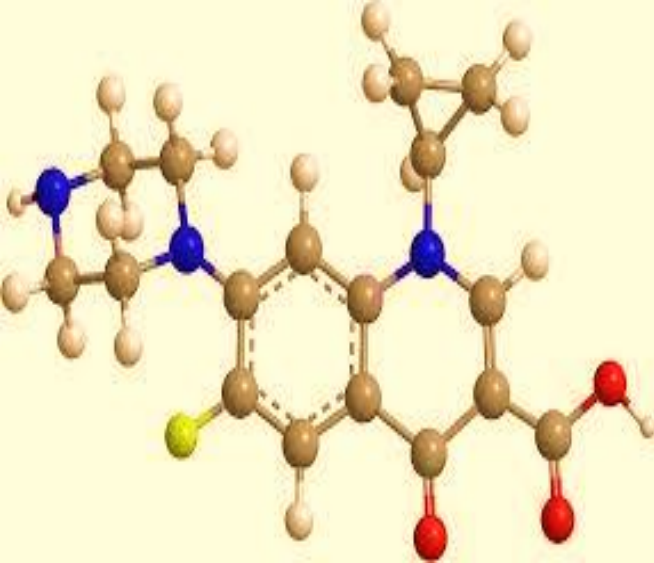


HÓA DƯỢC
ĐỐI TƯỢNG: CAO ĐẲNG DƯỢC

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
	
9	Thuốc kháng sinh	8
10	Thuốc điều trị nấm và các bệnh do ký sinh trùng	3
11	Thuốc lợi tiểu	2
12	Thuốc kháng virus	1
	Tổng	45



THUỐC GIẢM ĐAU VÀ THUỐC GIẢM ĐAU HẠ SỐT CHỐNG VIÊM



MỤC TIÊU HỌC TẬP

Năng
lực tự
chủ

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.

Kỹ
năng

4. Vận dụng các kiến thức đã học để **phân tích được sự liên quan giữa CTCT, phương pháp KN** các thuốc giảm đau và thuốc giảm đau hạ sốt, chống viêm.

Kiến
thức

1. TB được **phân loại, liên quan giữa cấu trúc và TD** của nhóm thuốc giảm đau loại opioid.
2. TB được **phân loại** của nhóm thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm phi steroid.
3. TB phương pháp điều chế (nếu có), **TC lý hóa và ứng dụng các TC đó trong KN** các thuốc giảm đau và thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm.



NỘI DUNG

1

THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

2

THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT, CHỐNG VIÊM



Khái niệm thuốc giảm đau trung ương

Tác dụng chọn lọc trên đường dẫn truyền xung động TK, làm giảm hoặc mất cảm giác đau mà không tác dụng lên nguyên nhân gây đau, không làm mất các cảm giác khác và ý thức



Đặc điểm chung của thuốc giảm đau opioid

- ❖ Tác dụng giảm đau mạnh và chọn lọc trên trung tâm đau (sâu trong nội tạng)
- ❖ Có tác dụng an thần, gây ngủ
- ❖ Gây ức chế hô hấp
- ❖ Làm giảm nhu động ruột
- ❖ **Gây sảng khoái và gây nghiện**



PHÂN LOẠI THUỐC GIẢM ĐAU GÂY NGHIỆN

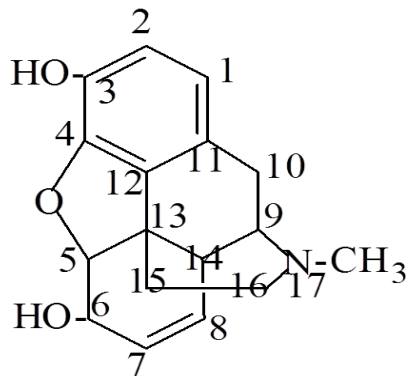
Dựa vào cấu trúc hóa học, 2 nhóm:

