

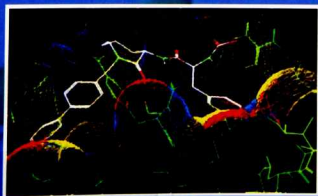
Cao Sách và Tài Liệu Y Học
KIWI.00/696

BỘ Y TẾ

HÓA DƯỢC

Tập 1

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỘ Y TẾ

HÓA DƯỢC

TẬP 1

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

Mã số: Đ.20. Z.03

Chủ biên: PGS. TS. TRẦN ĐỨC HẬU

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2007

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN:

Vụ Khoa học & Đào tạo, Bộ Y tế

CHỦ BIÊN:

PGS. TS. Trần Đức Hậu

NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN:

PGS. TS. Trần Đức Hậu

DS. Nguyễn Đình Hiến

PGS. TS. Thái Duy Thìn

DS. Nguyễn Văn Thục

THAM GIA TỔ CHỨC BẢN THẢO

TS. Nguyễn Mạnh Pha

ThS. Phí Văn Thâm



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

LỜI GIỚI THIỆU

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

Sách *Hoá dược, tập 1* được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Dược Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống, nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách *Hoá dược, tập 1* đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy - học chuyên ngành bác sĩ đa khoa của Bộ Y tế thẩm định vào năm 2006, là tài liệu dạy - học đạt chuẩn chuyên môn của Ngành Y tế trong giai đoạn 2006 - 2010. Trong quá trình sử dụng sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

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

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

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN:

Vụ Khoa học & Đào tạo, Bộ Y tế

CHỦ BIÊN:

PGS. TS. Trần Đức Hậu

NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN:

PGS. TS. Trần Đức Hậu

DS. Nguyễn Đình Hiến

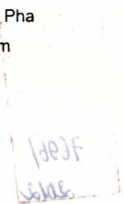
PGS. TS. Thái Duy Thín

DS. Nguyễn Văn Thục

THAM GIA TỔ CHỨC BÀN THẢO

TS. Nguyễn Mạnh Pha

ThS. Phí Văn Tâm



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

LỜI GIỚI THIỆU

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

Sách *Hoá dược, tập 1* được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Dược Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống, nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách *Hoá dược, tập 1* đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy - học chuyên ngành bác sĩ đa khoa của Bộ Y tế thẩm định vào năm 2006, là tài liệu dạy - học đạt chuẩn chuyên môn của Ngành Y tế trong giai đoạn 2006 - 2010. Trong quá trình sử dụng sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

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

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

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN:

Vụ Khoa học & Đào tạo, Bộ Y tế

CHỦ BIÊN:

PGS. TS. Trần Đức Hậu

NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN:

PGS. TS. Trần Đức Hậu

DS. Nguyễn Đình Hiến

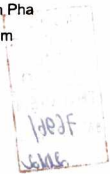
PGS. TS. Thái Duy Thìn

DS. Nguyễn Văn Thục

THAM GIA TỔ CHỨC BẢN THẢO

TS. Nguyễn Mạnh Pha

ThS. Phí Văn Thâm



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

LỜI GIỚI THIỆU

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

Sách *Hoá dược, tập 1* được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Dược Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống, nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách *Hoá dược, tập 1* đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy - học chuyên ngành bác sĩ đa khoa của Bộ Y tế thẩm định vào năm 2006, là tài liệu dạy - học đạt chuẩn chuyên môn của Ngành Y tế trong giai đoạn 2006 - 2010. Trong quá trình sử dụng sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

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

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

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CÁC TÁC GIẢ

MỤC LỤC

Chương 1. Thuốc gây mê và thuốc gây tê	9
<i>DS. Nguyễn Đình Hiến</i>	
Chương 2. Thuốc an thần và gây ngủ	26
<i>DS. Nguyễn Đình Hiến</i>	
Chương 3. Thuốc điều trị rối loạn tâm thần	40
<i>DS. Nguyễn Đình Hiến</i>	
Chương 4. Thuốc chống động kinh	61
<i>PGS. TS. Thái Duy Thìn</i>	
Chương 5. Thuốc điều trị bệnh Parkinson	73
<i>PGS. TS. Thái Duy Thìn</i>	
Chương 6. Thuốc giảm đau và thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm	79
<i>PGS. TS. Thái Duy Thìn</i>	
Chương 7. Thuốc gây nôn và chống nôn	115
<i>PGS. TS. Thái Duy Thìn</i>	
Chương 8. Thuốc trị ho và thuốc long đờm	121
<i>PGS. TS. Thái Duy Thìn</i>	
Chương 9. Thuốc kích thích thần kinh trung ương	127
<i>PGS. TS. Thái Duy Thìn</i>	
Chương 10. Thuốc tác dụng lên thần kinh giao cảm và phó giao cảm	139
<i>PGS. TS. Thái Duy Thìn</i>	
Chương 11. Thuốc tim mạch	174
<i>DS. Nguyễn Đình Hiến</i>	
Chương 12. Thuốc lợi tiểu	209
<i>PGS. TS. Trần Đức Hậu</i>	
Chương 13. Vitamin và một số chất dinh dưỡng	226
<i>PGS. TS. Trần Đức Hậu</i>	
Chương 14. Thuốc kháng histamin H₁ và thuốc ức chế giải phóng histamin	272
<i>DS. Nguyễn Văn Thục</i>	

THUỐC GÂY Mê VÀ THUỐC GÂY Tê

MỤC TIÊU

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

1. THUỐC GÂY Mê

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

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

1.1. Thuốc gây mê đường hô hấp

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

Thuốc mê lỏng:

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

Thuốc mê khi hóa lỏng:

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

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

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

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

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

Bảng 1.1. Các thuốc gây mê đường hô hấp

Tên thuốc mê	Công thức	Đặc điểm
<i>Ether</i>	$C_2H_5-O-C_2H_5$ 1,1-oxybis ethan	Chất lỏng bay hơi, dễ gây cháy nổ.
<i>Cloroform</i>	$CHCl_3$ Tricloromethan	Chất lỏng bay hơi, không cháy.
<i>Halothan</i>	$CHBrCl-CF_3$ 2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoro-ethan	Chất lỏng bay hơi, không cháy.
<i>Enfluran</i>	$CHF_2-O-CF_2-CHFCI$ 2-cloro-1,1,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether	Chất lỏng bay hơi, không cháy.
<i>Isofluran</i>	$CHF_2-O-CHCl-CF_3$ 1-cloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether	Chất lỏng bay hơi, không cháy.
<i>Methoxyfluran</i>	$CHCl_2-CF_2-O-CH_3$ 2,2-dicloro-1,1-difluoro- 1-methoxy ethan	Chất lỏng bay hơi; tỷ lệ giải phóng F^- cao, không cháy.
<i>Desfluran</i>	$CF_3-CHF-O-CHF_2$ ($\pm$) 2-(difluoromethoxy)-1,1,1,2-tetrafluoromethan	Chất lỏng bay hơi, không cháy
<i>Nitrogen monoxyd</i>	N_2O Dinitrogen monoxyd	Khí hoá lỏng Khó cháy nổ Hiệu lực $< 100\%$

Thuốc mê lý tưởng:

Là thuốc mê có đủ các tiêu chí sau:

- Khởi mê nhanh, nhẹ nhàng; hồi phục nhanh.
- Dễ điều chỉnh liều lượng.
- Tác dụng giãn cơ vận động, giảm đau.
- Không ảnh hưởng đến tuần hoàn, hô hấp.
- Không độc và không có tác dụng không mong muốn.
- Không có nguy cơ gây cháy, nổ; giá thành thấp.

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

1.2. Thuốc gây mê đường tiêm

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

Theo cấu trúc chia làm hai nhóm:

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

HALOTHAN

Biệt dược: Fluothane

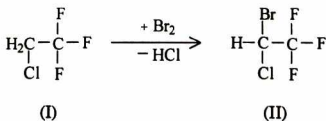
Công thức: (Bảng 1.1)



ptl : 197,38

Điều chế:

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



Tính chất:

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

Định tính:

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

Thử tính khiết: Chú ý đặc biệt các tạp độc: Cl₂, Br₂...

Công dụng:

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

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

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

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

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

Bảo quản:

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

ENFLURAN

Biệt dược: Efrane; Alyrane.

Công thức: CHF₂-O-CF₂-CHFCI pttl : 184,49

Tên khoa học: 2-cloro- 1,1,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether.

Tính chất:

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

Công dụng:

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

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

Chỉ định:

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

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

Bảo quản: Để nơi mát; tránh ánh sáng.

ISOFLURAN

Biệt dược: Forane; Forene.

Công thức: $C_3H_2ClF_5O$ ptl : 184,49

Là đồng phân của enfluran (Bảng 1.1).

Tính chất:

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

Công dụng:

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

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

Chỉ định:

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

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

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

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

NITROGEN MONOXYD

Tên khác: Nitrogen oxyd; Khí cười; Nitơ protoxyd

Công thức: N_2O ptl : 44,01

Tên khoa học: Dinitrogen monoxyd

Điều chế:

Đun ở nhiệt độ 170°C, amoni nitrat bị phân huỷ cho N_2O :



Nếu đun ở nhiệt độ cao hơn sản phẩm phân huỷ sẽ còn là NH_3 , NO_2 , N_2 .

Chế phẩm được đựng: Chất lỏng ép dưới áp suất cao và đựng trong bình chịu áp lực. Hàm lượng N_2O ít nhất 98,0% (v/v).

Tính chất:

Khí không màu, không mùi; 1 lít khí ở nhiệt độ 0°C , áp suất 760 mmHg nặng khoảng 1,97 g. Hơi N_2O không cháy, nhưng khi trộn lẫn với chất dễ cháy thì làm tăng khả năng cháy. Hòa tan được vào nước.

Định tính:

- Đặt mẫu than hồng vào luồng khí nitơ protoxyd, mẫu than sẽ bùng cháy.
- Lắc khí N_2O với dung dịch kiểm pyrogalon: không có màu nâu.

Công dụng: b/g: 0,47; MAC: 1,01%

Nitrogen monoxyd được phát hiện từ năm 1776, lần đầu tiên dùng gây mê năm 1840. Thuốc mê < 100% (dùng độc lập không đủ hiệu lực đưa người bệnh vào cơn mê). Vì hiệu lực thấp, nitrogen monoxyd chỉ được dùng làm khí mang, cùng với thuốc mê 100% và oxy thành hỗn hợp gây mê hiệu quả và an toàn. Để tránh thiếu oxy, tỷ lệ N_2O trong hỗn hợp chỉ ở mức dưới 65%.

Tác dụng không mong muốn:

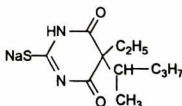
Khí ngửi khí N_2O , một số bệnh nhân cười ngặt nghẽo giống như hội chứng hysteri, vì vậy còn có tên là “khí cười”.

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

THIOPENTAL NATRI

Biệt dược: Pentothal; Trapanal.

Công thức:



$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$

ptl : 264,32

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

Điều chế:

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

Tính chất:

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

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

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

Chỉ định:

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

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

Dạng bào chế:

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

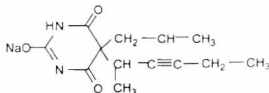
Tác dụng không mong muốn: Co thắt phế quản, không dùng cho người hen.

Bảo quản: Tránh ánh sáng và ẩm; thuốc độc bảng B.

METHOHEXITAL NATRI

Biệt dược: Brevital; Brietal

Công thức:



$C_{14}H_{17}N_2NaO_3$

ptl: 284,29

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

Tính chất:

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

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

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

Liều dùng: Theo bác sỹ gây mê.

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

Thành phần:

Methohexital	0,5 g	2,5 g	5 g
Natri bicarbonat	30 mg	150 mg	300 mg

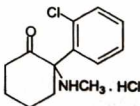
Tác dụng không mong muốn: Tương tự thiopental natri.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc độc bảng B.

KETAMIN HYDROCLORID

Biệt dược: Ketalar; Ketalin.

Công thức:



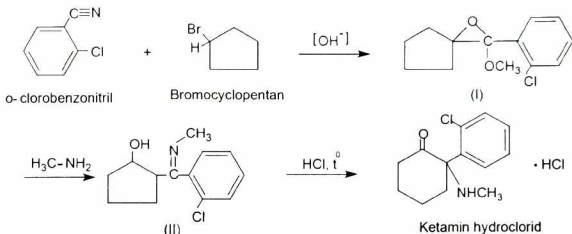
$C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$

ptl : 274,19

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

Điều chế:

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



Tính chất:

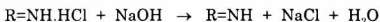
Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở 262-263°C. Rất tan trong nước, pH dung dịch nước 3,5-4,1. Tan trong ethanol, cloroform.

Định tính:

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

Định lượng:

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



Công dụng:

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

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

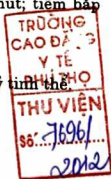
Liều dùng: Dưới đây chỉ là liều tham khảo:

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

Dạng bào chế: Ống tiêm 10 mg/ml.

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

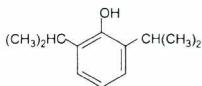
Bảo quản: Trong bao bì kín, tránh ánh sáng; thuốc độc bảng B.



PROPOFOL

Biệt dược: Diprivan; Disopropfol.

Công thức:



$C_{12}H_{18}O$

ptl : 178,27

Tên khoa học: 2,6-di-isopropylphenol

Tính chất:

Chất lỏng dầu, kết tinh ở nhiệt độ $< 19^{\circ}C$. Dễ tan trong ethanol và dầu thực vật; khó tan trong nước.

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

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

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

Dạng bào chế:

Bào chế thuốc tiêm bằng cách pha trong dầu dừa tương cùng phosphatid trứng, nồng độ propofol 10 mg/ml; ống tiêm 20 ml.

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

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

2. THUỐC GÂY TÊ

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

Thuốc tê được chia làm hai loại: Gây tê đường tiêm và gây tê bề mặt.

2.1. Thuốc gây tê đường tiêm

Là muối của các chất gây tê thuộc hai nhóm cấu trúc: ester và amid.

- **Cấu trúc ester:** Ester của acid benzoic thế với một amino acid.
- + Dẫn chất acid p-aminobenzoic: Procain, tetracain, cloprocain.
- + Dẫn chất acid aminobenzoic khác: Primacain, parethoxycain...

- **Cấu trúc amid:** Là các amid giữa dẫn chất thể của anilin với acid carboxylic.

Danh mục thuốc: Lidocain, mepivacain, prilocain... (Bảng 1.2).

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

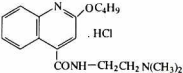
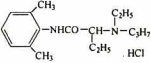
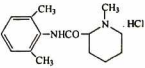
Tác dụng không mong muốn:

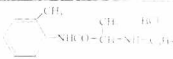
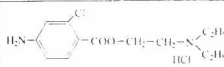
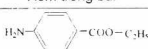
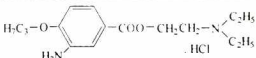
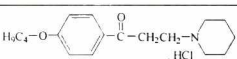
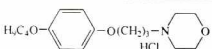
- + Mẫn cảm thuốc: Nổi mề đay, khó thở do co thắt phế quản... Các thuốc cấu trúc ester thường xuyên gây dị ứng hơn thuốc cấu trúc amid.
- + Thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, suy hô hấp; giảm nhịp tim, hạ huyết áp.

2.2. Thuốc gây tê bề mặt

Thuốc loại này thuộc nhiều loại cấu trúc: ester, ether, amid; gồm dạng base của một số thuốc gây tê đường tiêm có tác dụng gây tê bề mặt và các thuốc khác có độc tính cao không dùng gây tê đường tiêm. Chất khí hoá lỏng ethyl clorid bay hơi nhanh, hạ nhiệt độ gây tê trên bề mặt vùng da phun thuốc.

