



Clotrimazole

CAS 23593-75-1



Amphotericin B

CAS 1397-89-3

www.whmulei.com



THUỐC ĐIỀU TRỊ NẤM VÀ BỆNH DO KÝ SINH TRÙNG



MỤC TIÊU HỌC TẬP

- *** Kiến thức:**

- 1. Trình bày được phân loại các thuốc điều trị nấm, thuốc điều trị sốt rét, thuốc điều trị giun, sán và thuốc điều trị lỵ amip và tricomonas.
- 2. Trình bày được tính chất lý, hóa, phương pháp định tính và định lượng các thuốc điều trị nấm, thuốc điều trị sốt rét, thuốc điều trị giun, sán và thuốc điều trị lỵ amip và tricomonas.

- *** Kỹ năng:**

- 3. Vận dụng các kiến thức đã học để phân tích được sự liên quan giữa công thức cấu tạo và phương pháp kiểm nghiệm các thuốc điều trị nấm và bệnh do ký sinh trùng.

- *** Năng lực tự chủ và trách nhiệm:**

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



THUỐC ĐIỀU TRỊ NẤM



ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH NẤM

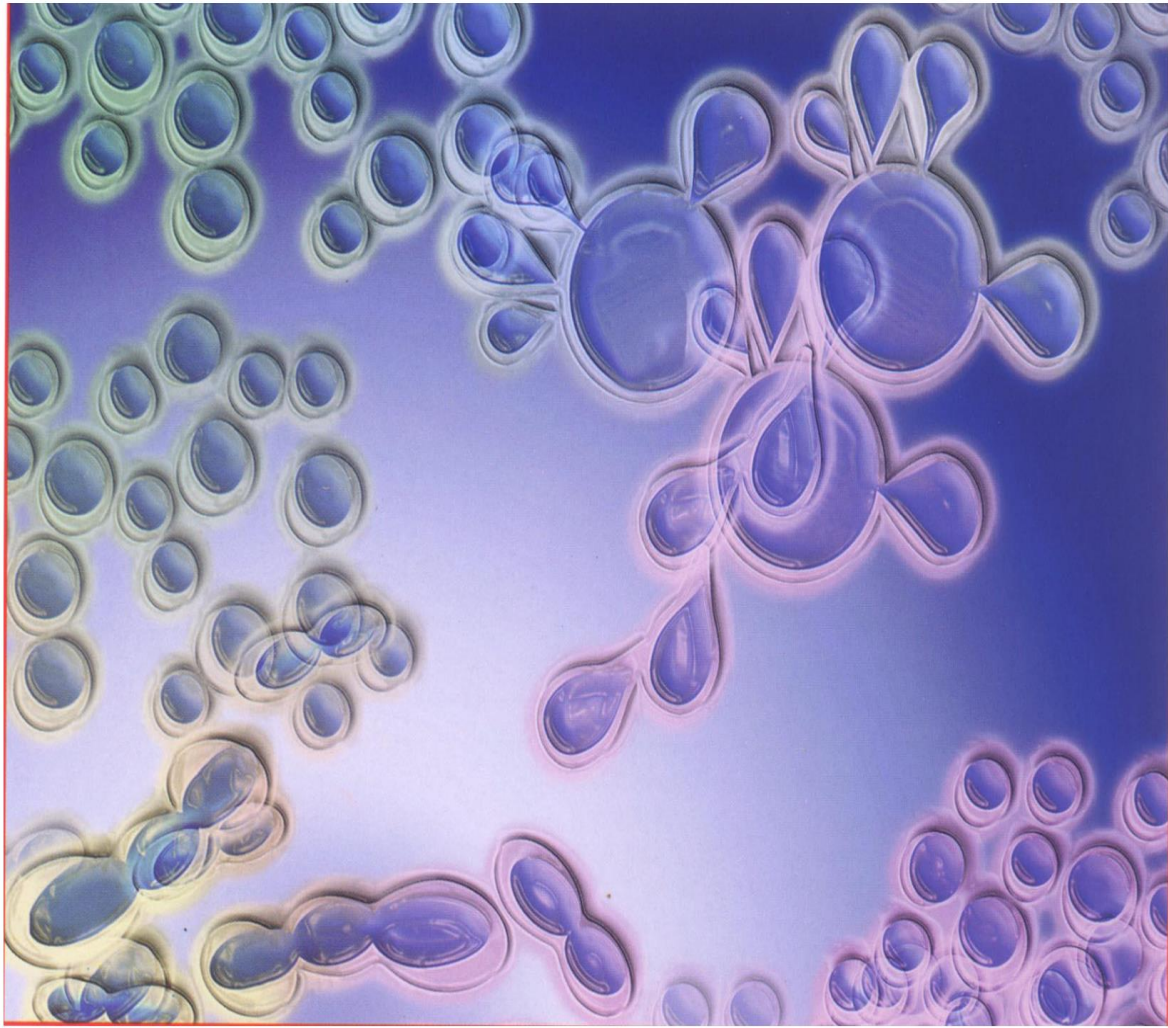
Bệnh nấm

- Bệnh nấm da: do các loại nấm biểu bì, nấm *Microsporium* và *Trichophyton* gây ra.
- Bệnh nấm do các loại nấm men hoại sinh gây ra nhiễm nấm trên da và niêm mạc như: *Aspergillus*, *Candida*, *Blastomyces*...



BỆNH NẤM

- Bệnh nấm 60% là bệnh da liễu
- Nguyên nhân gây bệnh rất đa dạng:
 - Do môi trường, thời tiết
 - Cơ địa, nội tiết tố thay đổi, thai kỳ, dậy thì,...
 - Dùng thuốc kháng sinh, corticoid,... dài ngày
 - Bệnh suy giảm miễn dịch: AIDS, lao,...
- Vị trí gây bệnh:
 - Niêm mạc, ngoài da, âm đạo
 - Cơ quan(phổi, não, tủy sống,...)



NẤM MEN *CANDIDA ALBICANS*



NHIỄM *CANDIDA ALBICANS* Ở TRẺ SƠ SINH



BỆNH NẤM Ở MẶT VÀ CỔ



BỆNH LANG BEN Ở LƯNG



NẤM Ở KẼ NGÓN TAY



THUỐC ĐIỀU TRỊ NẤM

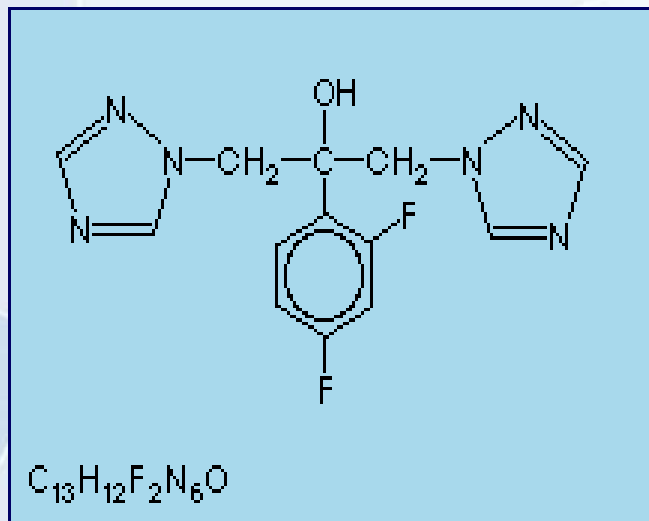
Phân loại thuốc theo cấu trúc hóa học:

- Các acid béo và muối: acid propionic, natri caprylat
- Các acid thơm và dẫn chất: acid salicylic và dẫn chất
- Các azol
- Các allylamin
- Các kháng sinh chống nấm

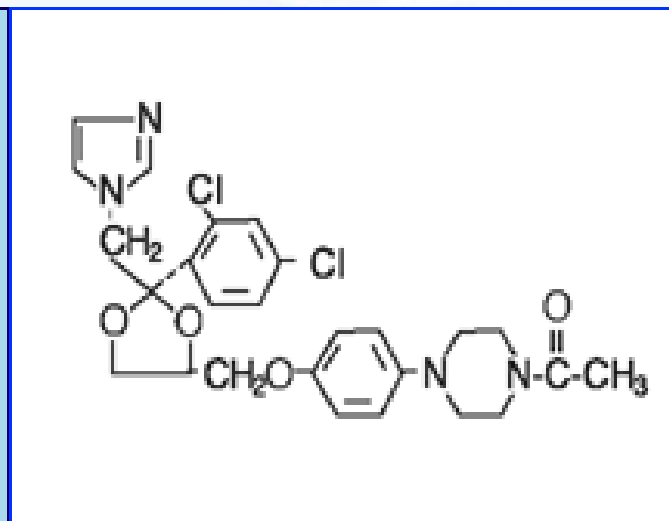


CÁC AZOL

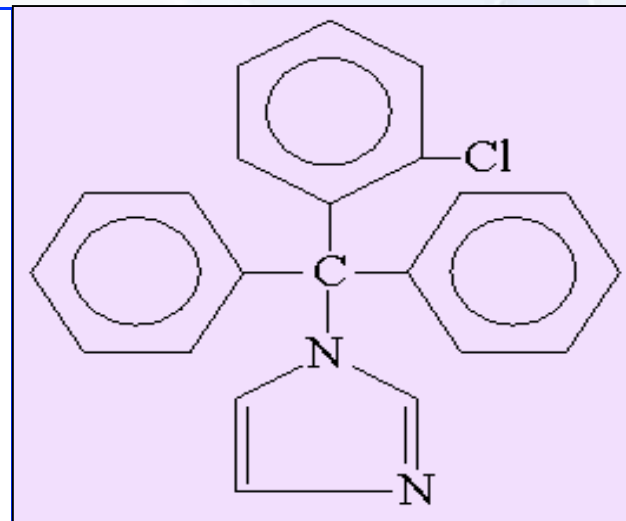
- Đều là dẫn chất của **Imidazol** hoặc **1,2,4-triazol**.
- Phải chứa 2 đến 3 **nhõn thõm**.
- Ít nhất một nhõn thõm **gắn halogen**: clo hoặc flo.



