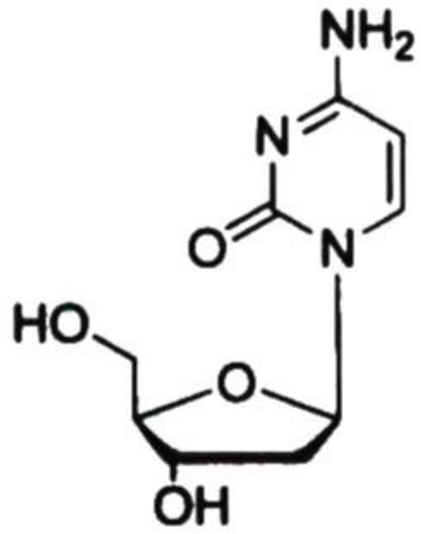
Định lượng

Phương pháp môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 N trong acid acetic băng.

Chỉ định điều trị

Thuốc này đã được thử nghiệm và được FDA chấp thuận cho phép lưu hành trên thị trường. Thường sử dụng khi bệnh nhân đã được điều trị bằng AZT trước 14 tháng. Cho phép chỉ định thay AZT với $CD_4 < 200/mm^3$.

ZALCITABIN



$C_9H_{13}N_3O_3$ P.t.l: 211,22

Tên khoa học: (2',3'–dideoxycitidin = DDC)

Được viện nghiên cứu ung thư Michigan Mỹ tìm ra 1967. *In vitro*, ddC mạnh gấp 10 lần AZT. Thuốc vào được dịch não tuỷ nhưng yếu hơn AZT.

Tác dụng phụ: phát ban ngoài da, đau họng, viêm dây thần kinh ngoại biên.

Liều lượng: thường là 0,03 mg/kg/ngày.

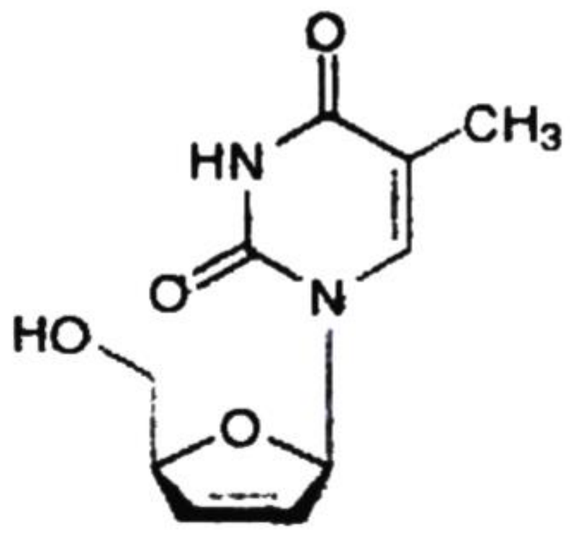
Chỉ định: điều trị HIV phối hợp với AZT.

LAMIVUDIN

(Xem phần trên, thuốc trị viêm gan virus)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

STAVUDIN

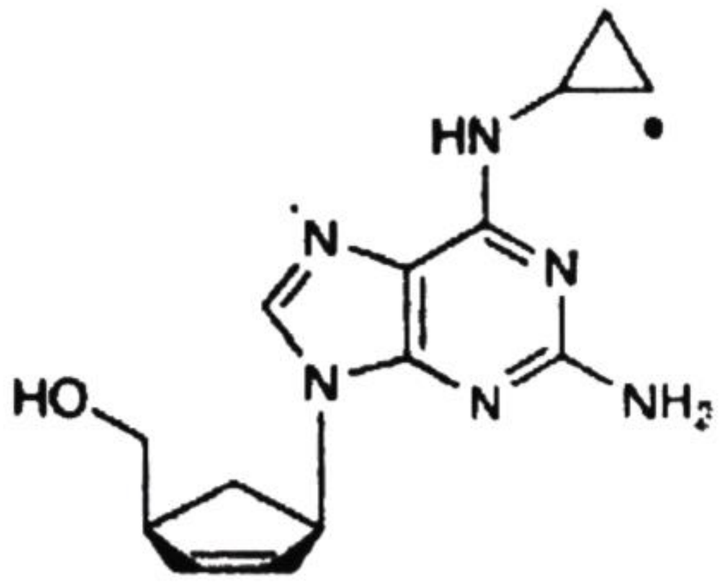


$C_{10}H_{12}N_2O_4$ P.t.l: 224,22

Tên khoa học: 1–(2,3–Dideoxy–b–D–*glycero*–pent–2–enofuranosyl)–5–methylpyrimidin –2,4(1*H*,3*H*)–dion

Stavudin có hoạt tính sau khi được chuyển hoá trong tế bào thành dẫn chất triphosphat. Stavudin hiệu quả ở những bệnh nhân có lượng tế bào CD_4 không dưới 300 /1 mm^3 và thường sử dụng xen kẽ hay phối hợp với AZT và DDI.

ABACAVIR

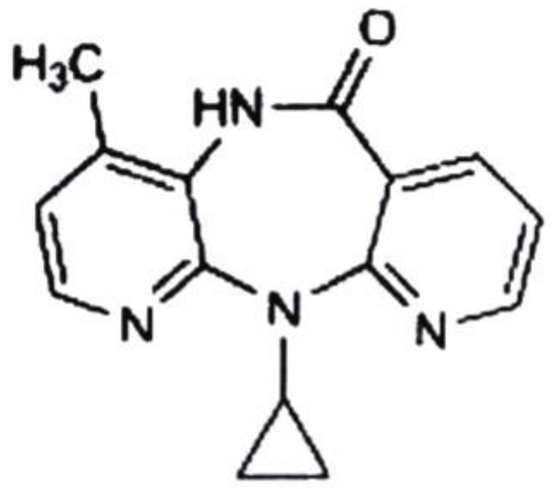


Abacavir sulphat được FDA chấp thuận năm 1998 dùng kết hợp với những thuốc khác trong điều trị HIV. Thuốc được chuyển hoá bởi sự phosphoryl hoá thành dẫn chất triphosphat. Abacavir được hấp thu tốt (>75%) và thấm vào dịch não tuỷ.

Abacavir thường kết hợp với các thuốc khác như zidovudin và AZT.

b) Thuốc không có cấu trúc nucleosid

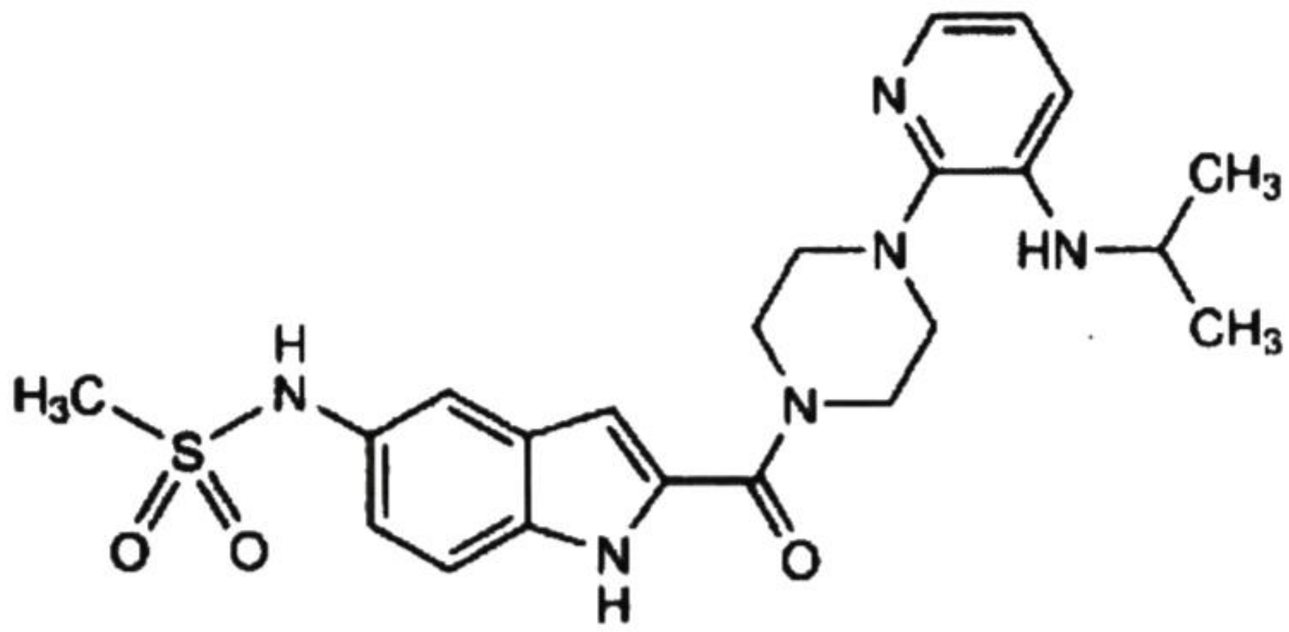
NEVIPARIN



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nevirapin được dùng khi HIV đề kháng AZT. Nevirabin thường kết hợp với zidovudin và DDI. Tác dụng phụ thường suy chức năng gan và phát ban ở da.

DELAVIRDIN

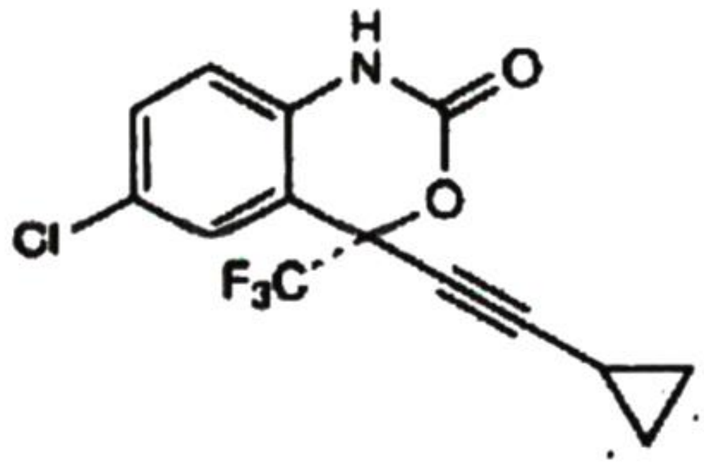


$C_{22}H_{28}N_6O_3S$ P.t.l: 456,57

Tên khoa học: 1–[3–[(1–Methylethyl)amino]–2–pyridinyl]–4–[[5–[(methylsulfonyl) amino]–1*H*–indol–2–yl]carbonyl]piperazine

Delavirdin là chất ức chế RT nonnucleosid mạnh đối với HIV–1. Thường dùng kết hợp với những thuốc kháng HIV khác như DDI, DDC hoặc zidovudin.

EFAVIRENZ



$C_{14}H_9ClF_3NO_2$ P.t.l: 315,68

Tên khoa học: (*S*)–6–Chloro–4–(cyclopropylethynyl)–1,4–dihydro–4–(trifluoromethyl) –2*H* –3,1–benzoxazin–2–on.

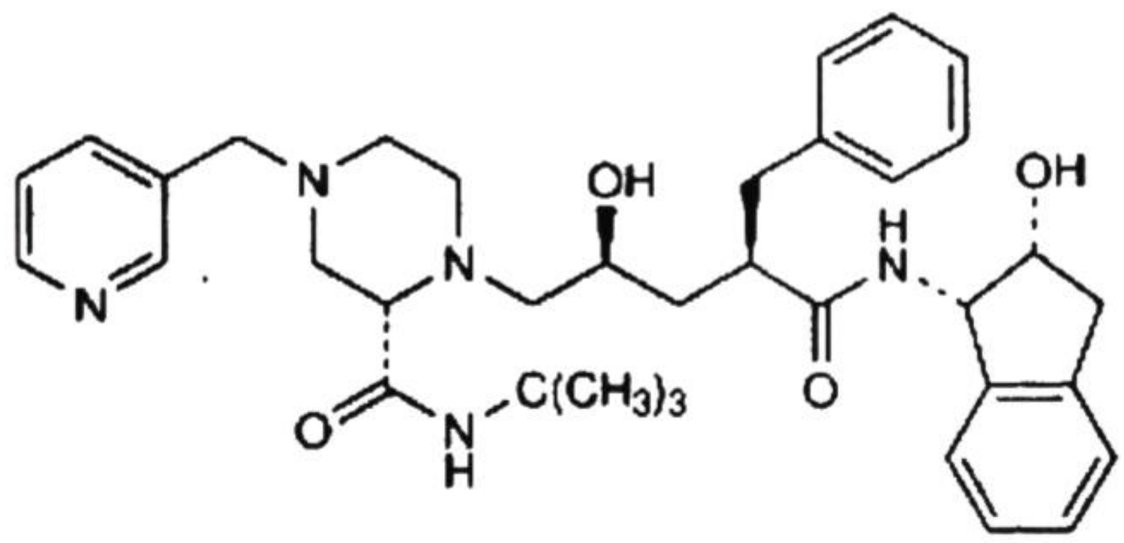
Efavirenz là chất ức chế RT non–nucleosid mới được FDA chấp thuận gần đây.

Efavirenz được dùng thay thế cho indinavir trong điều trị kết hợp với những thuốc khác như zidovudin và DDC.

3.2.2. Thuốc ức chế men Protease

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

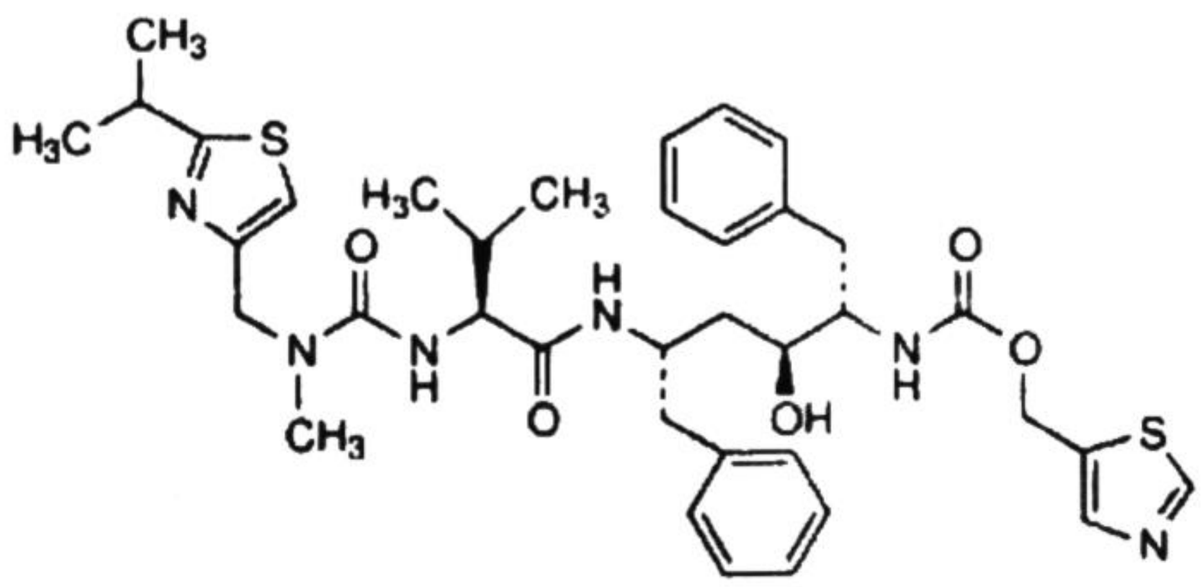
INDINAVIR



$C_{36}H_{47}N_5O_4.H_2SO_4$ P.t.l: 613,80

Tên khoa học: [1(1*S*,2*R*),5(*S*)]–2,3,5–trideoxy–*N*–(2,3–dihydro–2–hydroxy–1*H*–inden–1–yl)–5–[2–[[(1,1–dimethylethyl)aminocarbonyl]–4–(3–pyridinylmethyl)–1–piperazinyl]–2–(phenylmethyl)–D–*erythro*–pentonamid sulfat

RITONAVIR

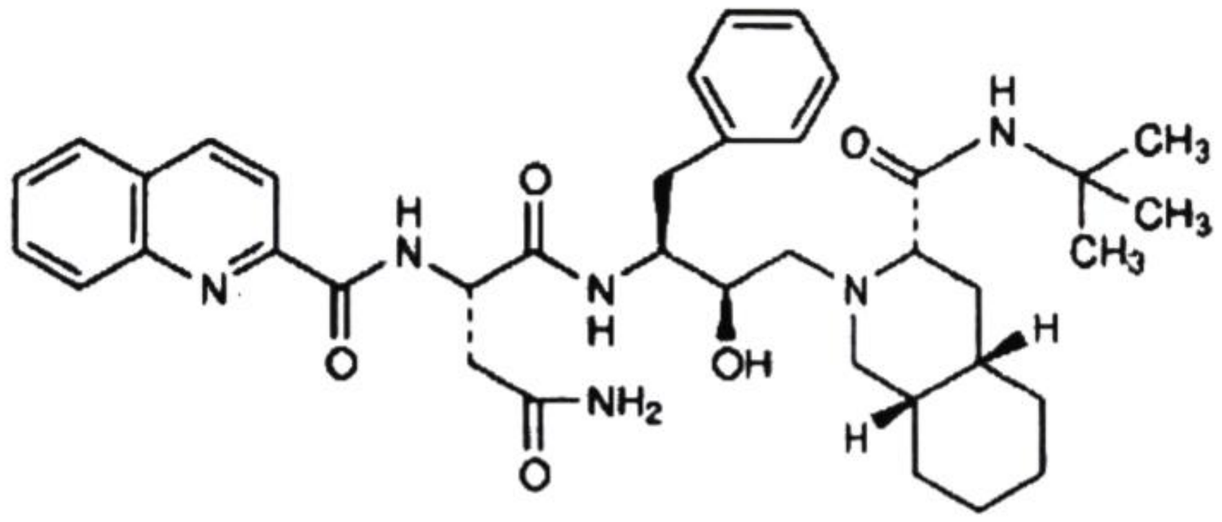


$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ P.t.l: 720,96

Tên khoa học: [5 S –(5 R *,8 R *,10 R *,11 R *)]–10–Hydroxy–2–methyl–5–(1–methylethyl)–1–[2–(1–methylethyl)–4–thia zo lyl]–3,6–dioxo–8,11–bis (phenylmethyl) –2,4,7,12–tetraazatri decan–13–oic acid 5–thiazolylmethyl ester

FDA chấp thuận cho sử dụng kết hợp lopinavir/ritonavir trong điều trị những bệnh nhân không đáp ứng với các phương pháp trị liệu HIV khác.

SAQUINAVIR



$C_{38}H_{50}N_6O_5$ P.t.l: 670,85

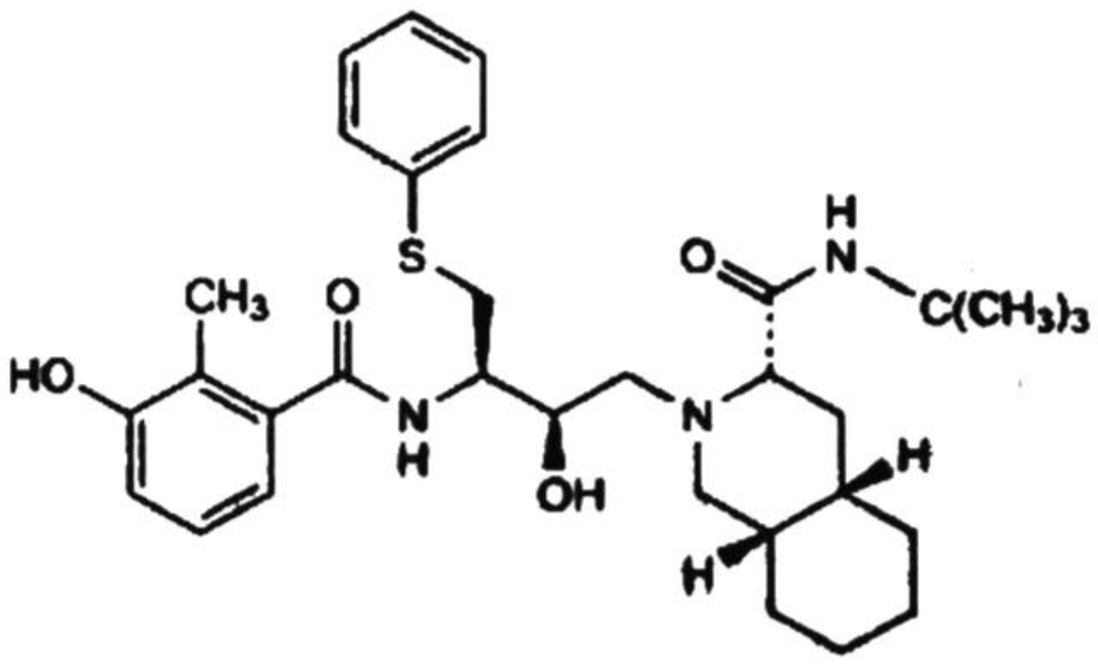
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: [3*S*–[2[1*R**(*R**),2*S**],3α,4a*β*,8a*β*]]N[3–[3–[[(1,1–dimethylethyl) amino]carbonyl]octahydro–2(1*H*)–isoquinolinyl]–2–hydroxy–1–(phenylmethyl) propyl]–2–[(2–quino linylcarbonyl)amino]butanediamid.

Saquinavir mesylat là chất ức chế protease đầu tiên được FDA chấp thuận vào năm 1995. Saquinavir ngăn cản sự tạo thành các protein virus sau phiên dịch.

Tác dụng phụ phổ biến là rối loạn dạ dày ruột, nhức đầu, viêm mũi, nôn mửa, tiêu chảy.

NELFINAVIR

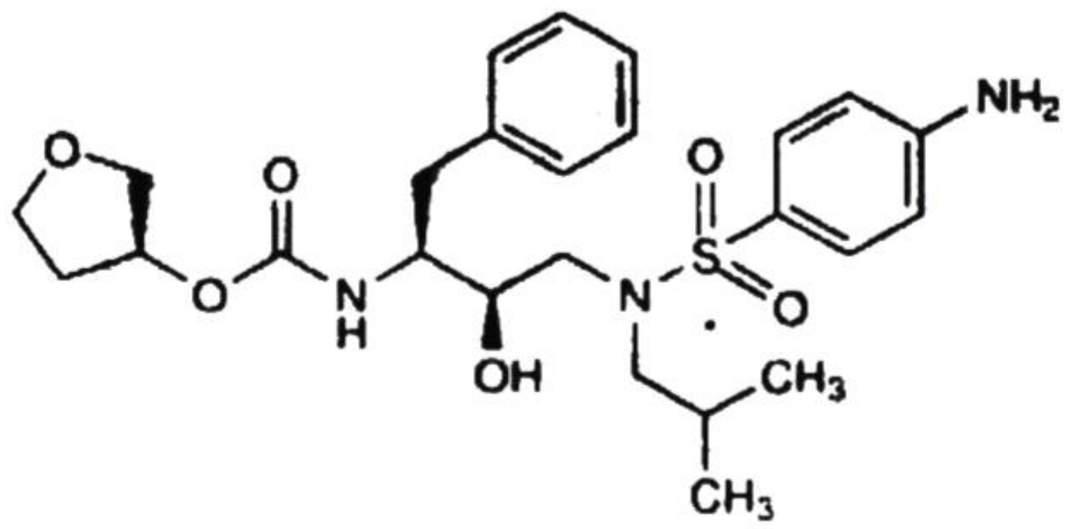


$C_{32}H_{45}N_3O_4S$ P.t.l: 567,79

Tên khoa học: [3*S*–[2(2*S**,3*S**),3alpha,4abeta,8abeta]]–*N*–(1,1–Dimethylethyl) decahydro–2–[2–hydroxy–3–[(3–hydroxy–2–methylbenzoyl)amino]–4–(phenylthio) butyl]–3–isoquinoline carboxamid.

Nelfinavir hiệu quả trên HIV–1 và HIV–2, khi kết hợp với zidovudin thuốc này giảm lượng virus HIV khoảng 98% sau 4 tuần. Chất này được dung nạp tốt khi được dùng với thuốc kháng nấm azol (ketoconazol, fluconazol, hoặc itraconazol) hay các kháng sinh macrolid (erythromycin, clarithromycin hoặc azithromycin). Thuốc dường như được chuyển hoá ở gan và đường đào thải chủ yếu là qua phân.

AMPRENAVIR



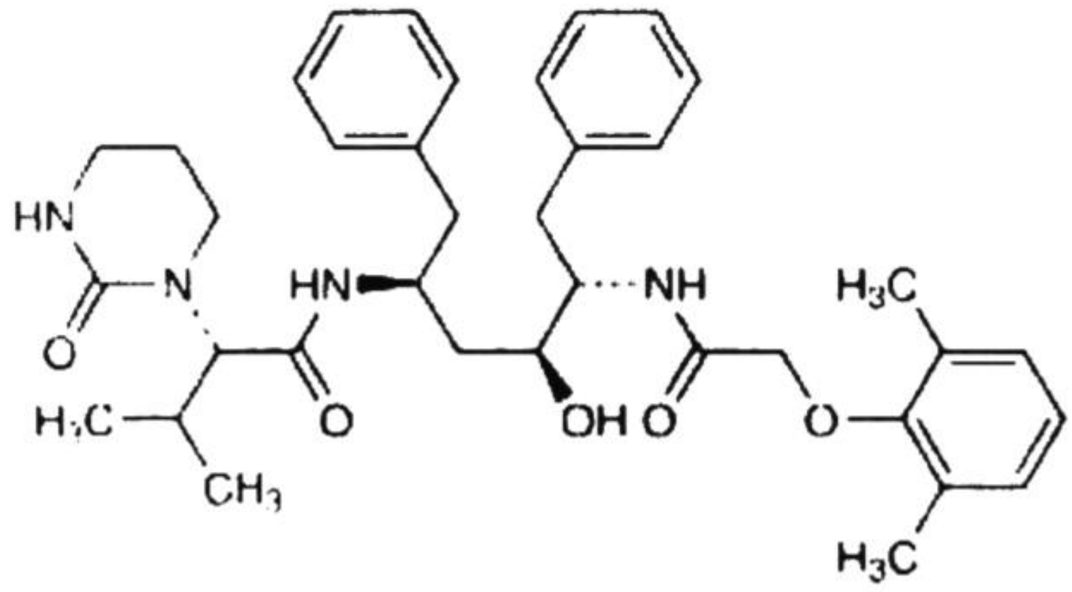
$C_{25}H_{35}N_3O_6S$ P.t.l: 505,64

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

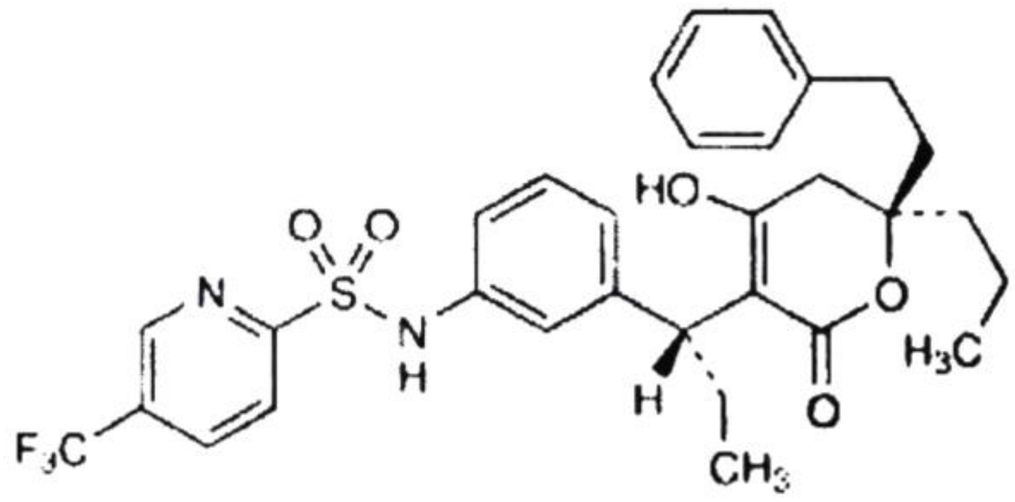
Tên khoa học: [(1*S*,2*R*)]–[3–[[(4–Aminophenyl)sulfonyl](2–methylpropyl) amino] –2–hydroxy–1–(phenylmethyl)propyl]carbamic acid (3S)–tetrahydro–3–furanyl ester

Amprenavir được hấp thu nhanh chóng sau khi dùng uống không phụ thuộc thức ăn. Chất béo làm giảm hấp thu thuốc. Dạng sử dụng là viên nang và dạng lỏng. Amprenavir có cấu trúc sulfamid nên có thể tương kỵ với các thuốc này.

Một số thuốc ức chế protease khác



Lopinavir



Tipranavir

3.2.3. Thuốc ngăn chặn kết dính vào thành tế bào

ENFUVIRTID

Là một chuỗi peptid tổng hợp gồm 36 acid amin. Đó là một phần dẫn chất PG41 của virus HIV. Chất này không tác dụng trên dòng HIV–2 nhưng có hoạt tính rất mạnh trên dòng HIV–1 phân lập được.

Enfuvirtid được sử dụng trên các bệnh nhân nhiễm HIV–1 và đang được điều trị bởi các thuốc khác. Vì lý do giá khá cao, tác dụng phụ trên da nhiều nên thuốc này dùng dự phòng cho các bệnh nhân đã thất bại với các thuốc khác.

Nguyên tắc điều trị virus

Việc điều trị retrovirus còn gặp nhiều khó khăn do

- Thuốc chỉ có tác động trụ virus (virostatic), không thể diệt được.
- Có quá nhiều tác dụng phụ và độc tính ở liều cao.
- Xuất hiện hiện tượng kháng thuốc nhanh.
- Suy giảm hệ thống miễn dịch của bệnh nhân, là yếu tố cần cho việc điều trị chống virus.

Do vậy khuynh hướng hiện nay là điều trị kết hợp (cocktail therapy) và thay đổi thuốc theo đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng. Tổ chức Y tế Thế giới và Bộ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Y tế Việt Nam đã có hướng dẫn rất chi tiết phác đồ điều trị HIV cho các cơ sở điều trị.

Điều trị kết hợp nhiều loại thuốc trong điều trị để giảm độc tính cũng như tác dụng phụ và nhất là giảm sự đề kháng thuốc ở virus HIV và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân cũng như giảm xuất hiện các bệnh cơ hội.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Azidothymidin (AZT) là thuốc trị HIV:

A. Có cấu trúc tương tự base purin

B. Cấu trúc tương tự base pyrimidin

C. Tác dụng theo cơ chế ức chế men RT (reverse transcriptase)

D. Tác dụng theo cơ chế ức chế men protease

E. Câu B và C đúng

2. Acyclovir là thuốc trị virus có cấu trúc:

A. Có cấu trúc tương tự base purin

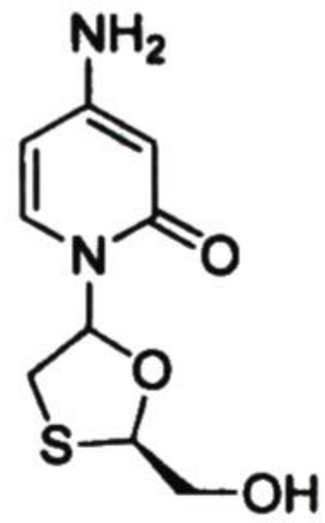
B. Cấu trúc tương tự base pyrimidin

C. Tác dụng theo cơ chế ức chế men RT (reverse transcriptase)

D. Tác dụng theo cơ chế ức chế men protease

E. Câu B và C đúng

3. Cho cấu trúc sau:



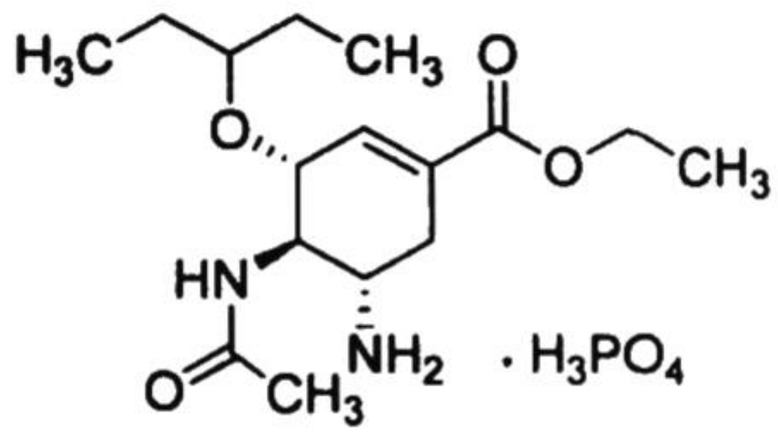
Đó là cấu trúc của chất: .....lamivudin.....

4. Căn cứ vào cấu trúc trên, thử đề nghị một phương pháp định lượng chất này

.....

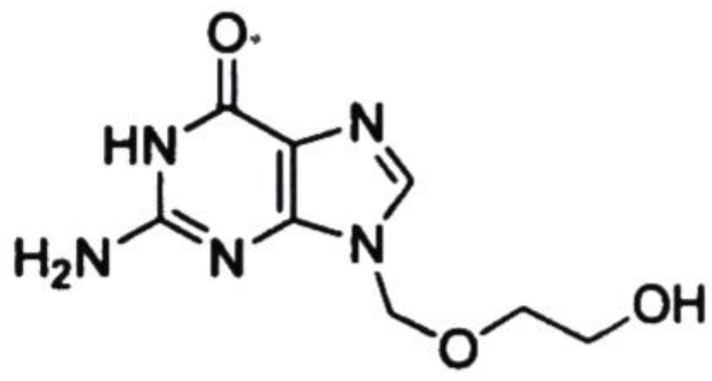
5. Cấu trúc sau đây là của chất nào ....., chất này có công dụng trị

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



6. Căn cứ cấu trúc của chất này, thử đề nghị các phương pháp định lượng .....

7. Cho cấu trúc sau



Đó là cấu trúc của chất ....., có công dụng .....

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CHƯƠNG 3

THUỐC KHÁNG KÝ SINH TRÙNG

Bài 17

THUỐC TRỊ SỐT RÉT

MỤC TIÊU

1. *Phân loại các thuốc sốt rét theo tác dụng sinh học đối với ký sinh trùng sốt rét và theo tác dụng trị liệu.*
2. *Trình bày được sự liên quan cấu trúc–tác dụng, cấu trúc–tính chất, vận dụng trong điều chế, kiểm nghiệm và sử dụng thuốc.*
3. *Hướng dẫn sử dụng được các thuốc trị sốt rét.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Đặc điểm của bệnh sốt rét

Sốt rét là một bệnh truyền nhiễm, xảy ra theo từng địa phương và đôi khi phát thành dịch.

Sốt rét do ký sinh trùng Plasmodium ký sinh trong hồng cầu: có 4 chủng gây bệnh cho người: *P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale*

Ở Việt Nam *P. falciparum* chiếm 80–85%, gây số rét cách nhật ác tính (cấp tính), mất máu nặng, ký sinh trùng đã kháng cloroquin và đa kháng. Loại nặng gây tỷ lệ tử vong cao (sốt rét thể não, sốt rét huyết cầu tố–niệu). *P.vivax* chiếm khoảng 20%, gây sốt rét lành tính, ký sinh trùng sốt rét tiềm ẩn trong gan gây tái phát lâu dài, để lại di chứng (xơ gan). *P.malariae* khoảng 2% (hiếm).

Sốt rét là bệnh xã hội, ảnh hưởng lớn đến sức khoẻ, sức lao động sản xuất. Trên thế giới có khoảng 160 triệu người bị bệnh, 600 triệu người bị đe dọa, 2 tỷ người sống ở trong vùng có sốt rét lưu hành. Ở Việt Nam 3/4 diện tích có SR lưu hành, 34 triệu người trong vùng có nguy cơ sốt rét. Tỷ lệ nhiễm bệnh ở một số vùng rất cao (20 – 40%), nhất là Tây nguyên và Đông Nam bộ.

Từ năm 1996, khi đưa artemisinin và các dẫn chất vào phác đồ điều trị tỷ lệ tử vong đã giảm đáng kể (khoảng 50 người so với 4.000 người chết mỗi năm trước đó). Ngoài ra Chính phủ và Bộ Y tế đã đưa chương trình phòng chống sốt rét thành một trong các chương trình Y tế Quốc gia ưu tiên, với các mục tiêu: giảm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chết, giảm dịch, giảm mắc bệnh và đời sống xã hội ngày được nâng cao nên tỷ lệ nhiễm bệnh sốt rét hiện nay đã giảm đi rất nhiều.

Tác nhân chính truyền bệnh là muỗi Anopheles (chính), ngoài ra truyền máu cũng là một nguyên nhân lây bệnh sốt rét.

1.2. Phân loại các thuốc chống sốt rét

1.2.1. Theo tác dụng sinh học với KSTSR

Thuốc diệt tế bào

– Tác dụng lên thể ngoài hồng cầu của KSTSR, chống tái phát, điều trị tiệt căn: *primaquin*.

– Tác dụng lên thể tiền hồng cầu (*P. falciparum*), dùng dự phòng căn nguyên: proguanil.

Thuốc diệt thể trong máu

Tác dụng lên giai đoạn hồng cầu (thường là lúc lên cơn sốt), cắt cơn sốt.

Quinin, cloroquin, mepacrin, sulfon, sulfamid, tetracyclin, clindamycin, mefloquin, artemisinin và dẫn chất, halofantrin.

Thuốc diệt thể giao bào

– Diệt giao bào của *P.vivax, P.malariae*, không diệt giao bào của *P.falciparum*: quinin, cloroquin, mepacrin, sulfon, sulfamid, tetracyclin, clindamycin, mefloquin.

– Diệt giao bào của *P.falciparum*: primaquin.

Thuốc làm ung giao bào

Ngăn cản hoặc ức chế sự hình thành nang trứng và thoa trùng, do đó ngăn bệnh lan truyền: primaquin, proguanil.

1.2.2. Theo tác dụng trị liệu

Thuốc điều trị cắt cơn sốt

Diệt thể vô tính trong hồng cầu.

Thuốc điều trị tiệt căn

Chống tái phát xa do diệt thể vô tính ngoài hồng cầu (tại mô gan) của *P.vivax, P.malariae và P.ovale*.

Thuốc dự phòng

Dự phòng cho cá thể khi vào vùng sốt rét do diệt thể vô tính tiền hồng cầu, ngăn cản sự phát triển của KST ở giai đoạn hồng cầu, ngăn cản sự phát triển của thoa trùng ở gan.

Thuốc chống lây lan cho cộng đồng

Diệt giao bào hoặc làm ung giao bào nên ngăn cản sự hình thành nang trứng và thoa trùng ở muỗi.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.2.3. Theo cấu trúc hoá học

Nguồn gốc thiên nhiên

– Các alkaloid quinquina (alkaloid dẫn chất quinolin): quinin, quinidin, cinchonin, cinchonidin.

– Artemisinin và dẫn chất (các sesquiterpenlacton peroxyd): artemisinin, artemether, arteether, natri artesunat, dihydroartemisinin, acid artelinic.

Tổng hợp

– Các dẫn chất 4–amino quinolin: cloroquin, amodiaquin, hydroxycloroquin, amopyroquin.

– Các dẫn chất 8–amino quinolin: primaquin, pamaquin, plasmocid, quinocid.

– Các dẫn chất acridin: mepacrin

– Các dẫn chất aryl–amino–alcol

4–quinoleinyl methanol: mefloquin

9–phenanthren methanol: halofantrin.

– Các dẫn chất biguanidic: proguanil, cycloguanil.

– Các dẫn chất diaminopyrimidinic: pyrimethamin, trimethoprim.

– Các dẫn chất sulfonamid: sulfadoxin, sulfadimethoxin.

– Dẫn chất sulfon: dapson.

– Các kháng sinh trị sốt rét: các cyclin (tetracyclin, doxycyclin), các macrolid và đồng loại (erythromycin, azithromycin, lincomycin), các fluoroquinolon (ofloxacin, norfloxacin).

1.2.4. Các sản phẩm mới nghiên cứu

Nghiên cứu các chất mới tác dụng trên các chủng *P. falciparum* kháng cloroquin đã được thử nghiệm trên nhiều nhóm hoá học khác nhau như các dẫn chất acridin, 1–azaacridin, 4–aminoaquinolin, 8–aminoaquinolin, 4–quinoleinyl methanol, 4–pyridin methanol, quinolon, naphtoquinon, quinazolin, dihydrotriazin, naphtyridin, diaminopyrimidin ....

– Dẫn chất 1–azaacridin: Pyronaridin phosphat ($C_{29}H_{32}ClN_5O_2$, $4H_3PO_4$; P.t.l: 910,0).

– Dẫn chất 4–aminoquinolin: Terbuquin ($C_{26}H_{25}Cl_2N_3O$) và Fluoroterbuquin (thay OH của terbuquin bằng F). Cả hai đều là dẫn chất của amodiaquin.

– Các chất ức chế dihydrofolat reductase (DHFR): các dẫn chất của triazin và pyrimethamin.

– Các dẫn chất của artemisinin: ức chế DHFR như WR 99210, WR38839. Các chất endoperoxyd: WR 279138 (sesquiterpenlacton peroxyd), RO 42–1611 (Arteflen), Fenozan–50F.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Dẫn chất hydroxy naphtoquinon (3–hydroxy–1,4–naphtoquinon): atovaquon (AT. Wellvon) là một quinon thân lipid đã được đưa vào sử dụng. Do có cấu trúc giống coenzym Q nên ức chế hoạt động của các ubiquinon của KST như *P. falciparum*, *Pneumocystis carinii* (ký sinh trùng gây bệnh viêm phổi) và của *Toxoplasma gondii* ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch (HIV/AIDS, ghép cơ quan, hoá trị liệu ung thư). Atovaquon còn có hoạt tính ức chế dihydrofolat reductase (DHFR) của ký sinh trùng, đặc biệt là *P. falciparum*.

2. CÁC THUỐC CHỐNG SỐT RÉT CHÍNH

2.1. Cơ chế tác dụng của các thuốc sốt rét

2.1.1. Cơ chế tác dụng của các dẫn chất 4-aminoquinolin

Cơ chế tác dụng chống SR của cloroquin và các dẫn chất 4–aminoquinolin còn chưa rõ, nhưng có thể do:

– Thuốc tác động lên quá trình tiêu hoá haemoglobin bằng cách tăng pH trong nang của tế bào ký sinh trùng sốt rét.

– Cản trở sự tổng hợp nucleoprotein của ký sinh trùng sốt rét.

– Ức chế một số enzym chính của ADN và ARN (Hem polymerase, protease, ornitrin decarboxylase), do hậu quả tác động qua lại với ADN.

– Theo Fitch và Warhust cloroquin, quinin và mefloquin gắn kết với ferriprotoporphyrin IX, được tạo ra trong quá trình giáng hoá haemoglobin, gây độc cho ký sinh trùng. Các chất này còn làm ngưng kết haemozoin, một sắc tố được tạo từ hemoglobin gây thiếu nguồn thức ăn cần cho ký sinh trùng sốt rét.

2.1.2. Cơ chế tác dụng của các dẫn chất 8–aminoquinolin

Cơ chế tác dụng trên KSTSR của primaquin và các dẫn chất cùng loại chưa được biết rõ ràng. Nhưng cơ chế gây độc có liên quan đến chất trung gian của primaquin là dẫn chất quinolin–quinon. Đây là chất oxyhoá khử chuyển vận điện tử, có khả năng tác động như chất oxyhoá làm giảm nồng độ glutathion dự trữ trong gan, cơ chế tái sinh NADPH bị tổn hại (NADPH cần cho sự khử glutathion đã bị oxy hóa), hồng cầu bị tan huyết gây methemoglobin. Những người thiếu gluco 6–phosphat dehydrogenase (G_6PD rất cần để tái tạo NADPH) rất nhạy cảm với primaquin.

2.1.3. Cơ chế tác dụng của các chất kháng chuyển hoá (antimetabolites)

Cơ chế tác dụng của các chất kháng folic (antifolic)

Cơ chế tác dụng của các sulfamid và sulfon trên ký sinh trùng sốt rét giống như đối với vi khuẩn, do ức chế cạnh tranh sự tổng hợp acid folic của Plasmodium, từ acid para aminobenzoic (PABA), acid glutamic và pteridin dưới tác động của men dihydropteroat synthetase (khác với người không tự tổng hợp được acid folic).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cơ chế tác dụng của các chất kháng folinic (antifolinic)

Pyrimethamin và proguanil ức chế đặc hiệu men dihydrofolat reductase của Plasmodium, ngăn chặn sự tạo thành acid tetrahydrofolic, do đó ức chế có hiệu quả sự tổng hợp ARN và ADN của KSTSR.

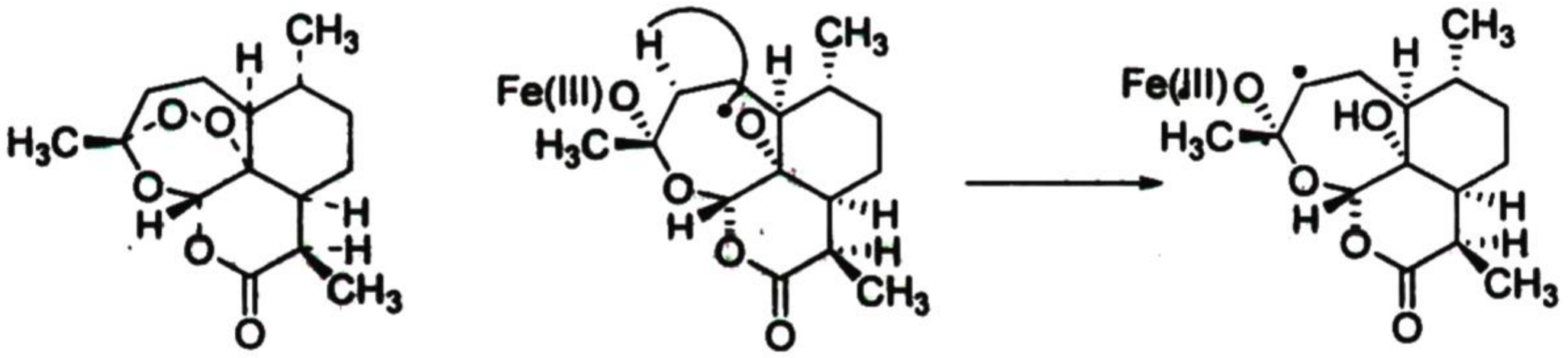
2.1.4. Cơ chế tác dụng của artemisinin và các dẫn chất

Cơ chế tác dụng của artemisinin và các dẫn chất chưa được biết rõ ràng. Artemisinin và các dẫn chất thông dụng đều là những sesquiterpen lacton có cầu nối endoperoxyd. Cầu nối này rất quan trọng với tác dụng chống SR của thuốc.

Cơ chế tác dụng cơ bản của artemether có lẽ là ức chế tổng hợp protein.

Dihydroartemisinin, một chất chuyển hoá có hoạt tính của artemisinin gây ra những thay đổi về hình thái của màng KST, là do tác dụng của gốc tự do. Thuốc tập trung tác dụng vào các tế bào nhiễm KST và phản ứng với hemin (hemozoin) trong KST. Phản ứng này hình như sinh ra các gốc hữu cơ tự do độc hại, có thể phá hủy các màng của KSTSR.

Cơ chế trên có thể được giải thích: Fe (II), được giải phóng từ sự phân hủy hemoglobin chứa trong KST và/hoặc trong những hồng cầu bị nhiễm. Các peroxyd của artemisinin tạo nên sự biến đổi quan trọng trong KST khi alkyl hoá các protein và peroxy hoá các lipid, đặc biệt trong cấu trúc của màng. Artemisinin có thể kết hợp với đoạn porphyrinic của hem để tạo thành phức.



Artemisinin

Trong phản ứng, Fe (II) khử các liên kết peroxyd tạo nên các gốc tự do độc. Gốc tự do lúc đầu được tạo trên oxy của nhóm peroxyd, sau trên C–3, các dạng oxo của sắt hoá trị cao độc tế bào, các epoxyd rất hoạt động, có khả năng alkyl hoá hoặc oxy hoá các phân tử sinh học cốt yếu của KST.

2.2. Sự kháng thuốc của ký sinh trùng sốt rét

Cloroquin là thuốc có tỷ lệ kháng cao nhất và ngày càng mở rộng ra nhiều khu vực trên thế giới cũng như Việt Nam. Các chủng đề kháng cloroquin chủ yếu là *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* ít kháng và chưa thấy *P. malariae*, *P. ovale* kháng cloroquin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

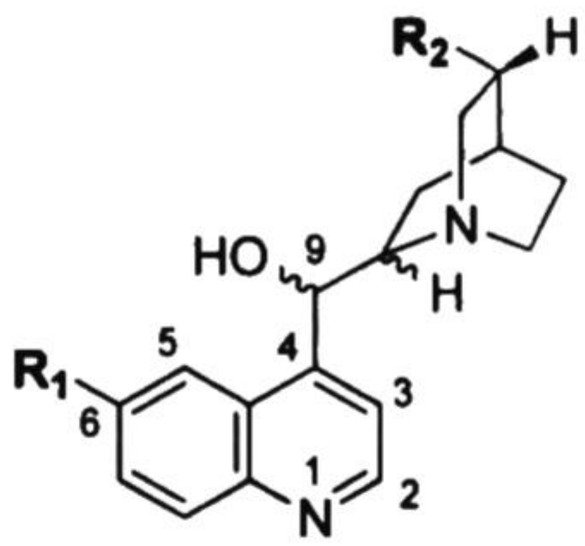
Pyrimethamin, proguanil và các biệt dược chứa các antifolinic (Fansidar®) bị *P. vivax* kháng ở nhiều nơi nhất là Đông Nam Á; ở một số vùng cũng bị *P. falciparum* đề kháng.

Primaquin bị giảm nhạy cảm với một số chủng *P. vivax*, phải dùng liều cao và dài ngày mới có hiệu quả (Thái Lan).

Ngoài ra đối với mefloquin, halofantrin và cả quinin cũng đã xuất hiện một số chủng *P. falciparum* đề kháng hoặc kém nhạy cảm (Thái lan, Campuchia, Tây Phi).

Ở Việt Nam đã phát hiện các chủng *P. falciparum* kháng thuốc: cloroquin, pyrimethamin, Fansidar, mefloquin và quinin.

QUININ VÀ CÁC MUỐI



$C_{20}H_{24}N_2O_2$ P.t.l: 324,4

Tên khoa học: (8, 9R)–6'–methoxycinchonan–9–ol

Nguồn gốc và điều chế

Quinin là alkaloid chính của vỏ thân và rễ các loài Cinchona khác nhau thuộc họ Rubiaceae, phần lớn là *Cinchona officinalis* L. hay *Cinchona ledgeriana* Moens.

Năm 1820, Pelletier và Caventou đã tách được quinin và cinchonin từ vỏ Cinchona, các alkaloid này đa được dùng làm thuốc trị sốt rét. Ngày nay đã biết vỏ Cinchona chứa khoảng 35 alkaloid. Trong số các alkaloid của Cinchona, quan trọng nhất là hai cặp đồng phân quang học: quinin–quinidin và cinchonin–cinchonidin có tác dụng trị SR và quinidin còn dùng trị loạn nhịp tim. Trong đó, quinin và cinchonidin là các đồng phân tả triền.

Loại dùng phổ biến hiện nay ở Việt Nam: hai loại muối basic (quinin hydroclorid dihydrat, quinin sulfat dihydrat) và muối trung tính (quinin dihydroclorid).

Phương pháp điều chế quinin hiện nay vẫn là chiết xuất từ vỏ cây Cinchona bằng cách kiềm hoá (dùng NaOH loãng hay nước vôi), chiết alkaloid base bằng dung môi hữu cơ. Tách quinin khỏi cac alkaloid khác của cinchona dựa vào độ tan khác nhau trong các dung môi (quinin dễ tan nhất và cinchonin khó tan nhất).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Lý tính

Tinh thể hình kim không màu hay bột kết tinh trắng tùy theo dạng muối. Không mùi, vị rất đắng. Dưới tác dụng của ánh sáng chế phẩm bị vàng, do đó cần bảo quản tránh ánh sáng.

Hoá tính

– Phân tử quinin có hai nguyên tử N đều có tính kiềm. Nitơ trong nhân quinuclidin có tính kiềm trung bình và N trong nhân quinolin có kiềm tính yếu. Cả hai N đều có thể cho muối với các acid (muối basic, trung tính và acid).

– Chức alcol nhì có thể được ester hoá tạo dẫn chất không đắng: carbonat quinin. (Aristoquin) hay ethyl carbonat quinin (Euquinin).

– Nhóm methoxy dễ bị oxy hoá tạo orto-diquinon và dẫn chất diimin (có màu xanh).

– Nhóm vinyl, $–CH=CH_2$ khử hoá tạo thành $–CH_2–CH_3$.

– Nhân quinolin hấp thu bức xạ tử ngoại, ứng dụng để định tính, định lượng quinin.

Kiểm nghiệm

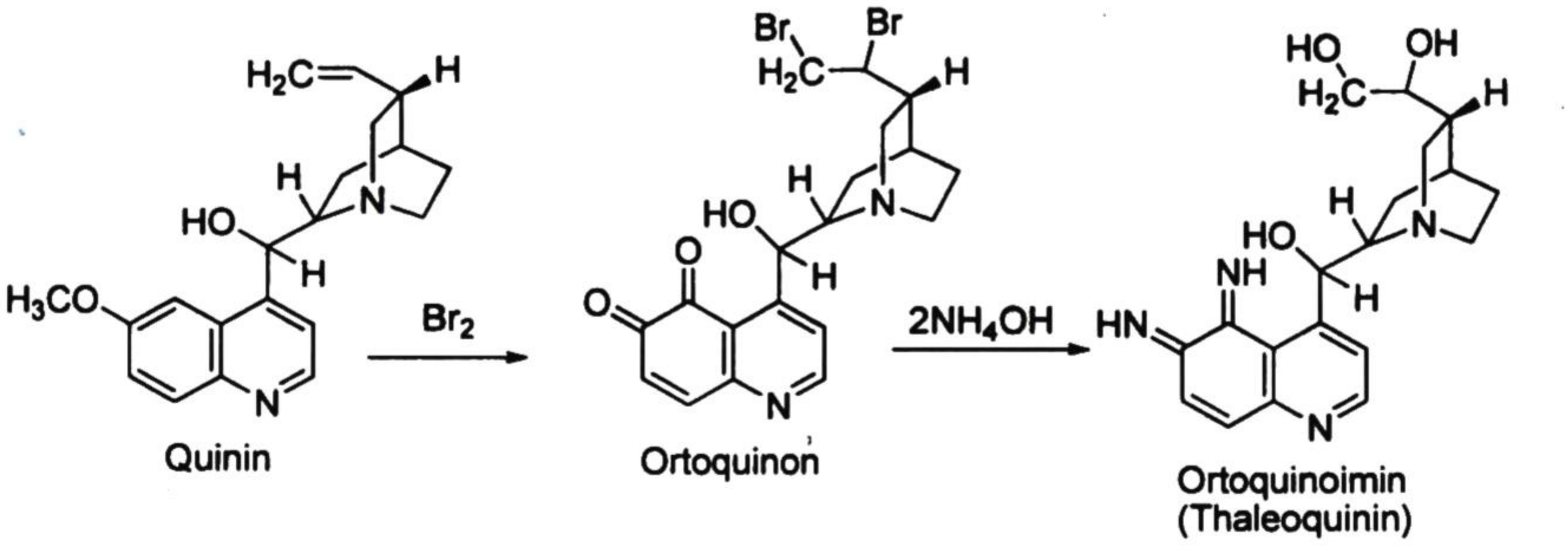
Định tính

– Sắc ký lớp mỏng, so sánh với chất đối chiếu chuẩn.

– Phản ứng tạo tủa với thuốc thử chung của alkaloid (acid picric, tanin, acid phosphomolybdic, ...)

– Phản ứng tạo huỳnh quang xanh da trời. Trong môi trường acid có oxy (như H_2SO_4), dung dịch nước quinin cho huỳnh quang xanh da trời. Huỳnh quang mất đi khi thêm acid hydrocloric (halogen cản trở phản ứng).

– Phản ứng Thaleoquinin: dung dịch loãng muối quinin tác dụng với nước brom và amoniac quá thừa tạo dẫn chất màu đỏ nhạt (ortho diquinon) rồi chuyển sang dẫn chất quinodiimin màu xanh lục (phản ứng chung của các alkaloid Cinchona và các muối quinin mang nhóm methoxy)



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Acid: bằng $AgNO_3/HNO_3$ (clorid), với $BaCl_2$ (sulfat), phản ứng tráng gương (formiat).

Định lượng

Phương pháp thường dùng nhất là môi trường khan: chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 0,1 N với chỉ thị màu xanh Malachit, tím tinh thể hoặc đo điện thế.

Ngoài ra còn có thể dùng phương pháp đo huỳnh quang hoặc chuẩn độ qua trao đổi ion.

Chỉ định điều trị

Diệt thể phân liệt trong máu của tất cả các loại Plasmodium, kể cả KST đã kháng cloroquin, do đó có tác dụng điều trị cắt cơn sốt.

Chống chỉ định:

Tiền sử mẫn cảm với quinin, huyết cầu tố niệu, viêm thần kinh thị giác.

Tác dụng phụ và độc tính

Trên thần kinh, tim, hemoglobin niệu, hội chứng "Cinchonisme" (ù tai, điếc, buồn ngủ, rối loạn giác quan, chóng mặt).

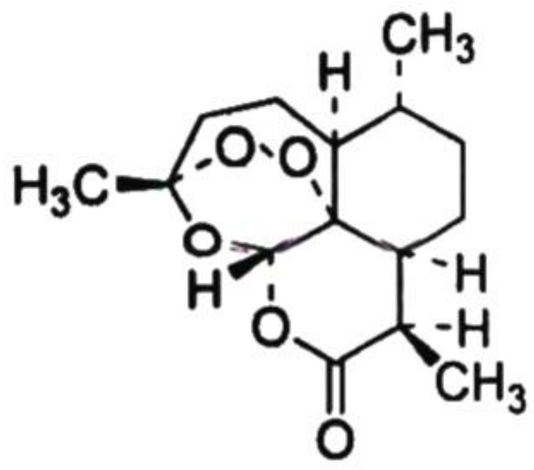
Liều lượng

– Uống: người lớn 1,0 – 1,5g/ngày x 5 – 7 ngày, không quá 2 g/ngày (liều chết 8 g)

Trẻ em: 30 mg/kg/ngày, chia 3 lần x 7 ngày

– Tiêm: dùng loại quinin dihydroclorid hoặc formiat.

ARTEMISININ VÀ DẪN CHẤT



$C_{15}H_{22}O_5$ P.t.l: 282,3

Tên khác: qinghaosu, thanh hao tố.

Nguồn gốc và điều chế

Artemisinin là hoạt chất chính của cây Thanh cao hoa vàng hay Thanh hao (*Artemisia annua* L.), họ cúc (Asteraceae). Mọc hoang ở Trung Quốc, Ấn Độ, Nhật, Iran, Mông Cổ, Bắc Mỹ. Việt Nam có cây mọc hoang và hiện đã di thực ở nhiều nơi.

Trung Quốc đã chiết được từ năm 1972. Cấu trúc toàn phần được xác định từ 1977, đặc biệt artemisinin có chứa nhóm peroxyd nội rất ít gặp trong thiên nhiên.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chiết xuất từ bộ phận trên mặt đất của cây sắp ra hoa. Hàm lượng ART trong dược liệu khô trung bình 0,4 – 0,6%. Dùng dung môi chiết xuất có nhiệt độ sôi thấp (dicloroethan, cloroform, ether, aceton, acetonitril...), thích hợp nhất là ether dầu hỏa có nhiệt độ sôi 30 – 60°C. Tinh chế bằng cách lọc qua silicagel, kết tinh lại trong methanol hay ethanol 50%.

Phương pháp tổng hợp, bán tổng hợp và sinh tổng hợp artemisinin đã được nghiên cứu nhưng không đưa vào sản xuất vì phức tạp và giá thành cao.

Tính chất

Lý tính

Artemisinin là bột kết tinh trắng hay tinh thể hình kim nhỏ, không màu, không mùi, vị hơi đắng, điểm chảy 156–159°C), $[\alpha]_D^{20}$ = +75° đến +78° (EtOH); +64° đến +66°C ($CHCl_3$).

Thực tế không tan trong nước (0,084 mg/ml) và trong dầu. Có thể bị phân hủy trong dung môi phân cực. Tan và khá bền trong dung môi không phân cực. Bền vững với nhiệt, không bị phá huỷ ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy, do đó có thể tinh chế bằng phương pháp thăng hoa. Artemisinin phân hủy không đáng kể trong cồn 96° và xăng công nghiệp khi đun hồi lưu ở 70°C trong 6 giờ.

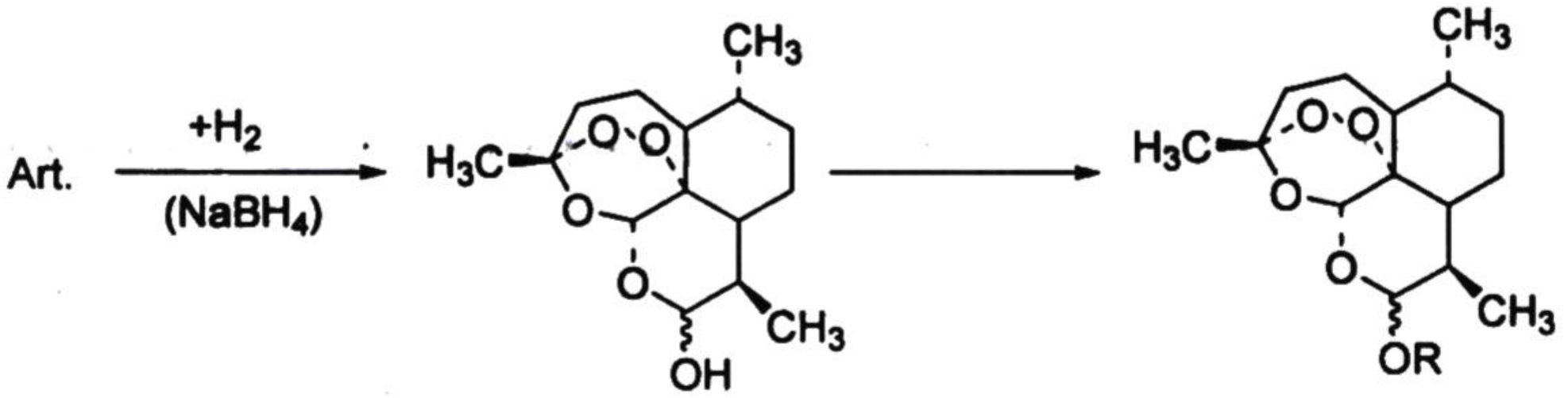
Hoá tính

Bản chất hoá học của artemisinin là một sesquiterpenlacton có chứa nhóm peroxyd nội, quyết định tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét của hoạt chất.

– Nhóm peroxyd nội, bền vững trong môi trường trung tính, bị phân hủy trong môi trường kiềm hoặc acid.

– Nhóm lacton, dễ bị thuỷ phân trong môi trường kiềm hoặc acid và cho phản ứng tạo oxim.

– Nhóm carbonyl trong chức lacton có thể khử hoá tạo nhóm alcol nhì. Các sản phẩm tạo thành phụ thuộc các tác nhân khử hoá. Với tác nhân khử là $NaBH_4$ sẽ thu được dihydroartemisinin (DHA). Các dẫn chất ether hoá hoặc ester hoá của DHA có hoạt tính trị sốt rét tốt hơn artemisinin.

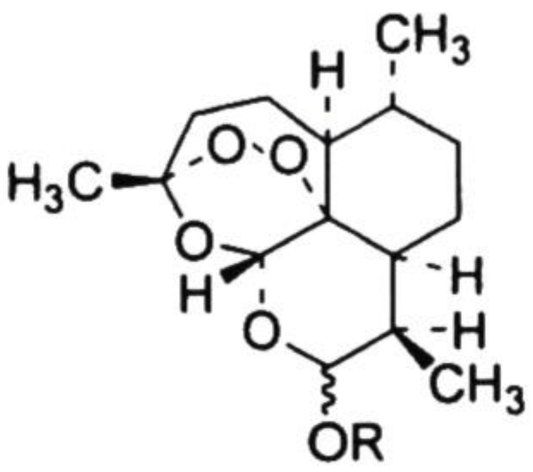
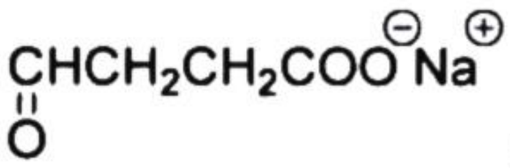
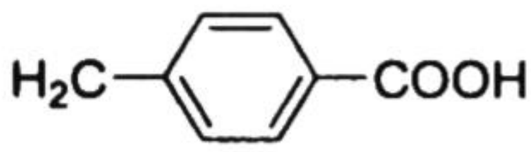


Dihydroartemisinin Dẫn chất

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hiện nay đã tổng hợp được trên 60 dẫn chất của ART, nhưng mới có 4 chất có mặt trên thị trường kể cả artemisinin là dihydroartemisinin, artesunat, artemether.

Bảng 16.1. Các dẫn chất của artemisinin được sử dụng làm thuốc trị sốt rét

	R	Tên dẫn chất
	H	Dihydroartemisinin (DHA)
	CH_3 (–), (nối ether)	Artemether (ATM)
	C_2H_5 (–), (nối ether)	Arteether (ATE)
		Natri artesunat (AS) (a. artesunic/ $NaHCO_3$)
	(–),(nối ester)	
	 (nối ether)	Acid artelinic

Các dẫn chất ether hoá của DHA như methyl ether (artemether = ATM), ethyl ether (arteether = ATE), đều có tác dụng mạnh hơn ART nhưng không tan trong nước, tan trong dầu tốt hơn ART. Trong các dẫn chất ester hoá của DHA đã được điều chế, hiện mới có một chất được dùng làm thuốc là Na dihydroartemisinin hemisuccinat (AS=Na artesunat, artesunat) và cũng là chất duy nhất tan được trong nước. Artesunat kém bền trong dung dịch nước (do nối ester), nên phải đóng gói dưới dạng bột, chỉ pha khi dùng.

Để khắc phục tính kém bền của artesunat, người ta đã tổng hợp các dẫn chất của DHA có một nhóm carboxylic (để tạo muối tan trong nước) là acid artelinic, có hiệu lực trị sốt rét tốt hơn (*in vitro* và *in vivo*) và bền hơn trong nước.

Kiểm nghiệm

Định tính

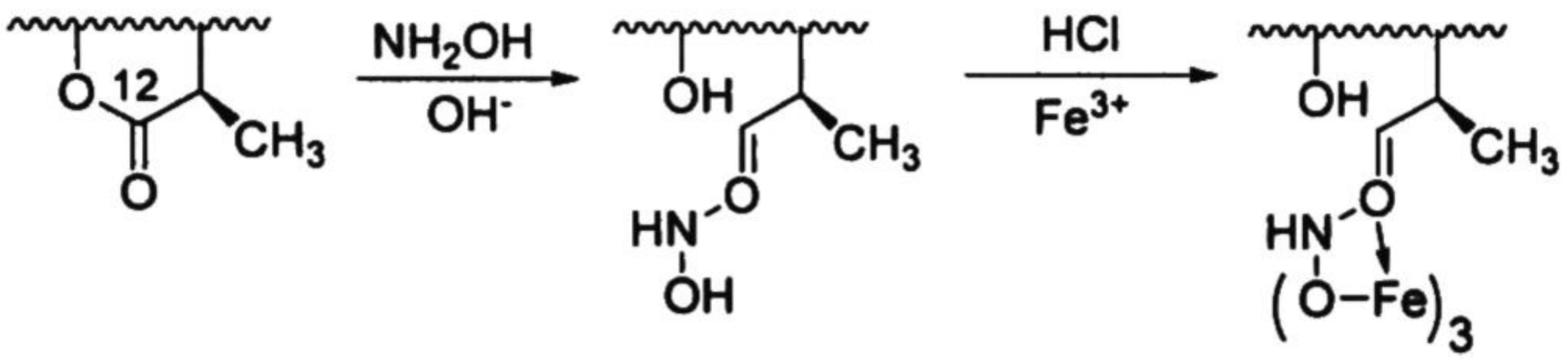
– Sắc ký lớp mỏng so với artemisinin chuẩn, trên silicagel G, hệ dung môi toluen: EtOAc (95:5), hiện màu bằng p-DAB (p-dimethyl aminobenzaldehyd) cho vết màu xanh tím ở ánh sáng thường và tím sẫm ở ánh sáng UV 366 nm. Có thể dùng các hệ dung môi và nhiều thuốc thử hiện màu khác (ceric sulfat, anisaldehyd...)

– Phổ IR: có đỉnh hấp thu của lacton và nhóm peroxyd giống phổ của artemisinin chuẩn.

– Phản ứng với kali iodid trong môi trường acid, giải phóng iod cho màu xanh tím với hồ tinh bột. Hoặc với kali dicromat/H_2SO_4, tạo màu xanh của acid percromic (phản ứng của nhóm peroxyd).

– Phản ứng với hydroxylamin hydroclorid trong kiềm và sắt (III) clorid, tạo hydroxamat sắt có màu tím đậm (phản ứng của chức lacton).

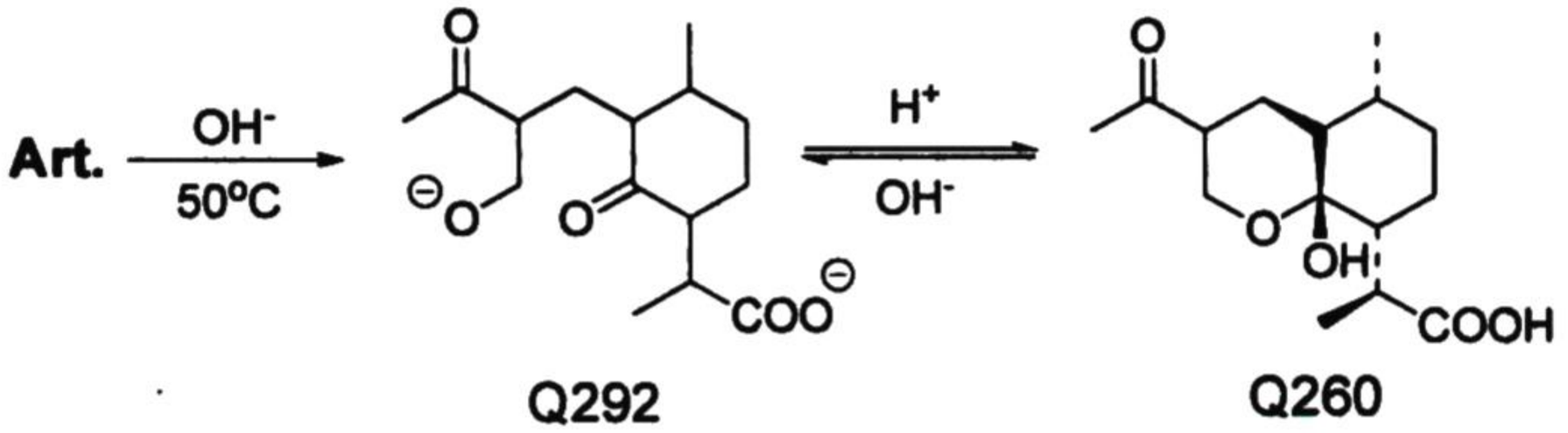
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Định lượng

Bằng phương pháp đo quang phổ tử ngoại (UV): artemisinin và dẫn chất hấp thu yếu ở UV sóng ngắn (phần cuối phổ < 210 nm), do đó không thể định lượng trực tiếp bằng UV. Vì vậy cần làm phản ứng phân hủy trước cột trong môi trường kiềm để chuyển artemisinin thành dẫn chất Q292 (hấp thu UV mạnh ở 292 nm, phương pháp của DĐVN II–1994), hoặc trong môi trường acid thành dẫn chất Q260 (hấp thu UV mạnh ở 260 nm).

Sơ đồ phản ứng như sau:



Q292 Q260

Ngoài ra có thể định lượng bằng nhiều phương pháp khác như so màu sau khi phản ứng với vanilin /H_2SO_4 đđ, sắc ký lỏng hiệu năng cao với detector điện hoá (HPLC–EC).

Chỉ định điều trị

Tác dụng lên thể phân liệt trong hồng cầu (schizont). Có hiệu lực cao với *P. falciparum* đã kháng cloroquin và các thuốc sốt rét khác (đa kháng). Kết quả rõ rệt nhất với SR thể não ở cả người lớn và trẻ em. Không kháng chéo với cloroquin và chưa xuất hiện kháng thuốc.

Artemisinin và dẫn chất cũng có tác dụng với *P. vivax* và *P. malariae*, nhưng không nên dùng nếu không cần thiết, để tránh tạo chủng đề kháng. Tuy vậy, các báo cáo gần đây của Tổ chức Y tế Thế giới đã có trường hợp kháng artemisinin ở Thái Lan.

Tác dụng phụ và độc tính

Chưa thấy tác dụng phụ, độc tính và tai biến. Cho đến nay là thuốc an toàn nhất trong điều trị sốt rét, có thể dùng cho phụ nữ có thai, trẻ em, người có bệnh mạn tính ở tim, gan, thận.

Tác dụng không mong muốn như nhức đầu, chóng mặt thường nhẹ và thoáng qua.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tương tác thuốc

– Tác dụng cộng lực: mefloquin, tetracyclin, primaquin (chỉ tăng tác dụng với chủng kháng thuốc).

– Giảm tác dụng: pyrimetamin, cloroquin, sulfamid, sulfon, các chất chống oxy hoá như vitamin E, vitamin C, glutathion...

Dạng bào chế

– Artemisinin: viên nén, viên nang 250 mg, thuốc đạn 250 mg và 500 mg.

– Artesunat: viên nén 50 mg, thuốc tiêm lọ 60 mg.

– Artemether: viên nén 50 mg, ống tiêm 100 mg/ml hoặc 80 mg/ml dung dịch trong dầu.