- **Morphin và chất liên quan**
- **Các opioid tổng hợp khác:**
 - Dẫn chất của benzomorphan: pentazocin
 - Dẫn chất của piperidin: pethidin, fentanyl, sufentanyl
 - Methadon và các dẫn chất: methadon, propoxyphen



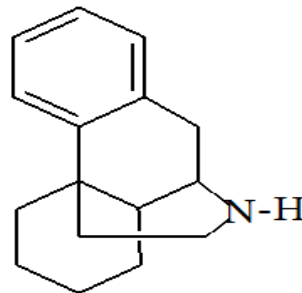
Morphin và dẫn chất

Morphin



Tổng
hợp,
Bán Tổng hợp

Khung Morphinan



Codein (methyl morphin)

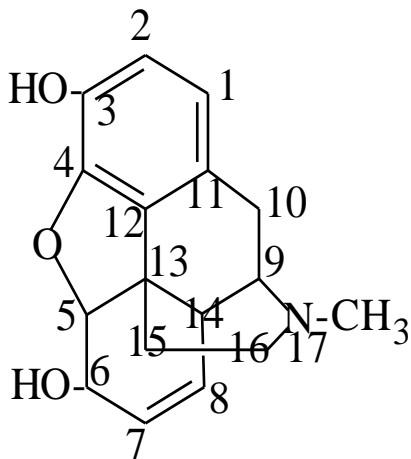
Nalorphin (N-allylnormorphin)

Heroin (diacetylmorphin)

Các chất khác



Morphin và dẫn chất



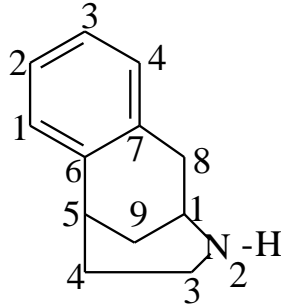
- (1): Không có nối đôi C7-C8
 (2): OH thêm vào C14
 (3): không có O giữa C4-C5

Tên Thuốc	Nhóm chức ở các vị trí			Khác
	3	6	17	
Morphin	-OH	-OH	- CH ₃	
Heroin	- OCOCH ₃	OCOCH ₃	- CH ₃	
Levorphanol	- OH	- H	- CH ₃	(1)(3)
Dextromethophan	- OCH ₃	- H	- CH ₃	(1)(3)
Codein	- OCH ₃	- OH	- CH ₃	
Nalorphine	- OH	- OH	CH ₂ CH=CH ₂	
Naloxone	- OH	= O	CH ₂ CH=CH ₂	(1)(2)
Naltrexone	- OH	= O	-CH ₂ - ◁	(1)(2)

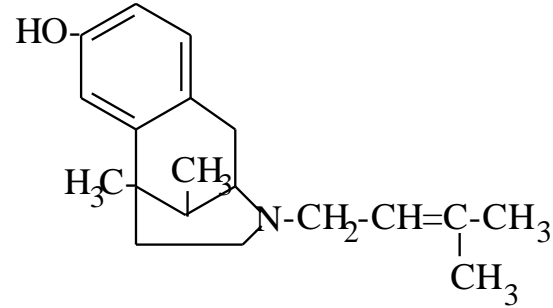


Các opioid tổng hợp

* Dẫn chất benzomorphan



Benzomorphan



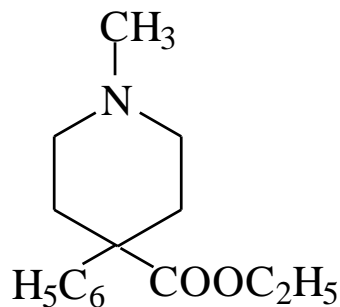
Pentazocin



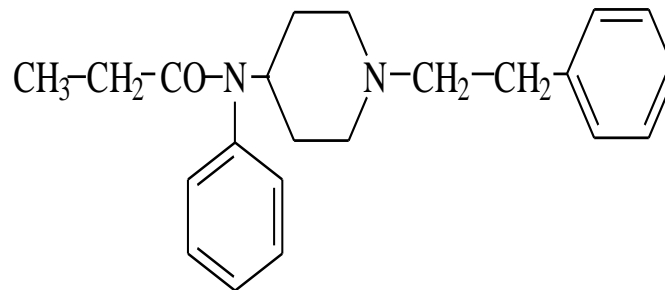
Các opioid tổng hợp

* Dẫn chất của Piperidin

Pethidin
(meperidin)