Bảng 1.2. Một số thuốc gây tê và đường dùng

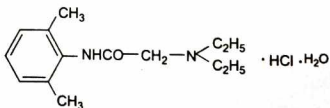
Tên thuốc	Công thức	Công dụng
* Thuốc cấu trúc amid		
Dibucain hydroclorid		Gây tê tiêm, bề mặt
Bupivacain . HCl	Xem trong bài	Gây tê tiêm
Etidocain hydroclorid		Gây tê tiêm
Lidocain hydroclorid	Xem trong bài	Gây tê tiêm và bề mặt
Mepivacain hydroclorid		Gây tê tiêm

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

LIDOCAIN HYDROCLORID

Tên khác: Lignocain hydroclorid.

Công thức:



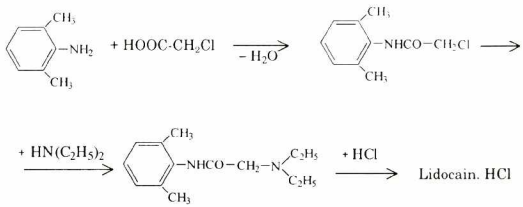
$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$

ptl : 234,30

Tên khoa học: 2-diethylamino-2',6'-dimethylacetanilid hydroclorid

Điều chế:

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



Lidocain base

Tính chất:

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

Định tính:

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

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

- Trong dung môi acid acetic khan; HClO_4 0,1M; chỉ thị đo điện thế.
- Phần HCl kết hợp, định lượng bằng dung dịch NaOH 0,1M; dung môi ethanol 96%; chỉ thị đo điện thế.

Công dụng:

- Gây tê: Tác dụng nhanh, kéo dài khoảng 60-75 phút; nếu có kèm adrenalin tác dụng được đến 120 phút. Dạng base dùng gây tê bề mặt.
- Liều dùng: Tiêm 0,25-0,35 g; nồng độ thuốc tiêm 0,5-1,5%.
- Gây tê bề mặt dùng dạng bào chế nồng độ 2-5%.
- Chống loạn nhịp tim: Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chống loạn nhịp thất.

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

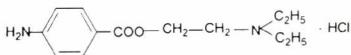
Tác dụng không mong muốn: Hoa mắt, run cơ; có thể bị loạn thần.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc độc bảng B.

PROCAIN HYDROCLORID

Tên khác: Novocain hydroclorid.

Công thức:

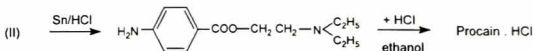
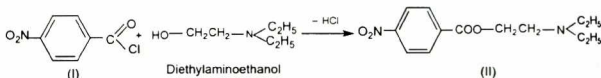


ptl : 272,77

Tên khoa học: 2-diethylaminoethyl-4-aminobenzoat hydroclorid

Điều chế:

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

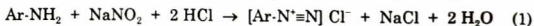


Tính chất:

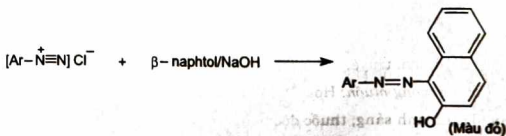
Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị đắng; biến màu chậm khi tiếp xúc lâu với ánh sáng, không khí; nhiệt độ chảy ở khoảng 157°C. Rất tan trong nước (1g/1 ml), tan trong ethanol; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Định tính:

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



Muối diazoni



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

Định lượng: Bằng phép đo nitrit.

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

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

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

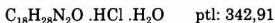
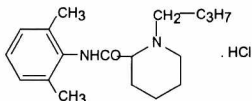
Dạng bào chế: Dung dịch tiêm 1-3%, có chất chống oxy hóa.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc độc bảng B.

BUPIVACAIN HYDROCLORID

Biệt dược: Bucain; Marcain

Công thức:

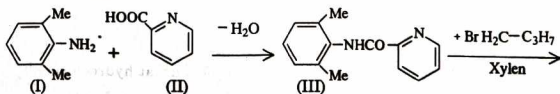


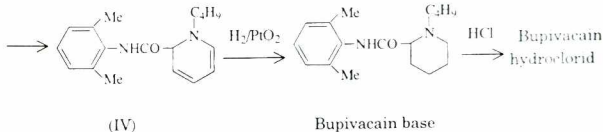
Tên khoa học: 1-butyl-2',6'-dimethylpiperidin-2-carboxanilid.

Điều chế:

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

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





Tính chất:

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

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

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

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

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

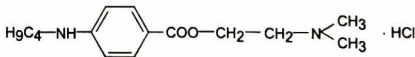
Chống chỉ định: Gây tê sản khoa, trẻ em dưới 12 tuổi.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

TETRACAIN HYDROCLORID

Tên khác: Amethocain hydroclorid.

Công thức:



$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ pttl : 300,83

Tên khoa học: 2-dimethylaminoethyl 4-butylaminobenzoat hydroclorid

Tính chất:

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

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

Định tính:

Bốc hơi tới khô hỗn hợp tetracain và HNO_3 đặc trên nồi cách thủy; hòa cạn vào aceton, thêm 1ml KOH 0,1M trong ethanol: xuất hiện màu tím.

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

Công dụng:

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

Liều dùng:

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

Tác dụng không mong muốn: Tương tự procain hydroclorid.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

THUỐC AN THẦN VÀ GÂY NGỦ

MỤC TIÊU

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

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

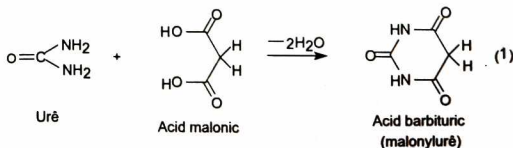
Theo cấu trúc, các thuốc an thần, gây ngủ được chia thành 3 nhóm:

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

1. DẪN CHẤT ACID BARBITURIC

Cấu trúc:

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

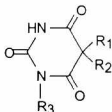


Malonylurê có các H ở các vị trí 1, 3 đứng xen kẽ giữa các nhóm carbonyl nên linh động, thay thế được bằng các ion kim loại Me^n , tạo muối. Vì mang đầy đủ tính chất một acid nên malonylurê được gọi là **acid barbituric**.

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

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

Công thức chung:

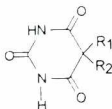


Bảng 2.1. Các dẫn chất acid barbituric

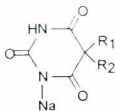
Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	Công dụng
Barbital	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	An thần, ngủ
Pentobarbital	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-C ₃ H ₇	-H	An thần, ngủ
Talbutal	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH(CH ₃)-C ₂ H ₅	-H	An thần, ngủ
Butobarbital	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-C ₂ H ₅	-H	An thần, ngủ
Phenobarbital	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	Gây ngủ Giãn cơ vân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

Dạng dược dụng:

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



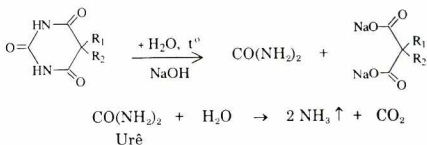
Dạng acid



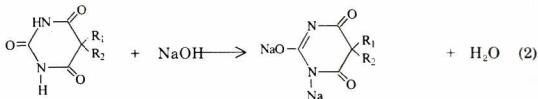
Dạng muối mononatri

Tính chất hoá học chung:

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



2. Dạng acid tan trong NaOH tạo muối natri:



3. Muối dinatri cho kết tủa màu với các ion kim loại màu Me^{+n} , cho màu khác nhau, ví dụ: với Ag^+ cho tủa màu trắng; với Co^{2+} cho kết tủa màu xanh tím... Phản ứng với cobalt là phản ứng đặc trưng của các barbiturat.

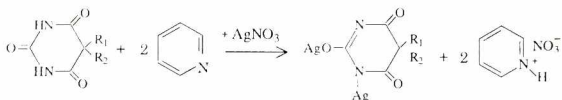
Các phương pháp định lượng:

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

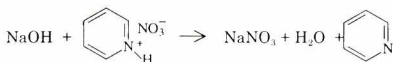
1. **Áp dụng cho dạng acid:** Bằng các kỹ thuật (a) và (b) dưới đây:

(a)- Dung môi có tính base là dimethylformamid (DMF): Trong dung môi này, các phân tử acid yếu phân ly gần 100%, trở thành acid mạnh; cho phép định lượng bằng NaOH 0,1M pha trong ethanol - **phản ứng 2**.

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



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



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

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

Tác dụng:

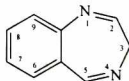
- An thần, gây ngủ: Barbital, pentobarbital, talbutal, butobarbital, butabarbital.
- An thần, gây ngủ kèm giảm cơ vân: Phenobarbital, mephobarbital, metharbital, secobarbital, amobarbital.

Độc tính:

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

2. DẪN CHẤT BENZODIAZEPIN

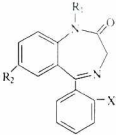
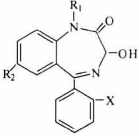
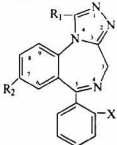
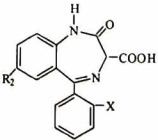
Cấu trúc: Là dẫn chất 1,4-benzodiazepin

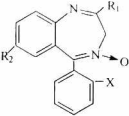
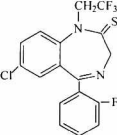


Các phép thử định tính:

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

Bảng 2.2. Cấu trúc khung và các thuốc tương ứng

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

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

Ghi chú: N = thuốc ngủ; AT = thuốc an thần; ĐK = thuốc chữa động kinh

Et = C₂H₅; Me = -CH₃

Nhóm thế vị trí 5 thường là -phenyl; R₂ = -Cl, -Br, -NO₂.

Phương pháp định lượng :

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

Tác dụng:

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

Cơ chế tác dụng:

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

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

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

Tác dụng không mong muốn:

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

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

3. THUỐC AN THẦN, GÂY NGỦ CẤU TRÚC KHÁC

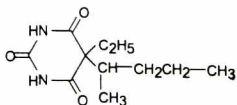
Bảng 2.3. Một số thuốc an thần, gây ngủ cấu trúc khác

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

PENTOBARBITAL

Biệt dược: Mebubarbital; Pentobarbitone.

Công thức:

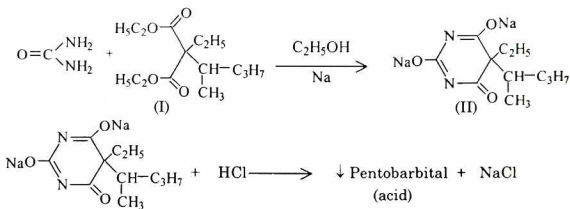


Tên khoa học: 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-1H, 3H, 5H-pyrimidin-2,4,6-trion

Điều chế:

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

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



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị đắng nhẹ. Khó tan trong nước; dễ tan trong ethanol và một số dung môi hữu cơ; tan trong NaOH và các dung dịch kiềm khác.

Định tính:

- Trộn 10 mg chất thử với vanilin và H_2SO_4 đậm đặc, đun trên cách thủy: xuất hiện màu đỏ nâu. Làm nguội, thêm ethanol: màu đỏ chuyển sang xanh lơ.
- Cho các phản ứng chung của barbiturat (xem phần chung).
- Phổ IR hoặc SKLM, so với pentobarbital chuẩn.

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

Công dụng:

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

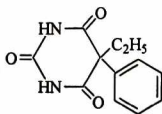
Liều dùng: Người lớn, uống ngủ 100 mg; uống an thần 20 mg/lần $\times$ 3 lần/24 giờ.

Bảo quản: Thuốc độc bảng B; hướng thần.

PHENOBARBITAL

Tên khác: Phenobarbitone; Phenemalum

Công thức:



$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$

ptl : 232,24

Tên khoa học: 5-ethyl-5-phenyl-1H,3H,5H-pyrimidin-2,4,6-trion

Điều chế:

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

Tính chất:

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

Định tính:

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

- Nitro hoá bằng HNO_3 cho dẫn chất nitro màu vàng.
- Phản ứng với hỗn hợp formol + H_2SO_4 đặc, cho màu đỏ.

Định lượng: Bằng các phương pháp chung của barbiturat.

Công dụng:

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

Liều dùng:

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

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

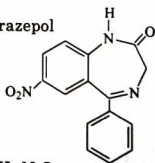
Để khắc phục nhược điểm này, khi điều chế gắn thêm 1 nhóm $-\text{CH}_3$ vào vị trí 1, được chất 1-methyl phenobarbital (mephobarbital). Mephobarbital vẫn giữ được tác dụng an thần và giãn cơ vân như phenobarbital; nhưng khoảng cách giữa liều gây ngủ và giãn cơ đã cách xa nhau. Chỉ định mephobarbital chủ yếu làm thuốc giãn cơ. Liều dùng: Người lớn, uống 400-600 mg/24 giờ; trẻ em uống chống co giật 30-60 mg/lần/24 giờ.

Bảo quản: Thuốc độc bảng B.

NITRAZEPAM

Tên khác: Alodorm; Nitrazepol

Công thức:

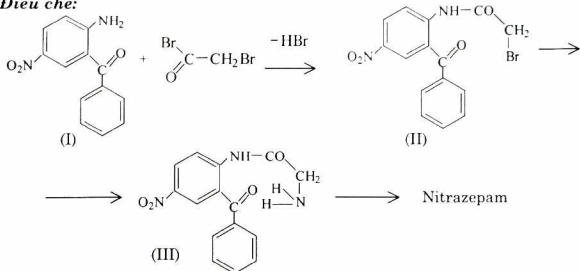


$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$

ptl: 281,26

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

Điều chế:



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

Tính chất:

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

Định tính:

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

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

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

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

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

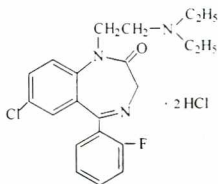
Chú ý: Chất chuyển hoá còn hoạt tính; không sử dụng liên tục, kéo dài.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

FLURAZEPAM HYDROCLORID

Tên khác: Daimadorm; Dalmane

Công thức:



$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$

ptl : 424,30

Tên khoa học: 7-cloro-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hydroclorid

Tính chất:

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

Chỉ định: Mất ngủ do các nguyên nhân.

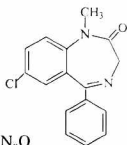
Liều dùng: Người lớn, uống lúc đi ngủ 15-30 mg.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

DIAZEPAM

Biệt dược: Seduxen; Valium

Công thức:



$C_{16}H_{13}ClN_2O$

ptl : 284,74

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

Điều chế:

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

Tính chất:

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

Định tính:

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

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

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

Chỉ định: Lo âu, căng thẳng; say rượu; co cơ vận.

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

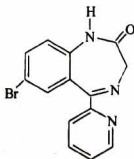
Cấp tính: Tiêm tĩnh mạch 2-25 mg/lần.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

BROMAZEPAM

Biệt dược: Calmex; Lexotal

Công thức:



$C_{14}H_{10}BrN_3O$

ptl : 316,16

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

Tính chất:

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

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

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

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

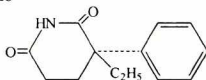
Liều dùng: Người lớn, uống 3-18 mg/24 giờ; chia 2-3 lần.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

GLUTETHIMID

Tên khác: Glutetimide

Công thức:



ptl : 217,27

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

Tính chất:

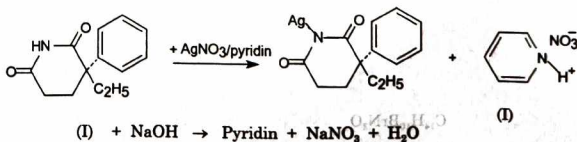
Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở 86-89°C. Khó tan trong nước; tan trong nhiều dung môi hữu cơ: ether, cloroform, ethanol, methanol, aceton.

Định tính:

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

Định lượng:

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



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

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

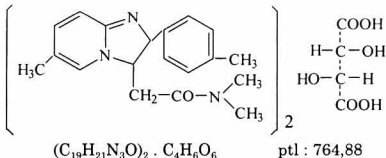
Tác dụng không mong muốn: Mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

ZOLPIDEM TARTRAT

Biệt dược: Stilnox; Jonfa

Công thức:



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

Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở khoảng 196°C, khó tan trong nước.

Công dụng:

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

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

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

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

Không dùng liên tục quá 4 tuần.