DẪN CHẤT QUINOLIN

Sự liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

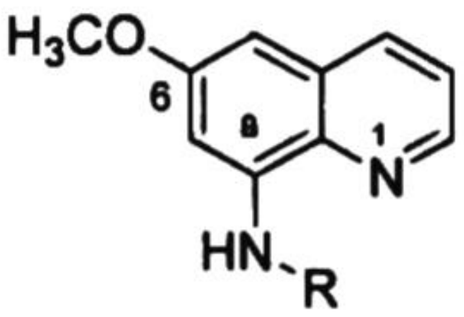
Nhóm 6–methoxy và 7–cloro làm tăng tác dụng chống ký sinh trùng sốt rét.

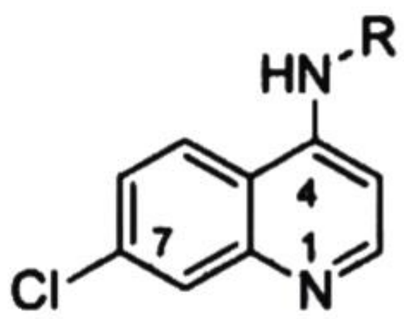
Nhóm carbinol thay bằng amino, mạch ngang mang nitơ làm tăng tác dụng.

Dẫn chất 8–aminoquinolin: diệt giao bào của các chủng Plasmodium, dùng phòng bệnh ; diệt thể tiềm ẩn của *P. vivax, P. malariae*, dùng điều trị tiệt căn, chống tái phát. (primaquin).

Dẫn chất 4–aminoquinolin: diệt thể phân liệt trong máu, do đó dùng điều trị sốt rét cắt cơn sốt (cloroquin).

Dẫn chất 4–carbinol quinolin có gắn thêm F: tăng cường tác dụng, diệt thể phân liệt trong máu tốt (mefloquin).



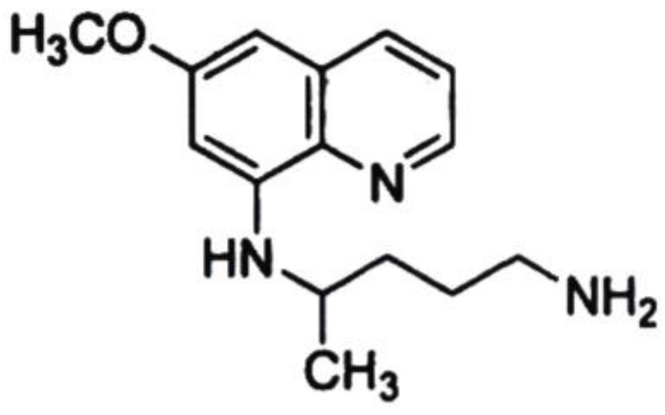


$R = (CH_2)_n - N <$

n = 3–5 (tối ưu)

– N< (bậc 3, 2, nhất, dị vòng)

PRIMAQUIN



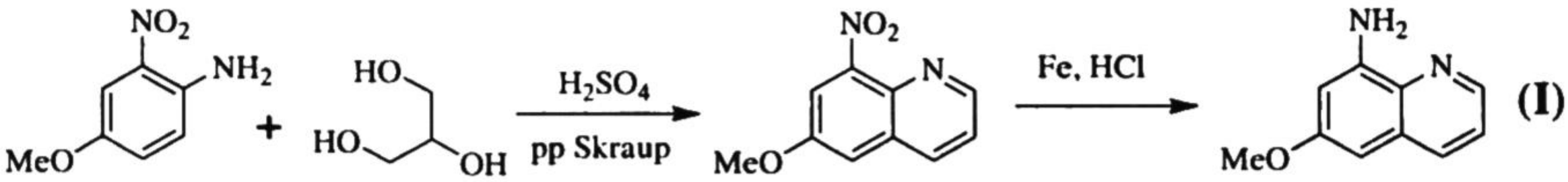
Primaquin base: $C_{15}H_{21}N_3O$ P.t.l: 259,3

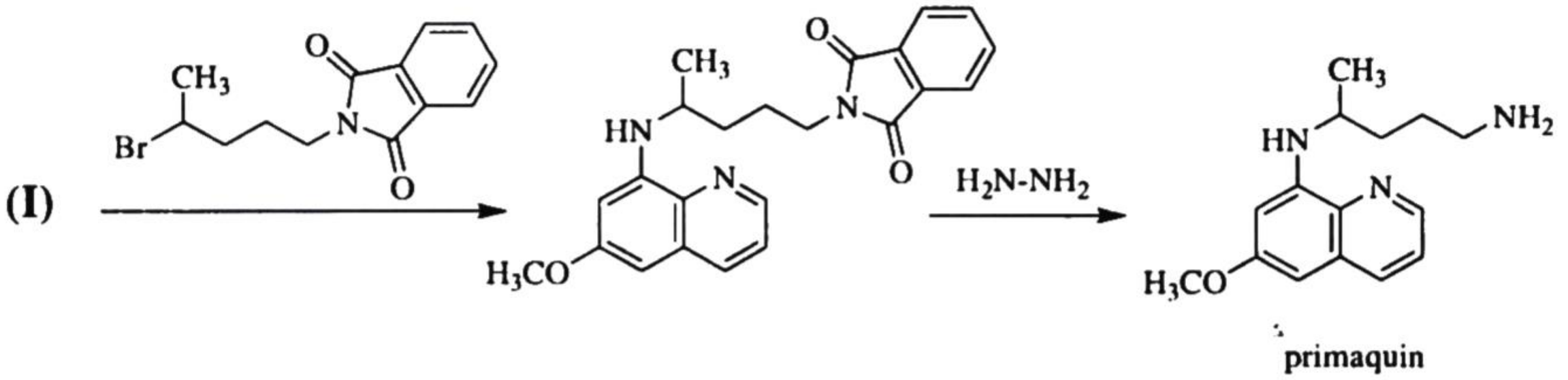
Muối diphosphat: $C_{15}H_{21}N_3O.\ 2H_3PO_4$ P.t.l: 455,3

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: 8–(4–amino–1–methylbuthylamino)–6–methoxyquinolin diphosphat

Điều chế





primaquin

Tính chất

Tính chất vật lý

Primaquin base là chất lỏng nhớt, sôi ở 175 – 179°C, tan trong ether.

Primaquin diphosphat là bột kết tinh vàng cam, không mùi, vị đắng, chảy ở khoảng 200°C và bị phân hủy. Dễ tan trong nước, không tan trong ethanol 96%, cloroform và ether. Dễ bị phân hủy ngoài ánh sáng.

Tính chất hoá học

Primaquin phosphat hấp thu UV mạnh, với các cực đại hấp thu ở 225, 265 và 282 nm Primaquin base có tính kiềm, 2 trong 3 N có tính kiềm mạnh (N của nhóm amin I và N trong nhân quinolin), có thể phản ứng với acid tạo muối.

Phản ứng với dung dịch kiềm mạnh và đun nóng, primaquin bị phân hủy giải phóng 6–methoxy–8–aminoquinolin. Chất này cho phản ứng của một amin thơm bậc nhất.

Kiểm nghiệm

Định tính

Đo phổ hấp thu tử ngoại.

Đo phổ hấp thu hồng ngoại so với phổ của chất chuẩn.

Sắc ký lớp mỏng trên silicagel GF_{254}, quan sát dưới ánh sáng UV 254 nm.

Phosphat cho phản ứng tạo tủa vàng với amoni molypdat.

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, mất khối lượng do sấy khô.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Định lượng

Bằng phương pháp môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 M, xác định điểm tương đương bằng phép đo điện thế.

Công dụng, cách dùng

Diệt thể giao tử (gamet) của các loài Plasmodium, đặc biệt là *P. falciparum* trong máu người bệnh và làm ung giao tử ở muỗi Anopheles. Do đó dùng để phòng sốt rét chống lây lan. Diệt thể phân liệt trong máu yếu, nên không dùng điều trị sốt rét do *P. falciparum*.

Tác dụng trên thể ngủ và thể phân liệt của *P. vivax, P. ovale* và *P. malariae* ở giai đoạn ngoài hồng cầu, nên dùng điều trị tiệt căn, chống tái phát tốt.

Tác dụng phụ

Nôn mửa, đau vùng thượng vị, nhức đầu. Gây methemoglobin huyết ở người thiếu men G_6PD, giảm bạch cầu.

Chống chỉ định

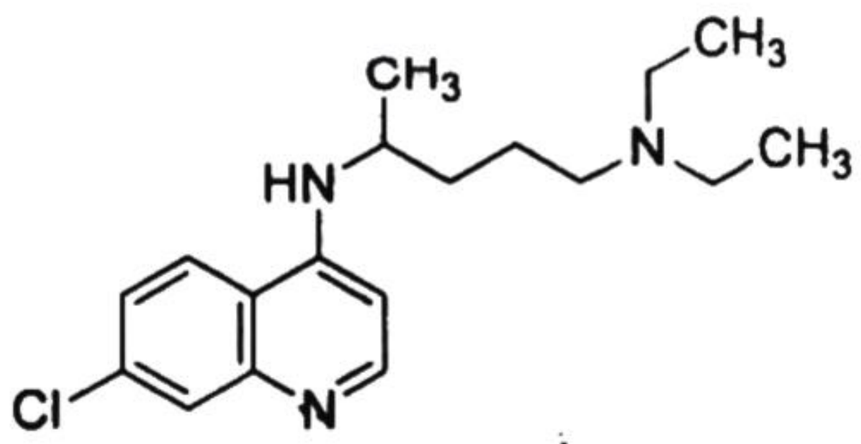
Phụ nữ có thai, đặc biệt 3 tháng đầu thai kỳ. Người thiếu men G_6PD.

Tránh dùng đồng thời hay ngay sau khi dùng mepacrin (tăng độc tính của primaquin).

Dạng bào chế

Viên 26,3 mg và 13,15 mg dạng muối diphosphat.

CLOROQUIN



$C_{18}H_{26}N_3Cl$ · P.t.l: 319,9

Cloroquin phosphat ; $C_{18}H_{26}N_3Cl.\ 2H_3PO_4$ P.t.l: 515,9

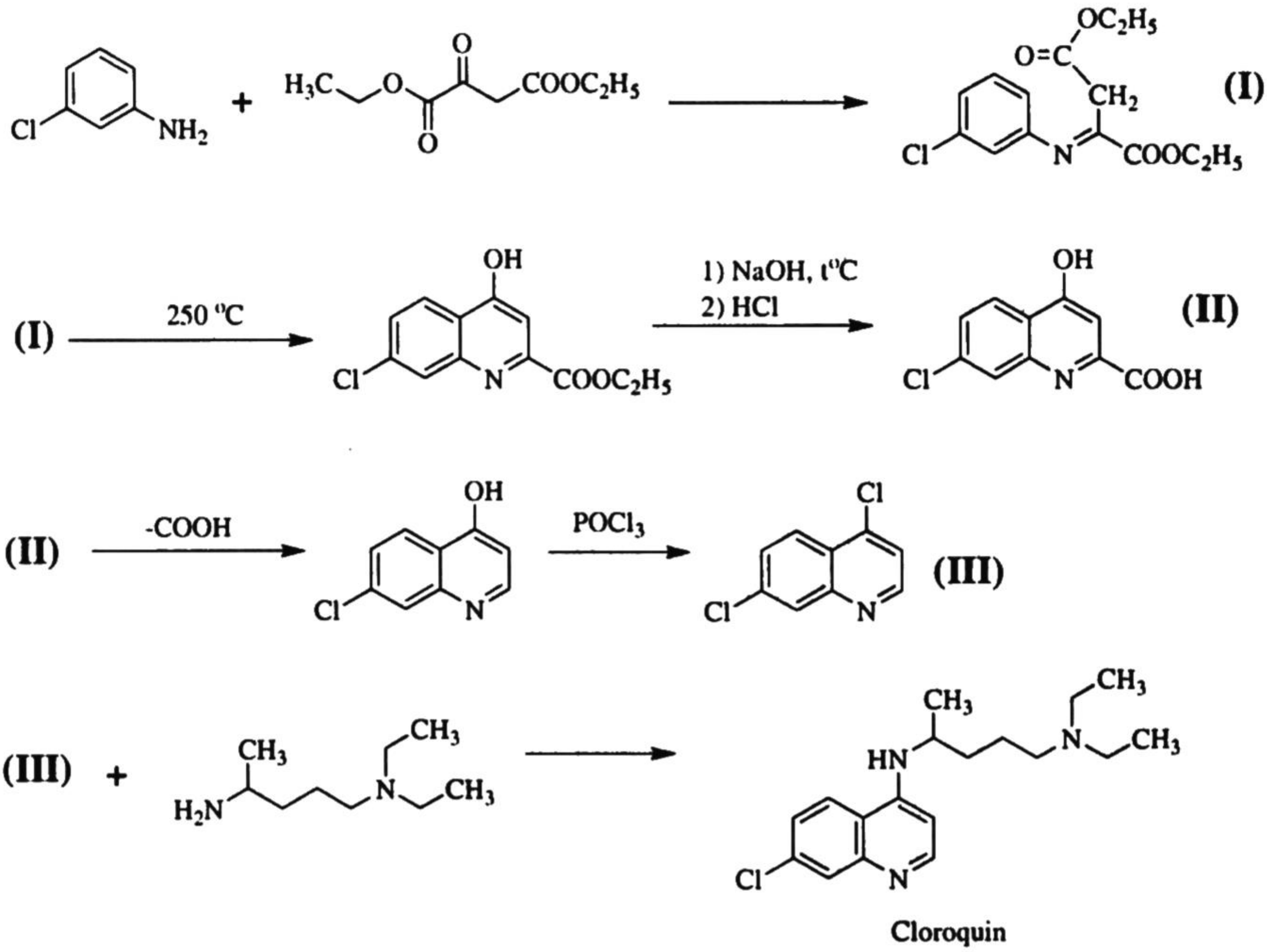
Cloroquin sulfat : $C_{18}H_{26}N_3Cl.\ H_2SO_4$ P.t.l: 436,0

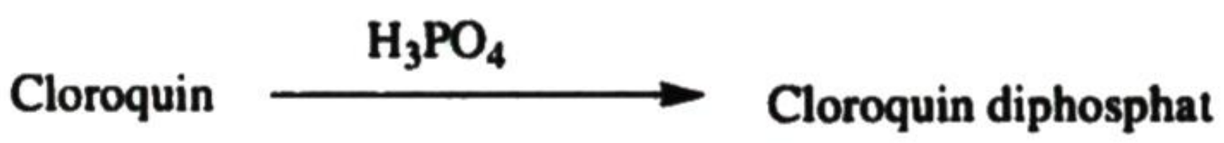
Cloroquin dihydroclorid: $C_{18}H_{26}N_3Cl.2HCl$ P.t.l: 392,8

Tên khoa học: (*RS*)–4–(7–cloro–4–quinolylamino) pentyldiethylamin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều chế





Tính chất

Tính chất vật lý

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng. Ra ánh sáng thì biến màu. Độ chảy: có hai dạng; dạng thường: 193 – 195°C (phân hủy), dạng khác: 215 – 218°C (phân hủy)

Dễ tan trong nước, pH của dung dịch 1% khoảng 4,5. Ít tan hơn ở pH kiềm và trung tính. Dung dịch có pH 4,0 – 6,5 bền vững với nhiệt. Thực tế không tan trong cồn, benzen, cloroform và ether.

Cloroquin dihydroclorid: tính chất như cloroquin diphosphat, rất dễ tan trong nước

Tính chất hoá học

Cloroquin và các muối có tính kiềm, được áp dụng trong định tính và định lượng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cho phản ứng với acid picric tạo tủa kết tinh vàng, có độ chảy 206 – 209°C. Cho phản ứng của phosphat.

Cloroquin phosphat hấp thu UV mạnh ở bước sóng 210–370 nm, có các đỉnh hấp thu cực đại là 220, 235, 256, 329 và 342 nm. Độ hấp thu A(1%, 1 cm) tương ứng lần lượt là 600–660, 350–390, 300–330, 325–355, 360–390.

Chỉ định điều trị

Diệt thể phân liệt trong máu của cả 4 loài Plasmodium. Đã xuất hiện nhiều chủng *P. falciparum* kháng cloroquin và nhóm 4–aminoquinolin. Ở Việt Nam tỷ lệ kháng thuốc là từ 60 – 85%, tùy vùng. Do đó hiện chỉ dùng điều trị sốt rét ở vùng ký sinh trùng chưa kháng.

Còn trị áp xe gan do amib (phối hợp với emetin).

Tác dụng phụ

Nhức đầu, nổi mẩn, tan huyết (hiếm gặp).

Liều có thể gây ngộ độc là 2 g cloroquin base.

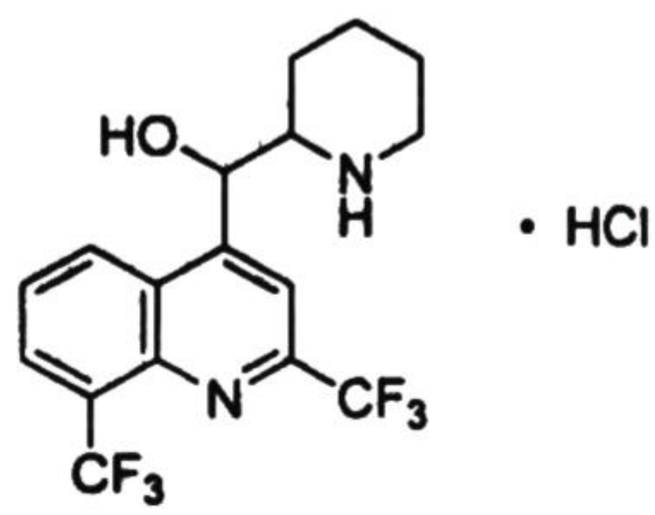
Dạng bào chế

Viên nén 100 mg, 150 mg, 250 mg cloroquin base.

Viên nén cloroquin sulfat, cloroquin phosphat.

Thuốc tiêm cloroquin hydroclorid chứa 47,5 mg – 52,5 mg/1ml.

MEFLOQUIN HYDROCLORID

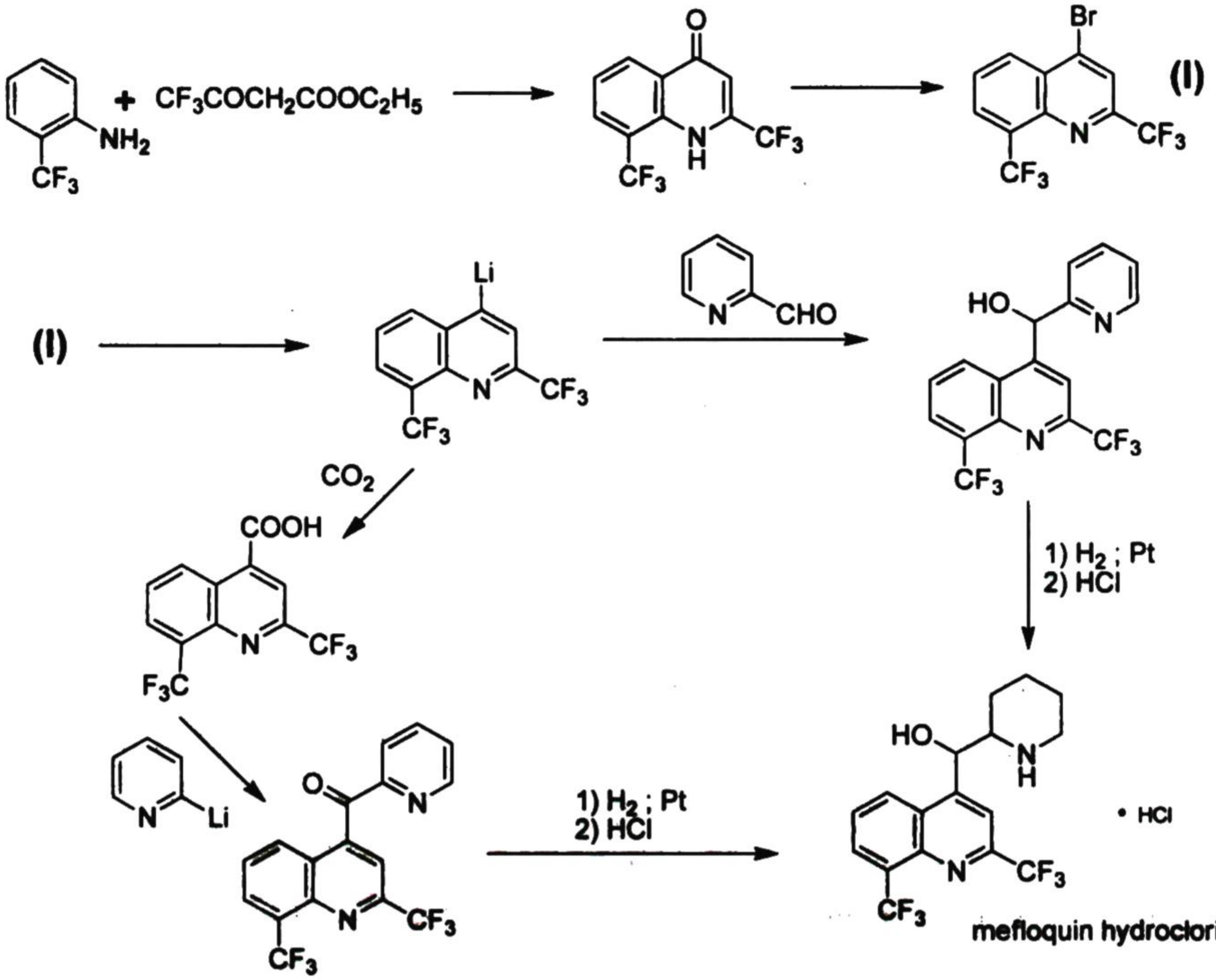


$C_{17}H_{17}ClF_6N_2O.\ HCl$ Pt.l: 414,8

Tên khoa học: DL–Erythro–2–piperidyl–2,8–bis (trifluoromethyl)–4–quinolin–methanol monohydroclorid

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng, nhiệt độ nóng chảy 259 – 260°C (phân hủy).

Ít tan trong nước, dễ tan trong methanol, ethanol, ethyl acetat.

Mefloquin có tính kiềm do 2 nitơ trong phân tử, có thể tạo muối với acid. Nhóm OH alcol cho phản ứng ether hoá và ester hoá.

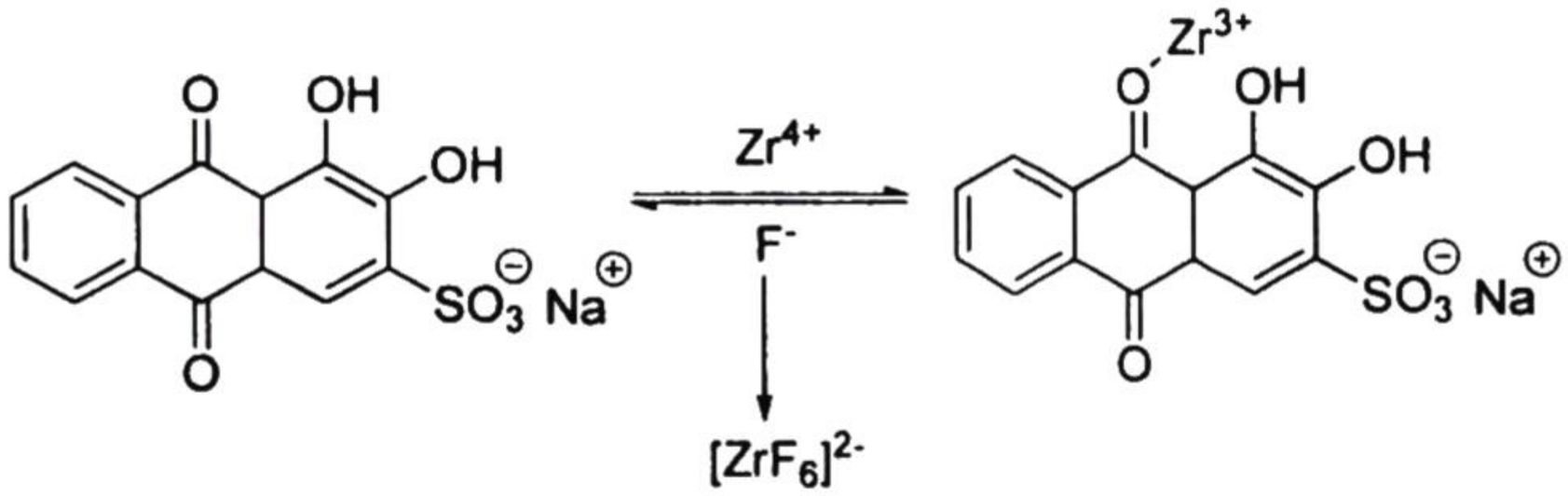
Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ tử ngoại có các đỉnh hấp thu cực đại ở 222, 281, 302 và 316 nm ứng với các độ hấp thu riêng là 1100, 146, 98 và 56.

Fluor gắn vào nhân thơm, sau khi vô cơ hoá, tạo tủa không tan trong acid acetic loãng, với muối calci hoặc tạo phản ứng màu với zirconyl nitrat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Tạp chất liên quan bằng sắc ký lớp mỏng.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan với acid percloric 0,1 M, phát hiện điểm kết thúc bằng phép đo điện thế.

Chỉ định điều trị

Diệt thể phân liệt trong máu của cả 4 loài Plasmodium, đặc biệt đối với *P.falciparum* đã kháng cloroquin và kháng nhiều thuốc SR khác. Dùng điều trị sốt rét với liều duy nhất. Nên dùng phối hợp với thuốc khác để tránh bị kháng.

Hiện nay đã xuất hiện một số chủng *P. falciparum* kháng mefloquin và có sự kháng chéo với halofantrin và cloroquin.

Tác dụng phụ và tai biến

Liều thấp: buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, ban ngứa.

Liều cao: lo sợ, rối loạn tâm thần, loạn thị giác, thính giác, lú lẫn.

Dạng bào chế

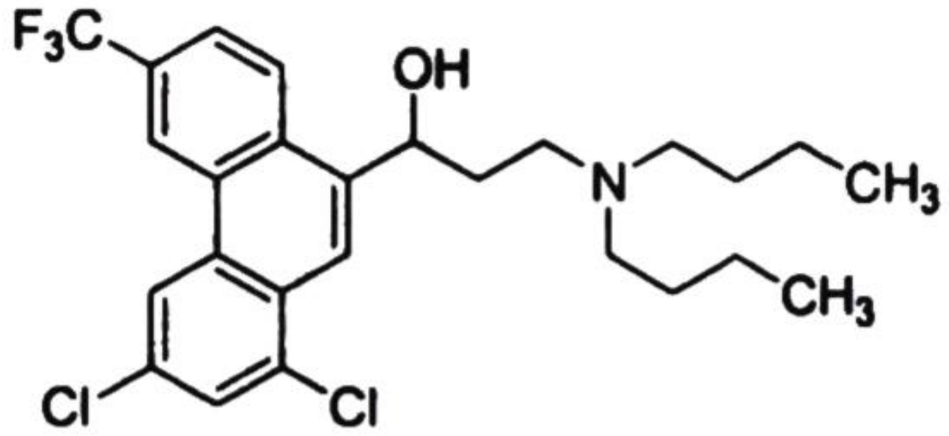
Viên 50 mg và 250 mg.

Dạng phối hợp: **Fansimef (mefloquin và Fansidar).**

Bảo quản

Nhiệt độ phòng (20 – 30°C), tránh ẩm, tránh ánh sáng.

HALOFANTRIN



Halofantrin base: $C_{26}H_{30}Cl_2F_3NO$ P.t.l: 500,4

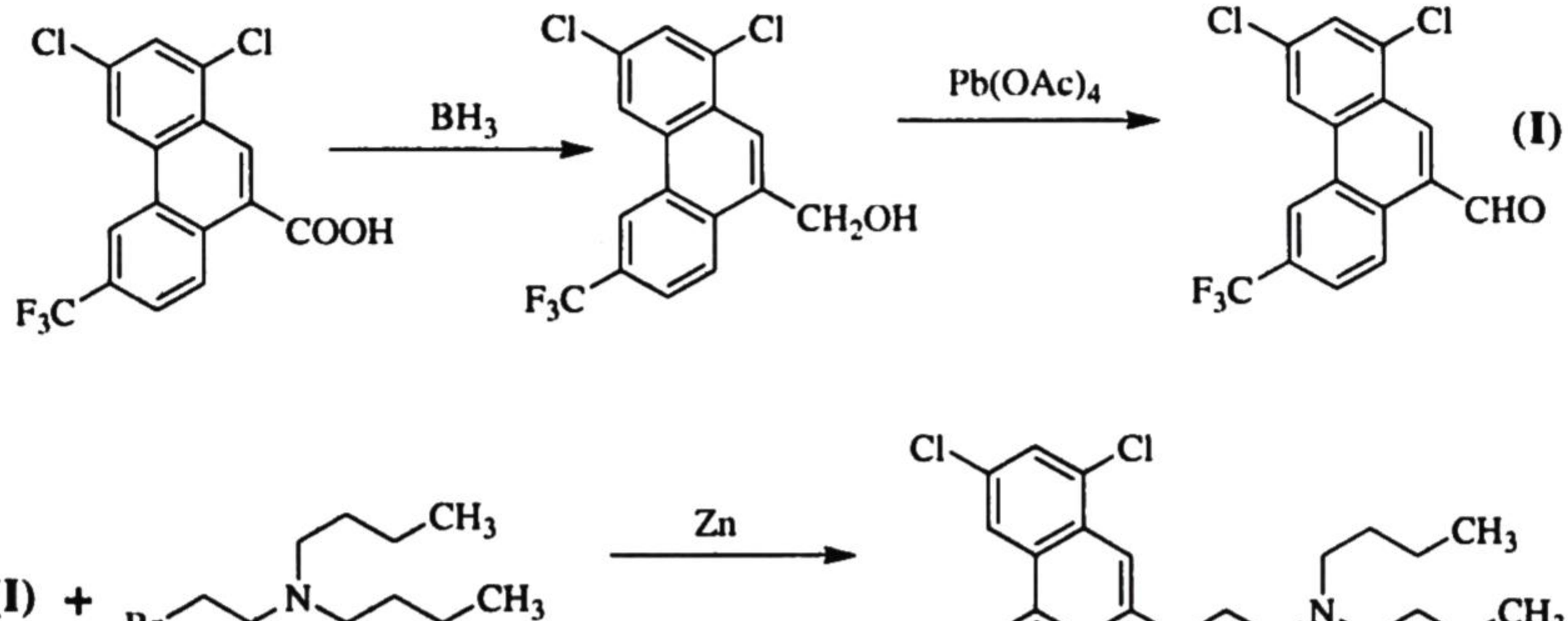
Halofantrin hydroclorid: $C_{26}H_{30}Cl_2F_3NO.HCl$; P.t.l: 536,9

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học

(RS)–1–(1,3–dicloro–6–trifluoromethylphenantren–9–yl)–3–(dibutylamino) propan–1–ol

Điều chế



Halofantrin hydochlorid

Tính chất

Halofantrin base là bột trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, ít tan trong alcol, tan trong aceton, cloroform. Nóng chảy ở 93 – 96°C.

Halofantrin hydroclorid là dạng kết tinh đa hình, thực tế không tan trong nước, tan trong alcol, cloroform. Nóng chảy ở 203 – 204°C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại so sánh với phổ chất chuẩn.

Định tính ion Cl^-.

Thử tinh khiết

Năng suất quay cực từ –0,1° đến + 0,1°.

Đo độ hấp thu dung dịch 0,2 g/10 ml methanol ở 450 nm, độ hấp thu tối đa là 0,850.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thử nghiệm các tạp chất liên quan, tro sulfat, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Chỉ định điều trị

Diệt thể phân liệt trong máu của ký sinh trùng sốt rét, đặc biệt đối với *P. falciparum*.

Liều 250 mg/6 giờ x 3 ngày.

Tác dụng phụ

Đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, đau đầu.

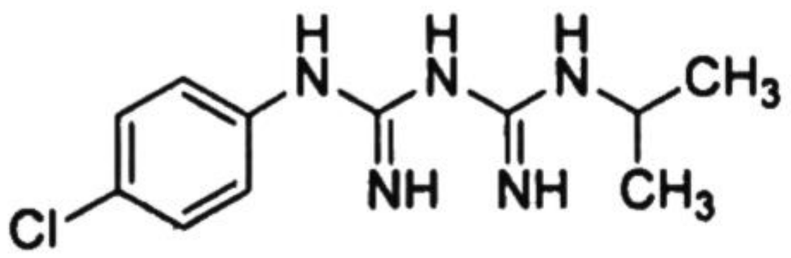
Chống chỉ định

Phụ nữ có thai và nuôi con bú. Không nên dùng phòng bệnh.

Dạng bào chế

Viên 200 mg, hỗn dịch 5% chai 45 ml.

PROGUANIL

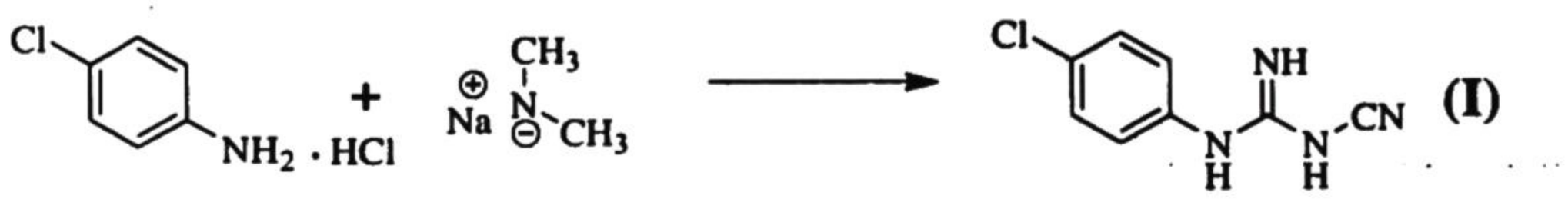


Proguanil base: $C_{11}H_{16}ClN_5$ P.t.l: 290,2

Proguanil hydroclorid: $C_{11}H_{17}Cl_2N_5$ P.t.l: 253,7

Tên khoa học: 1–(4–clorophenyl)–5–(1–methylethyl)biguanid hydroclorid.

Điều chế



Proguanil

Tính chất

Proguanil hydroclorid là bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng, ít tan trong nước,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tan trong alcol, rất ít tan trong cloroform, ether, benzen. Dung dịch bão hoà trong nước có pH 5,8 – 6,3. Dạng base kết tinh trong toluen, nóng chảy ở 129 –131°C. Dạng muối hydroclorid kết tinh từ nước hoặc ethanol, nóng chảy ở 243 –244°C. Hấp thu tử ngoại với max = 258 nm.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với phổ chất chuẩn.

Trung hoà, tách chiết dạng base, đo điểm chảy (130–133°C).

Dung dịch nước (0,4 g/50 ml), thêm 1 giọt dung dịch $CuSO_4$ và 2 giọt ammoniac loãng. Thêm 5 ml toluen, khuấy. Để yên lớp toluen sẽ có màu đỏ tím.

Thử tinh khiết

Acid–base, cloroanilin, tạp chất liên quan, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 N, xác định điểm tương đương bằng đo thế.

Chỉ định

Không dùng điều trị sốt rét. Proguanil thường được dùng khi không thể dùng được các thuốc chống sốt rét khác. Hiện nay dùng chủ yếu làm thuốc phòng sốt rét cho phụ nữ có thai, trẻ em và người chưa miễn dịch (du khách) tới vùng *P. falciparum* đã kháng cloroquin.

Tác dụng phụ

Thuốc không độc, không có tác dụng phụ, dung nạp tốt khi dùng liều quy định.

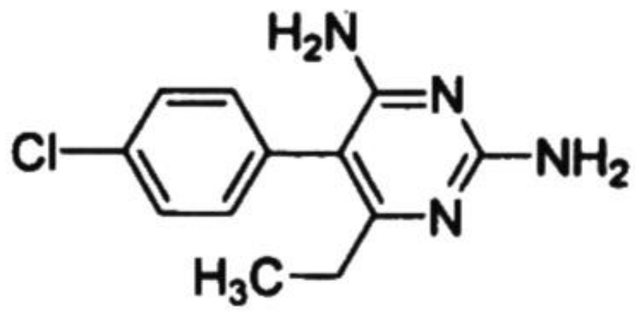
Liều lượng, cách dùng

Phòng bệnh, người lớn: 200 mg/ngày, trẻ em: 3 mg/kg/ngày.

Dạng bào chế

Viên nén hoặc viên bao 100 mg và 50 mg.

PYRIMETAMIN

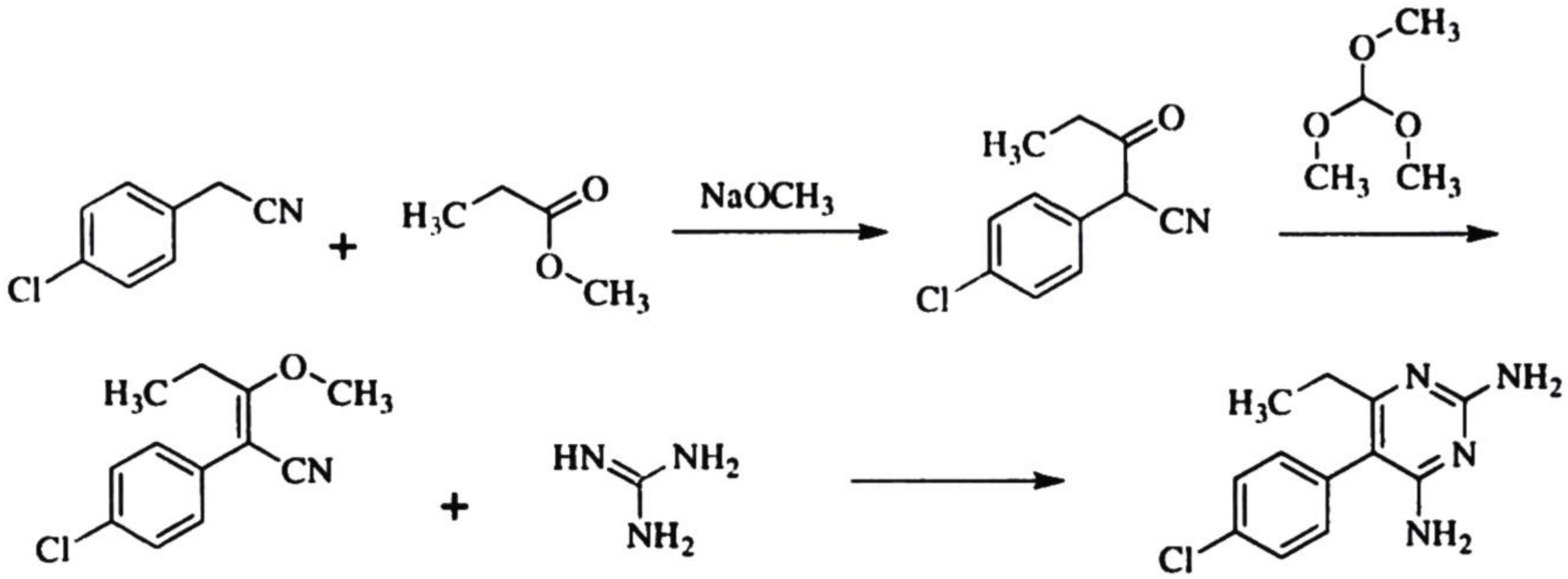


$C_{12}H_{13}ClN_4$ P.t.l: 248,7

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: 2,4–Diamino–5–(4–clorophenyl)–6–ethylpyrimidin

Điều chế



Pyrimethamin

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu, không mùi vị, thực tế không tan trong nước, ít tan trong cồn, rất ít tan trong ether. Nóng chảy 239 – 243^{0}C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Đo điểm chảy 239 – 243^{0}C.

Đo phổ hấp thu hồng ngoại so với phổ chuẩn.

Đo quang phổ UV dung dịch cồn acid HCl từ 250 – 300 nm cho hấp thu cực đại ở 272 nm và cực tiểu ở 261 nm.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc dung dịch, acid–base, tạp chất liên quan, ion SO_4^{2-}, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 M, xác định điểm kết thúc bằng đo điện thế.

Cơ chế tác dụng

Ức chế men dihydrofolat reductase, do đó phong bế sự tổng hợp acid folic cần cho cấu tạo nhân của ký sinh trùng. Hiệu lực tăng cường khi phối hợp với sulfamid, sulfon và quinin.

Chỉ định

Phòng sốt rét, điều trị cơn sốt cấp tính. Trị bệnh do Toxoplasma. Dùng phối hợp với sulfamid tác dụng chậm, sulfon, quinin hoặc nhóm 4–aminoquinolin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

Phụ nữ có thai (dạng phối hợp với sulfamid). Không dùng ở vùng ký sinh trùng sốt rét đã kháng & kháng chéo với proguanil.

Tác dụng phụ

Liều cao gây thiếu máu đại hồng cầu, giảm bạch cầu, tiểu cầu. Dùng dài ngày gây thiếu máu, cần dùng thêm acid folic.

Dạng bào chế

Viên 25 mg và 50 mg. Dạng phối hợp Fansidar (sulfadoxin+pyrimethamin 500 mg+25 mg) fansimef: mefloquin + sulfadoxin + pyrimethamin.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trong các thuốc trị sốt rét sau, thuốc nào có nguồn gốc sulfamid

A. Mefloquin B. Artemisinin C. Cloroquin

D. Quinin E. Fansidar

2. Mefloquin là thuốc trị sốt rét có cấu trúc

A. Dẫn chất 4–aminoquinolin

B. Dẫn chất 8–aminoquinolin

C. Dẫn chất 4–quinolin methanol

D. Dẫn chất 8–quinolin methanol

E. Dẫn chất sulfamid

3. Artemisinin có thể định lượng bằng quang phổ UV qua sự biến đổi nào

A. Chuyển thành DC Q_{260} trong môi trường acid

B. Chuyển thành DC Q_{292} trong môi trường kiềm

C. Chuyển thành dẫn chất Q_{260} / kiềm sau đó là Q_{292}/ acid

D. Chuyển thành dẫn chất Q_{260} / acid sau đó là Q_{292}/ kiềm

E. Chuyển thành dẫn chất Q_{292} / kiềm sau đó là Q_{260}/ acid

4. Về mặt cấu trúc, artemisinin là một.....

5. Artemisinin dùng trị sốt rét tốt, nhưng có một nhược điểm cơ bản là :

A. Không tác dụng với thể ngoài hồng cầu.

B. Không có tác dụng diệt giao bào.

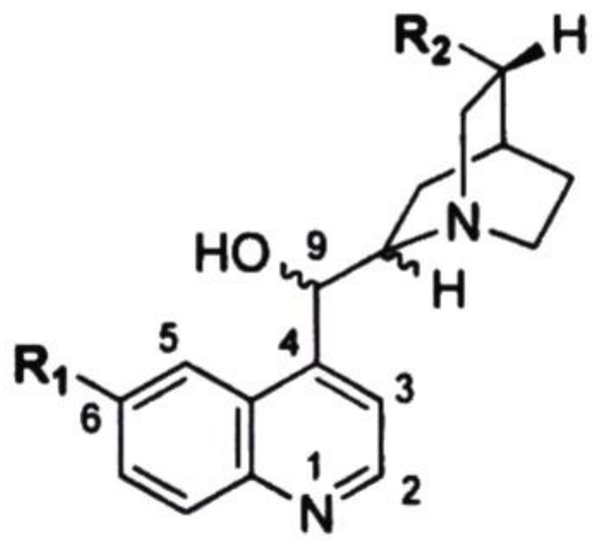
C. Thời gian sạch ký sinh trùng trong máu chậm.

D. Gây tái phát nhanh.

E. Không tan trong nước và trong dầu, nên không có dạng thuốc tiêm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

6. Cho cấu trúc sau



Hãy điền các nhóm thế để có cấu trúc của hoàn chỉnh của quinin

7. Phản ứng thaleoquinin là phản ứng loại ....., xảy ra trên nhóm thế .... của quinin và tạo thành dẫn chất .....

8. Trong các thuốc trị sốt rét sau, thuốc nào tan trong nước dùng để tiêm

A. Cloroquin B. Artesunat

C. Mefloquin D. Halofantrin E. Artemisinin

9. Kể tên sulfamid thường hay phối hợp với pyrimethamin, cơ chế của sự phối hợp này là: .....

10. Thuốc nào sau đây có thể dùng dự phòng sốt rét cho cộng đồng

A. Cloroquin B. Quinin

C. Mefloquin D. Primaquin E. Halofantrin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 18

THUỐC TRỊ GIUN SÁN

MỤC TIÊU

1. Phân loại được các loại thuốc tác động lên các loại giun sán.

2. Trình bày được tính chất lý hoá, công dụng của các loại thuốc trị giun sán.

3. Hướng dẫn sử dụng điều trị trên một số bệnh giun sán thông thường.

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh do giun sán gây ra thường gặp ở các nước kém phát triển và thường lây nhiễm qua nguồn nước bẩn, thức ăn không nấu chín, tình trạng vệ sinh hay do tiếp xúc.

Ngoài tác động gây ra sự suy dinh dưỡng ở trẻ con, giun sán còn là nguyên nhân gây nên một số bệnh khác như dị ứng, tắc ống mật, bệnh phù chân voi, ho khan...

Có thể chia ra làm ba nhóm giun sán sống ký sinh trong cơ thể người.

- **Giun tròn (nematodes).**

– **Giun kim:** ***Enterobius vermicularis.***

– **Giun đũa:** ***Ascaris lumbricoides.***

– **Giun tóc:** ***Trichiuris trichiura.***

– **Giun móc:** ***Ankylostoma duodenale.***

- **Nhóm sán lá, sán máng (trematodes)**

– ***Schistosoma hematobium, S. masoni, S. japonicum.***

– ***Clonorchis sinensis.***

– ***Paragomiunus westermani.***

– ***Fasciola hepatica, F. buski.***

- **Nhóm sán dây (cestodes)**

– ***Taenia saginana, T. solium.***

– ***Diphyllobotrrium latum.***

– ***Hymenonepid nana.***

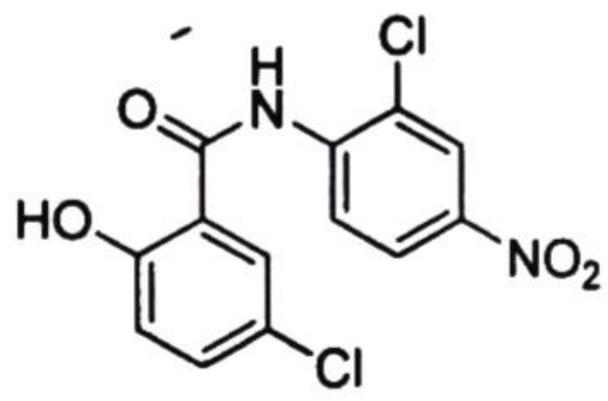
– ***Dipylidum caninum.***

Các loại giun sán đa phần ký sinh trong ruột người, cũng có trường hợp ký sinh ở mô khác như gan, phổi, cơ, mô liên kết, mắt, não và hạch bạch huyết.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

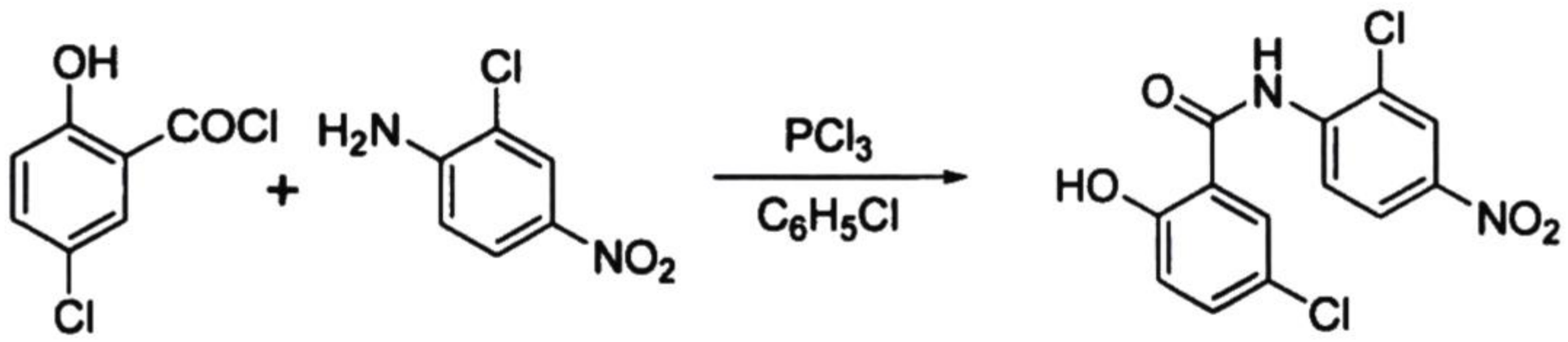
NICLOSAMID



$C_{11}H_8C_{12}N_2O_4$ P.t.l: 327,1

Tên khoa học: 2',5–dicloro–4'–nitro salicylanilid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh màu kem, không mùi. Không tan trong nước, tan trong 150 phần alcol, hơi tan trong cloroform, ether, aceton.

Kiểm định

Định tính

– Hòa tan trong DMF, thêm KOH/ethanol → đỏ sậm.

– Acetyl hoá với anhydrid acetic tạo tinh thể, kết tinh trong ethanol có nhiệt độ nóng chảy 178°C.

– Dung dịch trong ethanol hấp thu UV ở $\lambda = 335$ nm.

– Quang phổ hấp thu hồng ngoại.

Định lượng

Môi trường khan với dung môi dimethylformamid và tetrabutylamonium hydroxyd 0,1 N.

Cơ chế tác động

Ở liều điều trị niclosamid ức chế sự phosphoryl hoá, oxy hoá yếm khí của ADP do vậy làm giảm sự tổng hợp ATP. Phong bế chu trình Krebs nên làm tích lũy acid lactic gây rối loạn chuyển hoá của ký sinh trùng, sán trở nên nhạy cảm với enzym protease của vật chủ nên ký sinh trùng bị tiêu hủy.

Chỉ định điều trị

Cũng như praziquantel, niclosamid được ưu tiên chọn lựa trong các trường hợp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

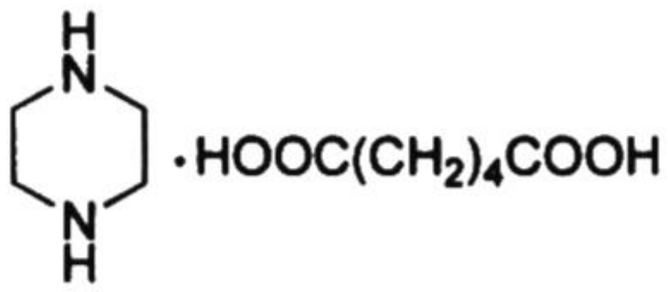
nhiễm sán dây lợn và sán dây bò, thuốc cũng tác động lên sán lùn (*Hymenolepis nana*) với liều 2 g ở người lớn chia làm 2 lần cách nhau 1 giờ (nên nhai hay uống với thật ít nước), ở trẻ em 2–7 tuổi liều 1g và trẻ em dưới 2 tuổi liều 0,5g.

Niclosamid dùng trị *Fasciolopsis buski* và *Heterophyes* với liều 2g/ngày x 2 ngày liên tiếp.

Tác dụng phụ

Đau bụng, nhức đầu, buồn nôn, nôn, chóng mặt.

PIPERAZIN ADIPAT



$C_4H_{10}N_2.C_6H_{10}O_4$ P.t.l: 232,3

Tên khoa học: piperazin hexanedioat.

Tính chất

Bột kết tinh hay tinh thể không màu, không mùi.

Tan trong nước, thực tế không tan trong alcol, ether, cloroform.

Độ chảy: 250°C (bị phân hủy).

Kiểm định

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại.

Sắc ký lớp mỏng, phun ninhydrin.

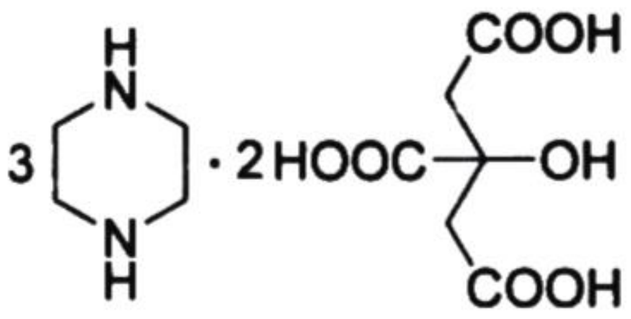
Thử tinh khiết.

Độ trong và màu sắc của dung dịch, tạp chất liên quan, kim loại nặng, nước, tro sulfat.

Định lượng

Môi trường khan trong môi trường acid acetic băng với $HClO_4$ 0,1 N.

PIPERAZIN CITRAT



$(C_4H_{10}N_2)_3.2C_6H_8O_7$ P.t.l: 642,7

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: Tripiperazin bis(2–hydroxy–propan–1,2,3–tricarboxylat).

Tính chất

Bột trắng xốp, không mùi.

Tan trong 1,5 phần nước, không tan trong ethanol, ether.

Nhiệt độ nóng chảy: 158°C.

Kiểm định

Như piperazin adipat.

Tác dụng

Các muối piperazin làm tê liệt cơ của giun đũa do ngăn chặn kích thích của acetylcholin tại nơi tiếp hợp thần kinh cơ. Do vậy, giun trong cơ thể sẽ bị tê liệt và tống ra ngoài theo phân. Trên giun kim cơ chế hiện nay còn chưa rõ ràng.

Chỉ định điều trị

Trị nhiễm giun đũa và giun kim.

Tác dụng phụ

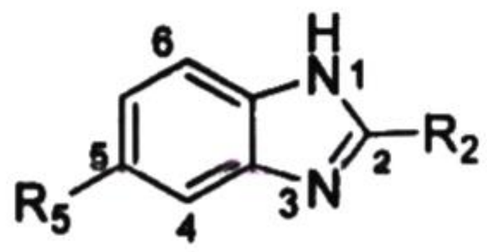
Nhức đầu, nôn, buồn nôn.

Dạng bào chế

Sirop và viên nén liều 7,5 mg/kg cho giun đũa và 6,5 mg/kg cho giun kim.

CÁC DẪN CHẤT CỦA BENZIMIDAZOL

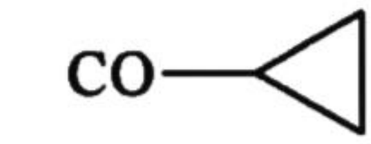
Cấu trúc chung



Bảng 18.1. Cấu trúc các thuốc trị giun sán nhóm benzimidazol

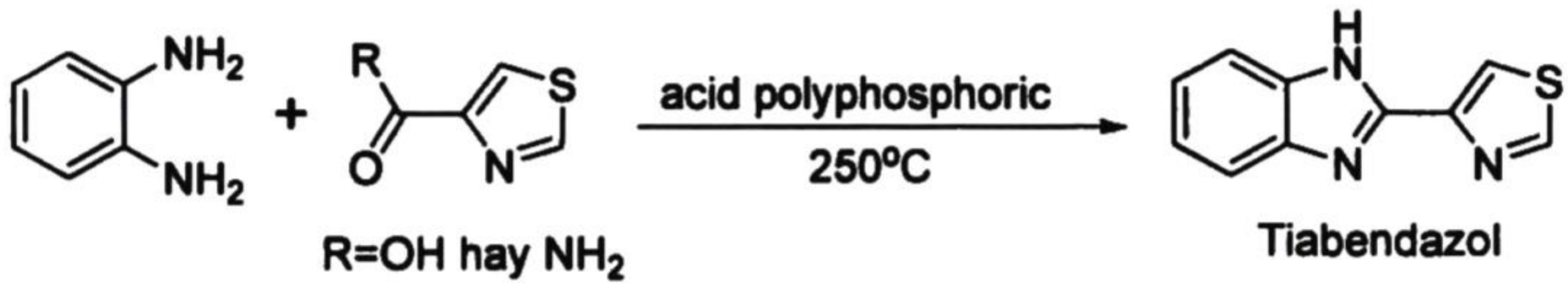
R_2	R_5	Danh pháp	Tên
Thiazol–4–yl	H	2–(thiazol–4–yl)–1H–benzimidazol	Tiabendazol
Thiazol–4–yl	NHCOOMe	[2–(thiazol–4–yl)–1H–benzimidazol–5–yl]methyl carbamat	Cambendazol
NHCOOMe	CO–Ph	(5–benzoyl–1H–benzimidazol–2–yl) methyl carbamat	Mebendazol
NHCOOMe	CO–(*p*F)Ph	[5–(4–fluorobenzoyl)–1H–benzimidazol–2–yl] methyl carbamat	Flubendazol
NHCOOMe	SPh	(5–phenylthio–1H–benzimidazol–2–yl) methyl carbamat	Fenbendazol
NHCOOMe	SO–Ph	(5–phenylsulfinyl–1H–benzimidazol–2–yl) methyl carbamat	Oxfendazol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

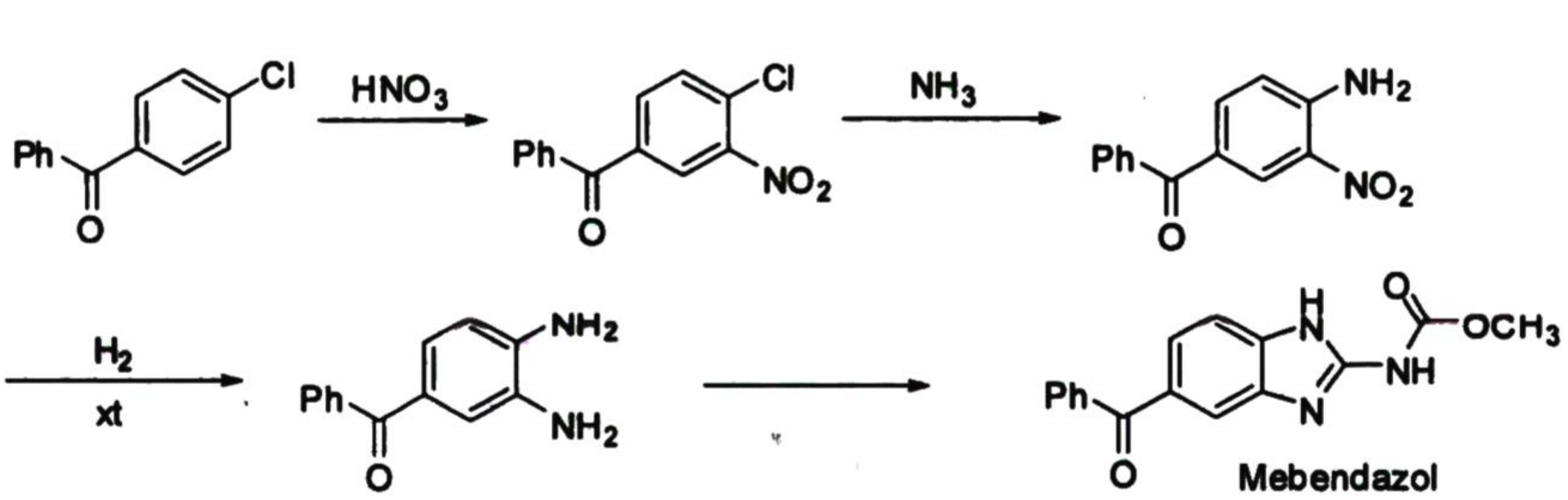
R_2	R_5	Danh pháp	Tên
NHCOOMe	Bu	(5–butyl–1H–benzimidazol–2–yl) methyl carbamat	Parbendazol
NHCOOMe	SPr	(5–propylthio–1H–benzimidazol–2–yl) methyl carbamat	Albendazol
NHCOOMe	Opr	(5–propoxy–1H–benzimidazol–2–yl) methyl carbamat	Oxibendazol
NHCOOMe	CO– 	(5–cyclopropylcarbonyl–1H–benzimidazol–2–yl) methyl carbamat	Ciclobendazol
SMe	2,3–diclorophenoxy và 6–Cl	6–cloro–5–(2,3–diclorophenoxy)–2–methylthiobenzimidazol	Triclabendazol

Điều chế một số chất thông dụng

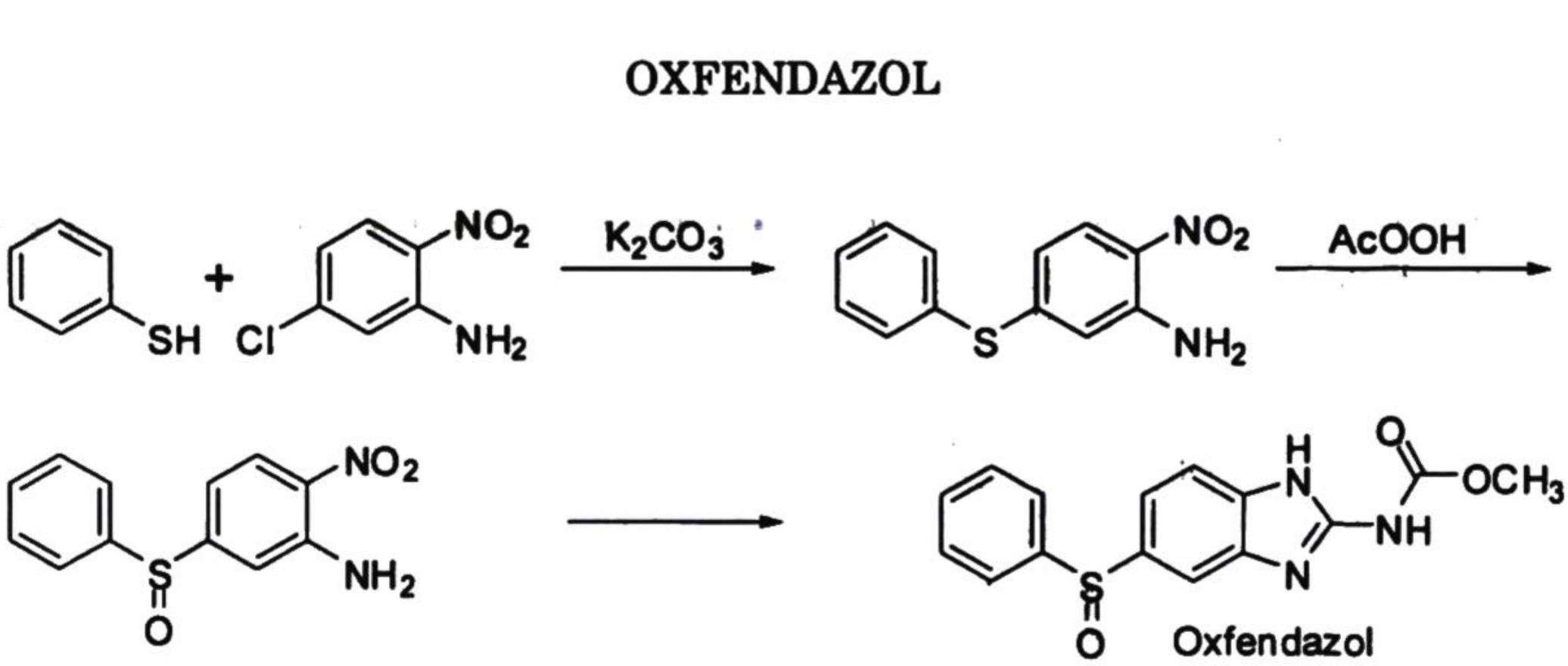
TIABENDAZOL



MEBENDAZOL

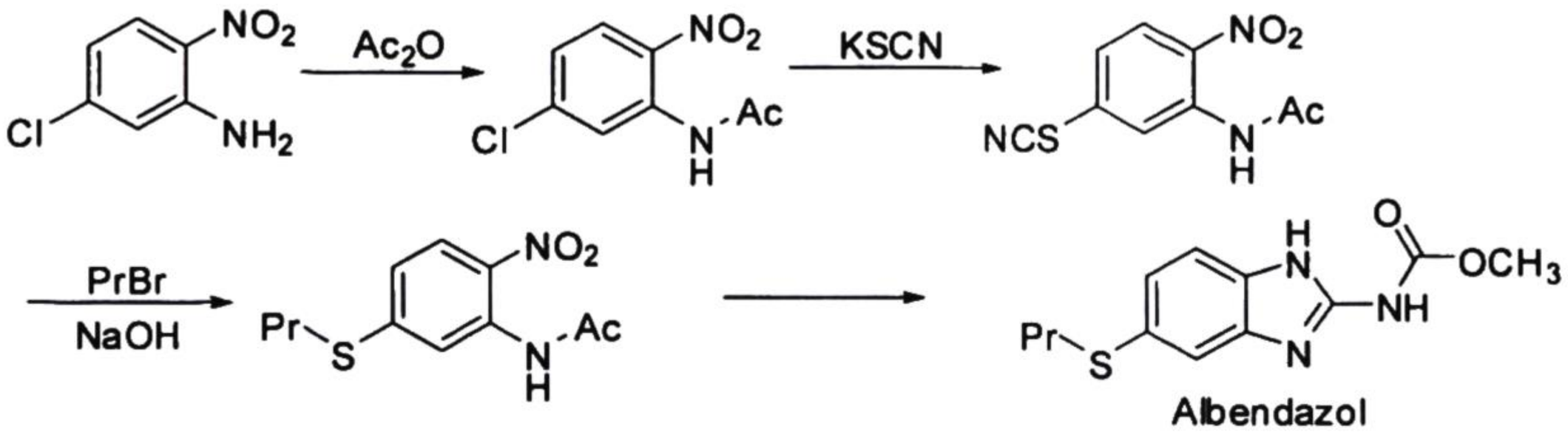


OXFENDAZOL



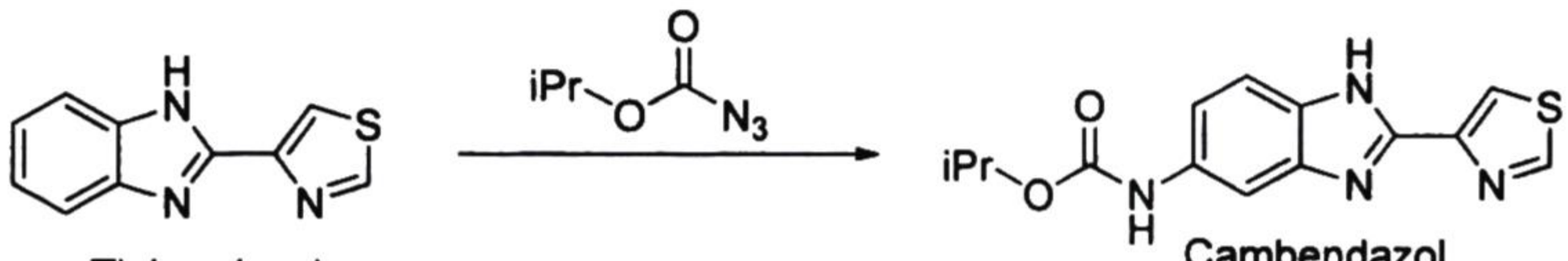
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ALBENDAZOL



Albendazol

CAMBENDAZOL



Tiabendazol

Cambendazol

Tính chất

Bảng 18.2. Tính chất vật lý một số thuốc trị giun sán nhóm benzimidazol

Thuốc	CTPT – TLPT	$T°_{nc}$, Dung môi	Độ tan
Tiabendazol	$C_{10}H_7N_3S$ – 201,3	304–305	Không tan/nước, tan ít/alcol, tan/DMF, DMSO
Albendazol	$C_{12}H_{15}N_3O_2S$ – 265,3	208–210	Không tan/nước, alcol Tan/HCOOH
Ciclobendazol	$C_{13}H_{13}N_3O_3$ – 259,3	250 (AcOH)	Không tan/nước
Fenbendazol	$C_{15}H_{13}N_3O_2S$ – 299,4	233 (phân hủy)	Không tan/nước, DMF, alcol, CH_2Cl_2
Flubendazol	$C_{16}H_{12}FN_3O_3$ – 313,3	260	Không tan/nước – Tan ít trong DM hữu cơ Tan/HCOOH
Mebendazol	$C_{16}H_{13}N_3O_3$ – 295,3	285–289 (MeOH)	Không tan/nước, tan ít/alcol, tan/DMF, DMSO
Oxfendazol	$C_{15}H_{13}N_3O_3S$ – 315,4	253 (MeOH)	Không tan/nước, alcol
Oxibendazol	$C_{12}H_{15}N_3O_3$ – 249,3	230–231	Không tan/nước
Parbendazol	$C_{13}H_{17}N_3O_2$ – 247,3	225–227 (EtOH)	Không tan/nước
Cambendazol	$C_{14}H_{14}N_4O_2S$ – 302,4	238–240	Không tan/nước, alcol, DMF, ít tan/aceton, benzen
Triclabendazol	$C_{14}H_9Cl_3N_2OS$ – 359,7	175–176	Không tan/nước

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm định

Định tính

Tất cả các dẫn chất này đều được định tính bằng IR và sắc ký lớp mỏng.

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, tro sulfat.

Định lượng

Bằng môi trường khan với acid percloric 0,1 N.

Cơ chế tác động

Nhóm benzimidazol tác động trên tubulin là một protein nhị hợp có vai trò thành lập các vi quản ống khi polymer hoá. Do vậy, thuốc ức chế thành lập vi quản ở ruột của giun tròn và ở vỏ của sán dây, ký sinh trùng bị rối loạn về mặt hình thái và giải phóng enzym thủy giải, điều này dẫn đến sự phá hủy tế bào của ký sinh trùng. Tác động lên tubulin cũng ảnh hưởng đến tế bào ký chủ nhưng kém hơn 400 lần.

Một cơ chế khác là thuốc làm phong bế quá trình tổng hợp glucose ở ruột của ký sinh trùng dẫn đến giảm tổng hợp ATP làm ký sinh trùng chết.

Tác dụng phụ

Tiabendazol là chất dung nạp kém nhất với nhiều tác dụng phụ như: sốt, lạnh, phù Quinke, phản ứng phản vệ, phát ban, hội chứng Stevens–Johnson, tiêu chảy, đau bụng, ói mửa, buồn nôn, loạn thị giác, chóng mặt, nhức đầu..., một vài trường hợp tăng men transaminase và bạch cầu đã được ghi nhận.

Mebendazol dung nạp tốt hơn, tác dụng phụ chỉ xảy ra khi sử dụng liều cao hay trong thời gian dài như rụng tóc, tăng bạch cầu, dị ứng.

Flubendazol và albendazol tác dụng phụ rất thấp, thỉnh thoảng gặp ở hệ tiêu hoá và gan khi dùng liều cao và lâu dài.

Có thể tăng nguy cơ lẫn lộn khi dùng chung với clopromazin. Có hiện tượng cạnh tranh với pyrantel và mebendazol, do vậy không điều trị xen kẽ với các thuốc này.

Ngoài ra các dẫn chất này còn tác động trực tiếp lên trứng của KST ngăn không cho chúng phát triển. Mebendazol là chất tốt nhất ức chế trứng của các loài giun móc (ankylostome) và giun tóc.

Tiabendazol ức chế enzym fumarat reductase ở ty thể giống như levamisol.

Sự kháng thuốc

Sự kháng thuốc của giun sán liên quan đến gen. Các KST đột biến gen *ben–1* kéo theo sự thay đổi vị trí nối của một trong các tiểu đơn vị của protein (sous unité β). Điều này làm giảm ái lực của thuốc đối với tubulin. Sự kháng thuốc đã được ghi

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhận ngày càng nhiều đối với tiabendazol, mebendazol và albendazol trên một số KST ở cừu và ngựa nhưng ít hơn ở người.

Các cơ chế kháng thuốc khác cũng đã được ghi nhận như làm bất hoạt thuốc, thay đổi tính thấm của màng tế bào làm thuốc không thấm, thay đổi đích tác động.

Chỉ định điều trị

Tất cả các benzimidazol đều tác động tốt trên giun tròn. Riêng mebendazol và albendazol có tác động cả trên sán dây.

Tiabendazol

Chủ yếu trên giun kim 50 mg/kg (PO) chia 2 lần cách nhau 12 giờ. Nên nhai viên thuốc giữa bữa ăn, không nên nuốt. Lập lại một đợt điều trị sau 2–3 tuần. Điều trị giun đũa và giun tóc với liều tương tự.

Mebendazol

Giun kim 200 mg/ngày chia 2 lần trong 3 ngày hay 300 mg/ngày chia 3 lần trong 2 ngày. Điều trị lập lại sau 2–3 tuần lễ.

Để trị tất cả các loài giun trong cơ thể, liều duy nhất 500 mg được khuyến cáo cho tất cả đối tượng trên 2 tuổi, lập lại sau 2–3 tuần.

Flubendazol

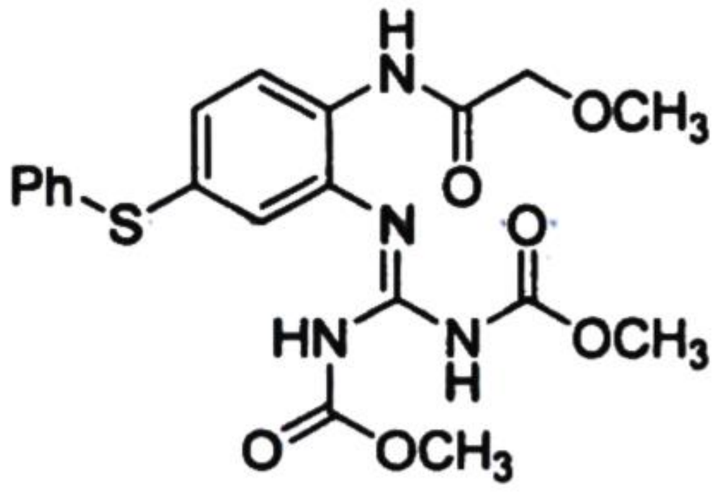
Rất mạnh đối với các loài giun kim, giun móc, giun đũa, giun tóc. Liều duy nhất 100 mg cho trẻ em và 200 mg cho người lớn. Lập lại liều trên sau 2–3 tuần.

