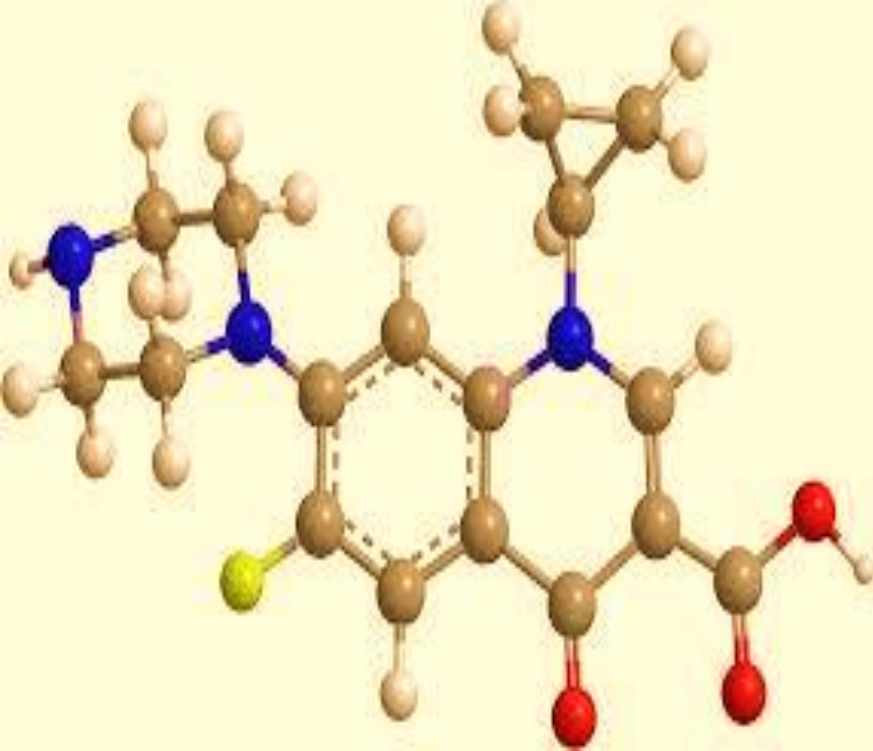


**HÓA DƯỢC
ĐỐI TƯỢNG: CAO ĐẲNG DƯỢC**

**TỔNG SỐ:
75 TIẾT**

**LÝ THUYẾT:
45 TIẾT**

**THỰC HÀNH:
30 TIẾT**







NỘI DUNG TỔNG QUÁT CHƯƠNG TRÌNH

MÔN HỌC: HÓA DƯỢC PHẦN LÝ THUYẾT

TT	Tên bài học	Số tiết
1	Thuốc giảm đau và thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm	4
2	Thuốc điều trị ho, hen và thuốc long đờm	2
3	Thuốc tác dụng lên hệ thần kinh giao cảm và phó giao cảm	4
	
7	Thuốc tác dụng lên chức năng dạ dày, ruột	4
8	Hormon và các thuốc tương tự	5
	
12	Thuốc kháng virus	1
	Tổng	45



HORMON VÀ CÁC THUỐC TƯƠNG TỰ



Kiến thức

- # MỤC TIÊU
- 1. Vẽ được 3 khung cấu trúc chung của các hormon steroid.
 - 2. Trình bày được **tính chất lý, hóa** chung, liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của các glucocorticoid.
 - 3. Trình bày được **tính chất lý, hóa** và ứng dụng các tính chất đó trong **kiểm nghiệm** hormon và các thuốc tương tự.

Kỹ năng

- 4. Vận dụng các kiến thức đã học để **phân tích được sự liên quan giữa CTCT, phương pháp KN** các hormone và các thuốc tương tự

Năng lực tự chủ và trách nhiệm

- 6. Hình thành được KN làm việc độc lập và khả năng phối hợp trong làm việc nhóm.
- 5. Chủ động tìm kiếm các KT bằng cách tự đọc, tự khai thác thông tin từ các nguồn cơ sở dữ liệu đáng tin cậy.



KHÁI NIỆM HORMON

Các hợp chất hữu cơ

Do các nhóm **tế bào đặc biệt** sản sinh ra

Với **hàm lượng rất nhỏ**

Truyền các **tín hiệu hóa** tới các TB đích

Điều hòa các **hoạt động sinh lý** của cơ thể



PHÂN LOẠI

THEO CẤU TRÚC

THEO NGUỒN GỐC

STERIOD

**ACID AMIN-
POLYPEPTID**

**Hormon
SD nam**

**Hormon
SD nữ**

**Hormon tuyến
vỏ thượng thận**

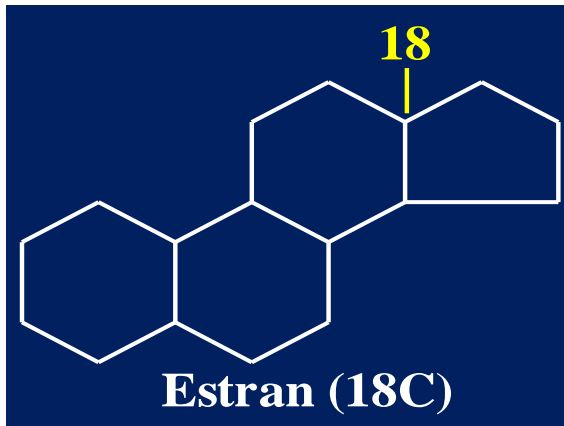
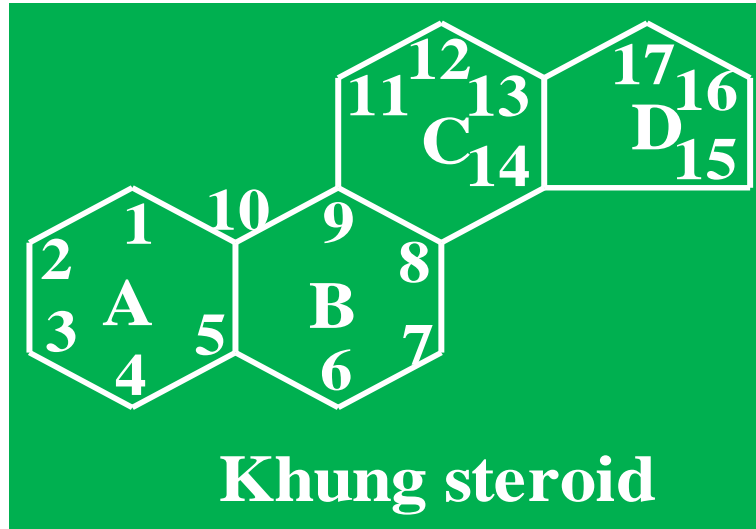
**Hormon tuyến
tụy**