Fluconazole



Ketoconazole



Clotrimazole



CÁC AZOL

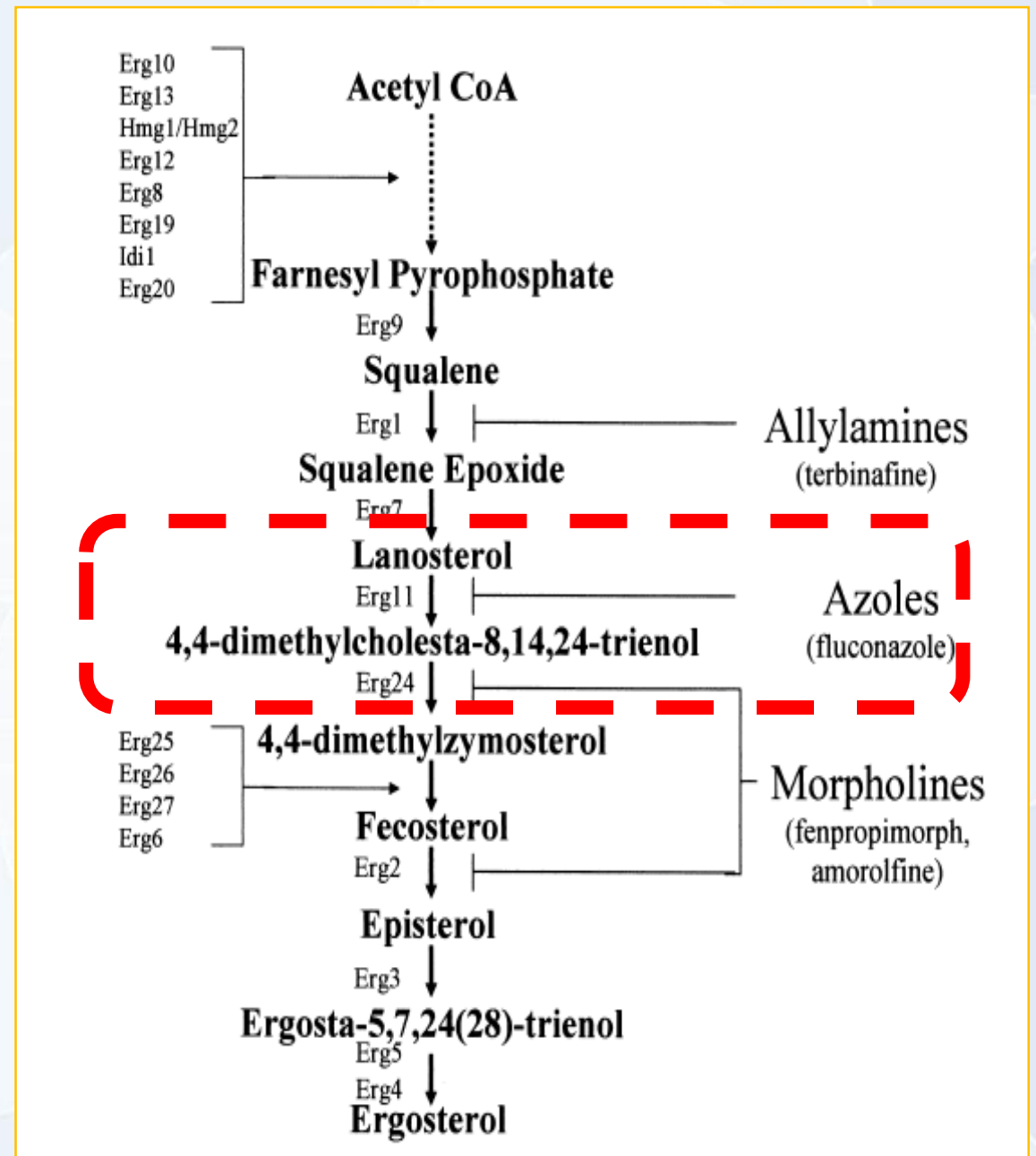
CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Gắn và ức chế Cytochrome P450, lanosterol demethylase, enzym xúc tác tổng hợp ergosterol (thành phần màng tế bào nấm)

THUỐC THƯỜNG DÙNG

Clotrimazol; Econazol nitrat; Butoconazol nitrat; Sulconazol nitrat; Oxyconazol nitrat; Ketoconazol; Fluconazol; Itraconazol...

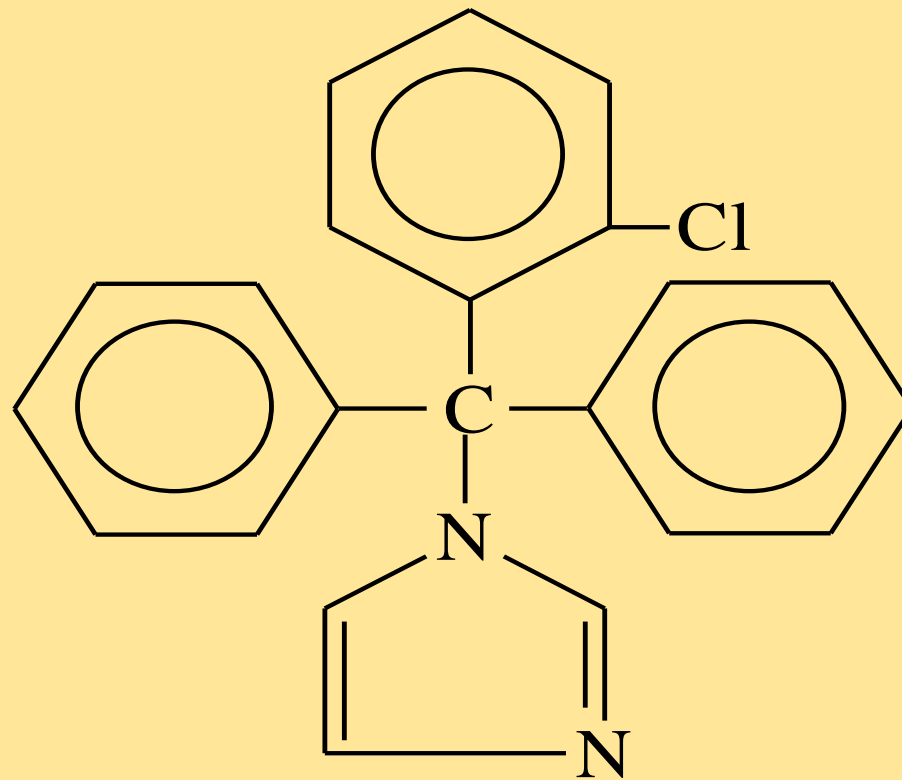
(...conazol)





CLOTRIMAZOL

1-[(2-clorophenyl) diphenyl- methyl]-1H-imidazol



$C_{22}H_{17}ClN_2$

P.t.l.: 344,8



CLOTRIMAZOL

1-[(2-clorophenyl) diphenyl- methyl]-1H-imidazol

Tính chất vật lý:

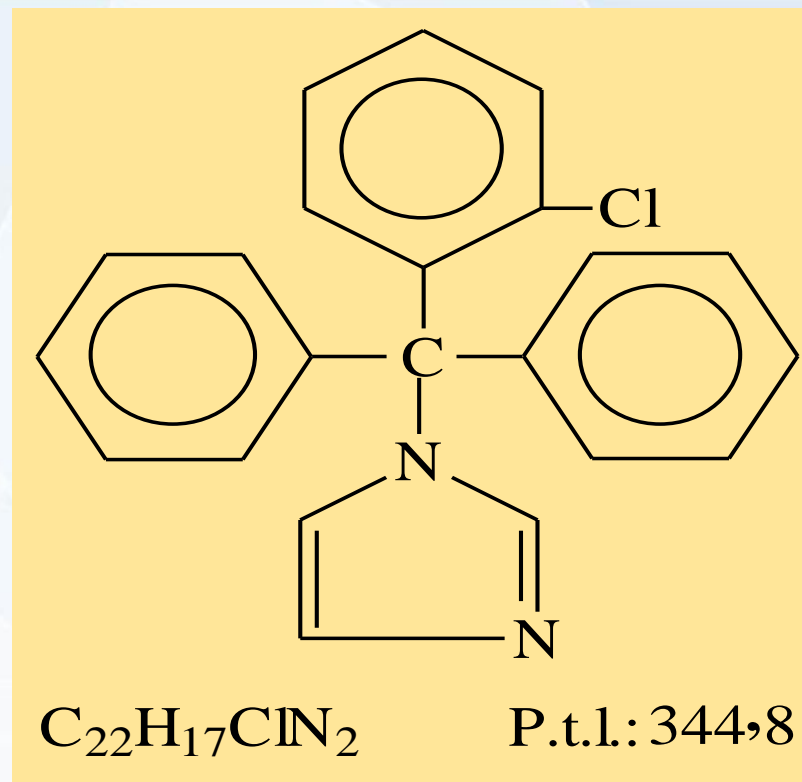
- Bột màu trắng, hoặc hơi vàng
- Không tan/nước, tan/ acid loãng, ethanol và dicloromethan

Tính chất hóa học:

- ❖ Nhân imidazol: Tính base
- ❖ Nhân thơm: hấp thụ UV
- ❖ Clo hữu cơ: Vô cơ hóa, xác định bằng AgNO_3

Chỉ định:

- ✓ Dùng ngoài để điều trị nấm ngoài da, miệng hầu.