MỘT SỐ CHẤT MỚI ĐANG NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN

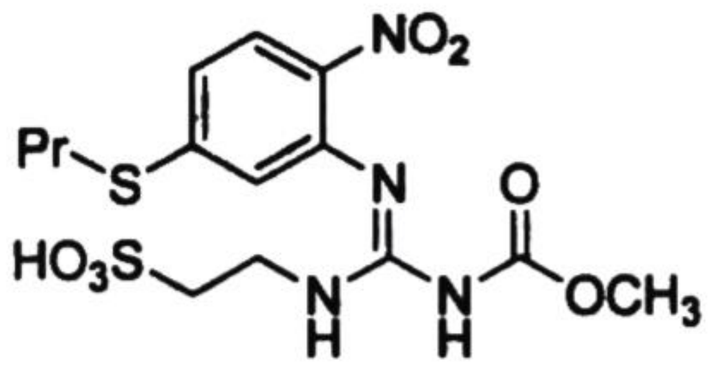
Febantel: là chất sau khi hấp thu chuyển hoá thành fenbendazol rồi oxfendazol. Liều dùng 5–7 mg/kg.

Netobimin: chuyển hoá thành albendazol sau khi uống.

H



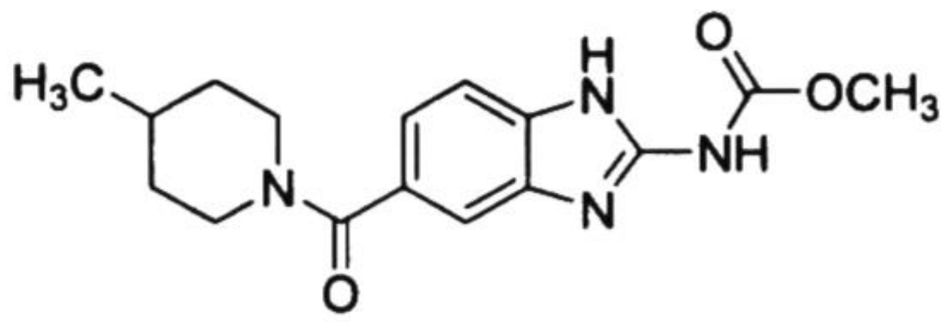
Febantel



Netobimin

CDRI 87–144: các loài giun móc, giun dẹt rất nhạy cảm, sự dung nạp của thuốc tỏ ra rất tốt do có cấu trúc tương tự như benzimidazol.

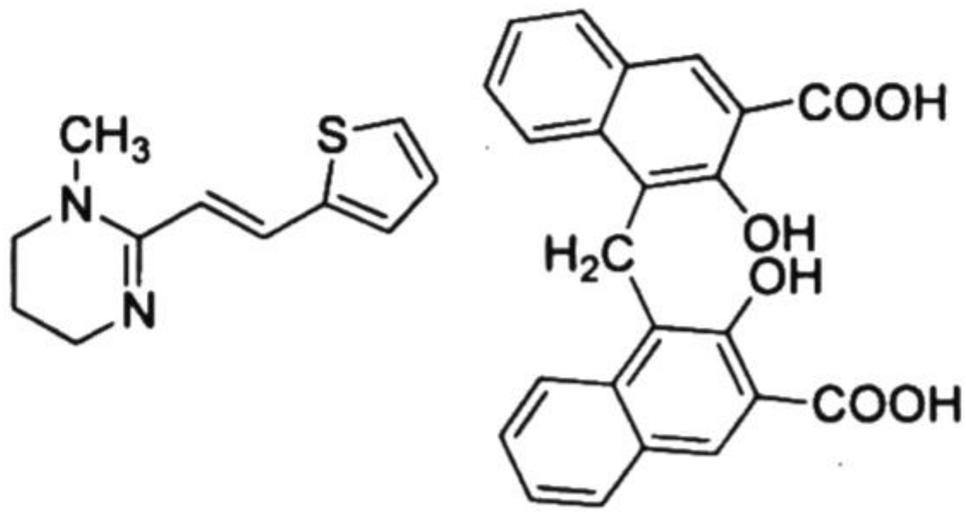
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



CDRI 87-144

DẪN CHẤT TETRAHYDROPYRIMIDIN

PYRANTEL PALMOAT



$C_{34}H_{30}N_2O_6S$ P.t.l: 594,7

Tên khác: pyrantel embonat

Tên khoa học: (*E*)–1–methyl–2–[2–(2–thienyl)vinyl]–1,4,5,6–tetrahydropyrimidin 3,3'–dihydroxy–4,4'–methylen di(naphtalen–2–carboxylat).

Tính chất

Bột vàng hay nâu, có mùi đặc trưng. Không tan trong nước và alcol, tan ít trong dimethylformamid, tan trong dimethylsulfoxid.

Dễ bị đồng phân hoá dưới tác động ánh sáng ở vị trí nối đôi thành đồng phân Z kém hiệu quả hơn dạng E.

Kiểm định

Định tính

Quang phổ UV, IR so với chất đối chiếu.

Thử tinh khiết

Ion Cl^-, SO_4^{2-}, sắt, kim loại nặng, tạp chất liên quan, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Bằng phương pháp môi trường khan với $HClO_4$, phát hiện điểm kết thúc bằng phép đo điện thế.

Cơ chế tác động

Ức chế dẫn truyền thần kinh cơ của giun sán qua việc phong bế khử cực thần kinh cơ nên làm giun bị liệt và bị tống ra ngoài bởi nhu động ruột.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định điều trị

Pyrantel palmoat được sử dụng dạng viên nén và hỗn dịch 5%.

Giun đũa và giun kim: 10 –12 mg/kg liều duy nhất. Để tránh tự tái nhiễm liều lặp lại sau 2–3 tuần là cần thiết.

Giun móc *Ancylostoma duodenale* nhẹ: 10 mg/kg.

Giun móc *Necator americanus* nặng: 20 mg/kg và uống liên tục 2–3 ngày.

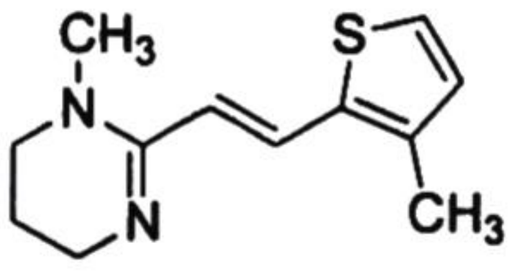
Tác dụng phụ–Chống chỉ định

Ăn không ngon, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng (4%).

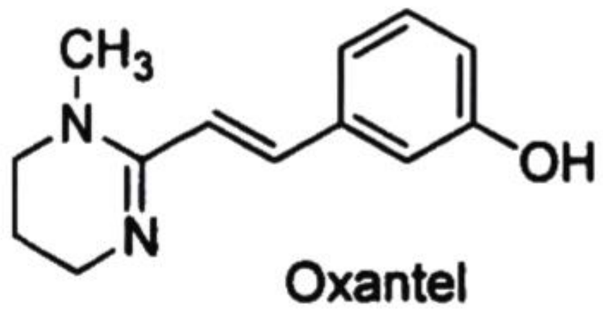
Nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, mệt mỏi, phát ban (<1%).

Không dùng khi mang thai, cho con bú, suy gan.

MORANTEL VÀ OXANTEL

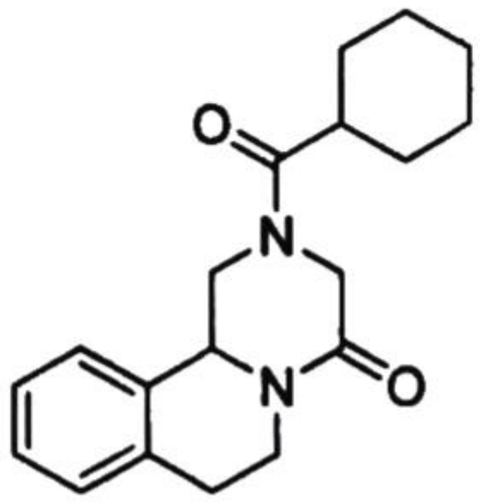


Morantel



Oxantel

PRAZIQUANTEL



$C_{19}H_{24}N_2O_2$ P.t.l: 312,4

Tên khoa học: *(RS)*–2–cyclohexylcarbonyl–1,2,3,6,7,11b–hexahydro–4*H*–pyrazino [2,1–a] isoquinolein–4–one.

Tính chất

Tinh thể, nhạy cảm với ánh sáng, tan ít trong nước (0,04 g/100ml), tan trong ethanol (9,7 g/100 ml) và rất tan trong cloroform (57 g/100 ml).

Độ chảy: 136–138°C.

Kiểm định

Định tính

Quang phổ UV: λ_{max} = 224, 263, 270 nm.

Quang phổ IR so sánh với chất đối chiếu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Định lượng

Bằng UV ở 265 nm (40 mg/100ml EtOH).

Cơ chế tác động

Cho đến nay người ta vẫn còn tranh cãi.

Sán máng (*Schistosoma*): ảnh hưởng đến sự chuyển hoá đường, rối loạn tính thấm của màng tế bào do tác động làm tăng nồng độ Ca^{++} nội bào.

Các loài KST khác: làm tiêu vỏ của KST do kích thích enzym proteolytic của vật chủ. KST sẽ bị loại ra ngoài nhờ nhu động ruột.

Chỉ định điều trị

Sán máng (bilharzioses): liều theo Tổ chức Y tế Thế giới là 40 mg/kg chia 2 lần trong 1 ngày (*S. hematobium* và *S. intercalatum*) và liều 60 mg/kg chia 3 lần trong 1 ngày (*S. japonicum* và *S. mekongi*).

Sán lá (distomatoses): 25 mg/kg chia 2 lần trong 1 ngày.

Nang sán (gạo = cysticercoses) ở dưới da và cơ do *Cysticercus cellulosae*: 50 mg/kg chia làm 3 lần trong ngày x 15 ngày. Các trường hợp nhiễm nang ở thần kinh phải kết hợp với corticoid để hạn chế bớt các di chứng của thần kinh trung ương. Không được dùng trong trường hợp bị nhiễm ở mắt vì phá hủy các nang sẽ để lại những thương tổn không hồi phục.

Sán dây (téniasis): là thuốc ưu tiên chọn lựa trong trường hợp nhiễm sán dây bò, dây lợn liều duy nhất 10–20 mg/kg. Với *Hymenolopsis nana* liều 25 mg/kg. Nên điều trị xen kẽ với niclosamid.

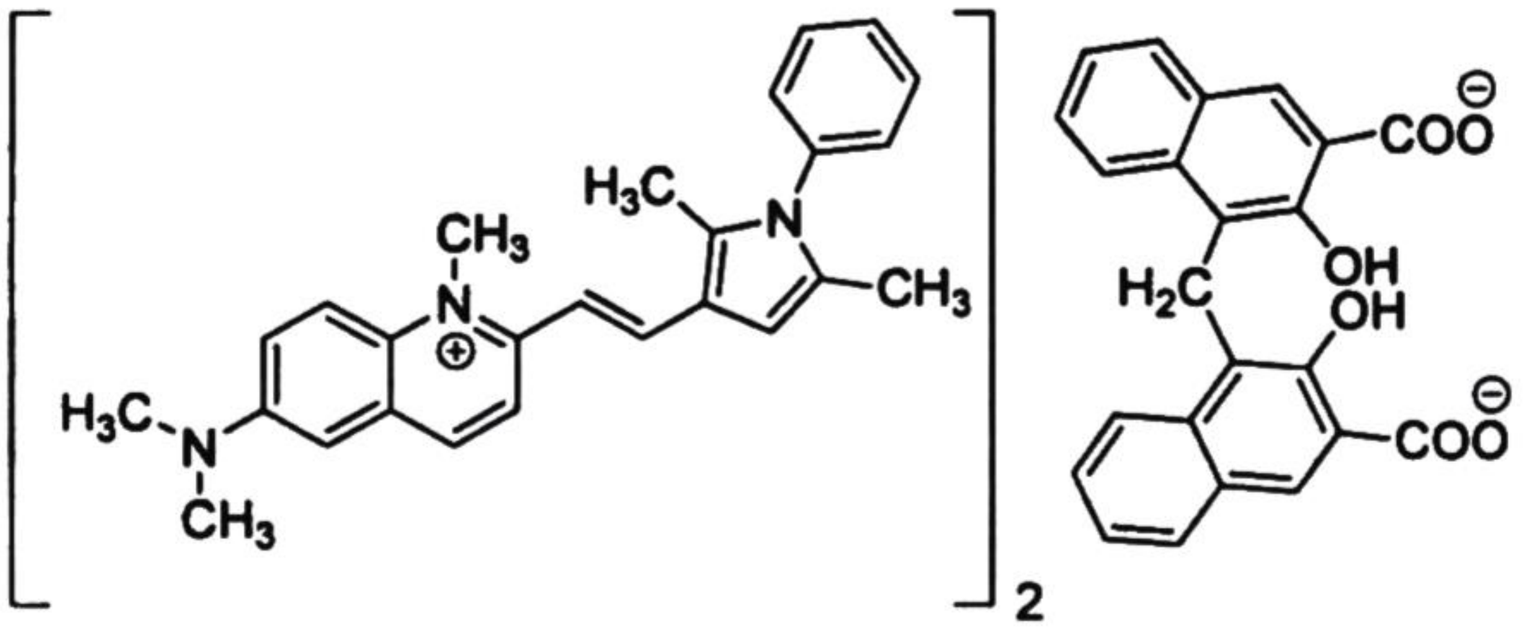
Tác dụng phụ – Chống chỉ định

Praziquantel dung nạp rất tốt, có thể bị nôn, buồn nôn, mất ngủ, mày đay (hiếm).

Bệnh nhiễm nang sán ở mắt. Phụ nữ có thai 3 tháng đầu, cho con bú phải uống cách xa 72 giờ.

Chú ý: dexamethason làm giảm nồng độ trong huyết tương của praziquantel.

PYRVINIUM EMBONAT



$C_{75}H_{70}N_6O_6$ P.t.l: 1151,4

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: 6–dimethylamino–2–[2–(2,5–dimethyl–1–phenyl–1*H*–pyrrol–3–yl) ethenyl]–1–methylquinoleinium 3,3'–dihydroxy–4,4'–methylen di(naphtalen dicarboxylat).

Tính chất

Bột kết tinh đỏ đến đỏ sẫm. Màu đậm này là do có sự chuyển dịch điện tử giữa nguyên tử N và hệ thống nối đôi liên hợp.

Độ chảy: 190°C (kèm theo phân hủy).

Không tan trong nước và ether, ít tan trong MeOH, tan yếu trong cloroform, tan trong acid acetic và dimethylformamid.

Kiểm định

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với phổ của chất đối chiếu.

Phổ UV–Vis trong MeOH: $CHCl_3$ (1:1) với λ_{max} ở 358 và 505 nm với tỉ số E(1%, 1 cm) của 2 bước sóng trên phải ở trong khoảng 1,93 và 2,07.

Định lượng

Ở bước sóng 505 nm với dung môi như trên.

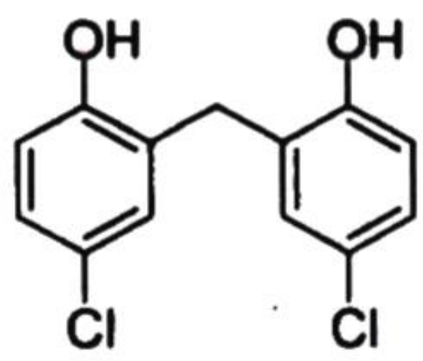
Chỉ định điều trị

Giun kim (làm thay đổi hấp thu glucid của giun) liều 5 mg base (tương đương 7,5 mg embonat), lặp lại sau 2–3 tuần. Nếu bị nhiễm nặng có thể lặp lại ngay ngày hôm sau.

Tác dụng phụ – Tương tác thuốc

Hiếm gặp như buồn nôn, nôn, chóng mặt, nhức đầu, đau bụng.

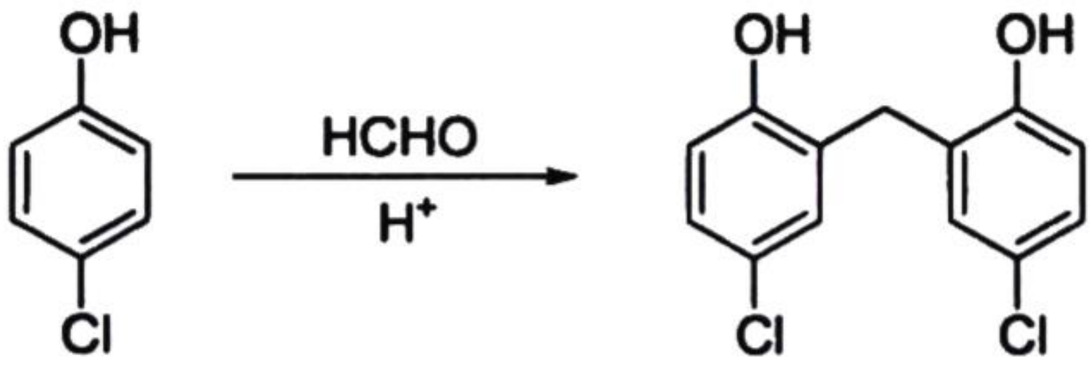
DICLOROPHEN



$C_{13}H_{10}Cl_2O_2$ P.t.l: 269,1

Tên khoa học: 2,2'–methylenbis (4–clorophenol)

Điều chế



Tính chất

Bột trắng hay vàng nhạt, có mùi phenol nhẹ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Không tan trong nước, dễ tan trong alcol, ether, aceton, dung dịch kiềm (tạo phenat).

Nhiệt độ nóng chảy: 174–178°C.

Kiểm định

Định tính

Quang phổ hấp thu tử ngoại.

Với aminopyrazolon và KIO_4 trong dd đệm pH 9,8 → màu đỏ.

Phản ứng tạo muối với diazonium anilin.

Đo điểm chảy 175°C.

Thử tinh khiết

Ion Cl^-, SO_4^{2-}, tạp chất liên quan, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan với tetrabutylammonium 0,1 M.

Cơ chế tác động

Cắt đôi sự phosphoryl hoá oxy hoá, của ADP.

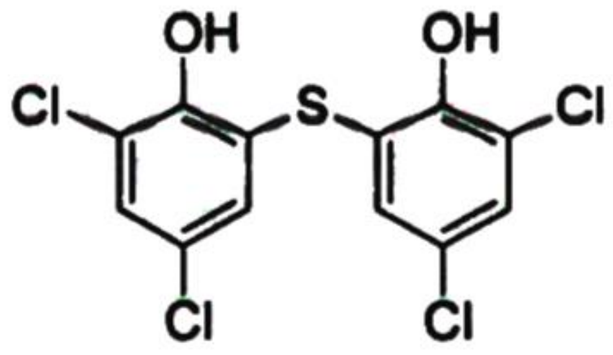
Chỉ định

Diệt sán dây, dùng uống liều duy nhất 6–7 g ở người lớn, trẻ em 150 mg/kg.

Dùng diệt sán lá tại ruột ở các nước nhiệt đới.

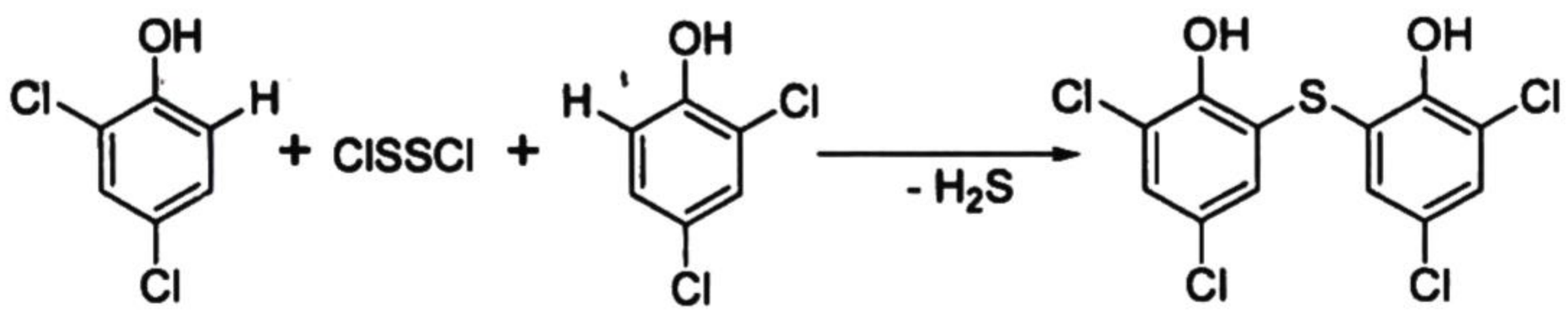
Thuốc dung nạp rất tốt, ít tác dụng phụ, thỉnh thoảng bị đau bụng, đau đầu, nôn, buồn nôn, mày đay.

BITHIONOL



$C_{12}H_6Cl_4O_2S$ P.t.l: 356,1

Điều chế



Tính chất

Bột tinh thể trắng đến trắng xanh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Không tan trong nước, tan trong alcol, aceton, ether, dicloromethan và DMF. Tan nhiều trong soude loãng 4% do thành lập muối bithionolat Na.

Độ chảy: 186–189°C.

Dễ dàng bị oxy hoá thành sulfoxyd hay bithionoloxyd.

Kiểm định

Định tính

Điểm chảy.

Phản ứng màu: với $FeCl_3$ sẽ xuất hiện màu đỏ.

Vô cơ hoá có mặt clor và lưu huỳnh sẽ có phản ứng clorid và sulfat.

Định lượng

Môi trường khan trong hỗn hợp aceton và acetonitril, định lượng với tetrabutylammonium 0,1 M và xác định điểm tương đương bằng phương pháp đo thế.

Cơ chế tác động

Bithionol có chu trình ruột–gan, tái hấp thu rất tốt ở ống tiêu hoá. Bị oxy hoá thành sulfoxyd có hoạt tính và bị thải dưới dạng liên hợp monoglucuronid.

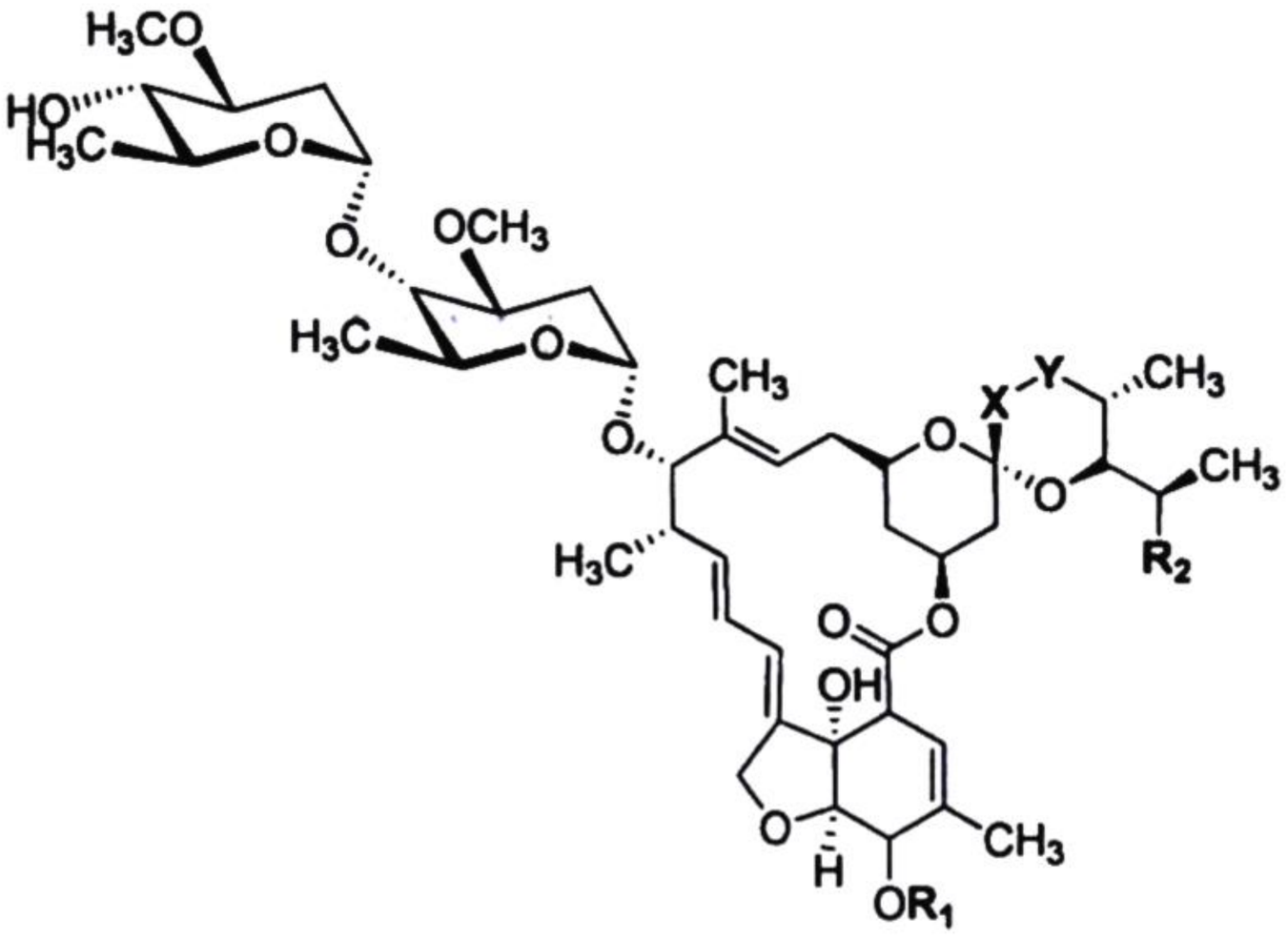
Phong bế quá trình oxy hóa–phosphoryl hoá của ADP. Ngoài ra *in vitro* cho thấy bithionol ức chế nhiều loại enzym như fumarat reductase, malat decarboxylase và succinat deshydrogenase do vậy can thiệp vào chu trình Krebs. Tác động này là do nhóm OH phenol có thể đã tạo phức với các ion kim loại có mặt trong các enzym.

Chỉ định điều trị

Sán lá ở gan do *Fasciola hepatica*, dùng đường uống liều 20 – 50 mg/kg/ngày chia 3 lần sau bữa ăn, uống cách ngày trong 10 – 15 ngày, tối đa 30 ngày.

Bệnh sán ở phổi do *Paragonimus westermani* (có trong loài giáp xác tôm cua, người ăn vào sẽ bị bệnh), nên dùng xen kẽ với praziquantel.

AVERMECTIN



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Avermectin A: R_1 = Me X–Y = –CH=CH– R_2 = Et

Avermectin B: R_1 = H X–Y = $–CH_2–CH(\alpha–OH)–$ R_2 = Me

Là sản phẩm thiên nhiên được chiết xuất từ *Streptomyces avermitilis* năm 1975. Công thức cấu tạo là macrolid với phần đường là 2 đơn vị α–L–oleandrose.

Tính chất

Bột kết tinh hay tinh thể rất bền (ở 37°C không bị biến đổi trong một năm). Dễ hỏng bởi sự thay đổi pH, ánh sáng và các chất oxy hóa.

Cơ chế tác động

– Gắn trên các receptor đặc hiệu ở màng tế bào và tế bào thần kinh hoặc cơ của KST.

– Tác động ngay cả ở liều dưới nanogam vào các protein ở kênh clorid làm mở và tăng tính dẫn của màng tế bào KST (thay đổi tính thấm).

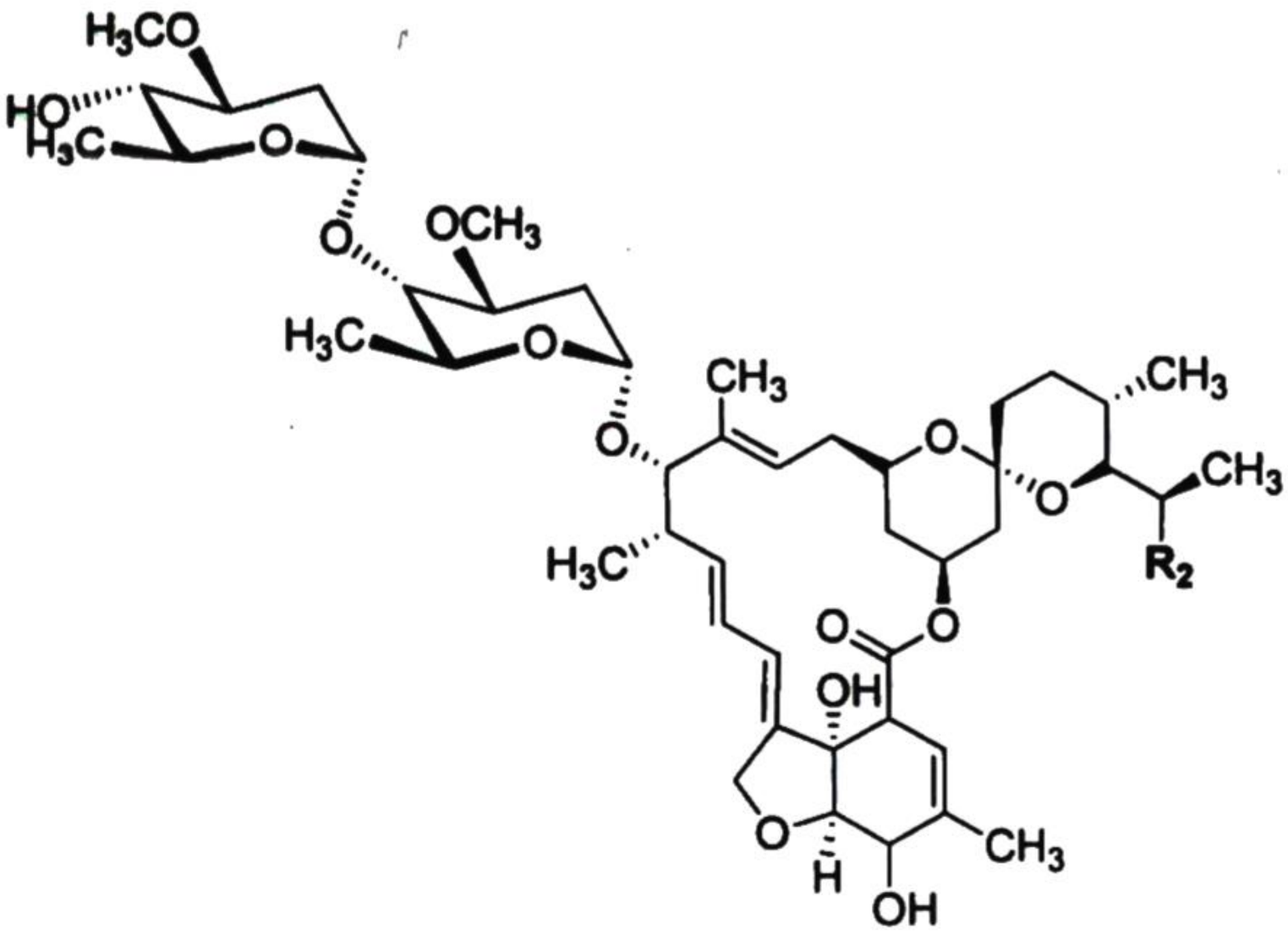
Chỉ định điều trị

Các loài giun chỉ như *Wuchereria bancrofti*, loại trừ 100% sau một tuần lễ với liều 10 – 20 µg/kg/ngày. Nếu bị tái phát (có thể sau vài tháng đến 2 năm), liều 150 – 400 µg/kg là cần thiết. Avermectin cũng loại trừ giun chỉ ở cơ và màng nhầy (kể cả mắt) rất tốt.

Giun đũa, giun kim liều 150 µg/kg/ngày. Các loài giun móc ít hiệu quả.

Các loài KST khác như chí (*Pediculus capitis*), cái ghẻ (*Sarcoptes scabiei*) cũng rất nhạy cảm với avermactin với liều 100 – 200 µg/kg/ngày.

IVERMECTIN



Ivermectin B1a: R_2 = Et, P.t.l: 875,1

Ivermectin B1b: R_2 = Me, P.t.l: 861,1

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: là hỗn hợp của (2a*E*,4*E*,5'*S*,6*S*,6'*R*,7*S*,8*E*,11*R*,13*R*,15*S*, 17a*R*, 20*R*, 20a*R*,20b*S*)–7–[[2,6–dideoxy–4–*O*–(2,6–dideoxy–3–*O*–methyl–a–L–*arabino*–hexopyranosyl)–3–*O*–methyl–a–L–*arabino*–hexopyranosyl]oxy]–20,20b–dihydroxy–5,6,8,19–tetramethyl–6'–[(1*S*)–1–methylpropyl]–3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20, 20a,20b–tetra deca hydrospiro [11,15–methano–2*H*,13*H*,17*H*–furo[4,3,2–*pq*] [2,6]benzodioxacyclooctadecene–13,2'–[2*H*] pyran]–17–one (hay 5–*O*–demethyl–22,23–dihydroavermectin A_{1a}) (H_2B_{1a}) và (2a*E*,4*E*,5' *S*,6*S*,6'*R*,7*S*,8*E*,11*R*,13*R*, 15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)–7–[[2,6–dideoxy–4–*O*–(2,6–dideoxy–3–*O*–methyl–a–L–*arabino*–hexopyranosyl)–3–*O*–methyl–a–L–*arabino*–hexopyranosyl]oxy]–20, 20b –dihydroxy–5',6,8,19–tetramethyl–6'–(1–methylethyl)–3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a, 20,20a, 20b–tetradecahydrospiro[11,15–methano–2*H*,13*H*,17*H*–furo [4,3,2–*pq*] [2,6]benzodioxa cyclooctadecene–13,2'–[2*H*]pyran]–17–one (hay 5–*O*–demethyl–25–de(1–methylpropyl)–25–(1–methylethyl)–22,23–dihydroavermectinA_{1a}) (H_2B_{1b}).

Tính chất

Đó là hỗn hợp của hai chất ivermectin 1a (dưới 80%) và 1b (trên 20%) theo dược điển châu Âu 1999. Bột kết tinh trắng hay trắng ngà. Không tan trong nước. Tan được khi có mặt các dung môi trợ tan như acetonitril, aceton. Tan trong hỗn hợp EtOH và nước 80:20 ở nồng độ 100 µg/ml.

Kiểm định

Định tính

– Quang phổ UV: đỉnh ở 245 nm và 2 vai đặc trưng ở 238 và 253 nm.

– Quang phổ IR.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, ethanol, formamid, kim loại nặng, tro sulfat, nước.

Định lượng

Bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, phát hiện ở 254 nm.

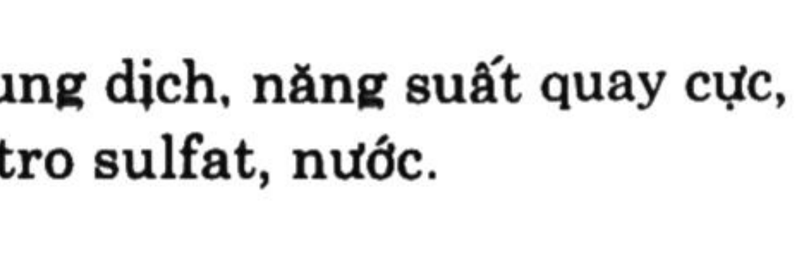
Chỉ định điều trị

Viên nén 3 – 6 mg, dạng chích.

Bệnh kén do ký sinh trùng *Onchocerca volvulus*.

Các loài giun chỉ, liều 150 µg/kg.

OXAMNIQUIN



$C_{14}H_{12}N_3O_3$ P.t.l: 279,3

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: (2–isopropylaminomethyl–7–nitro–1,2,3,4–tetrahydroquinolein–6–yl) methanol.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng cam, hơi tan trong nước, tan trong MeOH và aceton.

Kiểm định

Độ chảy 145–152°C.

Định lượng: ở bước sóng 251 nm trong MeOH.

Chỉ định điều trị

Kích thích sự di trú của giun từ mạc treo ruột về gan. Ở đó các giun đực bị giữ lại và tiêu hủy, các giun cái sẽ trở lại mạc treo và ngừng đẻ trứng trong vòng 24–72 giờ.

Oxamniquin còn được chỉ định cho nhiều loại ký sinh trùng khác như sán máng *Schistosoma mansoni* (20 mg/kg/ngày x 2–3 ngày) và có thể dùng xen kẽ với pyrantel.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Tất cả các thuốc nhóm benzimidazol đều có thể định lượng bằng phương pháp .....vì trong cấu trúc có .....
2. Trình bày cơ chế tác động của các thuốc nhóm benzimidazol

   .....
3. Chọn thuốc có thể trị được giun chỉ

   A. Tiabendazol
   B. Mebendazol
   C. Praziquantel
   D. Ivermectin
   D. Pyrvinium
4. Chọn lựa một loại thuốc có thể trị được tất cả các loại sán trong cơ thể

   A. Praziquantel
   B. Mebendazol
   C. Flubendazol
   D. Diclorophen
   E. Niclosamid
5. Trong các thuốc sau đây, thuốc nào được sử dụng dễ dàng với liều duy nhất trị giun

   A. Pyrantel
   B. Mebendazol
   C. Piperazin adipat
   D. Pyrvinium
   E. Bithionol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 19

THUỐC TRỊ TRICHOMONAS VÀ AMIB

MỤC TIÊU

1. *Phân loại được các nhóm thuốc điều trị Trichomonas và amib.*
2. *Trình bày được phương pháp điều chế một số thuốc điển hình.*
3. *Trình bày được phương pháp định tính và định lượng một số thuốc.*
4. *Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc điều trị Trichomonas và amib.*

1. ĐẠI CƯƠNG

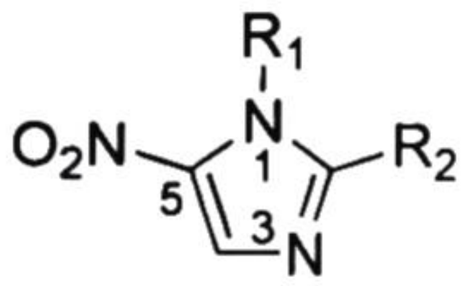
Các bệnh do ký sinh trùng amib hay các loài đơn bào như Trichomonas, Giardia... gây ra chiếm một tỷ lệ khá lớn ở các nước nhiệt đới. Phụ nữ thường dễ mắc các bệnh do KST gây ra ở đường sinh dục hơn nam giới. Tỷ lệ thống kê cho thấy Trichomonas là tác nhân gây viêm nhiễm âm đạo, âm hộ nhiều nhất sau vi nấm *Candida albicans*.

Các thuốc nhóm 5–nitro imidazol trị các ký sinh trùng gây bệnh này cũng có nhiều công dụng khác trong việc điều trị các bệnh viêm nhiễm do các loài vi khuẩn yếm khí (cơ quan sinh dục, xoang, tai mũi họng..., thường kết hợp spiramycin) cũng như dùng kết hợp với clarithromycin và chất ức chế bơm proton (thường là omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol) để điều trị *Helicobacter pylori*.

2. MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

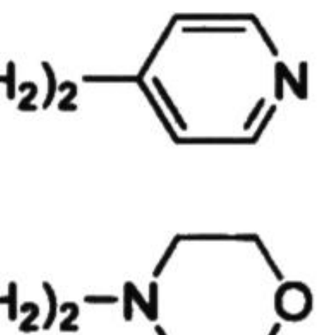
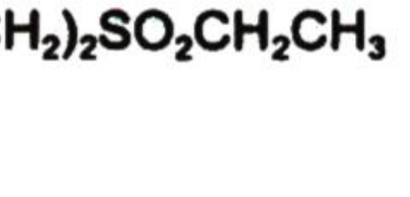
DẪN CHẤT 5–NITROIMIDAZOL

Cấu trúc chung



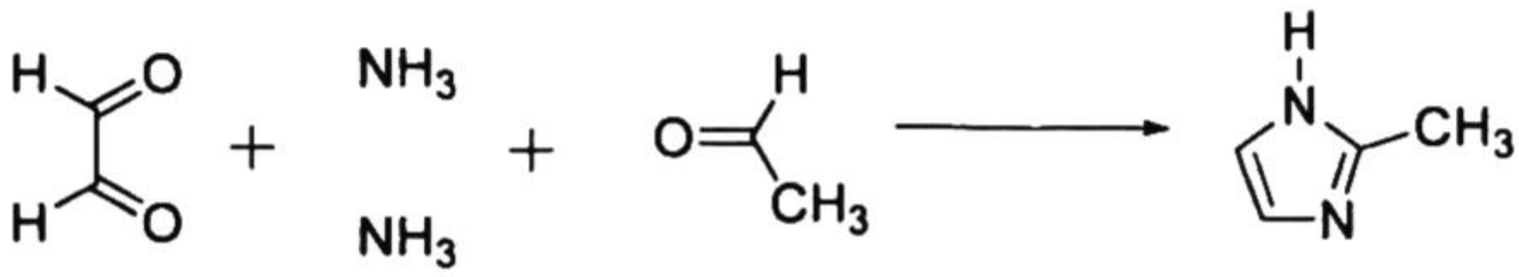
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

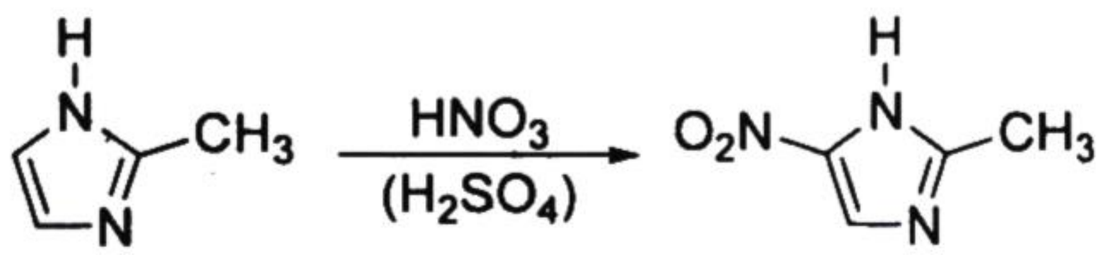
Bảng 19.1. Cấu trúc các thuốc nhóm 5–nitro imidazol

R_1	R_2	Tên khoa học	Tên
CH_3	CH_3	1,2–dimethyl–5–nitro–1*H*–imidazol	Dimetridazol
CH_2CH_2OH	CH_3	2–(2–methyl–5–nitro–1*H*–imidazol–1–yl)ethan–1–ol	Metronidazol
	CH_3	1–(2–methyl–5–nitro–1*H*–imidazol–1–yl)propan–2–ol	Secnidazol
	CH_3	1–cloro–3–(2–methyl–5–nitro1*H*–imidazol–1–yl)propan–2–ol	Ornidazol
$(CH_2)_2CH_2OH$	CH_3	3–(2–methyl–5–nitro–1*H*–imidazol–1–yl)propan–1–ol	Ternidazol
	CH_3	2–methyl–5–nitro–1–(4–pyridyl ethyl)–1*H*–imidazol	Panidazol
	H	4–[2–(nitro–1*H*–imidazol–1–yl)ethyl]morpholin	Nimorazol
$(CH_2)_2SO_2CH_2CH_3$	CH_3	1–[2–(ethylsulfonyl)ethyl]2–methyl–5–nitro–1*H*–imidazol	Tinidazol
	CH_3	N–[2–(2–methyl–5–nitro–1*H*–imidazol–1–yl)ethyl methyl thiocarbamat	Camidazol
CH_2CH_2OH		2–[2–(4–fluorophenyl) –5–nitro–1*H*–imidazol–1–yl] ethan–1–ol	Flunidazol
CH_3	CH_2OCONH_2	(1–methyl–5–nitro–1*H*–imidazol–2–yl)methyl carbamat	Ronidazol
CH_3		1–(1–methyl–5–nitro–1*H*–imidazol–2–yl)–3–(methylsulfonyl)imidazolidin –2–on	Satranidazol

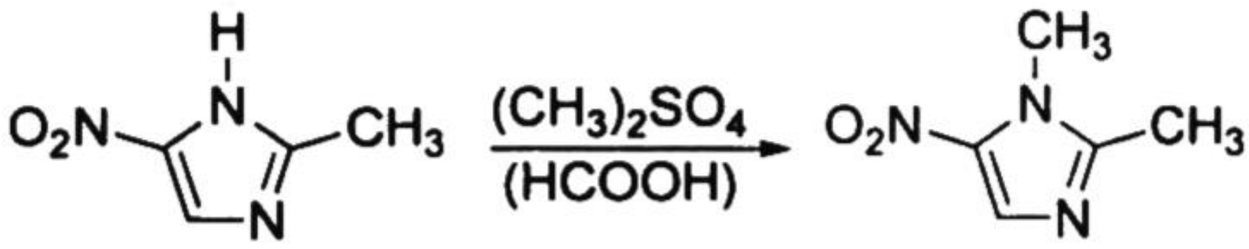
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều chế một số chất

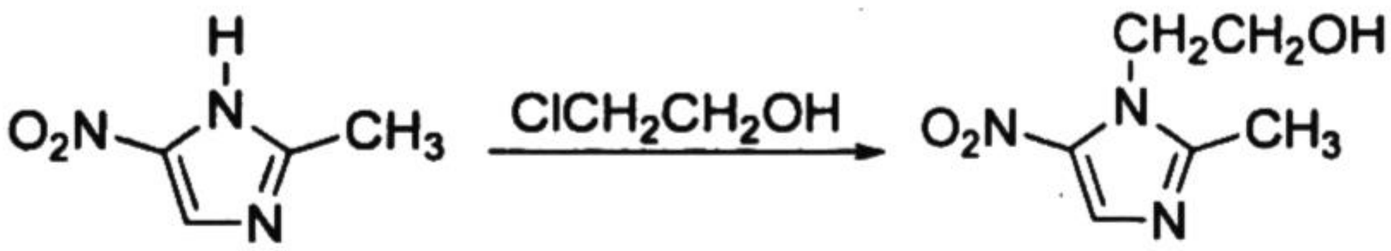




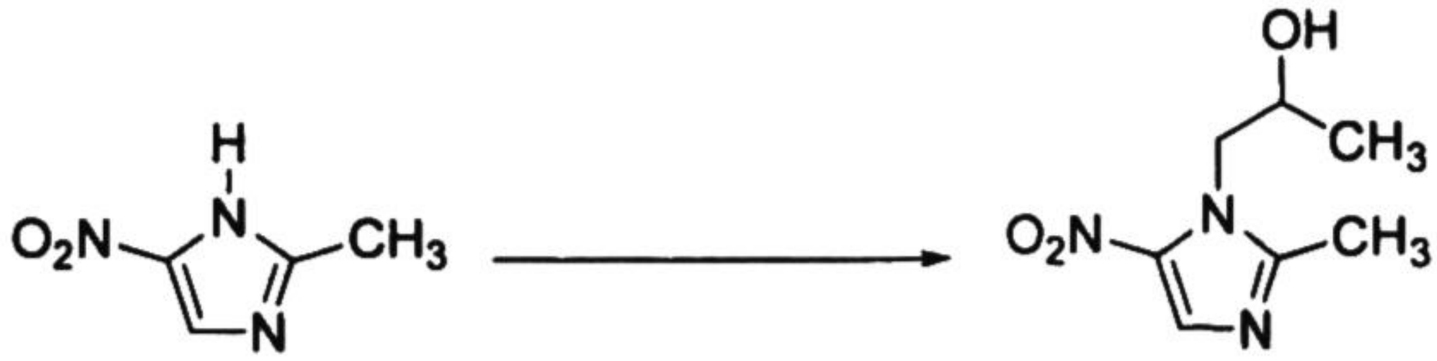
Dimetridazol



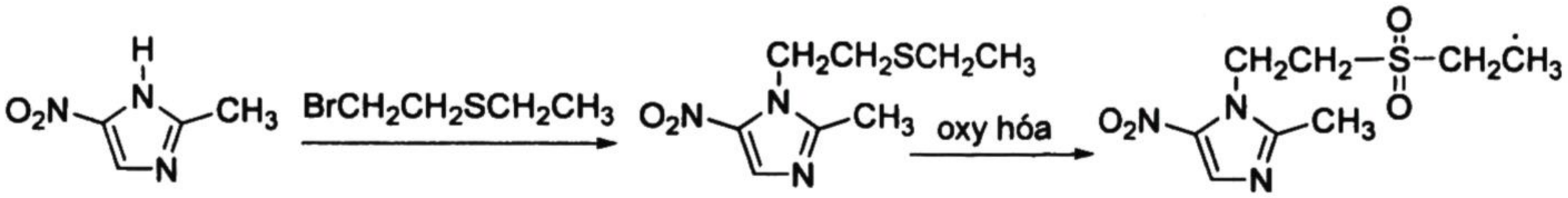
Metronidazol



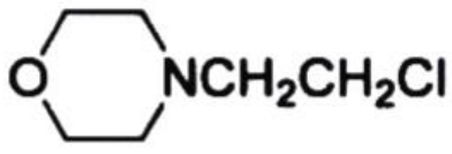
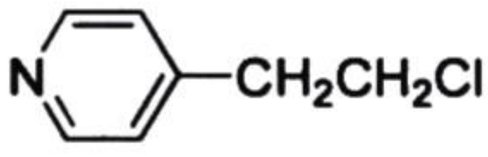
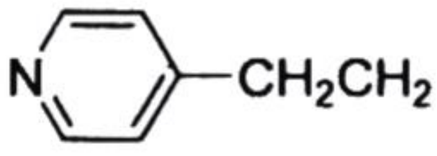
Ornidazol



Tinidazol



Một số tác nhân khác điều chế các dẫn chất 5–Nitroimidazol

R–X	R_1	Chất
$HOCH_2CH_2CH_2Cl$	$HOCH_2CH_2CH_2$	Ternidazol
		Nimorazol
		Panidazol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất lý hóa

Bảng 19.2. Tính chất lý hoá một số thuốc nhóm 5–nitro imidazol

Tên	Công thức	Độ tan	Độ chảy	UV–dung môi
Camidazol	$C_8H_{12}N_4O_3S$ 244,3		142,5 (EtOH)	
Dimetridazol	$C_5H_7N_3O_2$ 141,1	Tan/alcol Ít tan/nước, ether	138–142 (Nước)	276 nm (HCl 0,1 M)
Metronidazol	$C_6H_9N_3O_3$ 171,2	Nước (1), EtOH (0,5), $CHCl_3$, ether (0,05)	159–163	277 nm (HCl 0,1 M)
Nimorazol	$C_9H_{14}N_4O_3$ 226,2	Ít tan/nước Tan/alcol, aceton	110–111 (nước)	
Ornidazol	$C_7H_{10}ClN_3O_3$ 219,6		77–78 (Toluen)	289, 312 nm (Propanol)
Ronidazol	$C_6H_8N_4O_4$ 200,2	Tan/nước, MeOH, EtOH, $CHCl_3$	167–169	
Secnidazol	$C_7H_{11}N_3O_3$ 185,2		76 (Toluen)	
Ternidazol	$C_7H_{11}N_3O_3$ 185,2		58	
Tinidazol	$C_8H_{13}N_3O_4S$	Tan/nước, benzen	125–128	310 nm (MeOH)

Kiểm định

Định tính

– Đo độ chảy.

– Quang phổ hấp thu tử ngoại.

– Các phản ứng màu.

Định lượng

Môi trường khan trong acid acetic và chuẩn độ bằng $HClO_4$ 0,1N.

Cơ chế tác động

– Do các dẫn chất này có tính khử mạnh nên tham gia vào quá trình oxy hoá khử (redox) trong quá trình chuyển hoá của các vi khuẩn yếm khí như *Bacteroides fragilis*.

– Các dẫn chất nitro imidazol tạo thành các gốc tự do, tác động vào hệ thống đa

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

enzym nên can thiệp vào quá trình nhân đôi và làm gãy chuỗi ADN của các sinh vật đơn bào nhất là các protozoa có chứa nhiều adenin và thymin như Trichomonas và Entamoeba.

Chỉ định điều trị

Đơn bào

– *Trichomonas vaginalis* ở phụ nữ, liều 2 g/ngày x 10 ngày đối với metronidazol và liều duy nhất 2 g đối với các chất secnidazol và tinidazol.

– Lamblia (trùng roi): 2 g/ngày x 5 ngày (metronidazol) và 1–2 g liều duy nhất (các dẫn chất còn lại).

– Entamoeba (amib ở ruột và gan): 2 g liều duy nhất ở người lớn và 30 mg/kg cho trẻ em.

Vi khuẩn yếm khí

– 1,5–2 g/ngày dùng uống hay dung dịch tiêm truyền.

– Phòng ngừa nhiễm khuẩn yếm khí sau phẫu thuật.

Trị *Helicobacter pylori*: kết hợp với clarithromycin (500 mg/ngày) + lanzoprazol (30 mg/ngày) + tinidazol (1 g/ngày) x 7 ngày.

Tác dụng phụ–Chống chỉ định

Mày đay, nhức đầu, chóng mặt, tê..

Phân và nước tiểu có thể nâu đỏ

Chống chỉ định ở những bệnh nhân mẫn cảm, phụ nữ có thai

Lưu ý: có hiện tượng antabuse nên tránh dùng khi có uống rượu

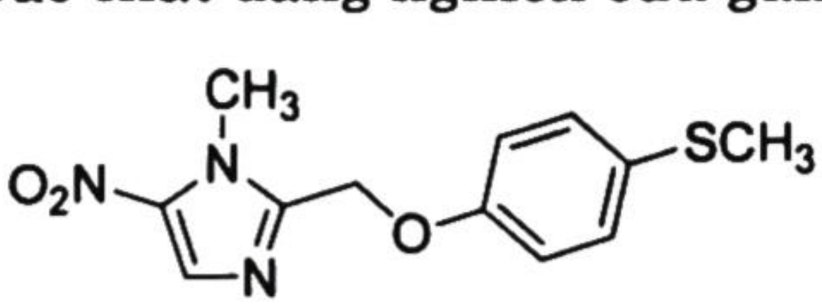
Liên quan cấu trúc tác động dược lực

– Nhóm NO_2 là cần thiết bắt buộc phải có

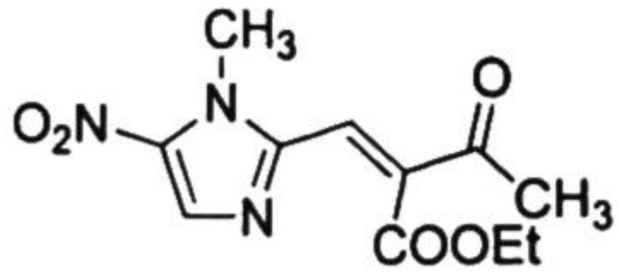
– Nhóm thế ở N vị trí 1 là cần thiết

– Vị trí số 2 có thể là methyl hay các nhóm thế khác như phenyl, imidazolidinendion, carbamat, các nhóm chức có chứa oxy.

Các chất đang nghiên cứu gần đây



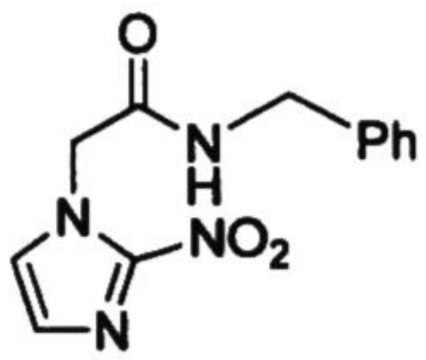
Fexinidazol



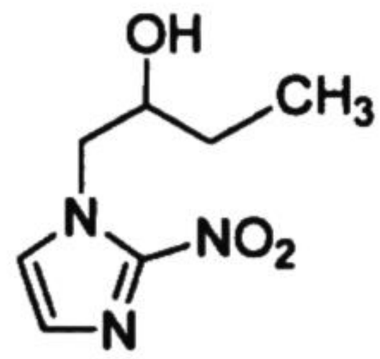
Propenidazol

– Người ta cũng có thể thay thế nhóm NO_2 ở vị trí 2 thay vì 5 và cũng thu được nhiều dẫn chất được ứng dụng trong điều trị các bệnh do KST gây ra.

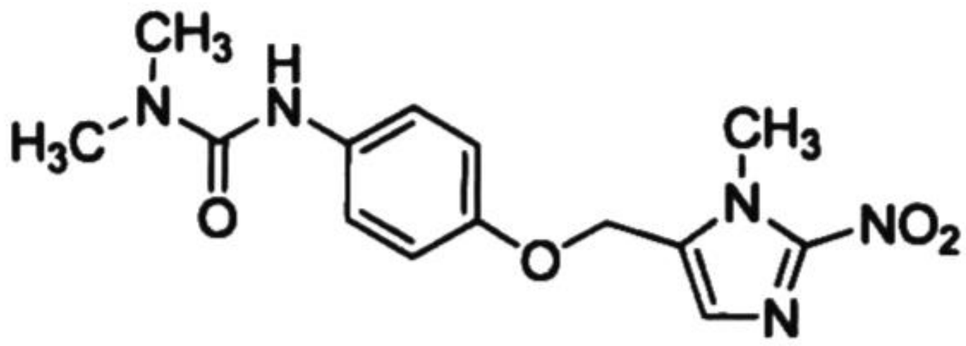
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Benzmidazol



Misonidazol

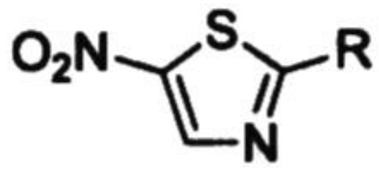


Ro–15–0216

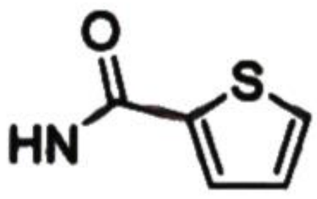
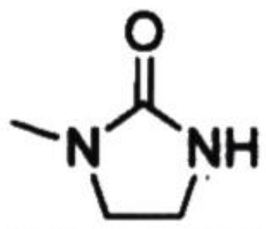
DẪN CHẤT CỦA THIAZOL

Cấu trúc chung

Dẫn chất 5–nitro thiazol.



Bảng 19.3. Cấu trúc một số thuốc nhóm 5–nitro thiazol

R	Danh pháp	Tên
NHCOMe	*N*–(5–nitrothiazol–2–yl) acetamid	Aminitrozol
NHCOH	*N*–(5–nitrothiazol–2–yl) formamid	Forminitrozol
	*N*–(5–nitrothiazol–2–yl) Thiophen–2–carboxamid	Tetonitrozol
	1–(5–nitrothiazol–2–yl) imidazolidin–2–on	Niridazol

Chỉ định điều trị

Niridazol: sán máng đường tiết niệu và hệ tiêu hoá do *Schistosoma haematobium* 25 mg/kg/ngày chia 2 lần sáng tối x 5 – 10 ngày.

Trị *Entamoeba histolytica* ở các mô

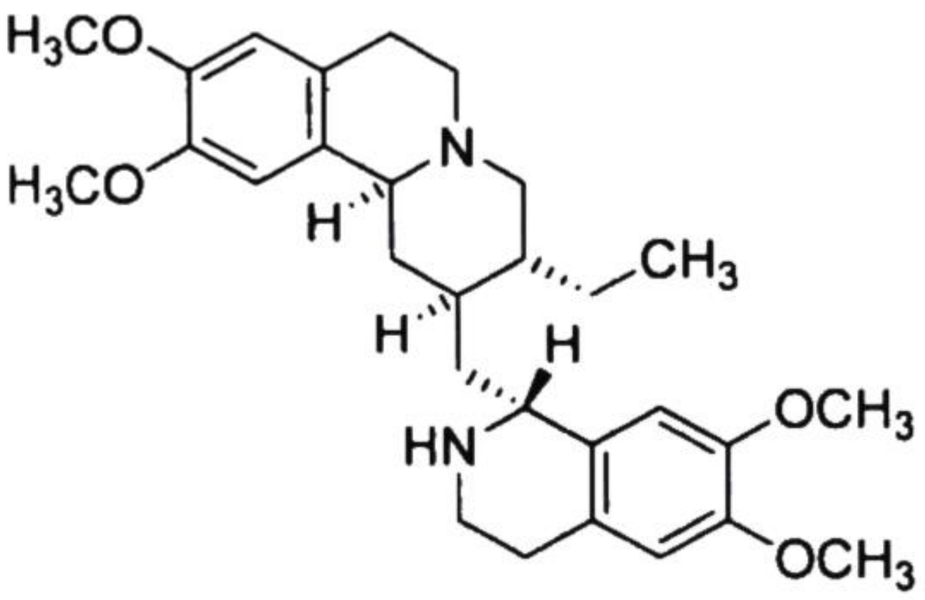
Tetonitrozol có tác dụng tốt trên Trichomonas và cả *Candida albicans* nên được sử dụng trong các trường hợp viêm nhiễm âm hộ, âm đạo do hai tác nhân này với liều 200 mg, 2 – 3 lần/ngày x 3 – 10 ngày.

Aminitrozol dùng trị *Trichomonas vaginalis*

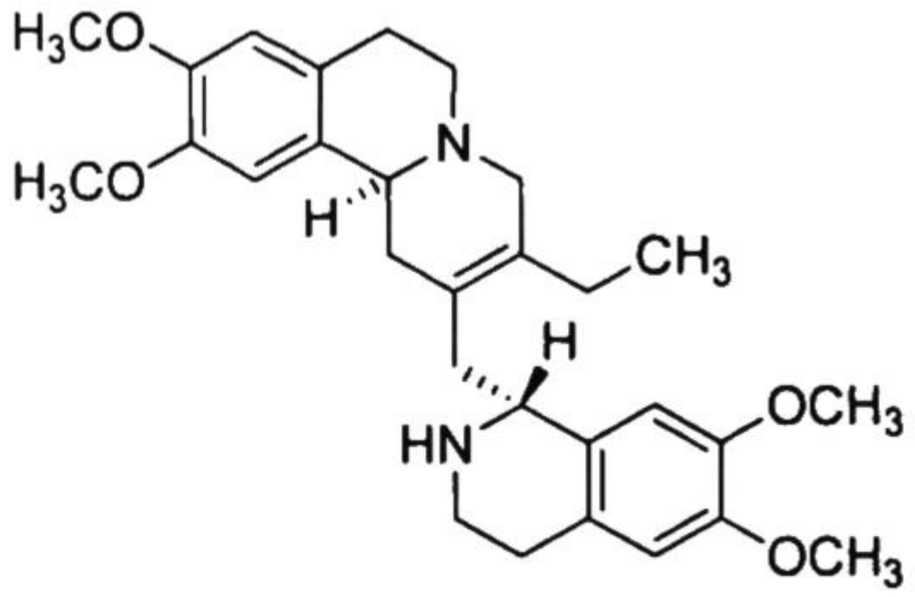
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

EMETIN VÀ DẪN CHẤT

Cấu trúc



Emetin



Dehydroemetin

Đó là các alkaloid chiết xuất từ cây *Uragoga ipecacuanha* Rubiaceae được sử dụng trị amib từ những thập niên 40 – 50 tại nhiều nước trên thế giới.

Tính chất

Do cấu trúc có 2 nitơ nên các chất này là dibase, có thể tạo hai loại muối với các acid mạnh như HCl, HBr. Các muối này tan tốt trong nước và alcol, dạng base tan trong các dung môi hữu cơ.

Kiểm định

Định tính

– Quang phổ hấp thu tử ngoại: emetin dihydroclorid hấp thu ở 230 và 280 nm.

– Quang phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với phổ chất chuẩn.

Định lượng

Môi trường khan.

Chỉ định điều trị

Ngày nay, emetin đã được thay thế hẳn bằng dehydroemetin và các chất nhóm 5–nitroimidazol. Các chất này có thể sử dụng xen kẽ với nhau để trị amib ở ruột trong các trường hợp nặng và áp xe gan do amib.

Tác dụng phụ

Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau nơi tiêm, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, viêm cơ tim, đau thần kinh, đau cơ...

PAROMOMYCIN

Đó là kháng sinh nhóm aminosid, ngoài hoạt tính kháng khuẩn paromomycin còn có hoạt tính đặc biệt kháng một vài đơn bào được chiết xuất từ nhiều loài Streptomyces nhất là *S. rimosus*, var. *paromomycinus*. Paromomycin còn được

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

gọi dưới tên hydroxymycin, aminosidin... (xin xem chương kháng sinh nhóm aminosid).

Chỉ định điều trị

Amib ở ruột và vài trường hợp tiêu chảy do Giardia hay do nhiễm khuẩn.

Tiêu chảy ở bệnh nhân AIDS do nhiễm *Cryptosporidum parvum* trong 6 tuần.

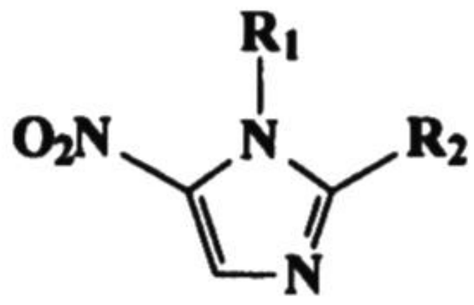
Thuốc cũng dùng trị sán máng và giun.

Dạng bào chế

Dạng sirop, cốm hay viên nén 50 mg/kg/ngày chia 3 lần x 5 – 10 ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Cho cấu trúc



1. Metronidazol có cấu trúc:

A. $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2CH_2OH$

B. $R_1 = CH_2CH_2OH$, $R_2 = CH_3$

C. $R_1 = H$, $R_2 = CH_2CH_2OH$

D. $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$

E. $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2CH_2CH_3$

2. Secnidazol có cấu trúc:

A. $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$

B. $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2CH_2OH$

C. $R_1 = CH_2CHOHCH_3$, $R_2 = CH_3$

D. $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2CHOHCH_3$

E. $R_1 = CH_2CHOHCH_2Cl$, $R_2 = CH_3$

3. Cơ chế tác động chung của các dẫn chất trên là

A. Tham gia quá trình red–ox của vi khuẩn yếm khí

B. Làm gẫy chuỗi ARN của các protozoa

C. Làm gẫy chuỗi ADN của các protozoa

D. Phong bế quá trình tổng hợp protein

E. Câu A và C đúng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4. Vai trò các nhóm thế trên cấu trúc trên

A. Nhóm thế ở vị trí 1 là không cần thiết

B. Nhóm thế ở vị trí 2 là không cần thiết

C. Nhóm thế NO_2 bắt buộc phải có

D. Nhóm thế vị trí 1 và 2 là cần thiết

E. Câu C và D đúng

5. Lựa chọn thuốc dùng phối hợp với kháng sinh để trị *Helicobacter pylori*

A. Metronidazol

B. Paromomycin

C. Secnidazol

D. Tinidazol

E. Ornidazol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 20

THUỐC TRỊ CHÍ GHẺ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các thuốc trị chí, ghẻ thông dụng.

2. Hướng dẫn sử dụng được các thuốc trị chí ghẻ thông dụng.

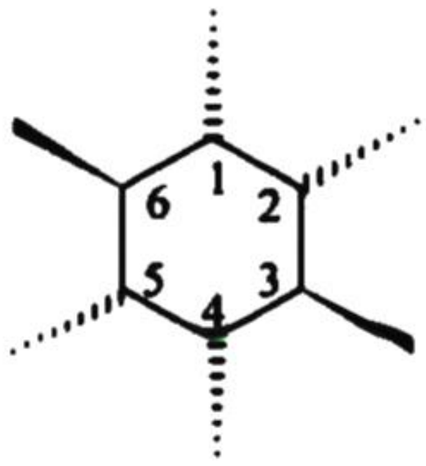
1. ĐẠI CƯƠNG

Các thuốc diệt chí (*Pediculus humanus*, var. *capitis*) bao gồm cả các thuốc diệt rận và diệt cái ghẻ (*Sarcoptes scabiei*). Do đa số là chất độc nên các thuốc này chỉ dùng ngoài dạng crem, lotion, dung dịch hay gội đầu.

Các thuốc này cũng được sử dụng nhiều trong ngành thú y và nông nghiệp.

2. CÁC THUỐC THÔNG DỤNG

DẪN CHẤT CLOR HỮU CƠ (LINDAN)



$C_6H_6Cl_6$ P.t.l: 290,8

Tên khoa học: 1α, 2α, 3β, 4α, 5α, 6β– hexaclorocyclohexan (đồng phân gamma)

Điều chế

$$C_6H_6 + {}_3Cl_2 \xrightarrow{hv/CCl_4} C_6H_6Cl_6 \text{ (hỗn hợp)} \xrightarrow{\text{Tinh chế}} \text{Lindan}$$

Tính chất

Bột kết tinh trắng, dễ tan trong aceton, benzen, cloroform, ether, ethyl acetat, ethanol (1/19). Thực tế không tan trong nước. Rất thân dầu.

Chảy ở 112–115°C.

Kiểm định

Định tính

Quang phổ IR.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điểm chảy 112–115°C.

Sắc ký lớp mỏng.

Thủy giải/OH^- và alcol → ion Cl^-, định tính bằng $AgNO_3$.

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, độ trong và màu sắc của dung dịch, ion Cl^-, tro sulfat.

Định lượng

Vô cơ hoá, định lượng clorid.

Bằng sắc ký khí, phát hiện bằng detector quang kế ngọn lửa.

Chỉ định điều trị

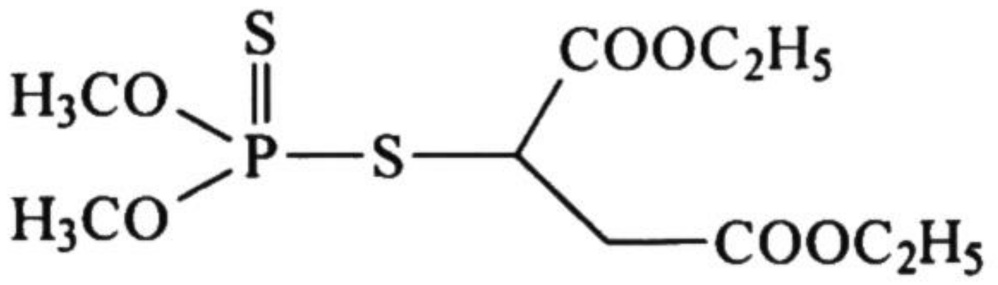
Chí, ghẻ dạng bột 0,4% hay 0,8%, kem 1%, dầu gội 1–2%.

Chú ý: thuốc có thể thấm qua da và tích lũy nhưng không đáng kể.

Chống chỉ định

Phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ nhỏ < 2 tuổi.

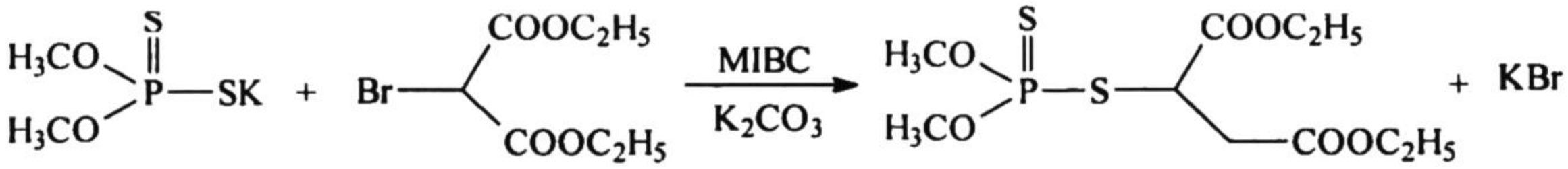
DẪN CHẤT PHOSPHO HỮU CƠ (MALATHION)



$C_{10}H_{19}O_6PS_2$ P.t.l: 330,4

Tên khoa học: Diethyl [dimethoxyphosphinothionyl)thio]butandioat

Điều chế



Tính chất

Chất lỏng màu vàng xanh, tỷ trọng 1,24.

Khó tan trong nước, hỗn hòa với alcol và các dung môi hữu cơ.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với chất chuẩn.

Thử tinh khiết

Tỷ trọng (1,22–1,24), năng suất quay cực, tạp chất liên quan, nước.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định điều trị

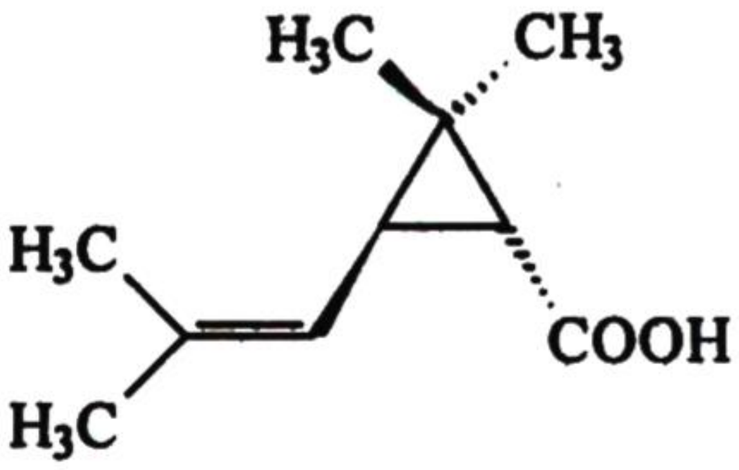
Chí, ghẻ ngứa.

Dạng lotion 0,5%.