**Hormon tuyến
giáp**

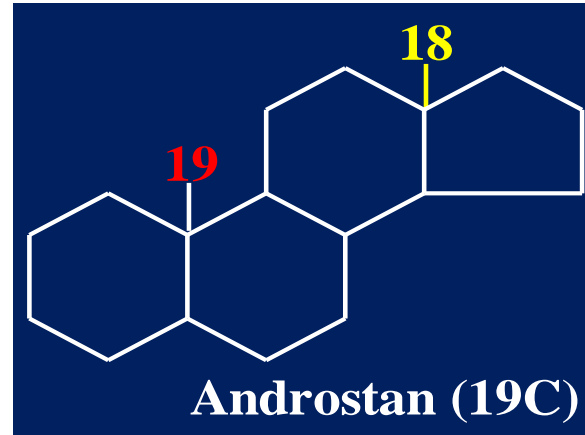
**Hormon tuyến
yên**



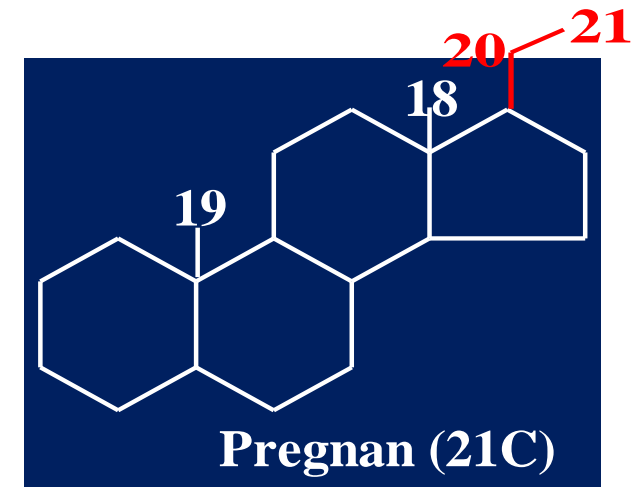
HORMON STEROID



Estrogen



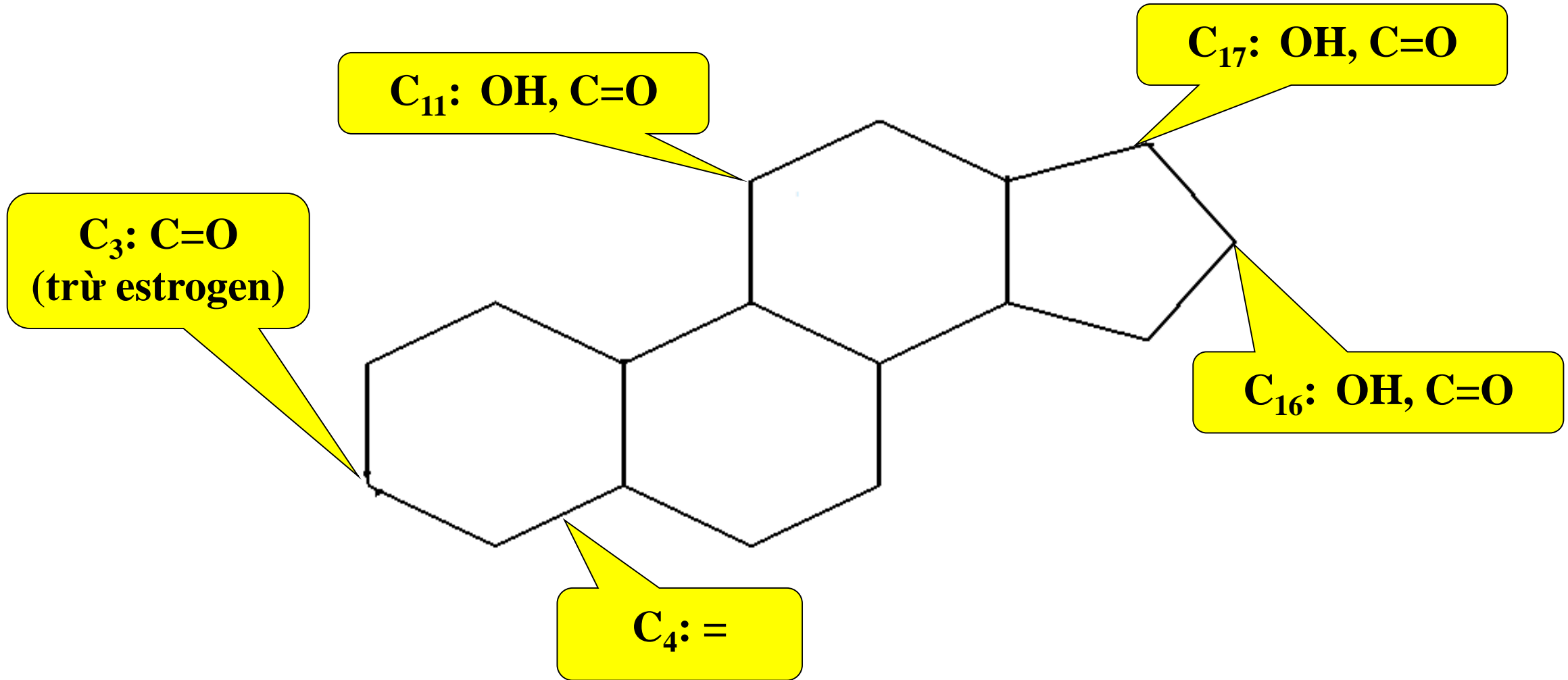
Testosteron



Progestin và Corticoid



ĐẶC ĐIỂM CẤU TẠO



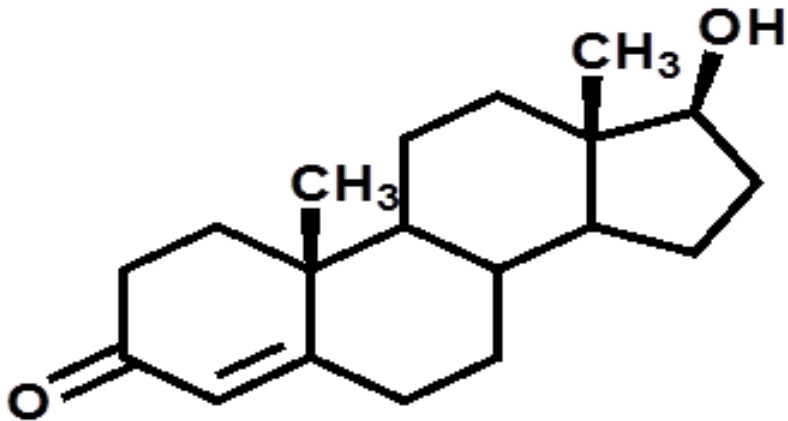


HORMON SINH DỤC NAM

PHÂN LOẠI

1

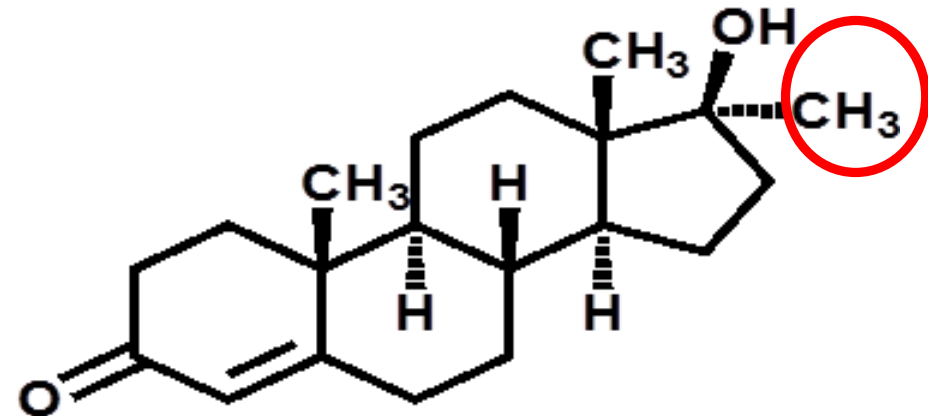
Testosteron
tự nhiên



Testosteron

2

Testosteron
BTH



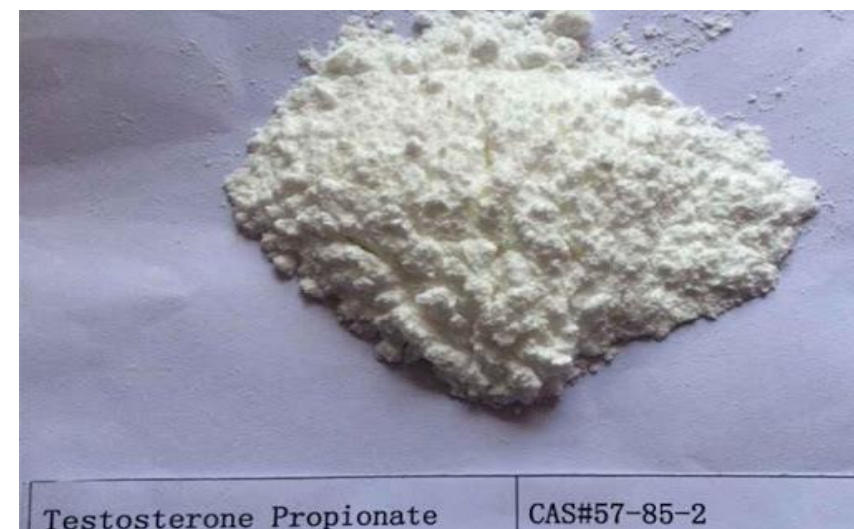
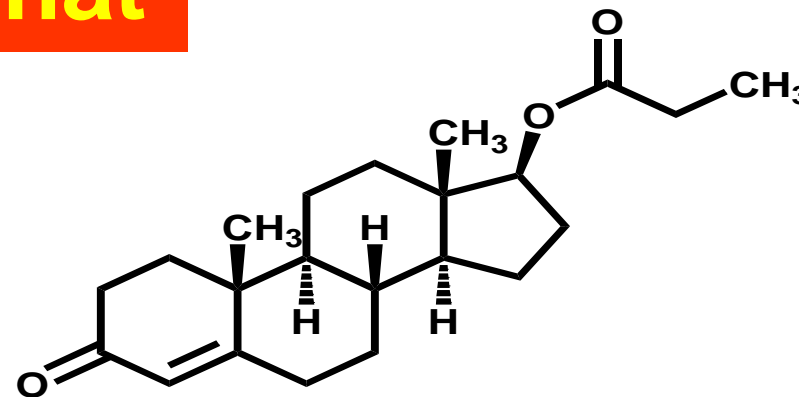
Methyltestosteron



Testosteron propionat

Tính chất vật lý:

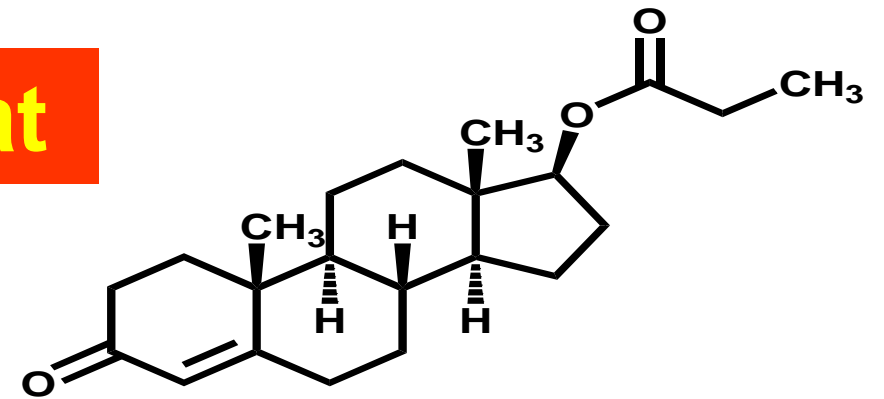
- Bột KT trắng, không mùi.
- Không tan/nước, tan/các DM hữu cơ: dầu, cồn, benzen.
- Hấp thụ bức xạ UV.
- Có năng suất quay cực.





Testosteron propionat

Tính chất hóa học:



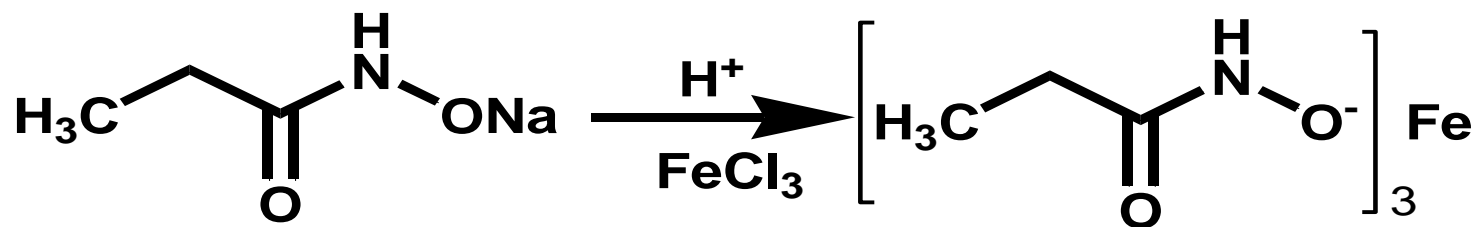
- Cấu trúc cetosteroid (3-oxo-4-en): phản ứng Zimmerman (màu đỏ tím)
 - TD với 1,3-dinitrobenzen/NaOH đặc → sp màu đỏ tím
- Nhóm ceton: phản ứng tạo hydrazon
$$R_1R_2C=O + NH_2NH-Ph \rightarrow R_1R_2C=N-NH-Ph$$
 - TD với phenylhydrazin → hydrazon màu vàng
 - TD với 2,4-dinitrophenylhydrazin → hydrazon màu đỏ
- Khung steroid: tác dụng với TT có tính oxy hóa mạnh (H_2SO_4 đặc, TT Marki...) tạo ra các sp có màu
- Ester: thủy phân/kiềm tạo testosteron và propionat



Testosteron propionat

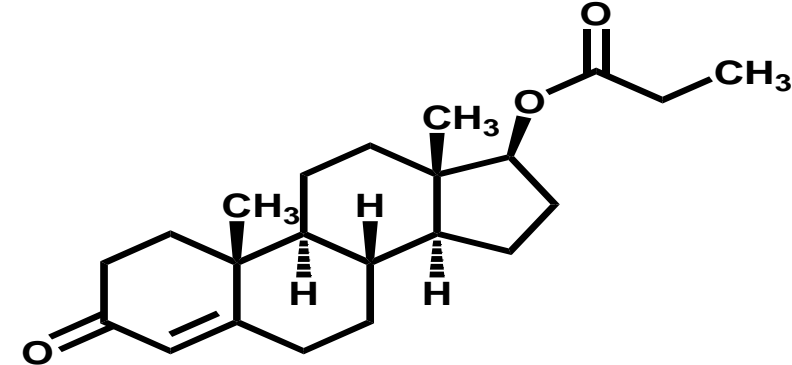
Định tính, Định lượng

- Đo phổ UV, IR, năng suất quay cực
- Phản ứng Zimmerman (màu đỏ tím)
- Tạo hydrazon với phenylhydrazin (vàng)/ 2,4-dinitrophenylhydrazin (đỏ)
- Phản ứng màu với TT Marki
- Tạo oxym với hydroxylamin HCl, đo t_{nc} oxym testosteron: 222°C
- Thủy phân/KOH tạo testosteron và propionat:
 - + Phần propionat: TD với hydroxylamin tạo natri propionohydroxamat; thêm FeCl_3 có màu đỏ gạch:



+ Phần testosteron: lọc tủa, rửa, sấy, đo t_{nc} $150-153^{\circ}\text{C}$

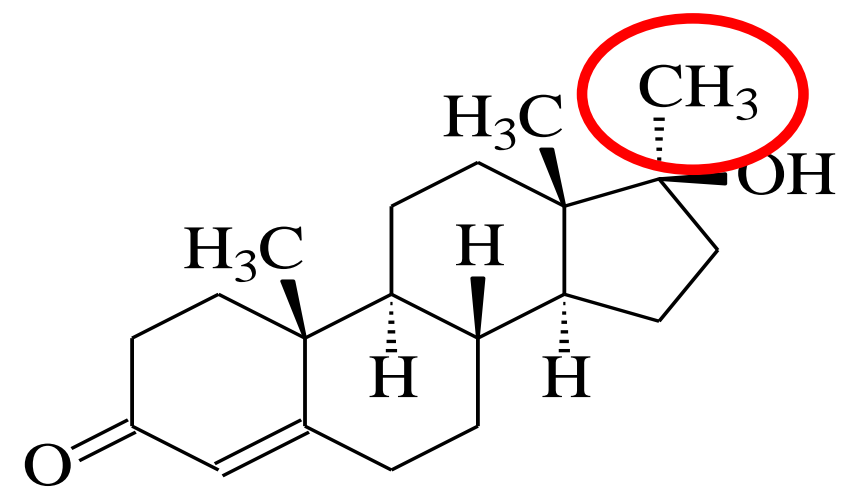
Đặc điểm TD: bị chuyển hóa mạnh qua gan, uống không có TD



Methyltestosteron

Đặc điểm:

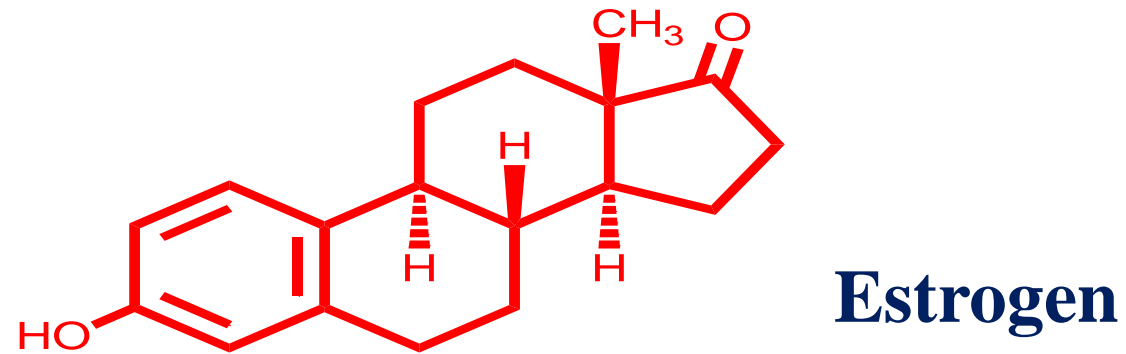
- Thêm nhóm CH_3 ở vị trí 17: ít bị chuyển hóa qua gan, có hiệu lực khi dùng đường uống



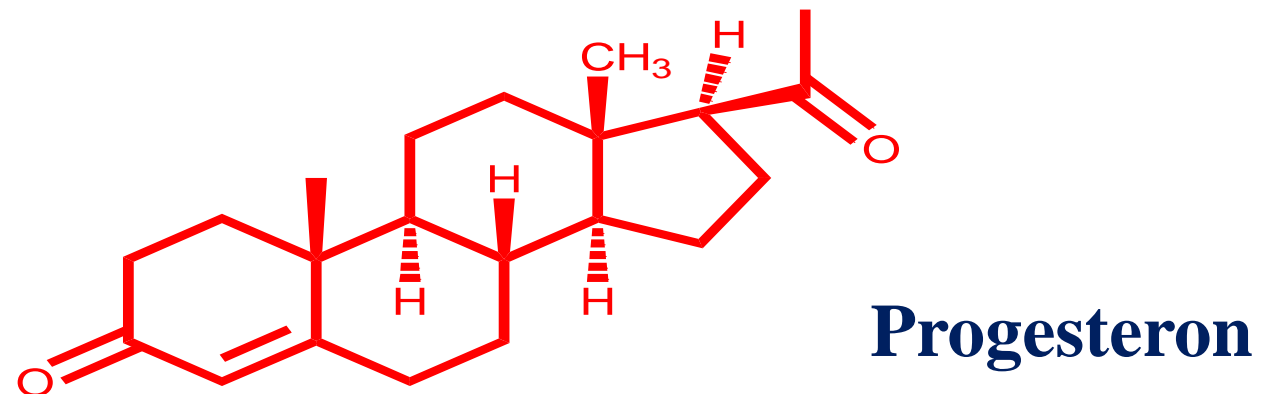


HORMON SINH DỤC NỮ

1. Các estrogen tự nhiên và dẫn chất



2. Các progestin và dẫn chất





Các estrogen tự nhiên và dẫn chất

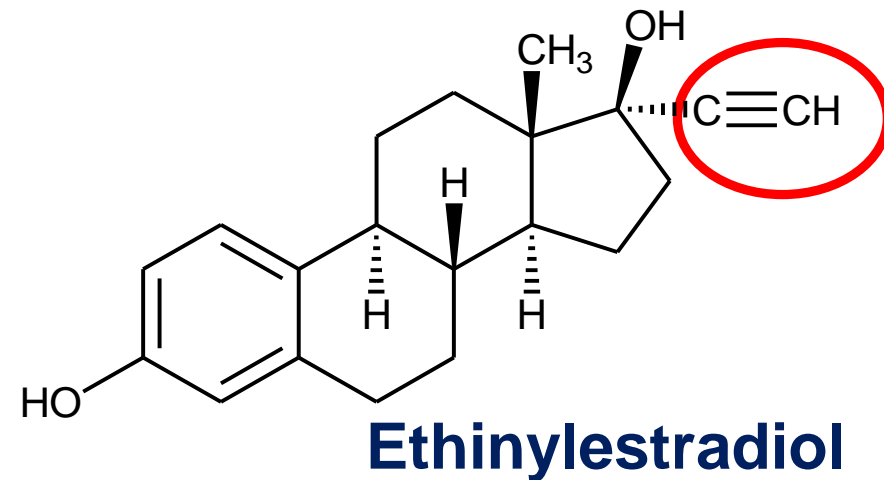
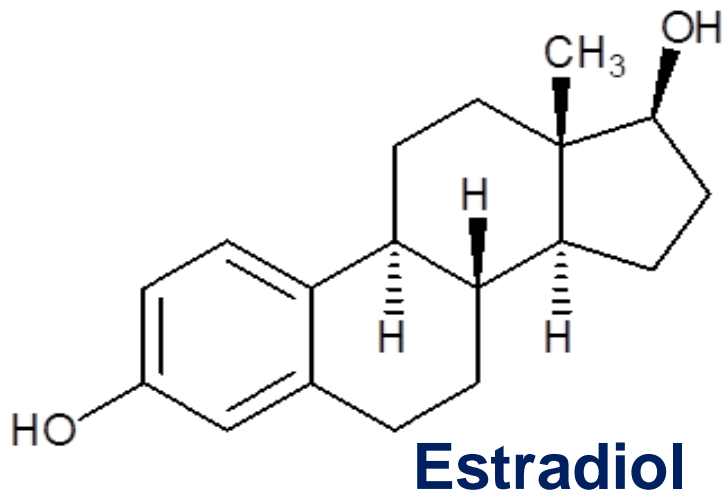
PHÂN LOẠI