KETOCONAZOL

Tính chất vật lý:

- Bột kết tinh **trắng**
- **Không** tan/nước, tan nhiều/methanol, hơi tan/ethanol.

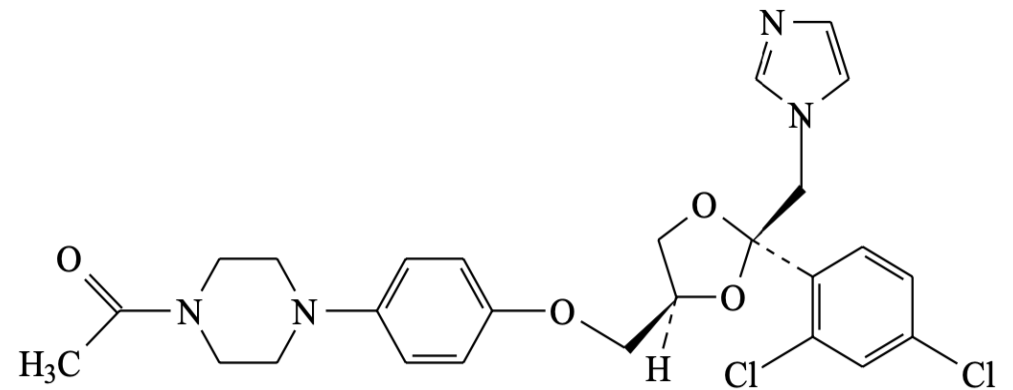
Tính chất hóa học:

❖ Tính base

- Tan/acid vô cơ loãng;
- Phản ứng với thuốc thử chung của alcaloid;
- Định lượng đo acid trong môi trường khan.

❖ Nhân thơm: hấp thụ UV

- Định tính
- Định lượng: đo phổ UV.



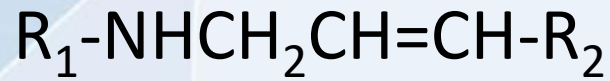
Chỉ định:

- ✓ Là thuốc điều trị nấm phổ rộng dùng để điều trị nấm do loài *Blastomyces*, các bệnh nấm miệng - hầu, âm đạo do nấm *Candida* gây ra.



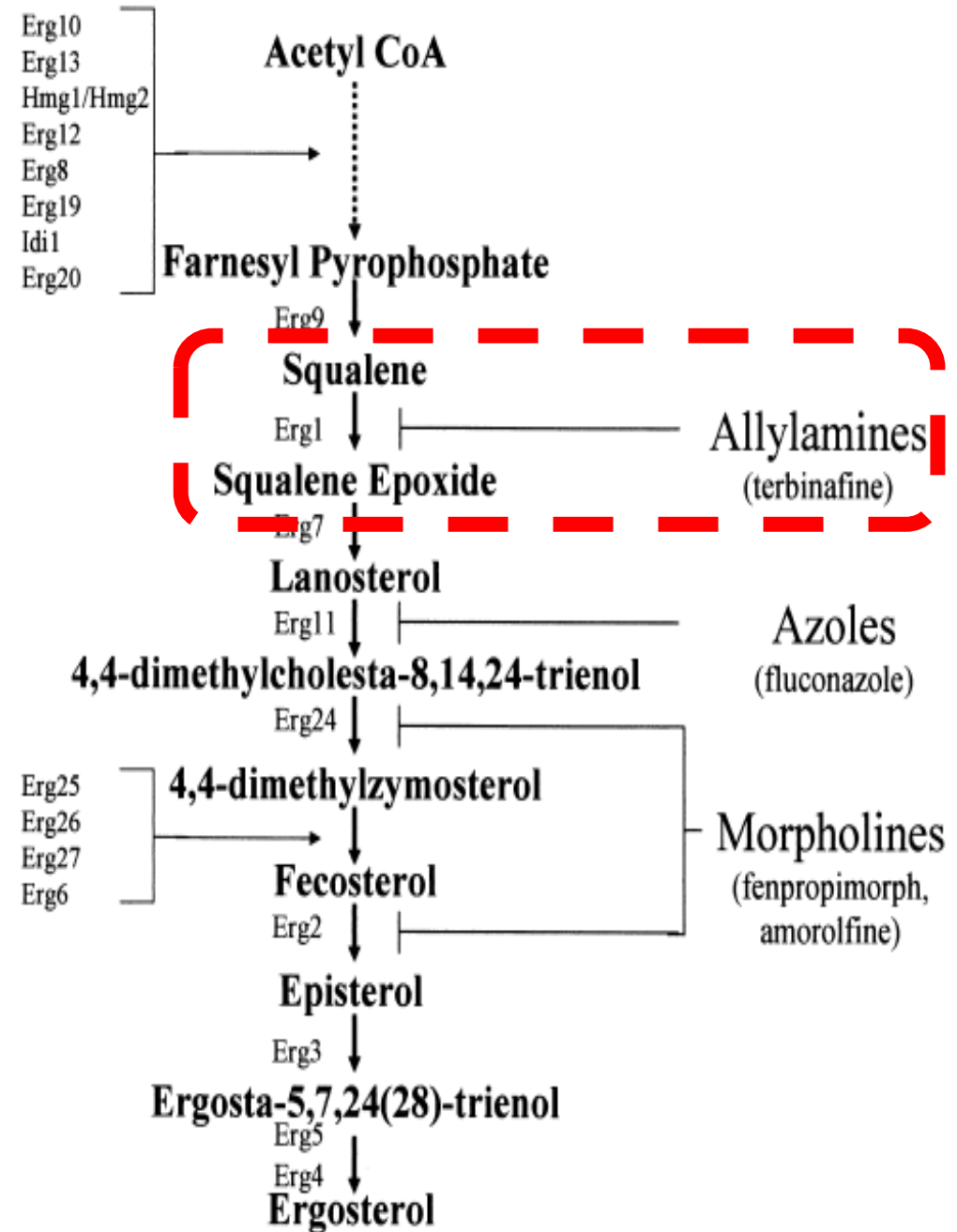
CÁC ALLYLAMINE

CTCT chung:



Cơ chế tác dụng:

Ức chế tổng hợp squalenepoxid → ức chế tổng hợp ergosterol → ức chế tổng hợp màng tế bào





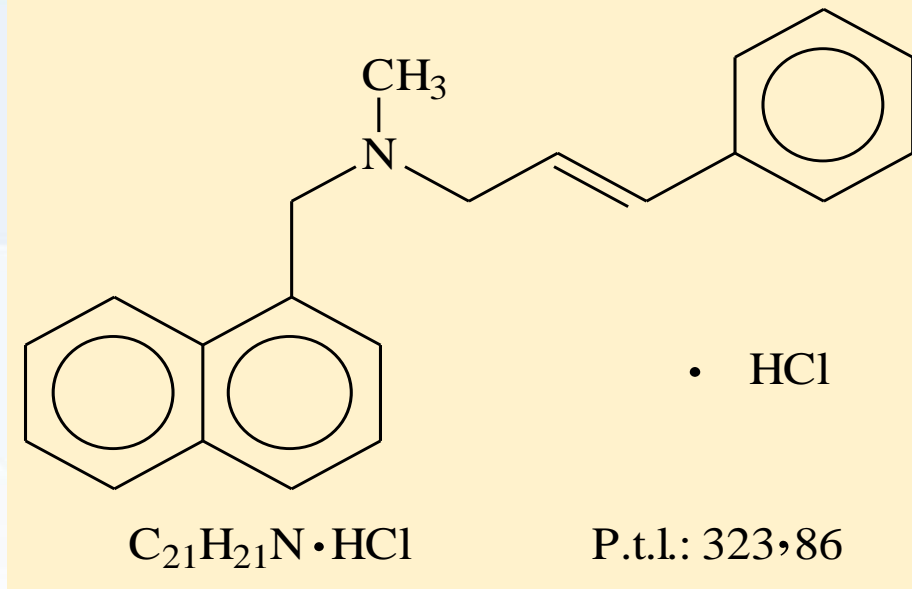
NAFTIFIN. HCL

Tính chất vật lý:

- Bột kết tinh **trắng**.
- Ít tan/nước, dễ tan/dung môi hữu cơ: ethanol.