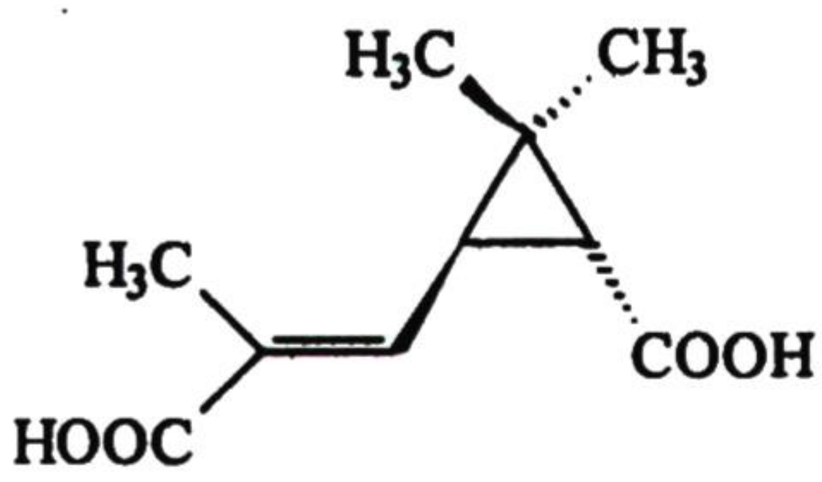
MỘT SỐ DẪN CHẤT PHOSPHO HỮU CƠ KHÁC

- Bromopho: $C_8H_8BrCl_2O_3PS$
- Cloropyripho: $C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$
- Cythioat: $C_8H_{12}NO_3PS_2$
- Diazinon: $C_{12}H_{21}N_2O_3PS$
- Dicloropenthion: $C_{10}H_{13}Cl_2O_3PS$
- Diclorovos: $C_4H_7Cl_2O_4P$
- Dioxathion: $C_{12}H_{26}O_6P_2S_4$
- Fenitrothion: $C_9H_{12}NO_3PS$
- Fenthion: $C_{10}H_{15}O_3PS$
- Iodofenphos: $C_8H_8Cl_2IO_3PS$
- Phosmet: $C_{11}H_{12}NO_4PS_2$
- Propetampho: $C_{10}H_{20}NO_4PS$
- Pyrimetat: $C_{11}H_{20}N_3O_3PS$
- Pyrimipho–methyl: $C_{11}H_{20}N_3O_3PS$
- Profoxur: $C_{11}H_{15}NO_3$

PYRETHRIN VÀ DẪN CHẤT BÁN TỔNG HỢP



Acid chrysanthemic monocarboxylic 1



Acid chrysanthemic dicarboxylic hay acid pyrethric 2

Điều chế

Các chất này được chiết từ cây họ cúc *Chrysanthemum coccineum* hay *C. marshalii* trồng nhiều ở vùng Caucase (Armenia) và đã được sử dụng rất lâu đời để diệt chí ghẻ cũng như làm thuốc xua đuổi côn trùng, bảo vệ thực vật.

Pyrethrin là một hỗn hợp gồm có 6 ester của hai loại acid trên. Các thuốc này tác động do tính thân dầu rất mạnh, gắn kết với lipid trên màng tế bào thần kinh phong tỏa sự dẫn truyền và gây ra pha kích thích trước tiên, sau đó là pha ức chế

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

gây liệt cho ký sinh trùng (tác động knock–down) và làm chết ký sinh trùng (tác động kill–down).

Tính chất

Pyrethrin tổng hợp bền hơn chiết xuất từ thiên nhiên đối với sự thủy giải, nhiệt độ, ánh sáng và phản ứng oxy hoá.

Kiểm định

Dùng sắc ký khí.

CÁC DẪN CHẤT BÁN TỔNG HỢP

- Cinerin I: $C_{21}H_{28}O_3$.
- Cinerin II: $C_{22}H_{28}O_5$.
- Jasmolin I: $C_{21}H_{30}O_3$.
- Jasmolin II: $C_{21}H_{30}O_5$.
- Allethrin: $C_{19}H_{26}O_3$.
- Cybermethrin: $C_{22}H_{19}Cl_2NO_3$.
- Deltamethrin: $C_{22}H_{19}Br_2NO_3$.
- Permethrin: $C_{21}H_{20}Cl_2O_3$.
- Phenothrin: $C_{23}H_{26}O_3$.
- Resmethrin: $C_{22}H_{26}O_3$.
- Tetramethrin: $C_{19}H_{25}NO_4$.

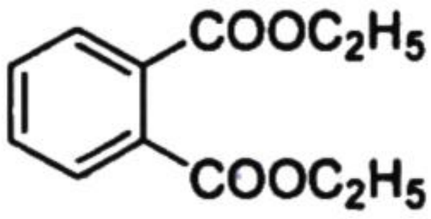
Chỉ định điều trị

Diệt chí ghẻ dạng bình xịt (spray) hay dầu gội. Nồng độ 0,1–0,45%.

Pyrethrin có thể dùng dạng uống trị giun liều 0,01 g/ngày trị giun kim, giun đũa, giun móc. Thuốc được sử dụng rất nhiều trong thú y.

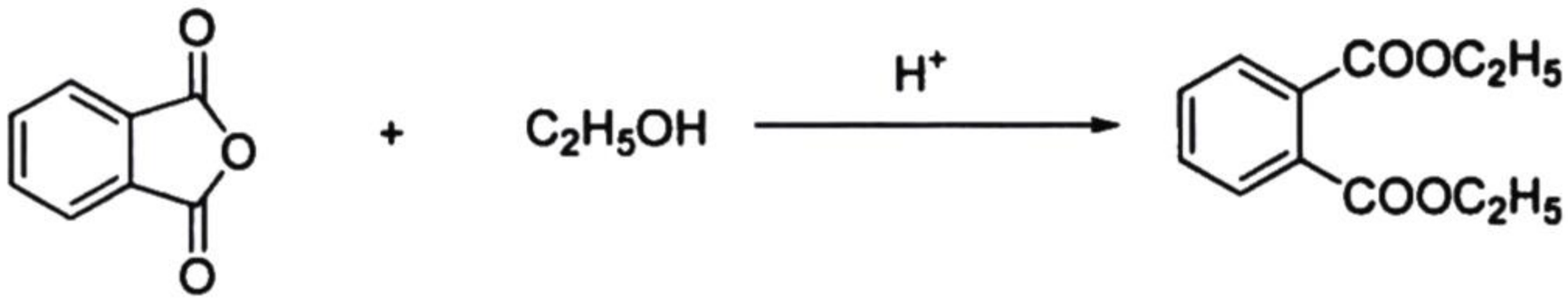
Dạng phun xịt cũng dùng diệt côn trùng như muỗi, gián, kiến, rệp...

DIETHYL PHTALAT



Tên khoa học: Diethyl benzene–1,2–dicarboxylat

Điều chế



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Chất lỏng sánh, trong suốt, không màu hay có màu vàng nhạt, không mùi hay gần như không mùi. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96°, hỗn hoà với hydrocarbon, ether. Tỷ trọng 1,115 – 1,121.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với phổ của chất đối chiếu.

Thử tinh khiết

Chỉ số khúc xạ ở 20°C: 1,500 – 1,505.

Độ trong và màu sắc, độ acid, hàm lượng nước, tro sulfat.

Định lượng

Thuỷ phân trong kiềm KOH 0,5 M và chuẩn độ kiềm thừa chỉ thị phenolphthalein.

Chỉ định điều trị

Ghẻ ngứa.

Dạng bào chế

Thuốc mỡ.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày phản ứng điều chế gamma lindan.
2. Trình bày phương pháp định lượng gamma lindan.
3. Trình bày phương pháp định lượng các hợp chất hữu cơ phospho.
4. Vẽ công thức cấu tạo của malathion.
5. Viết phương trình điều chế diethyl phtalat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CHƯƠNG 4
THUỐC SÁT KHUẨN

Bài 21
THUỐC SÁT KHUẨN

MỤC TIÊU

1. Nhận dạng được cấu trúc của các thuốc sát khuẩn.

2. Sử dụng được một số thuốc sát khuẩn.

1. LỊCH SỬ

Từ thời xưa, người Hy lạp và La mã sử dụng các tinh dầu, gia vị như giấm và rượu để ngăn chặn sự thối rữa của vết thương, dùng lưu huỳnh, thủy ngân như chất tẩy uế.

Đến năm 1676, Van Leeuwenhoek (Hà Lan) quan sát được vi khuẩn nhờ kính hiển vi.

Vào năm 1750, Pringle (Ecosse) sử dụng từ "sát khuẩn", ông cũng liệt kê một số chất được dùng để đắp lên da như long não, acid, kiềm, muối có khả năng phòng ngừa sự hư hỏng, xuống cấp của một số hợp chất hữu cơ.

Năm 1774, Scheele (Thụy Điển) phát hiện ra clor.

Năm 1789 Berthollet (Pháp) phát hiện ra natri hypoclorit.

Năm 1811 Bernard Courtois (Pháp) phân lập được iod từ tro của rong biển.

Năm 1897, Kronig và Paul (Đức) đặt căn bản khoa học cho những nghiên cứu về cơ chế tác động, chỉ tiêu cho việc đánh giá *in vitro* các thuốc sát khuẩn và tẩy uế.

2. CÁC ĐỊNH NGHĨA

2.1. Sát khuẩn

Sát khuẩn là vô hoạt hoá hoặc loại bỏ các mầm gây bệnh (nguyên sinh động vật, vi khuẩn, nấm, virus) hiện diện ở môi trường hay ở người.

Sát khuẩn có kết quả nhất thời, không dẫn đến sự tiệt khuẩn do không loại hoàn toàn được các mầm có khả năng gây nhiễm.

2.2. Thuốc sát khuẩn

Được dùng cho mô sống (da, màng nhầy, vết thương) trong giới hạn dung nạp của mô do ít kích ứng, ăn mòn để loại bỏ những mầm gây nhiễm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.3. Chất tẩy uế

Là chất kích ứng, ăn mòn da nên được dành cho việc tẩy rửa các vật liệu trơ như dụng cụ, bề mặt, môi trường... Các chất này không được làm hư hỏng vật liệu do khả năng ăn mòn, không có nguy cơ gây độc cho cho người sử dụng.

2.4 Chất tẩy rửa

Là chất hoạt động bề mặt (diện hoạt) có khả năng loại bỏ các chất dầu mỡ và vi khuẩn khỏi bề mặt được tẩy rửa, được xếp vào chất sát khuẩn.

Có những chất có thể xem là chất sát khuẩn hoặc chất tẩy rửa tùy theo nồng độ và điều kiện sử dụng.

Thuốc sát khuẩn khác với kháng sinh ở những điểm sau đây:

- Chỉ làm giảm tạm thời số lượng vi khuẩn.
- Được dùng chủ yếu với mục đích dự phòng nhiễm khuẩn.
- Hoạt phổ càng rộng càng tốt.
- Chỉ dùng ngoài da để giảm bớt việc sử dụng kháng sinh cho những trường hợp nhẹ.

3. CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG

3.1. Trên vi khuẩn

3.1.1. Cố định lên bề mặt của vi khuẩn

Chất sát khuẩn hấp phụ lên các điện tích âm ở bề mặt vi khuẩn.

- EDTA (Ethylen Diamin Tetra Acetic acid) làm phân cực bề mặt vi khuẩn, nới rộng lipopolysaccharid rồi tạo chelat với các cation ở màng này ảnh hưởng đến khả năng trao đổi chất của tế bào vi khuẩn.

3.1.2. Tác động lên tế bào chất

Có bốn đích tác động

- Các thành phần của tế bào nằm trong trong tế bào chất như ion K^+, acid amin, purin, pyrimidin bị chất sát khuẩn làm rò rỉ.
- Acid nucleic, protein bị chất sát khuẩn làm ngưng kết không thuận nghịch.
- Ribosom cũng tương tác với chất sát khuẩn.
- Enzym và sự chuyển hoá bị chất sát khuẩn vô hoạt hoá đặc biệt là ức chế sự hô hấp do cắt đứt quá trình phosphoryl hoá oxy.

3.2. Trên virus

Cơ chế của các chất sát khuẩn còn chưa rõ, vài chất sát khuẩn như phenol, dẫn xuất của clor có thể vô hoạt hoá được virus.

3.3. Bào tử vi khuẩn

Bào tử vi khuẩn có lớp vỏ bọc nên chỉ một số ít chất sát khuẩn là có thể xâm nhập được vào bên trong. Tế bào chất trong bào tử lại ở trạng thái nghỉ nên các hoạt tính chống lại sự chuyển hoá của chất sát khuẩn không thể hiện được.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4. TÍNH CHẤT CỦA MỘT CHẤT SÁT KHUẨN TỐT

– Hoạt phổ càng rộng càng tốt, có thể diệt nấm và virus.

– Có hoạt tính ngay cả khi có mặt của chất hữu cơ như máu, huyết thanh, mủ...

– Bền vững khi pha loãng để dùng ngay hoặc dùng dần dần.

– Dễ dung nạp tại chỗ, không độc với cơ thể.

5. HOẠT TÍNH

5.1. Kìm khuẩn: chỉ ức chế tạm thời sự phát triển và phân chia vi khuẩn, kìm nấm.

5.2. Diệt khuẩn

Diệt khuẩn, diệt nấm, rất hiếm khi diệt virus.

Hoạt tính của chất sát khuẩn rất ít chuyên biệt, diệt mầm gây nhiễm đồng thời cũng diệt cả hệ vi khuẩn cộng sinh ở da.

Hoạt tính giảm dần: Gram (+) > Gram (–) > Mycobacteria.

Bào tử ít bị tác động.

Một số chất sát khuẩn có đồng thời hai tác động này tùy theo nồng độ sử dụng (clohexidin, triclocarban, amonium bậc IV), thời gian tiếp xúc (clohexidin).

Cũng như các kháng sinh, vi khuẩn cũng có khả năng đề kháng tự nhiên với vài chất sát khuẩn: Mycobacteria với amonium bậc IV.

5.3. Virus

Virus ít bị ảnh hưởng bởi chất sát khuẩn.

Bảng 21.1. Hoạt tính của một số chất sát khuẩn

Chất sát khuẩn	Vi khuẩn Gram +	Vi khuẩn Gram –	*Mycobacterie*	Bào tử vi khuẩn	Nấm và men	Virus
Alcol 70°	++	++	++	0	+	+
Aldehyd	+++		++	+	+++	++
Amoni bậc IV	+++		0	0	+	+
Carbanilid	+++	+	KXĐ	KXĐ	0	KXĐ
Clohexidin	+	0	0	0	+	+
Clor	+++		++	++	++	++
Hexaclorophen	++		0	0	+	0
Iod	+++		++	++	++	++
Dẫn xuất Hg	+++		0	0	+	+
Dẫn xuất phenol	+++	+	hoạt tính thay đổi			
	+++					
	+++					
	++	++				

Chú thích: hoạt tính diệt khuẩn mạnh: +++; trung bình:++; yếu: +;
không có: 0; không xác định: KXĐ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

6. YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HOẠT TÍNH SÁT KHUẨN

6.1. Dung môi

Đối với các chất sát khuẩn ít tan hoặc không tan trong dung môi thì tác động diệt khuẩn có thể bị ức chế phần nào.

Có vài dung môi tự bản thân có hoạt tính sát khuẩn như alcol.

6.2. Nồng độ chất sát khuẩn và thời gian tác động

6.3. pH

Clohexidin có hoạt tính thay đổi theo pH: pH 5,5 đến 7 tương ứng với pH của da và mô thì hoạt tính tối ưu. pH thấp hơn thì hoạt tính tăng trên *E. coli* và *S. aureus* nhưng giảm với *Pseudomonas spp.*

Các dẫn xuất của clor có hoạt tính tối đa ở pH 5, không được dùng ở pH thấp hơn do có sự phân ly của acid hypoclorơ yếu.

6.4. Các chất điện giải

Khi gia tăng nồng độ của muối thì làm thay đổi hoạt tính diệt khuẩn của chất sát khuẩn.

6.5. Chất diện hoạt

Chất diện hoạt làm giảm sức căng bề mặt nên làm dễ dàng sự tiếp xúc giữa chất sát khuẩn với vi khuẩn.

Tuy nhiên khi nồng độ của chất diện hoạt quá cao thì hoạt tính diệt khuẩn giảm.

Có tương kỵ giữa chất diện hoạt và chất sát khuẩn:

– Phenol và halogen tương kỵ với chất diện hoạt anion và không ion hoá.

– Amoni bậc IV, biguanid tương kỵ với chất diện hoạt anion (chất tẩy rửa).

6.6. Protein

Máu, mủ là protein có thể vô hoạt hoá chất sát khuẩn theo nhiều cách và mức độ khác nhau.

6.7. Lipid

Lipid ảnh hưởng đến độ tan và độ bền vững của các nhũ tương.

7. SỰ DUNG NẠP

7.1. Các tai biến về da

Các tai biến về da rất thay đổi: có thể đơn giản là kích ứng mà sự nhạy cảm tùy theo cá thể, nồng độ, điều kiện sử dụng... xảy ra với bất kỳ chất sát khuẩn nào.

Có thể nhạy cảm với ánh sáng, chậm lành sẹo, độc cho tai, thần kinh, niêm mạc mắt....

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

7.2. Sự hấp thu qua da và độc tính

Tất cả các chất khi tiếp xúc với da sẽ được da hấp thu với mức độ và vận tốc tùy thuộc vào tính chất lý– hoá, thành phần chất dẫn (tá dược, công thức), cấu trúc da.

Trạng thái sinh lý của da là yếu tố ưu tiên cần lưu ý: da lành mạnh là một hàng rào tự nhiên đối với sự xâm nhập của các yếu tố bên ngoài, mọi sự hư hỏng trên bề mặt da do cơ học, hoá học, vật lý đều tạo dễ dàng cho các chất đi qua để đến các cấu trúc sâu hơn của cơ thể. Kết quả là thay đổi về sinh khả dụng mà trong vài trường hợp điều này được tận dụng để tối ưu hoá tác động trị liệu nhưng trong trường hợp khác sẽ có hậu quả độc hại.

Hexaclorophen được dùng để dự phòng nhiễm Staphylococcus đã thể hiện độc tính sau khi tiếp xúc với da trẻ sơ sinh khi rửa với dung dịch 3% rồi tắm, đó là sự hấp thu toàn thân và độc cho não. Độc tính này không xuất hiện ở người trưởng thành.

Clohexidin được đề nghị dùng cho trẻ sơ sinh để thay thế cho hexaclorophen, chất này cố định lên protein nên được giữ lại ở phần da mà không hấp thu vào máu. Dạng kem nồng độ 0,5 % và 1 % xâm nhập vào da rất ít, khoảng 1%, khi tăng nồng độ đến 4% thì sự xâm nhập gia tăng nhưng không tăng hoạt tính.

Iod xuyên qua da với các vận tốc khác nhau tùy theo nơi đắp. Trong trường hợp da bị tổn thương thì sự hấp thu còn nhiều hơn nữa. Ở trẻ sơ sinh, sinh thường và sinh non, sự hấp thu nơi vùng rốn khi rửa hoặc đắp với PVP iod dẫn đến nhược giáp do đó hiện nay không được dùng nữa.

8. TƯƠNG KỴ

Các amoni bậc IV thường bền nhưng bị vô hoạt hoá bởi các chất anionic như savon, do đó khi đã dùng savon để rửa thì cần rửa lại thật cẩn thận da và niêm mạc trước khi đắp chất sát khuẩn này.

Nước cứng chứa các cation như Ca^{++}, Mg^{++} ở nồng độ khoảng 40 ppm làm giảm 50% hoạt tính của amoni bậc IV vì vậy, nếu đã rửa vết thương với nước này thì cần làm khô trước khi đắp thuốc. Amoni bậc IV cũng bị hấp thu bởi găng cao su và các vật liệu xốp.

Clohexidin tương kỵ với các hợp chất anionic đặc biệt là savon, alginat và chất diện hoạt không ion hoá.

Các dẫn chất của clor có thể bị hư hỏng do sự hiện diện của chất hữu cơ, savon, nước cứng và tia UV nên giảm hoạt tính diệt khuẩn.

Các dẫn chất iod không bền trong môi trường kiềm vì phần tự do bị chuyển thành dạng iodid không hoạt tính, các chất hữu cơ như máu, mủ làm giảm hoạt tính do hấp phụ iod. Iod còn tương kỵ với thủy ngân.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

9. BẢO QUẢN

– Như tất cả dược phẩm, chất sát khuẩn phải được bảo quản ở nơi tránh ánh sáng và không nóng do một số chất dễ bay hơi. Cần ghi chú các sản phẩm dễ cháy.

-- Cồn để gần nguồn nhiệt sẽ bị ảnh hưởng đến nồng độ do giảm thể tích.

– Lý tưởng nhất là chất sát khuẩn được giao ở nồng độ sẵn sàng để dùng ngay trong bao bì chỉ sử dụng 1 lần, tránh để chất sát khuẩn còn tồn tại trong chai.

Việc chiết sang bình khác là một thao tác nguy hiểm và là nguồn gốc của sự nhiễm khuẩn.

Cần hạn chế dùng bình xịt do chất lượng của plastic không rõ có thể gây tương kỵ với hoạt chất, hơn nữa mỗi khi bóp vào thành bình người ta làm biến dạng chúng, khi trở về hình dạng cũ sẽ có không khí được hút vào bình nên có thể mang cả vi khuẩn vào tạo môi trường ô nhiễm bởi các mầm bệnh.

10. LƯU Ý KHI SỬ DỤNG

– Xem hạn sử dụng.

– Ghi lại ngày mở nắp.

– Đóng nắp ngay sau khi dùng.

– Chỉ nên sử dụng trong vòng 8 – 10 ngày ngay cả với những chai đóng nắp.

– Thao tác cẩn thận, tránh chạm vào phần miệng chai để tránh gây nhiễm khuẩn.

11. MỘT SỐ THUỐC SÁT KHUẨN

11.1. Thuốc sát khuẩn vô cơ và cơ kim

11.1.1. Chất oxy hóa

Tác động lên protein vi khuẩn bằng cách phá hủy cấu trúc phân tử cơ bản.

– Hydroperoxyd được dùng rộng rãi nhất nhưng chỉ có tác động kìm khuẩn yếu, dung dịch kém bền.

– Kali permanganat tác động trên đa số vi khuẩn ở nồng độ 1/10 000, nồng độ 1/5 000 thì gây kích ứng.

11.1.2. Nhóm halogen

Các halogen là các tác nhân kháng khuẩn và kháng virus hữu hiệu.

Clor, brom và fluor khá kích ứng nên được dùng như chất tẩy rửa.

Iod dễ được dung nạp bởi da và niêm mạc nên được dùng làm chất sát khuẩn.

Clor: có khả năng oxy hoá nên làm hư hỏng protein ở màng tế bào, nhiễm sắc thể và enzym trong tế bào chất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hoạt phổ rộng tác động xuất hiện nhanh chỉ trong vài phút ngoại trừ đối với bào tử và Mycobacteria, virus cũng nhạy cảm nhưng ở nồng độ cao hơn.

Thường được dùng trong dược phẩm (nước Dakin), sát khuẩn nước uống, nước hồ bơi, vật liệu trong công nghiệp thực phẩm.

– Khí clor

– Hợp chất sinh clor

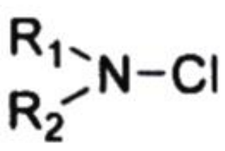
	acid	muối
Cl_2O_3	$HClO_2$	clorit
Cl_2O_5	$HClO_3$	clorat
Cl_2O_7	$HClO_4$	perclorat

– Hợp chất hữu cơ sinh acid hypoclorơ

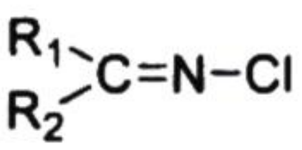
+ Cl_2O HClO acid hypoclorơ

+ Natri hypoclorit NaClO, calci hypoclorit $Ca(ClO)_2$.

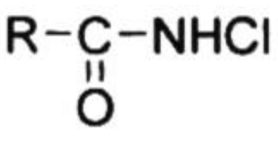
+ Cloramin, N–clorimin, N–cloramid, N–clorimid



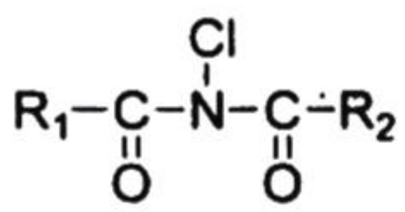
cloramin



N–clorimin

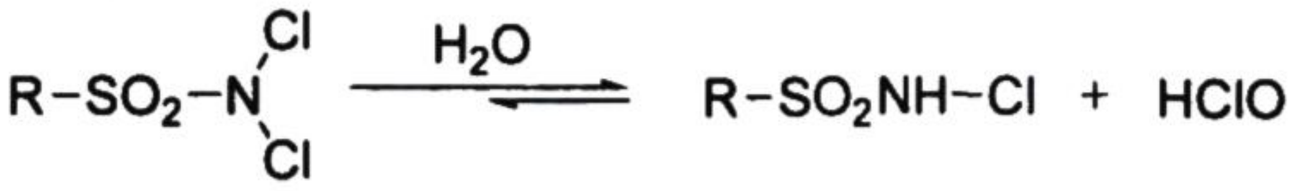


N–cloramid

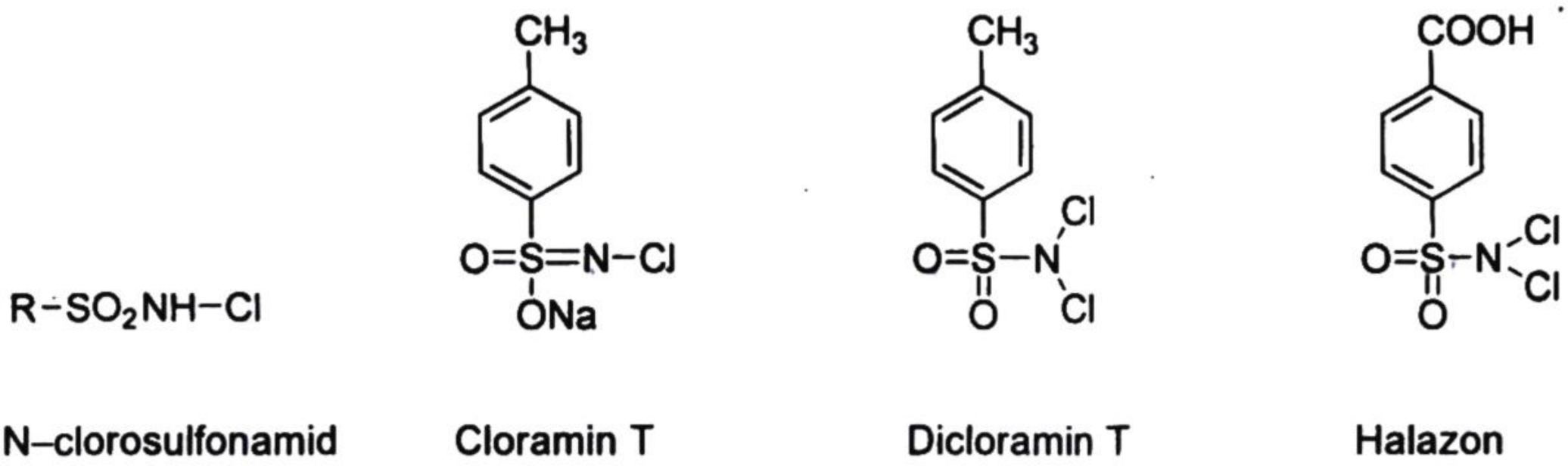


N–clorimid

Cloramin là amid hoặc imid có chứa nhóm thế Cl, sau khi thủy phân trong nước sẽ phóng thích acid hypoclorơ.



Các cloramin



R–SO_2NH–Cl

N–clorosulfonamid

Cloramin T

Dicloramin T

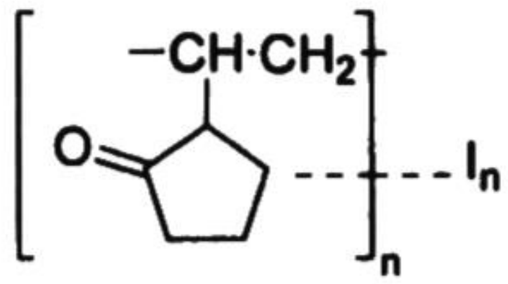
Halazon

Iod: tác động trực tiếp lên protein trong tế bào chất, ở trạng thái tự do thì hoạt tính diệt khuẩn xảy ra rất nhanh từ vài giây đến vài phút.

– Iod vô cơ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Iod hữu cơ: polyvinylpyrolidon iod hay polyvidon iod là phức iod với chất không ion hoá sẽ phóng thích từ từ iod nên ít kích ứng hơn iod vô cơ.



polyvidon iod

11.1.3. Muối kim loại

Tất cả kim loại nặng đều có hoạt tính kháng khuẩn, mạnh nhất là thủy ngân, bạc.

Muối bạc

Cơ chế tác động: cố định lên protein của enzym vi khuẩn, ức chế tái tổ hợp ADN.

$$Ag^+ + \text{protein–COOH} \rightleftharpoons Ag^+ {}^-OOC\text{– protein}$$

Tác dụng kìm khuẩn.

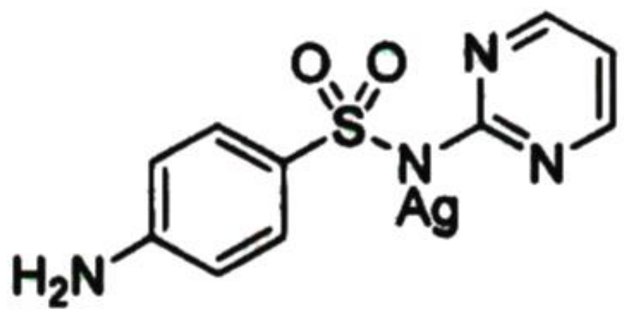
– Muối bạc vô cơ: bạc nitrat $AgNO_3$ 2% được dùng rất phổ biến, đôi khi có thể thay thế bằng lactat, citrat.

– Muối bạc hữu cơ

+ Bạc keo như colargol chứa khoảng 97% bạc

+ Bạc proteinat như protargol, argyrol (vitellinat) chứa khoảng 20% bạc.

+ Bạc sulfadiazin



Được dùng để điều trị tại chỗ các nơi bị nhiễm khuẩn, phỏng: phức chất bạc phóng thích bạc từ từ vào vết thương.

Muối thủy ngân

Cơ chế tác động: các chất sát khuẩn liên kết với các nhóm –SH (thiol), –COOH (carboxyl), –OH (hydroxyl), PO_4^{3-} (phosphat) của enzym vi khuẩn làm vô hoạt hoá enzym, từ đó sự phát triển của vi khuẩn bị rối loạn. Hoạt tính được tạo thuận lợi khi có chất tạo bọt như Na laurylsulfat.

– **Thủy ngân vô cơ:** được dùng từ rất lâu, khá độc.

+ Thủy ngân (I) clorid Hg_2Cl_2: nhuận trường và diệt giun.

+ Thủy ngân oxid vàng HgO: được dùng làm pomad tra mắt.

+ Thủy ngân (II) clorid $HgCl_2$: được dùng để tẩy uế dụng cụ.

– **Thủy ngân hữu cơ:** các sản phẩm được tổng hợp sau này có trọng lượng phân

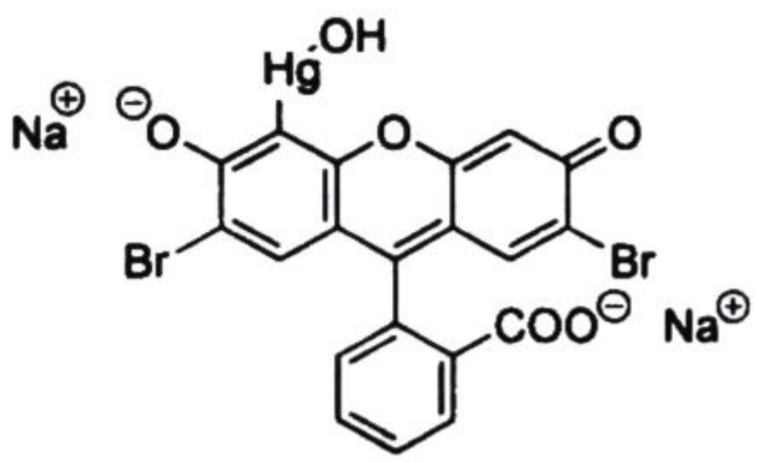
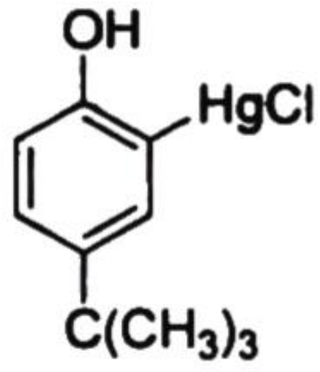
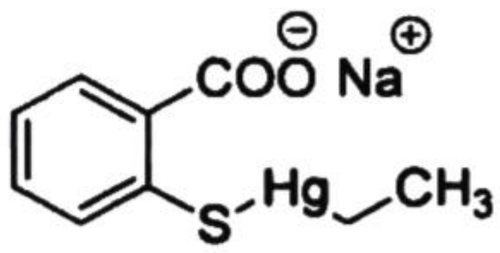
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tử lớn phóng thích ion Hg chậm nên ít kích ứng, ít độc, hoạt tính mạnh hơn các dẫn xuất vô cơ. Ăn mòn các vật liệu kim loại, ít bị vô hoạt hoá bởi chất hữu cơ.

+ Alkyl thủy ngân R–Hg–X

+ Aryl thủy ngân Ar–Hg–X

Bảng 21.2. Một số hợp chất thủy ngân hữu cơ

Tên		Công thức	Dạng dùng
Aryl thủy ngân	Mebromin mercurocrom thuốc đỏ		Dung dịch 2% trong nước để sát khuẩn da, tránh dùng cho vết thương rộng. Tương kỵ: không dùng chung với chế phẩm chứa iod do tạo phức chất ăn mòn da
	Mercurobutol MERCRYL		Dung dịch 0,05% trong cồn hoặc 0,01% trong nước có thêm Na lauryl sulfat (Mercryl Laurylé) để sát khuẩn
Alkyl thủy ngân	Thiomersal Na mercuro–thiolat		Kìm khuẩn, kìm nấm Sát khuẩn da, nồng độ 0,1–0,5%, màng nhầy 0,02%. Dung dịch merseptyl 0,1% Thuốc nhỏ mắt vitaseptol 10 ml chứa 1,2 mg thiomersal, pomad, thuốc trứng,

11.2. Thuốc sát khuẩn hữu cơ

11.2.1. Phenol và dẫn chất

Phenol

Cơ chế tác động: nồng độ thấp làm hư màng tế bào, gây rò rỉ các thành phần trong tế bào chất và vô hoạt hoá enzym vi khuẩn, nồng độ cao làm đông vón protein.

Độc tính: ăn mòn thực quản dạ dày, tổn thương thận, trụy tim, rối loạn hô hấp và hôn mê, có thể chết sau 24 giờ với liều 8 – 15g (người lớn). Trên da phenol làm kết tủa keratin cho một màu trắng sau đó đỏ lên, chảy nước rồi da bị chết hoại.

Do độc tính của nó nên phenol không còn được dùng làm chất sát khuẩn mà được thay thế bằng các dẫn chất đã được thay đổi về cấu trúc hoá học để giảm tính tan trong nước mà tăng tính tan trong dầu (alcoyl hoá, halogen hóa...), độc tính giảm.

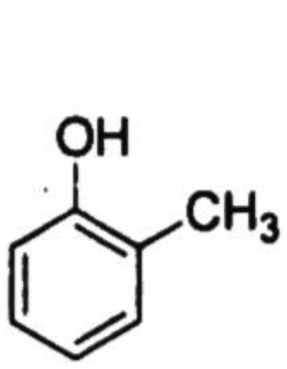
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dẫn chất của phenol

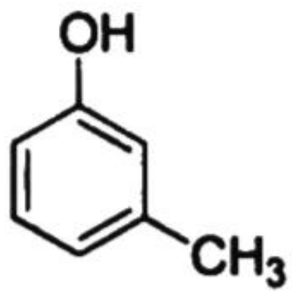
– Monophenol

+ *Monoalkyl* hay cresol

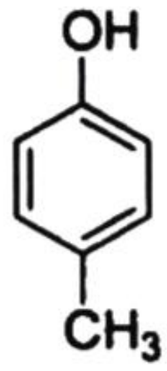
Hoạt tính sát khuẩn tăng theo chiều dài của dây alkyl, tối ưu với dây amyl, mạch thẳng tốt hơn mạch phân nhánh.



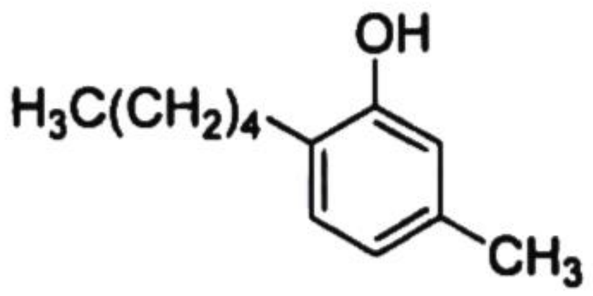
o–cresol



m–cresol



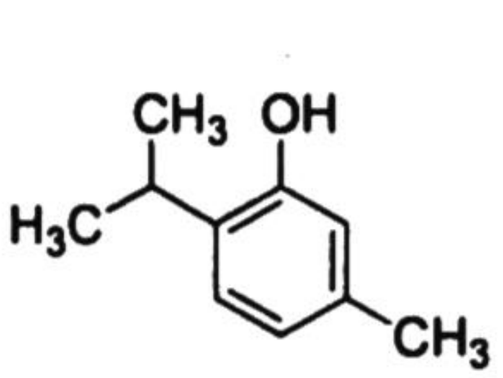
p–cresol



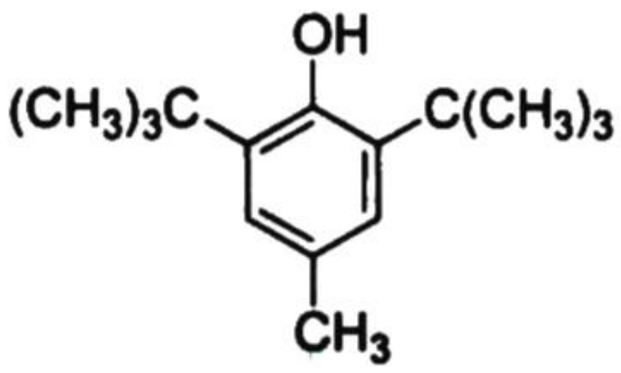
6–n–amyl–*m*–cresol

Hỗn hợp o–, m–, p– cresol là cresylol có hoạt tính mạnh hơn phenol. 6–n–amyl–m–cresol ít tan trong nước, tan nhiều trong kiềm yếu, glycol và glycerol, kìm khuẩn ở nồng độ 10 – 50 mg/l.

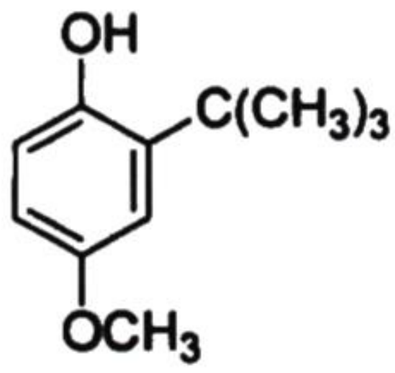
+ *Dialkyl* hay xylol

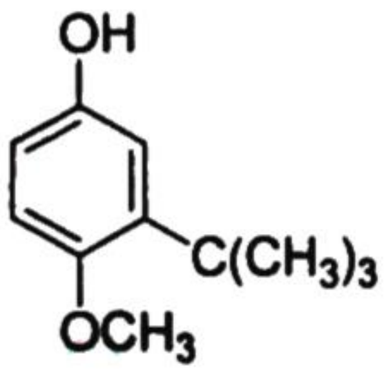


Thymol



B.H.T.





B.H.A.

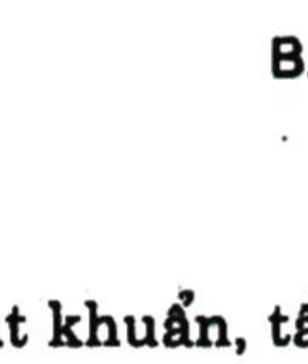
– Thymol là chất sát khuẩn, tẩy mùi.

– Butylhydroxytoluen (BHT), butylhydroxyanisol (BHA) là hỗn hợp o–, p–, được dùng làm chất bảo quản cho dược phẩm, sát khuẩn, chống oxy hoá.

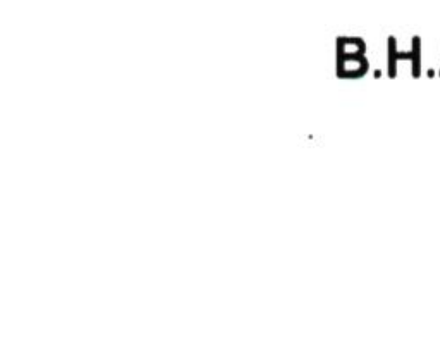
+ *Phenol halogen hoá:* dẫn xuất clor có hoạt tính mạnh nhất, poly clor mạnh hơn mono. Hoạt phổ rộng, ít độc.

– Clorocresol được dùng để bảo quản dung dịch tiêm và cream với nồng độ 0,1 – 0,2%.

– Cloroxylenol được dùng thoa lên da để sát khuẩn chuẩn bị phẫu thuật.



clorocresol



cloroxylenol

+ *Acid hydroxybenzoic hay acid polyhydroxycarboxylic*

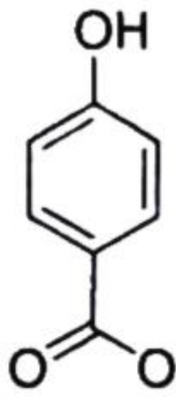
Acid salicylic (orthohydroxybenzoic) không có hoạt tính sát khuẩn nhưng các

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

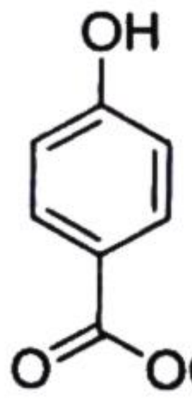
este mạch thẳng của acid parahydroxybenzoic (các paraben) là methylparaben, ethylparaben, propylparaben, butylparaben thì được dùng làm chất bảo quản trong công nghiệp thực phẩm, dược phẩm: lotion, kem thoa da.

Các chất này có tác động chống lại chuyển hoá acid p–hydroxybenzoic của vi khuẩn nên chúng không thể tổng hợp được ADN và ARN.

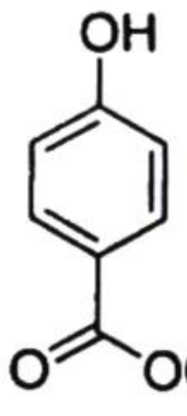
– Butylparaben có MIC thấp nhất (5 g/l) tác động trên Gram +, kìm nấm.



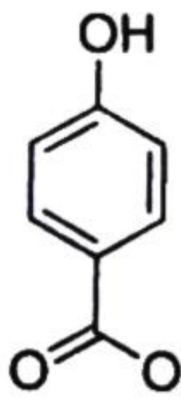
Methylparaben



Ethylparaben



Propylparaben



Butylparaben

– Methylparaben được dùng với nồng độ 0,05 – 0,25% trong mỹ phẩm và 01 – 0,1% trong thực phẩm.

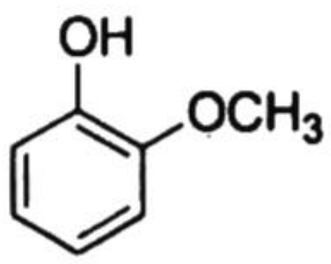
– Hỗn hợp 0,18% methylparaben với 0,02% propylparaben được dùng để bảo quản các chế phẩm dùng để đắp tại chỗ.

+ *Ether của phenol*

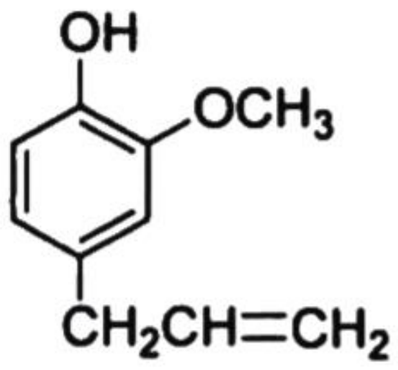
– Gaiacol: dùng ngoài để sát khuẩn khi can thiệp vào các áp xe để chữa ho cùng với eucalyptol, iodoform.

– Eugenol: sát khuẩn được dùng trong nha khoa.

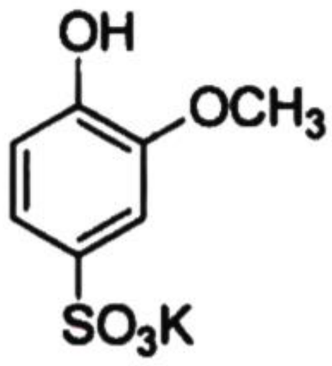
– Sulfogaiacol: long đờm, có trong thành phần thuốc ho.

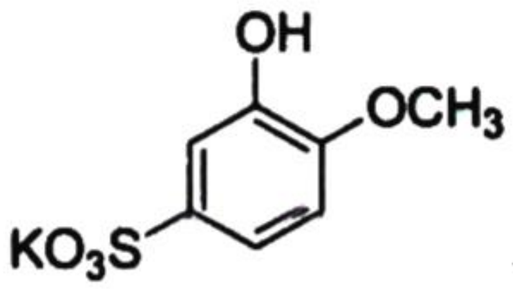


Gaiacol



Eugenol





Sulfogaiacol

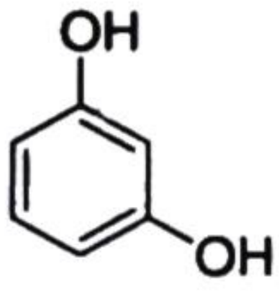
+ *Ester của phenol*: bẹnzonaphtol hay benzoat–2–naphtol là chất sát khuẩn đường ruột được dùng khi tiêu chảy, có thể phối hợp với than hoạt tính.

– Polyphenol

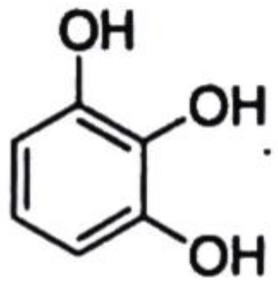
+ *Diphenol:* résorcinol, hydroquinon.

Resorcinol sát khuẩn hốc mũi, dơ miệng, vảy nến, trứng cá.

+ *Triphenol:* pyrrogalol rất độc nếu hấp thu vào máu do đó chỉ nên dùng với diện tích da hẹp trong trường hợp vảy nến, lupus, eczema dạng pomad 5 – 10%.



Resorcinol

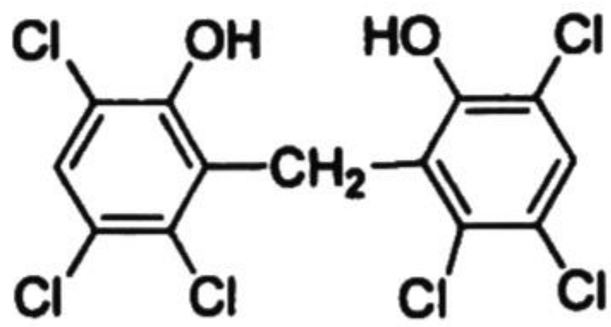


Pyrogalol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Bisphenol: gồm hai phenol nối với nhau thông qua một mạch carbon thẳng hay phân nhánh, một nhóm nitrơ, một nguyên tử lưu huỳnh hoặc một nguyên tử oxy.

Trong nhóm này các dẫn xuất diphenyl metan được dùng nhiều nhất, đặc biệt là các dẫn xuất clo hoá như diclorophen (dicloro–5,5'–phenylmetan), tetraclorophen (tetracloro–3,5,3',5'–phenyl methan), hexaclorophen (hexacloro–3,5,6,3',5',6'–phenyl methan).



Hexaclorophen

Hexaclorophen được dùng ở dạng dung dịch 1%, pomat 0,5% để xử lý vết thương bị nhiễm khuẩn, vết phỏng, loét nhưng cũng hấp thu qua da gây tử vong cho trẻ sơ sinh.

11.2.2. Alcol

Phổ biến nhất là rượu etylic, isopropylic, benzylic và propylenglycol.

Alcol mạch thẳng

Hoạt tính tăng theo chiều dài của dây carbon. Các alcol bậc I có tác động mạnh nhất.

Cơ chế tác động: làm biến tính protein và enzym.

Diệt khuẩn, diệt nấm nhưng không diệt bào tử.

Alcol thơm

Alcol phenylethylic làm thay đổi tính thấm của màng tế bào vi khuẩn. Các men dehydrogenase của vi khuẩn chuyển nó thành aldehyd phetylenic làm đông vón protein trong tế bào chất.

Polyalcol

Propylenglycol được dùng dưới dạng phun mù (aérosol) để tẩy uế môi trường do không độc và không có mùi.

11.2.3. Aldehyd

Tác động do alkyl hoá nhóm amin tự do hoặc amin của protein vi khuẩn nên làm đông vón nguyên sinh chất.

Diệt khuẩn, bào tử nấm và virus.

Formol (formaldehyd) H– CHO

Ở nhiệt độ bình thường formol ở thể khí, người ta không dùng trực tiếp dạng này mà dùng dạng dung dịch. Formalin là dung dịch chứa 30 – 40% formol.

Điều kiện sử dụng tốt nhất là ở 50 – 80°C, độ ẩm 80%, thời gian tiếp xúc 4 – 8 giờ.

Formol bị vô hoạt hoá bởi nhôm, dẫn xuất amin, protein như máu, mủ, chất hữu cơ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các chất sinh ra formol

– Glutaraldehyd (pentanedial, aldehyd glutaric). O = CH –CH_2–CH_2–CH_2_CH = O

Có khả năng kìm khuẩn, ức chế sự nẩy mầm của bào tử, diệt nấm. Hoạt phổ rộng bao gồm cả Gram dương và Gram âm.

Formol và glutaraldehyd là chất kháng khuẩn mạnh nhưng độc nên được dùng như chất tẩy rửa, bảo quản với nồng độ không được vượt quá 0,2%.

– Methenamin (Urotropin): sát khuẩn đường niệu do tạo aldehyd formic khi đến thận.

Methenamin

11.2.4. Acid

Các acid được dùng trong viêm đường niệu chung với các kháng sinh (acid nalidixic), kháng nấm.

Acid benzoic

Kìm khuẩn, kìm nấm, rất ít độc thường dùng làm chất bảo quản với nồng độ 0,1%. Trong mỹ phẩm acid benzoic được dùng với nồng độ không quá 10%.

Acid acetic

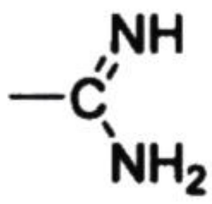
Nồng độ diệt khuẩn là 5%, kìm khuẩn và kìm nấm 1%.

Acid boric

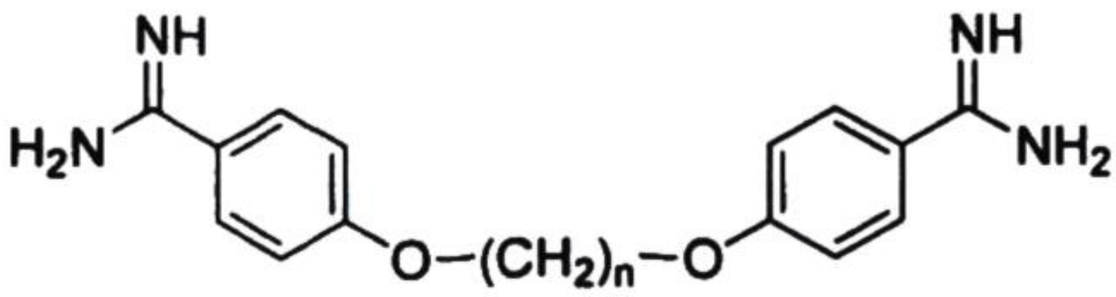
Chỉ kìm khuẩn ở nồng độ 3% đã được dùng phổ biến do dễ dung nạp tuy nhiên đã có các tai biến sau khi dùng qua đường qua da, tiêu hoá.

11.2.5. Amidin, biguanid, polyamin

**** Amidin***



Công thức tổng quát

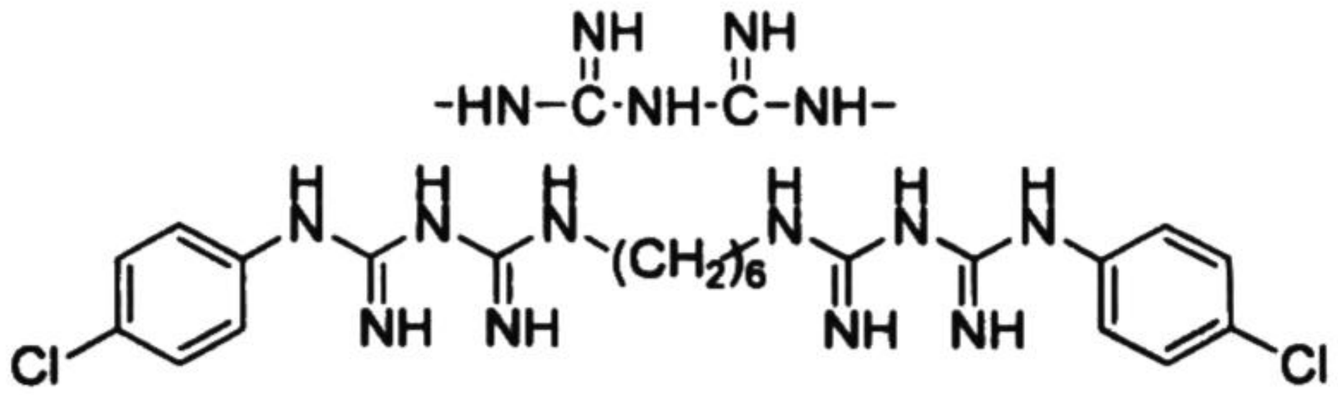


Các dẫn xuất chính: propamidin (n=3), pentamidin (n=5), hexamidin (n=6).

Hexamidin tác động trên vi khuẩn Gram (–) được dùng để sát khuẩn da và màng nhầy (dung dịch 0,1% trong alcol), phụ khoa, phẫu thuật, nha khoa (dung dịch 1% trong nước).

**** Biguanid:*** có trong thuốc hạ đường huyết, kháng virus, chống nhiễm khuẩn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Clohexidin

Cơ chế tác động: nồng độ thấp làm tổn thương thành tế bào và ức chế enzym của vi khuẩn, nồng độ cao làm đông vón protein và acid nucleic.

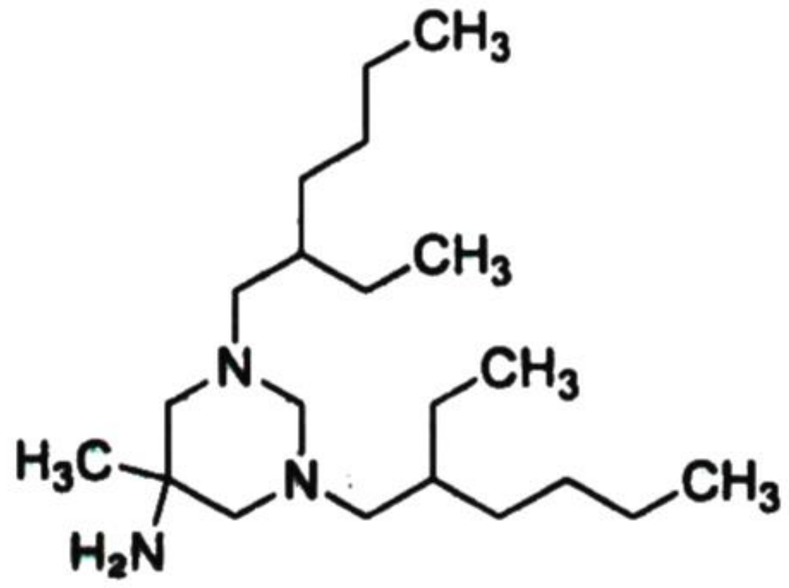
Clohexidin mang tính chất của cation nên tương kỵ với các anionic và xà phòng.

Hoạt tính trên vi khuẩn Gram (+), diệt nấm (*Candida albicans*). Vẫn giữ được hoạt tính khi có mặt của các chất hữu cơ nên thường dùng để xử lý vết thương ở nồng độ từ 0,05 – 4% và là thành phần phối hợp trong các thuốc khác như chất bảo quản thuốc nhỏ mắt ở nồng độ 0,01%.

**** Polyamin***

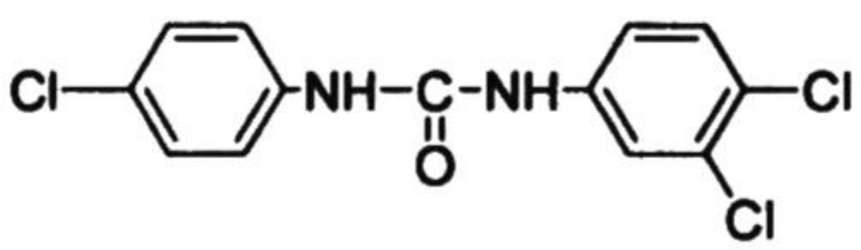
HEXETIDIN

Có tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm, dùng dạng dung dịch 0,1% để ngậm.



11.2.6. Urea

Triclocarban được dùng để sát khuẩn, rửa da, khử mùi.



Tác động kìm khuẩn Gram (+) mạnh hơn Gram (–), hoạt phổ không rộng.

Tương kỵ với các chất cation: amoni bậc IV, clohexidin, hexamidin.

Cần rửa với nhiều nước vì nồng độ cao sẽ gây kích ứng và làm khô da.

Nhiệt độ trên 50^{o}C triclocarban sẽ bị phân hủy tạo cloranilin gây methemoglobin huyết, do đó cần được bảo quản ở nơi mát và không nên pha loãng với nước nóng.

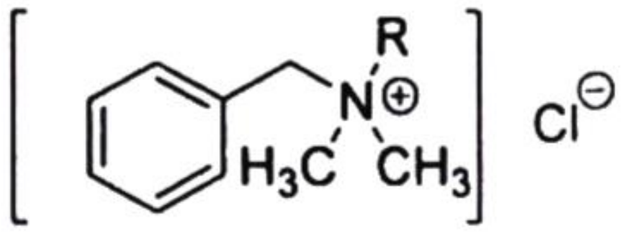
Ngày càng ít được dùng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

11.2.7. Chất diện hoạt

*** *Chất diện hoạt ion hóa***

– Diện hoạt cation: amin clohydrat, amoni bậc IV



$R = C_8H_{17} - C_{18}H_{37}$

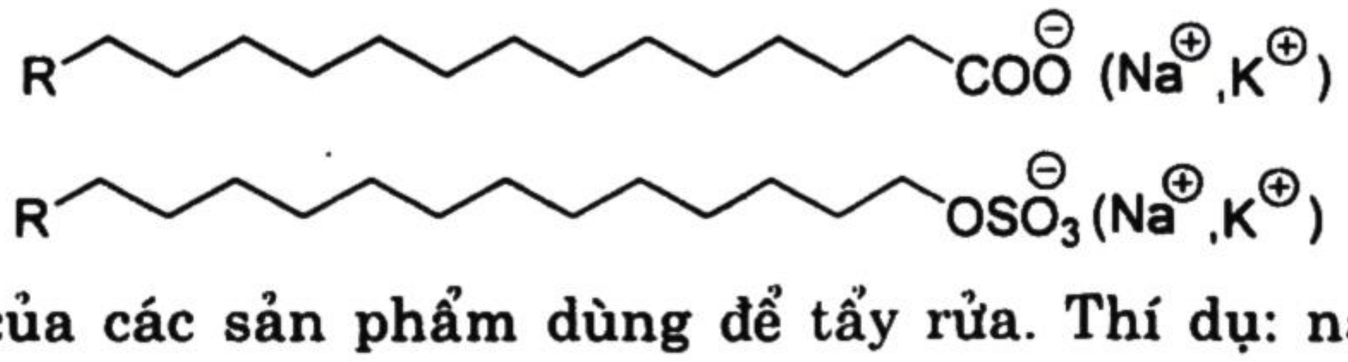
Benzalkonium clorid

Amoni bậc IV hấp phụ và phá hủy thành tế bào, làm biến tính protein, ức chế hoạt tính các enzym.

Các yếu tố ảnh hưởng: bản chất vi khuẩn (Gram + nhạy cảm nhất), pH môi trường tối ưu từ 8 – 10, hoạt tính giảm khi có muối Ca, chất hữu cơ, chất diện hoạt anion.

Độc tính khá thấp. Được dùng nhiều trong công nghiệp và bệnh viện.

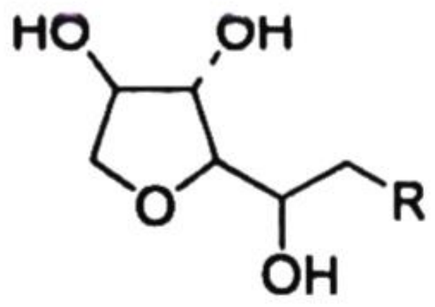
– **Diện hoạt anion:** xà phòng, alkylsulfat, alkylsulfonat, alkylaurylsulfat.



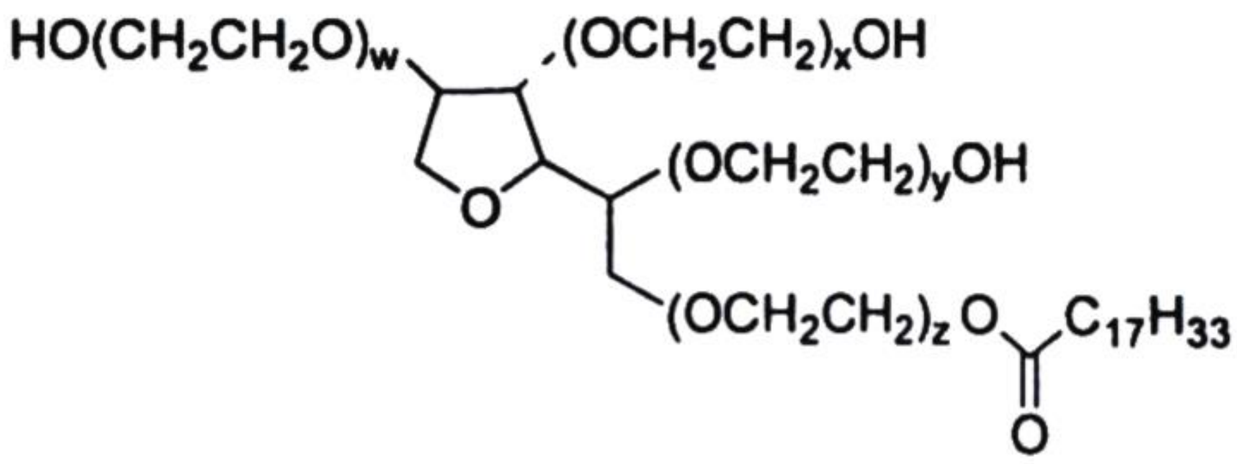
Là thành phần của các sản phẩm dùng để tẩy rửa. Thí dụ: natri alkylbenzen-sulfonat

*** *Chất diện hoạt không ion hoá:*** span ưa lipid, tween ưa nước.

Được dùng trong kỹ nghệ dệt, mỹ phẩm do ít ăn mòn và có khả năng tạo bọt.



Span 20 sorbitan laurat $R = OOC(C_{11}H_{23})$
Span 60 sorbitan stearat $R = OOC(C_{17}H_{35})$
Span 80 sorbitan oleat $R = OOC(C_{17}H_{33})$



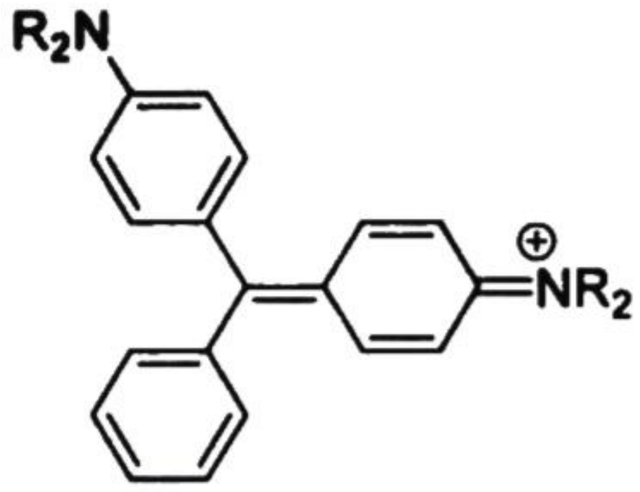
Tween 80: polysorbat 80
(w + x + y + z = 20)

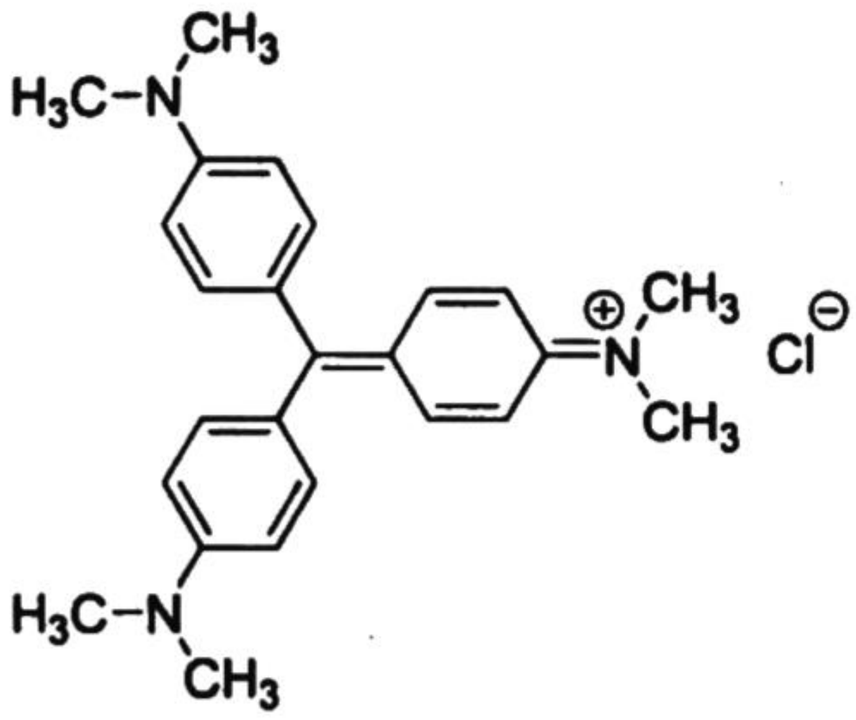
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

11.2.8. Chất màu

Tác động kìm khuẩn đối với mầm Gram +.

*** *Triphenylmetan***



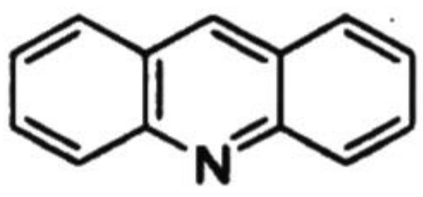


Tím tinh thể

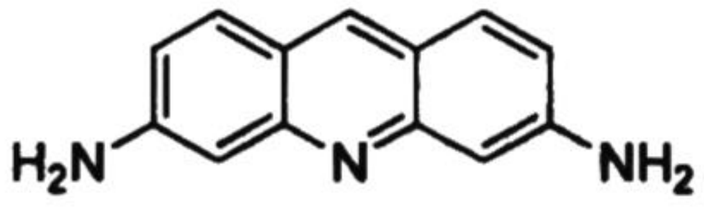
Cơ chế tác động: ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn do kết hợp với các hợp chất lưỡng tính của tế bào vi khuẩn để tạo phức.

Tím tinh thể được dùng ở nồng độ 0,5%.

*** *Acridin***



Acridin



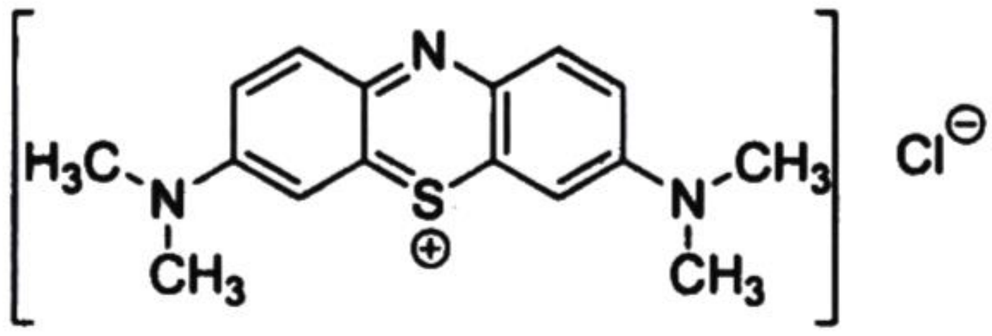
Proflavin

Cấu trúc: các phân tử có nhóm thế NH_2, OH, NO_2, CH_3.

Cơ chế tác động: ức chế tổng hợp acid ribonucleic.

Ưu điểm so với triphenylmetan là ít bị giảm tác động hơn khi có mặt của huyết thanh, dịch sinh học. Thường dùng dung dịch có nồng độ 0,05 và 0,5%.

*** *Phenothiazinilium***



Xanh methylen

bis (dimetylamino)–3,7– phenothiazinilium–5 clorid

Sát khuẩn kém nhưng không độc nên được dùng khi nhiễm trùng da, nhiễm trùng đường tiết niệu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

NATRI HYPOCLORIT

NaClO

NaClO P.t.l: 74,5

Tên khác: nước Javel

Na hypoclorit được dùng như chất tẩy uế từ 1820.

Mỗi lít nước Javel chứa ít nhất 38 g và nhiều nhất 70 g clo hoạt tính, tương ứng 12° và 40° clor.

Điều chế

– Phương pháp 1: sục khí clor vào dung dịch NaOH

$$Cl_2 + 2NaOH = NaClO + NaCl + H_2O$$

– Phương pháp 2: điện phân dung dịch NaCl không có màng ngăn

Giữ nhiệt độ không vượt quá 80°C nếu không sẽ tạo thành Na clorat.

$$3\ NaClO = NaOCl_3 + 2\ NaCl$$

Tính chất

Nước Javel có pH hơi kiềm. Trong môi trường acid hydrocloric, hoạt tính không chỉ do khí clor phóng thích từ HClO mà còn do clor từ HCl, oxy từ sự phân hủy HClO.

$$2\ HClO = Cl_2 + O + H_2O$$

Kiểm nghiệm

"Clor hoạt tính" của các hypoclorit được định nghĩa như là lượng clor tương ứng với lượng iod mà người ta có thể định lượng được bằng natri thiosulfat với sự hiện diện của kali iodid trong môi trường acid acetic.

$$NaClO + 2KI + 2CH_3COOH \longrightarrow NaCl + I_2 + 2CH_3COOK + H_2O$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Khả năng oxy hoá được biểu thị bằng

– Clor hoạt tính g/l

– Độ clor: độ clor có giá trị thay đổi theo quy định của từng quốc gia:

+ *Độ clor Anh (độ clor %)* bằng số gam khí clor phóng thích từ 100g sản phẩm.

+ *Độ clor Pháp* hay còn gọi là độ clor Gay Lussac bằng số lít khí clor (đo ở 0°C, 760 mm Hg) phóng thích từ 1 kg sản phẩm (rắn) hoặc 1 lít sản phẩm (lỏng).

Tương quan

– Giữa độ clor Anh và độ clor Pháp

Ví dụ:

Sản phẩm có 25° clor Anh tức 25% nghĩa là 100 g sản phẩm tạo ra 25g khí Cl_2

1000 g (1kg) sản phẩm tạo ra 250 g khí Cl_2

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

71 g khí clor chiếm thể tích 22,4 lít vậy 250 g khí clor chiếm thể tích (22,4 x 250)/ 71 = 78,75 lít hay ≈ 79° clor Pháp

Độ clor Anh = Độ clor Pháp: 0,317	Độ clor Pháp = Độ clor Anh x 3,17

– Giữa clor hoạt tính và độ clor Pháp

Với thí dụ trên: 1000 g (1kg) ~ 1 lít sản phẩm có 79 ° clor Pháp tạo ra 250 g khí clor tức là có 250 g clor hoạt tính

Clor hoạt tính = 3,17 x độ clor Pháp

Chế phẩm

– Nước Dakin: ổn định khoảng 3 tuần.

– Dung dịch Dakin Cooper: ổn định trong 30 tháng ở nhiệt độ < 30°C do cách pha chế đặc biệt.

Hoạt tính

Hoạt tính của dạng acid hypoclorơ mạnh hơn dạng hypoclorit do dạng acid có khả năng khuếch tán qua màng tế bào vi khuẩn, còn ion hypoclorit (ClO^-) do mang điện tích âm nên không vào được.

Các vi khuẩn Gram + nhạy cảm hơn Gram –, *Mycobacterie* thì đề kháng nên cần nồng độ cao gấp 10 lần mới có tác động. Bào tử cần có thời gian tác động lâu hơn.

Các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt tính

– *pH*

Trong dung dịch, hypoclorit có phản ứng cân bằng như sau:

$$Cl_2 + H_2O \rightleftharpoons HCl + HClO$$

rồi acid hypoclorơ phân ly cho ra các ion hypoclorit

$$HClO \rightleftharpoons H^+ + ClO^-$$

Ở pH kiềm, acid hypoclorơ chuyển sang dạng hypoclorit bền hơn nhưng hoạt tính thấp theo các phương trình:

$$2NaOH + Cl_2 \rightleftharpoons NaClO + NaCl + H_2O$$
$$NaClO + H_2O \rightleftharpoons NaOH + HClO$$

pH môi trường càng lớn thì dạng hypoclorit càng nhiều nên hoạt tính giảm, ngược

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lại pH càng thấp, môi trường acid thì acid hypoclorơ bị phân hủy thành khí Cl_2 và hoạt tính cũng giảm.

Hoạt tính sát khuẩn tối đa ở pH 5, ở đó sự phân ly của acid hypoclorơ là thấp nhất, khi pH< 5: dung dịch phóng thích khí clor.

– *Nhiệt độ*

Hoạt tính sát khuẩn càng tăng khi nhiệt độ càng tăng, nhưng ở nhiệt độ cao thì độ ổn định của chế phẩm bị giảm tốt nhất là ở 37°C.

– *Nồng độ*

Hoạt tính sát khuẩn ít thay đổi do pha loãng.

– *Chất hữu cơ*

Làm mất hoạt tính rất nhiều ngay cả khi chỉ ở dạng vết như máu, huyết thanh, savon.

Các cloramin ít bị ảnh hưởng hơn nên được dùng để sát khuẩn nước.

– *Tia UV*

Chuyển hypoclorit thành clorat do đó cần bảo quản chế phẩm trong bình kín, tránh ánh sáng.

Chỉ định

Sát trùng da, màng nhầy, rửa vết thương, bỏng: dùng loại 0,5%.

Nước Dakin có chứa 5g clor hoạt tính trong 1 lít (0,5%) tương ứng với 1,5° clor.