1

2

Estrogen tự nhiên

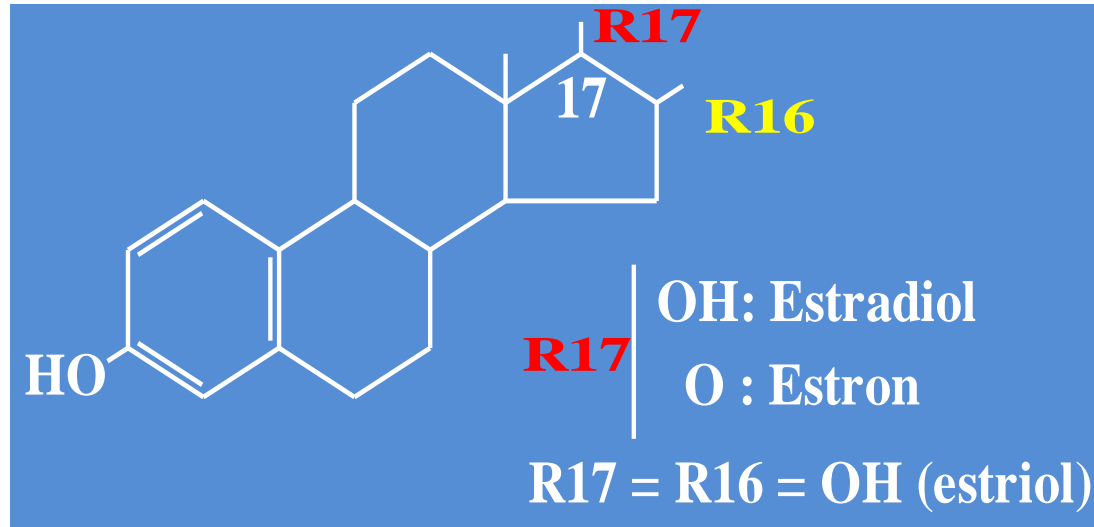
Estrogen BTH





ESTROGEN

Công thức cấu tạo chung



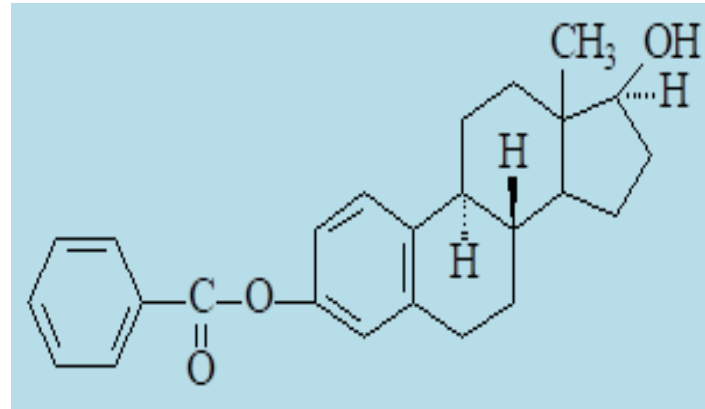


ESTRADIOL MONOBENZOAT

* **Tính chất:**

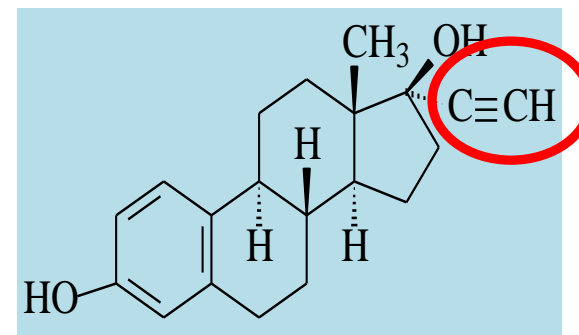
- * Bột KT trắng, không mùi, không tan/nước, dễ tan/aceton
- * Có năng suất quay cực
- * Nhóm chức ester: Thủy phân tạo phenol và acid benzoic
 - ĐT acid benzoic bằng FeCl_3 (tủa màu đỏ hồng);
 - ĐT phenol:
 - + Tác dụng với FeCl_3 cho phức màu tím,
 - + Phản ứng tạo phẩm màu azo
- * Khung steroid: TT sulfomolypdic tạo huỳnh quang đặc trưng
- * Nhân thơm: Hấp thụ bức xạ tử ngoại (ĐT, ĐL).

Đặc điểm TD: bị chuyển hóa mạnh qua gan, uống K có TD





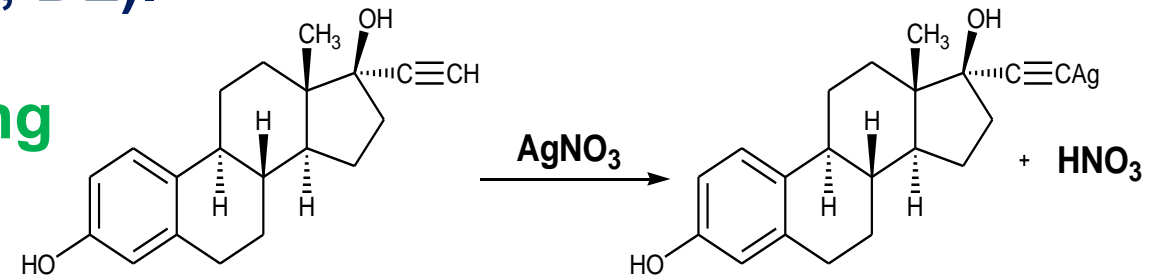
ETHINYL ESTRADIOL



* Tính chất:

- * Tinh thể trắng đến kem, K tan/nước, dễ tan/alcol, ether và DD kiềm
- * Có năng suất quay cực
- * Nhóm chức OH phenol
 - + Tác dụng với FeCl_3 cho phức màu tím
 - + Phản ứng tạo phẩm màu azo
- * Khung steroid: TT sulfomolypdic tạo huỳnh quang đặc trưng
- * Nhân thơm: Hấp thụ bức xạ tử ngoại (ĐT, ĐL).

* **Nhóm ethinyl:** TD với AgNO_3 tạo tủa trắng



* **Định lượng:** - Đo quang phổ UV

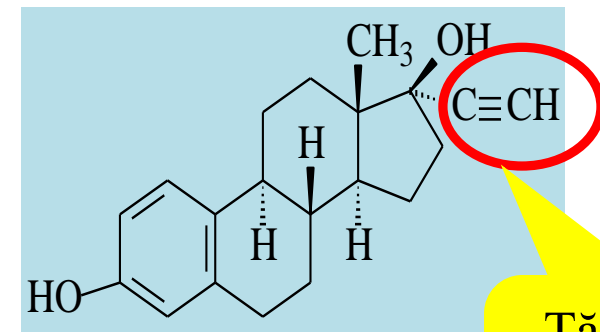
- TD với AgNO_3 dư, tạo HNO_3 , ĐL bằng NaOH



ETHINYL ESTRADIOL

Đặc điểm TD:

Do 17-ethinyl: bền với enzym oxy hóa khử ở gan, uống có TD gấp 15-20 lần



Tăng độ bền với enzym oxi hóa khử ở gan



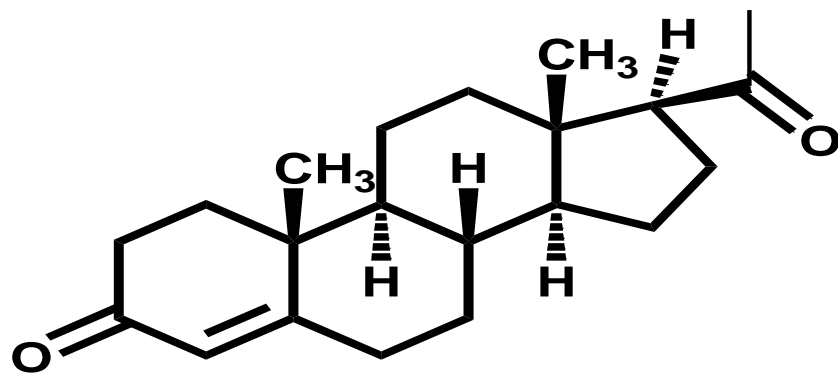


Các progestin và dẫn chất

PHÂN LOẠI

1

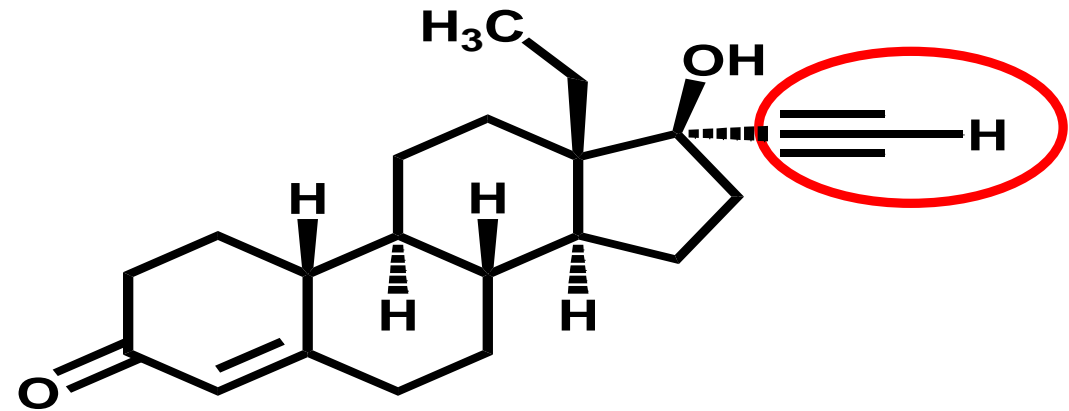
Progestin
tự nhiên



Progesteron

2

Progestin
BTH



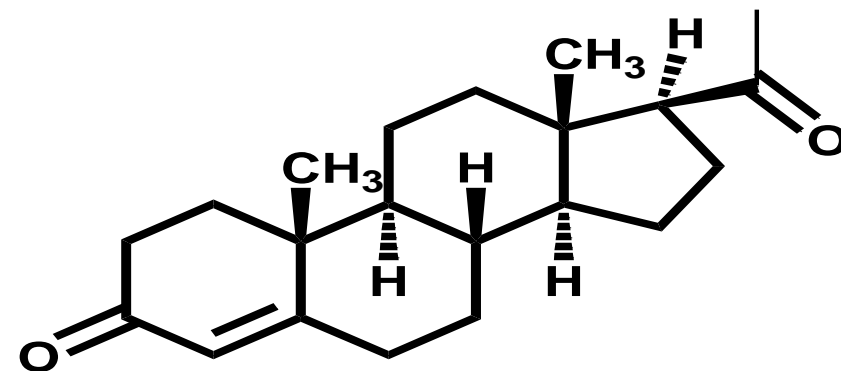
Levonogestrel



Progesteron

Tính chất :

- Bột KT trắng, không tan/nước, tan/dầu, methanol, ethanol



Định tính, định lượng:

- Phản ứng Zimmerman (cetosteroid): đỏ tím
- Tạo hydrazon (ceton):
 - + Với phenylhydrazin tạo hydrazon màu vàng
 - + Với 2,4-dinitrophenylhydrazin tạo hydrazon màu đỏ

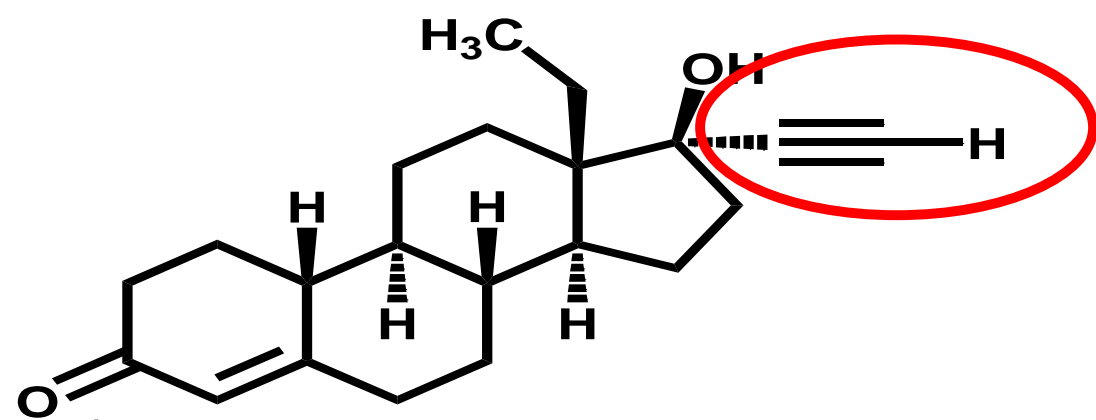


- Phổ IR đặc trưng
- Hấp thụ UV: ĐT, ĐL **Đặc điểm TD: bị CH mạnh qua gan, uống SKD thấp**





Levonorgestrel



Tính chất :

- Bột KT trắng, không tan/nước, ít tan/ethanol, tan/ clorofom

Định tính:

- Phản ứng với AgNO_3 tạo tủa trắng
- Phản ứng Zimmerman (cetosteroid): đỏ tím
- Tạo hydrazon (ceton):
 - + Với phenylhydrazin tạo hydrazon (vàng)
 - + Với 2,4-dinitrophenylhydrazin tạo hydrazon (đỏ)
- Phổ IR đặc trưng
- Hấp thụ UV: ĐT, ĐL

Định lượng:

- TD với AgNO_3 dư, tạo HNO_3 , ĐL bằng NaOH
- Đo quang phổ UV





HORMON VÀ CÁC CHẤT TƯƠNG TỰ

1

Phân loại theo CTHH

- Hormon steroid
- Hormon acid amin/polypeptid

2

Hormon steroid

Hormon sinh dục nam

Testosteron
Methyltestosteron

Hormon sinh dục nữ

Estrogen
Progestin

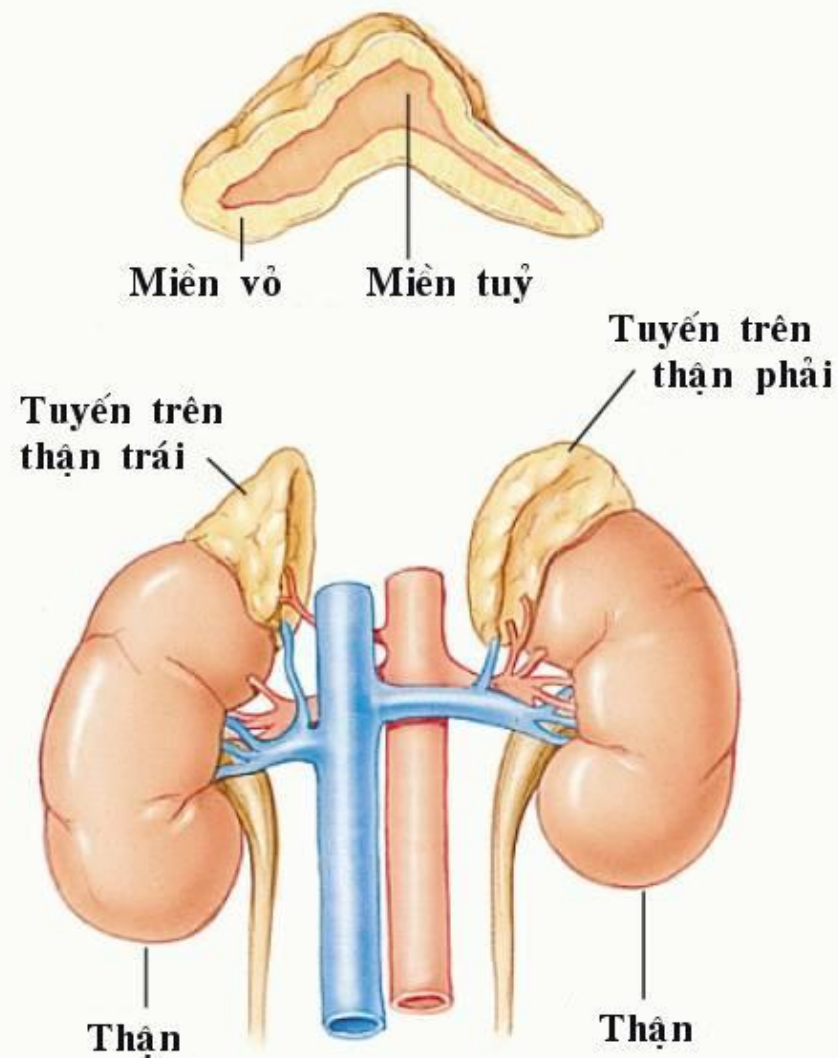
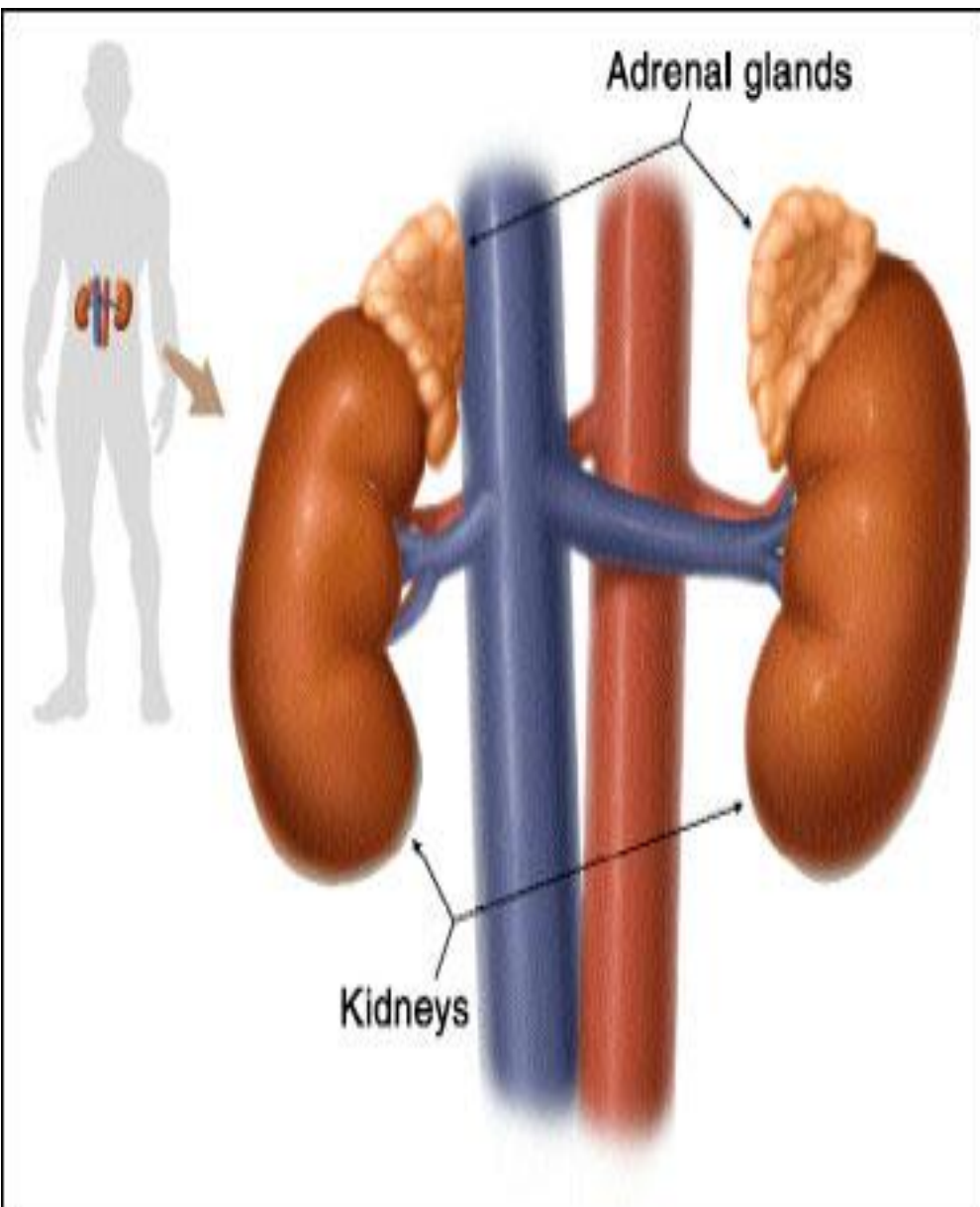
Hormon tuyến vỏ thượng thận