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

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

THUỐC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN TÂM THẦN

MỤC TIÊU

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

1. THUỐC ĐIỀU TRỊ TÂM THẦN HƯNG CẢM

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

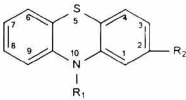
Phân loại:

Theo cấu trúc, các thuốc được chia ra nhiều nhóm:

- Dẫn chất phenothiazin.
- Dẫn chất thioxanthen.
- Dẫn chất butyrophenon.
- Các thuốc cấu trúc khác và lithi carbonat.

1.1. Thuốc dẫn chất phenothiazin

Công thức chung:



Đặc điểm:

- Nhân phenothiazin với nhóm thế ở các vị trí 2 và 10.
- Theo cấu trúc mạch nhánh (R₁) chia ra các phân nhóm (Bảng 3.1):

Bảng 3.1. Các phân nhóm thuốc dẫn chất phenothiazin

Tên chất	R ₁	R ₂
- Phân nhóm 1: R₁ là mạch thẳng 3C, cuối mạch là nhóm amin bậc III		
Clopromazin	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-Cl
Triflupromazin	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-CF ₃
Levomepromazin	-CH ₂ CH(CH ₃)-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-OCH ₃
- Phân nhóm 2: R₁ là dẫn chất piperazin		
Mesoridazin		-SOCH ₃
Piperacetazin	-(CH ₂) ₃ -N-(CH ₂) ₄ -N-(CH ₂) ₂ -OH	-COCH ₃
Thioridazin		-SCH ₃
- Phân nhóm 3: R₁ là dẫn chất piperidin		
Acetophenazin	-(CH ₂) ₃ -N-(CH ₂) ₄ -N-(CH ₂) ₂ -OH	-COCH ₃
Fluphanazin	-(CH ₂) ₃ -N-(CH ₂) ₄ -N-(CH ₂) ₂ -OH	-CF ₃
Perphenazin	-(CH ₂) ₃ -N-(CH ₂) ₄ -N-(CH ₂) ₂ -OH	-Cl
Trifluoperazin	-(CH ₂) ₃ -N-(CH ₂) ₄ -N-CH ₃	-CF ₃

Tính chất lý-hoá chung:

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

Hoá tính và định tính:

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

Phương pháp định lượng:

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

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

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

Tác dụng:

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

Tác dụng không mong muốn:

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

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

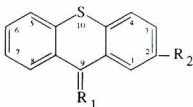
Bảo quản và quản lý: Tránh ánh sáng; quản lý theo chế độ thuốc hướng thần.

1.2. Thuốc dẫn chất thioxanthen

Cấu trúc:

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

Công thức chung:



Danh mục thuốc: Thiothixen, cloprothixen, flupenthixol.

Tính chất lý-hoá chung:

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

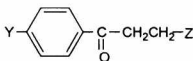
Tác dụng: Tương tự dẫn chất phenothiazin về tác dụng liệt thần.

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

1.3. Thuốc dẫn chất butyrophenon

Công thức chung:

(Y và Z là các nhóm thế)



Tác dụng: Liệt thần và chống nôn.

Tác dụng không mong muốn:

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

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

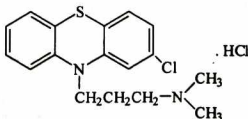
1.4. Thuốc cấu trúc khác

Danh mục thuốc: Loxapin, clozapin, carbamazepin, risperidon ...

CLOPROMAZIN HYDROCLORID

Biệt dược: Aminazin; Plegomazine.

Công thức:

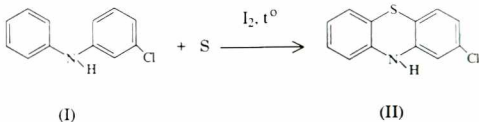


$C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$ ptl : 355,32

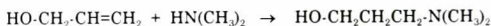
Tên khoa học: 2-cloro-10-(3-dimethylaminopropyl)-phenothiazin hydroclorid

Điều chế: Tổng hợp qua 3 giai đoạn:

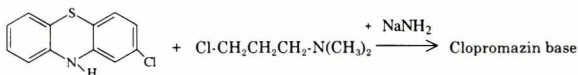
- **Gđ 1:** Tạo khung 2-clorophenothiazin từ *m*-clorodiphenylamin (I) và lưu huỳnh:



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



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



Kết tinh clopromazin hydroclorid trong dung dịch HCl/ethanol.

Tính chất:

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

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

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

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

Công dụng:

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

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

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

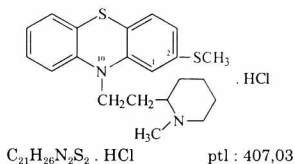
Chống chỉ định: Bệnh nhân Parkinson, rối loạn thần kinh; mẫn cảm thuốc.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc hướng thần.

THIORIDAZIN HYDROCLORID

Biệt dược: Aldazine; Mellaril.

Công thức:



Tên khoa học: 10-[2-(1-methyl-2-piperidyl) ethyl]-2-(methylthio) phenothiazin hydroclorid

Tính chất:

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

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

Công dụng:

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

Liều dùng:

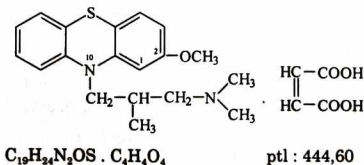
Người lớn, uống 25-100 mg/lần $\times$ 2-3 lần/24 giờ. Điều chỉnh liều phù hợp cho từng người bệnh.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc hướng thần.

LEVOMEPRMAZIN MALEAT

Tên khác: Methotrimeprazin maleat

Công thức:



Tên khoa học: 10-(3-dimethylamino-2-methylpropyl)-2-methoxyphenothiazin maleat

Tính chất:

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

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

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

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

Chỉ định: Tương tự như clopromazin hydroclorid

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

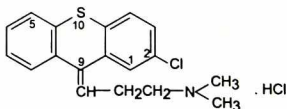
Dạng thuốc tiêm được pha từ levomepromazin hydroclorid.

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

CLOPROTHIXEN HYDROCLORID

Biệt dược: Clothixen; Tarasen

Công thức:



C₁₈H₁₈ClNS · HCl

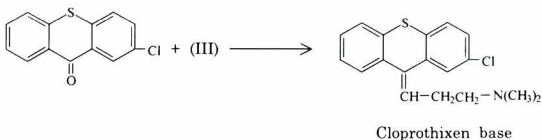
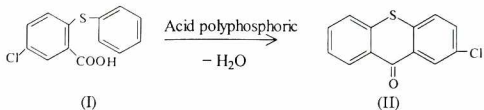
ptl: 352,30

Tên khoa học: 3-(2-cloro-9H-thioxanthen-9-yliden) propyl-N,N-dimethylamin hydroclorid.

Điều chế:

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

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



Tính chất:

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

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

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

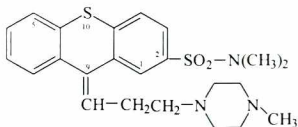
Chống chỉ định: Như đối với thuốc liệt thần dẫn chất phenothiazin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc hướng thần.

THIOTHIXEN

Biệt dược: Navane

Công thức:



ptl : 443,62

Tên khoa học: N,N-dimethyl-9-[3-(4-methylpiperazin-1-yl) propyliden] thioxanthe-2-sulphonamid

Tính chất:

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

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

Định lượng:

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

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

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

Dạng bào chế: Viên 1; 2; 5 và 10 mg.

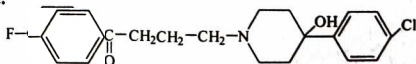
Chống chỉ định: Tương tự thuốc liệt thần dẫn chất phenothiazin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng; thuốc hướng thần.

HALOPERIDOL

Biệt dược: Haldol; Aloperidin

Công thức:

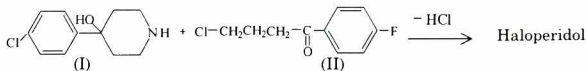


ptl: 375,78

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

Điều chế:

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



Tính chất:

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng: Tác dụng liệt thần; không gây ngủ.

Chỉ định: Tâm thần hưng cảm.

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

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

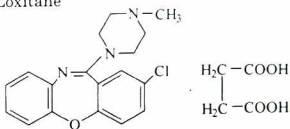
Tác dụng không mong muốn: Tương tự thuốc liệt thần dẫn chất phenothiazin.

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

LOXAPIN SUCCINAT

Biệt dược: Loxapac; Loxitane

Công thức:



ptl : 445,90

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

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

Công dụng: Bệnh tâm thần phân liệt.

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

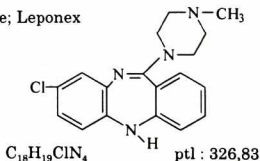
Tác dụng không mong muốn: Buồn nôn, đau đầu, sai lệch cảm giác.

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

CLOZAPIN

Biệt dược: Clopine; Leponex

Công thức:



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

Tính chất:

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

Công dụng:

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

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

Tác dụng không mong muốn:

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

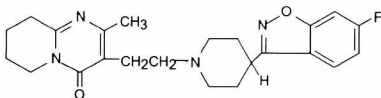
Chú ý theo dõi lượng bạch cầu trung tính khi điều trị kéo dài.

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

RISPERIDON

Biệt dược: Risperdal

Công thức:



$C_{23}H_{27}FN_4O_2$

ptl : 410,49

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

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

Tính chất:

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

Cơ chế tác dụng:

Đối kháng dopamin D_2 và serotonin ($5-HT_2$) tạo ức chế dẫn truyền thần kinh trung ương.

Công dụng: Dùng cho tâm thần hưng cảm không điển hình.

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

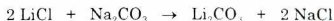
Liều dùng: Người lớn, uống 2-6 mg/24 giờ; chia 2 lần.

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

LITHI CARBONAT

Công thức: Li_2CO_3 ptt: 73,89

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



Tính chất:

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

Công dụng:

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

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

Ngộ độc:

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

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

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

Triệu chứng ngộ độc:

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

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ TÂM THẦN TRẦM CẢM

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

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

Nhóm 1: Thuốc tricyclic

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

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

Nhóm 4: Các thuốc chưa xếp loại.

2.1. Thuốc tricyclic (Bảng 3.2).

Bảng 3.2. Thuốc cấu trúc tricyclic

Cấu trúc khung	R	Tên thuốc
Dẫn chất 5H-dibenzo [b, f] azepin		
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CH}_3$ $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2-\text{CONH}_2$	Opipramol Imipramin Desipramin Trimipramin Carpipramin
Dẫn chất 5H-dibenzo [a, d] cyclohepten		
	$=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CH}_3$ $=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 	Nortriptylin Amitriptylin Noxioptylin Cyproheptadin
Dẫn chất 5H-dibenzo[a, d] heptatrien		
	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CH}_3$	Protriptylin
Dẫn chất dibenz [b, e] oxepin		
	$=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Doxepin
Dẫn chất dibenz [b, e] thiepin		
	$=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Dothiepin

Tác dụng: Chống triệu chứng lo lắng trầm cảm.

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

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

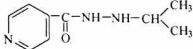
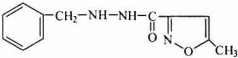
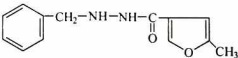
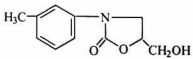
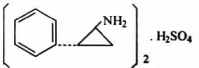
(IMAO, viết tắt từ Monoamin Oxydase Inhibitors).

Tác dụng:

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

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

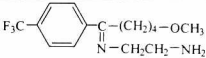
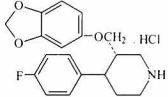
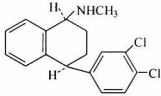
Bảng 3.3. Danh mục thuốc IMAO

Tên chất	Công thức	Liều dùng
Iproniazid		Người lớn, uống: 100-150 mg/24 giờ
Isocarboxazid		Người lớn, uống: 30-60 mg/24 giờ
Moclobemid		Người lớn, uống: 100- 400 mg/24 giờ
Phenelzin	Xem trong bài	Người lớn, uống 45 mg/24 giờ
Toloxaton		Người lớn, uống: 600 mg/24 giờ
Tranycypromin		Người lớn, uống: 10-20 mg/24 giờ

2.3. Thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin

(Viết tắt SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).

Bảng 3.4. Danh mục thuốc SSRI

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

Tác dụng:

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

Tác dụng không mong muốn:

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

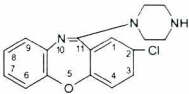
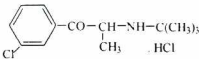
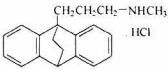
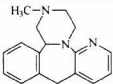
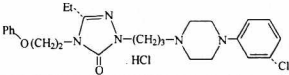
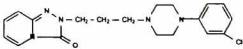
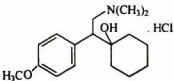
2.4. Thuốc chưa xếp loại (Heterocyclic)

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

Nhận xét chung về tác dụng:

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

Bảng 3.5. Danh mục thuốc heterocyclic

Tên chất	Công thức	Liều dùng
Amoxapin		Người lớn, uống: 100 mg/24 giờ
Bupropion hydroclorid		Người lớn, uống: 200 mg/24 giờ
Marprotilin hydroclorid		Người lớn, uống: 25-75 mg/24 giờ
Mirtazapin		Người lớn, uống: 15-45 mg/24 giờ
Nefazodon hydroclorid		Người lớn, uống: 50-100 mg/24 giờ
Trazodon hydroclorid		Người lớn, uống: 150 mg/24 giờ
Venlafaxin hydroclorid		Người lớn, uống: 100-150 mg/24 giờ

Tính chất lý-hóa chung:

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

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

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

1. Acid-base trong acid acetic khan; dung dịch chuẩn là HClO_4 0,1M; đo điện thế.

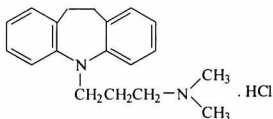
2. Acid-base trong ethanol 96%; dung dịch chuẩn NaOH 0,1M; đo điện thế (áp dụng cho dạng muối hydroclorid).

3. Quang phổ UV: Áp dụng cho các dạng bào chế.

IMIPRAMIN HYDROCLORID

Biệt dược: Melipramin; Tofranil

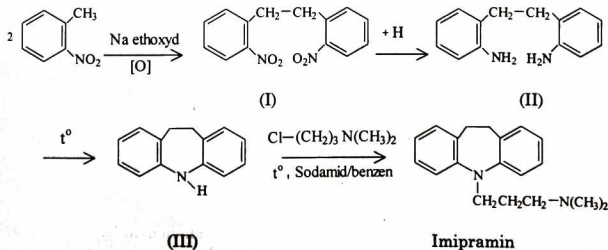
Công thức:



ptl : 316,87

Tên khoa học: 5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz [b,f] azepin hydroclorid

Điều chế:



Ngưng tụ *o*-nitrotoluen, dưới tác dụng của natri ethoxyd và một tác nhân oxy hóa, tạo ra 1,2-bis(*o*-nitrophenyl) ethan (I); khử $\cdot\text{NO}_2$ của (I) bằng H thành

hợp chất amin (II); đun nóng để đóng vòng 10,11-dihydro-5H-dibenz[b, f] azepin (III); gắn (III) với 3-cloro-N,N-dimethylpropylamin bằng đun sôi hồi lưu trong benzen, có tham gia của sodamid, thành imipramin base.

Kết tinh imipramin hydroclorid với dung dịch HCl trong ethanol.

Tính chất:

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

Hóa tính: Tính base và tính khử.

Định tính:

- Hoà tan chất thử vào HNO₃ đặc cho màu đỏ đậm.
- Dung dịch cho kết tủa với thuốc thử alcaloid và phản ứng của ion Cl⁻.
- Phổ UV: Cực đại hấp thụ ở 251 nm, E (1%, 1 cm) khoảng 260 (dung dịch 0,002% trong HCl 0,01M).

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

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

Liều dùng người lớn:

Cấp tính: Tiêm bắp 25-100 mg/24 giờ.

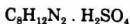
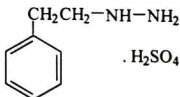
Duy trì, uống 25 mg/lần × 3 lần/24 giờ.