Dung dịch 1% được dùng để tẩy uế nền nhà, các bề mặt trước khi rửa.

Do có tính ăn mòn nên không được dùng cho các bề mặt kim loại.

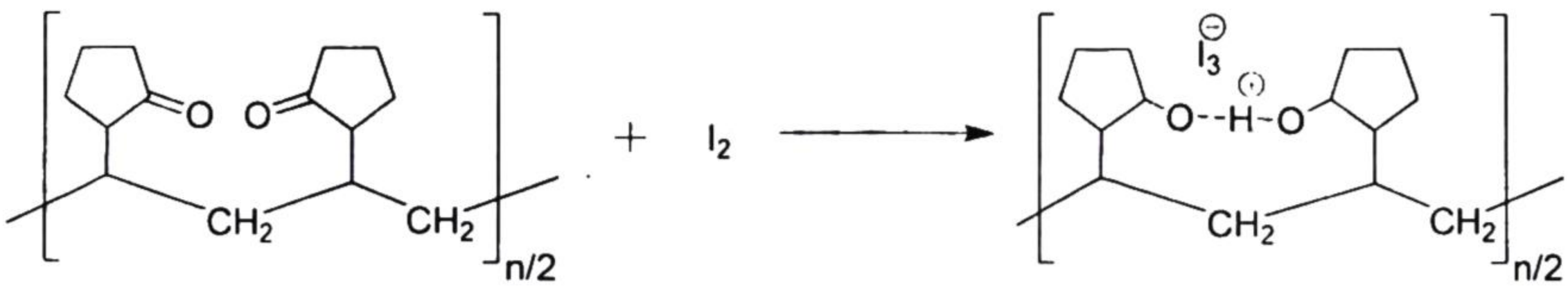
Tác dụng phụ

– Có cảm giác bỏng và kích ứng nơi da bị tổn thương nếu vết thương rộng.

– Nếu băng kín lâu sẽ ăn mòn da.

– Trong trường hợp nuốt phải thì chất giải độc là natri bicarbonat.

POLYVINYL PYROLIDON IOD (PVP IOD)



polyvinylpyrrolidon povidon iod

Tên khoa học: 1–vinyl–2–pyrolidinon polymer phức hợp với iod

$(C_6H_9ON)_a = 111,14 \times n$ P.t.l: trung bình n từ 300 đến 100

Chất này bắt đầu được dùng từ năm 1961.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

PVP iod có iod tự do chiếm 10% và dạng iod phức chất theo một cân bằng.

Có sự phóng thích từ từ iod tự do từ phức chất trong quá trình sử dụng.

Tính chất

Là bột màu nâu đỏ có tính chất kháng khuẩn của iod, tan trong nước, không kích ứng.

PVP ít kích ứng hơn iod ở dạng dung dịch trong nước hoặc cồn do các tinh thể iod không tiếp xúc trực tiếp với da.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Quang phổ hấp thu hồng ngoại, tính hòa tan trong nước.

– Phản ứng tạo tủa với kali dicromat, phản ứng tạo màu hồng với dimetylamino–benzaldehyd trong acid sulfuric, phản ứng tạo màu đỏ với dung dịch iod.

Thử tinh khiết

Màu của dung dịch, pH, aldehyd, hydrazin, vinylpyrrolidon, kim loại nặng, hàm lượng nước, tro sulfat, độ nhớt.

Định lượng

Phương pháp Kjeldahl.

Cơ chế tác động

Iod tác động với protein trong tế bào chất của vi khuẩn tạo thành muối, vô hoạt hoá enzym.

Chỉ định

PVP iod được dùng cho da lành để rửa tay, chuẩn bị phẫu thuật, xử lý các vết phỏng (pomad, gạc để đắp), vết thương.

Dạng dùng

– Dung dịch rửa da 10%, pH 5.

– Dung dịch rửa dùng cho phụ khoa 10%.

– Dung dịch tạo bọt 4% pH 5.

– Dung dịch rửa mắt 5%.

– Viên nén phụ khoa và thuốc trứng 250 mg.

– Pomat và gạc tẩm 10%.

Chống chỉ định

Trẻ sơ sinh đến 10 tháng, phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

HYDROGEN PEROXYD

H_2O_2 P.t.l: 34

Tên khác: nước oxy già

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều chế

Phương pháp 1: điện phân acid sulfuric, thủy phân sản phẩm sinh ra rồi chưng cất dưới áp suất giảm (10–20 mmHg).

$$H_2SO_4 \rightarrow H_2S_2O_8 \text{ (acid dipersulfuric)}$$

$$H_2S_2O_8 + H_2O \rightarrow H_2SO_4 + H_2SO_5 \text{ acid monopersulfuric (acid Caro)}$$

$$H_2SO_5 + H_2O \rightarrow H_2SO_4 + H_2O_2$$

Phương pháp 2: oxy hoá alcoyl hydroantraquinon, 2–ethyl hydroantraquinon, 2–ethyl antraquinon.

Tính chất

– Vật lý: chất lỏng sánh, d=1,47, tan trong nước theo mọi tỷ lệ, ăn da.

– Hoá học: hydro peroxyd tồn tại dưới hai dạng:

dạng khử bền và dạng oxy hoá không bền

+ Tính oxy hoá: $H_2O_2 + 2H^+ + 2e^- \longleftrightarrow 2H_2O$

+ Tính khử: $H_2O_2 \longleftrightarrow O_2 + 2H^+ + 2e^-$

$$2H_2O_2 \leftrightarrow O_2 + 2H_2O$$

2 (34 g) 22,4 lít

30g

1 lít dung dịch H_2O_2 3% ⇔ 30 g/1000 ml:

$$(22,4 \times 30)/(2 \times 34) = 9,88 \sim 10 \text{ lít } O_2$$

Như vậy: nước oxy già loãng 3% tương đương 10 thể tích (10 V) (V: volume)

Nước oxy già đậm đặc 30% tương đương 100 thể tích (100 V)

Nước oxy già nguyên chất tương đương 475 thể tích (475 V)

Sự phân hủy là phản ứng tự oxy hóa–khử xảy ra rất chậm.

Yếu tố tác động: môi trường kiềm, ánh sáng, nhiệt độ, chất hữu cơ, ion kim loại hoá trị II.

Kiểm nghiệm

Định tính

Làm mất màu dung dịch $KMnO_4$, tạo màu xanh ở lớp ether với $KCrO_4$.

Thử tinh khiết

Giới hạn acid, cắn không bay hơi, chất hữu cơ.

Định lượng

Dùng phương pháp oxy hoá khử với $KMnO_4$.

Cơ chế tác động

Hydroperoxyd có tác động có thể do gốc hydroxyl tấn công màng tế bào, lipid, acid desoxyribonucleic.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Vi khuẩn cũng được trang bị để chống lại bằng men catalase, men này phân hủy hydrogenperoxyd thành nước và oxy, tuy nhiên sự tự vệ này không đủ khi gặp nước oxy già với nồng độ 3%.

Hoạt tính trên vi khuẩn Gram (–) mạnh hơn Gram (+).

Hoạt tính tăng ở môi trường acid, giảm khi tiếp xúc với các chất hữu cơ.

Chỉ định

Kìm khuẩn nhẹ, cầm máu: nước oxy già 10 thể tích (3%) còn có tác dụng cơ học là sủi bọt (oxy) khi rửa vết thương.

Khử mùi hôi do thuốc lá: dùng dạng 1–2 thể tích.

Loại trên 20 thể tích có tính ăn da nên phải pha loãng khi dùng.

Khi đơn không ghi rõ nồng độ thì chỉ được giao loại 10 thể tích.

Cẩn thận khi dùng

Dung dịch có nồng độ cao khi tiếp xúc có thể gây kích ứng hoặc phỏng da và màng nhầy. Nguy hiểm với màng nhầy mắt. Cần mang găng khi thao tác với dung dịch 30%.

Bảo quản

Đối với loại đậm đặc: trong chai lọ có tráng parafin để giảm sự cọ xát với bề mặt thủy tinh. Không chứa đầy, tối đa 2/3 thể tích để 1/3 cho phần khí oxy nếu bị phân hủy.

Dùng chất bảo quản: acid boric, acid benzoic, EDTA.

Bảo quản nơi mát, tránh ánh sáng.

ETHANOL

$CH_3 - CH_2 - OH$

C_2H_6O P.t.l: 46,07

Tên khác: cồn, alcol, rượu ethylic.

Điều chế

Phần lớn cồn được điều chế bằng cách lên men rượu, các chất có glucid khác nhau.

Hydrat hoá ethylen ở thể khí bằng acid sulfuric có xúc tác ở 300°C, 70 atm. Hiệu suất có thể đạt đến 95%.

$$H_2C = CH_2 + H_2O \xrightarrow{[H_2SO_4]} CH_3 - CH_2 - OH$$

Tính chất

Ethanol tan trong nước theo mọi tỷ lệ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

– Đo tỷ trọng và quang phổ hấp thu hồng ngoại

– Phản ứng màu với $KMnO_4$, tạo tủa với NaOH và iod.

Thử tinh khiết

Độ trong, tính acid–base, tỷ trọng, hấp thu UV, tạp chất bay hơi.

Cơ chế tác động

Ethanol hoà tan màng lipid ở tế bào vi khuẩn gây ra sự rò rỉ các thành phần trong tế bào chất và làm biến tính không thuận nghịch protein của vi khuẩn. Tác động này đòi hỏi phải có nước để dễ thấm vào bên trong tế bào nên ethanol tuyệt đối lại kém tác động hơn loại 70°. Ngược lại, sự pha loãng quá mức sẽ làm cho sự biến tính trở nên thuận nghịch và ethanol chỉ có tác dụng kìm khuẩn.

Ethanol có khả năng diệt khuẩn (giảm 90% mầm hiện diện trong 30 giây). Diệt được *Mycobacterium tuberculosis*. Không diệt được bào tử.

Chỉ định

Được dùng để sát khuẩn da bình thường trước khi tiêm, sát khuẩn cho các vật liệu nhỏ (ống tiêm bằng thủy tinh, nhiệt kế, đầu ống nghe) sau khi được rửa cẩn thận, ngâm hoàn toàn dụng cụ từ 20 đến 30 phút trong vật chứa kín và vô trùng có chứa alcol 70°.

Ethanol thường được pha thêm chất màu là xanh methylen nên có màu xanh, việc này không gây nguy hiểm gì cho người sử dụng mà chỉ nhằm tránh việc dùng ethanol làm thức uống.

Chống chỉ định

Đắp lên màng nhầy, vết thương, da trẻ em dưới 30 tháng do lớp sừng còn mỏng nên bị kích ứng và nguy cơ ngộ độc do alcol đi vào máu.

Tác dụng phụ

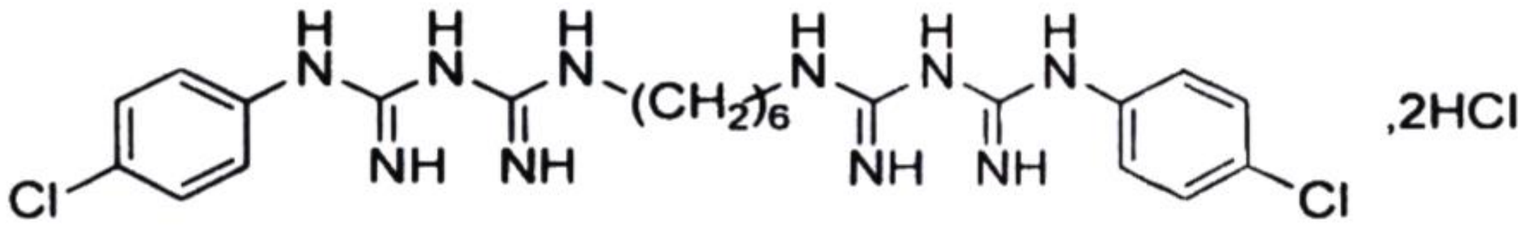
Kích ứng da bị tổn thương và màng nhầy, nhất là đối với trẻ sinh non, trẻ sơ sinh do có lớp sừng rất mỏng.

Cẩn thận khi dùng

Tương kỵ với xà phòng.

Rất dễ bay hơi, dễ cháy.

CLOHEXIDIN DICLOHYDRAT



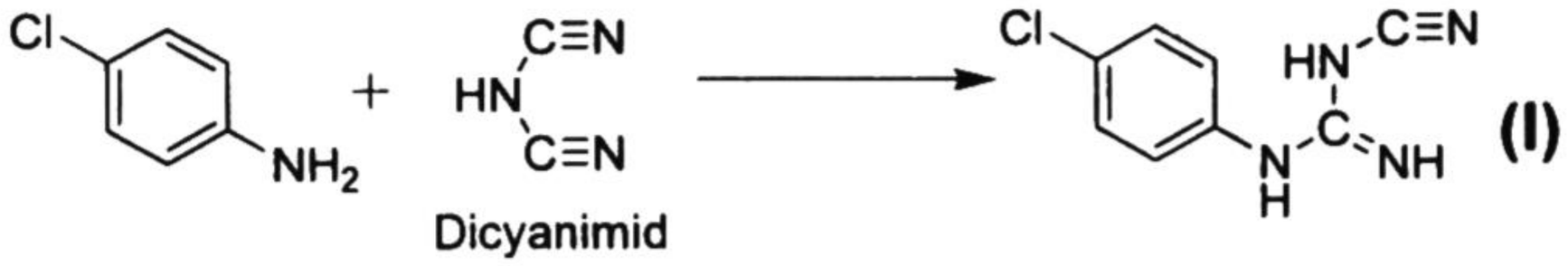
$C_{22}H_{32}Cl_4N_{10}.2HCl$ P.t.l: 578,4

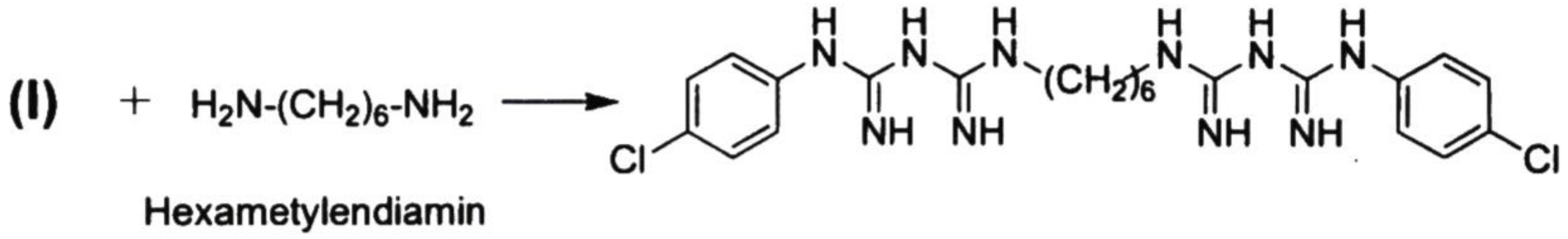
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: 1,1'–(hexan–1,6–diyl)bis[5–(4–clorophenyl)biguanid] diclohydrat

Điều chế:

Từ p–clo anilin, dicyanimid và hexametylen diamin.





Tính chất

Chất rắn, điểm chảy là 134°C.

Tan rất ít trong nước (0,08 g/100 ml), thường dùng dạng muối acetat, gluconat dễ tan hơn.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Quang phổ hấp thu hồng ngoại và phản ứng của ion Cl^-.

– Điểm chảy, tạo màu với nước brom, phản ứng của Cl^-.

Thử tinh khiết

Cloranilin, chất tương tự, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Môi trường acid acetic khan, dùng $HClO_4$, xác định điểm tương đương bằng điện thế kế.

Cơ chế tác động

Đây là dẫn xuất cationic nên tác động với các điện tích âm trên bề mặt vi khuẩn. Clohexidin hấp phụ lên tế bào rất nhanh rồi sau đó phá hủy làm thay đổi tính sợ nước của tế bào vi khuẩn. Sự xâm nhập của clohexidin được thuận lợi nhờ phospholipid ở màng cũng như tác nhân gây thấm như EDTA hoặc Na polyphosphat.

Ở nồng độ thấp khoảng 20 – 50 mg/l thì các hư hỏng ở màng kéo theo sự rò rỉ các thành phần của tế bào chất như ion kali, amoni, cation hoá trị 2 và acid nucleic.

Ở nồng độ cao khoảng trên 100 mg/l thì kết tụ protein và acid nucleic của tế bào vi khuẩn.

Chuỗi hô hấp, ATPase của màng và sự vận chuyển chủ động các acid amin của vi khuẩn cũng bị hư hỏng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác động

Kìm khuẩn rồi sát khuẩn sau thời gian tiếp xúc từ 5 đến 10 phút chủ yếu trên Gram (+), Gram (–) thì kém hơn, ít tác động trên Mycobacteria, kìm nấm trên Candida, không diệt được bào tử và virus.

Clohexidin bị vô hoạt hoá bởi chất diện hoạt anionit; bị giảm hoạt tính khi tiếp xúc với nút bẩn, máu, mủ.

Tương kỵ với halogen, aldehyd, thủy ngân.

Dạng bào chế

Dung dịch nước 0,05% để rửa vết thương.

Dung dịch tạo bọt 4% để rửa tay.

Dung dịch nước–cồn 0,5% dành cho vùng giải phẫu.

Chỉ định

Rửa vết thương, vết phỏng. Sát khuẩn cho vết thương do phẫu thuật và chấn thương khá sâu. Rửa tay vệ sinh, sát khuẩn, phẫu thuật. Sát khuẩn vùng chuẩn bị phẫu thuật.

Chống chỉ định

Không được cho sản phẩm tiếp xúc với tai giữa do nguy cơ bị điếc, não và màng não.

Tương kỵ

Tương kỵ với aldehyd, halogen, thủy ngân, chất diện hoạt anion và không ion hoá, savon. Nước cứng và pH >8 làm kết tủa clohexidin.

Tác dụng phụ

Chàm do tiếp xúc.

Ngay cả khi tiếp xúc với da bị tổn thương clohexidin cũng không gây ngộ độc, tuy nhiên tránh dùng cho màng nhầy, đắp lên diện rộng và băng kín trên da bị tổn thương.

Tránh dùng cho trẻ sơ sinh.

Cẩn thận khi dùng

Hạn chế sử dụng cho trẻ sơ sinh và sinh non. Dung dịch 0,5% pha loãng không được để quá 15 ngày.

Clohexidin nồng độ trên 0,02% sẽ gây kích ứng màng nhầy.

Lưu ý

Khi xử lý vải sợi bằng nước Javel rồi sau đó ngâm vào clohexidin sẽ để lại vết. Để tránh thì nên xử lý bằng acid oxalic hoặc hydrocloric 1%, natri perborat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nước oxy già loãng nồng độ 3% tương đương với:

A. 5 thể tích
B. 10 thể tích
C. 15 thể tích
D. 20 thể tích
E. 100 thể tích

2. Độ clor Anh được tính bằng:

A. Số gam khí clor phóng thích từ 1 lít sản phẩm
B. Số gam khí clor phóng thích từ 1 kg sản phẩm
C. Số gam khí clor phóng thích từ 100 gam sản phẩm
D. Số lít khí clor phóng thích từ 1 lít sản phẩm
E. Số lít khí clor phóng thích từ 1 kg sản phẩm

3. Không được phối hợp iod với chất nào sau đây do tạo phức chất ăn mòn da:

A. Hợp chất thủy ngân
B. Hợp chất bạc
C. Hợp chất clor
D. Chất oxy hóa
E. Chất khử

4. Iod dược dụng là loại:

A. Thăng hoa 1 lần
B. Thăng hoa 2 lần
C. Thăng hoa 3 lần
D. Thăng hoa rửa lại
E. Kết tủa phân đoạn

5. Chất sát khuẩn:

A. Có thể uống được
B. Có thể dùng để tiêm
C. Chỉ được dùng ngoài da
D. Được dùng cho môi trường
E. Được dùng để rửa vật liệu trơ

6. pH của nước Javel:

A. Hơi kiềm
B. Hơi acid
C. Trung tính
D. Kiềm mạnh
E. Acid manh

7. Tác dụng của nước oxy già:

A. Cầm máu
B. Kìm khuẩn
C. Khử mùi hôi do thuốc lá
D. Tẩy màu
E. Tất cả đều đúng

8. Cấu trúc của alcol có hoạt tính sát khuẩn mạnh nhất là:

A. Mạch thẳng, bậc I
B. Mạch thẳng, bậc II

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

C. Mạch thẳng, bậc III D. Vòng thơm

E. Dị vòng

9. Ethanol có hoạt tính tốt nhất ở nồng độ:

A. 60% B. 70% C. 80% D. 90% E. 99%

10. Ethanol có tính kháng khuẩn do:

A. Làm thay đổi tính thấm qua màng tế bào

B. Gây rò rỉ chất điện giải

C. Làm đông vón protein trong tế bào chất

D. Cố định nhóm SH của enzym

E. Ức chế hô hấp của tế bào vi khuẩn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CHƯƠNG 5
THUỐC CHỐNG ĐỘC

Bài 22
THUỐC CHỐNG ĐỘC

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được cơ chế chống độc, giải độc của các thuốc chống độc, giải độc thông thường.*
2. *Trình bày được công thức, tính chất lý hoá các thuốc chống độc, giải độc.*
3. *Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc chống độc, giải độc thông thường.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Ngộ độc thuốc thường là do nhầm lẫn khi sử dụng (sai liều, sai thuốc,...) hoặc do cố ý (đầu độc, tự vẫn). Trường hợp nhầm lẫn, thường được phát hiện sớm, nhanh chóng tìm được nguyên nhân, nên xử lý thường chính xác, kịp thời do vậy khả năng cứu chữa, giải độc tốt. Ngược lại, khi bị đầu độc, thường khó phát hiện sớm, khó điều tra nguyên nhân ngộ độc, và thường liều dùng khá cao,... do đó không xác định được loại thuốc gây độc, việc xử lý cứu chữa sẽ kém hiệu quả.

Thuốc chống độc và giải độc bao gồm các thuốc có tác dụng làm mất hiệu lực của các thuốc khác (bị ngộ độc) hay chất độc đã đưa vào cơ thể.

Nói chung, có rất ít thuốc giải độc đặc hiệu và cũng có rất ít phác đồ điều trị đặc hiệu cho các trường hợp ngộ độc. Cách xử lý thông dụng nhất là nhanh chóng loại trừ chất độc ra khỏi cơ thể, trung hòa phần thuốc, chất độc đã được hấp thu vào máu, điều trị các triệu chứng hồi sức cho bệnh nhân.

Tất cả các trường hợp nghi ngờ bị ngộ độc cần phải được theo dõi cẩn thận tại bệnh viện để kịp thời xử lý và điều trị. Đặc biệt chú ý đến các chất có thể gây ngộ độc chậm như aspirin, sắt, lithi, paracetamol, paraquat, warfarin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, các dạng thuốc tác dụng chậm,...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.1. Các phương pháp loại trừ chất độc

1.1.1. Loại chất độc qua đường tiêu hóa

Gây nôn

- Apomorphin.
- Ipeca.
- Các biện pháp khác: mùn thớt cho uống, ngoáy họng gây nôn.

Chỉ nên dùng các chế phẩm, biện pháp gây nôn ở người còn tỉnh táo. Dùng khi chất gây ngộ độc là những chất không có tính ăn mòn, không phải là xăng dầu, các chất không hấp phụ vào than hoạt tính được, hoặc khi cách khác không thực hiện được.

Rửa dạ dày

- Bằng nước ấm.
- Dung dịch thuốc tím ($KMnO_4$, dung dịch 1/1000)....
- Uống than hoạt.

Rửa dạ dày tùy vào tính chất của thuốc, các thuốc hấp thu nhanh chỉ rửa trong vòng 6 giờ, thuốc hấp thu chậm có thể còn rửa được trong vòng 12–24 giờ sau khi uống thuốc. Tuyệt đối không rửa dạ dày với các trường hợp ngộ độc các chất ăn mòn như acid mạnh, các base vì ống thông có thể làm rách thực quản dễ bị loét.

Sau khi rửa dạ dày, uống than hoạt tính có thể giúp cho ngăn chặn hiện tượng tái ngộ độc do thuốc thải theo đường mật.

1.1.2. Loại chất độc qua đường hô hấp

Cần làm tăng quá trình hô hấp để loại nhanh chóng các thuốc có tính bay hơi mạnh: thuốc mê, rượu, khí đốt, các dung môi hữu cơ bay hơi nhanh bằng cách cho bệnh nhân dùng thuốc kích thích hô hấp: cardiazol, hoặc hô hấp nhân tạo.

1.1.3. Loại chất độc qua đường tiết niệu

Dùng thuốc lợi tiểu

Chủ yếu các thuốc lợi tiểu thẩm thấu: manitol 25%, glucose (10, 30%), dung dịch Ringer lactat. Chú ý không được dùng phương pháp này đối với người suy thận nặng, suy tim, phù phổi cấp, huyết áp cao, trụy tim mạch nặng.

Kiềm hoá nước tiểu

Phương pháp này tăng sự hòa tan và tăng sự đào thải đối với các trường hợp ngộ độ nhẹ các thuốc acid yếu: salicylat, barbiturat...

Thường dùng $NaHCO_3$, hoặc trihydroxymethyl methylamin. Cả hai chất này đều dùng dưới dạng dịch truyền, trong đó chất $NaHCO_3$ thận trọng cho người bị cao huyết áp do cung cấp nhiều ion natri.

Acid hoá nước tiểu

Phương pháp này tăng thải trừ các thuốc và độc chất có tính base yếu: cloroquin, mecamylamin, imipramin, quinolein,...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Amonium clorid thường được dùng cho mục đích này, liều 3,0–6,0 g, hoặc acid phosphoric 15–100 giọt ngày (pha loãng).

Acid hoá khó thực hiện hơn do cơ thể khó dung nạp hơn chất kiềm yếu.

1.2. Các phương pháp trung hòa chất độc

1.2.1. Trung hòa tại dạ dày

Dùng các chất có khả năng cản trở hấp thu chất độc thông qua tính chất tạo phức chelat, kết tủa, hay hấp phụ tại chỗ.

Dung dịch tanin 1–2% (hoặc dùng nước trà thay thế) làm kết tủa một số alkaloid (strychnin, quinin và các alkaloid khác của cây quinquina, cocain), kết tủa với các ion kim loại (thủy ngân, chì, cobalt, kẽm, đồng...).

Sữa, lòng trắng trứng ngăn cản hấp thu các muối thủy ngân, phenol...

Than hoạt tính, kaolin có tác dụng hấp phụ các muối thủy ngân, alkaloid...

1.2.2. Trung hòa toàn thân

Dùng BAL khi bị ngộ độc các kim loại nặng (chì, arsen, Hg,...).

Dùng EDTA khi bị ngộ độc ion kim loại hoá trị II (chì, sắt, mangan, crom, đồng) cả khi bị ngộ độc digitalis (thải trừ calci).

1.3. Dùng thuốc đối kháng dược lý đặc hiệu

Bảng 22.1. Các thuốc chống độc đặc hiệu

Chất gây ngộ độc	Thuốc chống độc
Anticholinergic	Physostigmin sulfat
Atropin sulfat	Anticholinesterase và pralidoxim clorid 2–PAM
Benzodiazepin	Flumazenil
Thuốc chẹn beta	Glucagon
Carbon monoxid	Oxygen
Cyanid	Amyl nitrit, natri nitrit, hoặc thiosulfat, acid mesoxalic
Digoxin	Khung mang antigen
Ethylene glycol	Ethanol hoặc fomepizol
Kim loại nặng	Các chất tạo phức, calcium dinatri edetat (EDTA), dimercaprol (BAL), penicillamin
Heparin	Protamin sulfat
Iron	Deferoxamin mesylat
Isoniazid	Pyridoxin
Methanol	Ethanol hoặc fomepizol
Methemoglobinemia	Xanh methylen (methylen blue)
Opioid	Naloxon hydroclorid
Paracetamol	*N*–acetylcystein
Thallium	Xanh Phổ (Prussian blue)
Warfarin	Vitamin K aphytomenadion và huyết thanh động vật đông khô

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.4. Điều trị triệu chứng và hồi sức

Dùng thuốc điều trị triệu chứng

Dùng thuốc kích thích thần kinh trung ương khi ngộ độc các thuốc ức chế thần kinh trung ương: strychnin dùng khi ngộ độc barbiturat.

Dùng thuốc thư giãn cơ khi ngộ độc các thuốc gây co giật, ví dụ dùng cura khi ngộ độc strychnin.

Dùng thuốc kích thích hô hấp khi bị ngộ độc thuốc ức chế thần kinh trung ương: ví dụ dùng niketamid, doxapram, pentetrazol, camphor dùng khi ngộ độc thuốc ngủ barbiturat.

Phương pháp này thường không an toàn, vì phải dùng chất đối kháng liều rất cao, có khi gây ra ngộ độc mới.

Dùng thuốc trợ tim, ổn định huyết áp, chống trụy mạch: adrenalin

Thẩm phân phúc mạc hoặc chạy thận nhân tạo.

Thay máu: trong trường hợp nhiễm độc nặng như nhiễm phospho trắng, các thuốc chống sốt rét liều gây chết, các dẫn xuất salicylat, các chất làm tan huyết (saponin), các chất gây methemoglobin.

Bảng 22.2. Dạng bào chế một số chế phẩm dùng chống độc

Thuốc ngộ độc	Thuốc chống độc	Dạng sử dụng
Salicylat	Natri bicarbonat	Dd 1,25%
	Vitamin K	Ống 1 ml; 0,5 g
	Các dung dịch bù nước	Chai 500 ml
Barbiturat	Natri bicarbonat	
Benzodiazepin	Flumazenil	Ống 5 ml (0,5mg)
Cloroquin	Adrenalin	Ống 1 ml (1 mg)
Nivaquin	Diazepam	Ống 2 ml (10 mg)
Cura kháng cholin	Prostigmin và các chất ức chế cholinesterase	Ống 0,5 mg
Cà độc dược (Belladon) và atropin	Pilocarpin	Ống bột 0,1 g
	Tanin	1–2 %
Chì	EDTA calci	Ống 10 ml (0,5 g)
Chất sinh methemoglobin	Xanh methylen 1%	Ống 10 ml
	Vitamin C	Ống 0,1 g
Chất ức chế cholinesterase	Contrathion (P.A.M)	Lọ 200 mg
	Atropin	Ống 1 mg
Digitalin	EDTA natri	Ống 10 ml = 0,2g
	KCl	

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thuốc ngộ độc	Thuốc chống độc	Dạng sử dụng
Isoniazid	Vitamin B6	Ống 2 ml (0,05g)
Kháng folic	Acid folic	Ống 1 ml (2,5 g)
Kháng prothrombin	Vitamin K_1	Ống 1 ml (0,5 g)
Kim loại nặng	B. A. L	Ống 2 ml (0,2 g)
Morphin và các opiat khác	Naloxon	Ống 1 ml (0,4 mg)
	Naltrexon	Dung dịch 1–2%, 100 ml
	Tanin	Rửa dạ dày (dd 0,1%)
	$KMnO_4$	
Muscarin	Atropin	Ống 0,25 mg
Ức chế beta–adrenergic	Atropin	Ống 1 mg
	Glucagon	Ống 1 mg
Phospho	$KMnO_4$	Dung dịch 0,1%
	$CuSO_4$	Dung dịch 0,5 %
	H_2O_2	Dung dịch 1%
Quinidin	Natri lactat	Lọ 250–500 ml
Strychin	Barbiturat, Phenobarbital	
	Curae	Ống 5 ml (0,1 g)
Cyanid	Natri nitrit	Dung dịch 2%
	Natri hyposulfit	Ống 10 ml (0,1 g)

2. CÁC THUỐC CHỐNG ĐỘC THÔNG DỤNG

2.1. Thuốc chống độc không đặc hiệu

THAN HOẠT TÍNH

Tên khoa học: activated charcoal

Tùy thuộc vào nguồn nguyên liệu dùng điều chế, than hoạt tính có hai loại khác nhau đó là than động vật và than thảo mộc.

Than động vật

Nung xương đã loại thịt, mỡ trong nồi nung 800°C. Tinh chế bằng HCl để loại các muối vô cơ, rửa sạch acid, sấy khô (100 kg xương → 10 kg than xương)

Thành phần có 90% carbon, 5% muối vô cơ không tan trong HCl, 5% tạp chất khác

Than xương có tỷ trọng lớn nên khi rải lên mặt nước sẽ chìm (khác với than thảo mộc)

Than thảo mộc

Nguyên liệu sản xuất là gỗ không có nhựa như vỏ dừa, cùi bắp, trấu, bã mía... được cho vào nồi nung đỏ, tán nhỏ và rửa bằng nước sôi.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Than hoạt được điều chế từ than trên nung tiếp ở nhiệt độ cao 1000°C có luồng CO_2 + hơi nước để phân hủy tối đa các tạp chất hữu cơ.

Than hoạt và than thảo mộc rất nhẹ, xốp, nổi trên mặt nước. Không tan trong dung môi nào. Có khả năng hấp phụ rất mạnh các chất hơi, khí và các chất ở trạng thái hòa tan.

Các loại than được kiểm định các giới hạn acid kiềm, các ion thông thường, các hợp chất S^2 , CN^- và khả năng hấp phụ (0,1g phải làm mất màu ít nhất 20 ml dung dịch xanh methylen 0,15%).

Chỉ định

Hai loại than được chỉ định trong các trường hợp khó tiêu, đầy hơi.

Trị ngộ độc cấp các alkaloid, thuốc trừ sâu, barbituric, sắt, cyanid, lithi, rượu. Hấp phụ các chất ăn mòn (acid hoặc base).

Than hoạt tính có thể dùng cùng lúc với các thuốc giải độc đặc hiệu uống hoặc với thuốc gây nôn uống.

Mỗi lần dùng 5 – 10 g pha trong nước uống nhiều lần. Khi ngộ độc cấp dùng ống thông bơm vào dạ dày tổng liều 120 g.

Là thành phần chủ yếu trong mặt nạ phòng độc (có thêm các chất khử khác).

Là chất tẩy màu, mùi trong công nghệ hoá học.

Thận trọng

Người bệnh ngủ lơ mơ, hoặc hôn mê (nguy cơ hít vào phổi).

Liều lượng và cách dùng

Pha 30 g than hoạt tính vào 240 ml nước hoặc trong dung dịch sorbitol. Khuấy đều khi uống. Khi ngộ độc cấp dùng ống thông bơm vào dạ dày.

Người lớn: 1 g/kg/lần; trẻ em 1–12 tuổi: 25 g/lần (50 g/lần: ngộ độc nặng).

Tác dụng phụ

Nôn, táo bón, tiêu chảy, viêm phổi (do hít phải), phân đen.

IPECA

Tên khoa học: ipeca

Dạng thuốc và hàm lượng

Siro ipeca 15 ml, 30 ml (mỗi ml chứa 14 g alkaloid toàn phần tính theo emetin).

Chỉ định

Gây nôn trong nhiễm độc cấp, đặc biệt với các chất hấp thu chậm.

Chống chỉ định

Hôn mê, co giật, sốc hay các bệnh có nguy cơ hít vào phổi, nhiễm chất ăn mòn hoặc xăng dầu, thời gian nhiễm độc quá 3 giờ, trẻ dưới 6 tháng tuổi.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thận trọng

Người bị bệnh tim (nguy cơ khi ipeca được hấp thu).

Tác dụng phụ

Nôn quá mức gây mất nước và các chất điện giải, rối loạn tim. Trường hợp này phải rửa dạ dày hay dùng than hoạt hấp phụ ipeca.

Liều lượng và cách dùng

Ngộ độc cấp: người lớn 30 ml, uống với nước; trẻ em từ 6 – 8 tháng uống 10 ml; 18 tháng đến 12 tuổi uống 15 ml.

Ngộ độc cấp: người lớn 30 ml, uống với nước; trẻ em từ 6 – 18 tháng uống 10 ml; 18 tháng đến 12 tuổi uống 15 ml.

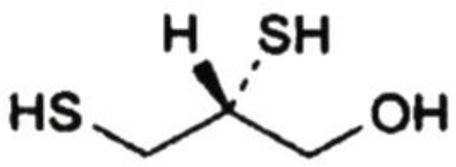
Mỗi liều phải uống với 100 – 200 ml nước, nếu không nôn trong vòng 20 – 30 phút có thể dùng liều thứ 2. Nếu có thể cho than hoạt tính sau khi đã nôn, hoặc không nôn trong vòng 30 phút sau khi dùng liều thứ 2. Nếu không có than hoạt và không nôn trong vòng 30 phút sau khi dùng liều thứ 2 phải lấy ipeca ra bằng cách rửa dạ dày.

2.2. Thuốc chống độc đặc hiệu

2.2.1. Thuốc chống độc kim loại nặng

DIMERCAPROL

(BAL: British Anti Lewisite)



$C_3H_8S_2$, P.t.l: 124,21

Tính chất

Chất lỏng sánh, trong suốt, không màu, mùi hắc, vị khó chịu.

Ít tan trong nước, dễ tan trong dầu.

Kiểm định

Tạo phức với $Cu(OH)_2$ cho màu xanh.

Cơ chế tác động

Tạo phức với các kim loại nặng do hai nhóm SH

Chỉ định

Chống độc ion kim loại nặng (As, Hg, Pb, Cu, Cr...).

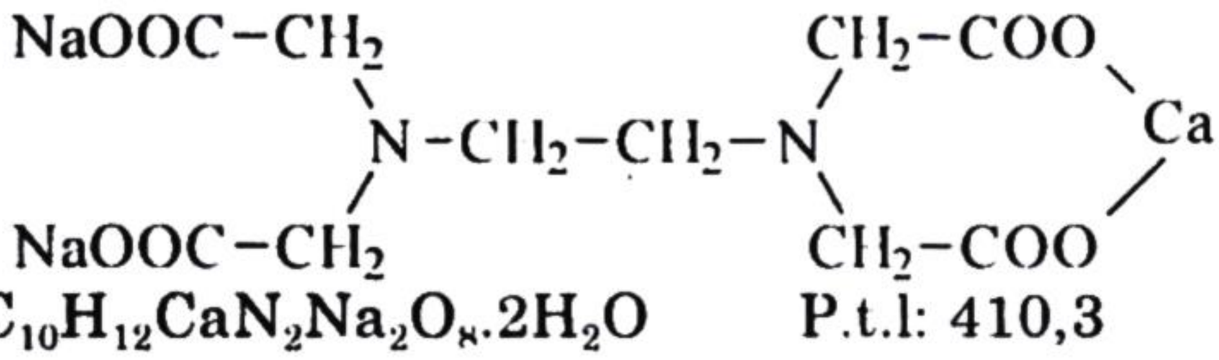
Dung dịch dầu 10% 2,5 – 4 mg/kg/lần, tiêm bắp sáu lần trong hai ngày đầu và giảm xuống bốn lần ngày 3 và 4 và hai lần ngày 5 và 6.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

Tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, nhức đầu, nóng rát miệng, môi, buồn nôn. Đau cơ, co cơ, đau bụng, liều cao gây co giật hôn mê.

NATRI CALCI EDETAT



$C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8.2H_2O$ P.t.l: 410,3

Tên khoa học: calcium disodium ethylen tetraacetat

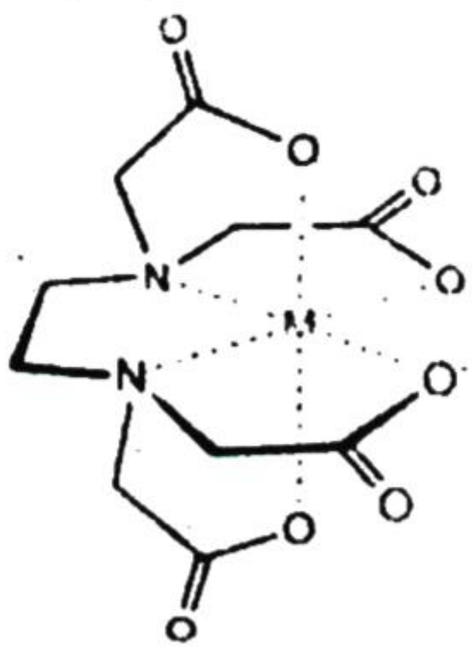
Tên khác: EDTA

Tính chất

Dễ tan trong nước, tan ít trong cồn, không tan trong $CHCl_3$. pH dung dịch 20% 6,5 – 8, dung dịch 4,5% đẳng trương với huyết tương.

Cơ chế tác động

Tạo phức chelat với các kim loại nặng, thải theo đường tiểu.



Chỉ định điều trị

Ngộ độc kim loại nặng, sắt, porphyrin.

Liều 1 g/ngày chia 2 lần tiêm bắp hay tiêm truyền.

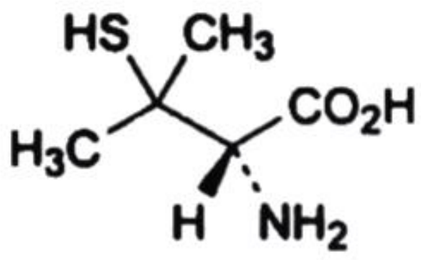
Chống chỉ định

Bệnh nhân lao, suy thận, có thai, dị ứng thuốc hay đang dùng digitalis

Tác dụng phụ

Nhức đầu, buồn nôn, mệt mỏi, khát nước, sốt, rét.

PENICILAMIN HYDROCLORID



$C_6H_{13}O_2NS$, P.t.l: 163

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên khoa học: (2S)–2–amino–3–methyl–3–sulfanyl–butanoic acid.

Tên khác: D–3–mercapto–D–valin.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, mùi đặc biệt.

Tan trong nước, cồn. Ít tan trong $CHCl_3$, không tan trong ether.

Cơ chế tác động

Tạo thành phức hợp dễ tan với ion Cu, Pb, Hg thải nhanh qua nước tiểu (1 g thải được 200 mg Cu^{2+}). Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá nên có thể dùng uống được.

Chỉ định

Ngộ độc kim loại đồng (bệnh Wilson) từ 6 tháng đến 1 năm. Uống lúc đói 1–1,5 g/ngày chia làm 3 lần, nên uống kèm theo K_2SO_4 để giảm hấp thu đồng.

Ngộ độc các kim loại nặng khác: 1 g/ngày chia 3 lần x 7 ngày nghỉ 2 ngày, điều trị 2–3 đợt.

Tác dụng phụ

Nhức đầu, buồn nôn, chán ăn.

Thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, xuất huyết.

Tăng SGOT và SGPT.

Protein niệu, hiếm gặp đi tiểu ra máu (ngừng thuốc ngay).

Rụng tóc, mỏi cơ, loét miệng.

Hội chứng Steven Johnson.

Chống chỉ định – thận trọng

Mẫn cảm, Lupus.

Giám sát số lượng hồng cầu và xét nghiệm nước tiểu trong suốt thời gian điều trị.

Thận trọng với người suy thận, mang thai.

Tránh dùng đồng thời cloroquin hoặc thuốc ức chế miễn dịch.

Liều lượng – cách dùng

Nhiễm độc kim loại nặng: uống, người lớn 1–2 g/ngày, chia 4 lần uống trước bữa ăn và tiếp tục cho đến khi chì trong nước tiểu ổn định ở mức < 500 mg/ngày. Trẻ em dùng 20 – 25 mg/kg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ. Người cao tuổi uống liều 20 mg/kg/ngày, tiếp tục cho đến khi chì trong nước tiểu ổn định ở mức < 500 mg/ngày.

Bệnh Wilson (nhiễm đồng) uống, người lớn 1,5 – 2 g, chia thành nhiều liều nhỏ, uống trước bữa ăn, tối đa 2 g/ngày, trong 1 năm, sau đó duy trì từ 0,75 – 1 g/ngày cho đến khi bệnh được kiểm soát.

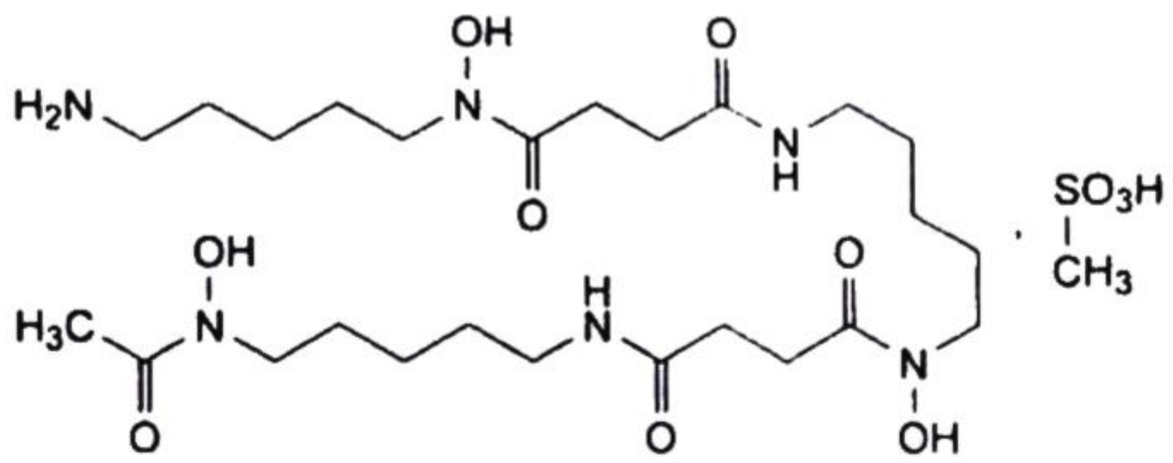
Quá liều và cách xử lý

Dùng pirydoxin 25 mg/24 giờ kèm điều trị triệu chứng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.2.2. *Thuốc chống độc sắt, nhôm*

DEFERROXAMIN (DFOM)



$C_{24}H_{48}N_6O_8.CH_4O_3S$, P.t.l: 656,8 (dạng mesylat)

Tên khoa học: deferoxamin mesilat

Tính chất

Bột trắng hay vàng nhạt, không mùi. Dễ tan trong nước, cồn. Không tan trong ether và cloroform. Dung dịch 10% có pH = 3,5 – 5,5 và khá vững bền.

Chiết xuất từ nấm *Streptomyces pilosus.*

Tác dụng

Thuốc tạo phức với ion sắt thành ferioxamin tan trong nước, dễ dàng bài xuất ra nước tiểu (màu hơi đỏ). 1 g deferoxamin gắn khoảng 85 mg ion sắt III.

Chỉ định

Ngộ độc sắt cấp, lắng đọng sắt do truyền máu, thừa sắt hoặc nhôm mạn tính.

Chống chỉ định

Vô niệu, nhiễm sắc tố tiên phát.

Thận trọng

Suy thận, khám tai và mắt trước khi dùng, và trong thời gian điều trị với thuốc cũng phải kiểm tra lại mỗi 3 tháng.

Bệnh não do nhôm có thể làm tăng rối loạn thần kinh.

Phụ nữ mang thai, cho con bú, trẻ dưới 3 tuổi có thể chậm lớn.

Tác dụng phụ

Sốc phản vệ, mày đay, hạ huyết áp (khi truyền quá nhanh).

Rối loạn tiêu hoá, nhức đầu, đau khớp, đau cơ, rối loạn thần kinh.

Điếc, làm trẻ em chậm phát triển.

Suy hô hấp cấp ở người lớn.

Nước tiểu có màu đỏ nâu.

Liều lượng – cách dùng

Liều lượng và cách dùng theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nhiễm độc cấp: người lớn và trẻ em truyền tĩnh mạch chậm, liều ban đầu 15 mg/kg/giờ, giảm liều sau 4–6 giờ để tổng liều không vượt quá 80 mg/kg/24 giờ.

Tiêm bắp: người lớn 1 g lúc đầu, sau dùng tiếp 2 x 0,5 g, cách nhau 4 giờ, sau đó cách nhau 4–12 giờ, tối đa 6 g/24 giờ.

Trẻ em tiêm bắp, 50 mg/kg/lần, cách nhau 6 giờ.

Dạng dùng

Lọ bột đông khô chứa deferoxamin mesilat 500 mg để pha tiêm.

Quá liều và cách xử lý

Khi quá liều. Bệnh nhân có biểu hiện nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, triệu chứng tiêu hoá.

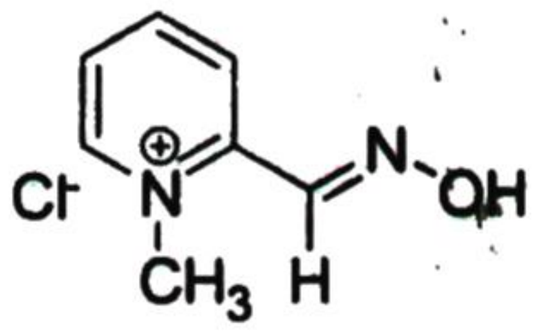
Xử trí: không có thuốc giải độc đặc hiệu, thông thường giảm liều hoặc ngừng các triệu chứng sẽ mất dần. Có thể loại trừ deferoxamin bằng thẩm tách máu.

POLYTHIOL RESIN

Là nhựa trao đổi ion dương, polymer tan được trong nước. Dùng chữa ngộ độc cấp và mạn Hg, mỗi ngày dùng 8g.

Thuốc không hấp thu vào máu nên ít tai biến. Tạo liên kết với Hg^{2+} từ mật đổ vào ruột và thải ra ngoài theo đường phân.

PRALIDOXIM CLORID



$C_7H_9N_2O$ P.t.l: 137,16

Tên khoa học: 2–[(hydroxyimino)methyl]–1–methylpyridin–1–ium

Tính chất

Bột kết tinh vàng nhạt, dễ tan trong nước và trong cồn.

Dung dịch 25% đẳng trương với huyết tương, pH = 3, rất bền.

Cơ chế tác động

Hoạt hoá lại enzym cholinesterase đã bị khoá bởi các chất phospho hữu cơ, hấp thu chậm qua đường tiêu hoá, không gắn vào protein huyết tương, không qua hàng rào máu não, thải trừ qua thận.

Chỉ định

Ngộ độc phospho hữu cơ, thuốc trừ sâu như parathion, lân 1059, methylparathion, malathion, DDVP, diazinon...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

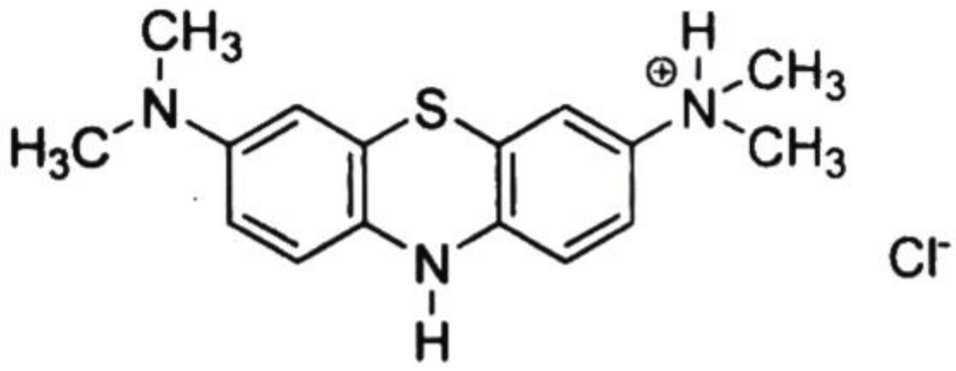
Dùng chung theophyllin, aminophyllin, succinylcholin. Thận trọng trên người suy gan, dùng chung barbiturat.

Tác dụng phụ

Buồn ngủ, nhức đầu, buồn nôn, tim đập nhanh, mờ mắt, nhìn đôi. Liều cao có thể gây liệt cơ tạm thời.

2.3. Thuốc chống độc do methemoglobin

XANH METHYLEN



$C_{16}H_{18}ClN_3S.3H_2O$ P.t.l: 373,9

Tên khoa học: 3,7–bis(Dimethylamino)–phenazathionium clorid.

Tên khác: tetramethylthionin clorid (methylen blue).

Tính chất

Bột màu xanh lá cây thẫm hay tinh thể xanh lá có ánh đồng đỏ.

Khó tan trong nước và EtOH, không tan trong ether, cloroform, benzen.

Cơ chế tác động

Là chất oxy hoá khử, có thể biến đổi Fe^{3+} thành Fe^{2+}. Hấp thu qua đường tiêu hoá, thải trừ qua nước tiểu và phân.

Chỉ định

Ngộ độc nitrit và các dẫn chất từ anilin, nitrobenzen, nitroglycerin, phenacetin, cloroquin, sulfon, ngộ độc sắn, chứng methemoglobin huyết ở trẻ sơ sinh.

Uống 65 – 130 mg mỗi ngày 3 lần với nhiều nước sau bữa ăn.

Tiêm tĩnh mạch chậm 1–2 mg/kg dung dịch 1%.

Chống chỉ định – thận trọng

Bệnh nhân suy thận nặng, thiếu G_6PD, thiếu máu hình liềm. Không tiêm bắp và tiêm dưới da vì gây hoại tử và tổn thương hệ thần kinh trung ương.

Thận trọng cho người thiếu hụt G_6PD có thể gây ra thiếu máu tan huyết. Theo dõi methemoglobin huyết trong suốt thời gian điều trị, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều lượng và cách dùng

Methemoglobin huyết cấp tính: tiêm tĩnh mạch chậm, liều người lớn và trẻ em 1–2 mg/kg, tiêm 1 liều duy nhất, có thể tiêm lại sau 1 giờ nếu cần thiết.

Tác dụng phụ

Buồn nôn, nôn, đau bụng, đau ngực, nhức đầu, chóng mặt, lú lẫn, vã mồ hôi.

Tăng hoặc hạ huyết áp, thiếu máu tan huyết khi thiếu hụt G_6PD.

Methemoglobin khi dùng liều cao, da màu xanh nhạt, nước bọt, nước tiểu nhuộm xanh.

2.4. Thuốc chống độc cyanid

NATRI NITRIT ($NANO_2$)

Tinh thể dễ hút ẩm, tan trong nước, pH = 9. Hơi tan trong cồn. Dung dịch 1,08% đẳng trương với huyết tương.

Dùng chữa ngộ độc cyanid 6 – 12mg/kg dùng dung dịch 3%.

Không dùng chung với các chất tương kỵ như paracetamol, antipyrin, cafein, morphin.

Có thể gây buồn nôn, nhức đầu, chóng mặt, hạ huyết áp, tím tái, bất tỉnh, suy tuần hoàn.

NATRI THIOSULFAT ($NA_2S_2O_3.5H_2O$)

Tinh thể trắng, dễ hút ẩm, tan trong nước, không tan trong dung môi hữu cơ. Dung dịch 2,98% đẳng trương với huyết tương.

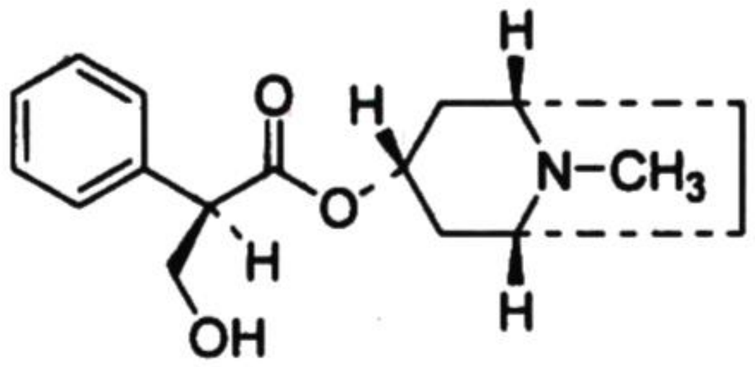
Có thể gắn kết với CN^- thành SCN^- và thải trừ theo đường tiết niệu.

Dùng chữa ngộ độc cyanid.

Có thể gây buồn nôn, nhức đầu, chóng mặt, hạ huyết áp.

2.5. Thuốc chống độc phospho hữu cơ và carbamat

ATROPIN



Atropin

Tên khoa học: (1*R*,3*R*,5*S*)–8–methyl–8–azabicyclo[3.2.1]oct–3–yl(2*RS*)–3–hydroxy –phenylpropanoat. Thường dùng dưới dạng muối sulfat.

Tác dụng – chỉ định

Atropin là chất đối vận muscarinic gây giảm co thắt cơ trơn, giảm tiết ở các tuyến ngoại tiết, giãn đồng tử, tăng nhịp tim ở liều cao.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nhiễm độc phospho hữu cơ và carbamat.

Ngoài ra atropin còn dùng trong tiền mê, chống co thắt cơ trơn, giãn đồng tử và liệt thể mi.

Chống chỉ định

Thiên đầu thống, tăng nhãn áp.

Thận trọng

Trẻ em, người cao tuổi.

Người mắc hội chứng Down, glocom khép góc. Bệnh nhược cơ, liệt ruột hay liệt môn vị.

Phì đại tiền liệt tuyến, rối loạn tim, phụ nữ mang thai.

Liều lượng và cách dùng

Nhiễm độc phospho hữu cơ.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Người lớn 1–2 mg/kg/lần, cách 20 – 30 phút/lần, cho tới khi da hồng và khô, tim đập nhanh trở lại. Thường duy trì atropin trong 2 ngày tiếp theo phòng tái ngộ độc.

Trẻ em dùng liều 0,05 mg/kg/lần, cách nhau 20 – 30 phút cho đến khi mất các dấu hiệu của tác động cholinergic (nhịp tim chậm, vã mồ hôi,...), sau đó cách 30 – 60 phút tiêm một lần cho tới khi da ửng hồng, khô và mạch nhanh.

Nhiễm độc nặng có thể phải tiêm liên tục với tốc độ 0,025 mg/kg/giờ. Trẻ em > 12 tuổi dùng liều như người lớn.

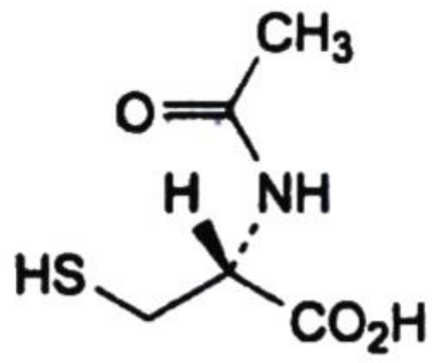
Tác dụng phụ

Khô miệng, rối loạn thị giác (mờ mắt), bí tiểu, mệt. Phải giảm liều hoặc ngưng thuốc.

Ngộ độc: suy hô hấp, hôn mê, chết do liệt hô hấp. Trẻ em có thể chết ở liều 2 mg. Giải độc bằng các thuốc kháng cholinesterase (physostigmin, neostigmin) hoặc các thuốc cường cholinergic (pilocarpin).

2.6. Thuốc chống độc paracetamol

N–ACETYL CYSTEIN



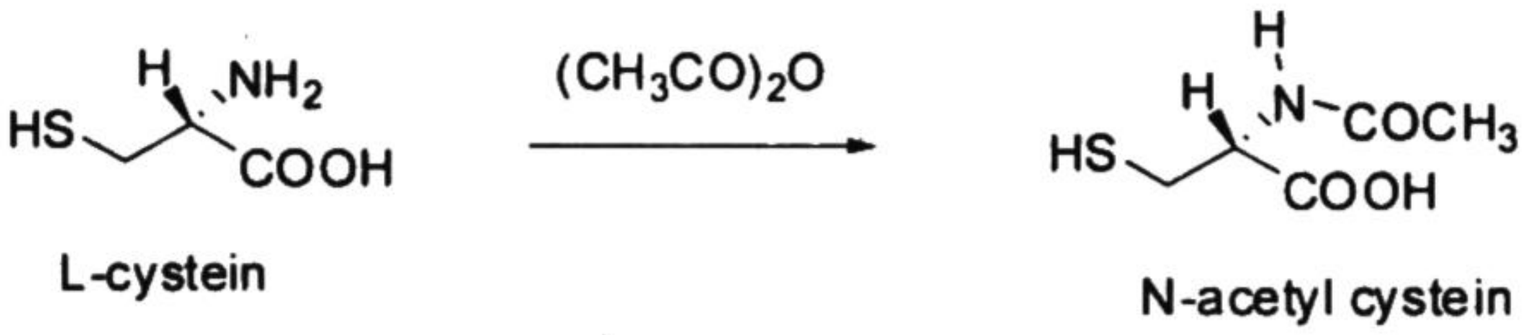
$C_5H_9NO_3S$ P.t.l: 163,2

Tên khoa học: *N*–acetyl–L–cystein.

Điều chế

Acetyl hoá trực tiếp L–cystein bằng anhydrid acetic, sử dụng lượng anhydrid vừa đủ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



L-cystein N-acetyl cystein

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng, có mùi acid acetic nhẹ và vị đặc trưng, bền trong ánh sáng thường, không hút ẩm, bị oxy hoá trong không khí ẩm, bền với nhiệt độ, có thể chịu được ở khoảng 120°C, nóng chảy trong khoảng 104–110°C.

Dung dịch 1% có pH từ 2–2,75.

Tan trong nước, alcol, không tan trong ether, cloroform.

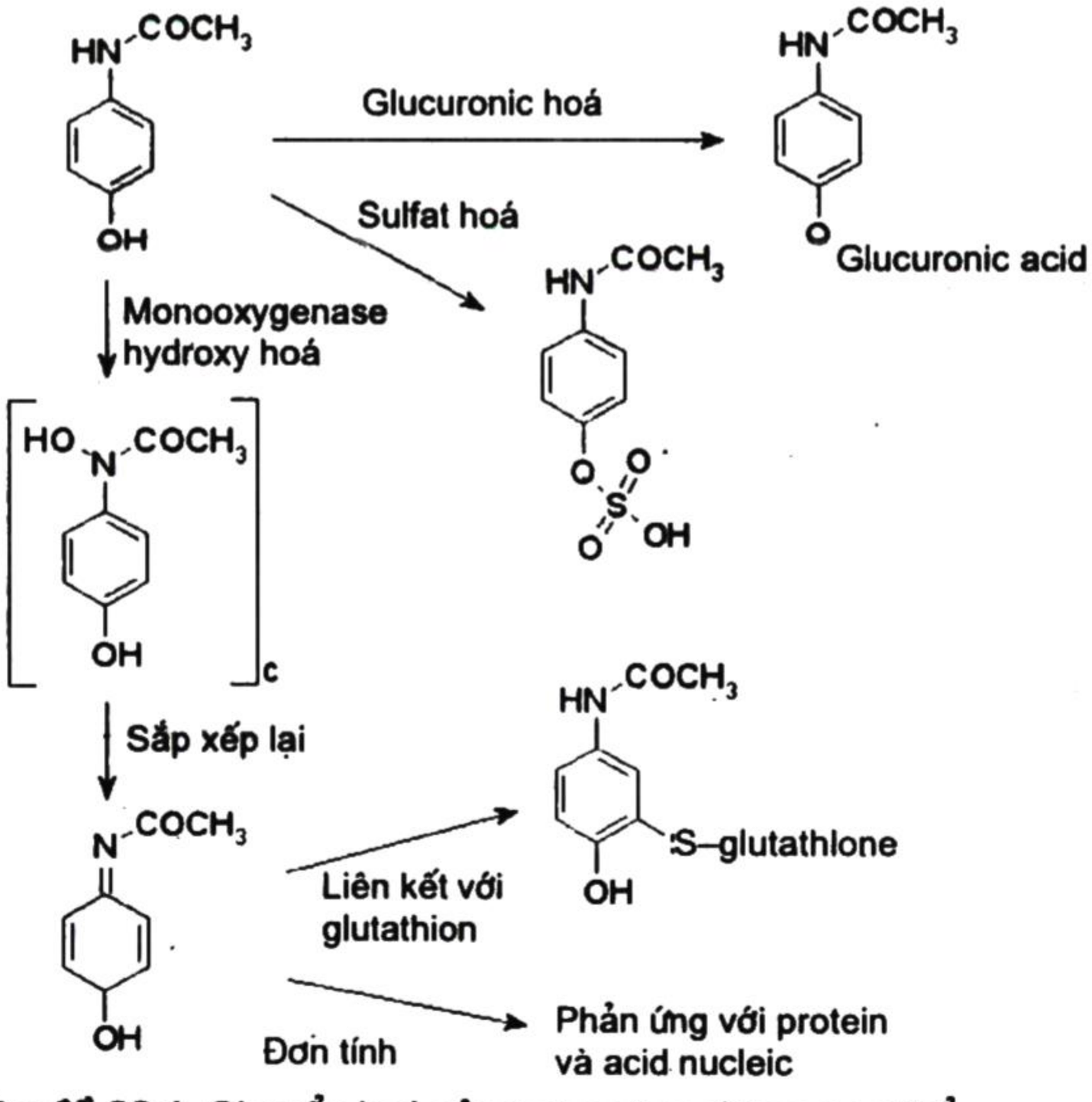
Tác dụng

(Xem chương thuốc tác động lên hệ hô hấp, Hoá dược 2)

Tác dụng giải độc paracetamol.

Paracetamol ở liều điều trị không gây độc cho gan, nhưng khi dùng liều cao (ngộ độc) 10 – 15 g hoặc 150 mg/kg uống trong vòng 24 giờ (đặc biệt khi có thêm ethanol) có thể gây hoại tử tế bào gan và hoại tử ống thận. Khi đó paracetamol bị chuyển hoá theo hướng tạo ra *N*–acetyl–*p*–benzoquinoneimin (NAPQI), chất có độc tính cao đối với gan.

N–acetyl cystein, do có tác dụng làm gia tăng lượng glutation dự trữ trong máu và cùng với glutation kết hợp trực tiếp với chất độc nên có thể giúp bảo vệ gan.



Sơ đồ 22.1. Chuyển hoá của paracetamol trong cơ thể

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Dùng chống độc khi quá liều paracetamol.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Thận trọng cho người hen suyễn.

Liều lượng và cách dùng

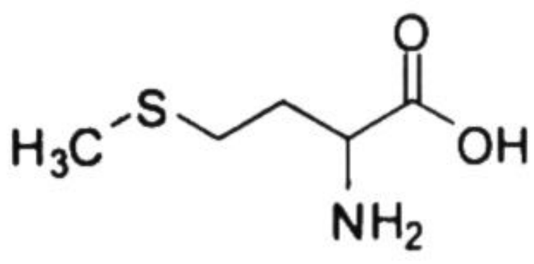
Pha loãng trong dung dịch glucose tiêm truyền.

Người lớn ban đầu 150 mg/kg pha với dung dịch glucose 5%, truyền trong 15 phút. Tiếp theo 50 mg/kg trong 500 ml dung dịch glucose 5%, truyền trong 4 giờ, sau cùng 100 mg/kg trong 1000 ml dung dịch glucose 5% truyền trong 16 giờ. Đối với trẻ thể tích dịch phải giảm để tránh tăng gánh dịch truyền, liều vẫn giống như người lớn.

Tác dụng phụ

Phát ban, phản ứng sốc phản vệ

DL–METHIONIN



$C_5H_{11}NO_2S$ P.t.l: 149.21

Tên khoa học: (*S*)–2–amino–4–(methylsulfanyl)–butanoic acid

Tác dụng – chỉ định

Chống độc gan khi ngộ độc paracetanol.

Methionin là một acid amin cần thiết có khả năng tăng cường tổng hợp glutathion, chất này có khả năng kết hợp chất chuyển hoá có độc tính của paracetamol.

Tác dụng phụ

Do kích ứng dạ dày nên gây buồn nôn, nôn. Thuốc còn gây buồn ngủ, dễ bị kích động.

Liều dùng và cách dùng

Uống cùng với thức ăn (tránh kích ứng dạ dày). Dùng ngay khi phát hiện quá liều paracetamol. Nếu phát hiện muộn hơn 12 giờ uống paracetamol không được dùng methionin giải độc.

Người lớn và trẻ em > 6 tuổi: ban đầu 2,5 g, tiếp theo thêm 3 lần uống mỗi lần

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2,5 g cách nhau 4 giờ. Trẻ em dưới 6 tuổi ban đầu uống 1 g, tiếp theo 3 lần mỗi lần 1 g.

Thận trọng

Tổn thương gan nặng, có thể thúc đẩy bệnh não gan, tránh dùng đồng thời với than hoạt.

Dạng dùng

Viên 250 mg, 500 mg.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1–16. Chọn thuốc chống độc thích hợp cho các trường hợp ngộ độc thuốc/hoá chất sau đây

	Chất gây ngộ độc		Thuốc chống độc
1	Atropin sulfat	A	Pyridoxin
2	Benzodiazepin	B	Ethanol hoặc fomepizol
3	Beta blocker	C	Xanh metylen
4	Carbon monoxid	D	Naloxon hydrochlorid
5	Cyanid	E	N–acetylcystein
6	Ethylene glycol	F	Prussian blue
7	Kim loại nặng	G	Vitamin K aphytomenadione và plasma đông khô tươi
8	Heparin	H	Anticholinesteras and pralidoxim clorid 2–PAM
9	Iron	I	Flumazenil
10	Isoniazid	K	Glucagon
11	Methanol	L	Oxygen
12	Methemoglobinemia	M	Amyl nitrit, sodium nitrit, or thiosulfat, mesoxalic acid
13	Opioid	N	Ethanol hoặc fomepizol
14	Paracetamol	O	Chelators, calcium disodium edetate (EDTA), dimercaprol (BAL), penicillamine
15	Thallium	P	Protamin sulfat
16	Warfarin	Q	Deferoxamin mesylat

17. Cơ chế chống độc paracetamol bằng *N*–acetylcystein.

18. Cơ chế chống độc phospho hữu cơ bằng atropin sulfat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

19. Dùng than hoạt tính trong các trường hợp sau:

A. Trị ngộ độc cấp các alkaloid.

B. Hấp phụ thuốc trừ sâu, barbituric.

C. Khi ngộ độc sắt, cyanid, lithi, rượu.

D. Hấp phụ các chất ăn mòn (acid hoặc base).

E. Tất cả đều đúng.

20. Thuốc dùng chống độc kim loại nặng

A. Natri thiosulfat.

B. Natri nitrit.

C. Natri calci edetat.

D. Penicilamin hydroclorid.

E. Than hoạt tính.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CHƯƠNG 6

DƯỢC PHẨM PHÓNG XẠ

Bài 23

DƯỢC PHẨM PHÓNG XA

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được các dạng dược phẩm phóng xạ, các phương pháp điều chế, kiểm nghiệm.*
2. *Trình bày được các ứng dụng của dược phẩm phóng xạ trong y học.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Đồng vị phóng xạ

Trong thiên nhiên có hai dạng nguyên tử: nguyên tử có hạt nhân bền và nguyên tử có hạt nhân không bền.

1.1.1. Biểu diễn một nguyên tố hoá học X

Một nguyên tố hoá học được đặc trưng bởi số thứ tự nguyên tử Z và số khối A

$$^{A}_{Z}X$$

A: số khối = số proton (Z) + số nơtron (N) = nucleon

Z: số thứ tự của nguyên tử = số proton (Z)

Số Z còn được gọi là điện tích hạt nhân, cũng bằng số lượng Z của các electron ở lớp vỏ của nguyên tử, vì thế nguyên tử trung hòa về điện.

1.1.2. Đồng vị

Là một dạng của nguyên tố hoá học, các đồng vị của cùng một nguyên tố đều có cùng số proton Z và số electron nhưng khác nhau về số nơtron, do đó khác nhau về số khối A, các đồng vị có cùng vị trí trong hệ thống phân loại tuần hoàn.

Các đồng vị của cùng một nguyên tố có cùng tính chất hoá học.

1.1.3. Đồng vị bền

Có hạt nhân bền vững theo thời gian.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trong thiên nhiên chỉ có một số nguyên tố ổn định, các nguyên tố này thường có số N = số Z.

Bảng 23.1. Các đồng vị của nguyên tố kali

Ví dụ: nguyên tố kali có các đồng vị sau

Dạng đồng vị	Số proton	Số nơtron	Chiếm tỷ lệ %	Tính chất
$^{39}_{19}K$	19	20	92,94	bền
$^{40}_{19}K$	19	21	0,16	không bền
$^{41}_{19}K$	19	22	6,9	bền

1.1.4. Đồng vị phóng xạ

Khi hạt nhân của nguyên tử ở trạng thái không bền vững (tức là có mức năng lượng lớn) do dư thừa nơtron, proton hoặc cả hai thì nguyên tử tìm cách chuyển sang trạng thái bền vững hơn (tức là có mức năng lượng thấp hơn) bằng cách phóng thích năng lượng, đó là sự phân rã hạt nhân.

Khi có sự phân rã, hạt nhân sẽ phát ra các bức xạ, người ta nói rằng hạt nhân có hoạt tính phóng xạ. Khi có sự phóng xạ thì mật độ hạt nhân ban đầu sẽ giảm dần theo thời gian.

* ***Đồng vị phóng xạ có nguồn gốc thiên nhiên:*** có khoảng 70 như ^{235}urani, ^{232}thori.

* ***Đồng vị phóng xạ có nguồn gốc nhân tạo:*** có hơn 2000, được sản xuất trong các lò phản ứng hạt nhân, người ta dùng những hạt được gia tốc như alpha, nơtron bắn vào một số hạt nhân để hạt nhân hấp thu hạt đạn bắn vào và biến thành một hạt nhân khác mà nó có khả năng cho các tia phóng xạ. Thí dụ: ^{131}iod, ^{32}phospho.