Tính chất hóa học:

- ✓ Tính base của methylamin:
 - Tạo muối với HCl
 - Định lượng bằng phương pháp đo acid trong môi trường khan
- ✓ Nhân thơm: Định tính, Định lượng bằng phương pháp đo UV
- ✓ HCl kết hợp: tác dụng với AgNO_3



Chỉ định:

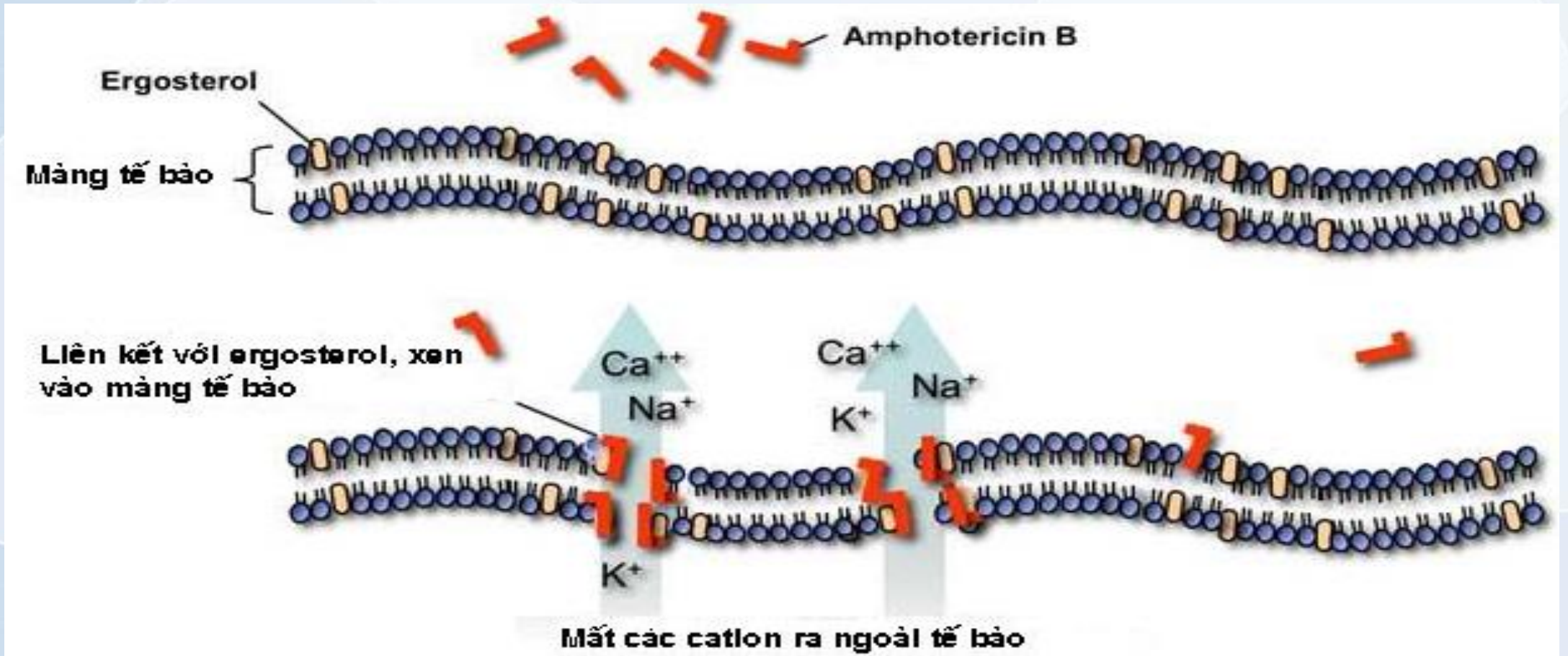
- ✓ Điều trị nấm tại chỗ. Dạng kem 1%; gel 1%.



CÁC KHÁNG SINH CHỐNG NẤM

- Là macrolid vòng lớn, một lacton vòng lớn chứa nhiều dây nối đôi (polyen)
- Theo kích thước của vòng, kháng sinh loại này chia 2 nhóm:
 - Polyen có 26 cạnh: Natamycin (pimaricin).
 - Polyen có 38 cạnh: Nystatin; Amphotericin B.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG



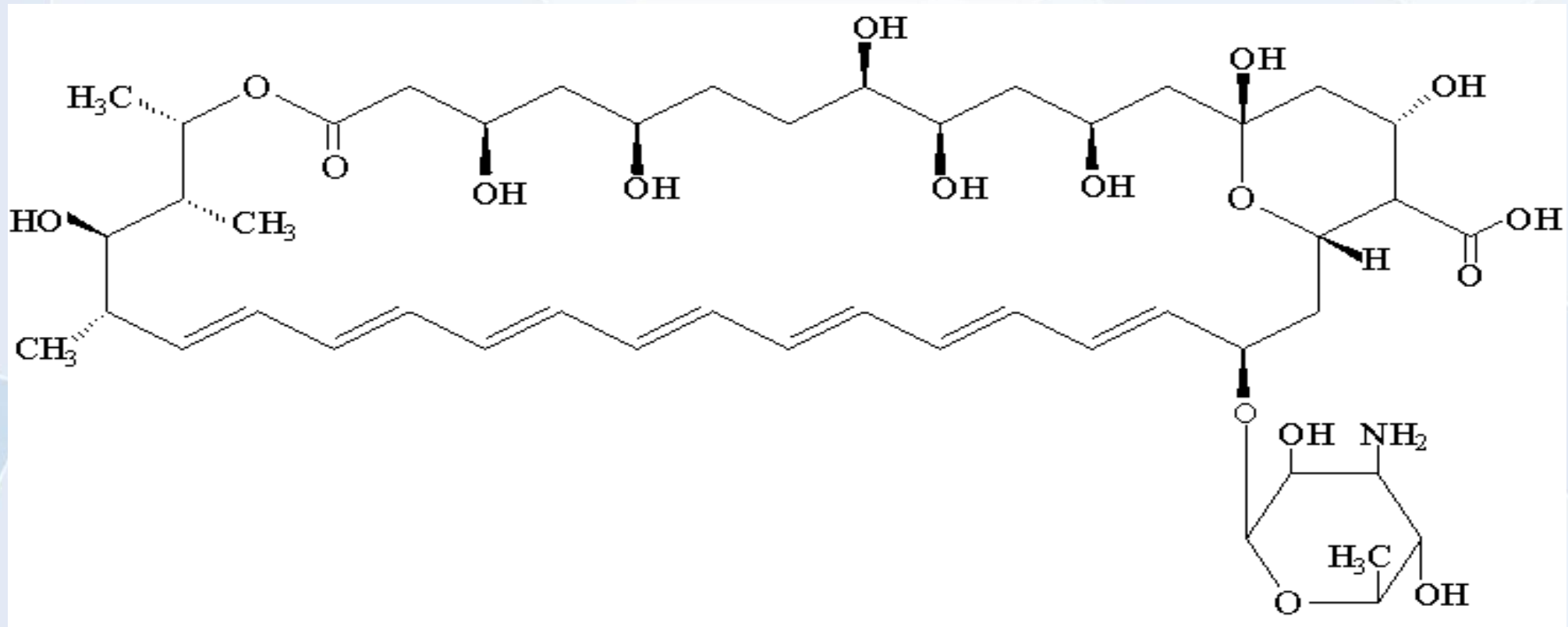
- Kháng sinh liên kết với các sterol trên màng tế bào nấm → làm thay đổi độ thấm màng tế bào → các thành phần quan trọng trong tế bào thoát ra ngoài (cation) → nấm bị tiêu diệt.



AMPHOTERICIN B

Cấu tạo:

- Gồm 2 mạch, mỗi mạch 16 cạnh, nối với nhau qua 3C (6 cạnh). Mạch dưới chứa 7 dây nối đôi luân phiên; mạch trên 6 nhóm OH, phân đều và chứa chức ester.