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

PHENELZIN SULFAT

Biệt dược: Nardil; Nardelzin

Công thức:

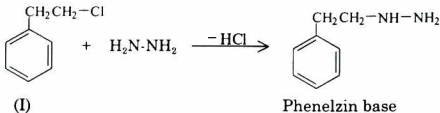


ptl : 234,27

Tên khoa học: Phenethylhydrazin hydrogen sulphat

Điều chế:

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



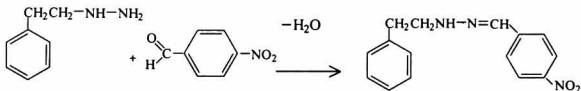
Tính chất:

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

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

Định tính:

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



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

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

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

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

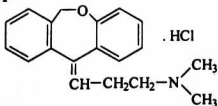
Thận trọng: Theo dõi huyết áp thường xuyên để điều chỉnh liều dùng phù hợp.

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

DOXEPIN HYDROCLORID

Biệt dược: Adapin; Sinequan

Công thức:



$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO} \cdot \text{HCl}$

ptl : 315,84

Tên khoa học: 3 - (6,11-dihydrodibenz[b, f] oxepin-11-yliden)-N,N-dimethyl-propylamin hydroclorid

Đặc điểm cấu trúc:

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

Tính chất:

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

Định tính:

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

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

Công dụng: Thuốc tricyclic, chỉ định như imipramin.

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

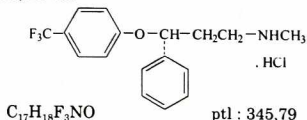
Dạng bào chế: Viên 10; 25; 50 và 100 mg.

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

FLUOXETIN HYDROCLORID

Biệt dược: Fluoxibene; Lovan

Công thức:



Tên khoa học: Methyl [3-phenyl-3-(4-trifluoromethylphenoxy) propyl] amin hydroclorid.

Tính chất:

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

Công dụng: Thuốc chống trầm cảm nhóm SSRI.

Chỉ định: Trầm cảm.

Liều dùng:

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

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

Quản lý: Theo chế độ thuốc hướng thần.

THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

MỤC TIÊU

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

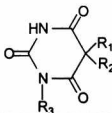
Động kinh là hiện tượng rối loạn chức năng não gây ra cơn co giật.

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

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

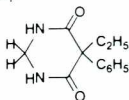
Về cấu tạo, đa số có cấu trúc ureid —CO—N—CO—NH— (vòng hay mạch thẳng) gồm các nhóm chính sau:

- Các barbiturat



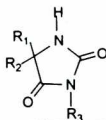
Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃
Phenobarbital	- C ₂ H ₅	- C ₆ H ₅	- H
Methylphenobarbital (Mephobarbital)	- C ₂ H ₅	- C ₆ H ₅	- CH ₃

- Dẫn chất deoxybarbiturat. Ví dụ:



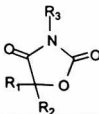
Primidon

- Dẫn chất hydantoin



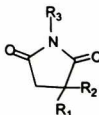
Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃
Phenytoin	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-H
Methylphenytoin (Mephenetoin)	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	-CH ₃
Ethotoin	-H	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅

- Dẫn chất oxazolidindion



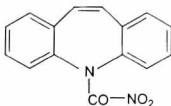
Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃
Trimethadion	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
Paramethadion	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃

- Dẫn chất succinimid



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

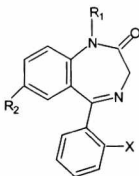
- Dẫn chất dibenzoazepin



Carbamazepin

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

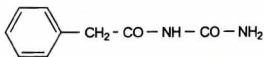
Ví dụ:



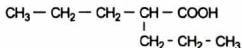
Clonazepam ($R_1=H$; $R_2=NO_2$; $X=Cl$).

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

- Các dẫn chất khác: Ví dụ như phenacemid, acid valproic, acetazolamid (xem Chương 12 - Hóa dược, tập 1), magnesi sulfat (xem Chương 1 - Hoá dược, tập 2).



Phenacemid



Acid valproic

Các mức độ động kinh và thuốc sử dụng:

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

- Động kinh toàn bộ:

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

- Động kinh cục bộ:

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

Một số nguyên tắc dùng thuốc chống động kinh:

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

PHENOBARBITAL

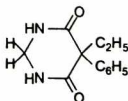
(Xem Chương 2. Thuốc an thần và gây ngủ).

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

PRIMIDON

Biệt dược: Mysoline, Primadon

Công thức:



$C_{12}H_{14}N_2O_2$

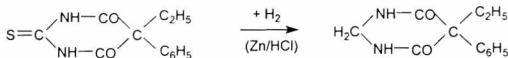
ptl: 218,25

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

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

Điều chế:

Tổng hợp từ dẫn chất thiobarbituric:



Acid-5-phenyl-5-ethyl
thiobarbituric

Primidon

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

Định tính:

- Do chế phẩm hấp thụ tốt ánh sáng tử ngoại nên có thể định tính (và định lượng) bằng cách đo phổ UV.
- Đo phổ IR, so với chất chuẩn.
- Đo phổ tử ngoại (xem phần định lượng), có cực đại ở 257 nm hoặc trùng với phổ của chất chuẩn.
- Làm phản ứng thủy phân (đun với kiềm giải phóng NH_3). Phản ứng này giống với phản ứng của các dẫn chất barbituric.

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

Công dụng:

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

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

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

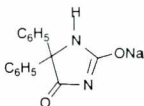
Dạng bào chế: Dịch treo 50 mg/5 ml; viên nén 50 mg, 250 mg.

PHENYTOIN (HOẶC MUỐI NATRI)

Tên khác: Phenytoin tan (dạng muối natri).

Biệt dược: Dilantin, Alepsin, Epanutin, Eptoin.

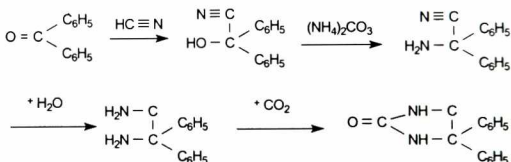
Công thức (muối natri):



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

Điều chế:

Tổng hợp hoá học theo sơ đồ sau:



Tính chất:

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

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

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

Dạng bào chế:

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

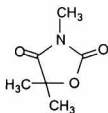
Chống chỉ định:

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

TRIMETHADION

Biệt dược: Tridione, Trimethin, Tripal.

Công thức:

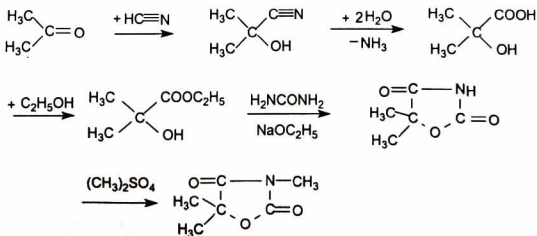


$C_6H_9O_3$

ptl: 143,14

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

Điều chế:



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

Tính chất:

Bột kết tinh không màu, tan trong nước, rất tan trong cồn và ether.

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

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

Công dụng:

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

Liều dùng:

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

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

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

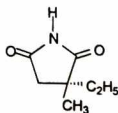
Chống chỉ định:

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

ETHOSUXIMID

Biệt dược: Emeside, Suxinutin, Zarontin.

Công thức:



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

ptl: 141,2

Tên khoa học: 3-methyl-3-ethylsuccinimid hoặc 3-methyl-3-ethylpyrolidin-2.5-dion.

Tính chất:

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

Nhiệt độ nóng chảy: 45°C - 50°C.

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

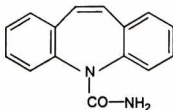
Ethosuximid là một thuốc chống động kinh, dùng điều trị các thể động kinh không lên cơn. Ngoài ra cũng có thể dùng phối hợp với các thuốc chống động kinh khác như phenobarbital, phenytoin, primidon hoặc natri valproat... khi cần thiết.

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

CARBAMAZEPIN

Biệt dược: Tegretol, Carbazidem; Servimazepine; Trileptal; Trimonil.

Công thức:



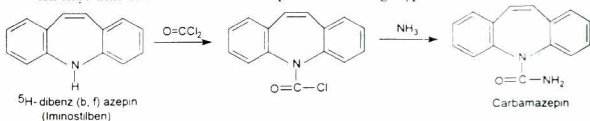
$C_{15}H_{12}N_2O$

ptl: 236,3

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

Điều chế:

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



Tính chất:

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

Định tính:

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

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

Công dụng:

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

Liều dùng:

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

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

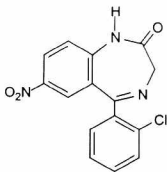
DIAZEPAM

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

CLONAZEPAM

Biệt dược: Anteplepsin; Clonex; Klonopin.

Công thức:



$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$

ptl: 315,7

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

Tính chất:

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

Công dụng:

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

Liều dùng:

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

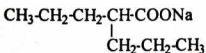
Dạng bào chế: Viên nén 0,5 mg; 1 mg; 2 mg; thuốc nước để uống 0,25%.

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

NATRI VALPROAT

Biệt dược: Depaken, Depakin.

Công thức:



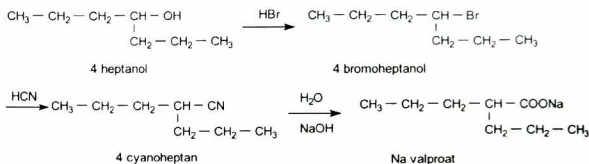
$C_8H_{15}NaO_2$

ptl: 166,2

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

Điều chế:

Có thể tổng hợp theo sơ đồ sau:



Tính chất:

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

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

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

Chống chỉ định:

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

0,64 H₈O

THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH PARKINSON

MỤC TIÊU

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

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

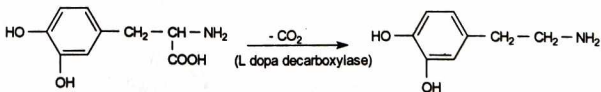
Nguyên nhân bệnh còn chưa được giải thích rõ ràng. Bệnh có thể do di chứng viêm não, do dùng thuốc hoặc do nguyên nhân khác.

Các triệu chứng chính của bệnh là:

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

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

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



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

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

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

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

Các thuốc cường hệ dopaminergic gồm:

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

Thuốc kháng cholin gồm:

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

Thuốc khác:

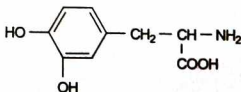
Amantadin (xem Chương 8, sách Hóa dược, tập 2), diethazin (dẫn chất của phenothiazin).

LEVODOPA

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

Biệt dược: Bendopa; Dopar; Larodopa; Levopa.

Công thức:



$C_9H_{11}NO_4$

ptl: 179,2

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

Tính chất:

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

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

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

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

Công dụng:

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

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

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

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

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

Viên nang 100 mg, 250 mg, 500 mg.

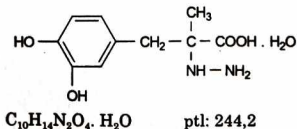
Chú ý:

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

CARBIDOPA

Biệt dược: Lodosyn; Sinemet.

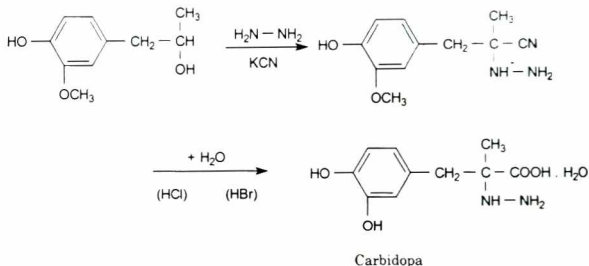
Công thức:



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

Điều chế:

Tổng hợp theo sơ đồ sau:



Tính chất:

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

- Với thuốc thử FeCl_3 cho màu xanh chuyển nhanh sang màu đỏ nâu.
- Với dung dịch đồng nitrat và đun nóng sẽ có màu nâu và tủa đỏ tạo thành.
- Hấp thụ tử ngoại: Trong môi trường HCl /methanol có cực đại hấp thụ ở 283 nm.

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

Công dụng:

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

Dạng bào chế:

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

Levodopa 100 mg.

Levodopa 250 mg.

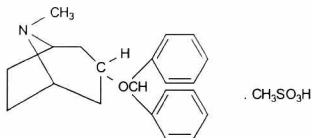
Carbidopa 10 mg.

Carbidopa 25 mg.

BENZTROPIN MESYLAT

Biệt dược: Cogentin; Acatin; Cogentinol.

Công thức:

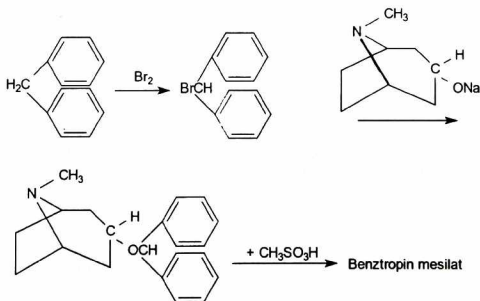


$C_{21}H_{25}NO \cdot CH_4O_3S$ ptl: 403,5.

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

Điều chế:

Tổng hợp theo sơ đồ sau:



Tính chất:

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

Công dụng:

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

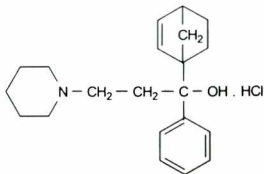
Chống chỉ định: Trẻ dưới 5 tuổi, phụ nữ có thai, bệnh glacom, dễ ứ nước tiểu.

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

BIPERIDEN HYDROCLORID

Biệt dược: Akineton, Ipsatol.

Công thức:



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

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

Tính chất:

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

Chỉ định: Trong bệnh Parkinson hoặc triệu chứng Parkinson.

Liều dùng:

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

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

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

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

MỤC TIÊU

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

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

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

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

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

1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

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

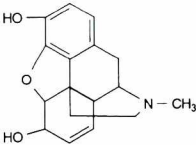
Thuốc giảm đau loại này được dùng lâu đời nhất là thuốc phiện (opi). Do đó chúng được gọi là các chất opioid.

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

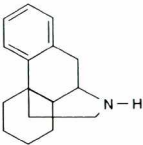
1.1. Phân loại

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

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



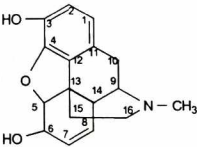
Morphin



Khung morphinan

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

Bảng 6.1. Morphin và các dẫn chất



Morphin

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

Levallorphan	-OH	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	(1), (3)
Codein	$-\text{OCH}_3$	-OH	$-\text{CH}_3$	
Hydrocodon	$-\text{OCH}_3$	=O	$-\text{CH}_3$	(1)
Oxycodon	$-\text{OCH}_3$	=O	$-\text{CH}_3$	(1), (2)
Nalmefen	-OH	$=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2$ 	(1), (2)
Nalorphin	-OH	-OH	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	
Naloxon	-OH	=O	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	(1), (2)
Naltrexon	-OH	=O	$-\text{CH}_2$ 	(1), (2)
Buprenorphin	-OH	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2$ 	(1), (4)
Butorphanol	-OH	-H	$-\text{CH}_2$ 	(2), (3)
Nalbuphin	-OH	-OH	$-\text{CH}_2$ 	(1), (2)

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

(1) Không có dây nối đôi giữa C_7 và C_8

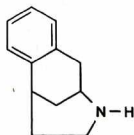
(2) Thêm nhóm $-\text{OH}$ vào C_{14}

(3) Không có oxy giữa C_4 và C_5

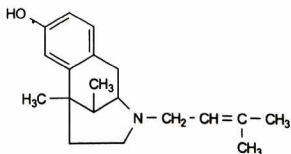
(4) Thêm cầu etheno nội giữa C_6 và C_{14} và nhóm 1-hydroxy-1,2,2 trimethyl propyl ở C_7 .