1.1.5. Dạng bức xạ của hạt nhân phóng xạ: có 3 loại tia

* ***Tiểu phân alpha (α):*** là chùm hạt nhân của nguyên tử heli gồm hai proton và hai nơtron, do không có lớp vỏ điện tử nên tiểu phân mang điện dương.

$$_{Z}{}^{A}X \longrightarrow {}_{Z-2}{}^{A-4}Y + {}_{2}{}^{4}He$$

$$_{92}{}^{238}U \longrightarrow {}_{90}{}^{234}Th + {}_{2}{}^{4}He$$

* ***Tiểu phân bêta (hạt β)***

– Hạt bêta$^-$: là hạt electron mang điện tích âm (β^-) do sự chuyển đổi từ một nơtron thành một proton

$$n^0 \longrightarrow p^+ + e^-$$

$$_{Z}{}^{A}X \longrightarrow {}_{Z+1}{}^{A}Y + e^-$$

$$_{53}{}^{131}I \longrightarrow {}_{54}{}^{131}Xe + {}_{-1}{}^{0}e$$

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Hạt bêta$^+$: là phản hạt electron mang điện tích dương (β^+) do sự chuyển đổi từ một proton thành một nơtron

$$p^+ \longrightarrow n^0 + e^+$$

$$_{Z}{}^{A}X \longrightarrow {}_{Z-1}{}^{A}Y + e^-$$

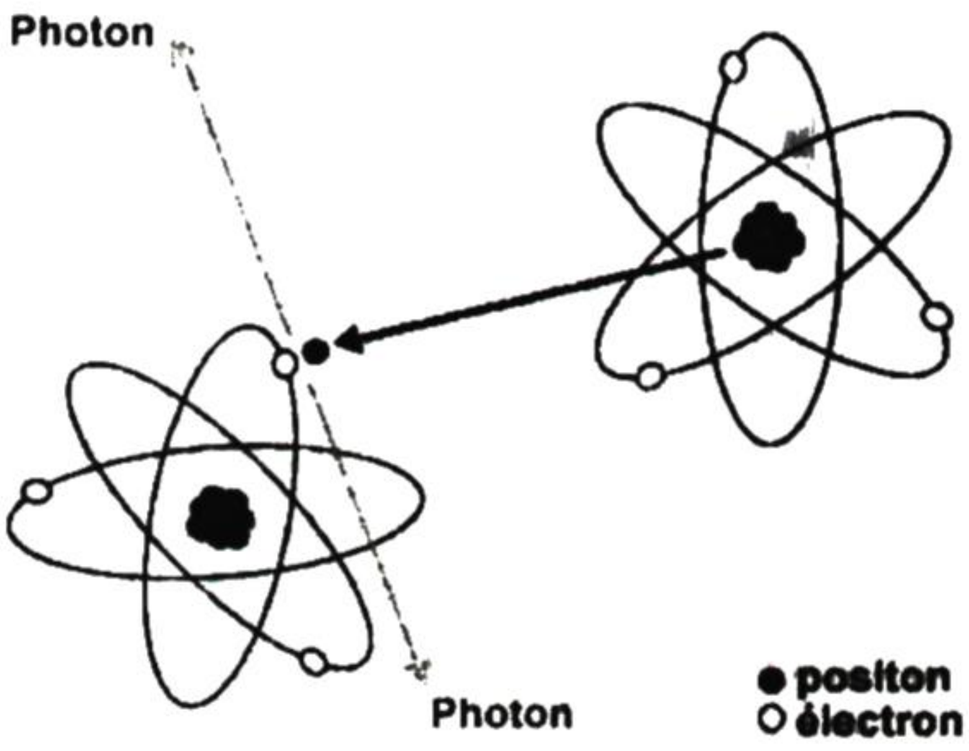
$$_{11}{}^{22}Na \longrightarrow {}_{10}{}^{22}Ne + {}_{+1}{}^{0}e$$

Trong trường hợp này thì kéo theo sự tạo nên positon (positron).

Hạt positon rất ít khi gặp trong tự nhiên, chủ yếu được sinh ra từ các phản ứng hạt nhân bị bắn ra khỏi nhân, là hạt vật chất này được gọi là phản hạt của electron (anti–electron), có cùng khối lượng với electron nhưng mang điện tích dương (β^+) để trung hòa electron nhằm duy trì tính trung hòa về điện của nguyên tử.

Khi gặp electron thì sự gặp gỡ giữa "vật chất – phản vật chất" sẽ xảy ra phản ứng hủy cặp nghĩa là cả hai tiểu phân cùng biến mất và tạo ra **hai photon**.

Theo phương trình $E=mc^2$, hai photon sẽ bức xạ theo hai hướng ngược nhau 180 ^{o} và mang theo chúng năng lượng là 511 KeV.



Như vậy, sự chuyển đổi hạt nhân tạo ra tiểu phân β kèm theo bức xạ điện từ.

* ***Tia gama (γ)***: là sự bức xạ của sóng điện từ có năng lượng cao do sự bắn ra của photon. Tia này có cùng bản chất với tia X và ánh sáng.

Bảng 23.2. Dạng bức xạ của các đồng vị phóng xạ

Đồng vị phóng xạ	Điện tích hạt nhân	Dạng bức xạ		
		alpha	bêta	gama
^{60}Cobalt	27		X	x
^{90}Stronti	38		X	
^{99}Techneti	43		X	x
^{129}Iod	53		X	x
^{137}Cesi	55		x	x
^{226}Radon	86	x		
^{234}Urani	92	x		x

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 23.3. Dạng bức xạ của các hạt nhân phóng xạ

Bức xạ	alpha	bêta	gama
Điện tích	Dương, gấp 2 điện tích proton	Dương hoặc âm, 1,6. 10^{-19} C	Không mang điện
Vận tốc	10 000km/s	100 000 km/s	300 000 km/s
Khả năng Xuyên thấu	Giấy dày vài mm	Nhôm dày vài cm	Thép dày vài cm, Bê tông dày 1 m

1.1.6. Đặc trưng của mỗi hạt nhân phóng xạ

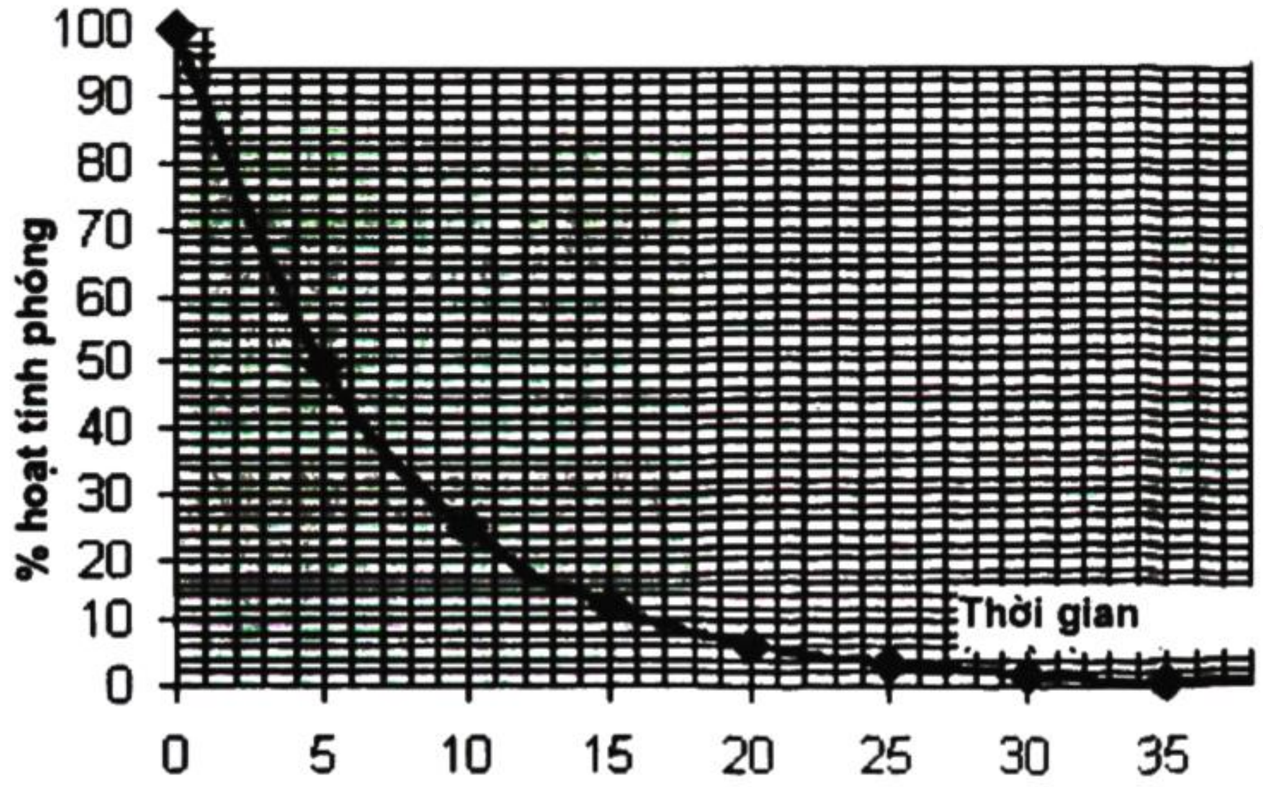
**** Chu kỳ bán hủy hay chu kỳ bán rã (T ½):*** là khoảng thời gian mà cứ sau khoảng thời gian đó mật độ hạt nhân phóng xạ chỉ còn ½ lượng ban đầu.

Chu kỳ được biểu thị bằng đơn vị thời gian (giờ, ngày, năm).

Thí dụ: chu kỳ bán hủy của ^{14}C là 5 700 năm, ^{131}I là 8 ngày ^{99m}Tc là 6 giờ.

**** Bản chất của bức xạ*** (α, β)

**** Năng lượng bức xạ***: được biểu thị bằng electronvolt (eV).



Hình 23.1. Đường biểu diễn hoạt tính phóng xạ của một đồng vị phóng xạ có T ½ là 5 ngày

1.1.7. Họ (dòng) các chất phóng xạ

Hạt nhân có tính phóng xạ khi tự phân rã sẽ tạo ra một nguyên tố mới có thể bền hoặc không bền.

Nếu không bền thì nguyên tố mới cũng tự phân rã để tạo thành nguyên tố mới hơn có thể bền hoặc không bền... cứ tiếp tục như thế và tạo ra một họ các chất phóng xạ.

Có ba họ phóng xạ lớn: urani–radi, thori và actini.

Thí dụ: họ urani gồm chuỗi ^{238}urani, ^{234}thori, ^{234}protactini, ^{234}urani, ^{230}thori, ^{226}radi, ^{222}radon, ^{218}poloni, ^{214}bismuth, ^{210}chì, ^{210}poloni, ^{206}chì (ổn định).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.1.8. Đơn vị biểu thị

Bảng 23.4. Các đơn vị biểu thị về phóng xạ

Đơn vị	Định nghĩa	Hệ thống cũ	Hệ thống mới (từ 1986)	Tương quan
Hoạt tính hay hoạt tính phóng xạ	Là số chuyển đổi hoặc phân rã hạt nhân trong một đơn vị thời gian.	Curi (Ci) 1Ci tương ứng với $3,7 \times 10^{10}$ phân rã trong 1 giây	Becquerel (Bq) 1 Bq tương ứng với 1 phân rã trong 1 giây	1 Ci = $3,7 \times 10^{10}$ Bq 1 gigabecquerel (GBq) = 27,027 milicuri (mCi)
Liều hấp thu (dose absorbant)	Là năng lượng mà bức xạ ion hoá truyền cho môi trường, tương đương với một Joule/ kg vật chất được dùng để đánh giá tác động sinh học do sự chiếu xạ	rad	Gray (Gy)	1 Gy = 100 rad
Liều tương đương (dose équivalent)	Liều tương đương = liều hấp thu (Gy) x trọng số bức xạ (pondération) thay đổi theo từng loại phóng xạ và cơ quan.	rem	Sievert (Sv)	1 Sv = 100 rem

Bảng 23.5. Trọng số bức xạ theo từng loại phóng xạ

Loại phóng xạ	Trọng số bức xạ
Photon, tia gama, tia X	1
Electron, tia bêta	1
Nơtron, năng lượng < 10keV	5
Proton, năng lượng > 2 MeV	5
Tia phân alpha	20

Bảng 23.6. Trọng số bức xạ theo cơ quan được chiếu xạ

Cơ quan	Trọng số bức xạ
Tuyến sinh dục (gonade)	0,20
Tủy xương, ruột già, phổi, dạ dày	0,12
Bàng quang, vú, gan, thực quản, tuyến giáp	0,05
Da, bề mặt xương	0,01
Cơ quan khác	0,05

1.1.9. Sự giảm hoạt tính phóng xạ

Diễn ra theo hàm số mũ. $N_{(t)} = N_{o.}\, e^{-\lambda t}$

$N_{(t)}$: hoạt tính phóng xạ ở thời điểm t

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

N_0 : hoạt tính phóng xạ ở thời điểm 0 (ban đầu)

e : cơ số của logarit neper.

λ : hằng số hoạt tính phóng xạ, sự phân rã này đặc trưng cho từng nguyên tố và độc lập với những điều kiện vật lý, hoá học.

t : thời gian.

1.1.10. Tương quan giữa chu kỳ bán hủy và hằng số phân rã

$$T½ = \frac{0,693}{\lambda}$$

1.2. Tác động của chất phóng xạ

1.2.1. Vật lý: tương tác với vật chất

Kích thích: một hoặc nhiều điện tử ngoại biên của nguyên tử tự do hay cơ cấu phân tử bị mang đi trên những orbital xa hơn bình thường. Trạng thái này không bền, khi điện tử trở về orbital cũ thì phóng thích năng lượng dưới dạng photon của huỳnh quang.

Ion hoá: nếu năng lượng điện tử nhận được đủ lớn thì liên kết nguyên tử – điện tử bị bẻ gãy, nguyên tử bị ion hoá thành ion dương.

Khi năng lượng trao đổi lớn hơn năng lượng liên kết, điện tử phát xạ có thể đến lượt nó gây ra sự ion hoá hay kích thích các nguyên tử khác.

1.2.2. Hoá học: tạo thành gốc tự do là dạng hoá học rất hoạt động.

Ví dụ:

$$H_2O \longrightarrow H_2O^{+}* + e^{-}$$

$$H_2O^{+}* \longrightarrow H^{+} + OH*$$

$$H_2O \longrightarrow H* + OH*$$

OH* là tác nhân oxy hoá mạnh.

Sự phân hủy nước là điểm khởi đầu cho sự phân hủy của nhiều phân tử do làm gãy các liên kết.

1.2.3. Sinh học

Những ion được tạo ra từ sự ion hoá nguyên tử có thể gây ra sự thay đổi về đời sống của tế bào.

Mức độ thay đổi tùy thuộc vào dạng bức xạ nhận được, liều hấp thu và sự nhạy cảm về phóng xạ của các mô. Sự nhạy cảm của tế bào tùy thuộc vào các yếu tố liên quan đến sự chiếu xạ như năng lượng, lưu lượng, liều, môi trường, tế bào đang ở thời kỳ phân bào nhạy cảm hơn các thời kỳ khác.

Tác động sinh học của sự bức xạ nhanh cũng khác với bức xạ chậm: chiếu xạ trong thời gian ngắn và mạnh làm chết tế bào sau từ vài phút (1000 Sv) đến vài giờ (100 Sv) hoặc vài ngày trong khi chiếu xạ với liều thấp hơn (6–7 Sv) trong thời gian kéo dài thì được cơ thể chấp nhận tốt hơn do những tổn thương được

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

phục hồi nhờ cơ chế enzym, còn liều rất thấp để làm hư tế bào, lại có thể làm biến đổi tế bào sau vài năm.

+ Tổn thương phân tử sinh học

Tất cả các phân tử sinh học có thể bị hư hỏng, hậu quả tùy thuộc vào tầm quan trọng của các phân tử này.

Tổn thương gồm: gãy các chuỗi, đơn giản hoặc phức tạp, phá hủy các chất đường, các cầu nối giữa các chuỗi, giữa phân tử ADN và protein.

+ Tác động trên nhiễm sắc thể: bất thường về số lượng có thể thấy được qua kính hiển vi, trao đổi trong cùng nhiễm sắc thể hay giữa các nhiễm sắc thể, sự khiếm khuyết đoạn. Sự bất thường của nhiễm sắc thể có thể làm thay đổi mã gen.

Khi sự bất thường không nhiều thì tế bào có thể sửa chữa được nhưng khi nhiều quá thì có thể xảy ra đột biến hoặc làm chết tế bào.

Tế bào chết thường xảy ra ở lần phân bào tiếp theo: khi tế bào bước vào giai đoạn phân chia thì quá trình nhân đôi của nhiễm sắc thể không thực hiện được cho đến khi tế bào chết đi.

Có khi tế bào sống và có thể hoạt động bình thường nhưng không thể phân chia được nữa, người ta gọi đó là sự chết muộn của tế bào.

1.3. Tác động của chất phóng xạ đối với con người

Trên trái đất, con người tiếp xúc với các tia phóng xạ tự nhiên có nguồn gốc từ vũ trụ, mặt đất (^{40}K, ^{87}Ru, ^{238}U), không khí (^{14}C, ^{3}H, ^{222}Rn).

Tất cả các cơ quan đều có thể bị ảnh hưởng nhưng sự nhạy cảm khác nhau.

Ảnh hưởng càng lớn đối với mô trẻ, sinh trưởng mạnh (tủy xương, mô sinh dục), các mô ung thư cũng rất nhạy cảm nên khả năng tiêu diệt rất chọn lọc.

Có thể phân biệt:

1.3.1. Tác động xảy ra sớm (tiên phát) trên mô: chỉ xảy ra khi liều vượt quá một mức độ nào đó như trong trường hợp chiếu xạ toàn thân thì các cơ quan có sự phân chia mạnh bị ảnh hưởng nhiều như tủy xương, ruột.

1.3.2. Tác động muộn: chỉ biểu hiện sau một thời gian nhiều năm, chủ yếu là gây ra bệnh ung thư, đục thủy tinh thể, rối loạn phát triển, phản ứng miễn dịch.

1.3.3. Tác động trên gen: gây đột biến gen

1.3.4. Tác động gây quái thai: hậu quả thay đổi tùy theo thời kỳ phát triển, nguy cơ cao nhất là từ tuần lễ thứ 3 đến thứ 6 của thai kỳ, sau 60 ngày khả năng bị dị dạng giảm.

Nguy cơ thường xảy ra với thần kinh trung ương.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. DƯỢC PHẨM PHÓNG XẠ

2.1. Định nghĩa

Dược phẩm phóng xạ còn được gọi là chất đánh dấu có hoạt tính phóng xạ gồm:

– Chất mang.

– Chất đánh dấu là một đồng vị phóng xạ.

Dược phẩm phóng xạ được xem như một hệ thống nhỏ phát ra bức xạ có thể được phát hiện nhờ camera.

Theo Dược điển châu Âu 4, dược phẩm phóng xạ là các chế phẩm sau:

2.1.1. Thuốc có chất phóng xạ: tất cả các chế phẩm có chứa một hoặc nhiều hạt nhân phóng xạ (đồng vị có hoạt tính phóng xạ) được trộn với thuốc.

2.1.2. Chất tạo ra phóng xạ: toàn bộ hệ thống có chứa chất phóng xạ khởi đầu để tạo ra một họ (dòng) chất phóng xạ. Các chất phóng xạ được tạo ra sẽ được chiết tách rồi dùng làm thuốc.

2.1.3. Tiền chất dược phẩm phóng xạ: tất cả các hạt nhân được dùng để đánh dấu các chất khác.

2.2. Các dạng dược phẩm phóng xạ

2.2.1. Nguyên tố dưới dạng nguyên tử hoặc phân tử: ^{133}Xe, $^{15}O_2$

2.2.2. Phối hợp

*** Liên kết thành phân tử chất vô cơ:** natri pertechnetat được tạo thành từ $Na^+ + {}^{99}TcO_4^-$

*** Liên kết thành phân tử chất hữu cơ:** 2–[^{18}F] fluoro–2–desoxy–D–glucose được tạo thành do liên kết giữa ^{18}F ở vị trí 2 của phân tử D–glucose.

*** Liên kết với phân tử sinh học:** ^{99}Techneti liên kết với sérum albumin.

*** Liên kết với các cấu trúc hiện diện trong cơ thể:** ^{99}Tc liên kết với hồng cầu.

2.3. Nguyên tắc điều chế

2.3.1. Bắn phá vật liệu đích bằng nơtron hoặc bằng tiểu phân tích điện: dùng nơtron hoặc các tiểu phân tích điện để bắn phá vật liệu đích trong máy gia tốc.

Biểu diễn: vật liệu đích (tiểu phân, dạng bức xạ) vật liệu thu được.

Thí dụ: $^{58}Fe\ (n, \gamma)\ ^{59}Fe$; $^{18}O\ (p, n)^{18}O$.

2.3.2. Sự phân rã hạt nhân: một số hạt nhân có số nguyên tử lớn có thể phân rã để tạo ra các hạt nhân có số nguyên tử nhỏ hơn.

Thí dụ: sự phân rã của ^{235}urani dưới tác động của nơtron tạo ra ^{131}iod, ^{133}xenon.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.3.3. Tổng hợp hoá học

Việc đưa các nguyên tử phóng xạ vào phân tử có thể được thực hiện ngay từ đầu (tổng hợp toàn phần) hay vào các giai đoạn sau (bán tổng hợp).

Tổng hợp hoá học vẫn theo các kỹ thuật cổ điển của hoá học hữu cơ vì các nguyên tử đồng vị có tính chất hoá học như những nguyên tử bình thường.

Hiệu suất thường rất thấp.

Cần sử dụng chất đánh dấu càng đặc hiệu càng tốt để thu được phân tử đánh dấu ở vị trí xác định, tinh khiết.

Các chất đánh dấu được dùng là ^{3}H ($^{3}H_2O$), ^{14}C ($^{14}CO_2$) với lượng khoảng 0,1 đến 10 milimol để thu được 1 mol thành phẩm.

2.3.4. Sinh tổng hợp

Được thực hiện để tổng hợp các phân tử có nguồn gốc thiên nhiên (vitamin, hormon, protein cao phân tử) nhờ các hệ thống sinh học nhất là các đồng phân quang học không thể tổng hợp được theo con đường hoá học.

Hiệu suất càng cao khi chất ban đầu càng đặc hiệu, hệ thống càng đơn giản, tuy nhiên sản phẩm thường kèm theo những chất tương tự cùng loại nên phương pháp tách chiết phải rất tinh tế.

Sản phẩm được đánh dấu rất đồng nhất (cùng vị trí) trong trường hợp acid amin mang trong phân tử một nguyên tử lưu huỳnh đánh dấu được đưa vào dưới dạng sulfat với ^{15}S.

$^{14}CO_2$ không đặc hiệu nên dễ lẫn với các chất khác và việc tinh chế khó khăn.

2.3.5. Hoá phóng xạ

Là sự trao đổi đồng vị ở một phân tử có dạng hoá học tương tự, sự thay đổi cần được cung cấp năng lượng hoạt hoá.

Ưu điểm là tạo được những phân tử hết sức phức tạp nhờ những phương pháp tổng hợp hoá học thông thường mà sản phẩm vẫn có tính đặc hiệu.

2.4. Nguyên tắc kiểm nghiệm

2.4.1. Định tính

– Đo chu kỳ bán hủy

– Xác định bản chất và năng lượng bức xạ

– Vẽ đường giảm năng lượng để phân tích các bức xạ

– Dùng phổ để định tính bức xạ gama

2.4.2. Đo hoạt tính phóng xạ: thường dùng cách so sánh với một nguồn chuẩn.

2.4.3. Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ

Tìm các đồng vị phóng xạ khác có lẫn trong chế phẩm, xác định bằng cách so sánh hạt nhân phóng xạ điều chế được với hoạt tính của hạt nhân chất làm chuẩn, biểu thị bằng %.

Ví dụ: tìm ^{57}Co lẫn trong ^{60}Co.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.4.4. Độ tinh khiết hoá phóng xạ

Tìm các chất hoá học khác cũng gắn với hạt nhân phóng xạ này, các tạp chất hoá phóng xạ này có thể do việc tách các chế phẩm không hoàn toàn, sự phân hủy hoá học trong quá trình bảo quản.

Xác định bằng cách so sánh hoạt tính của hạt nhân phóng xạ điều chế được ở dạng hoá học trong chế phẩm với hoạt tính của hạt nhân chất làm chuẩn, biểu thị bằng %.

2.4.5. Độ tinh khiết hoá học

Tìm các chất hoá học khác lẫn vào chế phẩm, tìm tạp chất trong chế phẩm, đo pH...

2.4.6. Tiệt trùng: đối với các chế phẩm được dùng qua đường tiêm truyền thì theo chuyên luận chung cho các chế phẩm dùng qua đường tiêm truyền.

2.4.7. Chỉ nhiệt tố và nội độc tố vi khuẩn: theo phương pháp chung được quy định trong dược điển.

2.5. Nguyên tắc bảo quản, đóng gói, dán nhãn

2.5.1. Bảo quản: các sản phẩm phải được chứa trong bao bì kín để tránh sự phát xạ.

2.5.2. Đóng gói để dùng trong khoảng thời gian ngắn

2.5.3. Nhãn phải ghi đầy đủ: tên chế phẩm, tên nhà sản xuất.

– Đối với chế phẩm dạng lỏng, khí: ghi hoạt tính của cả chai hoặc hoạt tính của mỗi ml, ngày; nếu có thể ghi luôn giờ kiểm cũng như thể tích chất lỏng trong chai.

– Đối với chế phẩm dạng rắn: ghi hoạt tính toàn phần, ngày hay giờ kiểm.

Nhãn còn ghi thêm những chi tiết sau:

– "DÙNG CHO Y KHOA".

– Đường sử dụng.

– Hạn dùng.

– Tên và nồng độ các tác nhân thêm vào để chống vi khuẩn.

– Ghi chú về bảo quản đặc biệt.

2.6. Công dụng

Cơ thể không phân biệt được đồng vị phóng xạ hay đồng vị bền.

Các đồng vị phóng xạ cũng có cùng sự định vị, chuyển hoá, tác động dược lý và đào thải như các đồng vị bền.

2.6.1. Chẩn đoán hình thái, chức năng của cơ quan

Chẩn đoán bằng hình ảnh với dược phẩm phóng xạ cung cấp hình ảnh các cơ quan bên trong cơ thể và chức năng của chúng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nguyên tắc căn bản là tạo ra bức xạ bằng cách đưa dược phẩm phóng xạ đến nơi cần khảo sát rồi

– Chụp ảnh để chẩn đoán về hình thái.

– Đo sự thay đổi nồng độ của dược phẩm phóng xạ để chẩn đoán về chức năng.

Sự lựa chọn dược phẩm phóng xạ tùy theo chức năng của cơ quan muốn khảo sát và tùy theo bệnh. Ví dụ:

– Tiêm ^{131} iod để chụp hình tuyến giáp do tuyến này có ái lực với iod.

– ^{133} Xenon là chất khí nên được dùng cho phổi

– ^{201} Thali có tính chất hoá học và sinh học gần với kali nên được dùng làm chất đánh dấu để khảo sát kali nội bào, đặc biệt là ở tim.

– ^{99} Techneti gắn với hồng cầu cho phép quan sát các xoang tim, gắn với Hexa Methyl Propylen Amin Oxim (HMPAO) thì cố định ở các mạch máu não và tỷ lệ với lưu lượng máu ở đây nên cho phép thấy được những vùng tưới máu bất thường.

Hiện nay người ta sử dụng

– Máy gama camera.

– Máy TEMP (Tomographie par Emission de simple Photon) hay SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography): chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon.

– Máy TEP (Tomographie par Emission de Positon) hay PET (Positron Emission Tomography): chụp cắt lớp bằng bức xạ positon.

Bức xạ gama và positon được chọn để sử dụng vì:

+ Có tần số cao và năng lượng lớn, có khả năng xuyên qua vật chất có bề dày lớn nên khi được đưa vào bên trong cơ thể thì có thể xuyên qua cơ thể đi thẳng ra bên ngoài, bức xạ được phát hiện bằng thiết bị đặt bên ngoài.

+ Độc tính về phóng xạ thấp nên phá hủy mô ít hơn.

Còn bức xạ alpha được hấp thu nhanh nên mất năng lượng nhanh, nếu dùng liều cao thì lại độc hại.

Khác với chụp ảnh bằng tia X: chụp ảnh bằng tia X thì tia X ở bên ngoài đi xuyên qua cơ thể và được cơ thể hấp thu còn chụp theo cách này thì bức xạ phát ra từ dược phẩm phóng xạ ở các mô bên trong cơ thể.

Gama camera

Tia gama từ bệnh nhân phát ra được hứng lên tấm phim hoặc một mặt có nhiều detecteur thu thập dữ liệu để xử lý tạo ra ảnh. Ảnh chụp cho thấy những chỗ trên cơ thể có chất phóng xạ đến tập trung, từ đó chẩn đoán được bệnh.

+ MDP: Methylen DiPhosphonat là chất tập trung để phát triển xương. Gắn chất phóng xạ ^{99m}Tc lên MDP rồi đưa vào cơ thể, chất này ưu tiên đi vào chỗ xương bị

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

rạn nứt, ^{99m}Tc tập trung ở đây. Ảnh chụp với gama camera cho phép phát hiện những chỗ xương bị rạn nứt mà nhiều trường hợp vì quá nhỏ nên phương pháp chụp X quang không phát hiện được.

+ ^{201}Thalium được tiêm vào mạch máu rồi dùng gama camera đo độ phóng xạ ở cơ tim. Nơi nào cơ tim được cung cấp máu đầy đủ thì nơi đó nồng độ phóng xạ cao cho màu đỏ, nơi nào thiếu máu thì nồng độ phóng xạ thấp cho màu hồng hoặc trắng hay vàng. Căn cứ vào độ đậm nhạt của màu trên hình phóng xạ sẽ xác định được vùng cơ tim bị thiếu máu cục bộ

Máy chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon: máy TEMP (Tomographie par émission de simple Photon)*:* máy phát hiện những nhấp nháy của dược phẩm phóng xạ khi nó bức xạ ra tia gama. Camera quay xung quanh bệnh nhân cho hình ảnh của từng lớp cắt ngang cơ thể (ảnh 2 chiều) hoặc hình ảnh lần lượt của nhiều lớp cắt để xử lý thành ảnh 3 chiều. Ảnh chi tiết và chính xác hơn so với chụp ảnh bằng tia gama.

Dược phẩm phóng xạ được đưa vào cơ thể qua đường tĩnh mạch. Hoạt tính phóng xạ được đầu phát hiện của camera nhấp nháy khuếch đại và chuyển thành tín hiệu để ghi lên băng từ.

+ Hình ảnh dạng tĩnh giúp xác định sự gắn giữ các chất phóng xạ ở các cơ quan có thể được xây dựng lại trên một mặt phẳng hay nhiều mặt phẳng (chụp cắt lớp).

– Thăm dò não, người ta tiêm tĩnh mạch sérum có ^{131}Iod, ^{99}Technetium, các tổn thương nội sọ có nhiều mạch máu bắt chúng rất nhanh, giúp chẩn đoán và định vị chính xác các khối u, khoang chứa dịch và máu.

– Thăm dò thận thì tiêm tĩnh mạch $^{197}HgCl_2$, chất này gắn vào thận và phát tia gama giúp chụp được hình dáng và vị trí của thận.

+ Hình ảnh dạng động giúp theo dõi và định lượng sự tiến triển của chất phóng xạ sau khi được hấp thu, các hình ảnh thu được liên tiếp nhau cho phép khảo sát chức năng của cơ quan. Dùng ^{99m}Technetium để đánh giá chức năng và theo dõi một số bệnh lý tuyến giáp.

Máy chụp cắt lớp bằng bức xạ positon: máy TEP (Tomographie par Emission de Positons) máy này ít phổ biến do đắt tiền và do sử dụng các đồng vị phóng xạ có T ½ ngắn (từ vài giờ đến vài ngày) nên khi được tạo ra phải sử dụng ngay, vì vậy chỉ được dùng tại bệnh viện.

Máy không phát hiện trực tiếp positon mà phát hiện hai photon bức xạ khi xảy ra sự vô hiệu hoá electron bởi positon, như vậy, phát hiện đồng thời hai photon này. Hình ảnh ba chiều giúp việc chẩn đoán rõ ràng và dễ dàng hơn, ảnh cắt lớp cho biết chức năng chuyển hoá ở các bộ phận của cơ thể (chụp CT, tia X, siêu âm không làm được).

Những căn bệnh nguy hiểm thường diễn biến rất chậm, có thể sau vài năm thì mới

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

xuất hiện những triệu chứng đầu tiên, nhưng trước đó thì sự trao đổi chất trong cơ thể đã bắt đầu thay đổi. Trong cơ thể người, việc trao đổi chất và năng lượng diễn ra thường xuyên. Khi tiêm vào cơ thể dược phẩm phóng xạ thì những phân tử đánh dấu này cũng tiến hành trao đổi chất như bình thường nhưng khi đến chu kỳ bán hủy của đồng vị phóng xạ sẽ có sự phát xạ hạt positon. Do positon là phản hạt của electron nên khi di chuyển sẽ gặp ngay những electron trong cơ thể và kết hợp với nhau, tiêu hủy và sinh ra photon gama. Máy sẽ bắt những tia gama đó và đo lường cường độ tia để xác định nơi nào có cường độ cao chứng tỏ trao đổi chất nhanh hơn sẽ giúp chẩn đoán ung thư.

Bảng 23.7. Các dược phẩm phóng xạ được dùng để chẩn đoán

Đồng vị	Dược phẩm phóng xạ	Sử dụng
^{18}F	^{18}FDG đường 2–deoxy–2[^{18}F]Desoxy Glucose	Khảo sát sự chuyển hoá của đường để phát hiện khối u
^{11}C	AIB^{11}C: ^{11}C – acid Amino IsoButyric	Chuyển hoá acid amin của khối u
^{15}O	C^{15}O	Nghiên cứu thể tích máu, nước trong lưu thông máu ở não

2.6.2. Điều trị

Trong trường hợp ung thư định vị rõ, có thể xạ trị ngăn chặn sự phân bào của tế bào ung thư và để cho tế bào khỏe mạnh khả năng tự hồi phục do hiệu quả chọn lọc đối với tế bào ung thư. Tia gama được lấy từ các nguồn phóng xạ.

Xạ trị hay chiếu xạ qua da

Có khoảng cách giữa nguồn chiếu và nơi chiếu. Độ xuyên thấu vào cơ thể để đến được khối u phụ thuộc vào năng lượng được chọn lựa. Thường dùng ^{60} Coban hoặc ^{137} Cesi phát xạ γ giàu năng lượng. Người ta hướng cho tia phóng xạ từ nguồn chiếu thẳng vào khối u lồi ra ở ngoài, dễ tiếp cận hoặc dùng electron hoặc nơtron và proton xuyên thấu vào cơ thể để đến vùng có khối u. Cần tính toán về liều dùng sao cho chỉ có khối u bị tác động mà không ảnh hưởng đến các mô xung quanh.

Liệu pháp Curi: cho phép chiếu xạ rất định vị bằng cách dùng dây rỗng, ống mềm có chứa ^{192} Iridi hoặc ^{137} Cési để phát ra tia phóng xạ đưa thẳng đến khối u.

Cách này thường kết hợp với phẫu thuật hoặc chiếu xạ từ bên ngoài.

– Châm: dùng kim có chứa chất phóng xạ để cấy (implantation) trực tiếp vào khối u cần xạ trị như lưỡi, vú.

– Tiếp xúc với khối u: vật có chứa chất phóng xạ được tiếp xúc với khối u, thường áp dụng cho các xoang tự nhiên như tử cung.

Xạ trị chuyển hoá: khi cơ quan có ái lực với nguyên tố nào đó như tuyến giáp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

với iod, người ta đưa phân tử phóng xạ ^{131} iod vào cơ thể, chúng đến tuyến giáp và tạo ra bức xạ tại đó.

2.6.3. Nghiên cứu về dược lý và y học hạt nhân

Dược động học

Dùng chất phóng xạ đánh dấu để theo dõi đường đi của phân tử trong cơ thể từ lúc được hấp thu đến khi đào thải.

Thường đo phát xạ β^- của các đồng vị của nguyên tố "nhẹ" như ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, ^{45}Ca.

Bằng cách này sẽ biết được vùng phân bố, đánh giá về mặt động học của sự cố định và thay đổi nồng độ theo thời gian.

Trên mẫu lấy từ các môi trường của cơ thể, đo nồng độ có hoạt tính phóng xạ, sự thay đổi các số đo theo thời gian cho phép đánh giá vận tốc chuyển hoá.

Dược lực học

Cho phép khảo sát tác động của thuốc.

Các nghiên cứu được phát triển trên ba dạng: định tính, định lượng, phân tích.

Dược lý học phân tử

Cho phép hiểu rõ về tương tác "thuốc–thụ thể đặc hiệu".

3. MỘT SỐ DƯỢC PHẨM PHÓNG XẠ

3.1. Dược phẩm phóng xạ dùng cho máy chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (TEMP)

^{99m}TECHNETI (^{99m}Tc)

m là metastable, ^{99m}Tc là đồng vị phóng xạ sẽ chuyển đổi thành ^{99}Tc bền kèm theo sự bức xạ gama.

$$^{99m}Tc \longrightarrow {}^{99}Tc + \gamma$$

^{99m} Tc được dùng do có những ưu điểm sau:

– Phát ra tia gama có năng lượng tối ưu để được các máy phát hiện (140 keV).

– Thời gian bán hủy là 6 giờ nên hạn chế được sự chiếu xạ kéo dài cho bệnh nhân.

– Có khả năng kết hợp được với nhiều loại phân tử nên có lợi về mặt sinh học.

Thí dụ: ^{99m}Tc liên kết với acid diethylentriaminpentacetic ^{99m}Tc–DTPA chỉ được đào thải qua thận nên được dùng để khảo sát chức năng của thận.

– Tương đối rẻ và dễ cung cấp.

^{11}C–CLOPROMAZIN

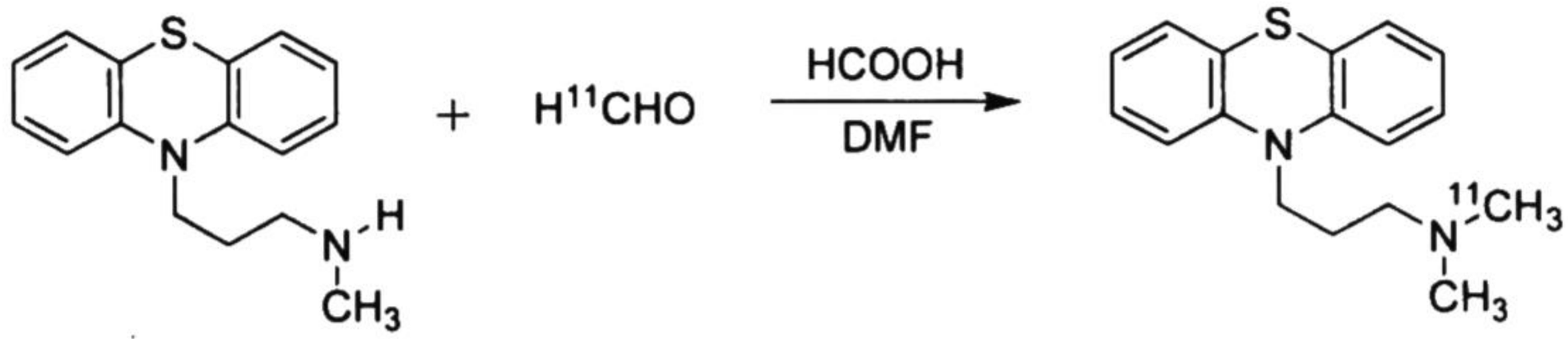
^{11}C là đồng vị carbon duy nhất có thể đưa vào cơ thể con người và được phát hiện nhờ nó phát ra bức xạ gama.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Clopromazin là thuốc an thần có cấu trúc nhân phenothiazin, trong phân tử nhóm dimethylamin ở mạch nhánh, người ta có thể gắn ^{11}C lên một trong hai gốc methyl của nhóm này.

Điều chế

Người ta methyl hoá nor–1–clopromazin trong dung dịch *N,N*–dimethyl formamid bằng ^{11}C formaldehyd với sự hiện diện của acid formic.



Kiểm nghiệm

Độ tinh khiết hoá học và hoá phóng xạ được xác định bằng phương pháp sắc ký khí.

Cách dùng

Nghiên cứu trên người: tiêm vào tĩnh mạch một liều chứa 1–3 mCi, theo dõi sự định vị và phân phối trong cơ thể nhờ gama caméra, kết quả như sau:

– Hoạt tính phóng xạ trong máu giảm rất nhanh trong phút đầu tiên.

– Thuốc được gắn giữ trước tiên ở phổi với một lượng lớn.

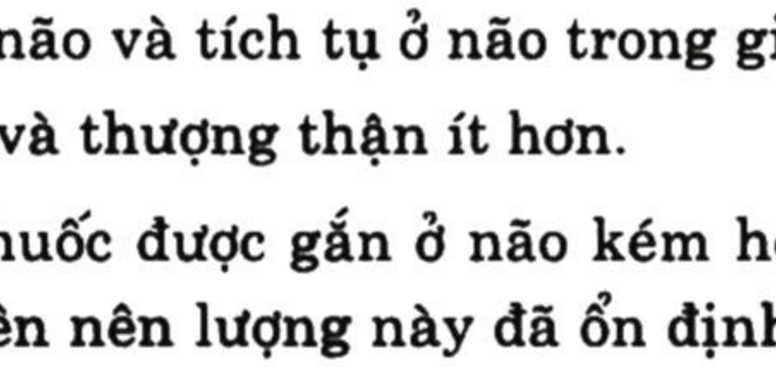
– Vượt qua hàng rào máu–não và tích tụ ở não trong giờ đầu tiên.

– Cố định ở gan, tim, thận và thượng thận ít hơn.

Ở người bị tâm thần thì thuốc được gắn ở não kém hơn người bình thường có lẽ do dùng thuốc thường xuyên nên lượng này đã ổn định, ở mô não thì nồng độ của thuốc tập trung cao nhất ở thùy trán; điều này ngược lại với người bình thường.

3.2. Dược phẩm phóng xạ dùng cho máy chụp cắt lớp bằng bức xạ positon (TEP)

^{18}FLUORODESOXYGLUCOSE: ^{18}FDG



Cấu trúc

2–^{18} fluoro–2–desoxy–D–glucose là glucose mà ở vị trí 2 trong phân tử có nhóm OH được thay thế bằng iod phóng xạ ^{18}F.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều chế

Tổng hợp đồng vị phóng xạ ^{18}F: dùng proton H^+ bắn phá vật liệu đích là ^{18}O.

Đưa ^{18}F vào glucose để được ^{18}fluoro–2–desoxy–D–glucose.

Kiểm nghiệm

Độ tinh khiết hoá phóng xạ, độ tinh khiết hoá học, vi sinh và chí nhiệt tố.

Cách dùng

Tiêm ^{18}FDG qua đường tĩnh mạch cho bệnh nhân, cho nằm nghỉ khoảng 45 phút rồi chụp ảnh bằng máy TEP.

Glucose là chất tạo năng lượng ATP cần thiết cho tế bào sống và quá trình nhân đôi.

Ở tế bào bình thường, glucose đi qua được màng tế bào, sau khi vào bên trong tế bào sẽ được phosphoryl hoá để tạo ra glucose–6–phosphat, chất này được chuyển trở lại thành glucose để ra khỏi tế bào và thoái biến thành acid pyruvic đi vào chu trình Krebs tạo năng lượng.

Còn ^{18}FDG sau khi vào bên trong tế bào và được phosphoryl hoá để tạo ra ^{18}FDG–6–phosphat thì chất này không chuyển được trở lại chất trước đó cũng như sự thoái biến cũng bị chẹn nên trong tế bào tích tụ rất nhiều ^{18}FDG–6–phosphat.

Người ta chứng minh rằng ở tế bào ung thư có sự gia tăng tiêu thụ glucose so với tế bào bình thường, do đó nhờ chụp hình sau khi dùng ^{18}FDG có thể phát hiện được sự tích tụ của ^{18}FDG–6–phosphat tại đây.

Thời gian bán hủy của chế phẩm là 109,8 phút, như vậy sau khi tiêm khoảng 14 giờ (7 chu kỳ bán hủy) thì có 99 % chế phẩm được đào thải.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Dược phẩm phóng xạ là:
   A. Chế phẩm chứa hạt nhân phóng xạ trộn với thuốc
   B. Chất tạo ra một họ chất phóng xạ
   C. Hạt nhân để đánh dấu các chất khác
   D. A và B đúng
   E. A, B và C đúng
2. Dược phẩm phóng xạ ở dạng:
   A. Nguyên tử
   B. Phân tử
   C. Ion
   D. Liên kết với phân tử chất hữu cơ bằng liên kết cộng hoá trị
   E. Tất cả đều đúng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. Để chẩn đoán hình thái của một cơ quan, người ta thường dùng:

A. Tiểu phân alpha

B. Tiểu phân bêta

C. Tia gama

D. A và B đúng

E. B và C đúng

4. Khi chiếu xạ qua da thì:

A. Có khoảng cách giữa nguồn và nơi chiếu

B. Độ xuyên thấu để đến được khối u phụ thuộc vào năng lượng được chọn

C. Thường dùng các phát xạ giàu năng lượng

D. Các tế bào lành cũng bị ảnh hưởng

E. Tất cả đều đúng

5. Liệu pháp Curi:

A. Vật phát ra tia phóng xạ được cấy vào khối u hoặc được tiếp xúc với khối u

B. Được kết hợp với phẫu thuật

C. Được kết hợp với chiếu xạ từ bên ngoài

D. A và B đúng

E. Tất cả đều đúng

Trả lời câu hỏi ngắn

6. Kể tên hai thành phần của dược phẩm phóng xạ.

7. Kể tên nguyên tử được dùng làm nguyên liệu tổng hợp fluroro desoxyglucose.

8. Kể các tiêu chuẩn kiểm nghiệm một dược phẩm phóng xạ.

9. Kể tên nguồn bức xạ được dùng cho chụp ảnh nhấp nháy.

10. Bức xạ nào được máy chụp bức xạ positon phát hiện.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CHƯƠNG 7

THUỐC TRỊ UNG THƯ

Bài 24

THUỐC TRỊ UNG THƯ

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được sơ lược bệnh ung thư (các tác nhân gây ung thư, các loại ung thư chữa được, các nguyên tắc và phương pháp điều trị ung thư).*
2. *Trình bày được cơ chế tác động của các thuốc trị ung thư, tai biến và độc tính.*
3. *Phân loại được các nhóm thuốc trị bệnh ung thư.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Các nguyên nhân gây ung thư cho đến hiện nay cũng chưa được biết rõ ràng. Tuy vậy người ta cũng ghi nhận một số yếu tố có thể là nguyên nhân:

– Vai trò của gen gây ung thư và chống ung thư (oncogene và antioncogene).

– Vai trò của các yếu tố tăng trưởng.

– Vai trò sự thay đổi vị trí của các gen.

Các yếu tố này có thể được kích thích bởi những tác nhân khác nhau:

– Tác nhân vật lý: tia xạ, tia UV...

– Tác nhân hoá hoc: thuốc lá, amian, các hydrocarbur vòng, aflatoxin, nitrosamin...

– Tác nhân virus: một số loại retrovirus.

– Các yếu tố di truyền, môi trường, dinh dưỡng.

Ba phương pháp chính thường được dùng trong điều trị ung thư là: phẫu thuật, xạ trị và hoá trị liệu.

Việc sử dụng thuốc trị ung thư (hoá trị liệu) được thực hiện trong các trường hợp:

– Không thể phẫu thuật được hay xạ trị như các trường hợp: ung thư bạch cầu, lympho...

– Ung thư đã ở giai đoạn di căn, không thể cắt được và xạ trị được.

Phối hợp với phẫu thuật để phòng di căn.

– Trị liệu hỗ trợ trước và sau khi phẫu thuật.

Cơ chế tác dụng

Tác động lên các giai đoạn khác nhau trong quá trình tổng hợp acid nucleic (nhất

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

là ADN) và sinh tổng hợp protein tế bào ung thư ở các thời kỳ khác nhau của sự phân chia tế bào.

Ở các mô ung thư của người, có khoảng hơn 50% tế bào ở giai đoạn nghỉ không phân chia (giai đoạn G_0). Sự phân chia của các tế bào ung thư chia làm bốn giai đoạn:

– Giai đoạn G_1 là thời kỳ sau gián phân. Tế bào sinh ra enzym cần cho tổng hợp ADN.

– Giai đoạn S: nhân đôi ADN.

– Giai đoạn G_2: thời kỳ tiền gián phân, tổng hợp ARN, các protein đặc hiệu của ung thư.

– Giai đoạn M: thời kỳ gián phân gồm có kỳ đầu, kỳ giữa, kỳ sau và kỳ cuối.

Nguyên tắc hoá trị liệu ung thư là chọn các thuốc tác động lên nhiều giai đoạn của tế bào ung thư nhằm làm giảm số lượng tế bào ung thư nhiều nhất. Đa số thuốc tác động lên các giai đoạn S, G_2 và M. Cũng có thuốc tác động lên giai đoạn nghỉ G_0 của tế bào ung thư như doxorubicin.

Sự kháng thuốc của các tế bào ung thư

Giảm sự xâm nhập của thuốc vào các tế bào ung thư.

Tăng thải trừ thuốc.

Giảm hoạt tính thuốc do làm thay đổi cấu trúc thuốc.

Thay đổi protein.

Tăng tổng hợp protein bù trừ phần bị thuốc tác động.

Sự kháng thuốc cũng có hiện tượng đề kháng chéo như vincristin và anthracyclin.

Độc tính của các thuốc kháng ung thư

Rối loạn tiêu hoá, buồn nôn và nôn mửa, rụng tóc.

Trên tủy xương: hạn chế tạo hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu gây thiếu máu và xuất huyết.

Ảnh hưởng đến buồng trứng và tinh hoàn gây vô sinh.

Làm chậm tăng trưởng và phát triển ở trẻ em.

Gây ung thư thứ phát sau nhiều tháng sử dụng.

Gây tổn thương mạch máu.

Gây rối loạn tính cách và hành vi.

Sút cân người yếu, không còn khả năng làm việc.

Gây quái thai trên động vật thực nghiệm.

Nguyên tắc điều trị ung thư

1. Phối hợp các thuốc chữa ung thư: do các tế bào ung thư đã bất thường trong tính di truyền nên có rất nhiều dòng tế bào ung thư, do vậy mỗi dòng tế bào ung thư nhạy cảm với một loại thuốc. Vì vậy, sự phối hợp thuốc trị ung thư là cần thiết. Cần chú ý:

– Phối hợp các thuốc trị ung thư có cơ chế tác động khác nhau.

– Không phối hợp các thuốc có cùng độc tính sẽ làm tăng độc tính nhiều hơn.

– Liều dùng khi phối hợp thường giảm.

Ví dụ trong điều trị Hodgkin người ta thường sử dụng hai phác đồ là MOPP

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(Mustin, Oncovin, Prednisolon, Procarbazin) hay ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin).

Để điều trị ung thư lympho bào hay bạch cầu cấp người ta sử dụng đến tám loại thuốc khác nhau để có kết quả tốt.

2. Phối hợp với các thuốc khác làm tăng tác dụng chữa ung thư

– Thuốc đối kháng Ca làm ngăn chặn sự thoát thuốc ra khỏi tế bào ung thư → tăng nồng độ thuốc.

– Quinidin, reserpin cũng làm tăng tập trung thuốc và giảm tạo thành ADN.

3. Phối hợp làm giảm độc tính của thuốc chữa ung thư.

Ví dụ Methotrexat là chất trị ung thư theo cơ chế đối kháng cạnh tranh với acid folic. Khi dùng liều cao thì phải bổ sung acid folic cho cơ thể.

4. Liều dùng

Thường sử dụng liều lớn để tấn công, sau đó 4 tuần dùng liều nhắc lại. Phác đồ điều trị tùy thuộc vào sức chiu đựng của bệnh nhân và từng loại ung thư.

5. Thuốc dùng cho ung thư

Tất cả các thuốc đều có thể dùng cho các loại ung thư được. Tuy vậy, nên chọn các thuốc đặc hiệu cho từng loại tế bào ung thư.

6. Đường dùng thuốc

Đa phần là tiêm tĩnh mạch hay tiêm truyền chậm chung với dịch truyền, một số dùng đường uống.

– Có thể bơm thuốc thẳng vào khối u hay dịch não tủy.

– Các bệnh có khả năng chữa khỏi nếu điều trị đúng :

+ Ung thư nhau (Choriocarcinoma)
+ Bạch cầu cấp ở trẻ em dòng lympho.
+ Bệnh Hodgkin.
+ Một số loại ung thư lympho (lymphome de Burkin).
+ Ung thư tinh hoàn.
+ Ung thư buồng trứng.
+ Bướu Wilms.
+ Sarcome cơ vân bào thai.
+ Sarcome Ewing.
+ Tăng bạch cầu tủy ở người lớn.

2. CÁC THUỐC CHỮA UNG THƯ

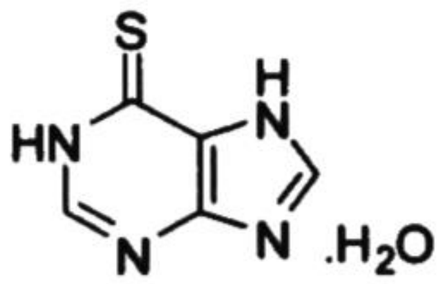
2.1. Các thuốc chống chuyển hoá

Các thuốc này có cấu trúc hoá học tương tự các chất chuyển hoá trong quá trình tổng hợp acid nucleic. Do vậy những chất này ngăn cản sự tổng hợp acid nucleic của tế bào ung thư.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

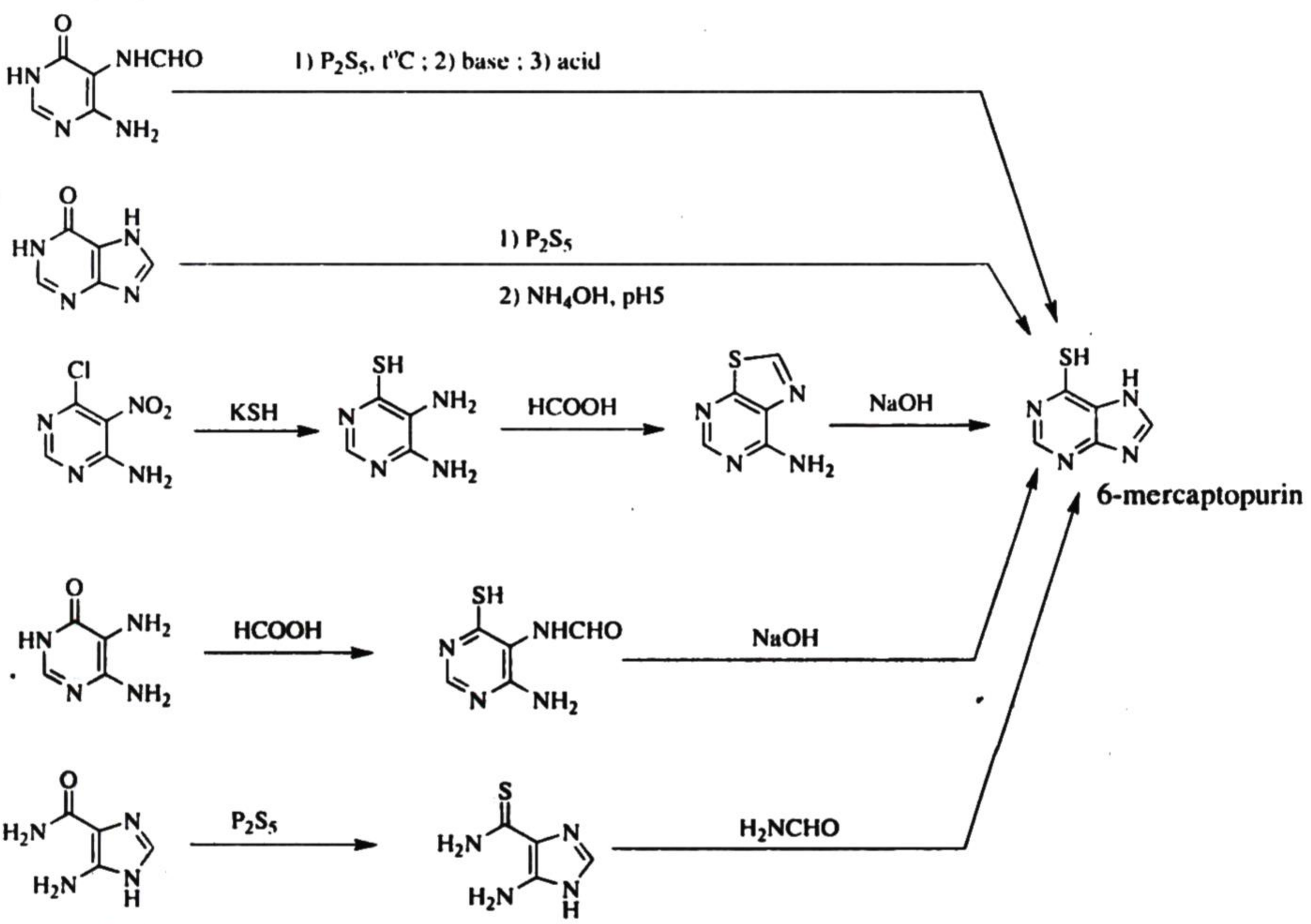
2.1.1. Những chất tương tự base purin

6–MERCAPTOPURIN



$C_5H_4N_4S.H_2O$ P.t.l: 170,2

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh vàng, thực tế không tan trong nước, tan chậm trong cồn, tan trong các dung dịch kiềm hydroxyd.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phương pháp quang phổ hấp thu tử ngoại

Cho tủa trắng với thủy ngân acetat trong cồn

Cho tủa vàng với chì acetat trong cồn

Thử tinh khiết

Hypoxanthin, nước, tro sulfat

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Định lượng

Phương pháp môi trường khan với tetrabutylammonium hydroxyd, xác định điểm tương đương bằng phép đo điện thế.

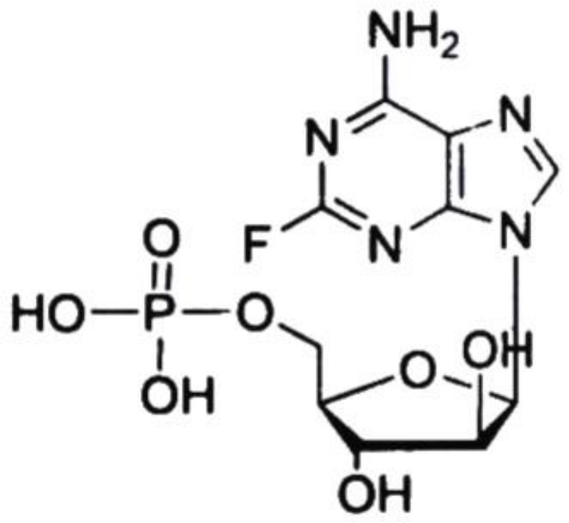
Chỉ định điều trị

Đó là một chất tương tự như hypoxanthin có chứa lưu huỳnh dùng trong trường hợp ung thư bạch cầu cấp.

Dạng bào chế

Dạng viên 50 mg, liều 1–2,5 mg/kg mỗi tuần một lần hay 2 tuần một lần.

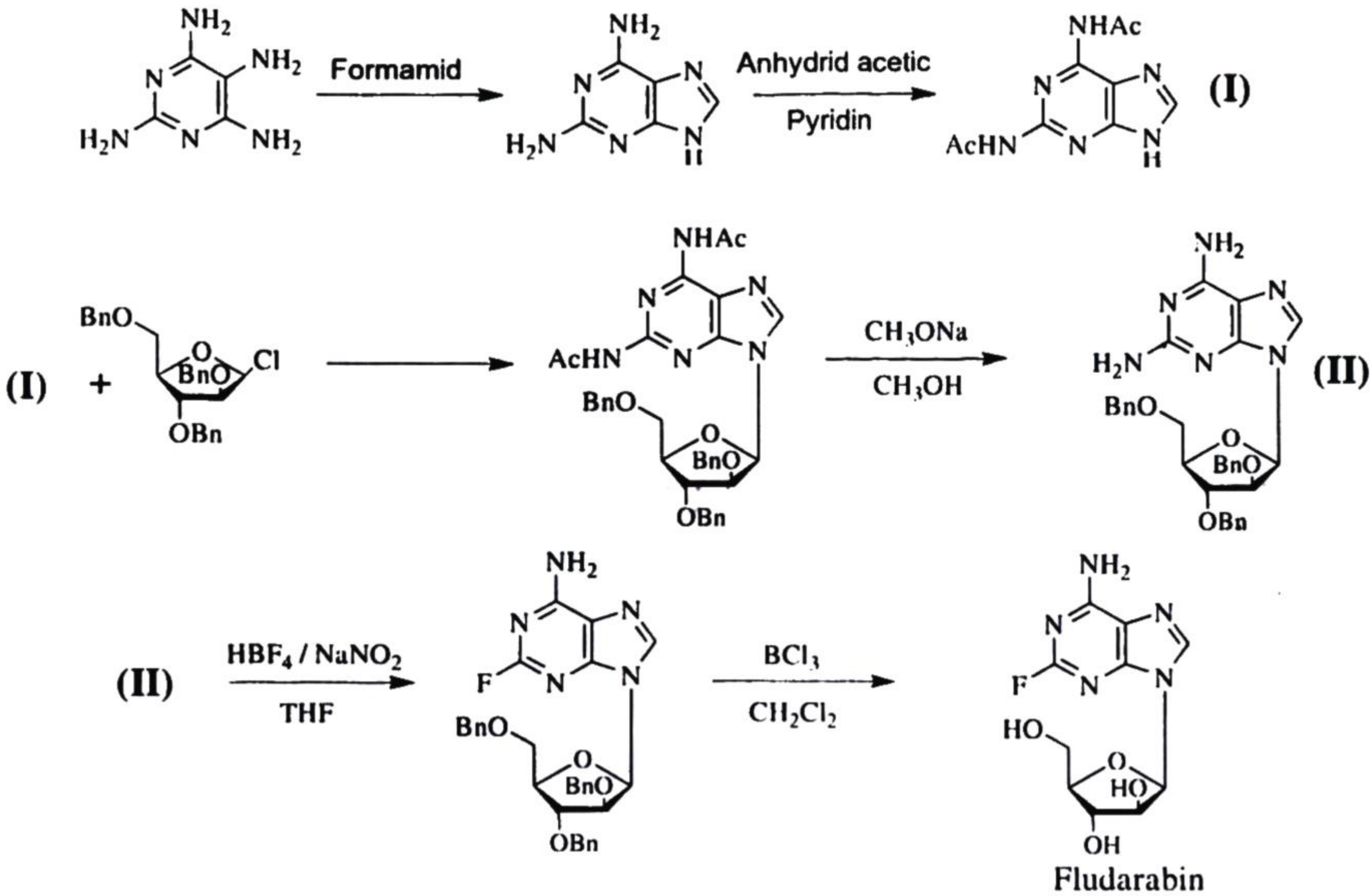
FLUDARABIN PHOSPHAT



$C_{10}H_{13}FN_5O_7P$ P.t.l: 365,2

Tên khoa học: 2–Fluoro–9–(5–*O*–phosphono–b–D–arabinofuranosyl)–9*H*–purin–6–amin.

Điều chế



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Bột kết tinh trắng.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với phổ của chất chuẩn.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, năng suất quay cực (+10° đến +14°), tạp chất liên quan, ethanol, kim loại nặng, nước.

Định lượng

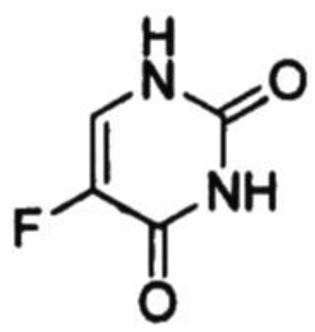
Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Chỉ định điều trị

Ung thư bạch cầu mạn dòng tế bào lympho.

2.1.2. Những chất tương tự pyrimidin

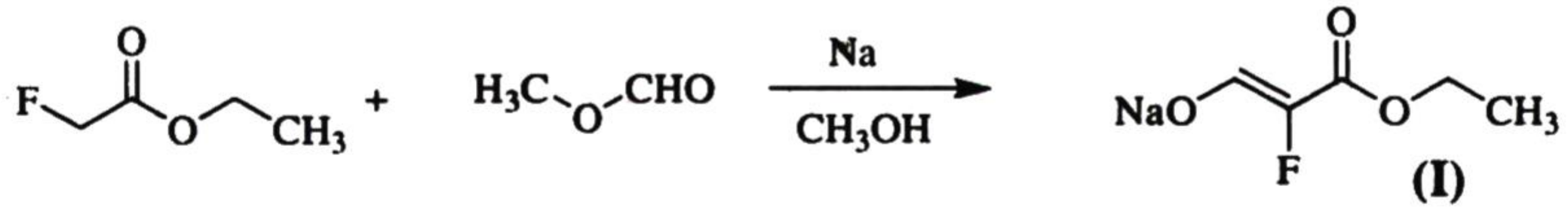
5–FLUOROURACYL

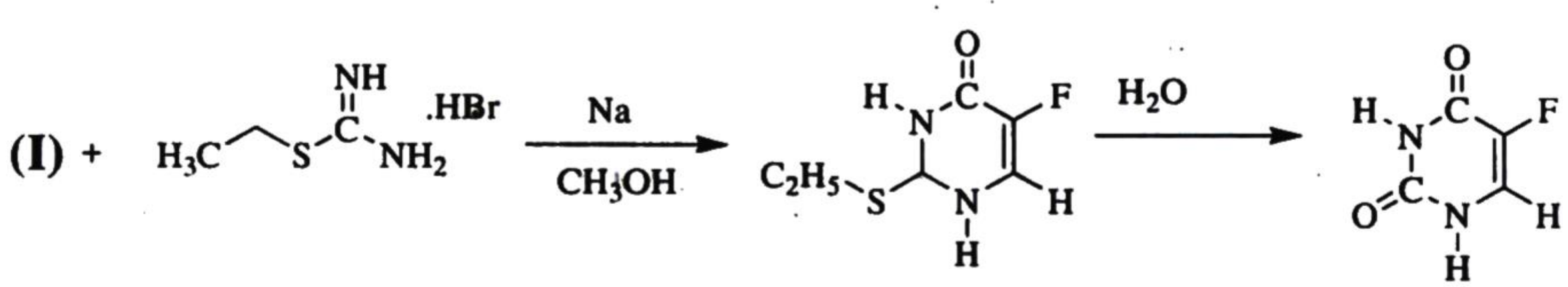


$C_4H_3FN_2O_2$ P.t.l: 130,1

Tên khoa học: 5–fluorouracyl

Điều chế





5–Fluorouracil

Tính chất

Bột tinh thể trắng hay gần như trắng, khó tan trong nước, tan chậm trong alcol.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại so sánh với phổ của chất chuẩn.

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, pH, tạp chất liên quan, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

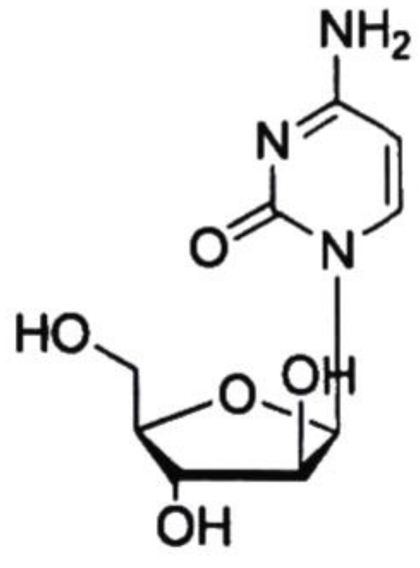
Phương pháp môi trường khan với tetrabutylammonium hydroxyd, xác định điểm tương đương bằng phép đo điện thế.

Chỉ định điều trị

5–Fluoro–uracil (5–FU) = Fluoro–uracil 250 mg. Đó là tiền dược, trong cơ thể, nó được chuyển hoá thành fluoro–uracil monophosphat ức chế sản xuất men thymidilat synthetase, chỉ định trong những trường hợp sau: ung thư ống tiêu hoá (hiệu quả cao hơn khi dùng phối hợp với levamisol trong ung thư ruột già), ung thư thận, buồng trứng, cổ tử cung, tuyến tiền liệt, vòm hầu, bàng quang.

Chú ý: cimetidin làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.

CYTARABIN

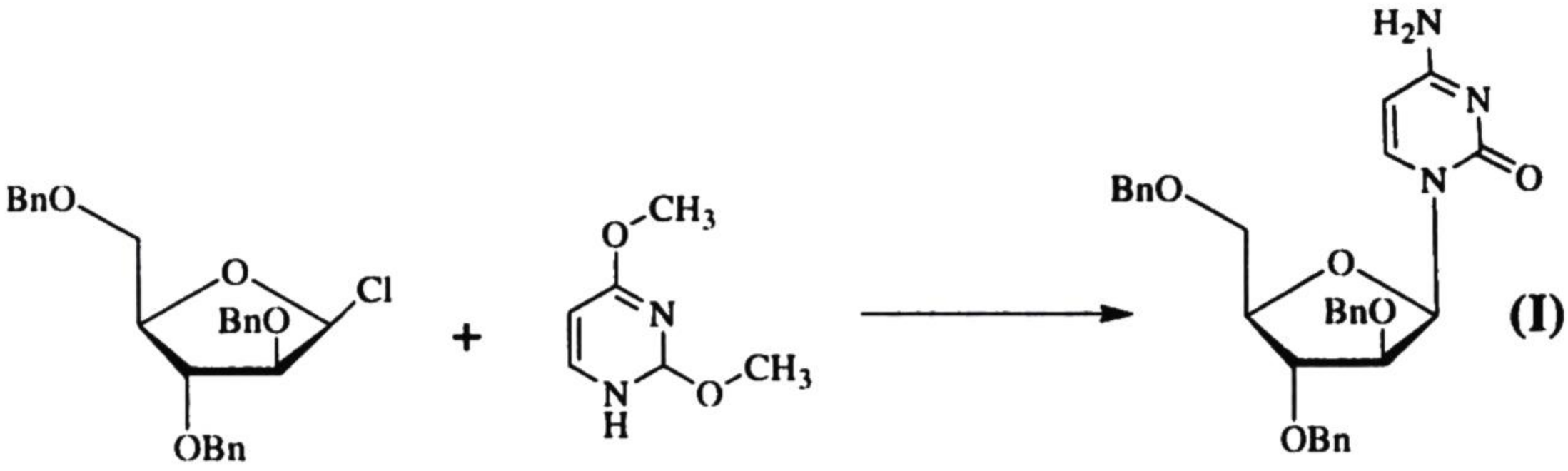


$C_9H_{13}N_3O_5$ P.t.l: 243.2

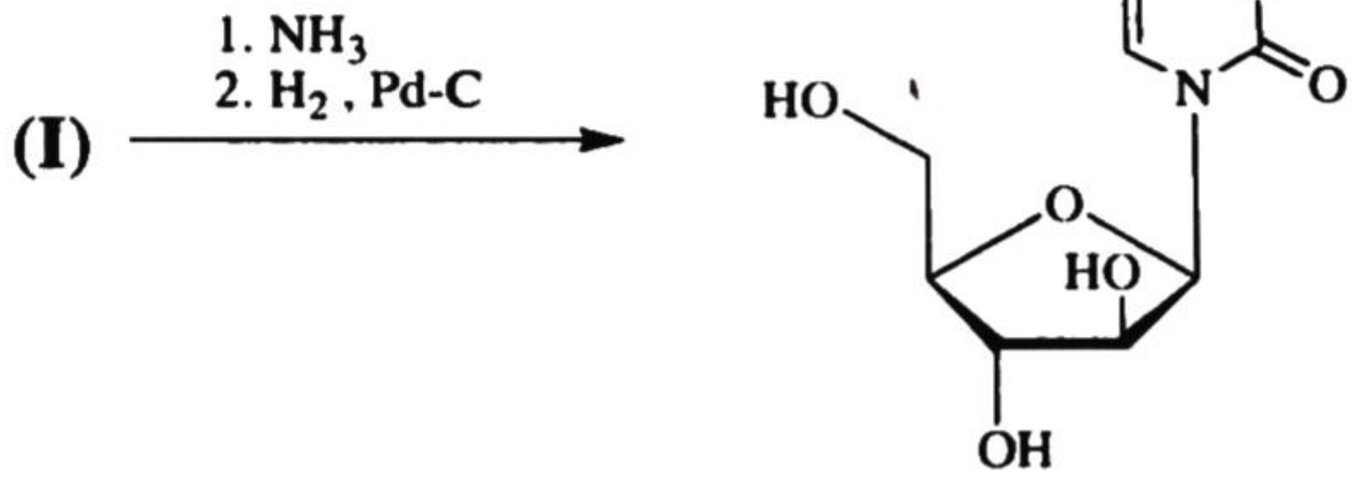
Tên khoa học: cytosin arabinosid, 4–amino–1—D–arabinofuranosyl–2(1*H*) pyrimidinon

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều chế



Bn: benzyl



Cytarabin

Tính chất

Bột tinh thể trắng hay gần như trắng, khó tan trong nước, tan chậm trong alcol và methylen clorid.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu tử ngoại.

Quang phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với phổ của chất chuẩn.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, năng suất quay cực (+10^{o} đến +14^{o}), tạp chất liên quan, kim loại nặng, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan với HClO4 0,1 M, xác định điểm tương đương bằng phép đo điện thế.