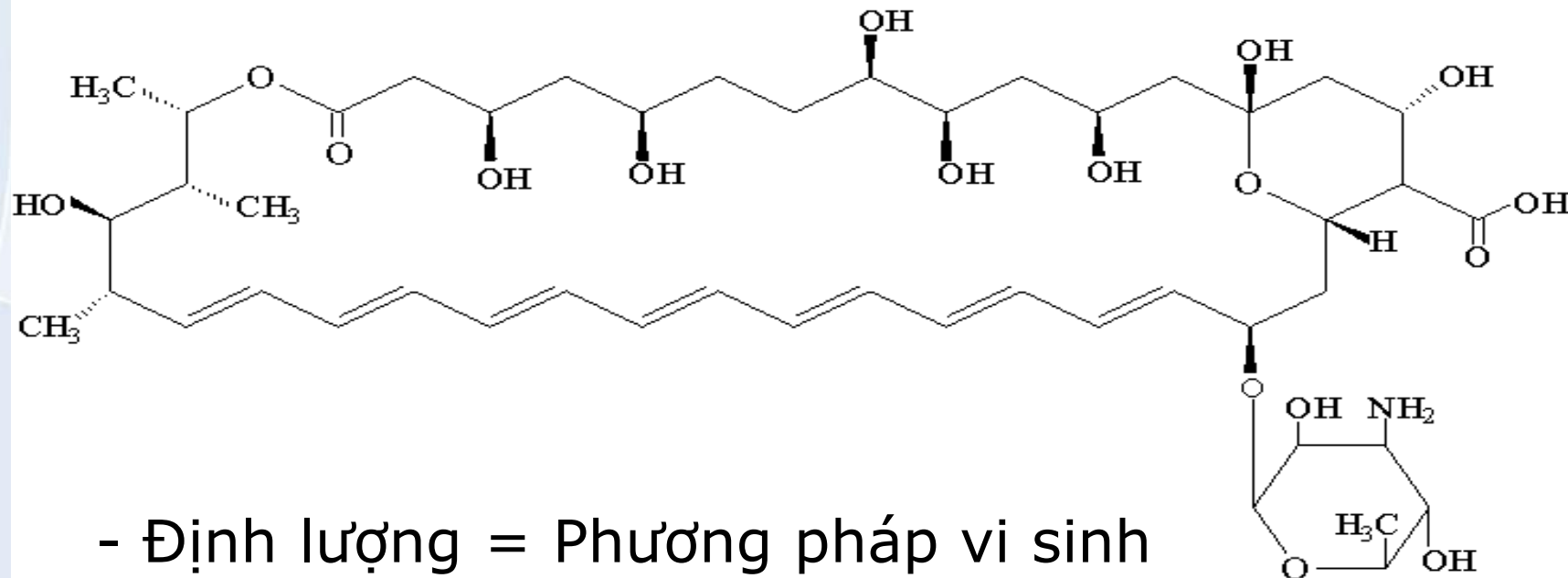




AMPHOTERICIN B (tiếp)

Tính chất:

- Dây nối đôi luân phiên: hấp thụ UV, VIS (định tính, định lượng); có màu vàng cam; dễ bị oxi hóa mất hoạt tính.
- Có tính acid, tính base (lưỡng tính, amphotericin): tan/dd acid loãng, kiềm loãng → tạo muối HCl, muối kiềm.
- Phản ứng của nhóm NH₂ bậc 1: tác dụng với TT Ninhydrin





AMPHOTERICIN B

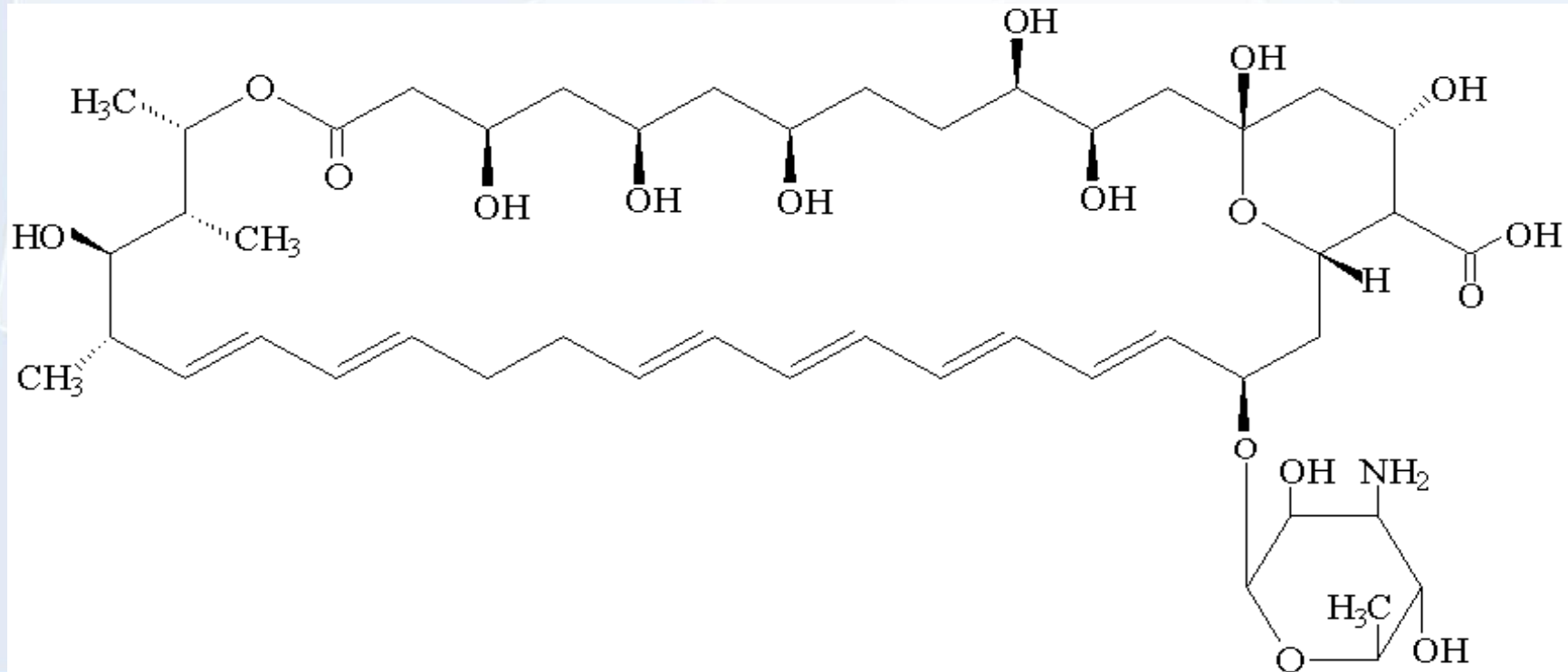
Chỉ định:

- Điều trị các bệnh nấm: viêm màng trong tim do nấm, viêm nội nhãn do nấm, viêm màng não do nấm (*Cryptococcus neoformans*), nấm huyết,...
- Chú ý: khá độc với thận



NYSTATIN

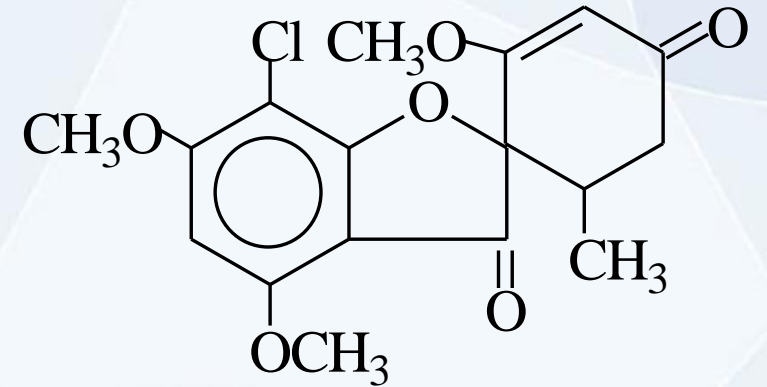
- **Cấu tạo:** khác amphotericin B là mạch dưới **chỉ có 6 dây nối đôi**. Để cân đối, mạch trên thay đổi vị trí nhóm OH.
- **Tính chất:** tương tự amphotericin B.
- **Chỉ định:** có tác dụng chủ yếu với nấm Candida, dùng để điều trị nhiễm nấm Candida ở đường tiêu hóa, niêm mạc miệng, âm đạo.





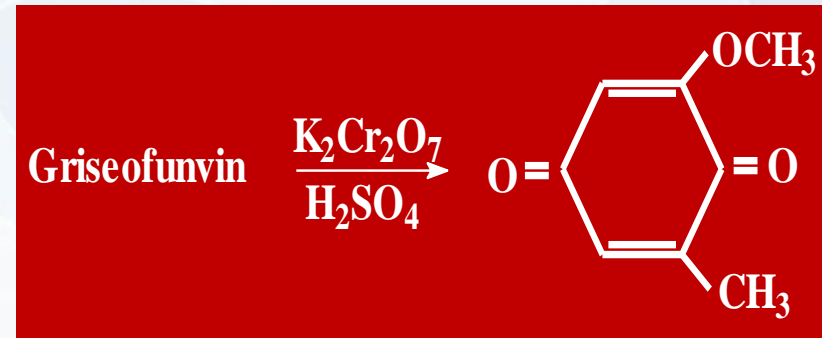
GRISEOFULVIN

7-Cloro-2',4,6-trimethoxy-6'-methylspiro
[benzofuran-2(3H),1'-[2]-cyclohexen]-3,4'dion



Tính chất:

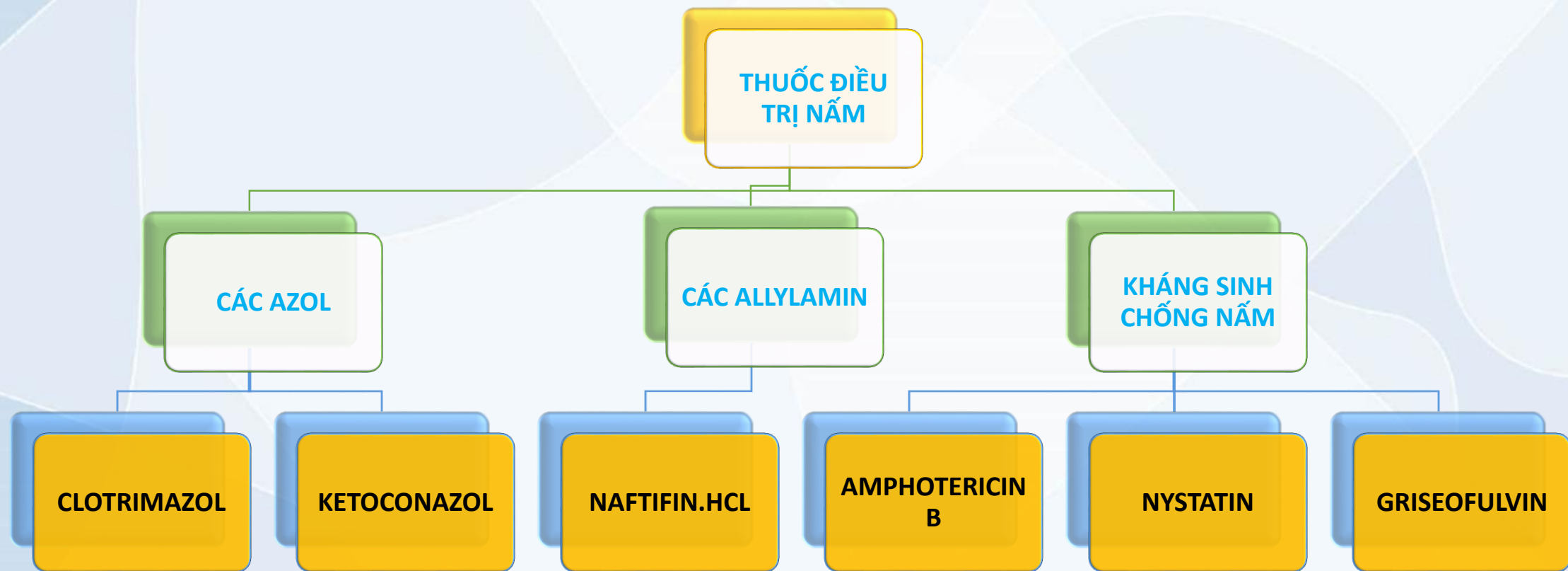
- ❖ Nhân thơm
- ❖ Nhóm methoxyphenyl: phản ứng với tt Marki tạo màu.
- ❖ Dây nối đôi
- ❖ Nhóm carbonyl: Ngưng tụ tạo hydrazon.
- ❖ Phản ứng của Cl
- ❖ Cyclohexen-4-on: tác dụng với kali bicromat và acid sulfuric tạo màu đỏ vàng.



Chỉ định: tác dụng chủ yếu trên các loài nấm Microsporum, Triclophyton, thuốc không có tác dụng trên vi khuẩn và nấm Candida, dùng để điều trị nấm ngoài da, nấm móng chân, tay, nấm vảy rồng, nấm tóc.



TỔNG KẾT





THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH DO KÝ SINH TRÙNG

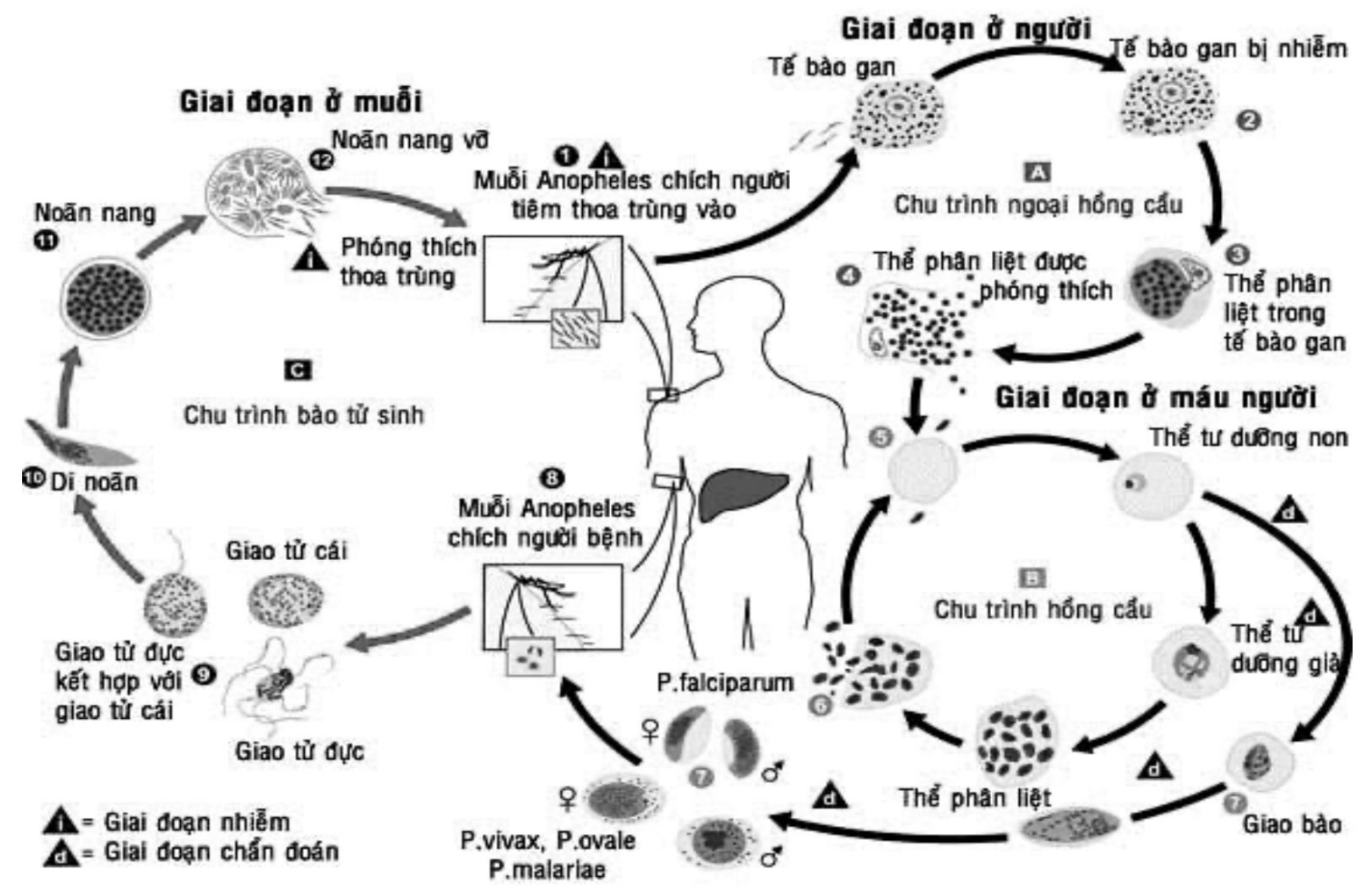


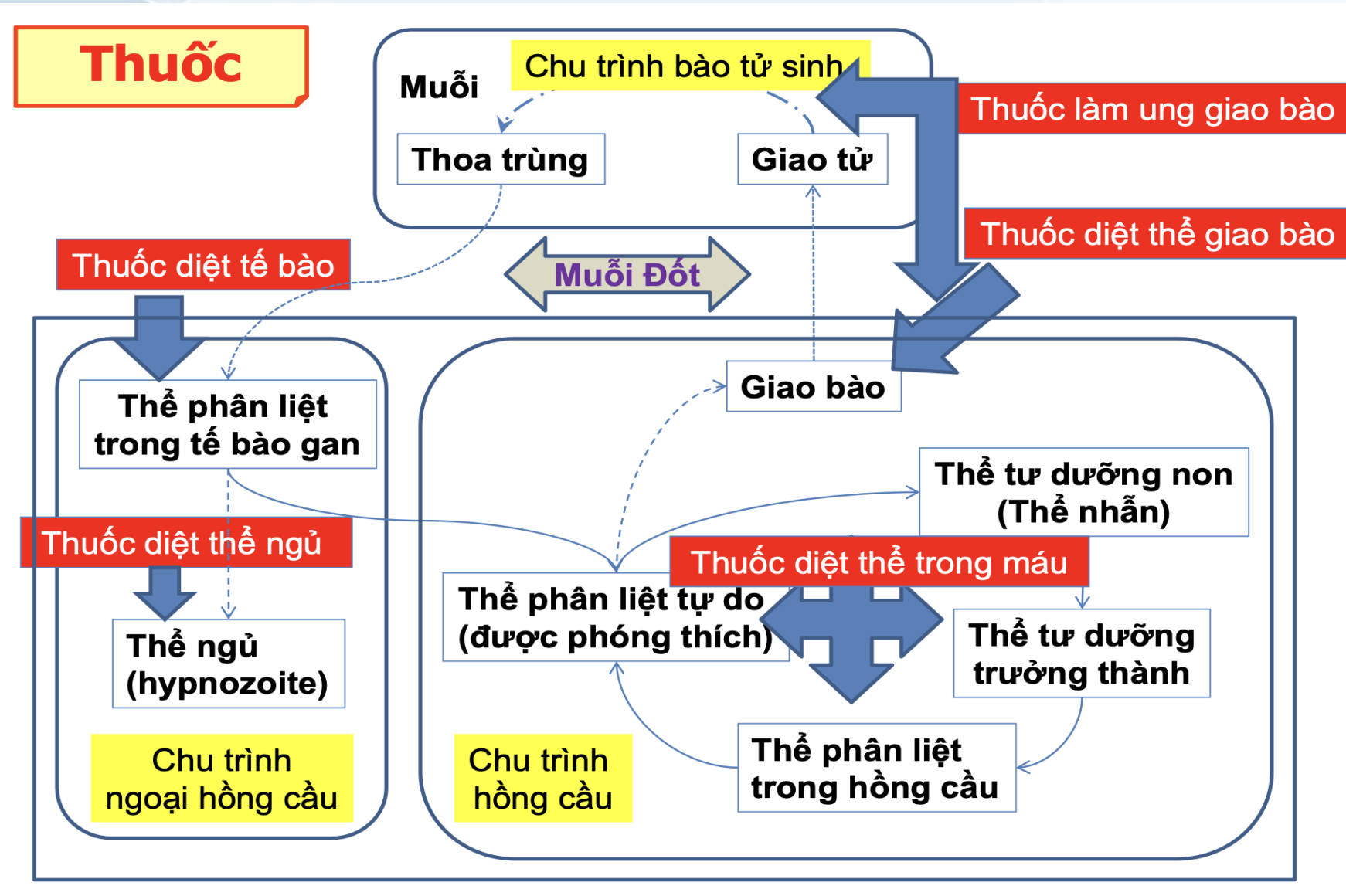
THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH SỐT RÉT