1.1.2. Các opioid tổng hợp khác

• Dẫn chất của benzomorphan (ví dụ pentazocin):



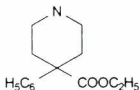
Khung benzomorphan



Pentazocin

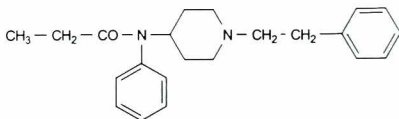
- Dẫn chất của piperidin (pethidin và các chất liên quan):

Ví dụ: Pethidin (meperidin):



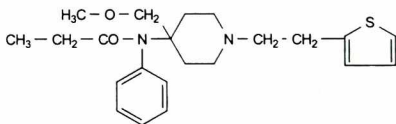
1-methyl-4-phenyl-4-carbethoxy piperidin.

Fentanyl:



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

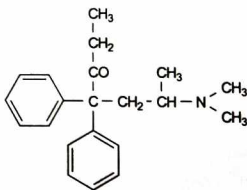
Sufentanil:



Propanamid-N [4(methoxymethyl) 1 (2-thyenyl) ethyl]4-piperidinyl N-phenyl

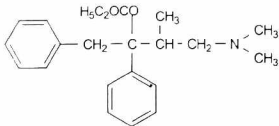
1.1.3. Methadon và các chất liên quan

Methadon:



6-dimethylamino-4,4-diphenylheptanon 3.

Propoxyphen:



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

1.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

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

Receptor của opioid:

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

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

Opioid nội sinh:

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

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

1.3. Tác dụng của opioid

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

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

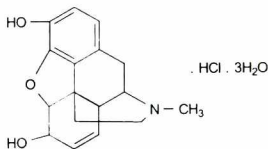
1.4. Chất đối kháng với opioid

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

MORPHIN HYDROCLORID

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

Công thức:



$C_{17}H_{19}O_3N \cdot HCl \cdot 3H_2O$ ptl: 375,8

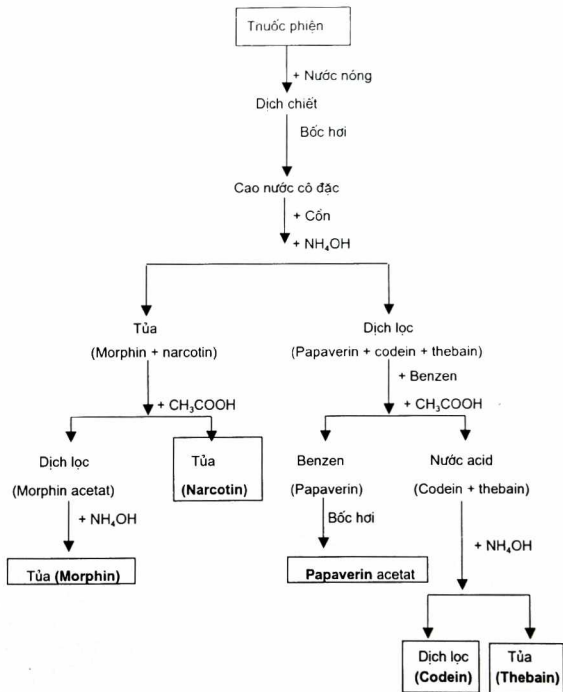
Tên khoa học: 3,6-dihydroxy-4,5-epoxy-7,8-dihydro-17-methylmorphinan hydroclorid.

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

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

Điều chế:

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



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

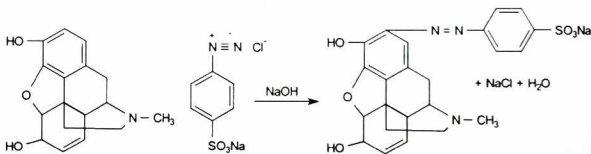
Tính chất:

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

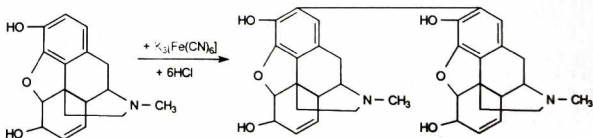
Năng suất quay cực từ -110° đến -115° (dung dịch 0,5 g trong 25 ml nước).

Hoá tính và phản ứng định tính:

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



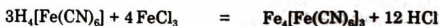
- Morphin dễ bị oxy hoá. Trong môi trường acid, dưới tác dụng của kalifericyanid thì nó sẽ tạo thành dehydromorphin (còn gọi là oxydimorphin) và acid ferocyanic. Nếu cho thêm dung dịch sắt III clorid thì sẽ có màu xanh lam phổ của ferocyanid ferric (codein không cho phản ứng này).



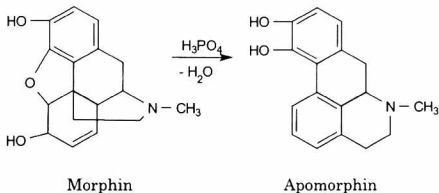
Dehydromorphin



Acid ferocyanic



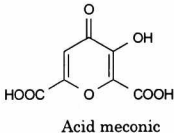
- Morphin có thể giải phóng được iod từ kali iodat.
- Đặc biệt khi đun nóng morphin với acid vô cơ như acid hydrocloric, acid phosphoric đặc rồi sau đó cho thêm acid nitric đặc thì sẽ có màu đỏ máu. Đó là do khi đun với acid vô cơ thì morphin mất nước tạo thành apomorphin, chất này rất dễ bị oxy hoá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



- Chế phẩm cho phản ứng của ion clorid.

Các tạp chất chính:

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



Định lương:

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

Công dụng:

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

Chỉ định:

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

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

Liều thường dùng: 5 - 20 mg/4 giờ.

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

Chống chỉ định:

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

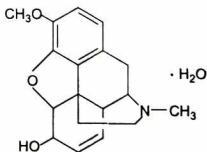
Bảo quản:

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

CODEIN

Biệt dược: Codiccept; Rami, Pentuss.

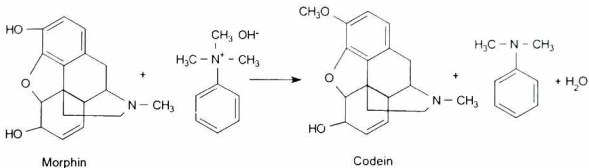
Công thức:



Tên khoa học: 3-methoxy-4,5-epoxy-7,8-didehydro-17-methyl morphinan-6-ol monohydrat.

Điều chế:

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



Tính chất:

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

Codein không có nhóm $-OH$ phenol nên bền vững hơn morphin, không tan trong kiềm mạnh, không cho màu với thuốc thử sắt III clorid, nhưng khi loại nhóm $-CH_3$ để giải phóng nhóm $-OH$ tự do (ví dụ đun với acid sulfuric) thì sẽ cho màu với thuốc thử này.

Định tính: Đo độ chảy (xem phần tính chất).

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

Tạp chất chính:

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

Định lượng:

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

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

Công dụng:

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

Chỉ định:

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

Liều tối đa:

Uống: 0,05 g/lần; 0,20 g/24 giờ.

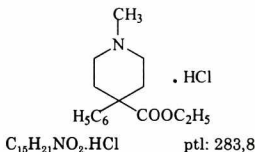
Tiêm: 0,03 - 0,08 g trong 24 giờ.

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

PETHIDIN HYDROCLORID

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

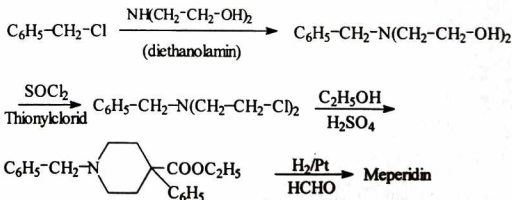
Công thức:



Tên khoa học: N-methyl-4-phenyl-4-carbethoxypiperidin hydroclorid.

Điều chế:

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



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

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi, dễ tan trong nước, trong ethol, ít tan trong ether và benzen, vững bền trong không khí. Nhiệt độ nóng chảy là 185°C - 188°C.

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

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

Công dụng:

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

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

Dạng dùng, cách dùng và liều:

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

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

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

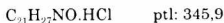
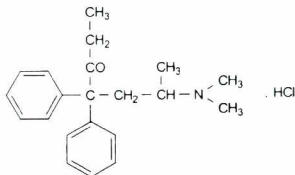
Trường hợp đau cấp có thể tiêm tĩnh mạch chậm 1 ống 2 ml pha vào 20 ml dung dịch NaCl 0,9%.

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

METHADON HYDROCLORID

Biệt dược: Dolophine, Adanon, Physeptone.

Công thức:



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

Tính chất:

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

Định tính:

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

Định lượng: Bằng acid percloric trong môi trường khan.

Công dụng:

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

Chỉ định:

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

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

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

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

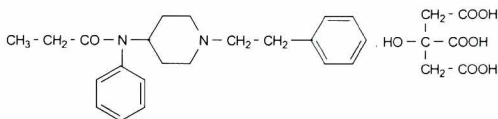
Chống chỉ định: Không dùng cho người suy hô hấp, trẻ em dưới 7 tuổi.

Bảo quản: Thuốc gây nghiện.

FENTANYL CITRAT

Biệt dược: Sublimaze, Fetanest, Leptanal.

Công thức:

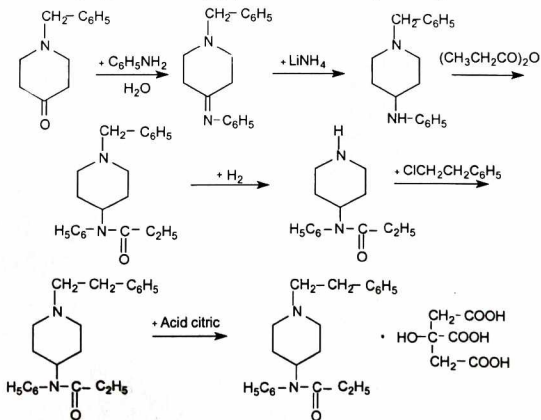


$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ p.tl: 528,6

Tên khoa học: N-(1-phenetyl-4-piperidyl) propionanilid citrat (1:1).

Điều chế:

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



Fentanyl citrat

Tính chất:

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

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

Định lượng: Bằng acid percloric trong môi trường khan.

Công dụng:

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

Chống chỉ định: Như morphin.

Dạng dùng, liều dùng và cách dùng:

Ống tiêm 0,05 mg/ml; 2 và 10 ml.

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

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

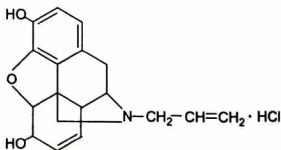
Bổ trợ cho các thuốc mê và thuốc tê từng vùng: tiêm tĩnh mạch 0,25 - 0,5 mg, sau 1 - 2 giờ có thể tiêm nhắc lại.

NALORPHIN HYDROCLORID

Tên khác: N - allylnormorphin.

Biệt dược: Lethidrone, Norfin.

Công thức:



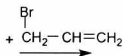
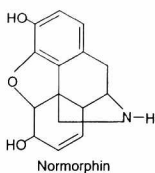
$C_{19}H_{21}O_3N \cdot HCl$

ptl: 347,9

Tên khoa học: 2,6-dihydroxy-4,5-epoxy-7,8-didehydro-17-allyl morphinan hydroclorid.

Điều chế:

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



Tính chất:

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

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

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

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

Công dụng:

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

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

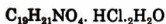
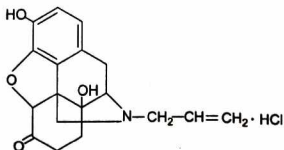
Liều chữa ngộ độc: Người lớn tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg (ống tiêm 10 mg/1 ml).

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

NALOXON HYDROCLORID

Biệt dược: Nalonee, Narcanti.

Công thức:



ptl: 399,9

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

Tính chất:

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

METHYL SALICYLAT

Biệt dược: Ben-Gay...

Công thức:



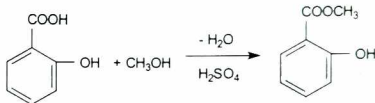
$C_8H_8O_3$

ptl: 152,1

Tên khoa học: Methyl-2-hydroxybenzoat.

Điều chế:

Tổng hợp bằng cách ester hoá acid salicylic với methanol.



Tính chất:

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

Chú ý:

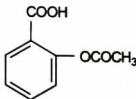
Thuốc chỉ được dùng ngoài dưới dạng kem hoặc gel bôi 2,5%. Chế phẩm còn có nhiều trong các thuốc xoa bóp và cao dán làm giảm đau.

ACID ACETYLSALICYLIC

Tên khác: Aspirin.

Biệt dược: Apirin pH8; Acetyl-SAL...

Công thức:

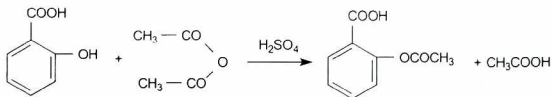


$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ ptl: 180,2

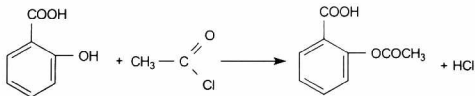
Tên khoa học: Acid -2-acethoxy benzoic.

Điều chế:

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



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



Tính chất:

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

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

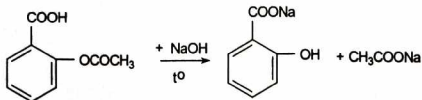
Dung dịch trong nước làm đỏ giấy quì xanh và không cho màu với thuốc thử sắt III clorid vì không còn nhóm -OH phenolic tự do.

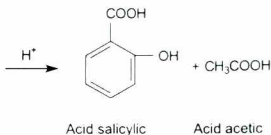
Định tính:

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

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

Phần dịch lọc đem trung tính hoá bằng CaCO_3 (lọc nếu cần) sau đó thêm thuốc thử sắt III clorid thì sẽ có màu hồng của $\text{Fe}(\text{CH}_3\text{COO})_3$.





Thử tinh khiết :

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

Chỉ định:

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

Dạng dùng:

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

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

Thuốc phải uống vào lúc no.

Tác dụng phụ:

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

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

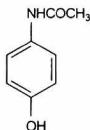
Bảo quản: Trong lọ nút kín, tránh ẩm, để chỗ mát, tránh ánh sáng.

PARACETAMOL

Tên khác: Acetaminophen.

Biệt được: Panadol; Pradon; Efferalgan, Pandol...

Công thức:

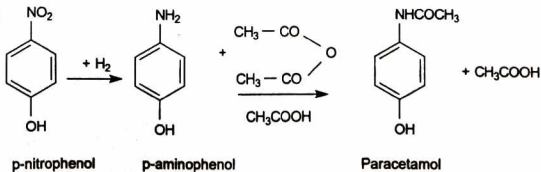


$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ ptl: 151,2.

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

Điều chế:

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



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

Tính chất:

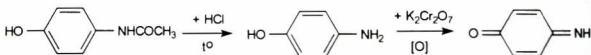
Lý tính:

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

Hoá tính:

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

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



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

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

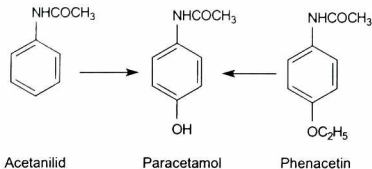
Định lượng:

- Phương pháp đo nitơ: Vô cơ hoá, giải phóng nitơ dưới dạng NH_3 , cho chất này tác dụng với H_2SO_4 0,1N dư và định lượng acid dư bằng NaOH 0,1N.
- Thủy phân bằng acid rồi định lượng p-aminophenol bằng phép đo nitrit hoặc định bằng ceri IV.
- Bằng đo phổ tử ngoại trong môi trường methanol hoặc môi trường kiềm.

Công dụng:

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

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



Chỉ định:

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

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

Dạng bào chế:

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

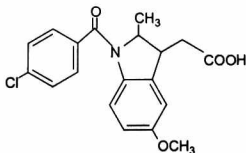
Chú ý:

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

INDOMETHACIN

Biệt dược: Indocin; Indocid; Dolcidium; Metacen.