LƯỢNG GIÁ HORMON SINH DỤC

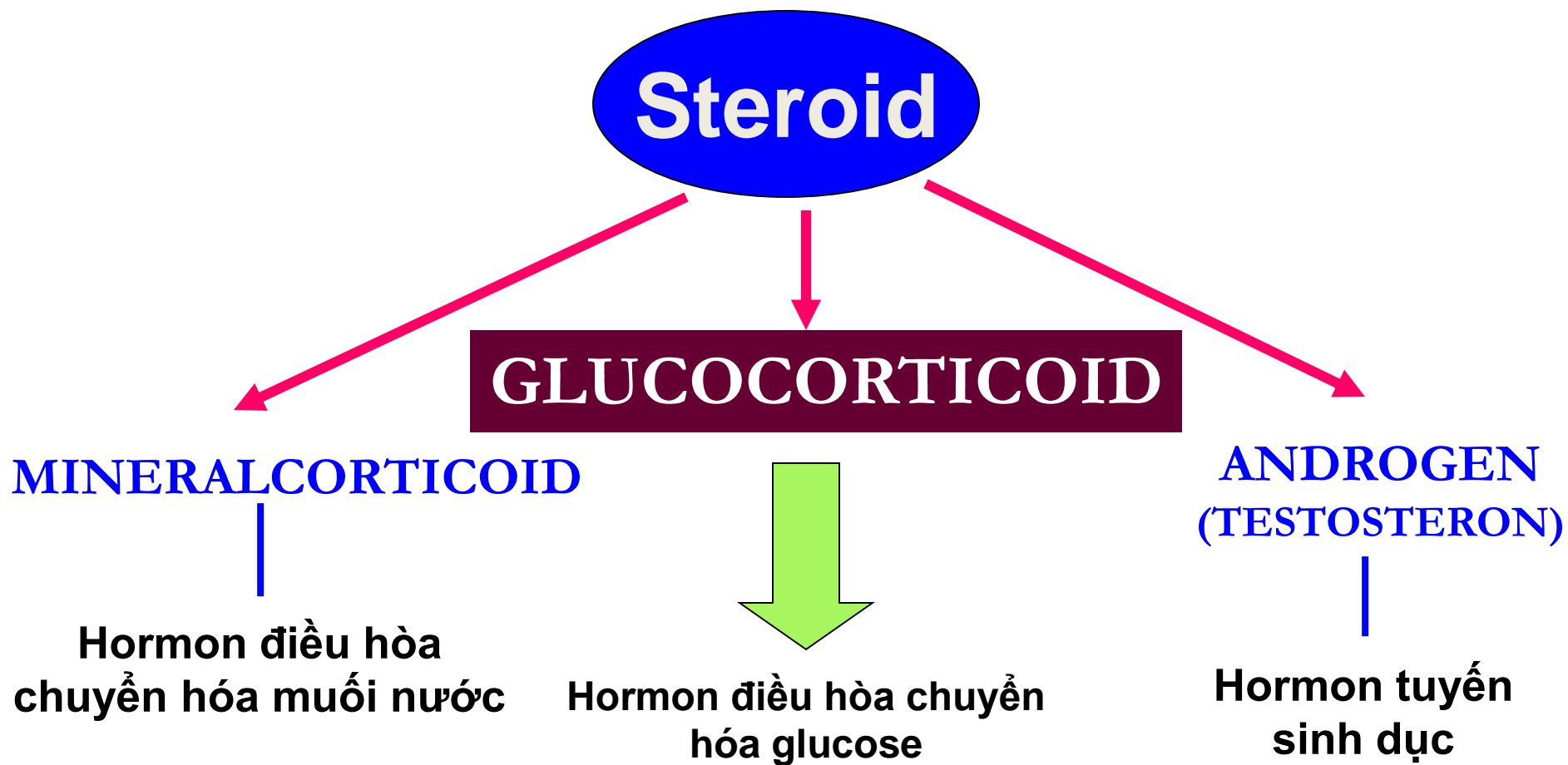


TUYẾN THƯỢNG THẬN





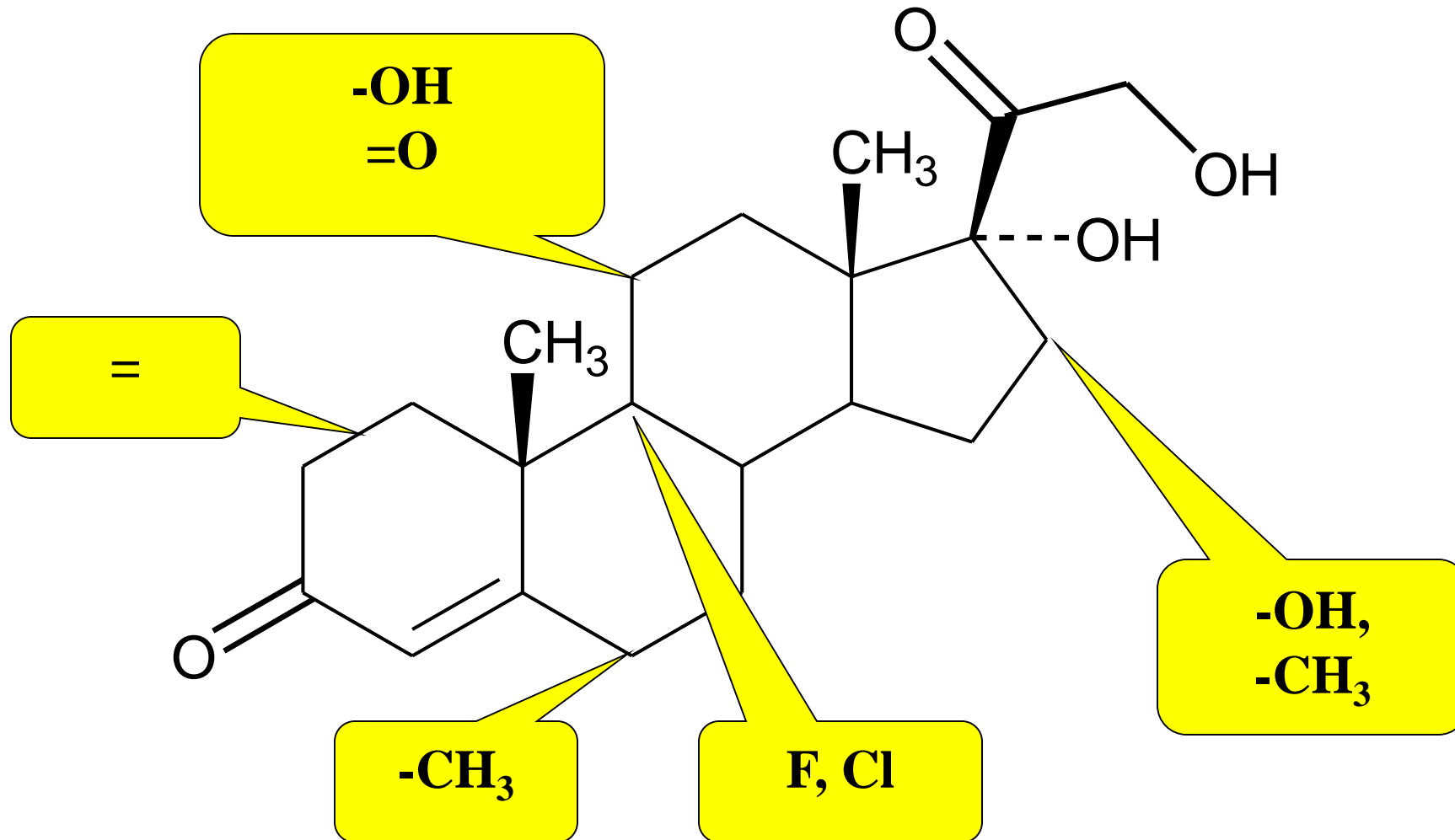
HORMON TUYẾN VỎ THƯỢNG THẬN





GLUCOCORTICOID

Đặc điểm cấu tạo



Pregn-4-en-17 α ,21-dihydroxy-3,20-dion

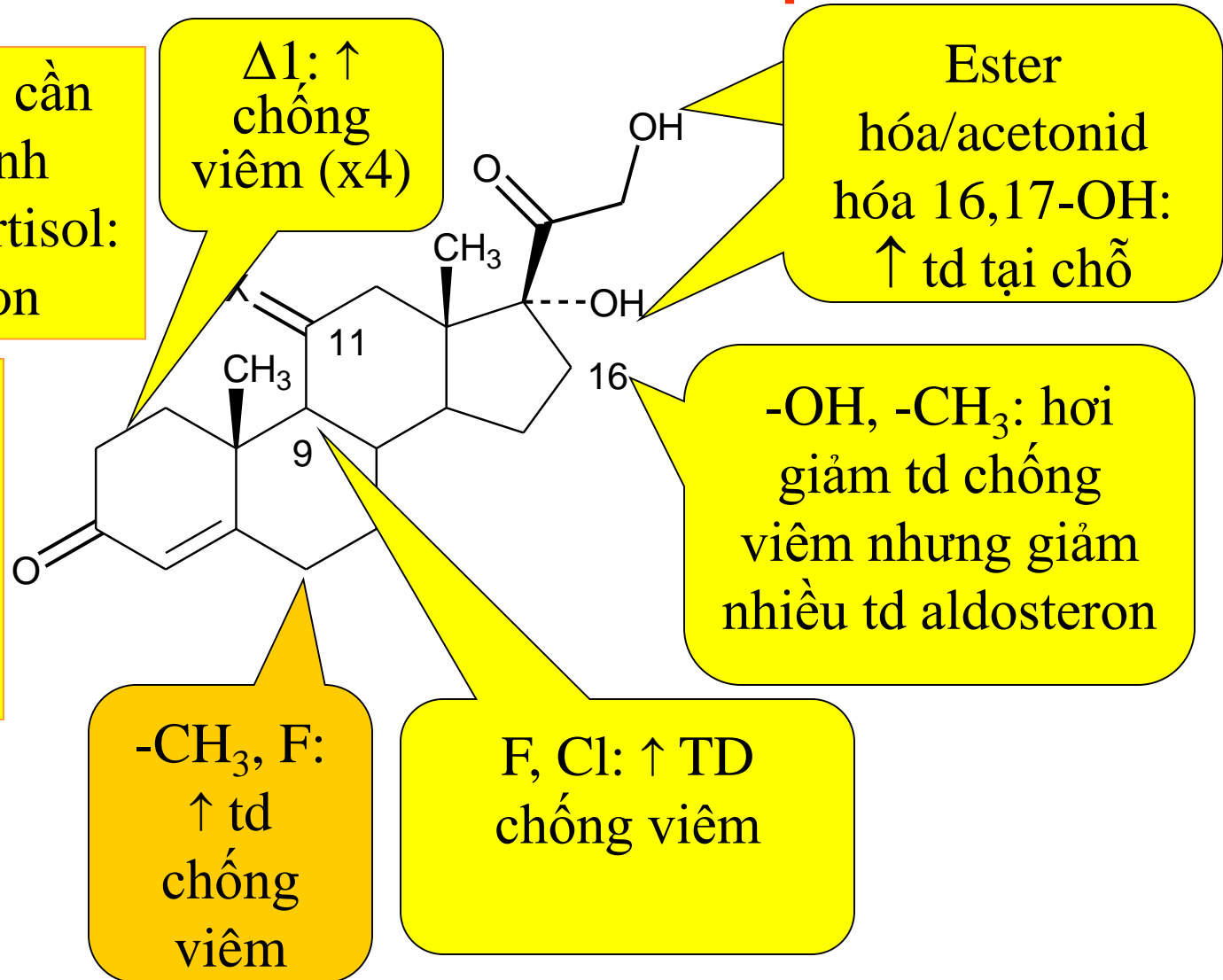


GLUCOCORTICOID

LIÊN QUAN CẤU TRÚC-TÁC DỤNG

Các nhóm chức cần cho cả hoạt tính aldosteron và cortisol:
- Δ^4 , 3,20-dion

Các nhóm chức cần cho hoạt tính cortisol: 11-ceton/-OH; $17\alpha, 21$ -OH





Tính chất lý học chung

GLUCOCORTICOID

- Bột kết tinh trắng, khó tan/nước, tan/nhiều dung môi hữu cơ.
- Có nhiều C bất đối $\rightarrow \alpha$ là 1 pp định tính, định lượng hoặc thử tinh khiết.
- Có nối đôi liên hợp (3-oxo-4-en) \rightarrow hấp thụ UV \rightarrow SKLM, UV, HPLC để định tính, định lượng hoặc thử tinh khiết.
- Hấp thụ ánh sáng hồng ngoại \rightarrow phổ IR đặc trưng.

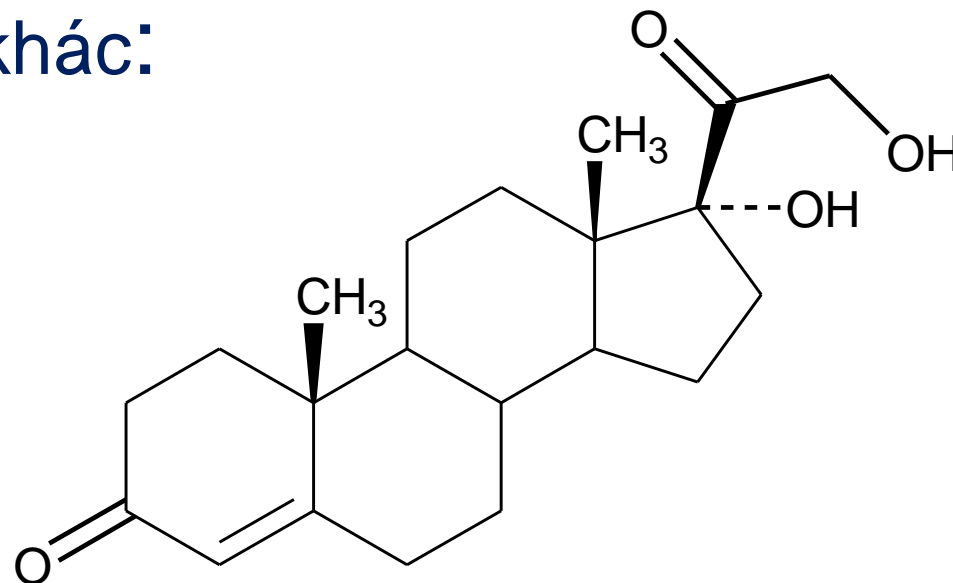


Tính chất hóa học chung

- Phản ứng Zimmerman
- Tạo hydrazone:
 - + Với phenylhydrazin tạo hydrazone màu vàng
 - + Với 2,4-dinitrophenylhydrazin tạo hydrazone màu đỏ



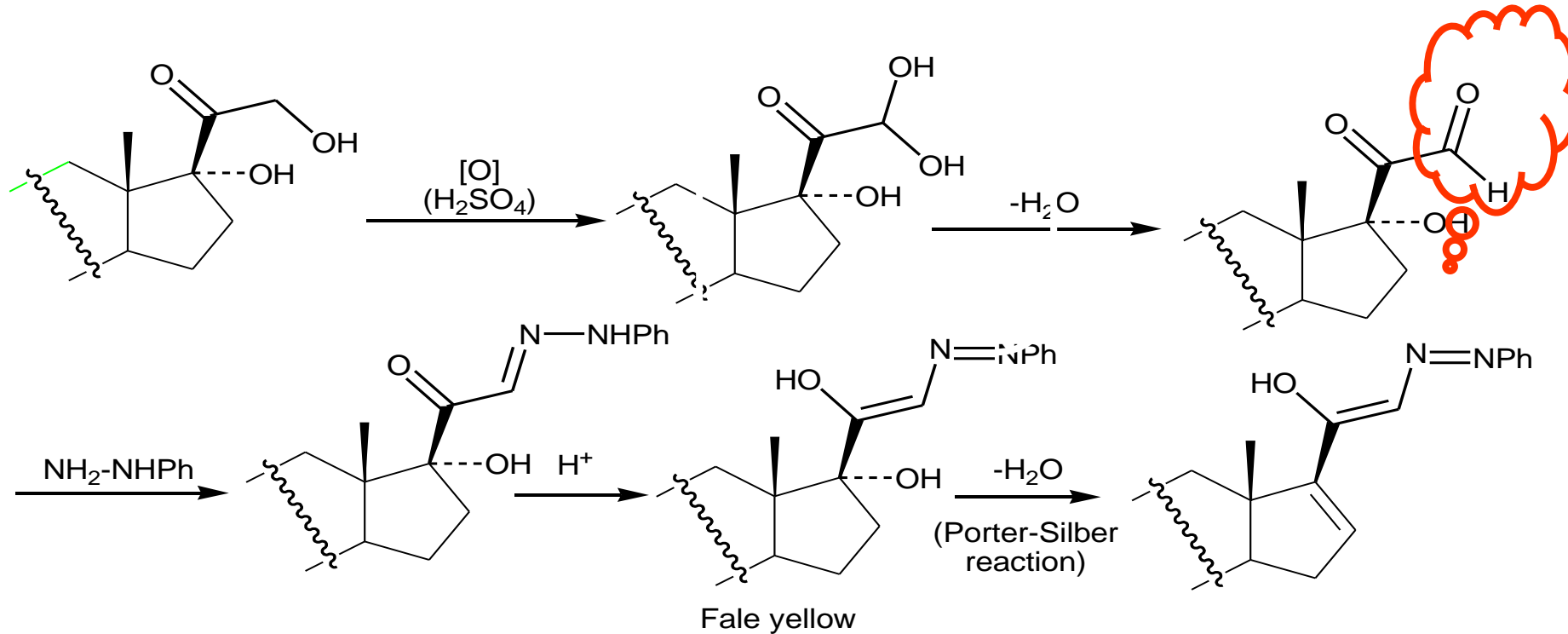
- Một số phản ứng đặc trưng khác:





Tính chất hóa học chung

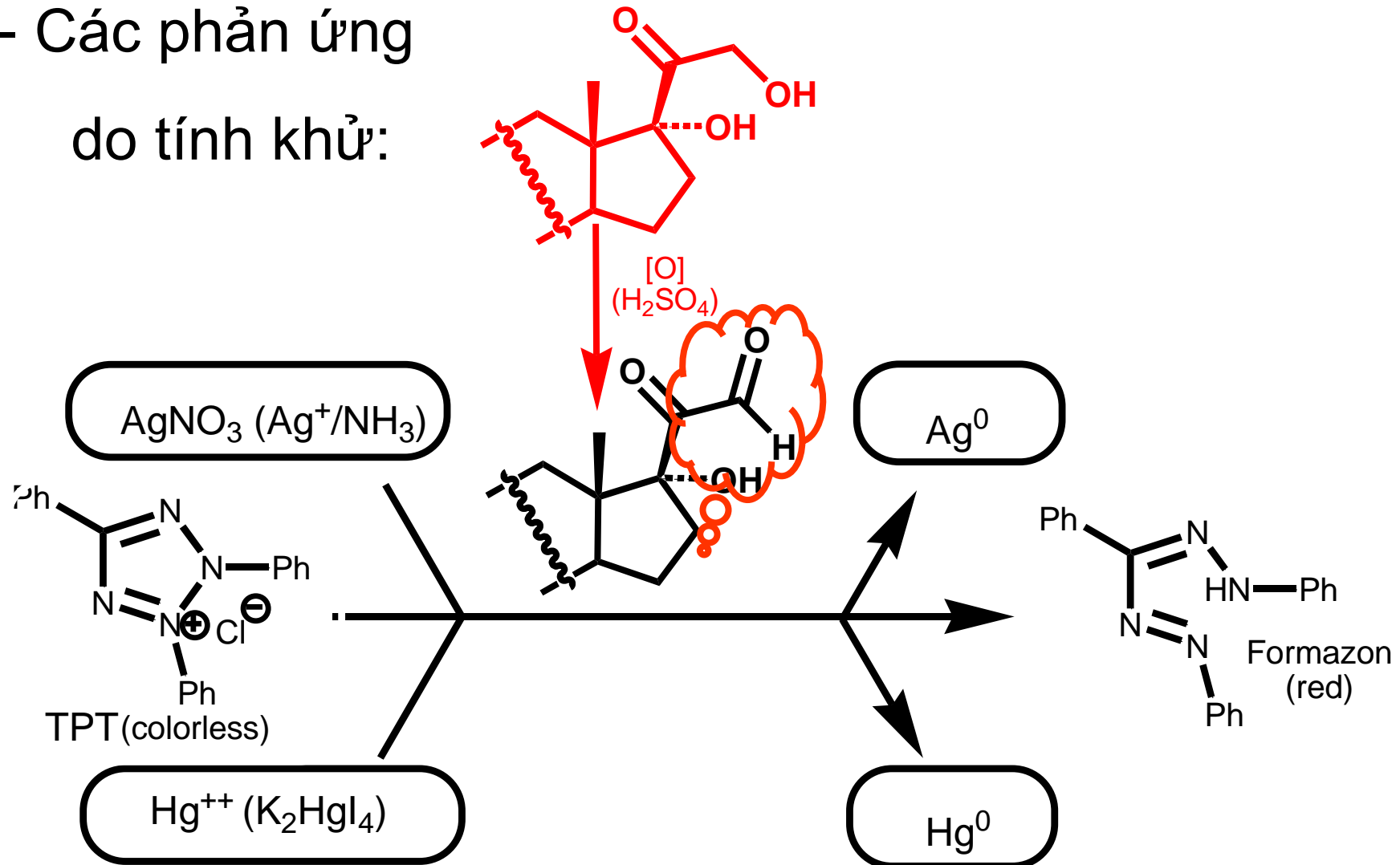
- Phản ứng oxi hóa:





Tính chất hóa học chung

- Các phản ứng do tính khử:





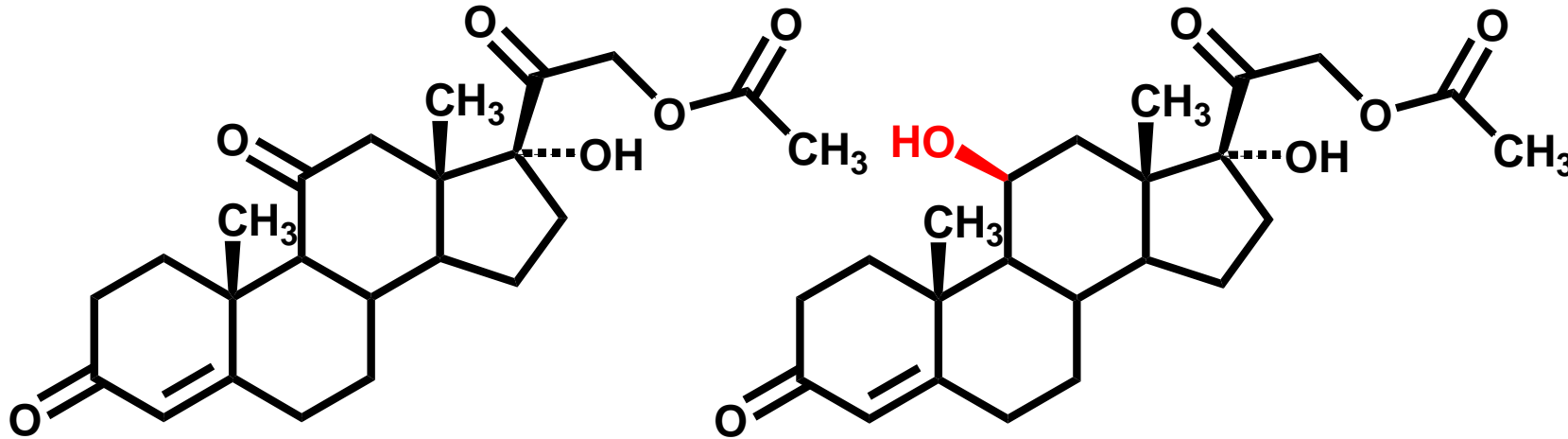
GLUCOCORTICOID

- Định lượng:

- + Đo màu: sau phản ứng với phenyltetrazolium clorid hoặc xanh tetrazolium.
- + HPLC, đo độ hấp thụ tử ngoại.

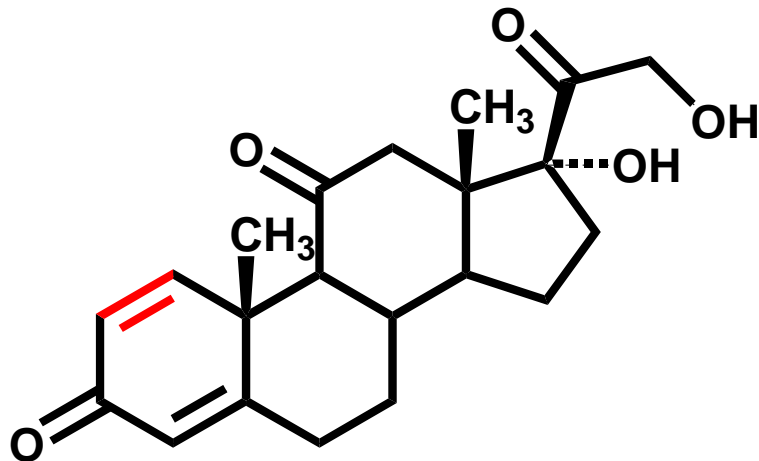


Các Glucocorticoid

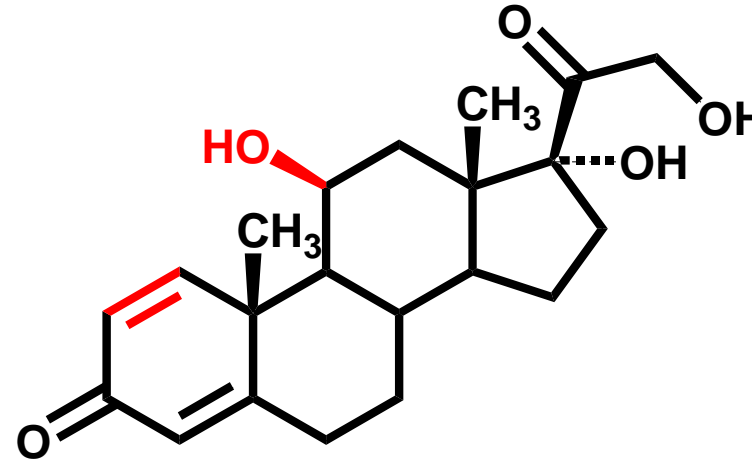


Cortison acetat

Hydrocortison acetat



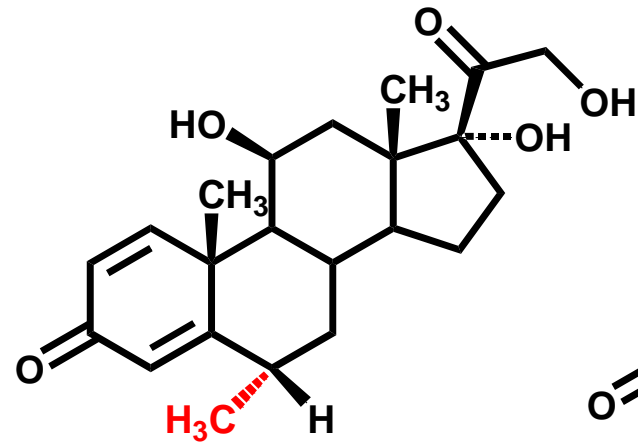
Prednison



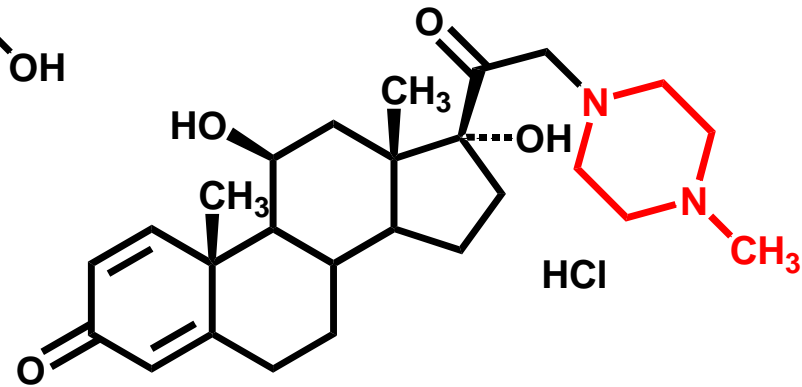
Prednisolon



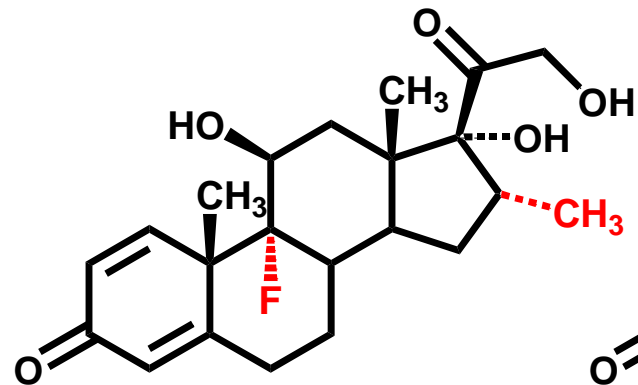
Các Glucocorticoid



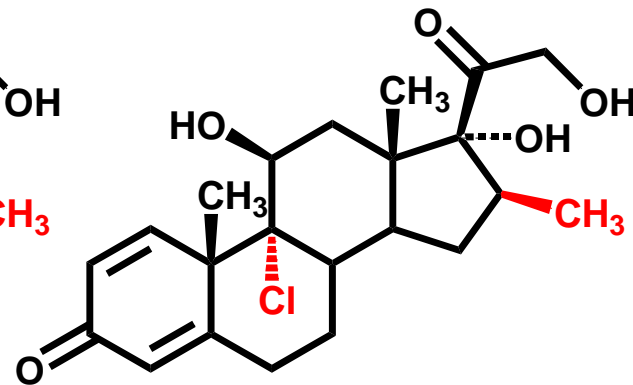
Methyl Prednisolon



Mazipredon



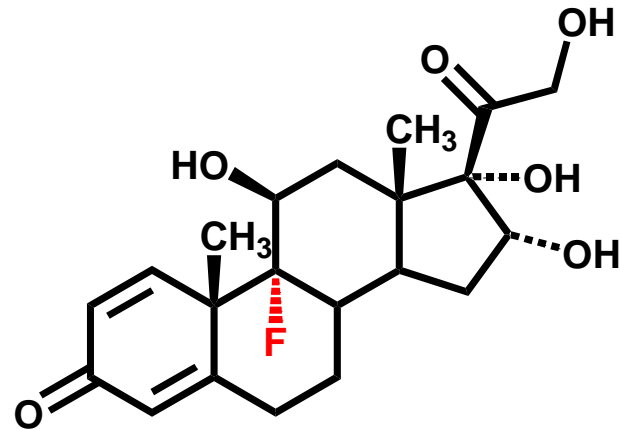
Dexamethason



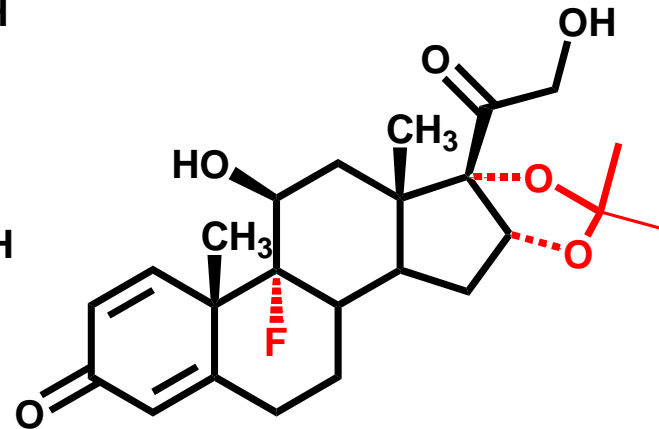
Beclomethason



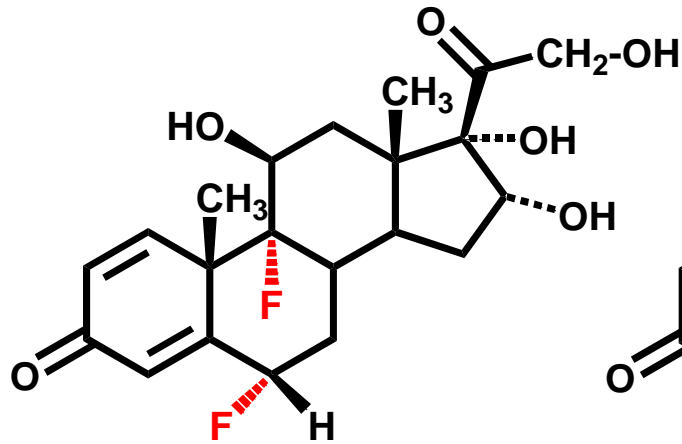
Các Glucocorticoid



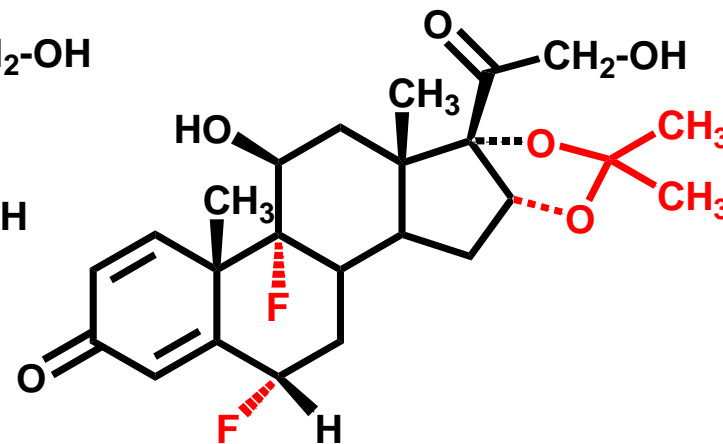
Triamcinolon



Triamcinolon acetonid



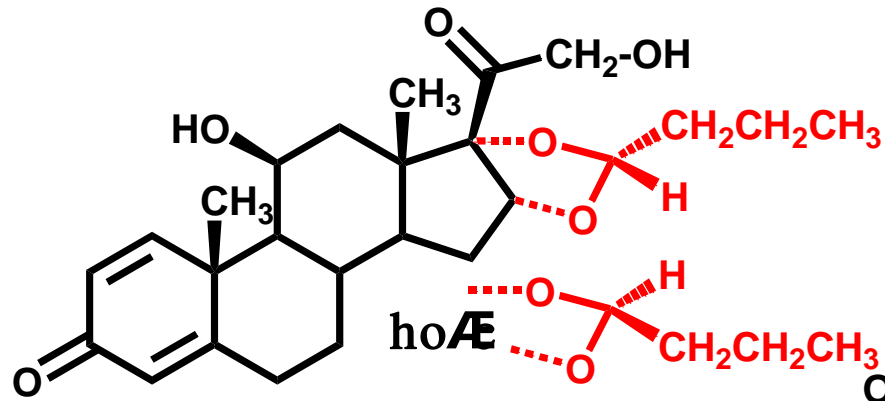
Flucinolon



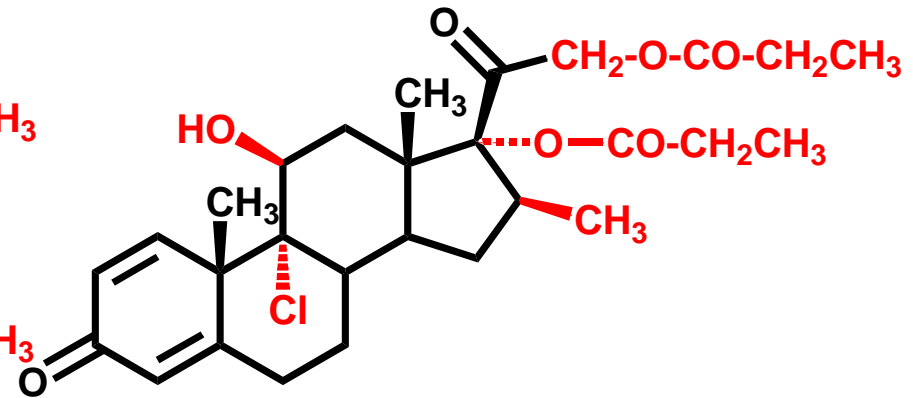
Flucinolon acetonid



Các Glucocorticoid



Budesonid



Beclomethason dipropionat



Hydrocortison acetat

Tính chất:

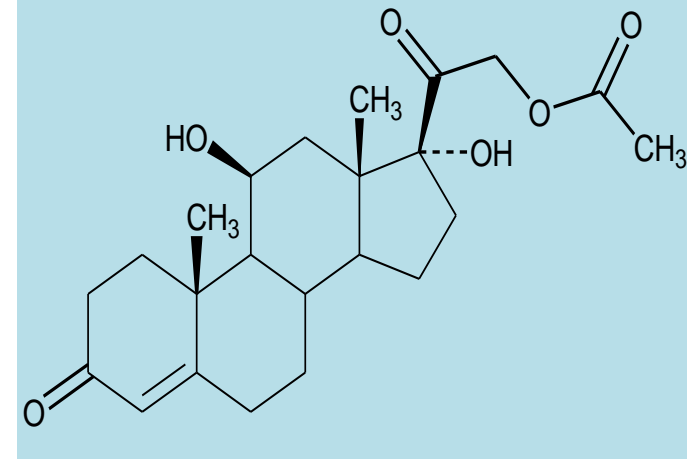
- Bột KT trắng, không tan/nước, tan/dầu, khó tan/ ethanol

Định tính:

- Oxy hóa/ H_2SO_4 : → đỏ nâu đậm dần, pha loãng = nước → mất màu
- Thủy phân = H_3PO_4 , xác định acid acetic = $FeCl_3$

Định lượng:

- Đo phổ UV

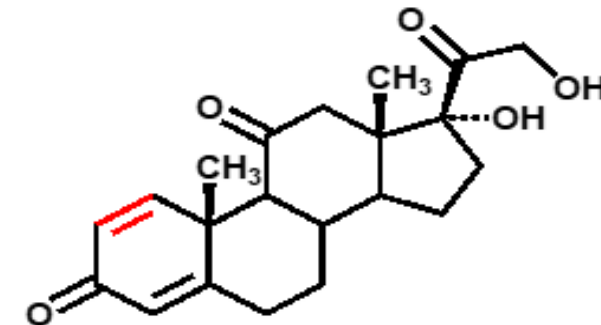




Prednisolon

Tính chất:

- Bột KT trắng, rất khó tan/nước, tan/dầu, tan/ ethanol



Định tính:

- Oxy hóa/ H_2SO_4 : → đỏ đậm, pha loãng = nước → màu nhạt dần, có tủa bông xám

Định lượng:

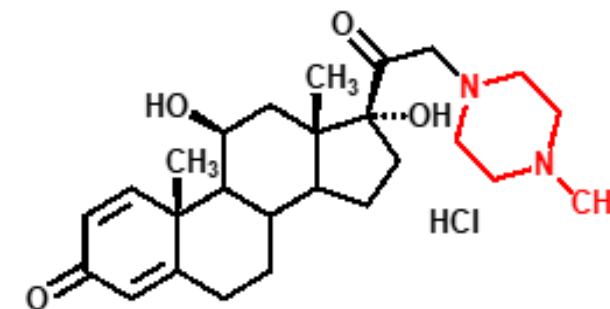
- Đo phổ UV





Mazipredon

dẫn chất của prednisolon (thay 21-OH bằng 4-methylpiperazin-1-yl)



Tính chất:

- Tinh thể màu trắng, tan trong nước, pha thuốc tiêm tĩnh mạch

Định tính:

- Phản ứng với các TT chung của alcaloid

Định lượng:

- Đo phổ UV
- Đo acid trong MT khan





Methylprednisolon

Tính chất:

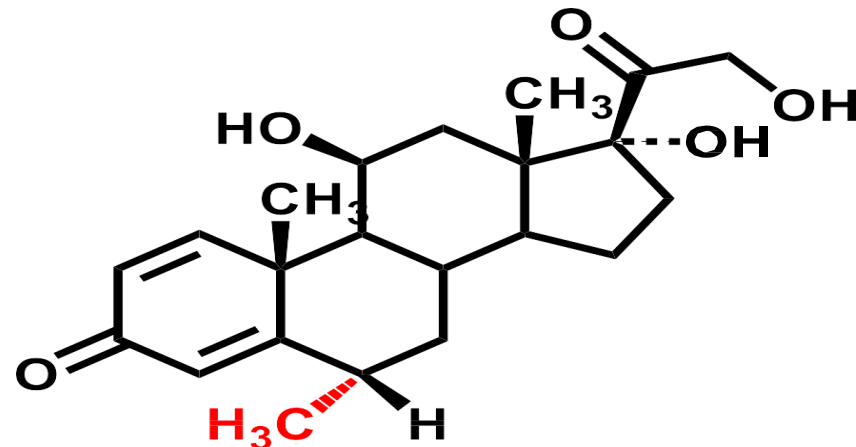
- Tinh thể màu trắng, không tan trong nước

Định tính, định lượng:

- Tương tự prednisolon

Đặc điểm:

- Chống viêm mạnh hơn prednisolon, giữ muối kém hơn, tác dụng kéo dài hơn





Dexamethason

Tính chất:

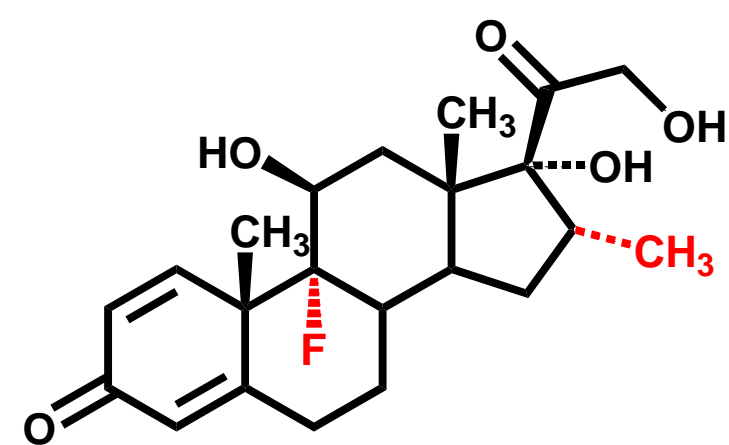
- Tinh thể màu trắng, không tan trong nước

Định tính, định lượng:

- Tương tự prednisolon
- Phản ứng đặc trưng của ion Fluoro

Đặc điểm:

- Chống viêm mạnh hơn prednisolon, giữ muối kém hơn





LƯỢNG GIÁ HORMON VỎ THƯỢNG THẬN



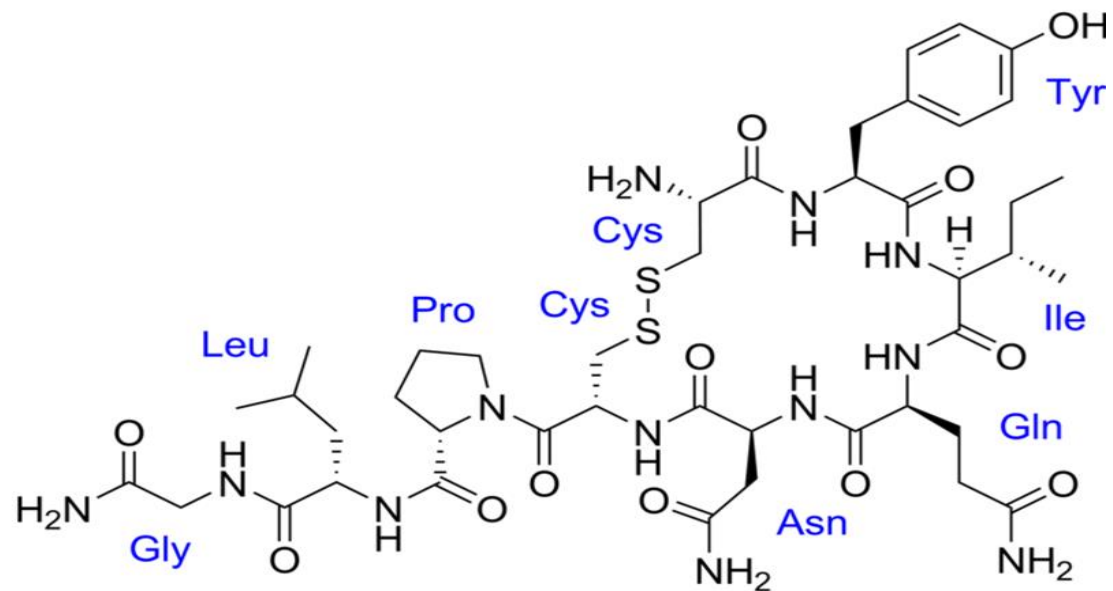
Hormon tuyến yên

- Tuyến yên: hai thuỳ (trước và sau)
- Thuỳ trước: prolactin (PRL), hormon tăng trưởng (GH), hormon vỏ thượng thận (ACTH), hormon hướng hoàng thể (LH), hormon kích thích buồng trứng (FSH).
- Thuỳ sau: **oxytocin**, vasopressin.
- Oxytocin: peptid, thúc đẻ hoặc gây sẩy thai, cầm máu sau đẻ, kích thích tạo sữa.



OXYTOCIN

Cấu tạo:



Tính chất:

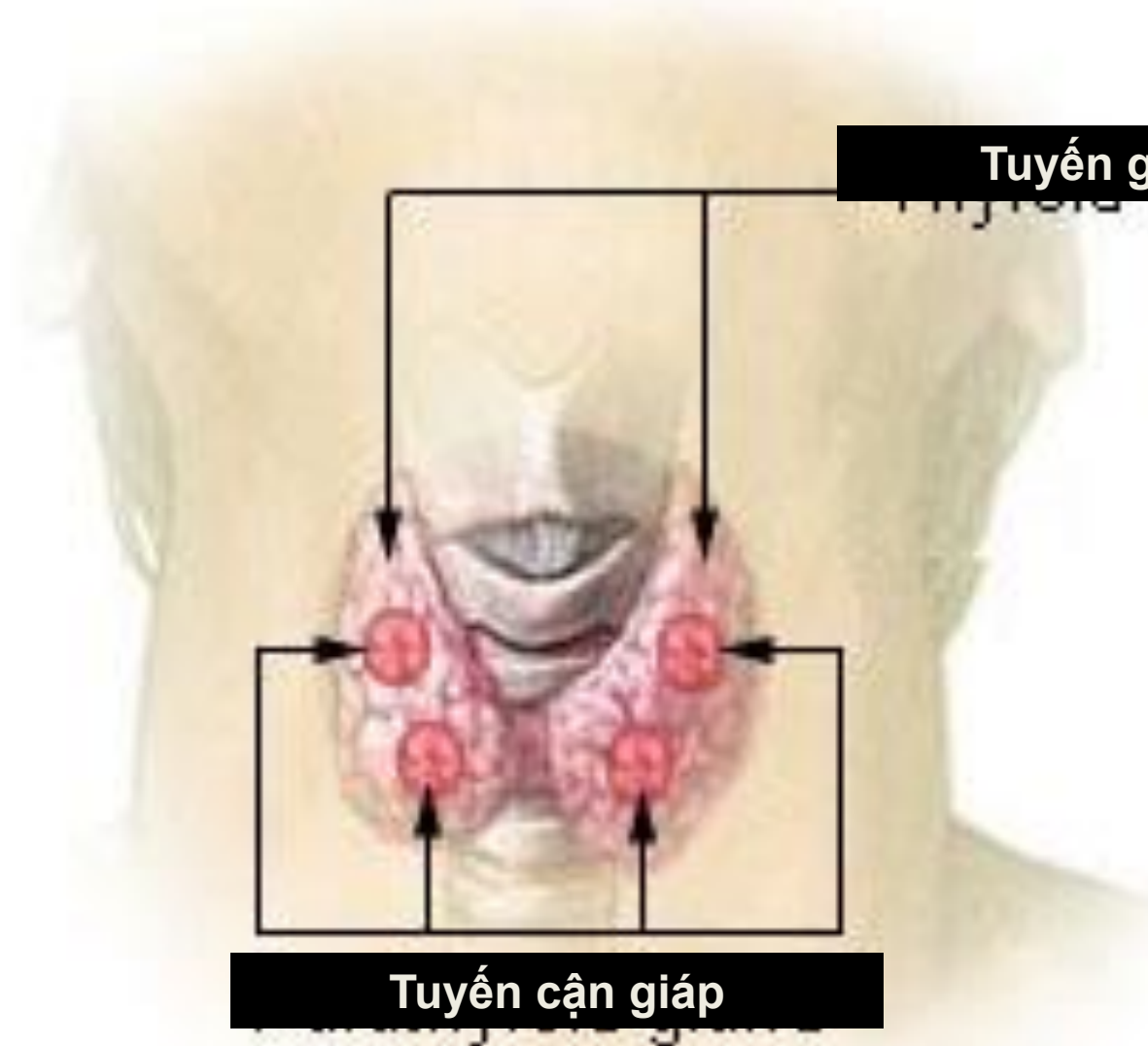
Bột kết tinh trắng, rất dễ hút ẩm, dễ tan/nước, acid acetic loãng, ethanol.
ĐT và ĐL = phương pháp HPLC với detector UV 220 nm

Tác dụng:

Kích thích cơ trơn tử cung và tuyến vú, có TD thúc đẻ, gây sảy thai, phòng chảy máu sau đẻ



HORMON TUYẾN GIÁP





HORMON TUYẾN GIÁP VÀ THUỐC KHÁNG GIÁP TRẠNG

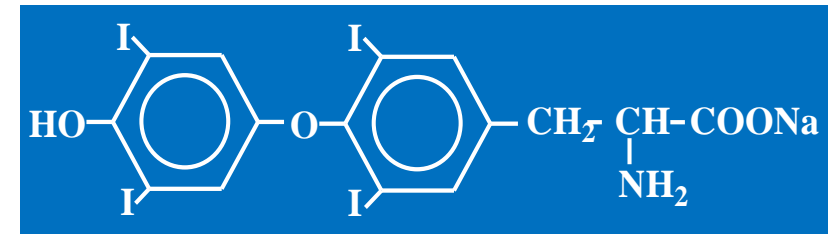
Tuyến giáp tiết 2 hormon:

- Levothyroxin còn gọi là thyroxin (T4)**
- Liothyronin còn gọi là triiodothyroxin (T3)**

Do CTHH giống nhau nên hai hợp chất này có các tính chất lý hóa giống nhau.