- Bệnh sốt rét do ký sinh trùng đơn bào Plasmodium gây ra. Có 4 loại Plasmodium gây bệnh sốt rét ở người:
- P.falciparum
- P.vivax
- P.ovale
- P.malariae



Chu trình phát triển của *Plasmodium* spp







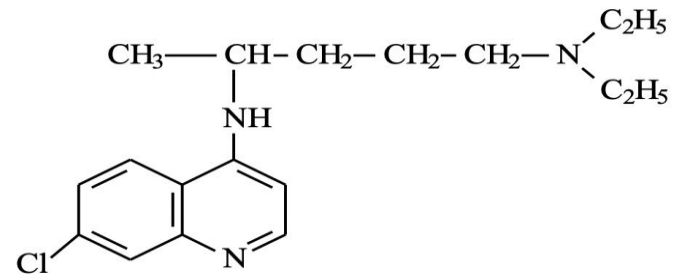
THUỐC ĐIỀU TRỊ

- Thuốc cắt cơn sốt rét: Thuốc này diệt thể vô tính của KST sốt rét trong hồng cầu: Quinin, cloroquin, artemisinin.
- Thuốc chống tái phát: Thuốc này diệt KST sốt rét ở thời kỳ ngoại hồng cầu và tiêu diệt các giao tử còn lại: Primaquin, plasmoquin.
- Thuốc phòng sốt rét: Thuốc này ngăn cản và tiêu diệt KST sốt rét ở thời kỳ tiền hồng cầu: Pyrimethamin.
- Thuốc chống lan truyền: Các thuốc này diệt giao tử hoặc làm ung giao tử của KST sốt rét: Primaquin, plasmoquin



CLOROQUIN

7-Cloro-4-[(4-diethylamino-1-methylbutyl)amino]quinolin



Lý tính:

Vị rất đắng, tan trong dm hữu cơ

Hóa tính:

* Tính base: Do 2 nguyên tử nitơ mang lại.

Tan trong HCl. Định tính tt chung alc; đl đo acid; chế phẩm

dd $2\text{H}_3\text{PO}_4$; H_2SO_4 ; 2HCl .

* Nhân thơm: Hấp thụ UV (đt; đl).

* Amin thơm: Thủy phân amin thơm bậc nhất (đt; đl).

* Phân biệt các muối:

- HCl dễ tan trong nước, pha dd tiêm. Xác định ion clorid bằng

AgNO_3 ; đl mt khan, thêm thủy ngân acetat.

- H_2SO_4 : Khó tan trong nước, dạng viên nén. Xác định ion sulfat

bằng ion bari; đl mt khan. 1HClO_4 phản ứng 1 pt q. H_2SO_4 .

- $2\text{H}_3\text{PO}_4$: Khó tan trong nước, dạng viên nén.

Xác định bằng tt amoni molyptat (tủa màu vàng);

định lượng bằng pp đo acid

trong môi trường khan.



Tác dụng

Diệt được cả 4 loài Plasmodium trong hồng cầu do đó được dùng để điều trị cắt và phòng cơn sốt rét

Diệt được cả amip ở gan



PRIMAQUIN PHOSPHAT

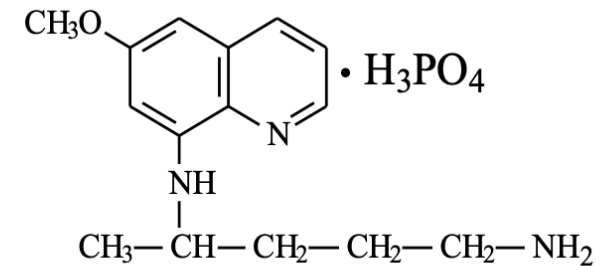
8-(4-amino-1-methylbutylamino)-6-methoxyquinolin diphosphat

Tính chất

- Bột kt màu vàng cam, không mùi, vị đắng. Tan trong nước.
- Tính base; amin thơm; nhân thơm và acid phosphoric như cloroquin phosphat.

Công dụng:

- Phòng tái phát do *P.vivax*; *P. malariae* (thể ngoài hồng cầu)
- Diệt thể giao tử *P.falciparum*



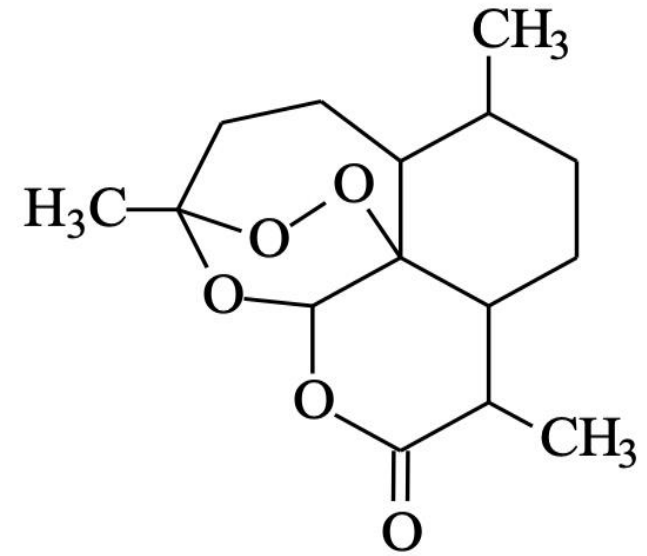
$C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$ ptl: 455,34



ARTEMISININ

Bột kết tinh trắng hoặc hình kim không màu, không mùi, không tan trong nước, dễ tan trong aceton, ethanol, methanol

- * Nhóm chức ester: Thủy phân (định tính, định lượng).
- * Nhóm chức peroxyd: Tính oxy hóa (định tính, định lượng).
- * Nhóm chức bán acetal: Tính khử (định tính).
- * Nhóm chức ceton: Khử hóa thành DHA có tác dụng mạnh hơn; từ đó bán tổng hợp các dẫn chất tác dụng tốt hơn như Artesu-nat; artemether; arteether.



$C_{15}H_{22}O_5$ ptl: 282,35



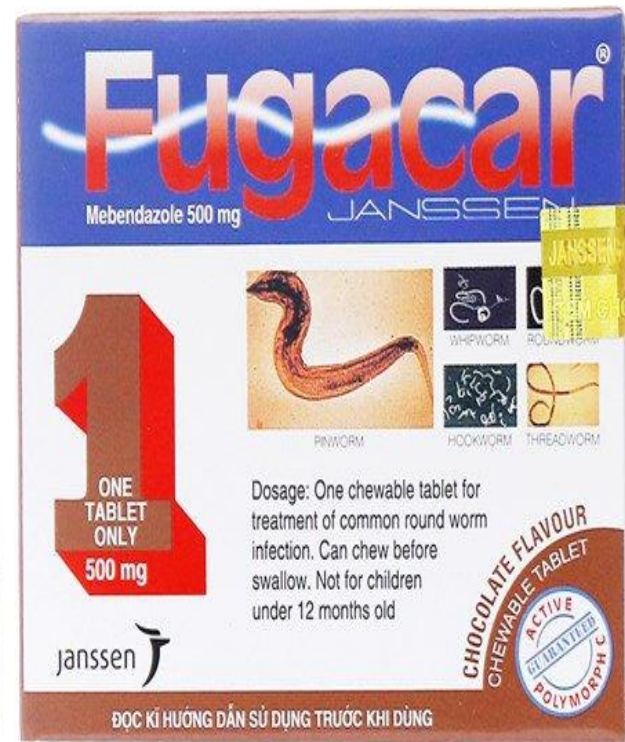
Tác dụng

- Diệt thể phân liệt trong máu của tất cả các loại kst sốt rét, kể cả các loại đã kháng các thuốc khác.
- Tỷ lệ tái phát cao.



THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH GIUN SÁN

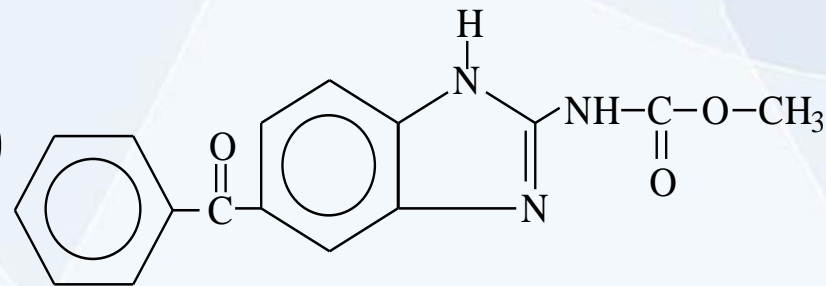
- Giun sán ký sinh thuộc động vật đa bào. Bệnh giun sán ở người rất phổ biến. Trên 2 tỷ người là vật chủ của các loại giun sán khác nhau.
- Do du lịch, di dân nên số người nhiễm giun sán ngày càng tăng.
- Giun sán được chia làm 2 lớp: Lớp sán và lớp giun tròn. Lớp sán có sán dây, sán lá. Giun có giun móc, giun tóc, giun đũa, giun lươn...
- Hiện có rất nhiều thuốc dùng điều trị giun sán. Sau đây sẽ trình bày một số thuốc.





MEBENDAZOL

Methyl N-(5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl) carbamat



$C_{16}H_{13}N_3O_3$

P.t.l.: 295,3

- **Lý tính**

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng.

Không tan trong nước, ethanol. Tan trong dung dịch hydroxyd kim loại kiềm và acid HCl loãng.

- **Hóa tính**

Hóa tính tương tự như albendazol, có thêm hóa tính nhóm benzoyl

- **Định tính**

Phương pháp quét phổ UV -> so sánh với phổ chuẩn

- **Định lượng**

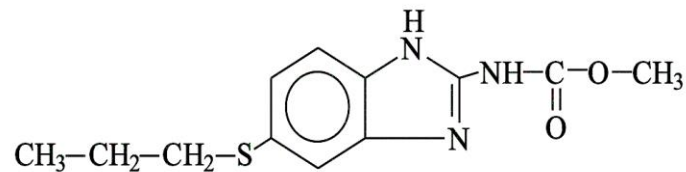
Đo quang phổ UV

Công dụng:



ALBENDAZOL

*Methyl[5-(propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl]
carbamate*



$C_{12}H_{15}N_3O_2S$

P.t.l.:265,3

Lý tính:

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, không tan/nước, Thủy phân chức amid -> nhóm amin thơm -> định dễ tan trong acid formic khan

Hóa tính

- Tính base
- Nhóm chức ester
- Nhóm chức amid
- Nhân thơm

Định tính:

Tạo muối kết tủa với một số acid như acid silicovolframic

Phương pháp đo UV

tính bằng phản ứng phẩm màu azo

Định lượng:

Phương pháp đo acid trong môi trường khan, dung môi: acid acetic + acid formic khan, chỉ thị đo thế.

Tác dụng:

Điều trị giun đũa, giun tóc, giun móc, giun kim.



DIETHYLCARBAMAZIN CITRAT

N,N-diethyl-4-methylpiperazin-1-carboxamid dihydrogen 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat

Tính chất:

Bột trắng, không mùi hoặc hơi có mùi, dễ tan trong nước.

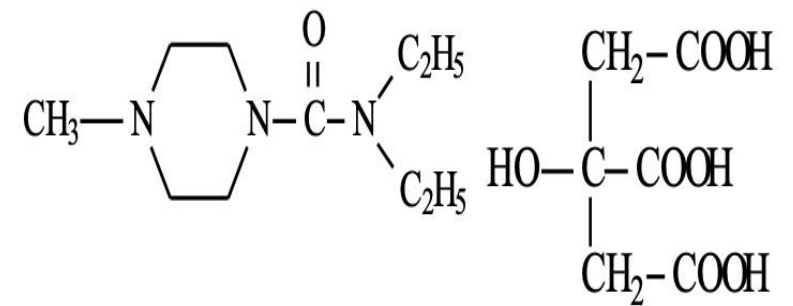
Tính base: Do N ở vị trí 1. Chế phẩm dd; định tính, định lượng.

Nhóm chức amid: Thủy phân (định tính).

Muối citrat: Tạo tủa với ion calci.

Tác dụng

Thuốc chọn lọc trong điều trị bệnh do giun chỉ



$C_{10}H_{21}N_3O \cdot C_6H_8O_7$ PTL: 391,42



NICLOSAMID

5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrophenyl) -2-hydroxybenzamid

Lý tính:

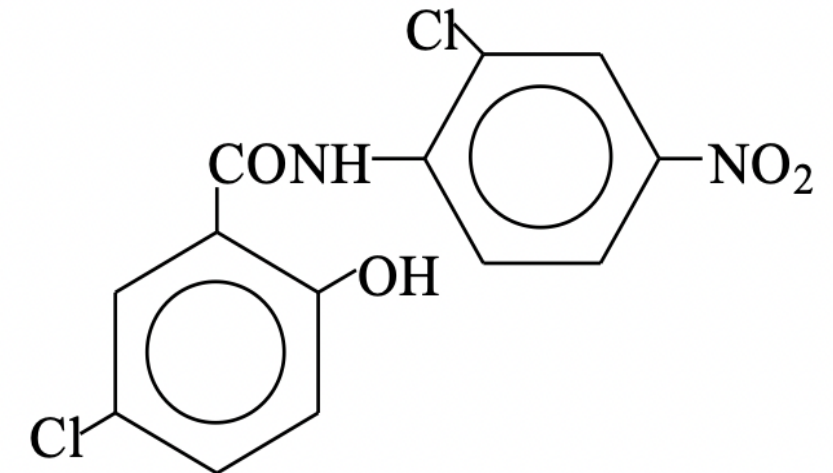
- Bột tinh thể mịn, màu hơi vàng, không tan/nước, tan trong aceton

Hóa tính:

- OH phenol
- Nhóm chức amid
- Nhóm nitro thơm

Tác dụng

- Điều trị bệnh do các loại sán dây ở ruột như: sán cá, sán bò, sán lợn, sán hạt dưa.



P.t.l.:327,12



THUỐC ĐIỀU TRỊ Lỵ AMIP VÀ TRICHOMONAS

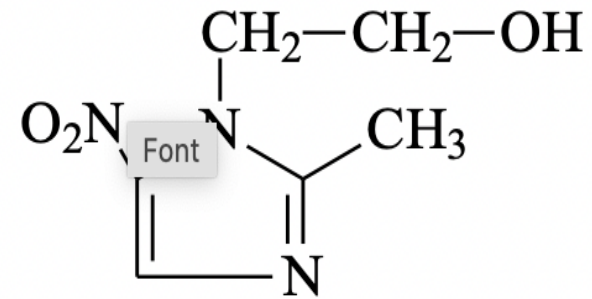
Dựa vào tác dụng người ta chia thuốc điều trị lỵ thành các nhóm:

1. Thuốc diệt amip ở ruột: Diclozanid và các dẫn chất, các dẫn chất 8-hydroxyquinolin
2. Thuốc diệt amip toàn thân: Emetin, cloroquin. Các thuốc này độc hiện nay ít dùng
3. Thuốc diệt amip hỗn hợp: bao gồm các dẫn chất của 5-nitroimidazol như: metronidazol, secnidazol,... diệt amip cả trong và ngoài ruột



METRONIDAZOL

2-(5-nitro-2-methylimidazol-1-yl)ethanol



C₆H₉N₃O₃ PTL: 171,2

Tính chất:

- * Khó tan trong nước và dung môi hữu cơ.
- * Tính base: Điều chế muối HCl pha dd tiêm (500 mg/100 ml).
- * Định lượng mt khan.
- * Nitro thơm: Tan trong dd kiềm; khử hóa (đt; đl).
- * Nhân thơm: Hấp thụ UV (định tính, định lượng).

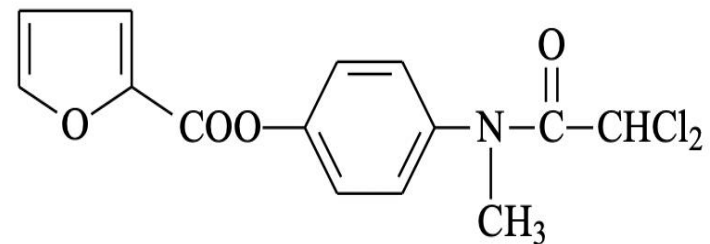
Tác dụng

- * Điều trị amip.
- * Trichomonas vaginalis
- * H.pylori.
- * Phòng, điều trị nhiễm khuẩn kỵ khí.



DILOXANID FUROAT

4-(N-methyl-2,2-dichloroacetamido) phenyl-2-furoat



$C_{14}H_{11}Cl_2NO_4$ PTL: 328,2

Tính chất

- Rất khó tan trong nước, ether, cồn; dễ tan trong $CHCl_3$
- Nhân thơm: Hấp thụ bức xạ tử ngoại (định tính, định lượng).
- Clo hữu cơ: Vô cơ hóa, xác định bằng dd $AgNO_3$.
- Chức ester: Thủy phân bằng kiềm, xác định phenol và acid.

Tác dụng:

- Dùng một mình để điều trị amip chưa gây bệnh ở ruột.
- Phối hợp với thuốc diệt amip toàn thân hoặc loại hỗn hợp để điều trị amip thể gây bệnh.



CẢM ƠN MỌI NGƯỜI ĐÃ CHÚ Ý LẮNG NGHE