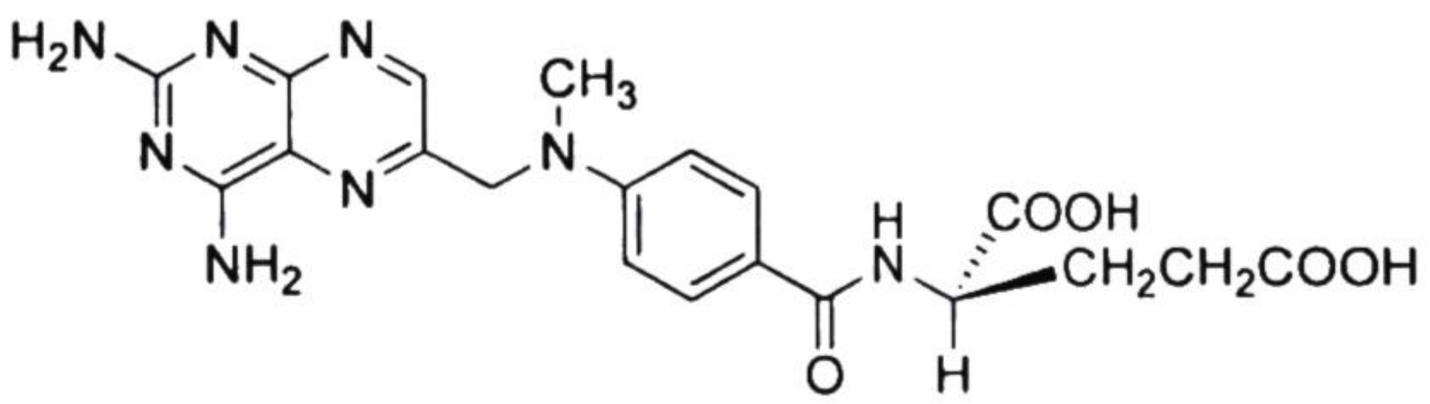
Chỉ định điều trị

Dùng trong các trường hợp ung thư máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.1.3. Các thuốc kháng folic

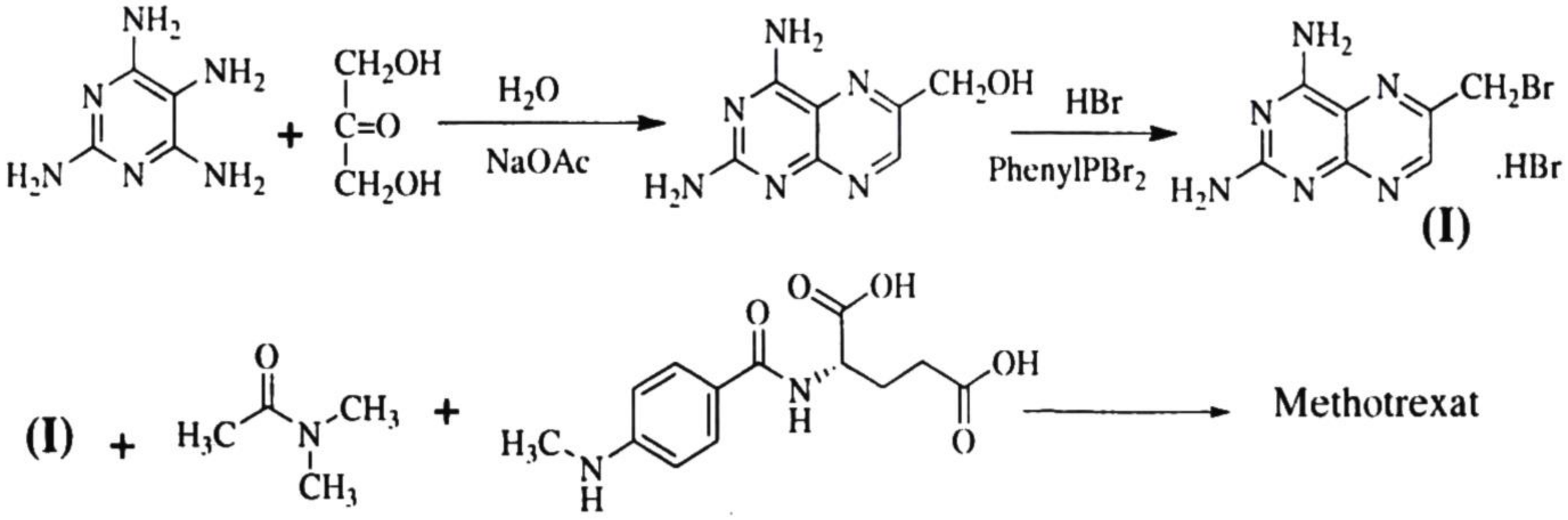
METHOTREXAT



$C_{20}H_{22}N_8O_5$ P.t.l: 454,4

Tên khoa học: (2*S*)–2–[[4–[[(2,4–diaminopteridin–6–yl)methyl]methylamino] benzoyl] amino]pentanedioic acid

Điều chế



Tính chất

Tinh thể vàng hay cam, thực tế không tan trong nước, alcol và methylen clorid, tan trong dung dịch acid vô cơ, kiềm loãng và dung dịch carbonat.

Kiểm nghiệm

Định tính

Năng suất quay cực.

Quang phổ hấp thu tử ngoại.

Đo khối phổ, so sánh với chất chuẩn.

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, *(R)*–methotrexat, kim loại nặng, nước, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định điều trị

Thuốc ức chế men dehydrofolat reductase (DHFR), xúc tác sự biến đổi acid folic (vit B_9) thành acid folinic, đó là một co–enzym trong sự tổng hợp các base purin và pyrimidin, do vậy ức chế sinh tổng hợp ADN và ARN.

Dùng trong các trường hợp bạch cầu cấp ở trẻ em, ung thư nhau thai, u Burkitt, thận, phổi (tế bào nhỏ), lưỡi và họng, bàng quang, tinh hoàn. Thường sử dụng đường tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, chích tủy.

Dạng bào chế

Chích 5 mg, 25 mg, 50 mg và viên nén 2,5 mg.

2.2. Nhóm thuốc alkyl hoá

Trong cơ thể các thuốc này chuyển hoá thành các gốc alkyl gọi là ion carbonium $R–CH^{2+}$ gốc này phản ứng mạnh trên các chất ái nhân như là:

Với N ở vị trí 7 trong phân tử guanin của ADN.

Với N ở vị trí 1 hay 3 của adenin.

Với N ở vị trí 3 của cytosin.

Với O ở vị trí 6 của guanin.

Các thuốc này phản ứng cả với ARN và các protein ở ribosom trong tế bào.

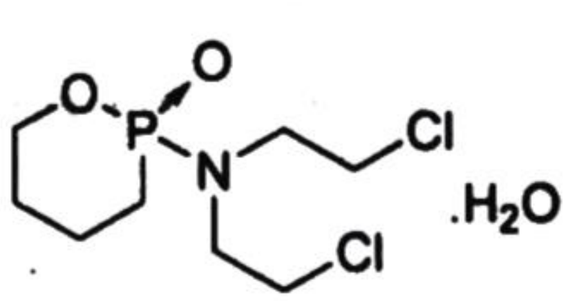
Tác động của các tác nhân alkyl hoá thường là giai đoạn G_1 và S.

Người ta cũng ghi nhận sự kháng thuốc chéo giữa các tác nhân alkyl hoá của tế bào ung thư do hiện tượng giảm thấm vào tế bào, tăng cường sản sinh ra các tác nhân ái nhân cạnh tranh khác, sự có mặt của cystein hay những chất có nhóm –SH.

2.2.1. Dẫn chất mù tạc nitơ

Về mặt lịch sử, đó là các chất độc chiến tranh dạng khí có tên gaz mù tạc được Đức sử dụng trong chiến tranh năm 1917 ở Ypres nên còn gọi là yperit có tính chất gây nhược cơ.

CYCLOPHOSPHAMID

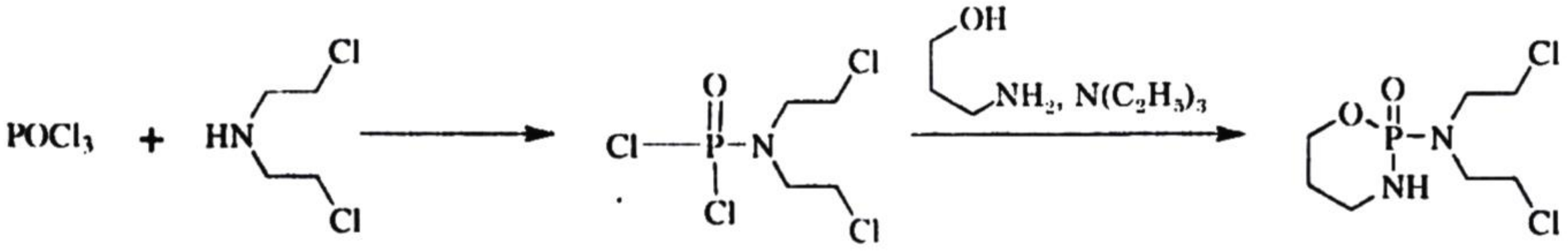


$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P.H_2O$ P.t.l: 279,1

Tên khoa học: (2*RS*)–*N*,*N*–bis(2–chloroethyl)tetrahydro–2*H*–1,3,2–oxazaphosphorin –2–amine 2–oxid.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, tan trong nước, khó tan trong alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Đo điểm chảy (khoảng 51°C).

Quang phổ hấp thu hồng ngoại so sánh phổ của chất chuẩn.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Cho tủa với nitrat bạc.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, pH, tạp chất liên quan, ion Cl^-, PO_4^{3-}, nước, kim loại nặng.

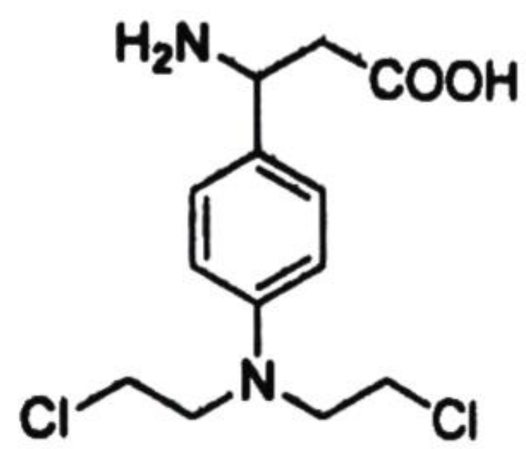
Định lượng

Phương pháp thể tích với bạc nitrat 0,1 M.

Chỉ định điều trị

Cyclophosphamid dạng viên 50 mg và dạng tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền 100 hay 500 mg, sử dụng trong bệnh Hodgkin và các u lympho khác như Burkitt.

MELPHALAN

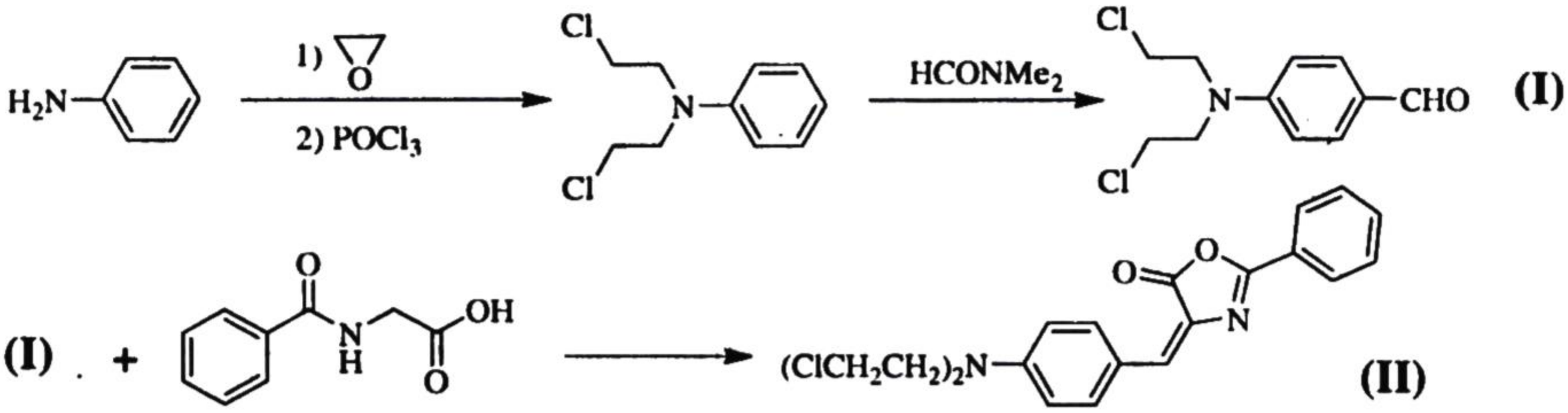


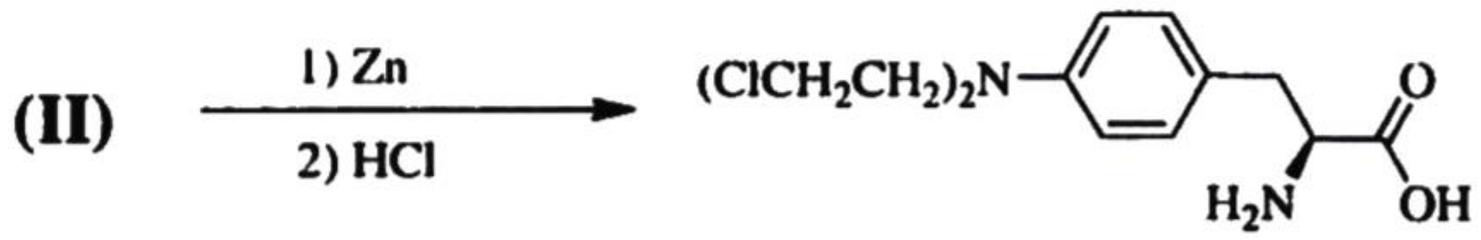
$C_{13}H_{18}N_2O_2Cl_2$ P.t.l: 305,2

Tên khoa học: 4–bis(2–chloroethyl) amino–L–phenylalanin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều chế





Melphalan

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, thực tế không tan trong nước, tan chậm trong methanol, không tan trong ether, tan trong acid vô cơ loãng.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với phổ của chất chuẩn.

Dung dịch 0,5% trong methanol có tính tả triển.

Thử tinh khiết

Ion Cl^-, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp thể tích với bạc nitrat 0,1 M.

Chỉ định điều trị

Viên 2 mg: đó là chất mù tạc có nhân phenylalanin dùng đường uống, sử dụng trong đa u tủy, thận và buồng trứng.

CHLORAMBUCIL

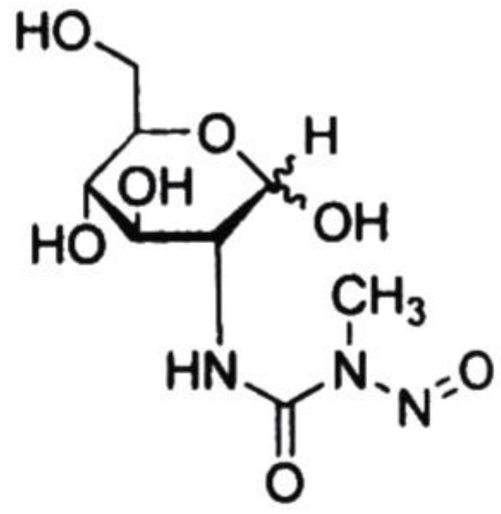
Chlorambucil = Chloraminophen: được sử dụng lâu dài do ít độc tính, sử dụng trong bệnh bạch cầu mạn tính, Hodgkin, các bướu rắn khác và cũng được sử dụng trong các bệnh tự miễn.

2.2.2. Dẫn chất Nitroso–urea

Ưu điểm nổi bật của các dẫn chất này là tính thân dầu lớn, do vậy có thể thấm vào dịch não tủy tốt và sử dụng tốt trong những trường hợp bướu ở não.

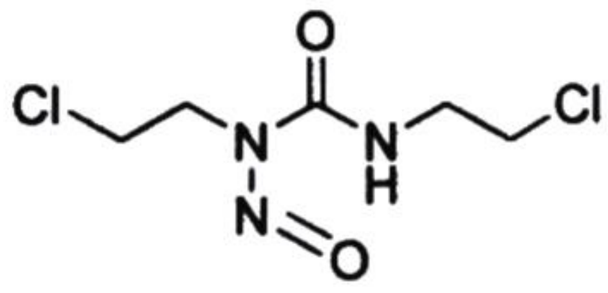
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

STREPTOZOCIN



Streptozocin là thuốc gây đái tháo đường thực nghiệm trên thú thử nghiệm. Thường sử dụng trong ung thư lách.

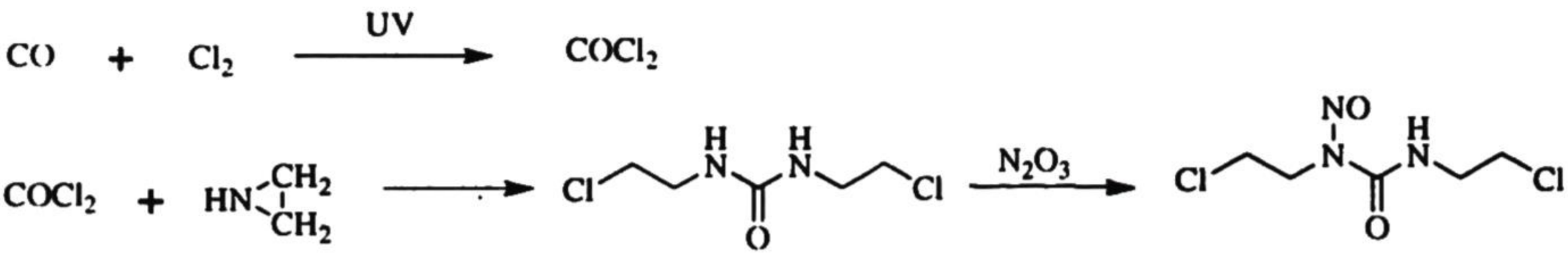
CARMUSTIN



$C_5H_9Cl_2N_3O_2$ P.t.l: 214,1

Tên khoa học: 1,3–bis(2–chloroethyl)–1–nitrosourea

Điều chế



Carmustin

Tính chất

Bột dạng cốm hơi vàng, rất khó tan trong nước, tan trong methylen clorid, alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với phổ của chất chuẩn

Thử tinh khiết

Tạp chất 1,3–bis(2–chloroethyl)urea (tạp A), nước

Định lượng

Phương pháp đo quang phổ hấp thu tử ngoại

Chỉ định điều trị

Carmustin thấm qua dịch não tủy tốt, do vậy trị các bướu di căn ở não tốt. Nó cũng được dùng điều trị Hodgkin, bướu hệ tiêu hoá, thận phổi và ngực.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

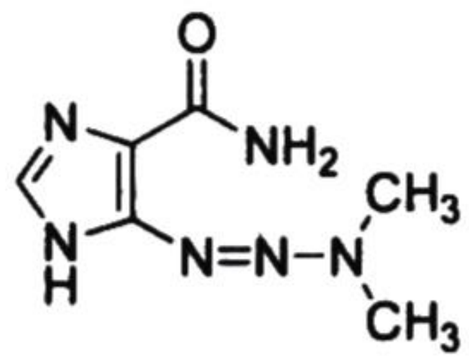
2.2.3. Các dẫn chất mù tạc khác

Estramustin là sự kết hợp hoá học giữa estradiol và carbamat, đó là sự điều trị kết hợp nội tiết tố và tác nhân alkyl hoá. Dùng điều trị ung thư tuyến tiền liệt do di căn.

Fotemustin: qua được hàng rào máu não nên dùng điều trị di căn não của ung thư hắc tố.

2.3. Triazen và hydrazin

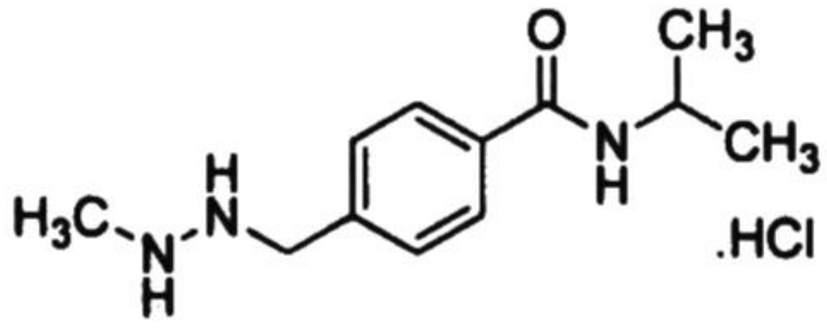
DACARBAZIN



$C_6H_{10}N_6O$ P.t.l: 182.2

Dacarbazin sau khi hoạt hoá bởi cytocrom P_{450} và bị N–demethyl hoá, tác động như một chất alkyl hoá. Điều trị ung thư tế bào hắc tố ác tính và Hodgkin.

PROCARBAZIN



$C_{12}H_{19}N_3O.HCl$ P.t..l: 221,5

Procarbazin dùng trong điều trị Hodgkin.

2.4. Các hợp chất thiên nhiên

2.4.1. Alkaloid của cây dừa cạn

Khi nghiên cứu cây dừa cạn *(Vinca rosea)* nhằm mục đích trị đái đường, năm 1958 Nobel và cộng sự đã phân lập được một alkaloid có tác dụng làm giảm sự sinh sản tế bào của tủy xương chuột.

Có bốn alkaloid của cây dừa cạn đã được phân lập là vinblastin, vincristin, vinleurosin, vinrosidin. Trong đó có hai chất đầu được sử dụng trong lâm sàng và hai dẫn chất bán tổng hợp là vindesin và vinorelbin.

Cơ chế tác động

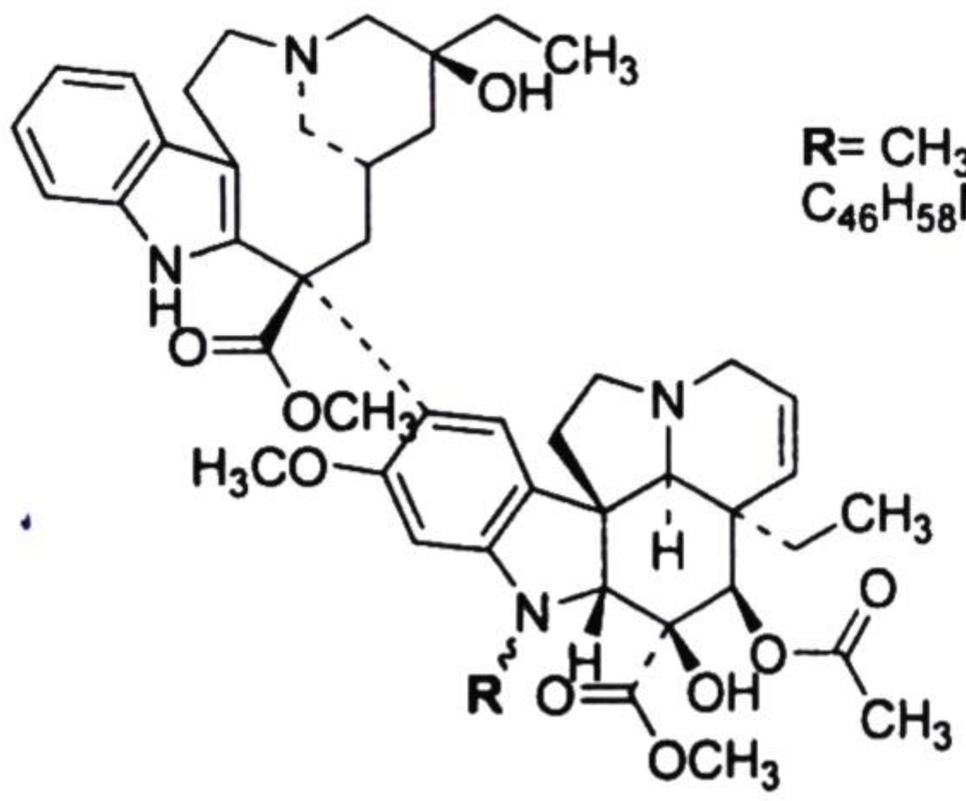
Ngăn cản sự phân bào ở giai đoạn metaphase bằng cách gắn lên một protein đặc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hiệu của tế bào là tubulin làm cho sự phân ly của các sợi nhiễm sắc thể không còn đúng nữa và hậu quả là làm tế bào bị chết.

Cho đến nay người ta thấy không có sự đề kháng chéo giữa các hợp chất này.

VINBLASTIN



R= CH_3
$C_{46}H_{58}N_4O_9$

Dạng muối sulfat: $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$ P.t.l: 909

Tên khoa học: Methyl(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)–4–(acetyloxy)–3a–ethyl–9–[(5*S*,7*R*,9*S*)–5–ethyl–5–hydroxy–9–(methoxycarbonyl)–1,4,5,6,7,8,9,10–octahydro–2*H*–3,7–methano azacycloundecino[5,4–*b*]indol–9–yl]–5–hydroxy–8–methoxy–6–methyl–3a,4,5,5a,6,11,12,13a–octahydro–1*H*–indolizino[8,1–*cd*]carbazole–5–carboxylate sulphat.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay hơi vàng, tan trong nước, thực tế không tan trong alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ hấp thu hồng ngoại, so sánh với phổ của chất chuẩn.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, pH, tạp chất liên quan, mất khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Chỉ định điều trị

Ung thư tinh hoàn di căn (kết hợp với bleomycin và cisplatin)

Bệnh Hodgkin và các u hạch khác.

Sarcom Kaposi và ung thư mô bào X, u nguyên bào thần kinh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ và độc tính

Ngăn cản sinh sản tế bào tủy mạnh.

Rối loạn tiêu hoá (nôn, buồn nôn, ăn không ngon, tiêu chảy, loét).

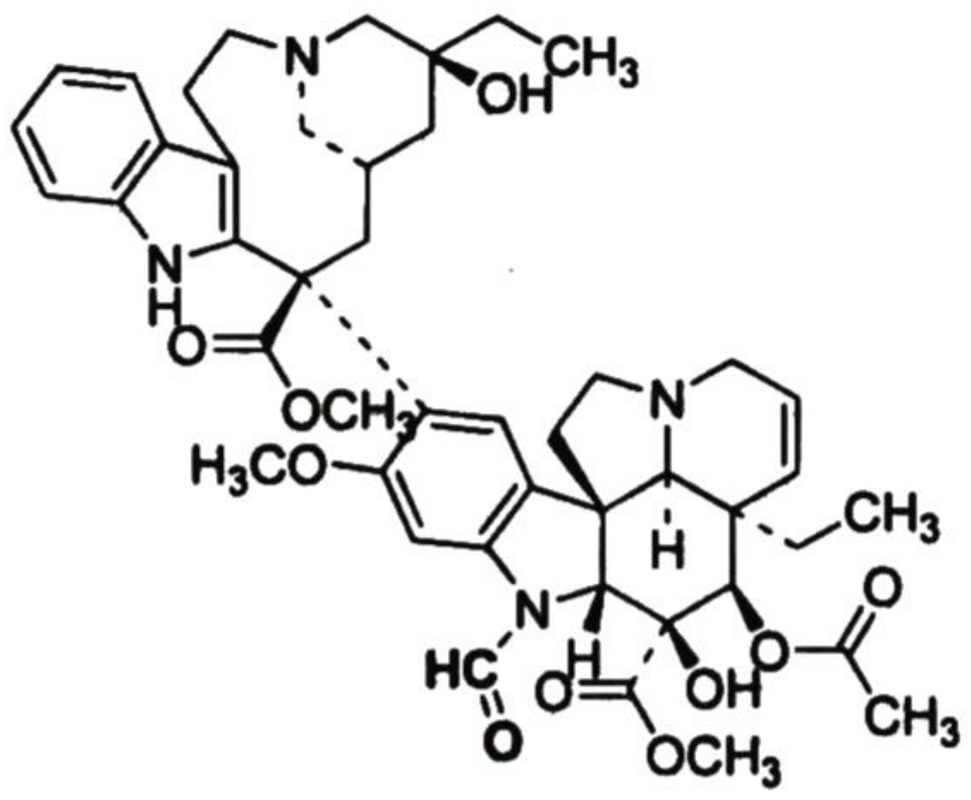
Thần kinh cơ: suy yếu cơ, nhược cơ, run rẩy, bệnh thần kinh ngoại biên.

Thần kinh trung ương: đờ đẫn, ảo giác, hôn mê.

Hội chứng tiết ADH không thích hợp.

Liều dùng: tiêm tĩnh mạch, liều 0,10 – 0,15 mg/kg mỗi tuần một lần.

VINCRISTIN



Dạng muối sulfat: $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$ P.t.l: 923.1

Vincristin có độc tính tương đối yếu trên tủy xương và dung nạp tốt hơn ở trẻ em bị ung thư máu hơn là người lớn.

Chỉ định: là thuốc ưu tiên chọn lựa cho ung thư máu ở trẻ em (thông thường kết hợp thêm với các thuốc chống phân bào khác như mechloethamin, prednison, procarbazin (phác đồ MOPP). Thuốc này cũng được sử dụng trong các bệnh khác như bệnh Hodgkin và các u hạch khác.

Bướu Wilms.

2.4.2. Các chất bán tổng hợp có cấu trúc tương tự vinblastin

Vindesin: lọ chích 10mg và 4 mg.

Vinorelbin: lọ chích 10 mg và 50 mg.

Các dẫn chất này có công dụng và độc tính tương tự như vinblastin và vincristin.

Được chỉ định trong các trường hợp u ở hệ tạo xương, các u ở phần rắn khác (vú, phổi, cổ tử cung...)

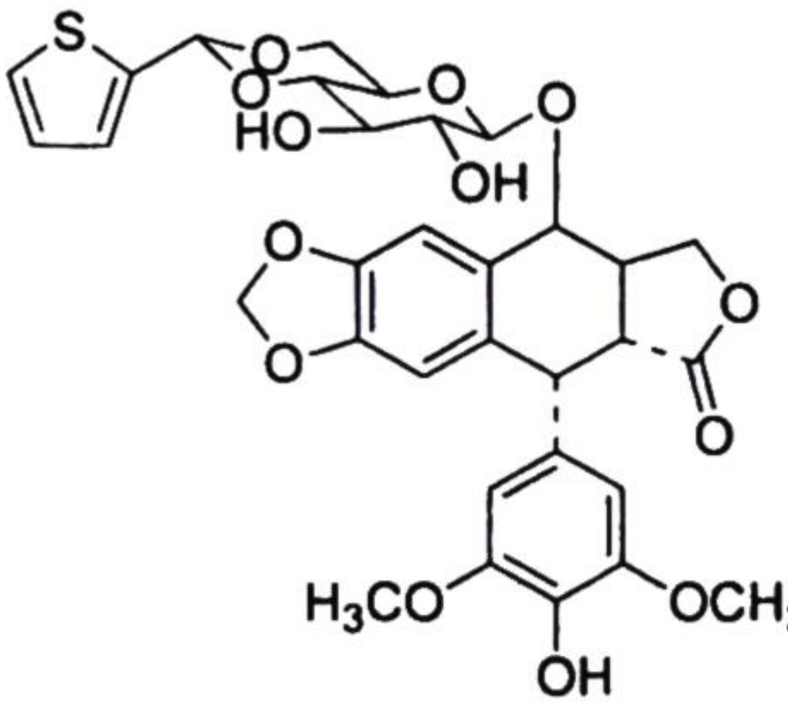
Độc tính: tương tự như vinblastin.

Dạng dùng và liều dùng: tiêm tĩnh mạch, ống 1 mg, liều 2 mg/1 m^2 diện tích da/tuần.

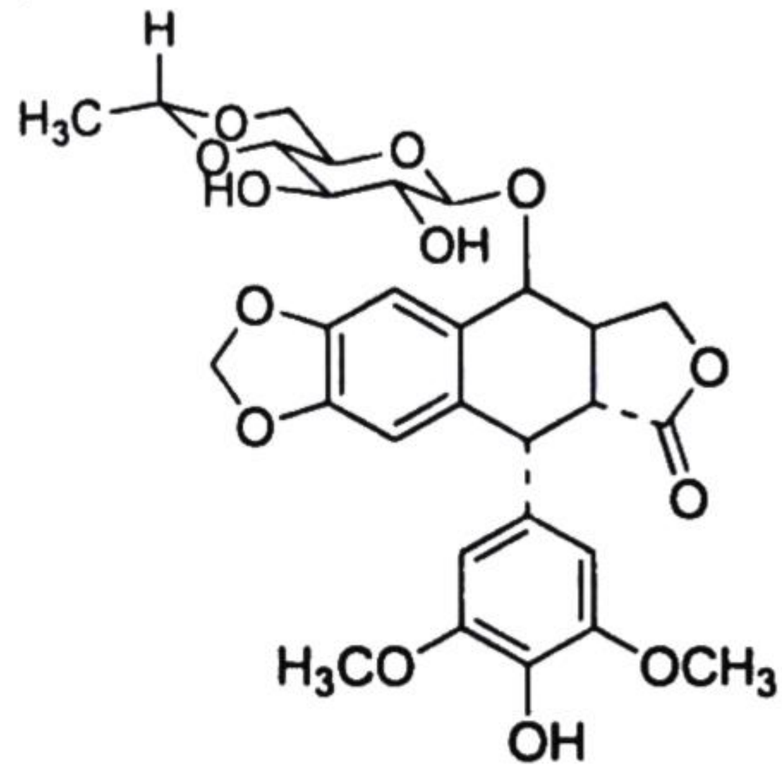
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.4.3. Dẫn chất của podophyllotoxin (cây khoai ma)

Xuất xứ từ các bài thuốc cổ truyền của thổ dân da đỏ ở châu Mỹ. Hai dẫn chất glycosid bán tổng hợp đã được sử dụng vì tính chất trụ tế bào (cytostatic) của chúng.



$C_{32}H_{32}O_{13}S$ Tenoposid



$C_{29}H_{32}O_{13}$ Etoposid

Cơ chế tác động: chưa biết một cách rõ ràng, có thể các thuốc này ức chế sự phân bào ở thời kỳ đầu và phong bế sự phân chia của tế bào ở thời kỳ G_2.

Liều dùng và dạng dùng: tiêm truyền chậm vào tĩnh mạch, liều 30 mg/m^2/ngày x 5 ngày một chu kỳ và dùng trong 3 tuần lễ.

Chỉ định điều trị

Bệnh Hodgkin.

Tràn dịch tân sản của u buồng trứng và ung thư vú.

U não và u bàng quang.

Teniposid: dung dịch chích 50 mg

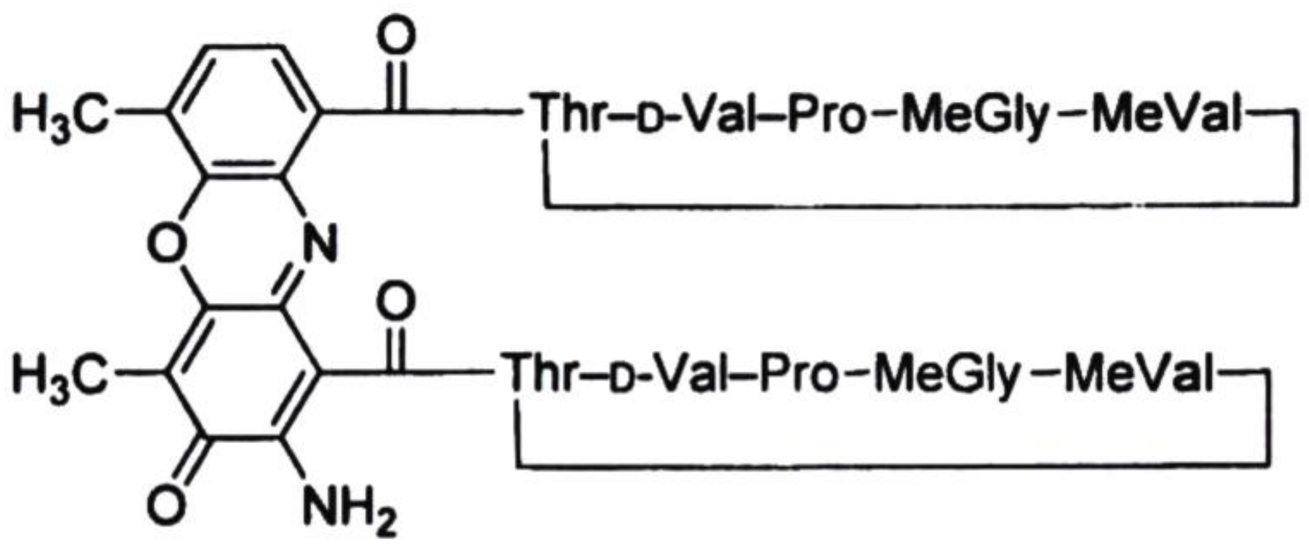
Etoposid: dung dịch chích 50 mg, 100 mg

2.5. Kháng sinh kháng ung thư

2.5.1. Các tác nhân xen kẽ (intercalants)

Đó là các chất có cấu trúc hoá học phẳng, có khả năng chen vào giữa các đôi base (guanin–cytosin) của cầu nối bổ sung ADN. Khi đó sự nhân đôi và sao chép ở tế bào ung thư không thể thực hiện được.

DACTINOMYCIN



$C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ P.t.l: 1254

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Được sản xuất khi nuôi cấy streptomyces. Đó là một trong những thuốc chống phân bào mạnh nhất hiện nay, có cấu trúc chromopeptid, nhân phẳng phenoxazon, màu đỏ cam. Dactinomycin không qua được hàng rào máu não.

Chỉ định

Ung thư máu ở trẻ em.

Ung thư Kaposi

Ung thư tinh hoàn di căn.

Tác dụng phụ – Độc tính

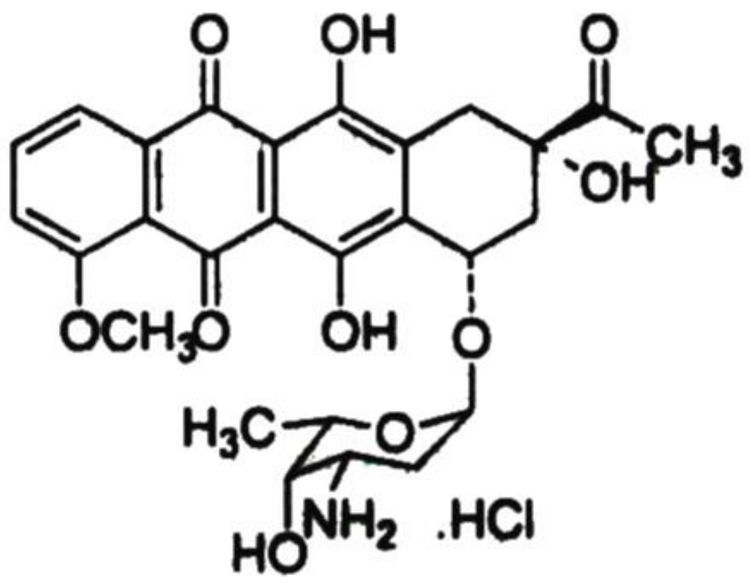
Trên máu, hệ tiêu hoá.

Rụng tóc.

Phát ban, đôi khi bị hoại tử da nơi vùng bị chiếu xạ.

Liều dùng – Dạng dùng: 10–15 µg/kg/ngày trong 5 ngày. Mỗi đợt điều trị 1 tháng.

DAUNORUBICIN – DOXORUBICIN



$C_{27}H_{29}NO_{11}.HCl$ P.t.l: 579,5

Đó là các kháng sinh kháng ung thư thuộc nhóm anthracyclin, thu được từ nuôi cấy nấm *Streptomyces pencetius*.

Cơ chế tác động

Là các chất xen kẽ.

Sinh ra các gốc tự do.

Làm hỏng chức năng của màng tế bào.

Chỉ định

Ung thư máu cấp và ung thư tủy mạn.

Bệnh Hodgkin và các u hạch bạch huyết khác.

Các thử nghiệm cũng cho thấy thuốc cũng làm thuyên giảm trong các ung thư vú, cuống phổi, bàng quang, tinh hoàn, sarcome Ewing, u thần kinh.

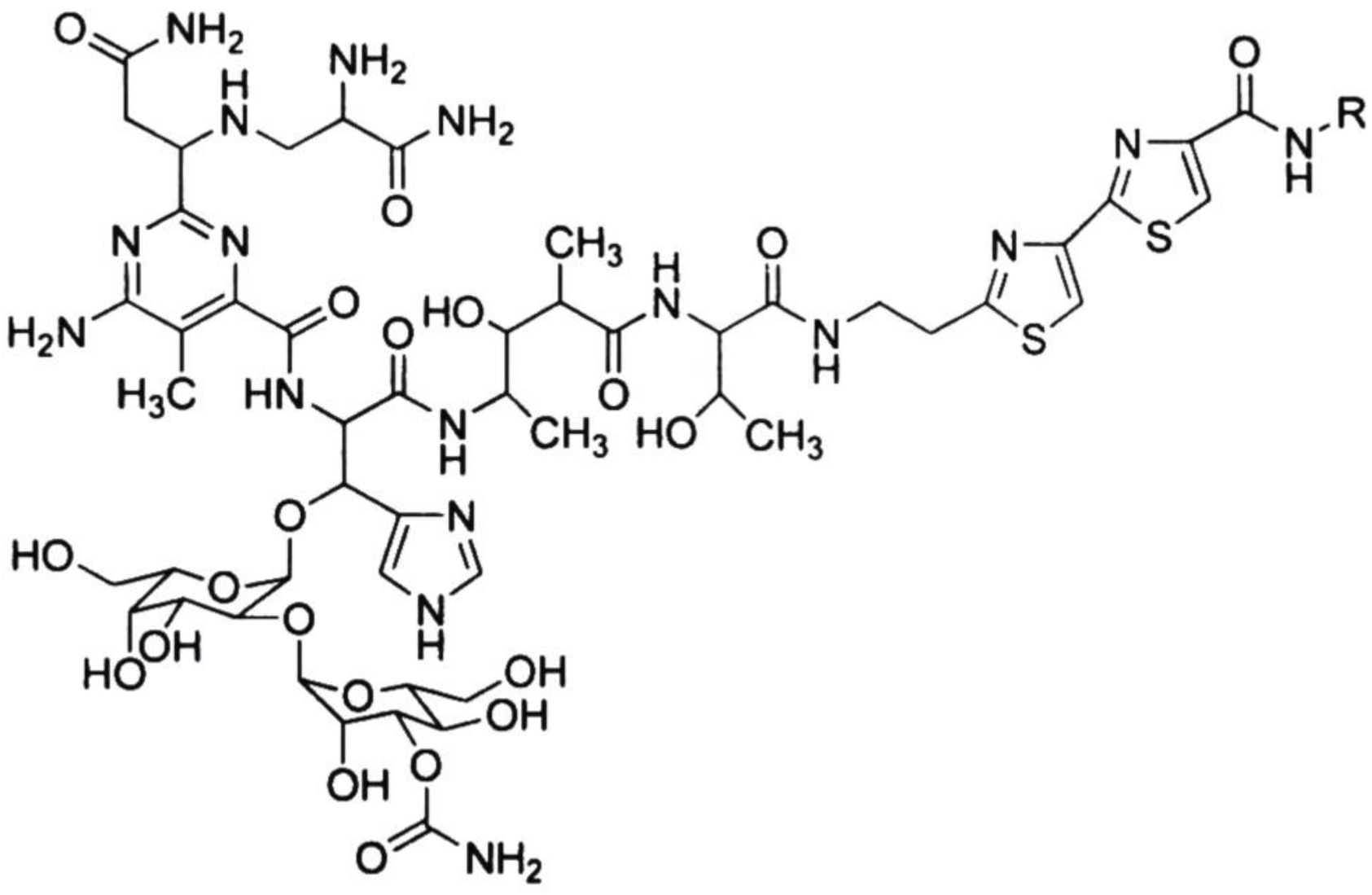
Độc tính

Có tất cả các độc tính của các thuốc chống phân bào.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Gây độc tính trên cơ tim không hồi phục được. Làm yếu tim và kháng digitalis. Khi điều trị bằng các thuốc này bắt buộc phải theo dõi điện tâm đồ.

BLEOMYCIN



Beomycin A_2: $C_{55}H_{84}N_{17}O_{21}S_3$ P.t.l: 1414

$R = (CH_3)_2S + CH_2CH_2CH_2NH–$

Là các kháng sinh kháng ung thư chiết xuất từ *Streptomyces verticillus*, bao gồm một họ hơn 200 dẫn chất, trong đó bleomycin A_2 và B_2 được sử dụng trong trị liệu. Đó là các polypeptid phức tạp, có thể tạo phức với đồng.

Cơ chế tác động

Ức chế phân bào ở thời kỳ G_2.

Gây ra sự gãy của phân tử ADN.

Tác động như một chất xen kẽ.

Làm xuất hiện các gốc tự do.

Không qua được hàng rào máu não.

Chỉ định

Ung thư tinh hoàn.

Bệnh Hodgkin và các u bạch huyết khác.

Ung thư phổi, thực quản, bàng quang, cổ tử cung, ung thư da.

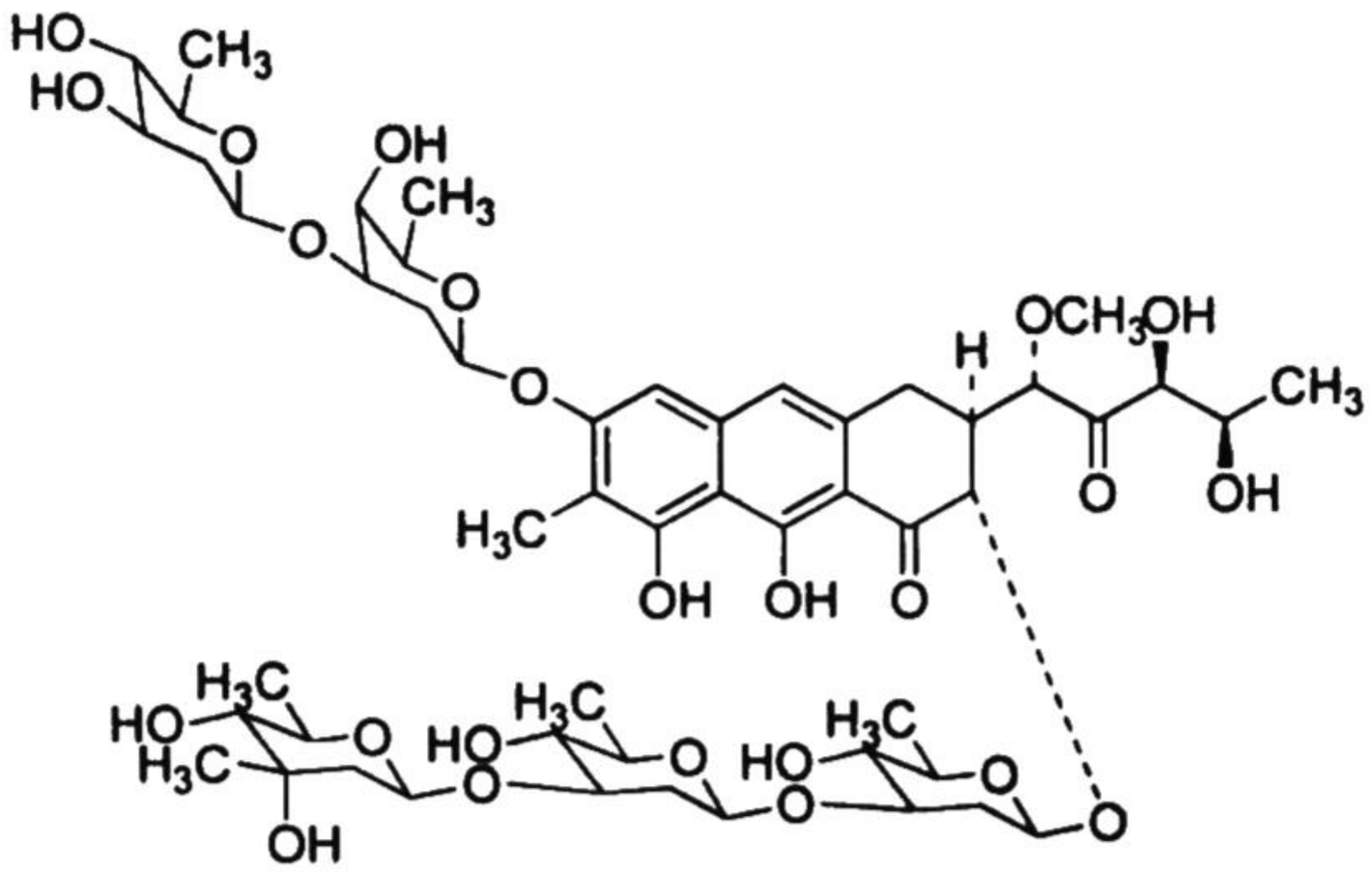
Độc tính

Gây ra xơ phổi tiến triển, diễn biến ban đầu có vẻ âm thầm nhưng tiến triển rất nhanh và gây suy hô hấp nặng (5 – 10% bệnh nhân). Bệnh sẽ nặng hơn khi dùng liệu pháp oxy và chiếu xạ lồng ngực.

Độc tính trên máu của bleomycin tương đối thấp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

PLICAMYCIN = MITHRACIN



$C_{52}H_{76}O_{24}$ P.t.l: 1084

Chiết xuất từ nấm *Streptomyces plicatus*, đó là kháng sinh rất độc. Đầu tiên được sử dụng như một thuốc làm giảm nồng độ calci ở những người bệnh calci huyết cao. Do vậy hay được sử dụng trong các ung thư xương di căn, làm giảm nhanh lượng phosphat kiềm và giảm cơn đau ở xương.

Chỉ định điều trị

Ung thư tinh hoàn

Liều lượng–Cách dùng

25–30 μg/kg, pha loãng trong dịch truyền 500 ml. Sử dụng 1–2 lần trong 2–3 ngày.

Độc tính

Khá độc không chỉ trên máu mà còn trên thận, gan, gây chảy máu rất nặng.

ACLARUBICIN

Kháng sinh nhóm anthracyclin, có tác động độc tế bào ở thời kỳ G_1–S và S–G_2.

Chỉ định

Ung thư máu ác tính.

U hạch bạch huyết không phải Hodgkin.

Độc tính

Trên máu và trên tim (phải theo dõi ECG).

EPIRUBICIN

Chỉ định: ung thư vú.

Độc tính: máu và tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

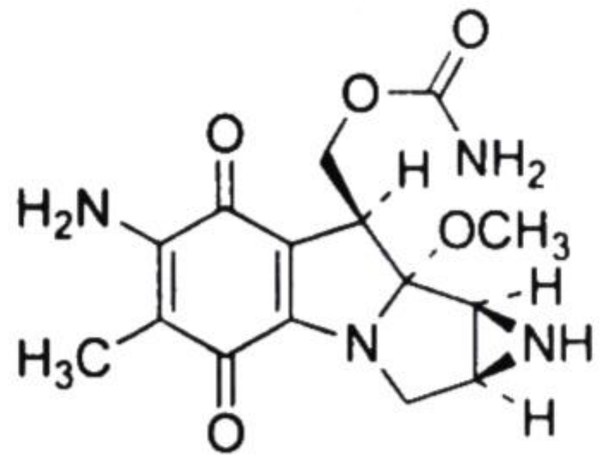
ZORUBICIN

Chỉ định: ung thư máu cấp, ung thư tủy.

Độc tính: máu và tim.

2.5.2. Các kháng sinh tác động không xen kẽ (non–intercalants)

MITOMYCIN = AMETICIN



Mitomycin C

$C_{15}H_{18}N_4O_5$ P.t.l: 334

Kháng sinh chiết xuất từ *Streptomyces caespitosus* thuộc loại alkyl hoá.

Chỉ định điều trị

Ung thư dạ dày.

Ung thư ruột, trực tràng, lách, vú, bàng quang, phổi.

U tế bào hắc tố da.

Ung thư máu và hạch bạch huyết.

Độc tính

Trên tủy xương.

2.6. Các thuốc trị ung thư nhóm anthracyclin

Bisantren

Mitoxantron

2.7. Nhóm ellipticin

Chiết xuất từ cây *Ochrosia elliptica*, có tác động như một chất xen kẽ, cấu trúc khác với các anthracyclin. Có tác dụng rất tốt trên ung thư vú.

ELLIPTINIUM ACETAT

Cơ chế tác động

Là chất xen kẽ, thay đổi cấu trúc màng tế bào.

Chỉ định

Ung thư vú kèm di căn.

Độc tính

Là chất ly giải máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dạng dùng

Lọ chích 50mg.

Chống chỉ định

Suy thận.

2.8. Globulin chống tăng bạch huyết bào

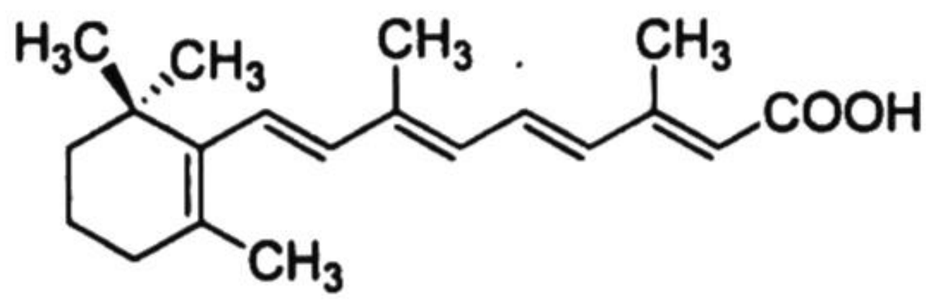
Immunoglobulin từ ngựa: lymphoglobulin

Immunoglobulin từ thỏ: thymoglobulin

2.9. Dẫn chất vitamin A

TRETIONIN

(acid retinoic dạng trans)



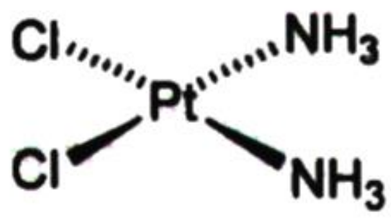
$C_{20}H_{28}O_2$ P.t.l: 380

Dùng trong ung thư máu.

2.10. Dẫn chất platin

2.10.1. Thế hệ I

CISPLATIN



$PtH_6Cl_2N_2$ P.t.l: 300

Tên khoa học: *cis*–diamminedi–cloroplatinum (II).

Tính chất

Bột màu vàng hay tinh thể vàng cam, khó tan trong nước, tan chậm trong DMF, thực tế không tan trong alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại.

Sắc ký lớp mỏng

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, pH, tạp chất có liên quan, bạc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Cơ chế tác động

Phản ứng tạo cầu nối giữa các dây ADN, can thiệp vào ARN nên làm sai lệch tổng hợp protein.

Chỉ định điều trị

Ung thư tinh hoàn, ung thư buồng trứng, ung thư biểu bì: bàng quang, màng trong tử cung (thường kết hợp thuốc khác).

Độc tính

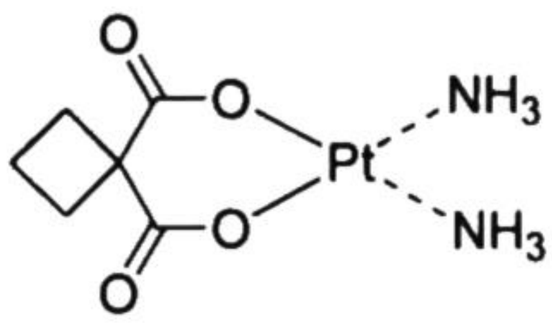
Trên thận: gây suy thận, để làm giảm nguy cơ phải cho bệnh nhân bù nước bằng đường uống, hay tiêm truyền (do bệnh nhân ói mửa rất nhiều).

Trên tai.

Trên máu: ít hơn.

2.10.2. Thế hệ II

CARBOPLATIN



$PtC_6H_{12}N_2O_4$ P.t.l: 371,3

Tên khoa học: (*SP*–4–2)–diammine[cyclobutan–1,1–dicarboxylato(2–)–*O,O,O*]platin

Tính chất

Bột kết tinh không màu, tan chậm trong nước, khó tan trong alcol và aceton

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, pH, tạp chất có liên quan, bạc, ion Cl^-, ammonium, bari tan, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Phương pháp nung.

Dạng bào chế

Dung dịch chích 50 mg, 100 mg, 450 mg.

Ít độc với thận hơn thế hệ I.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.10.3. Thế hệ III

ORMAPLATIN (TETRAPLATIN)

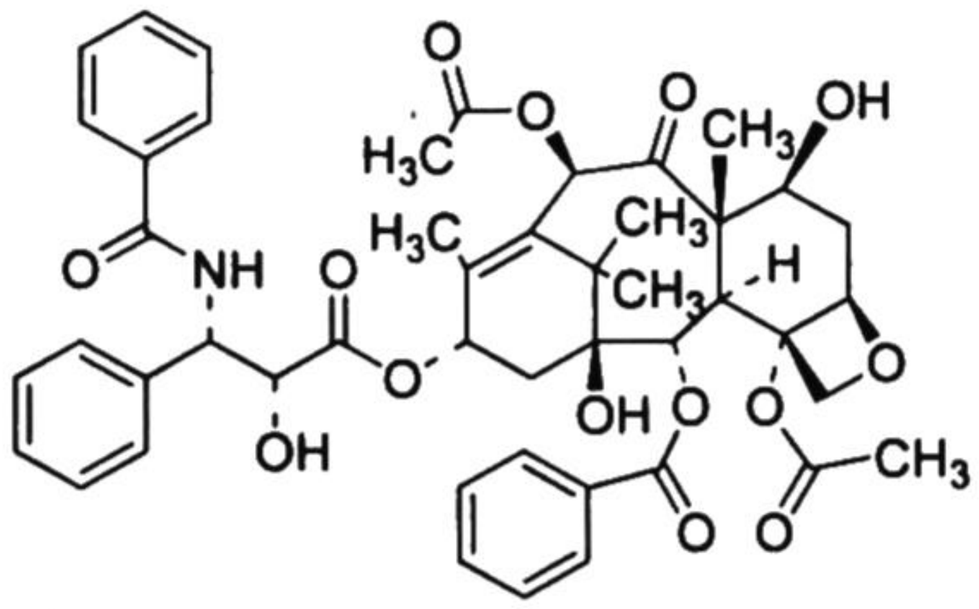
Người ta cũng đang nghiên cứu rất nhiều các chất khác (nhất là ở Mỹ và Nhật) là dẫn chất platin thế hệ III này như: oxaliplatin, miboplatin, zeniplatin, enloplatin, lobaplatin, sebriplatin, nedaplatin...

2.11. Nhóm taxan

Là các dẫn chất chiết xuất và bán tổng hợp từ cây thông đỏ

PACLITAXEL

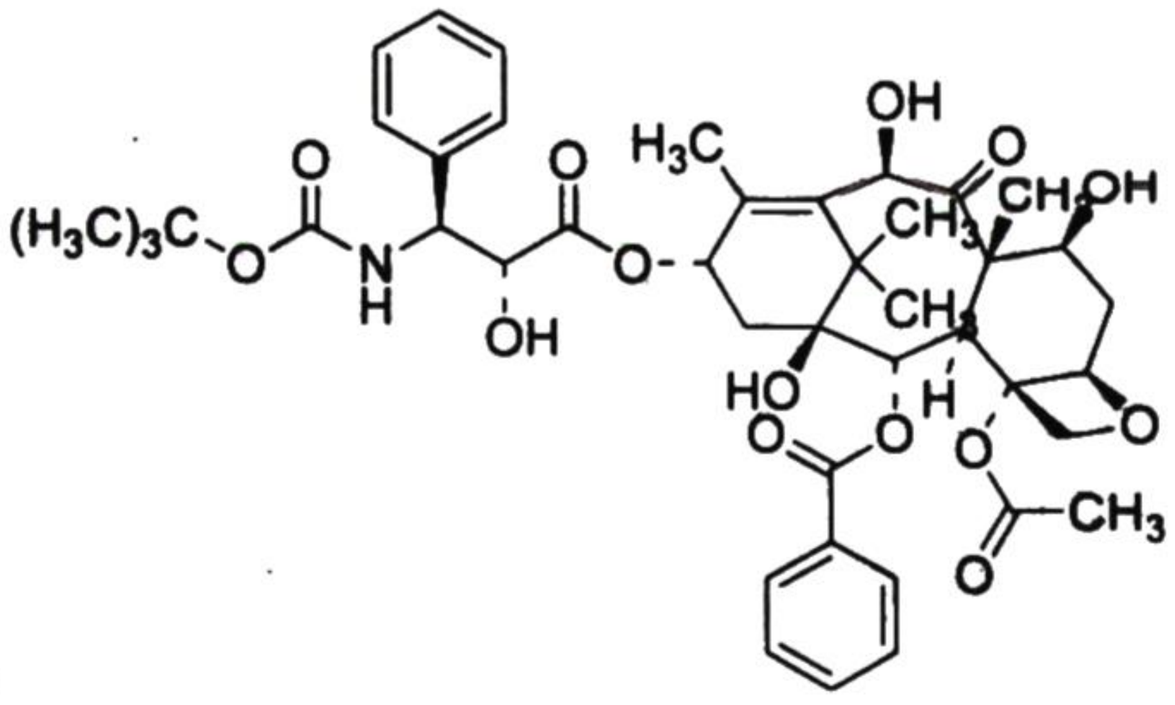
(Tên khác: Taxol)



$C_{47}H_{51}NO_{14}$ P.t.l: 825

DOCETAXEL

(Tên khác: Taxotère, RP 59 676)



$C_{43}H_{53}NO_{14}$ P.t.l: 779

Các chất này khá đắt tiền, khá hiệu quả trong ung thư vú và ung thư tử cung.

2.12. Nhóm campothecin hay nhóm ức chế topo–isomerase I

Nhóm này được chiết xuất và bán tổng hợp từ cây *Campthoteca acuminata* do viện nghiên cứu ung thư quốc gia (NCI) Mỹ thực hiện

Camptothecin.

Irinotecan (Campto).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cơ chế tác động

Làm hỏng cấu trúc của ADN do ức chế topoisomerase I.

Chỉ định điều trị

Ung thư buồng trứng, thực quản, phổi, ruột.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Doxorubicin là thuốc kháng ung thư:

A. Theo cơ chế kháng folic

B. Theo cơ chế tác nhân xen kẽ

C. Cấu trúc tương tự base purin

D. Theo cơ chế alkyl hóa

E. Là dẫn chất mù tạc nitơ

2. Các thuốc kháng ung thư nhóm alkyl hoá tạo thành gốc RCH_2^+ ái lực với:

A. Màng tế bào ung thư

B. Tế bào chất, tế bào ung thư

C. Với N và O của guanin, cytosin, adenin của ADN tế bào ung thư

D. Câu A và C đúng

E. Câu B và C đúng

Trả lời câu hỏi ngắn

3. Cơ chế tác dụng của các thuốc kháng ung thư nhóm xen kẽ.....

4. Tại sao phải kiểm định ion bạc trong các thuốc trị ung thư dẫn chất platin.....

5. Thuốc kháng ung thư doxorubicin có cấu trúc hoá học thuộc nhóm nào?.....

6. 5–FU là thuốc trị ung thư có cấu trúc.....

7. 6–mercaptopurin là thuốc trị ung thư có cấu trúc.....

8. Khi dùng methotrexat phải dùng thêm.....vì lý do:.....

9. Methotrexat còn dùng điều trị bệnh.....

10. Cơ chế tác động của vinblastin và vincristin.....

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CHƯƠNG 8
THUỐC CẢN QUANG

Bài 25
THUỐC CẢN QUANG

MỤC TIÊU

1. Trình bày được nguyên tắc chẩn đoán bằng hình ảnh khi dùng thuốc cản quang.

2. Phân biệt được các nhóm chất cản quang, cấu trúc chung của thuốc cản quang iod.

1. ĐẠI CƯƠNG

Phương pháp chẩn đoán hiện đại không chỉ dựa trên các triệu chứng lâm sàng, từ lâu theo sự tiến triển của khoa học, những kỹ thật phức tạp ngày càng giúp cho việc chẩn đoán được chính xác hơn.

1.1. Chẩn đoán bằng hình ảnh trong y khoa

Chẩn đoán bằng hình ảnh trong y khoa tập hợp các kỹ thuật có điểm chung là làm cho thấy rõ các cơ quan bên trong cơ thể bằng những phương pháp khác với sự quan sát trực tiếp cũng như không cần phải phẫu thuật.

Chẩn đoán bằng hình ảnh trong y khoa gồm hai loại:

– Các chẩn đoán về giải phẫu.

– Chẩn đoán về chức năng.

Các nguyên tắc về vật lý được dùng trong phương pháp này:

– Tia X: soi X quang, chụp X quang cổ điển và chụp X quang cắt lớp (tomodensitométrie TDM).

– Tia gama: chụp ảnh nhấp nháy.

– Sợi quang học: nội soi.

– Siêu âm: siêu âm và chụp Doppler.

– Từ trường: hình ảnh cộng hưởng từ (MRI: Magnetic Resonnance Imaging).

1.2. Tia X và kỹ thuật chẩn đoán bằng hình ảnh

1.2.1. Tia X

Năm 1895 Wilhelm Röntgen hoặc Roengen (Đức) phát hiện ra tia có khả năng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

xuyên qua vật chất. Lúc đó do chưa biết rõ bản chất của nó nên ông đặt tên là tia X.

– Nguồn gốc: tia X được sinh ra từ electron khi đang chuyển động có gia tốc đến gần một hạt nhân, lúc đó sẽ có sự thay đổi quỹ đạo của electron và một phần động năng của nó bị mất đi, chính năng lượng này chuyển thành bức xạ điện từ phát ra tia X.

Như vậy, tia X khác với tia gama về nguồn gốc: tia X được tạo bởi năng lượng có nguồn gốc ngoài nhân do electron được phóng ra với tốc độ lớn tương tác với vật liệu đích, còn tia gama được tạo ra từ năng lượng có nguồn gốc trong nhân do sự phân rã hạt nhân.

– Bản chất: tia X có bản chất điện từ như ánh sáng và tia gama, năng lượng cao từ 50–109 eV.

– Khả năng xuyên thấu vật chất: tia X có khả năng xuyên thấu vật chất, đến cả lớp trong của nguyên tử, điều mà ánh sáng thường không có được.

Độ suy giảm của tia X tùy thuộc vào độ dày của vật chất: độ dày càng lớn thì khả năng xuyên thấu của tia X càng kém.

1.2.2. Kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh bằng tia X

Nguyên tắc: cơ thể là vật chất nên hấp thu tia X, sau đó tia X được khuếch tán, nó bị thay đổi và giảm cường độ, cường độ của chùm tia ló thay đổi theo kích thước và bản chất của môi trường mà nó dọi qua. Những hình ảnh nhận được của vật chất khi được chiếu bằng tia X được thể hiện:

+ Trên màn huỳnh quang nếu soi X quang.

+ Trên phim nếu chụp X quang.

Soi X quang

Cho phép quan sát trên màn huỳnh quang khi tia X chiếu qua cơ thể trong vài giây, thấy được các tạng đang hoạt động: nhịp đập của tim, cử động của cơ hoành...

Tiện lợi của phương pháp này là có thể xoay trở bệnh nhân theo mọi tư thế cần thiết, có thể kiểm tra được nhiều bệnh nhân trong một thời gian ngắn.

Chụp X quang

Tia X đi ra khỏi vùng được chiếu (tia ló) thì đến đập vào phim, phim chụp là một tài liệu giữ được lâu dài, cho phép quan sát kỹ các tạng mà khi soi có thể không thấy rõ.

+ Chụp X quang cổ điển

Trước đây với kỹ thuật chụp X quang cổ điển (classical radiography) người ta sử dụng phim âm bản đặt sau vật cần khảo sát để thu nhận tia X sau khi xuyên qua vật chất. Khi rửa phim người ta dùng AgCl, nơi nào không hấp thu tia X (cho tia X đi qua) thì sau khi rửa sẽ không bị mất và có màu đen còn nơi nào cản lại tia X (xương) thì khi rửa bị trôi nên có màu trắng.

Từ 1981 đến nay người ta không sử dụng phim âm bản nữa mà sử dụng kỹ thuật X quang kỹ thuật số (CR: Computed Radiography) với tấm phospho có vai trò như

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tấm phim. Tấm phospho sau khi được chiếu tia sẽ được đưa vào máy quét ảnh để số hoá hình ảnh thu được và làm cho tấm phospho trở lại trạng thái ban đầu để dùng cho lần thu ảnh sau. Hình ảnh đã được số hoá được truyền đến máy xử lý ảnh rồi hiển thị, được in ra phim, truyền qua mạng đến nơi khác hay lưu trữ trong hồ sơ bệnh nhân.

Kỹ thuật chụp này cho biết toàn bộ hình thái và những thay đổi bệnh lý, tuy nhiên tổn thương nhỏ khó nhìn thấy được và định vị kém chính xác vì hình ảnh trên phim là hình chiếu của tất cả các lớp mặt phẳng chồng lên nhau.

+ Chụp X quang cắt lớp (CT: Computed Tomography hay TDM: Tomo Densito Métrie)

Bắt đầu được áp dụng từ 1971. Nguồn phát tia X xoay tròn xung quanh bộ phận cần chụp, tia X sẽ chiếu qua bệnh nhân và đến được các đầu dò (détecteur), đầu dò sẽ chuyển năng lượng tia X thành các tín hiệu điện rồi đưa đến máy tính để xử lý và dùng các thuật toán để tái tạo lại hình ảnh của từng lát cắt xuyên qua một phần cơ thể được thể hiện trên màn hình, hình chiếu của từng lớp mặt phẳng cho phép quan sát trên phim những sự khác biệt về mật độ trong của mô, cơ quan.

Khi sử dụng chất cản quang thì có thể khảo sát hệ thống mạch máu, van tim, xoang tim. mạch vành, thận và đường niệu.

1.2.3. Sự hấp thu tia X của một nguyên tố

Định luật Bragg và Pierce về sự hấp thu tia X

$$\tau = K.\ \lambda^3\ N^4\ +\ a$$

τ: sự hấp thu tia X

λ: bước sóng

N: số thứ tự của nguyên tử

Như vậy sự hấp thu tia X của một nguyên tố tùy thuộc số thứ tự của nguyên tử và độc lập với trạng thái của nguyên tử (tự do hay kết hợp).

Bảng 25.1. Sự hấp thu tia X của các mô trong cơ thể

	Mô mềm				Xương	
Nguyên tố	H	C	N	O	P	Ca
Số thứ tự của nguyên tử N	1	6	7	8	15	20

Các mô mềm trong cơ thể hầu như cho tia X đi qua, chúng được tạo thành từ những phân tử hữu cơ có thành phần là nguyên tố "nhẹ" H,C,N,O nên không hấp thu tia X, được gọi là "trong suốt" đối với tia X.

Xương được tạo thành từ Ca và P là những nguyên tố "nặng" hơn nên hấp thu tia X (cản quang), được gọi là "đục" đối với tia X.

Do đó để khảo sát một cơ quan mà tự nó không có khả năng hấp thu tia X như mạch máu, gan, thận ... là mô mềm, người ta phải dùng đến chất có thành phần là nguyên tố "nặng" để cơ quan trở nên "đục" hơn với tia X, đó là **chất cản quang**.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.3. Thuốc cản quang

1.3.1. Định nghĩa

Thuốc cản quang là chất làm cho cơ quan trở nên "đục" đối với tia X.

Theo lý thuyết, các thuốc cản quang phải là những nguyên tố có số thứ tự nguyên tử lớn như Br (35), Iod (53), Au (79), Hg (80), Pb (82), Th (90)... tuy nhiên các chất như Ba, Hg, Pb rất độc hoặc rất đắt tiền (Au) nên khuynh hướng là sử dụng hợp chất có iod.

1.3.2. Phân loại

– Thuốc cản quang iod.

– Bari sulfat.

2. MỘT SỐ THUỐC CẢN QUANG

2.1. Thuốc cản quang iod

2.1.1. Yêu cầu của thuốc cản quang iod

– Hàm lượng iod phải cao đủ để cản quang

– Dung nạp tốt, không biểu hiện độc tính

– Khu trú một cách chọn lọc

– Không có tác dụng dược lý

– Đào thải nhanh và hoàn toàn

– Ổn định khi tiệt trùng để không phóng thích iod tự do trong cơ thể bệnh nhân.

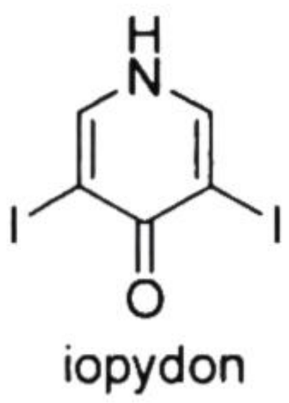
2.1.2. Phân loại

Dầu iod: là ester của acid béo được gắn iod. Ethyl iodo stearat được dùng để chụp tủy.

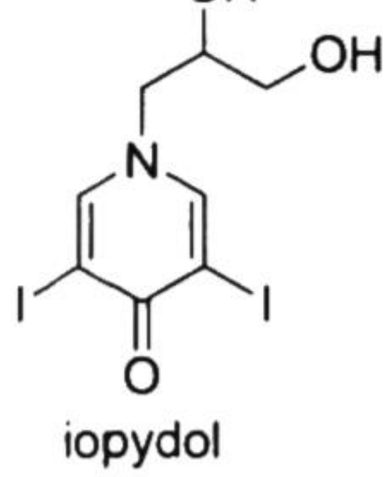
$CH_3—(CH_2)_7—CH_2—CHI—(CH_2)_7—COOR$

ethyl iodostearat

Dẫn chất iod của 4–pyridon: dạng hỗn dịch được dùng để cản quang đường hô hấp trên.



iopydon

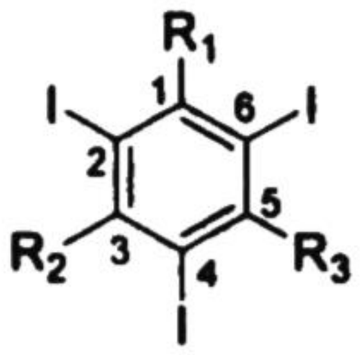


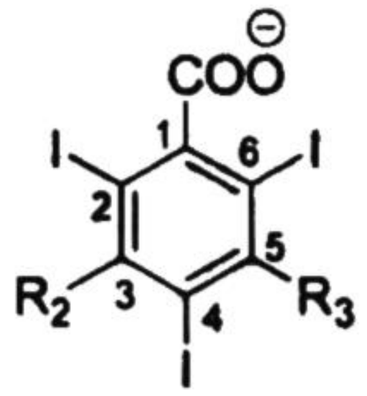
iopydol

Các thuốc được thải qua thận và gan

* *Cấu trúc chung*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ





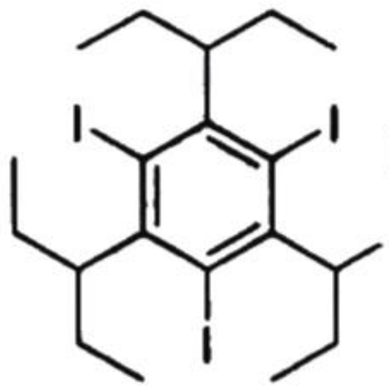
– Vị trí 2, 4, 6: các nguyên tử iod gắn trên nhân benzen bởi liên kết cộng hoá trị bền vững tạo nên tính cản quang cho phân tử.

– Vị trí 3, 5: các dây nhánh R_2 và R_3, đây là phần khác nhau chủ yếu của các chất cản quang.