Công thức:



$C_{19}H_{16}ClNO_4$

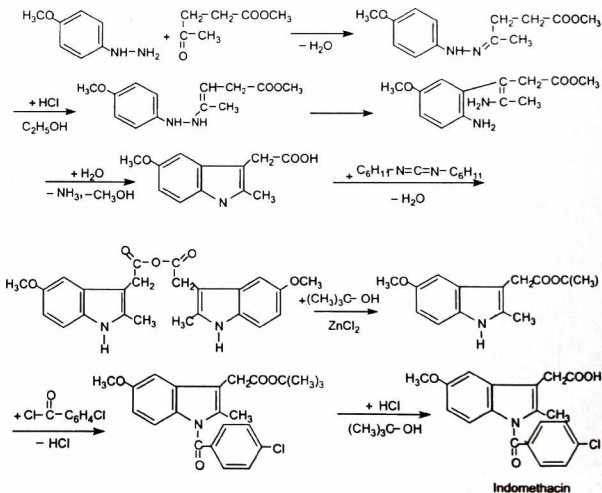
ptl: 357,8

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

Điều chế:

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

Phản ứng xảy ra theo sơ đồ sau:



Tính chất:

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

Độ chảy khoảng 158°C - 162°C .

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

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

Liều uống:

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

Tác dụng phụ:

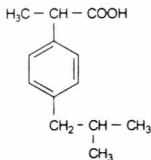
Có thể gây chóng mặt, nhức đầu, viêm loét dạ dày, tá tràng... Do có độc tính cao nên chỉ dùng khi không đáp ứng với các thuốc khác.

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

IBUPROFEN

Biệt dược: Mofen; Femafen; Ibulgan.

Công thức:



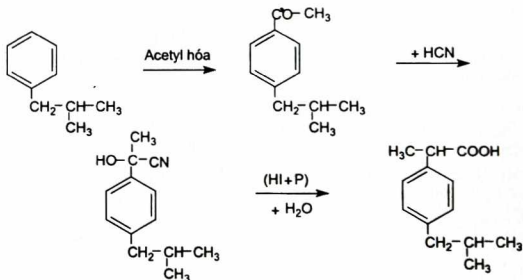
$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$

ptl:206,3

Tên khoa học: Acid-2-(4-isobutylphenyl) propionic.

Điều chế:

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



Tính chất:

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

Độ chảy từ 75°C đến 78°C .

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

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

Liều uống:

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

Tác dụng phụ:

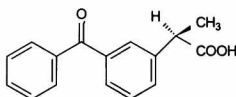
Buồn nôn, chóng mặt, nhức đầu, dị ứng, rối loạn về máu.

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

KETOPROFEN

Biệt dược: Profenid; Reumoquin; Rofenid.

Công thức:



$C_{16}H_{14}O_3$

ptl: 254,3

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

Tính chất:

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

Liều dùng:

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

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

Dạng dùng:

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

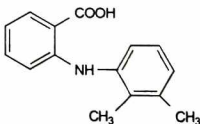
Chống chỉ định:

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

ACID MEFENAMIC

Biệt dược: Lysalgo, Mefacap, Mefacid.

Công thức:



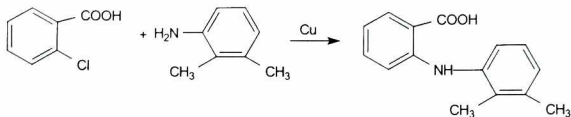
$C_{15}H_{15}NO_2$

ptl: 241,3

Tên khoa học: Acid N-(2,3-xylyl) anthranilic hay acid 2-[(2,3-dimethylphenyl) amino] benzoic.

Điều chế:

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



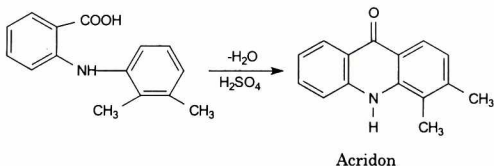
Tính chất:

Chất kết tinh trắng, không tan trong nước, tan trong các dung môi hữu cơ và các dung dịch kiềm (tạo muối với kim loại kiềm dễ tan).

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

Định tính:

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



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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

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

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

Liều dùng:

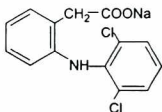
Người lớn, ngày 2-3 lần mỗi lần 250-500 mg uống sau bữa ăn. Tối đa 1,5g/24 giờ, không dùng quá 7 ngày liên.

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

DICLOFENAC NATRI

Biệt dược: Voltaren, Difenac, Volfenac

Công thức:



$C_{14}H_{10}Cl_2NaO_2$

ptl: 318,1

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

Tính chất:

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

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

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

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

Liều dùng:

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

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

Trẻ em chỉ dùng dạng uống.

Dạng dùng:

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

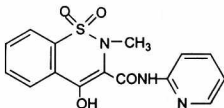
Chống chỉ định:

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

PIROXICAM

Biệt dược: Felden; Jenoxicam; Pirocam

Công thức:



$C_{15}H_{13}N_3O_4S$

ptl: 331,4

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

Tính chất:

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

Nhiệt độ nóng chảy ở khoảng 200°C.

Do có nhân pyridin nên piroxicam mang tính base (có thể định lượng bằng acid perchloric trong môi trường khan).

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

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

Thuốc sử dụng trong các trường hợp:

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

Liều dùng:

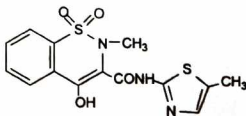
Người lớn uống 10-30 mg trong 1 ngày, 1 lần vào bữa ăn (không quá liều tối đa 40 mg/ngày); hoặc nạp thuốc đạn 1 viên vào buổi tối trước khi đi ngủ.

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

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

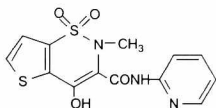
Ngoài piroxicam còn dùng các chất tương tự là meloxicam và tenoxicam.

Meloxicam: 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl 1,3-thiazol-2 yl) 2H-1,2-benzo-thiazin-3-carboxamid -1,1-dioxid.



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

Tenoxicam: 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-1H-thienol [2,3-e] 1,2-thiazin 3-carboxamid-1,1-dioxid

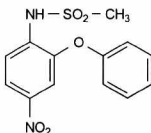


Tác dụng chống viêm tương tự piroxicam. Dùng điều trị viêm thấp khớp mạn, viêm khớp dạng thấp, viêm cứng khớp dạng thấp. Liều: 10-20 mg/ngày.

NIMESULID

Biệt dược: Novolid, Mesulid

Công thức:



$C_{13}H_{12}N_2O_5S$

ptl: 308,3

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

Tính chất:

Bột kết tinh màu hơi vàng, tan trong chloroform, hơi tan trong dung dịch NaOH 0,1N và methanol; nóng chảy ở 148⁰-151⁰C.

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

Nimesulid có tính acid yếu. Chế phẩm có thể hoà tan trong các dung dịch kiềm. Khi đun nóng với các dung dịch kiềm sẽ giải phóng nhóm amin thơm. Chế phẩm cũng dễ tham gia phản ứng khử hoá nhóm nitro thơm thành nhóm amin

thơm (cho phản ứng diazo hoá). Chế phẩm hấp thụ mạnh bức xạ vùng tử ngoại. Có thể ứng dụng các tính chất trên để định tính và định lượng nimesulid. Còn định tính bằng phổ hồng ngoại.

Định lượng:

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

Công dụng:

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

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

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

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

Chống chỉ định:

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

THUỐC GÂY NÔN VÀ CHỐNG NÔN

MỤC TIÊU

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

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

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

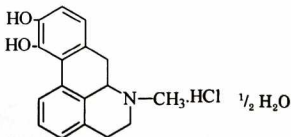
Các thuốc có tác dụng chống nôn như metoclopramid, thiethylperazin, atropin, dimenhydrinat, scopolamin... được dùng trong các trường hợp nôn do tăng nhu động ruột, do rối loạn thần kinh trung ương (ví dụ khi say tàu, xe) hoặc do phản xạ.

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

1. THUỐC GÂY NÔN

APOMORPHIN HYDROCLORID

Công thức:

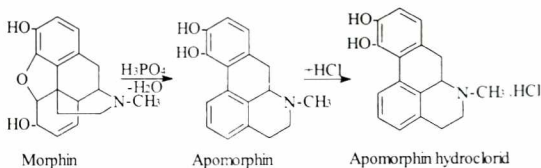


$C_{17}H_{18}ClNO_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ ptt: 312,8

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

Điều chế:

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



Tính chất:

Lý tính:

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

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

Nhiệt độ nóng chảy ở khoảng 195°C.

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

Hóa tính:

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

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

Định lượng:

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

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

Công dụng:

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

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

Dạng dùng: Thuốc uống hay thuốc tiêm.

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

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

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

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

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

EMETIN HYDROCLORID

(Xem Chương 7-Hóa dược 2)

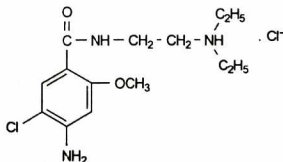
Trước đây dùng emetin (có trong dược liệu Ipeca) để gây nôn (theo đường uống), nay chất này chủ yếu dùng dạng thuốc tiêm để trị lỵ amip.

2. THUỐC CHỐNG NÔN

METOCLOPRAMID

Biệt dược: Ananda; Clopra; Gastronerton.

Công thức:

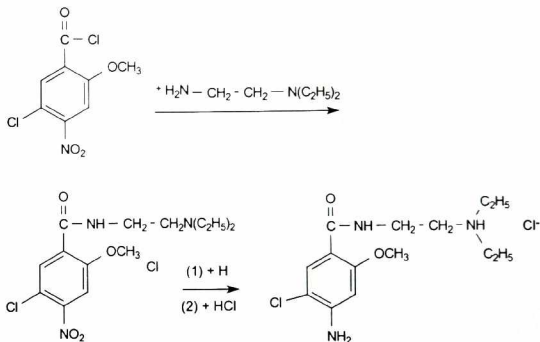


$C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ ptl: 354,3

Tên khoa học: 2-methoxy-5-cloro-4-amino-N-[2-(diethylamino) ethyl]
benzamid hydroclorid

Điều chế:

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



Tính chất:

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

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

Định tính:

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

Định lượng:

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

Công dụng:

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

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

Liều dùng:

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

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

Dạng dùng:

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

Chống chỉ định:

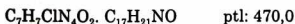
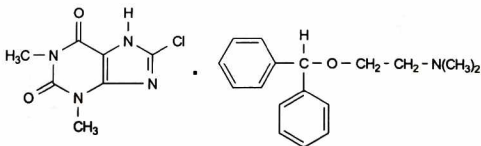
Bệnh ở đường tiêu hoá (có biểu hiện xuất huyết, tắc, thủng...), rối loạn vận động muện do thuốc, u tủy thượng thận, người động kinh.

DIMENHYDRINAT

Tên khác: Diphenhydramine theoclat,

Biệt dược: Dramamine; Agolene; Dimenate; Xamamina.

Công thức:



Là muối diphenhydramin của 8-chlorotheophylinat.

Tên khoa học: 8-chloro-3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1H-purin-2,6-dion kết hợp với 2-(diphenylmethoxy)-N,N dimethylethylamin (tỷ lệ 1:1).

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi, ít tan trong nước, dễ tan trong ethanol hoặc cloroform, hơi tan trong ether. Nhiệt độ nóng chảy khoảng 102° C-106° C.

Hoá tính của chế phẩm là hoá tính của hai thành phần trong công thức trên.

Định tính:

- Đo nhiệt độ nóng chảy.
- Đo phổ hồng ngoại, so với chuẩn dimenhydrinat.
- Làm phản ứng kết tủa với acid picric (môi trường cồn) rồi đo độ chảy của tủa (130 đến 134°C).

Định lượng:

- Diphenylhydramin: Định lượng bằng acid perchloric trong môi trường khan (acid acetic khan). Xác định điểm kết thúc bằng đo thế.
- 8-clorotheophylin: Dùng dung dịch AgNO_3 để kết tủa (môi trường có amoniac và amoni nitrat). Lọc bỏ tủa và định lượng bạc dư bằng dung dịch amoni thiocyanat chuẩn với chỉ thị phen sắt amoni đến khi xuất hiện màu vàng nâu.

Công dụng:

Có tác dụng kháng histamin, chống nôn và chống mất.

Được dùng trong trường hợp say tàu, xe.

Liều dùng:

- Say tàu xe: Người lớn uống 1-2 viên trước lúc lên tàu (xe) nửa giờ và sau đó nếu cần cứ 4 giờ uống 1 viên. Trẻ em từ 8 đến 15 tuổi uống từ $\frac{1}{2}$ đến 1 viên (hoặc nạp một viên thuốc đạn).
- Buồn nôn: Người lớn uống 1-2 viên hoặc nạp một viên thuốc đạn 100 mg.
- Chống mất, quay cuồng do rối loạn tiền đình: Uống 1-2 viên/lần hoặc nạp 1 viên thuốc đạn/lần, ngày 2 lần, kết hợp với cinarizin.

Dạng thuốc: Viên nén 50 mg; thuốc đạn 25 mg và 100 mg.

Chống chỉ định: Glacom góc đóng, bí đái do rối loạn niệu đạo-tuyến tiền liệt.

THUỐC ĐIỀU TRỊ HO VÀ THUỐC LONG ĐỜM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đặc điểm tác dụng của các thuốc điều trị ho và thuốc long đờm.
2. Trình bày được phương pháp điều chế codein, clofedanol, N-acetylcystein.
3. Trình bày được công thức, tên khoa học, tính chất lý hoá và công dụng chính của codein, dextromethophan hydrobromid, clofedanol hydroclorid, bromhexin hydroclorid, N-acetylcystein

Ho là một phản xạ bảo vệ của cơ thể cho phép đẩy ra ngoài những chất tiết của phế quản khi hệ thống tiêu mao làm sạch chất nhầy bị biến đổi hay quá tải.

Ho còn là một trong những triệu chứng của một số bệnh viêm nhiễm đường hô hấp như nhiễm lạnh, viêm họng, viêm phế quản, viêm phổi.

Thường thì không nhất thiết phải điều trị triệu chứng ho. Tuy nhiên nếu để ho nhiều sẽ gây tổn thương các mao quản, mệt mỏi và có thể làm khó thở. Do đó, trong trường hợp cần thiết thì phải làm dịu bằng các thuốc giảm ho nhưng phải chăm sóc mũi họng, phải điều trị bằng kháng sinh nếu có bệnh nhiễm trùng hoặc điều trị các nguyên nhân khác.

Không nên dùng thuốc ho quá lâu (thường chỉ dùng trong vài ngày) vì thuốc ho chỉ là một thuốc chữa triệu chứng.

Thuốc ho thường dùng bao gồm các chế phẩm của thuốc phiện, codein, codethilin, narcotin và một số chất tổng hợp khác.

Cơ chế tác dụng của các thuốc chống ho là ức chế trung tâm ho ở hành tuỷ, giảm kích thích dây thần kinh và các vùng có liên quan.

Trong điều trị ho, thường kết hợp với các thuốc long đờm như: Natri benzoat, terpin, bromhexin, ambroxol, N-acetylcystein...

Thuốc chống hen có tác dụng có tác dụng làm giãn cơ trơn phế quản, mở rộng đường dẫn khí để dễ thở.

Thuốc điều trị hen gồm một số loại như: Thuốc cường giao cảm như adrenalin, ephedrin, salbutamol, terbutalin, isoprenalin, thuốc nhóm corticoid như prednisolon, belomethason (xem Chương 2 - Hóa dược 2), một số thuốc khác như phenylpropanolamin, alimemazin, theophylin hay aminophylin.

CODEIN

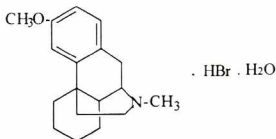
(Xem Chương 6, phần thuốc giảm đau loại opioid).

DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMID

Biệt dược: Agrippol; Ati-Cough; Atuxane; Methorphan; Tussils; Tuxium.

Dextromethorphan là một thuốc được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hoá học, thường được dùng dưới dạng muối hydrobromid.