NATRI LEVOTHYROXIN



Tính chất vật lý:

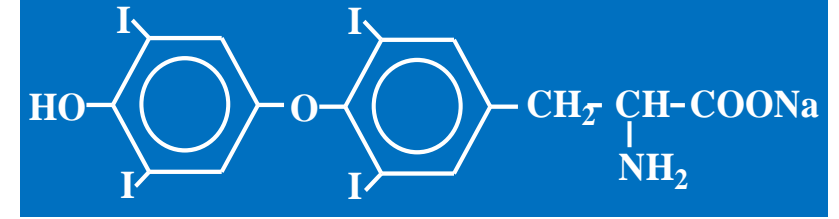
- Bột trắng, hoặc vàng hơi nâu, K mùi, K vị
- Khó tan/nước và ethanol, tan/DD kiềm
- Có năng suất quay cực
- Hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV)
- Phổ IR đặc trưng

Tính chất hóa học:

- OH phenol: tính acid, tính khử
- Amino acid: tính base, TD với TT ninhydrin, tạo phức với ion kim loại
- Iod hữu cơ: dễ bị oxy hóa
- Phản ứng của ion natri



NATRI LEVOTHYROXIN



Định tính:

- ✓ Thêm H₂SO₄, đun nhẹ, hơi bốc lên màu tím
- ✓ TD với TT ninhydrin tạo phức màu tím
- ✓ TD với FeCl₃ tạo phức màu tím
- ✓ Vô cơ hóa, TD với TT Streng tạo tủa màu vàng

Định lượng:

- ✓ PP đo phổ tử ngoại
- ✓ PP đo acid/MT khan

Tác dụng:

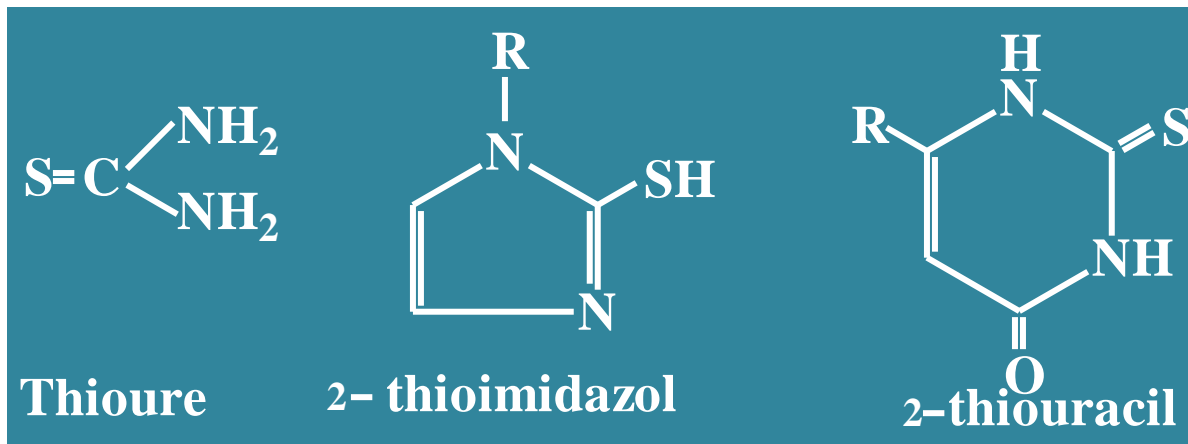
- Phòng và điều trị thiếu năng tuyến giáp





THUỐC KHÁNG GIÁP TRẠNG

- Các thuốc kháng giáp trạng đều thuộc DC thioure đóng vòng: 2-thioimidazol và các dẫn chất 2-thiouracil.
- Các thuốc này ngăn cản việc gắn iod vào các chất tiền thân để tạo ra levothyroxin hoặc liothyronin.





PROPYLTHIOURACIL

Tính chất:

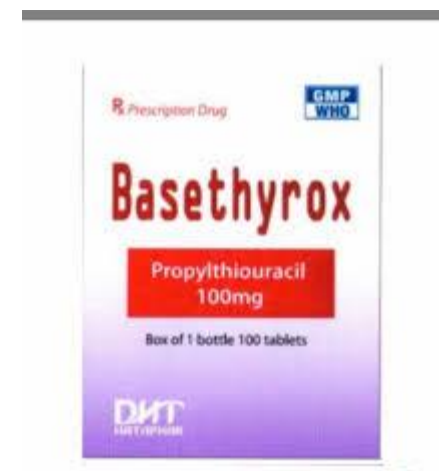
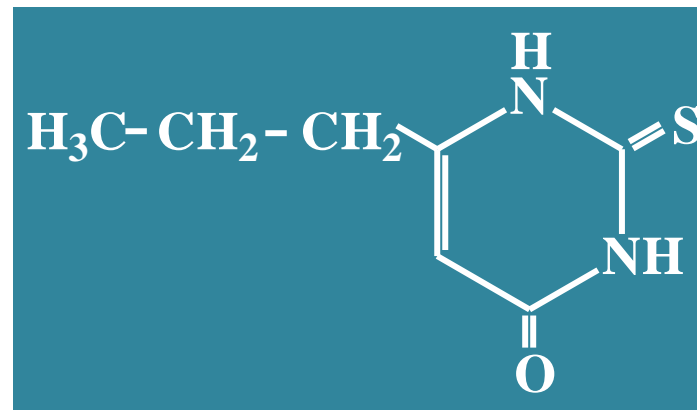
- Tinh thể màu trắng, vị rất đắng, khó tan/nước
- Tính acid: tan/DD kiềm, tạo tủa với các ion kim loại
- Vô cơ hóa tạo SO_4^{2-}
- Hấp thụ UV

Định lượng:

- Đo phổ UV
- Đo kiềm, DM nước, chỉ thị đo thể

Tác dụng:

Điều trị ưu năng tuyến giáp.





HORMON TUYẾN TỤY: INSULIN

- Là một polypeptid gồm 51 acid amin.
- Điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp AND.

Tính chất:

- Bột màu trắng, không tan trong nước, tan/DD acid vô cơ loãng và kiềm loãng

Định tính, Định lượng:

- PP HPLC với detector UV 214nm

Tác dụng:

- Điều trị tiểu đường typ1, typ 2



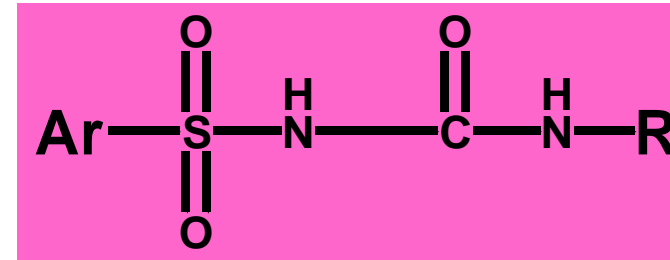
THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TỔNG HỢP

Theo cấu tạo, có 4 nhóm:

1. Các sulfonylure tolbutamid; clopropamid; tolazamid; acetohexamid; glibenclamid; glipizid; gliclazid.
2. Các biguanid: metformin.
3. Các thiazolidindion: pioglitazon; rosiglitazon.
4. Các chất ức chế α -glucosidase: acarbose.



Các sulfonylurea

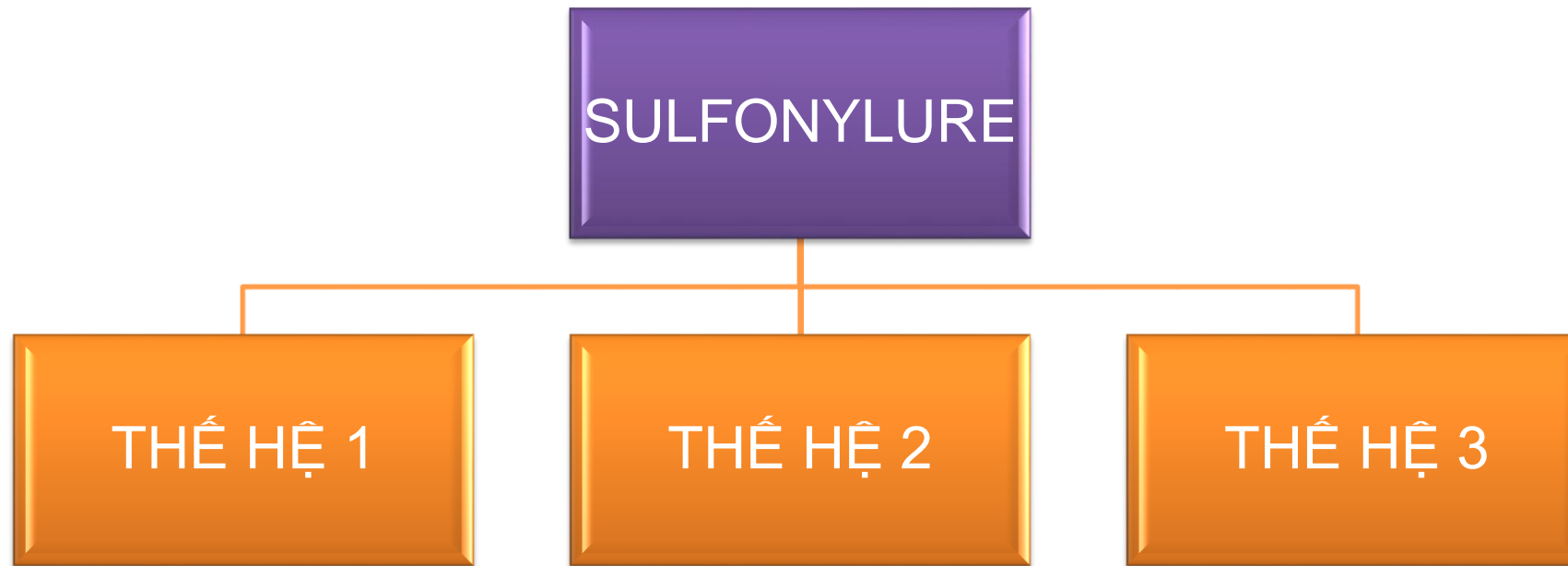


Tính chất lý-hóa chung:

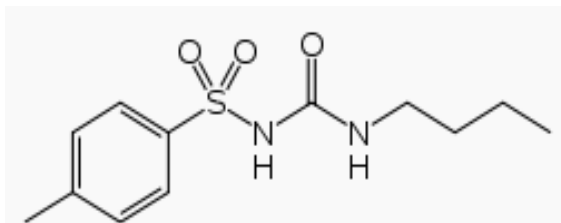
- Hấp thụ UV
- Tính acid \rightarrow muối Na, sau đó kết tủa với AgNO_3 , tạo phức màu với ion klorua; ĐL bằng pp trung hòa (NaOH, phenophtalein)
- Nhóm ure thủy phân = acid $\rightarrow \text{CO}_2$
- Nhóm ure thủy phân = kiềm $\rightarrow \text{NH}_3$
- Nhóm sulfon vô cơ hóa: $\rightarrow \text{SO}_4^{-2}$,



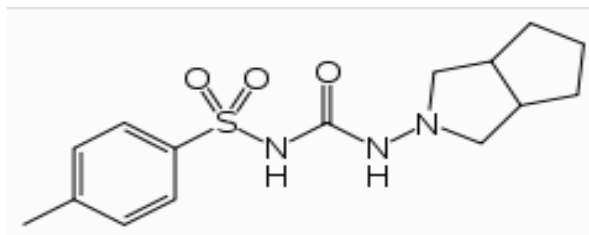
PHÂN LOẠI CÁC SULFONYLURE



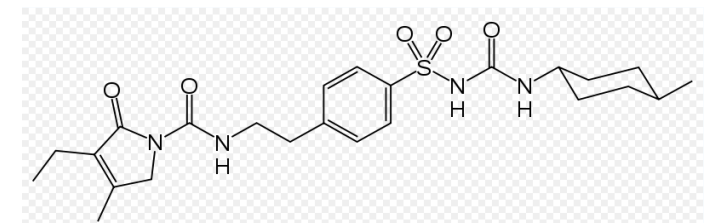
Tolbutamid
Clopropamid
Tolazamid
Acetohexamid



Glyburid
Glibenclamid
Glipizid
Gliclazid

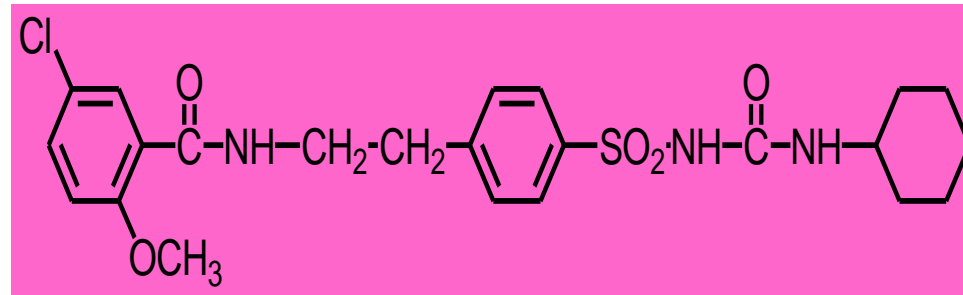


Glymepizid





GLIBENCLAMID



Tính chất:

- Không tan/nước và các dm hữu cơ, tan/các DD kiềm loãng.
- Có hóa tính chung của nhóm **sulfonylure** điều trị ĐTĐ. pKa khoảng 5,3.
- ĐL= pp đo kiềm, dm ethanol, chất chuẩn NaOH, chỉ thị phenolphtalein.

Tác dụng:

KT tế bào b tiết insulin, dùng điều trị ĐTĐ typ 2.



METFORMIN

Tính chất lý-hóa:

Nhóm biguanid:

- + Tác dụng dd kiềm tạo NH_3
- + Tác dụng với α -naphthol trong môi trường kiềm và natri hypobromid tạo màu hồng.
- + Tính base: đt = TT alcaloid, đl = pp đo acid/mt khan

Nhóm HCl kết hợp:

- + Định tính Cl^-
- + ĐL HCl kết hợp = dd NaOH

Có thể dùng IR hoặc SKLM để ĐT (hiện màu = natri nitroprussiad và kali fericyanid)