– Vị trí 1 có thể được gắn:

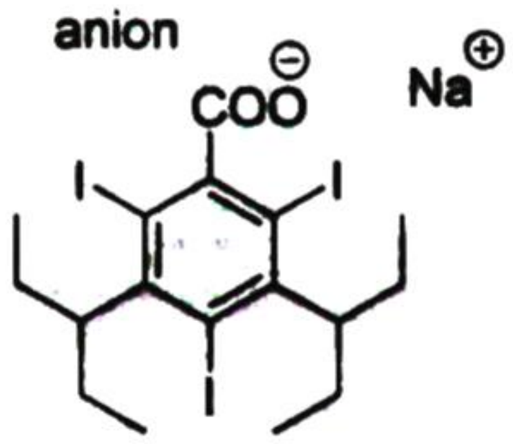
• Nhóm chức amid R_1 không phân ly, iod ở phía trong được các dây hydrocarbon bao bên ngoài hợp với nước thành một vòng bảo vệ tạo nên các sản phẩm không ion hoá.

Dây hydrocarbon thân nước



Dây hydrocarbon thân nước

• Nhóm acid –COOH có thể phân ly trong dung dịch thành COO^- và H^+, do điện tích âm trên nhóm COO^- và điện tích dương của cation tạo muối nên phân tử thân nước, đó là các chất ion hoá, thân nước.



Nhóm acid được tạo muối bởi:

– Ion Na^+, Ca^{++}, Mg^{++}.

– Meglumin hay N–methyl glucamin.

– Monoethanolamin $HO–CH_2–CH_2–NH_2$.

Bản chất của base này tạo cho phân tử một vài đặc tính: meglumin ít độc hơn Na^+ nhưng làm tăng độ nhớt, monoethanolamin gây giãn mạch nhiều hơn.

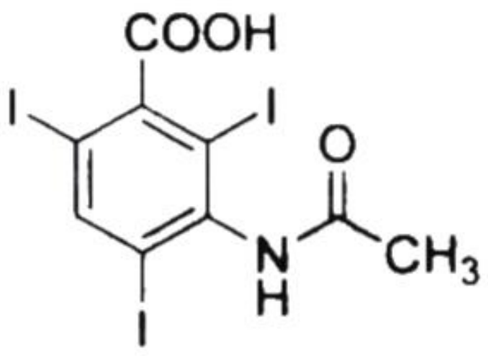
+ Các thuốc được thải qua thận

– Dẫn xuất của acid benzoic.

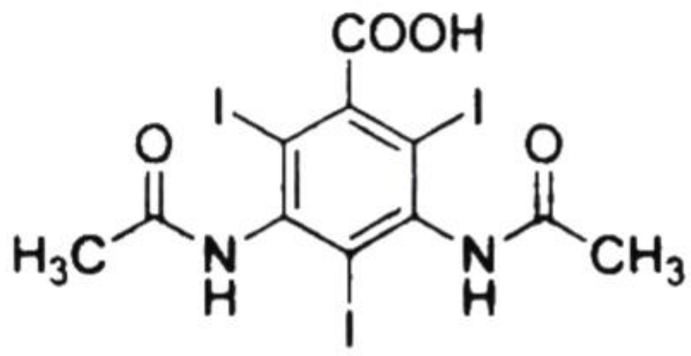
+ Dạng tri iod

– Ion hoá: acid acetrizoic (1952), acid amido trizoic (1954), acid metrizoic (1973).

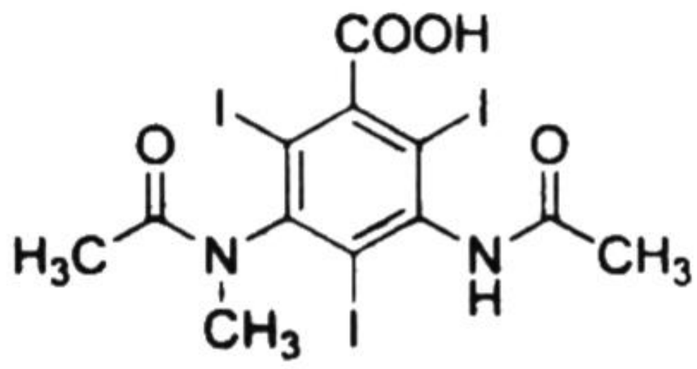
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Acid acetrizoic

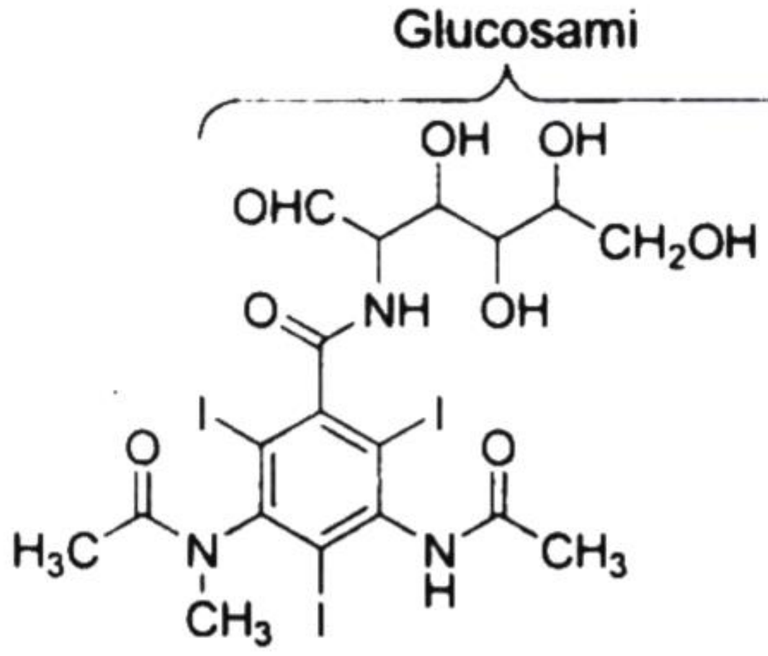


Acid amidotrizoic



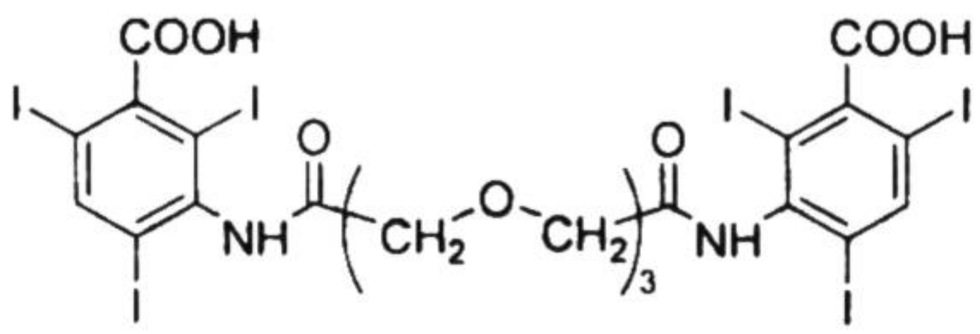
Acid metrizoic

– Không ion hoá (amid): **metrizamid (1978)**



Metrizamid

+ Dạng hexaiod ion hoá: acid iotrizoic (1980)

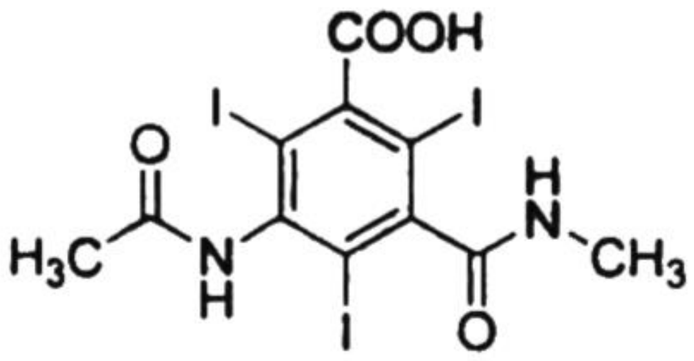


Acid iotrizoic

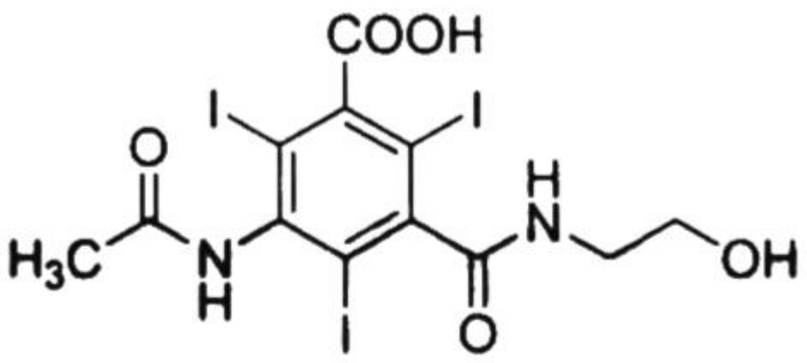
– Dẫn xuất của acid isophtalic

+ Dạng tri iod

Ion hoá: acid iotalamic (1968), acid ioxitalamic (1970)

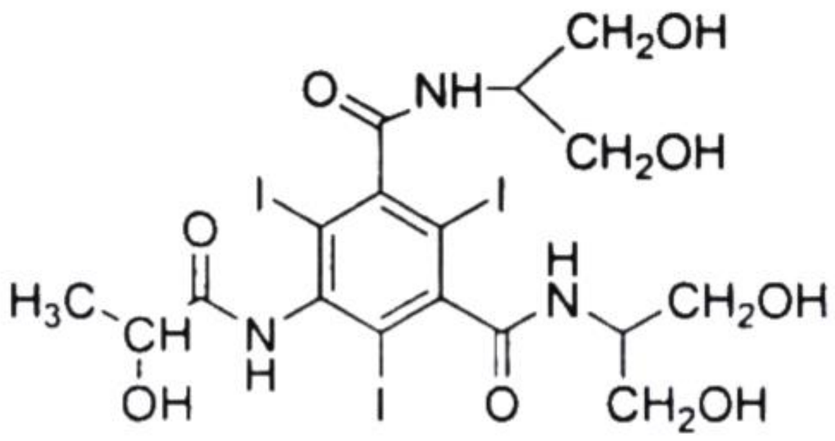


Acid iotalamic

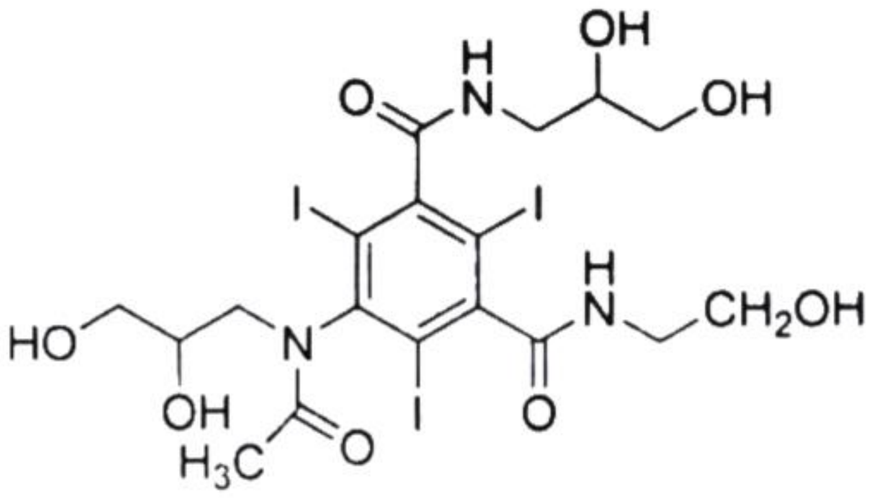


Acid ioxitalamic

– Không ion hoá (amid): iopamidol (1981), iohexol (1982), iopentol (1993)

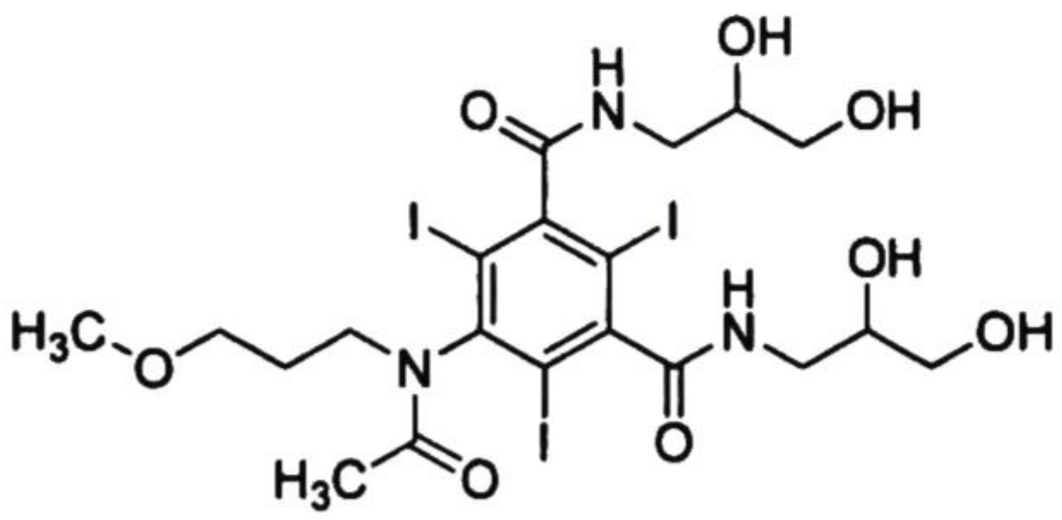


Iopamidol



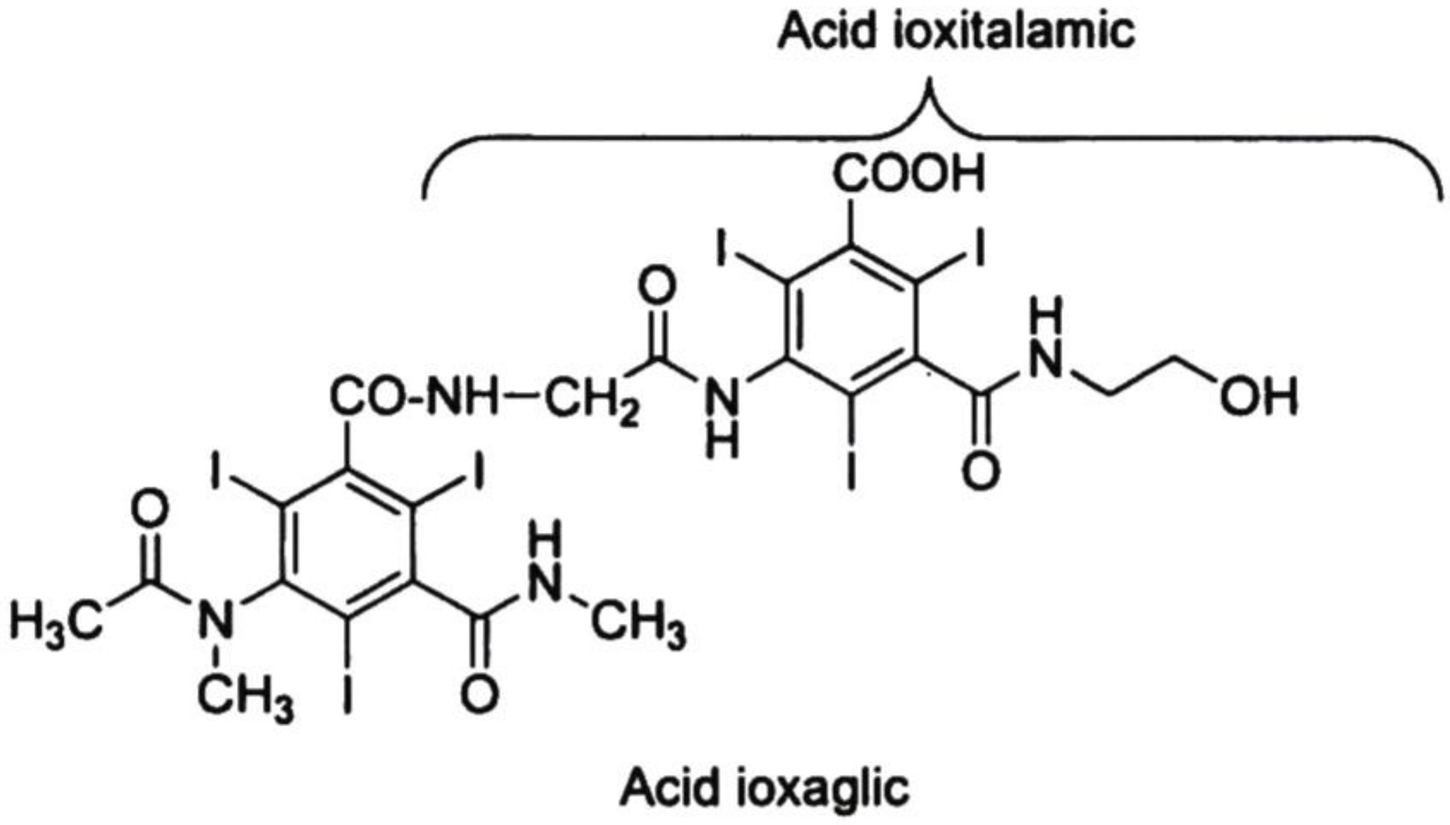
Iohexol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



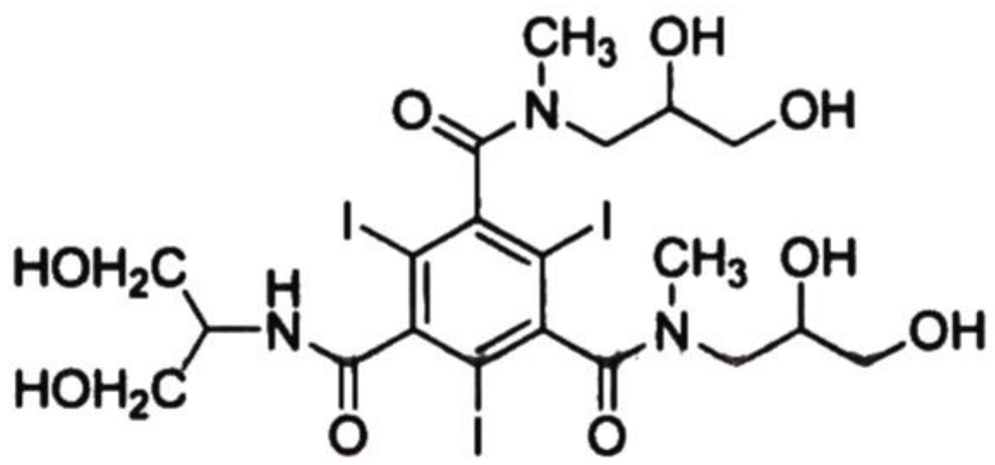
Iopentol

+ Dạng hexaiod ion hoá: acid ioxaglic (1979)



Acid ioxaglic

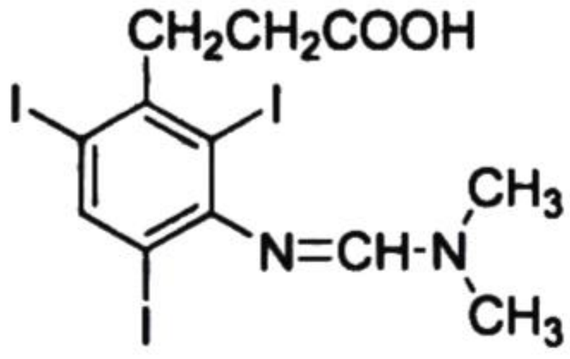
– Dẫn xuất của acid benzen tricarboxylic: iobitridol



Iobitridol

+ Các thuốc được thải qua gan

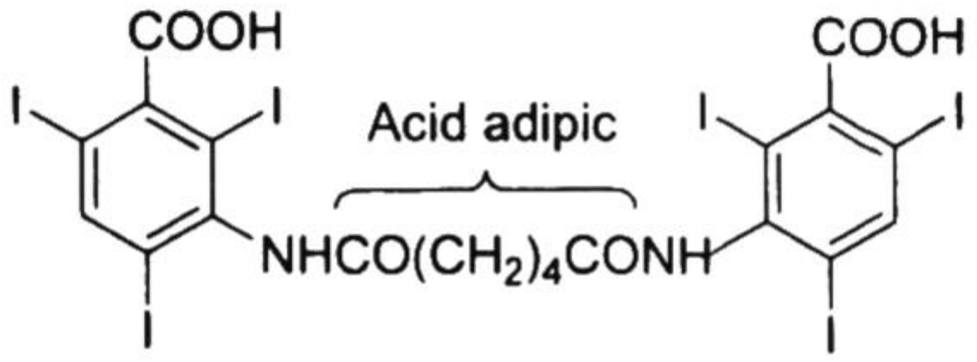
– Dạng tri iod được dùng qua đường uống: acid iopodic



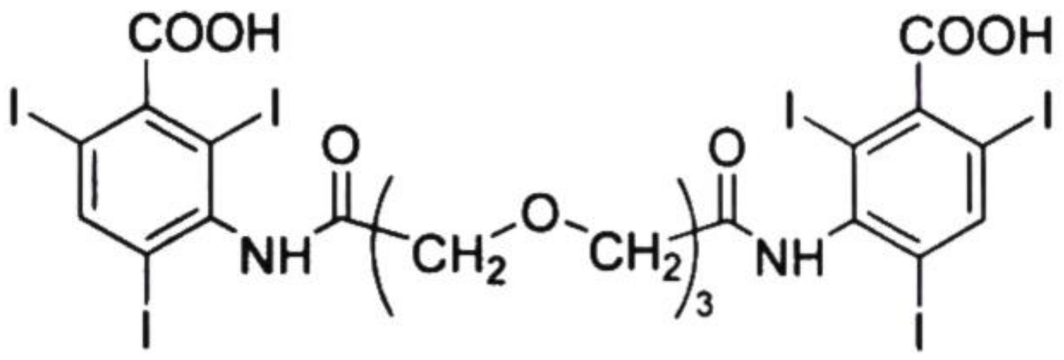
Acid iopodic

– Dạng hexa iod được dùng qua đường tiêm tĩnh mạch: adipiodon, acid iotroxic

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Adipiodon



Acid iotroxic

Bảng 25.2. Các thuốc cản quang được thải qua thận và gan

THẢI QUA THẬN								
Dẫn xuất	Dạng		Hoạt chất		Biệt dược	Dạng bào chế	IOD mg/l	Chỉ định
A CID BENZOIC	Tri iod	Ion hóa	acid acetrizoic					
			aid amido trizoic	Muối meglumin và Na	Radioselectan niệu 30%	Chai 250 ml, tiêm truyền	140	Chụp đường niệu
					Radioselectan niệu, mạch 60%	Ống 20 ml	290	Chụp đường niệu
					Radioselectan niệu 76%	Chai 50; 60; 100; 200 ml	370	Chụp đường niệu
					Urovision	Ống 25 ml, chai 50 ml	324	Chụp đường niệu
				Meglumin	Angiographine 65%	Ống 10ml; Chai 50; 100 ml	306	Chụp đường niệu
				Muối Na	Urografine	Chai 80; 100 ml	300	Chụp đường niệu
				Meglumin và Na	Gastrografine	Chai 100ml: Uống, trực tràng	370	Chụp dạ dày, tá tràng
			acid metrizoic					
		Không ion hóa	metrizamid		Amipaque	Bột đông khô + Ống nước cất 20 ml	170	Chụp mạch máu
	Hexa iod	Ion hóa	acid iotrizoic		Biliscopine			

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ACID ISOPHTALIC	Tri iod	Ion hóa	acid iotalamic	Muối meglumin	Contrix 28 tiêm truyền	Chai 140 ml	280	Chụp đường niệu
			acid ioxitalamic	Meglumin và Na	Telebrix 38	Ống 20 ml. Chai 40; 60; 80; 100; 200 ml	380	Chụp đường niệu
				Meglumin	Telebrix 30 Meglumine	Chai 30; 100 ml	300	Chụp đường niệu
				Muối Na	Telebrix12 sodium	Chai 250 ml	120	Chụp đường niệu
				Meglumin Monoetha-nolamin	Vasobrix 32	Ống 20; 40 ml	320	Chụp đường niệu
				Meglumin	Telebrix gastro	Chai 50;100 ml: uống, trực tràng	300	Chụp dạ dày, tá tràng
				Meglumin	Telebrix hystero	Chai 20 ml	250	Chụp tử cung
		Không ion hóa	iopamidol		Iopamiron 200; 300; 370	Chai 10 ml đến 200 ml	200;300 370	Chụp mạch bạch huyết
			iohexol		Omnipaque 180; 240; 300; 350	Chai 10 đến 200 ml	180;240 300;350	Chụp niệu
			iopentol		Ivepaque 150; 200; 300; 350	Chai 20; 50; 100 ml	150;200 300;350	Chụp mạch máu
	Hexaiod	Ion hóa	acid ioxaglic	Meglumin và Na	Hexabrix 160; 200; 320	Chai 10; 50; 100 ml	160;200 320	Chụp mạch máu, đường niệu
ACID BENZEN TRICARBOXYLIC TRIcarboxylic	Triiod		iobitridol		Xenetix 250; 300; 350	Chai 20; 50; 100; 150; 200 ml	250; 300; 350	Chụp mạch máu, đường niệu
THẢI QUA GAN								
	Triiod		acid iopodic	Muối Ca	Solubiloptine	Gói 16g chứa 6 g iod, uống		Chụp túi mật
	Hexaiod		adipiodon	Meglumin	Transbilix	Chai 250 ml, t truyền	30	Chụp túi mật, Ống dẫn mật
			acid iotroxic	Meglumin	Biliscopine	Chai 100 ml, t truyền Chai 250 ml,t truyền	50 32	Chụp túi mật, Ống dẫn mật

2.1.3. Tính chất

Tính thẩm thấu: là tính chất đặc trưng nhất của thuốc cản quang.

Áp suất thẩm thấu của một dung dịch là lực tác động bởi những tiểu phân trong dung dịch đó lên màng bán thấm.

Áp suất thẩm thấu tỷ lệ với nồng độ dung dịch do đó liên quan đến hàm lượng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

iod: lượng iod càng cao thì áp suất thẩm thấu càng lớn, các chất ion hoá có tính thẩm thấu cao.

Áp suất thẩm thấu được biểu diễn bằng miliosmol/ kg nước: mOsm/kg H_2O.

Người ta cũng phân loại chất cản quang iod theo tính thẩm thấu:

+ *Thuốc cản quang có áp suất thẩm thấu cao* (HOCM: High Osmolality Contrast Media) có áp suất thẩm thấu lên đến 1.500 – 2.000 mOsm/kg H_2O thường được dùng trong chụp niệu hoặc chụp cắt lớp.

+ *Thuốc cản quang có áp suất thẩm thấu thấp* (LOCM: Low Osmolality Contrast Media) có áp suất thẩm thấu bằng khoảng 1/3 của loại cao (500 – 700 mOsm/kg H_2O) nhưng vẫn cao hơn áp suất thẩm thấu của máu (300 mOsm/kg H_2O).

+ *Thuốc cản quang có áp suất thẩm thấu gần với áp suất thẩm thấu của máu* (300 mOsm/kg H_2O).

Tính thân nước– thân dầu

+ *Tính thân nước:* do mạch nhánh R_2 và R_3 quyết định, thể hiện khả năng của thuốc cản quang gắn với protein huyết tương: càng thân nước thì càng ít gắn với protein huyết tương.

+ *Tính thân dầu* là do nhân benzen của phân tử có gắn iod.

Độ nhớt

– Được biểu diễn bằng centipois (cp) hoặc bằng miliPascal. giây (mPa.s).

– Độ nhớt của chất cản quang tùy thuộc.

+ Nồng độ của iod: nồng độ tăng thì độ nhớt tăng.

+ Nhiệt độ: nhiệt độ tăng thì độ nhớt giảm, chế phẩm lỏng hơn do đó cần làm nóng trước khi tiêm.

+ Base được dùng để tạo muối: muối Na lỏng hơn muối meglumin.

+ Cấu trúc của phân tử là monomer hay dimer: dạng dimor luôn nhớt hơn dạng monomer có cùng nồng độ iod.

2.1.4. Chuyển hóa

Các thuốc này được đào thải chủ yếu qua thận. Khi dùng dạng dung dịch nước và tiêm tĩnh mạch thì sự đào thải bắt đầu sau vài phút và chấm dứt khoảng 4 giờ.

2.1.5. Dung nạp

Nói chung các thuốc cản quang được dung nạp tốt, ít có tai biến.

Tuy nhiên cũng có khi sau hấp thu, các thuốc cản quang có thể gây ra tác dụng phụ như:

Giả dị ứng: có thể do sự phóng thích histamin do phản ứng kháng nguyên–kháng thể. Điều trị bằng các thuốc kháng histamin, thuốc chẹn α, β, thuốc làm giãn phế quản.

Độc với thận: làm suy thận cấp vì iod được thải trừ qua đường này.

Đối tượng có nguy cơ: người bị tiểu đường, cao huyết áp, dùng chung với các thuốc có độc tính trên thận như aminosid, AINS...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ảnh hưởng lên tim mạch: ảnh hưởng đến điện tim (loạn mạch, rối loạn dẫn truyền), hiệu năng cơ tim (tim đập nhanh, chậm), giãn mạch cấp...

Nguy cơ có liên quan đến các thuốc cản quang dùng bằng đường tiêm.

Cần giảm thiểu nguy cơ bằng cách tìm và hiệu chỉnh các yếu tố nguy cơ, chuẩn bị cho bệnh nhân các thuốc corticoid, thuốc giải lo âu, cho uống nhiều nước.

2.1.6. Biểu thị nồng độ của iod trong thuốc cản quang

Thuốc cản quang có áp suất thẩm thấu cao: số gam iod/100 ml dung dịch

– Số ghép với tên tương ứng với nồng độ iod

Thí dụ: Télébrix 30 M : 30 g iod/100 ml dung dịch

Télébrix 12 Na: 12 g iod/100 ml dung dịch

– Số ghép với tên không tương ứng với nồng độ iod mà tương ứng với nồng độ của muối trong dung dịch, phải chia đôi mới được nồng độ của iod.

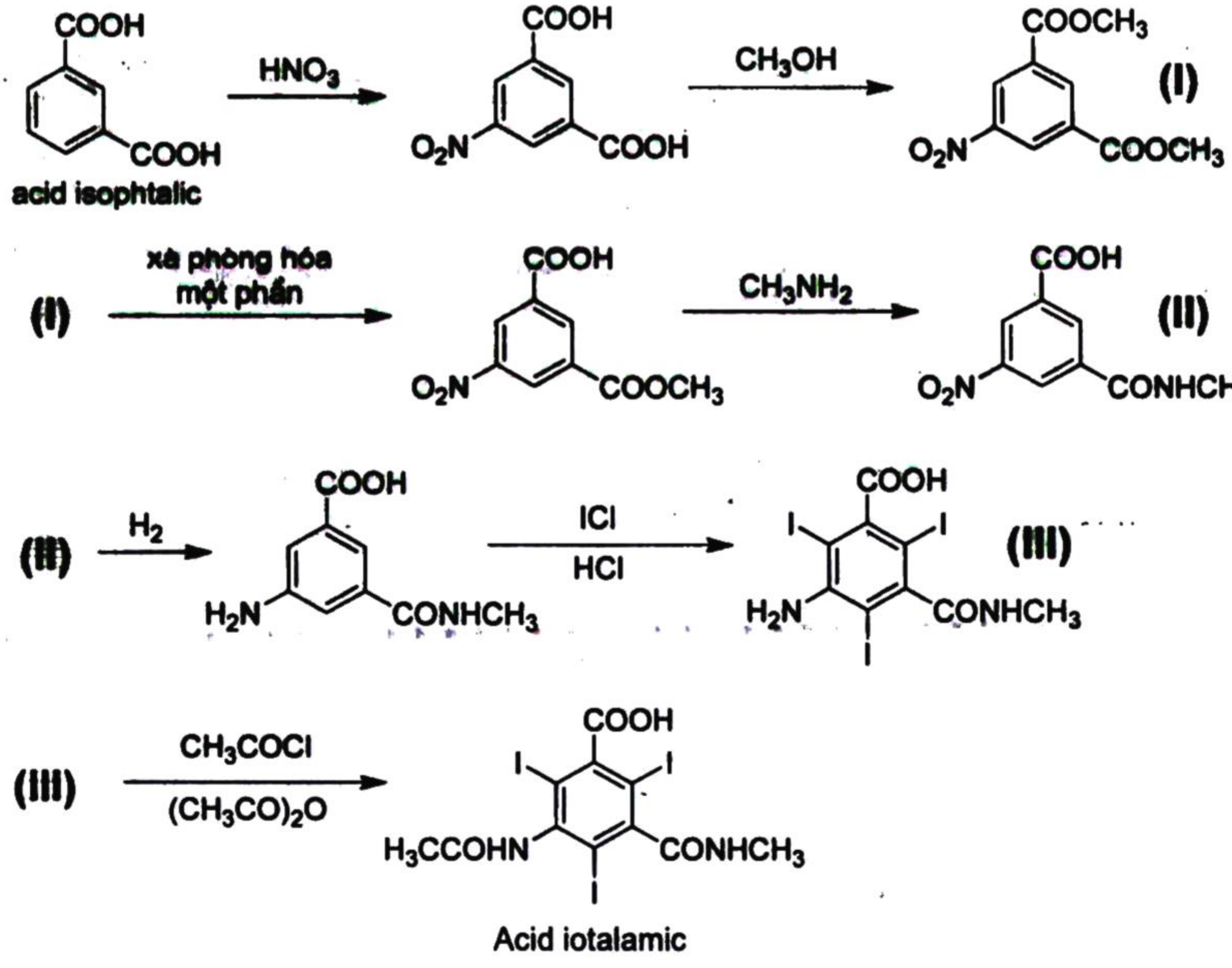
Thí dụ: Angiografine 65, Radioselectan 76, 60 và 30

Thuốc cản quang có áp suất thẩm thấu thấp: số mg iod/ ml dung dịch

Thí dụ: Optiray 350 có 350 mg iod/ ml dung dịch, tương đương với 35 g iod/100 ml dung dịch.

ACID IOTALAMIC

Điều chế



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng.

Tan trong nước tạo dung dịch không màu, nhớt, bền với nhiệt nên có thể tiệt trùng được.

Iod gắn rất chặt nên chỉ có thể định tính bằng cách vô cơ hoá tạo thành ion I^-, đun ở nhiệt độ cao cho hơi iod hoặc acid hoá dung dịch tạo thành dạng acid kết tủa.

Kiểm nghiệm

Định tính: phổ IR hoặc sắc ký lớp mỏng, đốt cháy.

Thử tinh khiết: dạng của dung dịch, chất tương tự, halogenur, tạp chất A, iodur, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy, tro sulfat.

Chỉ định

Đào thải nhanh qua đường thận với nồng độ cao nên được dùng để cản quang đường niệu dưới. Khi tiêm tĩnh mạch sự đào thải xảy ra sau vài phút và chấm dứt khoảng 4 giờ, chụp hình sau khi tiêm từ 5 đến 30 phút.

Tai biến

Do không được phân hủy trong cơ thể, không phóng thích iod vô cơ nên độc tính tương đối thấp, dễ dung nạp. Tuy nhiên cũng có khi xảy ra tai biến:

– *Tại chỗ:* dung dịch đậm đặc có thể gây tổn thương tĩnh mạch, gây huyết giải nên cần dùng dung dịch loãng, tiêm vào giữa lòng tĩnh mạch, tốc độ chậm.

– *Toàn thân:* sốc nặng hay nhẹ tùy theo sự nhạy cảm của từng cá thể nên cần phải thử trước khi dùng bằng cách đặt một lượng nhỏ chế phẩm dưới lưỡi, bên trong mắt, trong da hoặc tĩnh mạch. Có thể dự phòng bằng cách cho bệnh nhân dùng trước corticoid, kháng histamin.

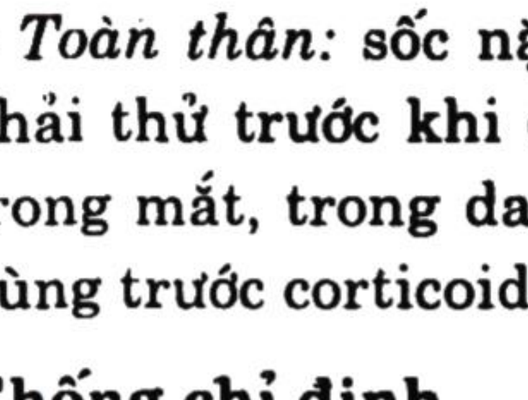
Chống chỉ định

Chức năng thận kém.

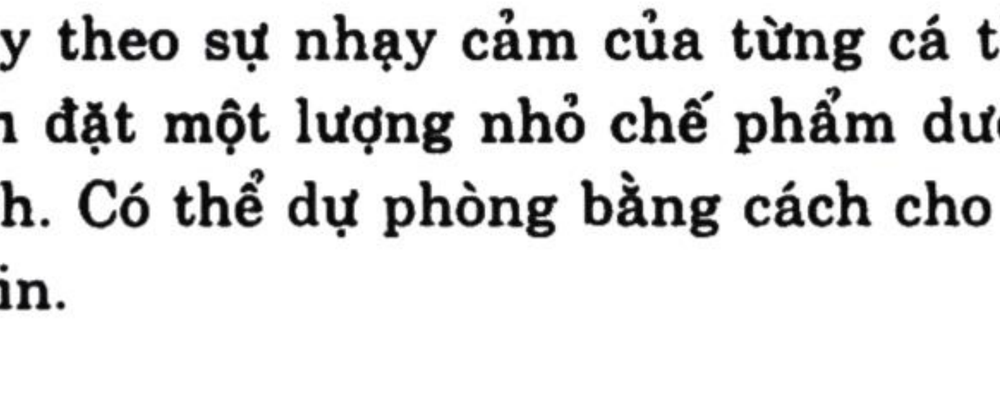
ADIPIODON

Acetiodon tương đối nhẹ và được thải ở thận nên người ta amid hoá nhóm amino bằng một diacid để tạo nên một phân tử mới lớn gấp đôi được thải ở gan.

Thường dùng dạng muối N–etylglucamin là bột trắng tan trong nước dung dịch 50%.



Acétiodon



Adipiodon

acid N,N'–adipoyl bis–(amino–3 triiodo–2,4,6 benzoic)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Do được hấp thu rất ít ở ruột, chỉ có thể dùng qua đường tiêm tĩnh mạch. Đào thải nhanh và nhiều qua mật (10% qua nước tiểu) nên cho hình ảnh đường mật, túi mật.

BARI SULFAT

$BaSO_4$ P.t.l: 233.4

Điều chế

Từ quặng barytin chứa $BaSO_4$.

Giai đoạn 1. Điều chế bari clorid tinh khiết.

$$BaSO_4 \text{ (barytin thiên nhiên)} + 4\ C \longrightarrow BaS + 4\ CO$$

$$BaS + 2HCl \longrightarrow BaCl_2 + 2NaCl$$

Giai đoạn 2. Kết tủa bari sulfat

$$BaCl_2 + Na_2SO_4 \longrightarrow BaSO_4 + NaCl$$

Điều kiện khắc nghiệt để thu được sản phẩm dạng keo thật mịn: nhiệt độ thấp, dung dịch loãng, Na_2SO_4 dư.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phản ứng của ion Ba^{2+}, SO_4^{2-}.

Thử tinh khiết

Giới hạn acid–kiềm, chất hòa tan trong acid, hợp chất sulfur có thể oxy hoá, muối Ba hòa tan, phosphat, arsenic, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy, sự lắng.

Chỉ định

Cản quang ống tiêu hoá, dạng dịch treo 60 – 200 g.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Sự hấp thu tia X của nguyên tử phụ thuộc vào:
   A. Độ âm điện của nguyên tử
   B. Trạng thái kết hợp của nguyên tử
   C. Trạng thái ion hoá của nguyên tử
   D. Số thứ tự của nguyên tử
   E. Bản chất kim loại hay phi kim loại của nguyên tử
2. Điều kiện để thu được $BaSO_4$ dạng keo mịn dùng làm chất cản quang:
   A. Nhiệt độ thấp B. Nhiệt độ cao
   C. Dung dịch loãng D. A và C đúng
   E. B và C đúng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. Biểu thị nồng độ của iod trong chất cản quang iod theo:

A. Số mol iod / lít
B. Số milimol iod/ ml
C. Số đương lượng iod/ ml
D. Số mg iod/ ml
E. Số ml iod/ ml

4. Yêu cầu của chất cản quang iod:

A. Hàm lượng iod cao, dung nạp tốt
B. Khu trú chọn lọc, không có tác dụng dược lý
C. Đào thải nhanh, hoàn toàn
D. Phóng thích iod từ từ trong cơ thể
E. A, B, C đúng

5. Các thuốc cản quang iod được đào thải chủ yếu qua:

A. Da
B. Tóc, móng
C. Mồ hôi
D. Gan
E. Thận

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ĐÁP ÁN TỰ LƯỢNG GIÁ

Bài 1. Đại cương

Câu 1. E; câu 2. A; câu 3. C.

Câu 4. Allopurinol ức chế xanthin oxidase giảm tạo acid uric.

Câu 5. Các thuốc kháng histamin H_1 cạnh tranh với thụ thể H_1 làm mất tác dụng của histamin.

Câu 6. Các thuốc kháng histamin H_2 cạnh tranh với thụ thể H_2 làm mất tác dụng tiết acid của tế bào dạ dày.

Câu 7. Các thuốc nhóm ức chế thụ thể angiotensin (nhóm sartan).

Câu 8. A–3, B–13, C–14, D–1, E–6, F–8, G–10, H–9, I–5, K–4

Câu 9. A–3, B–1, C–6, D–2, E–4, F–5

Câu 10.

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

Phân tử lượng: 272,8

Công thức phân tử: $C_{13}H_{20}N_2O_2$. HCl

Bài 2. Hoá dược và thiết kế thuốc hợp lý

Câu 1. B; câu 2. A; câu 3. C; câu 4. A; câu 5. A; câu 6. E; câu 7. B; câu 8. A; câu 9. B; câu 10. C

Bài 3. Đại cương kháng sinh

Câu 1. E; câu 2. C; câu 3. B

Bài 4. Các sulfamid kháng khuẩn

Câu 1. E; câu 2. C; câu 3. C; câu 4. C; câu 5. C; câu 6. C; câu 7. C

Bài 5. Thuốc kháng lao và phong

Câu 1. B; câu 2. D; câu 3. D; câu 4. C; câu 5. B

Bài 6. Kháng sinh họ Quinolon

Câu 1. C; câu 2. C; câu 3. E; câu 4. E; câu 5. B; câu 6. E; câu 7. A; câu 8. C; Câu 9. Ức chế ADN gyrase

Bài 7. Kháng sinh họ Beta lactam

Câu 1. B; câu 2. B; câu 3. C; câu 4. B; câu 5. D; câu 6. B; câu 7. D; câu 8. A; câu 9. E; câu 10. B; câu 11. E; câu 12. B; câu 13. E; câu 14. A; câu 15. C; câu 16. E ; câu 17. A; câu 18. B; câu 19. C; câu 20. E; câu 21. E; câu 22. E; câu 23. D; câu 24. C; câu 25. C

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 8. Kháng sinh họ aminosid

Câu 1. Genin aminocyclitol liên kết với các ose trong đó có ít nhất là một ose amin.

Câu 2. Do có nhiều nhóm NH_2 và OH nên phân tử rất phân cực.

Câu 3. Độc tính trên tai và thận.

Câu 4. Gentamicin có genin desoxy–2–streptamin thế ở vị trí 4,6, trong khi ở neomycin thế ở vị trí 4,5.

Câu 5. Kháng sinh dùng ngoài

Câu 6. Sisomicin

Câu 7. Loại bớt hai nhóm OH ở 3' và 4' (didesoxy 3', 4')

Câu 8. Paramomycin

Câu 9. Dihydrostreptomycin có thể gây điếc mà không có triệu chứng báo trước

Câu 10. Acetyl transferase, adenylyl transferase và phosphotransferase

Bài 9. Kháng sinh phosphonic

Câu 1. Phương pháp chuẩn độ oxy hóa

Câu 2. Khá rộng: Gram dương (tụ cầu, phế cầu...), Gram âm (Haemophilus, Klebsiella...)

Câu 3. Tiêm tĩnh mạch trong những trường hợp nhiễm trùng nặng

Câu 4. Uống trong trường hợp viêm bàng quang cấp không biến chứng ở phụ nữ.

Bài 10. Kháng sinh họ phenicol

Câu 1. Thiếu máu vô tạo

Câu 2. D (–) threo

Câu 3. Cloramphenicol succinat natri.

Câu 4. Nhóm p–nitro được thay thế bằng nhóm p–methylsulfonyl.

Câu 5. Thải ra đường tiết niệu dưới dạng còn hoạt tính.

Bài 11 và 12. Kháng sinh họ macrolid và lincosamid

Câu 1. E; câu 2. E; câu 3. B; câu 4. C; câu 5. C; câu 6. E; câu 7. A; câu 8. D; câu 9. B

Câu 10

A: Macrolid: Erythromycin; Clarithromycin; Azithromycin, Roxithromycin; Spiramycin

B: Streptogramin: Pristinamycin; Virginamycin

C: Lincosamid: Lincomycin; Clindamycin

Bài 13. Kháng sinh họ cyclin

Câu 1. C; câu 2. D; câu 3. A; câu 4. D; câu 5. E

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 14. Kháng sinh họ peptid

Câu 1. C; câu 2. B; câu 3. E; câu 4. B; câu 5. A

Bài 15. Thuốc kháng nấm

Câu 1. A; câu 2. C; câu 3. C; câu 4. B; câu 5. E; câu 6. D; câu 7. B; câu 8. C

Câu 9. Gắn vào sterol của màng tế bào nấm, làm tăng đáng kể tính thấm của màng tế bào do vậy gây những tổn thương không hồi phục cho màng tế bào vi nấm.

Kích thích tiêu thụ oxy để biến đổi ATP → ADP, do vậy giảm tổng hợp các chất hữu cơ và đường trong chuyển hoá cơ bản của nấm.

Câu 10. Gắn vào vi quản của nấm, ức chế tổng hợp acid nucleic và quá trình polymer hoá của nấm.

Bài 16. Thuốc trị virus

Câu 1. E; câu 2. A

Câu 3. Lamivudin

Câu 4. Định lượng môi trường khan với $HClO_4$ trong acid acetic băng

Câu 5. Oseltamivir phosphate, trị cúm A

Câu 6. Sắc ký lỏng hiệu năng cao, môi trường khan, phương pháp acid–base

Câu 7. Acyclovir, trị herpes virus

Bài 17. Thuốc trị sốt rét

Câu 1. E; câu 2. C; câu 3. E

Câu 4. Là sesquiterpen endoperoxyd

Câu 5. D

Câu 6. R_1= –OCH_3, R_2= $CH{=}CH_2$

Câu 7. Oxy hoá khử, trên nhóm OCH_3 tạo thành dẫn chất imin

Câu 8. B

Câu 9. Sulfadoxin, hiệp lực

Câu 10. D

Bài 18. Thuốc trị giun sán

Câu 1. Phương pháp môi trường khan, trong cấu trúc có nhân imidazol

Câu 2. Tác động trên tubulin, ức chế thành lập vi quản ở ruột của giun tròn và ở vỏ của sán dây, ký sinh trùng bị rối loạn về mặt hình thái và giải phóng enzym thủy giải. Một cơ chế khác là thuốc làm phong bế quá trình tổng hợp glucose ở ruột của ký sinh trùng dẫn đến giảm tổng hợp ATP làm ký sinh trùng chết.

Câu 3. D; câu 4. D; câu 5. B

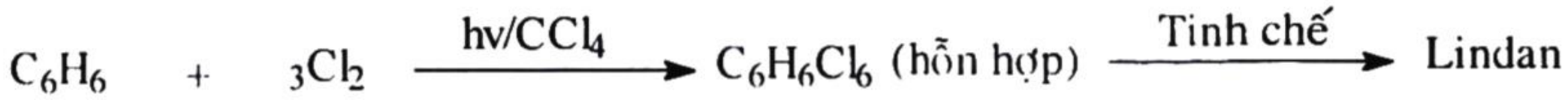
Bài 19. Thuốc trị trichomonas và amib

Câu 1. B; câu 2. C; câu 3. E; câu 4. E; câu 5. D

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bài 20. Thuốc trị chí ghẻ

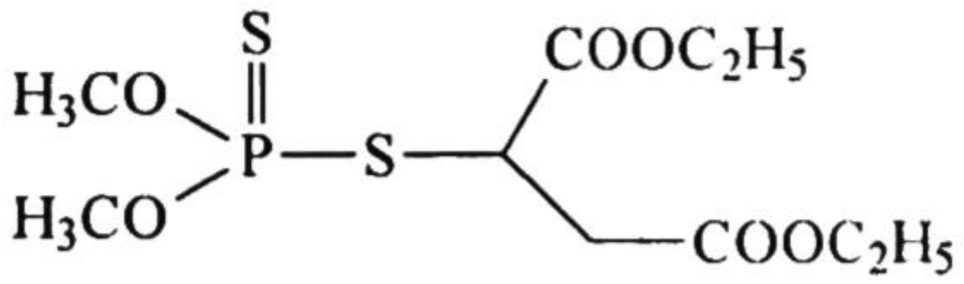
Câu 1.



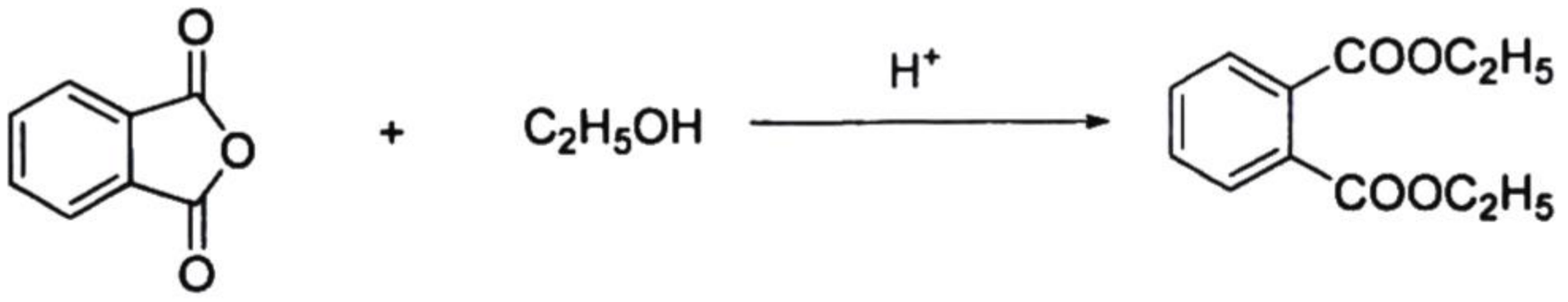
Câu 2. Vô cơ hoá, định lượng clorid hay bằng sắc ký khí, phát hiện bằng detector quang kế ngọn lửa.

Câu 3. Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao

Câu 4.



Câu 5.



Bài 21. Thuốc sát khuẩn

Câu 1. B; câu 2. C; câu 3. A; câu 4. B; câu 5. C; câu 6. C; câu 7. E; câu 8. A; câu 9. B; câu 10. C

Bài 22. Thuốc chống độc

Câu 1. H; câu 2. I; câu 3. K; câu 4. L; câu 5. M; câu 6. N; câu 7. O; câu 8. P; câu 9. Q; câu 10. A; câu 11. N; câu 12. C; câu 13. D; câu 14. E; câu 15. F; câu 16. G

Câu 17. Cơ chế giải độc paracetamol bằng *N*–acetylcystein: paracetamol bị chuyển hoá theo hướng tạo ra *N*–acetyl–*p*–benzoquinoneimin (NAPQI), chất có độc tính cao đối với gan.

N–acetyl cystein, do có tác dụng làm gia tăng lượng glutation dự trữ trong máu và cùng với glutation kết hợp trực tiếp với chất độc nên có thể giúp bảo vệ gan.

Câu 18. Cơ chế giải độc phospho hữu cơ bằng atropin sulfat: atropin là chất đối vận muscarinic gây giảm co thắt cơ trơn, giảm tiết ở các tuyến ngoại tiết, giãn đồng tử, tăng nhịp tim ở liều cao.

Câu 19. E, câu 20. C, D.

Bài 23. Dược phẩm phóng xạ

Câu 1. E; câu 2. E; câu 3. D; câu 4. E; câu 5. E

Câu 6. Chất mang và chất đánh dấu.

Câu 7. ^{18}fluor

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Câu 8. Định tính, đo hoạt tính phóng xạ, độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ, độ tinh khiết hoá phóng xạ, độ tinh khiết hoá học, tiệt trùng, chí nhiệt tố, nội độc tố vi khuẩn.

Câu 9. Bức xạ gama.

Câu 10. Photon.

Bài 24. Thuốc trị ung thư

Câu 1. B; câu 2. E

Câu 3. Chen vào giữa các đôi base guanin và cytosin của ADN.

Câu 4. Trong platin dùng điều chế thường lẫn bạc.

Câu 5. Là kháng sinh thuộc nhóm anthracyclin.

Câu 6. Là thuốc có cấu trúc tương tự pyrimidin.

Câu 7. Là thuốc có cấu trúc tương tự purin.

Câu 8. Phải dùng thêm acid folic (Vitamin B_9) vì methotrexat là thuốc kháng folic.

Câu 9. Còn dùng trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

Câu 10. Ngăn cản sự phân bào ở giai đoạn metaphase bằng cách gắn lên một protein đặc hiệu của tế bào là tubulin.

Bài 25. Thuốc cản quang

Câu 1. D; câu 2. D; câu 3. E; câu 4. E; câu 5. A

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tiếng Việt

Dược điển Việt Nam III, (2002).

Đại học Dược Hà Nội, Bộ môn Dược lâm sàng. *Dược lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, (1998).

Đại học Dược Hà Nội. *Hoá Dược*, (1998).

Hoàng Tích Huyền. *Dược Lý học*, Nhà xuất bản Y học, (1998).

Lê Quang Toàn. *Kỹ thuật Hoá Dược*, (1974).

Tài liệu tiếng nước ngoài

Alfred Burger, D.J. Abrahm, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, John Wiley & Sons Inc, (2003).

Applied Therapeutics –The Clinical Use of Drugs, 4th Ed, (1990).

British Pharmacopoeia (2005, 2007, 2009).

Burke A. Cunha, *Antibiotic essentials*, 7 th edition, Physicians' Press (2008).

Clinical Pharmacy and Therapeutics, (1992).

David N. Gilbert, Robert C. Moellering et al., *The Sanford guide to antimicrobial therapy*, 37th edition, (2007).

European Pharmacopoeia, (1997).

Goodman & Gilman. The Textbook of Therapeutic Basic, (2009).

Goodman & Gilman's, *Les Bases Pharmacologiques de L'utilisation des Médicaments*, 9.

Edition, McGraw–Hill, Inc, (1998).

Fauci, Brauwald, Kasper et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th edition, V.I, Mc Graw Hill Medical, (2008).

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2002).

Graham L. Patrick. *An Introduction to Medicinal Chemistry, Oxford University*, (2005).

Guide Chimie Thérapeutique, Ellipses–Paris, (1996).

Hans Principles Höltje, Wolfgang Sippl, Didier Rognan, Gerd Folkers, *Molecular Modeling – Basic Principles and Applications*, Wiley VCH, (2008).

Indian pharmacopoeia, (1996).

Japan Pharmacopoeia, (1995).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Layrance Brunton, Keith Parker, Donald Blumenthal Iain Buxton, *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics,* Mc Graw Hill Medical, (2008).

Mark H. Beers, Robert S. Porter et al., *The Merck manual of diagnosis and therapy,* (2006).

Pharmaceutical Substances, Synthese, Patents, Applications, Stuttgart Newyork, (1999).

Pharmacopoeia of the People's Republic of China, (1997).

Principles of Medicinal Chemistry, Fourth Edition, (1994).

Progress in Medicinal Chemistry, G.P. Ellis, (1988).

Remington's Pharmaceutical Sciences XIII–1965, XVIII –1990, XIX, (1995, 2000).

Serge Kirsiacharian, *Guide de Chimie Thérapeutique,* (1996)

Shayne Cox Gad, Wiley Blackwell, *Drug Discovery Handbook* (Pharmaceutical Development Series), (2005).

Thai Pharmacopoeia, (1993).

The Merck Index, (2003).

Thomas L. Lemke, David A. Williams, Lippincott Williams & Wilkins, *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, US (2007).

Traité de Chimie Thérapeutiques, AFECT, (1992).

USP 29 – NF 24, (2005).

Vidal Concepts– *GNP Encyclopédie Pratique du Médicament* – DVP, Paris (1999)

Vogel's Texbook of Practical Organic Chemistry, 5th Ed, (1989).

Wilson and Gisvold's. *Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry* –Ninth edition, (1991).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

DANH MỤC TRA CỨU (INDEX)

α-Carboxypenicillin, 170
α-Sulfo cephalosporin, 186
^{11}C–Clopromazin, 459
^{18}Fluorodesoxyglucose: ^{18}FDG. 460
5–Fluorouracyl, 468
6-α-Methoxy penicillin, 171
6-APA, 164
6–Mercaptopurin, 466
7ACA. *Xem acid 7-aminocephalosporinic*
^{99m}Techneti (^{99m}Tc), 459

A

Abacavir, 339
Acid 7-aminocephalosporinic, 179
Acid acetic, 413
Acid acetrizoic, 492
Acid amido trizoic, 492
Acid benzoic, 413
Acid boric, 413
Acid iopodic, 494
Acid iotalamic, 493
Acid iotalamic, 498
Acid iotrizoic, 493
Acid ioxaglic, 494
Acid ioxitalamic, 493
Acid metrizoic, 492
Acid nalidixic, 146
Acid oxolinic, 146
Acid pipemidic, 147
Acid piromidic, 147
Acid salicylic, 410
Aclarubicin, 482
Acridin, 416
Acyclovir, 323
Adefovir dipivoxil, 329
Adipiodon, 499
Albendazol, 374
Amantadin, 326
Amicyclin, 268
Amidinopenicillin, 171
Amifloxacin, 147
Amikacin, 212, 220
Aminitrozol, 392
Amino benzylpenicillin, 171
Aminosid, 210, 289
Aminothiazolyl cephalosporin, 186
Amoxicillin, 166, 169, 176
Amphomycin, 291
Amphotericin B, 299, 316
Ampicillin, 166, 169, 176, 183
Amprenavir, 342
Antibiotic, 91
Anticholinesterase, 430
Antiseptic, 91
Apomorphin, 428
Arbekacin, 212
Argyrol, 408
Artemether, 357
Artemisinin, 353
Artesunat, 357
Aspirin, 60, 62
Astromicin. *Xem fortimicin A*
Atropin, 440
Avermectin, 383
Azetidin-2- on, 162
Azidocillin, 168
Azithromycin, 240, 241, 244, 254
Azlocillin, 170
Aztreonam, 201

B

Bạc sulfadiazin, 408
Bacitracin, 282, 283
Bactrim®, 118
BAL. *Xem dimercaprol*
Bari sulfat, 500
Benethamin penicillin, 165
Benzalkonium clorid, 415
Benzathin penicillin, 165
Benzmidazol, 392
Benzoat–2–naphtol, 411
Benzylpenicillin, 172
Beta lactam 65, 293
Binding pocket, 69
Bisantren, 483
Bithionol, 382

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bleomycin, 481
Butoconazol, 314
Butylhydroxyanisol, 410
Butylhydroxytoluen, 410
Butylparaben, 411

C
Calci hypoclorit, 407
Calcium disodium edetate, 430
Cambendazol, 373
Camidazol, 388, 390
Campothecin, 486
Candicidin, 316
Carbacephem, 162, 179
Carbapenam, 162
Carbapenem, 198
Carbenicillin, 171
Carboplatin, 485
Carindacillin, 171
Carmustin, 475
Cefaclor, 184, 192
Cefadroxil, 183, 191
Cefalexin, 180, 183
Cefamandol, 182, 183, 184, 192
Cefatrizin, 183
Cefdinir, 186
Cefepim, 188
Cefetamet pivoxyl, 186
Cefixim, 186, 197
Cefmenoxim, 186, 188
Cefoperazon, 182, 183, 186, 188, 194
Cefotaxim, 186, 188, 195
Cefotetan, 182, 183, 187
Cefotiam, 182, 186, 188
Cefoxitin, 184, 194
Cefpirom, 188
Cefpodoxim procetyl, 181, 186
Cefradin, 180, 183
Cefsulodin, 186, 188
Ceftazidim, 186, 187, 188, 197
Ceftibuten, 186
Ceftizoxim, 186
Ceftriaxon, 186, 188, 196
Cefuroxim, 184, 193
Cefuroxim acetyl, 181, 184
Cephacetril, 183
Cephalexin, 190
Cephaloridin, 183
Cephalosporin, 162, 178
Cephalosporin C, 178
Cephalosporin thế hệ I, 183
Cephalosprin thế hệ II, 184
Cephalosporin thế hệ IV, 188
Cephalosporin thế hệ III, 185
Cephalosporinase, 202
Cephalotin, 183, 189
Cephamycin, 179, 187
Cephapirin, 183
Cephazolin, 183, 190
Cephem, 162
Chất ức chế betalactamase, 202
Chlorambucil, 474
Ciclobendazol, 374
Ciclopirox olamin, 317
Cidofovir, 324
Cilastin, 199
Cinoxacin, 146
Ciprofloxacin, 147, 154
Cisplatin, 484
Clarithomycin, 240, 241, 242, 244, 252
Clavam, 162
Clavulanat kali, 203
Clindamycin, 261
Clofazimin, 143
Clohexidin, 414
Clohexidin diclohydrat, 423
Clometocillin, 168
Cloramin T, 407
Cloramphenicol, 231, 240, 293
Clorocresol, 410
Cloroquin, 357, 359
Cloroxylenol, 410
Clotetracyclin, 267, 273
Clotrimazol, 313
Cloxacillin, 166, 175
Colargol, 408
Colistin, 293, 295
CoMSIA, 85
Cresol, 410
Croconazol, 315
Cromakalin, 64
Cyclophosphamid, 472
Cytarabin, 469

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

D
Dược phẩm phóng xạ, 459
Dacarbazin, 476
Dactimicin, 225
Dactinomycin, 479
Dapson, 140
Daptomycin, 291
Daunorubicin, 480
'De novo', 78
Deferoxamin mesylat, 430
Deferroxamin, 437
Dehydroemetin, 393
Delavirdin, 340
Demeclocyclin, 267, 275
Dibekacin, 212
Dicloramin T, 407
Diclorophen, 381
Dicloxacillin, 166
Didanosin, 337
Diethyl phtalat, 399
Dihydro –streptomycin, 212
Dimercaprol, 430, 434
Dimetridazol, 388, 390
Dirithromycin, 239, 242, 256
Docetaxel, 486
Docking, 68
Docking scoring function, 79
Doxorubicin, 480
Doxycyclin, 267, 268, 276

E
Eberconazol, 315
Econazol, 314, 315
EDTA. *Xem Natri calci edetate*
Efavirenz, 340
Elliptinium acetat, 483
Emetin, 393
Enfuvirtid, 343
Enoxacin, 147
Entecavir, 334
Epirubicin, 482
Erythromycin, 238, 239, 243, 244, 245
Ethambutol, 126
Ethambutol hydroclorid, 133
Ethanol, 422, 430
Ethionamid, 138
Ethyl iodo stearat, 491
Ethylparaben, 411
Etoposid, 479
Eugeno, 411

F
Famciclovir, 325
Fenbendazol, 373
Fexinidazol, 391
Flubendazol, 373
Fluconazol, 308
Flucytosin, 301
Fludarabin phosphat, 467
Flumazenil, 430
Flunidazol, 388
Flurithromycin, 242, 257
Flutrimazol, 315
Fomepizol, 430
Forminitrozol, 392
Formol, 412
Fortamicin, 212
Fortimicin A, 225
Foscarnet, 326
Fosfomycin, 227
Fosfomycin dinatri, 228
Fosfomycin trometamol, 229
Ftalylsulfathiazol, 99, 121

G
Gaiacol, 411
Ganciclovir, 326
Gemifloxacin, 148
Gentamicin, 212
Gentamicin sulphat, 218
Glucagon, 430
Glutaraldehyd, 413
Gramicidin, 285
Griseofulvin, 310

H
Halazon, 407
Halofantrin, 363
Haloprogin, 317
Hexacloropheh, 412
Hexamidin, 413
Hexetidin, 414
Homology, 78
Hydrogen peroxyd, 406, 420
Hydroquinon, 411

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

I
Idoxuridin, 322
Iminophenazin, 142
Imipenem, 198
Indinavir, 341
INH, *Xem isoniazid*
Interferon, 328
Iobitridol, 494
Iohexol, 493
Iopamidol, 493
Iopentol, 493
Iopydol, *491*
Iopydon, 491
Ipeca, 428, 433
Irinotecan, 486
Isoconazol, 315
Isoniazid, 127
Isoxazolyl penicillin, 169
Itraconazol, 306, 314
Ivermectin, 384

J
Josamycin, 239, 244

K
Kali permanganat, 406
Kanamycin, 212, 293
Kanamycin sulphat, 216
Ketanserin, 65
Ketoconazol, 303, 313, 314
Kháng sinh peptid, 282

L
Lamivudin, 330
Lanoconazol, 315
Levofloxacin, 148
Ligand, 69
Lincomycin, 240, 261
Lincosamid, 261, 238
Lindan, 396
Lipopeptid, 291
Lividomycin, 212
Lomefloxacin, 147
Lopinavir, 343

M
Macrolid, 238, 240
Malathion, 397
Mebendazol, 373
Mecillinam, 172
Mefloquin, 357
Mefloquin hydroclorid, 361
Melphalan, 473
Mercurobutol, 409
Mercurocrom, 409
Metacyclin, 268
Methenamin, 413
Methicillin, 166
Methionin, 443
Methotrexat, 471
Methylparaben, 411
Meticillin, 169, 174
Metrizamid, 493
Metronidazol, 388, 390
Mezlocillin, 170
Mibxacin, 146
Miconazol, 305, 314
Minocyclin, 267, 268, 278
Misonidazol, 392
Mitasamycin, 241
Mitomycin, 483
Mitoxantron, 483
Molecular modeling, 68
Monobactam, 200
Monoethanolamin, *492*
Morantel, 379
Moxalactam, 182, 183, 187, 188
Moxifloxacin, 148, 160

N
N-acetyl cystein, 430, 441
N-acyl penicillin, 170
Nafcillin, 166
Naftifin, 317
Naloxon hydroclorid, 430
Natamycin, 316
Natri alkylbenzensulfonat, 415
Natri calci edetat, 435
Natri hypoclorit, 407, 417
Natri nitrit, 440
Natri thiosulfat, 440
N–cloramid, 407
N–clorimin, 407
N–clorimit, 407
Nelfinavir, 342

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Neomycin, 212
Neomycin sulphat, 222
Neticonazol, 315
Netilmicin, 212
Netilmicin sulphat, 221
Neviparin, 339
Niclosamid, 371
Nimorazol, 388, 390
Niridazol, 392
N–methyl glucamin, 492
Nocardicin A, 200
Norfloxacin, 147, 159
Nystatin, 316

O
Ofloxacin, 147, 157
Oleandomycin, 239, 241
Omefloxacin, 159
Ormaplatin, 486
Ornidazol, 388, 390
Oseltamivir phosphat, 326
Ovobiocin, 293
Oxacephamycin, 187
Oxacephem, 162, 179
Oxacillin, 166, 174
Oxamniquin, 385
Oxantel, 379
Oxapenam, 162
Oxfendazol, 373
Oxibendazol, 374
Oxiconazol, 314, 315
Oxytetracyclin, 267, 274

P
Paclitaxel, 486
Panidazol, 388
Paramomycin, 212
Parbendazol, 374
Paromomycin, 393
PAS, 126
PEG-interferon, 329
Penciclovir, 325
Penem, 162
Penicilamin hydroclorid, 435
Penicilinase, 202
Penicillin, 162
Penicillin bán tổng hợp, 164
Penicillin G, 164, 166, 168
Penicillin V, 164, 166, 168, 173
Perfloxacin, 147
Pharmacophore, 69
Phenbenicillin, 168
Pheneticillin, 168
Phenol, 409
Phenoxy methyl penicillin. *Xempenicillin V*
Phosphodiesterase, 62
Physostigmin sulfat, 430
Piperacillin, 170, 177, 186
Piperazin adipat, 372
Piperazin citrat, 372
Pivmecillinam, 172
Plicamycin, 482
Polymixin B, 292, 293
Polymycin E_2, 292
Polythiol resin, 438
Polyvidon iod, 408
Polyvinyl pyrolidon iod, 419
Pralidoxim clorid, 430, 438
Praziquantel, 379
Primaquin, 357
Pristinamycin, 239
Pristinamycin I A, 258
Pristinamycin I B, 258
Pristinamycin IC, 258
Pristinamycin IIA, 258
Pristinamycin IIB, 258
Procain penicillin, 165
Procarbazin, 476
Proflavin, 416
Proguanil, 365
Promin, 140
Promizon, 140
Propenidazol, 391
Propicillin, 168
Propylparaben, 411
Protamine sulfat, 430
Protargol, 408
Pyrantel palmoat, 378
Pyrazinamid, 126, 131
Pyrethrin, 398
Pyridoxin, 430
Pyrimetamin, 366
Pyrrogalol, 411
Pyrvinium embonat, 380

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Q
QSAR, 7, 80
Quinin, 351
Quinolon, 146

R
Resorcinol, 411
Resoxacin, 147
Ribavirin, 332
Ribostamycin, 212
Rifampicin, 126, 135
Rimantadin, 326
Ritonavir, 341
Rolitetracyclin, 267, 268, 279
Ronidazol, 388, 390
Roxithromycin, 239, 242, 244, 250

S
Saquinavir, 341
SAR, 7, 80
Satranidazol, 388
Scoring function, 79
Secnidazol, 388, 390
Sertaconazol, 315
Sisomicin, 212
Span, 415
Sparfloxacin, 158
Spectinomycin, 212
Spectinomycin hydroclorid, 224
Spiramycin, 238, 239, 244, 247
Stavudin, 339
Streptogramin, 238, 257
Streptomycin, 126, 212
Streptomycin sulfat, 139, 215
Streptozocin, 475
Succinyl sulfathiazol, 99, 121
Sulbactam, 202, 204
Sulconazol, 314, 315
Sulfacetamid, 99, 118
Sulfadiazin, 99, 113
Sulfadimerazin, 99
Sulfadimethoxin, 114
Sulfadimetin, 99
Sulfadoxin, 99, 116
Sulfaguanidin, 99, 120
Sulfamerazin, 99
Sulfamethizol, 119
Sulfamethoxazol, 99, 117
Sulfamethoxypyridazin, 99, 115
Sulfamid kháng khuẩn, 96
Sulfanilamid, 99, 108
Sulfapyridin, 99, 109
Sulfasalazin, 110
Sulfathiazol, 99, 111
Sulfogaiacol, 411
Sultamicillin, 202
Sunfoxon, 140
Synergistin, 238

T
Tazobactam, 202
Teicoplanin, 282, 290
Temocillin, 171
Tenoposid, 479
Terbinafin, 317
Terbinafin hydroclorid, 311
Terconazol, 314, 315
Ternidazol, 388, 390
Tetonitrozol, 392
Tetracyclin, 267, 272
Than hoạt tính, 432
Thiacetazon, 137
Thiamphenicol, 232, 235
Thienamycin, 198
Thiomersal, 409
Thủy ngân (I) clorid, 408
Thủy ngân (II) clorid, 408
Thuốc cản quang, 488
Thuốc kháng lao – phong, 124
Thuốc kháng nấm, 298
Thuốc trị chí ghẻ, 396
Thuốc trị giun sán, 370
Thuốc trị sốt rét, 346
Thuèc trị Trichomonas và amib, 387
Thuốc trị ung thư, 463
Thuốc trị virus, 320
Thuốc kháng sinh, 91
Thuốc sát khuẩn, 91
Thymol, 410
Tiabendazol, 373
Ticarcillin, 171, 177
Tinidazol, 388, 390
Tioconazol, 314, 315
Tipranavir, 343

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tobramycin, 212, 219
Tolnaftat, 317
Tretionin, 484
Triclabendazol, 374
Triclocarban, 414
Trifluridin, 323
Triphenylmetan, 416
Troleandomycin, 239, 241
Tween, 415
Tylosin, 239
Tím tinh thể, 416
Tyrocidin, 285
Tyrothricin, 285, 286

U
Ureido cephalosorin, 186

V
Vancomycin, 282, 286, 291
Vinblastin, 477
Vincristin, 478
Virginamycin, 239
Virginamycin M_1. *Xem pristinamycin II A*
Virginamycin M_2. *Xem pristinamycin II B*
Virginamycin S, 258
Voriconazol, 309

X
Xanh methylen, 416, 430, 439

Z
Zalcitabin, 338
Zanamivir, 328
Zidovudin, 336
Zn undecylenat, 318
Zorubicin, 483

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chịu trách nhiệm xuất bản:
Chủ tịch HĐQT kiêm Tổng Giám đốc NGÔ TRẦN ÁI
Phó Tổng Giám đốc kiêm Tổng biên tập NGUYỄN QUÝ THAO
Tổ chức bản thảo và chịu trách nhiệm nội dung:
Phó Tổng biên tập NGUYỄN VĂN TƯ
Giám đốc Công ty CP Sách ĐH–DN NGÔ THỊ THANH BÌNH
Biên tập nội dung và sửa bản in:
BS. VŨ THỊ BÌNH – NGÔ THANH BÌNH
Thiết kế mỹ thuật và trình bày bìa:
ĐINH XUÂN DŨNG
Chế bản:
TRỊNH THỤC KIM DUNG

HOÁ DƯỢC 1

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SỸ ĐẠI HỌC)

Mã số: 7K836y1 – DAI

In 1.000 bản (QĐ : 03), khổ 19 x 27 cm. In tại Công ty Cổ phần In Phúc Yên.
Địa chỉ : Đường Trần Phú, thị xã Phúc Yên, Vĩnh Phúc.
Số ĐKKH xuất bản : 14 – 2011/CXB/277 – 2075/GD.
In xong và nộp lưu chiểu tháng 1 năm 2011.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