Công thức:



$C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$ ptl: 370,3

Tên khoa học: (+) N-methyl-3-methoxy morphinan hydrobromid.

Tính chất:

Dextromethorphan hydrobromid ở dưới dạng tinh thể trắng, nóng chảy ở khoảng 125°C kèm theo sự phân huỷ. Năng suất quay cực từ +28 đến +30°, tính theo chế phẩm khan (xác định trên dung dịch chế phẩm 2% trong dung dịch acid hydrocloric 0,1N).

Chế phẩm hơi tan trong nước, dễ tan trong ethanol và thực tế không tan trong ether.

Định tính:

- Xác định bằng phổ hồng ngoại (phải phù hợp với phổ của dextromethorphan hydrobromid chuẩn).
- Bằng sắc ký lớp mỏng với bản mỏng silicagel G, dung môi triển khai là hỗn hợp: ammoniac đậm đặc - methylen clorid - methanol - ethyl acetat - toluen (2:10:13:20:55), các dung dịch thử và chuẩn pha trong methanol.
- Đo góc quay cực riêng.
- Làm phản ứng của ion bromid.

Định lượng:

Bằng phương pháp trung hoà, tiến hành như sau: Hoà chế phẩm vào hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01N và 20 ml ethanol 96%. Chuẩn độ

bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1N. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế, đọc thể tích thêm vào giữa hai điểm uốn.

Công dụng:

Dextromethorphan hydrobromid có tác dụng ức chế trung khu ho. Nghiên cứu về liên quan giữa cấu tạo và tác dụng cho thấy cả đồng phân (+) và (-) đều gắn được vào receptor có tác dụng làm giảm phản xạ ho. Tuy nhiên dạng (+) khác dạng (-) ở chỗ khó gắn hơn vào receptor gây tác dụng giảm đau, làm táo bón, gây nghiện, do đó được dùng để điều trị ho tốt hơn. Dextromethorphan không gây ngủ, không ảnh hưởng tới nhu động ruột và tiết dịch đường hô hấp.

Chế phẩm có tác dụng giảm ho mạnh hơn codein.

Chỉ định:

Ho do nhiều nguyên nhân như ho do kích ứng, viêm nhiễm đường hô hấp, do phản xạ, sau phẫu thuật, còn dùng để chuẩn bị cho việc soi phế quản.

Liều dùng: Người lớn uống 10 - 20 mg/lần x 2 - 4 lần/ngày.

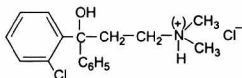
Chống chỉ định: Trẻ em dưới 24 tháng, phụ nữ có thai hoặc đang nuôi con bú.

Bảo quản: Thuốc độc bảng B, tránh ánh sáng.

CLOFEDANOL HYDROCLORID

Biệt dược: Calmotusin, Detigon.

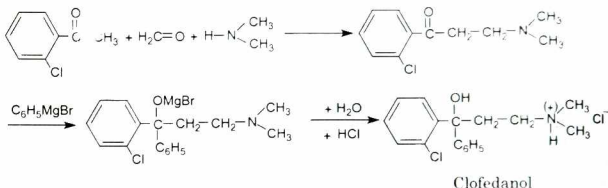
Công thức:



Tên khoa học: 1-phenyl-1-(o-clorphenyl)-3-dimethylamino propanol hydroclorid.

Điều chế:

Tổng hợp hoá học, ví dụ bằng ngưng tụ o-cloracetophenon với formaldehyd và dimethylamin (phản ứng Mannich) tạo dẫn chất ceton trung gian rồi cho phản ứng tiếp với phenyl magnesi bromid trong ether khan (phản ứng Grignard). Thuỷ phân hợp chất magnesi hữu cơ tạo thành sẽ được clofedanol.



Tính chất:

Bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy: $190^{\circ}\text{--}191^{\circ}\text{C}$.

Hoá tính chủ yếu là của nhân thơm, chức amin ở mạch thẳng và của HCl.

Công dụng:

Thuốc có tác dụng ức chế trung khu gây ho.

Được dùng để điều trị các chứng ho do những nguyên nhân khác nhau (do kích ứng, bệnh lao, do viêm phế quản...).

Liều dùng: Người lớn uống 15-30 mg/lần, 3-4 lần/ngày.

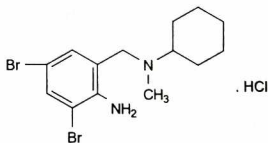
Dạng dùng: Thuốc uống giọt 50 mg/ml tương ứng với 40 giọt; viên nén 20 mg.

Chống chỉ định: Không dùng cho người suy hô hấp.

BROMHEXIN HYDROCLORID

Biệt dược: Aparsonin; Bromxine; Brotussol.

Công thức:



$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{ClN}_2$ ptl: 412,6

Tên khoa học: N (2-amino-3,5-dibromophenyl methyl) N-methyl cyclohexyl amin hydroclorid.

Tính chất:

- Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, rất ít tan trong nước, ít tan trong ethanol và methylen clorid.
- Có tính khử, dễ bị oxy hoá cho sản phẩm có màu.

- Cho phản ứng của amin thơm bậc nhất: Phản ứng diazo hoá.
- Cho phản ứng của ion clorid.
- Còn có thể định tính bằng đo phổ hồng ngoại và làm sắc ký lớp mỏng.

Định lượng:

Hoà chế phẩm vào ethanol, thêm acid hydrocloric; chuẩn độ bằng dung dịch NaOH 0,1M, xác định điểm kết thúc bằng đo thế, đọc thể tích dung dịch chuẩn giữa 2 điểm uốn (2 bước nhảy).

Công dụng:

Thuốc làm lỏng dịch tiết phế quản, khí quản, làm dễ khạc đờm, dịu ho.

Chỉ định:

Viêm cấp và mạn tính ở thanh quản, khí quản, phế quản, phổi, giãn phế quản, bụi phổi, chuẩn bị trước và sau phẫu thuật ở phổi, phế quản và khí quản cũng như trước khi chụp X quang phế quản. Kết hợp với thuốc thuốc giảm đau.

Liều dùng:

Người lớn ngày uống 2-3 lần, mỗi lần 4 mg. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm 8 đến 24 mg chia làm 4 lần (hoà với dung dịch glucose).

Chú ý: Không trộn thuốc với chất kiềm vì sẽ gây tủa (dạng base).

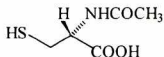
Không dùng với thuốc làm k eo đờm (như atropin).

Tránh dùng cho người mang thai và nuôi con bú.

N-ACETYLCYSTEIN

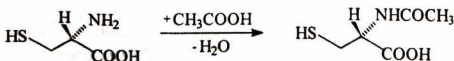
Biệt dược: Acemuc; Mucomyst, Fluimucil

Công thức:



Tên khoa học: Acid (R)-2-acetamido-3-mercaptopropanoic.

Điều chế: Acetyl hoá trực tiếp L-cystein:



Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, dễ tan trong nước và trong ethanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

Định tính:

- Đo năng suất quay cực: Độ quay cực riêng từ $+21,0^{\circ}$ đến $+27,0^{\circ}$ (Trong môi trường dung dịch đậm pH 7,0).
- Đo độ chảy: Từ 104°C đến 110°C .
- Đo phổ hồng ngoại, so với chất chuẩn.
- Bằng sắc ký lỏng: So sánh thời gian lưu với chất chuẩn.
- Thêm 0,05 ml dung dịch natri nitroprussiat (50 g/l) và 0,05 ml amoniac đặc vào 0,5 ml dung dịch chế phẩm 5%, sẽ xuất hiện màu tím đậm.

Định lượng:

Hoà chế phẩm vào nước và dung dịch HCl loãng, làm lạnh, thêm dung dịch KI và định lượng bằng dung dịch iod 0,05M.

Công dụng:

Thuốc làm lỏng dịch nhầy đường hô hấp, làm lành tổn thương, bảo vệ tế bào gan.

Chỉ định:

- Tiêu chất nhầy trong bệnh nhầy nhớt, viêm phế quản cấp, phế quản-phổi mạn dưới dạng uống, xông khí dung hoặc nhỏ tại chỗ (dung dịch acetylcystein 10-20%) .
- Để bảo vệ tế bào nhu mô gan khi dùng liều cao paracetamol (ví dụ bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch biệt dược Fluimucil theo chỉ định).

THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đặc điểm tác dụng và công dụng của các loại thuốc kích thích thần kinh trung ương.
2. Trình bày được công thức cấu tạo, tên khoa học, phương pháp điều chế (nếu có trong bài), tính chất lý hoá (hoặc định tính, định lượng) và công dụng chính của cafein, niketamid, pentylentetrazol và methylphenidat hydroclorid.

Các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương bao gồm các chất ảnh hưởng đến hai quá trình hưng phấn và ức chế. Các thuốc an thần, gây ngủ và một số thuốc giảm đau (đã nói ở các chương khác) có tác dụng ức chế. Chương này sẽ đề cập đến những chất có tác dụng kích thích hệ thống thần kinh trung ương.

Dựa vào tác dụng chọn lọc của các thuốc này, có thể chia chúng thành các loại sau:

- Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên tủy sống, có tác dụng làm tăng phản xạ, tăng hoạt động cơ vân và các chi, điển hình là strychnin.
- Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên hành tủy, kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch như long não, niketamid, pentylentetrazol, lobelin...
- Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên vỏ não, chống mỏi mệt như cafein, theobromin, ephedrin...
- Thuốc kích thích tâm thần vận động (psychomotor stimulants), làm tăng vận động và tăng hoạt động trí tuệ như amphetamin, dextro-amphetamin, fenfluramin (xem Chương 10), mazidol, methylphenidat, pemolin...
- Các thuốc chống trầm cảm (xem Chương 3).

Tuy nhiên các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương có ảnh hưởng tới nhiều bộ phận, nhiều vùng của hệ thần kinh trung ương, không phải chỉ có tác dụng trên một bộ phận nào. Ví dụ cafein có tác dụng ưu tiên trên vỏ não nhưng cũng có tác dụng trên trung tâm vận mạch...

Do tác dụng kích thích nên các thuốc này được dùng khi một môi, suy nhược cơ thể (strychnin), trợ hô hấp và tuần hoàn, làm thuốc hồi sức cấp cứu (cafein, niketamid, lobelin...).

Làm thuốc giải độc thuốc ngủ, thuốc ức chế thần kinh trung ương (strychnin, pentylentetrazol, bemegrid..)

Một số chất kích thích thần kinh trung ương được sử dụng như những chất ma túy (gây nghiện) như cocain, amphetamin, methamphetamin...

Có chất được dùng để điều trị chứng béo phì như chất fenfluramin (hydroclorid), dextro-amphetamin (sulfat), mazindol...

Về nguồn gốc:

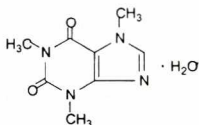
Một số thuốc được chiết xuất từ dược liệu (strychnin, cafein, lobelin, long não...). Đa số các thuốc khác được tổng hợp hoá học và có nhiều loại cấu trúc khác nhau.

Sau đây là một số thuốc kích thích thần kinh trung ương được sử dụng trong điều trị.

CAFEIN

Biệt dược: Cafanil; Nodaca.

Công thức:



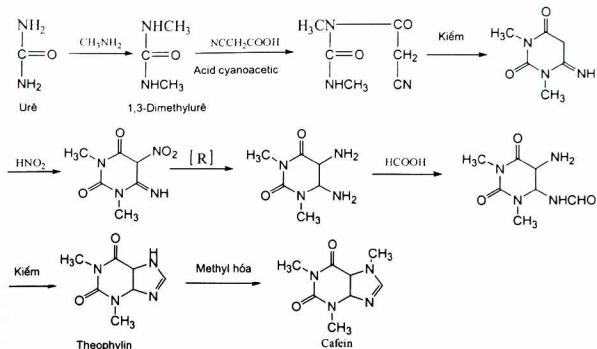
$C_8H_{10}N_4O_2$ ptl: 194,2 (loại khan).

Tên khoa học: 1,3,7-trimethyl xanthin monohydrat.

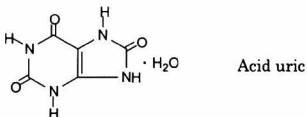
Điều chế:

Cafein là một alcaloid có nhân purin được tìm thấy trong nhiều loại thực vật như chè, cà phê, cacao... Nó đã được Runge chiết xuất vào năm 1920; Pelletier và Caventou chiết vào năm 1921. Do nhu cầu sử dụng lớn nên hiện nay cafein được điều chế chủ yếu bằng phương pháp tổng hợp hoá học.

Phương pháp đi từ dẫn chất của urê và acid cyanoacetic theo sơ đồ sau:



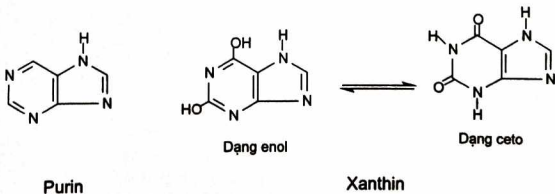
Trong công nghiệp dược phẩm còn sử dụng nguyên liệu có nhân purin để tổng hợp cafein, ví dụ như acid uric lấy từ phân gà, phân chim.



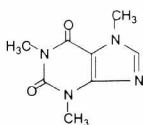
Cafein còn được điều chế bằng cách methyl hoá theobromin lấy từ công nghiệp chế biến cacao và bán tổng hợp từ xanthin.

Các dẫn chất của xanthin:

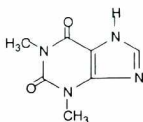
Xanthin là dẫn chất hydroxy của nhân purin.



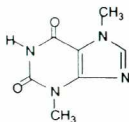
Bản thân xanthin không có tác dụng sinh học nhưng dẫn chất methyl hoá của nó là những chất có tác dụng tốt như:



Cafein



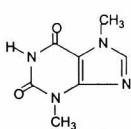
Theophyllin



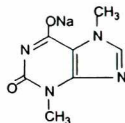
Theobromin

(1,3,7-trimethylxanthin) (1,3-dimethylxanthin) (3,7-dimethylxanthin)

Cafein, theophyllin và theobromin đều là những base yếu do nguyên tử nitơ ở vị trí 9. Hai chất sau còn có tính acid vì chúng có một nguyên tử hydro linh động ở nhóm imid (vị trí 7 đối với theophyllin và vị trí 1 đối với theobromin). Các hydro này có thể chuyển thành dạng enol với nguyên tử oxy bên cạnh. Vì vậy theophyllin và theobromin là những chất lưỡng tính (vừa có tính kiềm vừa có tính acid). Chúng có thể tạo muối dễ tan trong nước với các acid và kiềm.



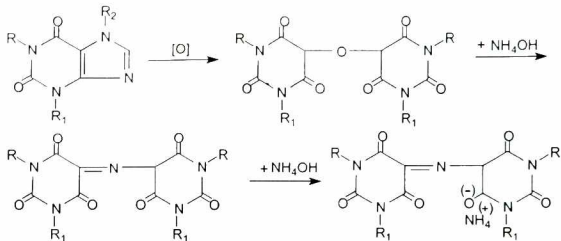
Theobromin



Natri theobromiat

Trong môi trường kiềm chúng có thể tạo muối với các muối kim loại khác như muối bạc cho tủa trắng, muối cobalt cho tủa có màu (ứng dụng để định tính các chất này). Cafein trong phân tử không có hydro linh động nên không có tính acid mà chỉ là một base yếu. Dựa vào sự khác nhau này để xác định giới hạn tạp chất theophyllin và theobromin trong cafein.

Phản ứng chung của các alcaloid có nhân xanthin là phản ứng Murexit: Cho các chế phẩm tác dụng với chất oxy hoá (như Br_2 , H_2O_2 , HNO_3 ...) bằng cách đun trên cách thủy đến cạn. Sau đó cho tác dụng với amoniac thì có màu đỏ tía do tạo thành muối amoni của acid purpuric.



Trong số các dẫn chất của xanthin thì cafein có tác dụng kích thích thần kinh trung ương tốt nhất.

Tính chất

Lý tính:

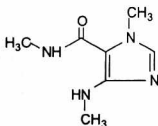
Cafein ở dưới dạng tinh thể trắng, mịn hay bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng, nóng chảy ở $234^{\circ}C - 239^{\circ}C$, vụn nát ngoài không khí khô. Khi đun nóng ở $100^{\circ}C$ cafein sẽ mất nước và thăng hoa ở khoảng $200^{\circ}C$.

Cafein hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi, cloroform, khó tan trong ethanol và ether, tan trong các dung dịch acid và trong các dung dịch đậm đặc của benzoat hay salicylat kiềm. Dung dịch cafein trong nước có phản ứng trung tính với giấy quỳ.

Hóa tính:

Cafein là một chất có tính base yếu, chỉ tạo muối với các acid mạnh và các muối này không bền, dễ bị phân ly.

- + Trong môi trường kiềm cafein không bền, dễ bị phân huỷ thành chất cafeidin không có tác dụng và độc.



Cafeidin

- + Chế phẩm cho phản ứng Murexit (phản ứng chung của dẫn chất xanthin).
- + Đặc biệt, là một alcaloid nhưng cafein không cho tủa với thuốc thử Mayer.
- + Với dung dịch iod chỉ kết tủa khi môi trường là acid.
- + Cho tủa với dung dịch tanin nhưng tủa tan trong thuốc thử quá thừa.

Các tạp chất chính:

- Các alcaloid lạ: Phát hiện bằng thuốc thử Mayer hoặc bằng SKLM.
- Theophyllin và theobromin: Dựa vào tính acid của hai chất này, hoà một lượng chế phẩm vào nước, thêm chỉ thị thymolphthalein, màu xanh phải xuất hiện khi cho thêm một lượng kiềm nhất định vào dung dịch.
- Có thể tìm các chất liên quan nói chung bằng sắc ký lớp mỏng.

Định lượng:

- Phương pháp môi trường khan: Hoà chế phẩm vào acid acetic khan và benzen. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1N với chỉ thị tím tinh thể (đến màu vàng), hoặc xác định điểm kết thúc bằng đo thế.
- Phương pháp đo iod: Trong môi trường acid sulfuric, cafein cho tủa periodid [$C_8H_{10}N_4O_2 \cdot HI \cdot I_4$] với dung dịch iod (cho dư). Lọc bỏ tủa, định lượng iod dư bằng dung dịch natrithiosulfat chuẩn.
- Phương pháp cân: Ví dụ định lượng cafein trong dung dịch tiêm cafein (có natribenzoat) bằng cách kiểm hoá dung dịch, chiết bằng cloroform, bốc hơi dung môi rồi cân cặn.

Công dụng:

Cafein có tác dụng kích thích hoạt động của thần kinh trung ương chọn lọc trên vỏ não, làm tăng khả năng nhận thức, tăng khả năng làm việc trí óc, làm giảm cảm giác mệt mỏi, buồn ngủ. Trên tim, thuốc có tác dụng kích thích, liều cao làm tim đập nhanh, co bóp mạnh, tăng lưu lượng máu qua tim. Trên thận, có tác dụng lợi tiểu nhưng kém theophyllin và theobromin.

Chỉ định:

Làm thuốc hồi sức cấp cứu (truy tim mạch và hô hấp cấp), chống mệt mỏi, suy nhược thần kinh, giải độc thuốc mê, thuốc ngủ.

Chống chỉ định:

Cao huyết áp, tổn thương tim mạch, trẻ dưới 15 tháng tuổi. Không dùng thuốc vào buổi tối hoặc trước khi đi ngủ.

Liều dùng:

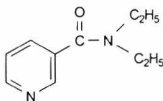
Người lớn uống từ 0,2 đến 1 g/ngày (viên nén 0,01 g).

Cafein ít tan trong nước nhưng độ tan của nó tăng lên nhiều khi kết hợp muối benzoat hoặc salicylat kiềm. Vì vậy trong ngành dược thường dùng dung dịch cafein natri benzoat (chứa 7% cafein) làm thuốc tiêm. Người lớn tiêm dưới da 0,07-0,14 g/lần, 1-2 lần/ngày.

NIKETAMID

Biệt dược: Coramine, Eucoran, Cardiamid.

Công thức:

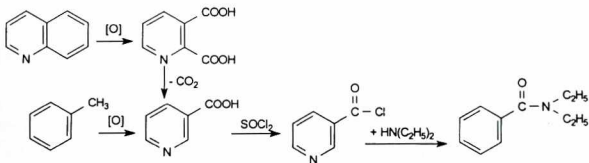


$C_{10}H_{14}N_2O$ ptl: 178,2

Tên khoa học: N,N-diethylnicotinamid hay N,N-diethylpyridin-3-carboxamid.

Điều chế:

Niketamid có thể được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng sau:



Tính chất:

Lý tính:

Niketamid ở dưới dạng chất lỏng sánh như dầu, không màu hoặc màu hơi vàng. Có thể trộn lẫn với nước, cloroform, ethanol 96% và ether ở bất kỳ tỷ lệ nào.

Tỷ trọng ở 25°C là 1,058-1,066. Chỉ số khúc xạ là 1,524-1,526. pH của dung dịch 25% trong nước là từ 6,0 đến 7,8.

Hóa tính:

Niketamid có hóa tính của niketamid là tính chất của nhân pyridin và của nhóm chức diethylamid.

- + Khi đun nóng chế phẩm với dung dịch natri hydroxyd thì sẽ bị thủy phân, giải phóng diethylamin có mùi đặc biệt.
- + Dung dịch chế phẩm 25% trong nước tác dụng với dung dịch đồng sulfat cho màu xanh đậm.
- + Với acid nitric đặc, chế phẩm tạo muối nitrat kết tủa (kèm theo sự tỏa nhiệt). Chiết tinh thể bằng aceton, bốc hơi dung môi. Tinh thể có độ chảy 100° đến 102°C (Chú ý tinh thể tan trong nước và trong acid nitric loãng). Thêm 2 ml dung dịch cyanogen bromid và 3 ml dung dịch anilin 2,5% vào 2 ml dung dịch chế phẩm 0,1% và lắc, sẽ xuất hiện màu vàng.

Định lượng:

- Phương pháp môi trường khan: Hoà chế phẩm vào acid acetic khan và anhydrid acetic, chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1N, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo thế.
- Có thể định lượng bằng cách đun chế phẩm với acid sulfuric để thủy phân. Sau đó kiểm hoá bằng dung dịch natri hydroxyd. Cất diethylamin vào một lượng quá thừa acid hydrocloric 0,1N rồi định lượng acid thừa bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1N.

Công dụng:

Niketamid kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên hành tủy, đặc biệt trên trung tâm hô hấp và tuần hoàn, làm tăng nhịp thở, tăng độ nhạy cảm CO_2 của trung tâm hô hấp, tăng sức co bóp cơ tim, tăng nhịp tim và làm tăng nhẹ huyết áp. Liều cao kích thích toàn bộ thần kinh trung ương gây các cơn co giật rung.

Chỉ định:

Được sử dụng khi hô hấp và tuần hoàn bị ức chế như suy hô hấp và tuần hoàn, ngạt thở, trụy tim mạch. Phối hợp chữa suy tim giữa các đợt nghỉ dùng glycosid trợ tim. Còn dùng chống ngộ độc thuốc mê, thuốc ngủ, morphin...

Liều dùng:

Người lớn uống 10-20 giọt dung dịch 25%/lần, 1-3 lần/ngày, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 1 ml dung dịch 25%/lần, 1-3 lần/ngày.

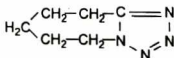
Chống chỉ định:

Người cao huyết áp, động kinh.

PENTYLENTETRAZOL

Biệt dược: Cardiazol, Corazol, Metrazol.

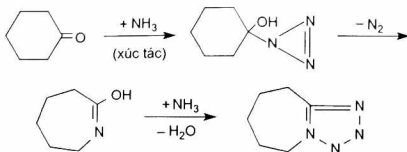
Công thức:



Tên khoa học: 1,5-pentamethyltetrazol.

Điều chế:

Có nhiều phương pháp để tổng hợp pentylentetrazol. Ví dụ: Đi từ cyclohexanol và NH_3 với sự có mặt của các chất xúc tác như ZnCl_2 , P_2O_5 , H_2SO_4 ...



Pentylentetrazol

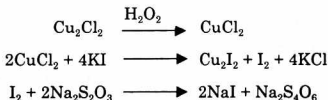
Tính chất:

Pentylentetrazol ở dưới dạng bột kết tinh trắng, nóng chảy ở $59^\circ - 61^\circ\text{C}$, dễ tan trong nước, ether, cloroform. Dung dịch trong nước có phản ứng trung tính và không bị biến đổi khi tiệt trùng ở 100°C .

Khi cho dung dịch chế phẩm tác dụng với dung dịch thủy ngân (II) clorid bão hoà thì cho tủa kết tinh trắng của muối phức có độ chảy $175^\circ\text{C} - 180^\circ\text{C}$, tan trong acid hydrocloric.

Định lượng:

Phương pháp đo iod dựa vào phản ứng tạo muối phức của pentylentetrazol với dung dịch đồng (I) clorid, cách làm như sau: Thêm dung dịch đồng (I) clorid (mới pha) vào dung dịch pentylentetrazol trong nước thì được tủa $8[\text{pentylentetrazol}].7\text{Cu}_2\text{Cl}_2$. Lọc bỏ tủa, rửa tủa bằng dung dịch acid acetic 1%. Gộp dịch lọc và nước rửa rồi thêm dung dịch nước oxy già 6%. Sau khi đun sôi, làm lạnh dung dịch, cho thêm dung dịch kali iodid rồi định lượng iod giải phóng ra bằng dung dịch natrithiosulfat. Các phản ứng xảy ra như sau:



Song song làm một mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,1N tương ứng với 0,007896 g pentylentetrazol.

Công dụng:

Pentylentetrazol có tác dụng kích thích trung tâm hô hấp và tuần hoàn ở hành não (không có tác dụng trực tiếp lên cơ tim và mạch máu), làm tăng hoạt động của tim, làm thở sâu và nhanh.

Chế phẩm được dùng khi hô hấp và tuần hoàn bị ức chế, dùng để giải độc thuốc ức chế thần kinh như morphin...

Liều dùng:

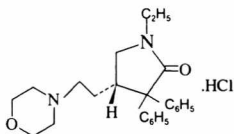
Liều trung bình cho người lớn: Uống 0,1 g/lần, 2-3 lần/ngày, tiêm bắp 0,1-0,2 g/ngày.

Thuốc còn dùng để gây cơn co giật, điều trị bệnh tâm thần: Tiêm tĩnh mạch chậm 2-5 ml dung dịch 10%, cơn co giật xuất hiện ngay và duy trì 30-60 giây.

DOXAPRAM HYDROCLORID

Biệt dược: Docatone; Dopram; Doxapril; Stimulexin.

Công thức:



ptl: 432,9

Tên khoa học: 1-ethyl-4- [(2-morpholin-4-yl) ethyl]-3,3-diphenylpyrrolidin-2-on hydroclorid.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, tan trong nước, trong ethanol và trong methylen clorid.

Định tính:

- Đo phổ hồng ngoại, so với chất chuẩn.
- Phổ tử ngoại: Trong môi trường nước, cực đại ở khoảng 258 nm.
- Sắc ký lớp mỏng: Chất hấp phụ là silicagel, pha động là hỗn hợp gồm 20 thể tích dung dịch amoniac (17 g/l) và 80 thể tích 2-propanol, hiện màu bằng dung dịch kali iodobismutat loãng và kiểm tra ngay. Vết thử và vết chuẩn phải tương ứng với nhau về vị trí, màu và kích cỡ.
- Phải cho phản ứng của ion clorid.

Định lượng:

- Hoà chế phẩm vào hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric và ethanol, chuẩn độ bằng dung dịch NaOH 0,1M, đọc thể tích giữa 2 điểm uốn.
- Hoặc định lượng trong môi trường khan (acid acetic khan) với chỉ thị tím tinh thể, có thêm dung dịch thuỷ ngân II acetat, chuẩn độ bằng acid percloric đến màu xanh.

Công dụng:

Thuốc kích thích thần kinh trung ương, tác dụng trực tiếp lên trung khu hô hấp, kích thích sự thông gió ở phế nang, tăng thể tích không khí luân chuyển, cải thiện các trao đổi khí.

Chỉ định:

- Suy hô hấp mạn trong các trường hợp viêm phế quản mạn khó thở.
- Cơn khó thở cấp hoặc bán cấp do bội nhiễm đột xuất hoặc theo mùa, khi nghỉ dùng các loại thuốc trợ hô hấp tiềm tàng.
- Cơn giảm hô hấp do dùng quá liều một số thuốc ức chế thần kinh trung ương như thuốc ngủ, thuốc mê, atropin, oxy liệu pháp không đúng cách.
- Trường hợp suy hô hấp, khó thở trong khoa gây mê hồi sức.

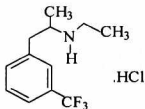
Chống chỉ định:

Bệnh động kinh, tăng huyết áp mạnh và tai biến mạch máu não, cơn hen nặng, cường tuyến giáp, bệnh mạch vành, trẻ sơ sinh.

FENFLURAMIN HYDROCLORID

Biệt dược: Adipomin; Deobesan; Minifage.

Công thức:



Tên khoa học: N-ethyl- α -methyl-3-trifluoromethyl phenethylamin hydroclorid

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, không mùi hoặc gần như không mùi, tan trong 20 phần nước, 10 phần ethanol và cloroform, thực tế không tan trong ether.

Công dụng:

Thuốc kích thích thần kinh trung ương; đặc biệt gây chán ăn, dùng chủ yếu cho các thể béo phì.

Chống chỉ định:

Glocôm góc đóng, bí tiểu tiện liên quan đến rối loạn niệu đạo - tiền liệt tuyến, tâm thần không ổn định, người mắc chứng chán ăn...

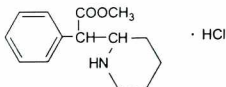
Tác dụng phụ:

Rối loạn tiêu hoá, buồn nôn, khô miệng, thay đổi hành vi thường ngày, dễ bị kích động, choáng váng, đái dầm, tăng huyết áp động mạch...

METHYLPHENIDAT HYDROCLORID

Biệt dược: Centedrin; Meridil; Metilofenidan.

Công thức:



$C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$

ptl: 269,8

Tên khoa học: Methyl- α -phenyl- α -(2-piperidyl) acetat hydroclorid.

Tính chất:

Bột kết tinh trắng, mịn, không mùi, dễ tan trong nước, tan trong ethanol, ít tan trong aceton và cloroform. Dung dịch trong nước có phản ứng acid với giấy quì.

Định tính:

- Đo phổ hồng ngoại so với chất chuẩn.
- Làm phản ứng của ion clorid.

Định lượng:

Bằng phương pháp môi trường khan (theo USP 25). Hoà chế phẩm vào acid acetic khan, thêm dung dịch thuỷ ngân II acetat, dùng chỉ thị là p-naphthobenzoin và chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric đến màu xanh. (song song làm một mẫu trắng để điều chỉnh).

Công dụng:

Thuốc có tác dụng kích thích thần kinh trung ương, được dùng trong trường hợp rối loạn thần kinh, thiếu chú ý tập trung, cơn ngủ thoáng qua, trầm cảm nhẹ, tính vô cảm tuổi già.

Liều dùng:

Cho người lớn, 20-30 mg/ngày chia làm 2-3 lần, có người cần tới 40-60 mg/ngày nhưng có người chỉ cần 10-15 mg/ngày; uống trước khi ăn.

Trẻ em, bắt đầu dùng liều nhỏ 5 mg, tăng dần 10 mg mỗi tuần. Tối đa không quá 60 mg/ngày.

Chống chỉ định:

Ưu tư nhiều, căng thẳng, vật vã, glom, trầm cảm nặng, phụ nữ có thai. Thận trọng với người tăng huyết áp.