Fentanyl

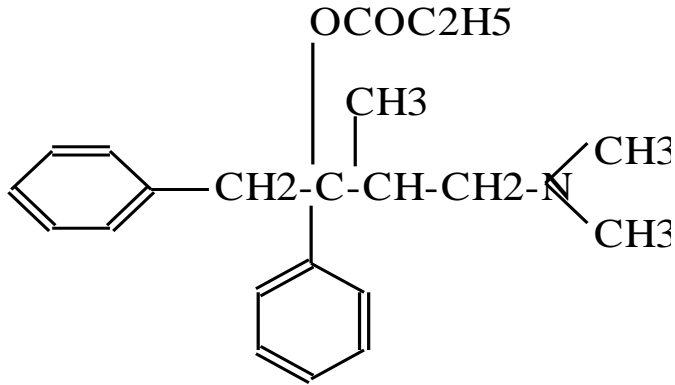




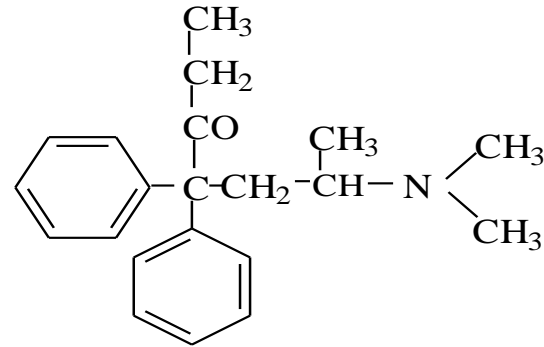
Các opioid tổng hợp

* Methadon và các dẫn chất

Propoxyphen



Methadon (Dolophin, Amidon, Phenadon)





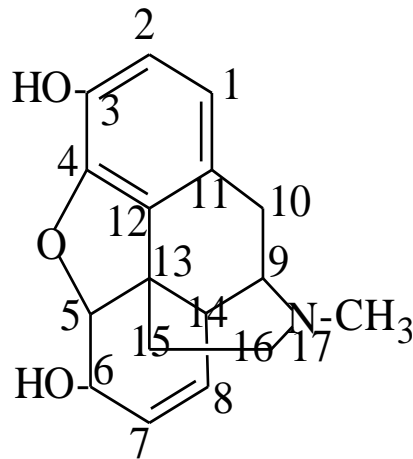
GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

LIÊN QUAN CẤU TRÚC VÀ TÁC DỤNG

3 nhóm chức có LQ đến TD của thuốc:

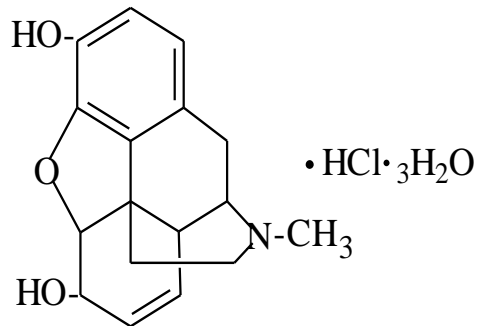
- OH phenol (3)
- OH alcol (6)
- Nhóm thế ở vị trí 17

- + Thay **-OH phenol = OCH₃** được **Codein**: t/d giảm đau kém hơn nhiều, chữa ho tốt
- + **Acetyl hóa cả 2 nhóm -OH** được **Heroin**: giảm đau, gây nghiện mạnh.
- + Thay **-CH₃** ở 17 bằng **allyl (-CH₂-CH=CH₂)** được **Nalorphin**: t/d đối kháng một phần với Morphin





MORPHIN HYDROCLORID





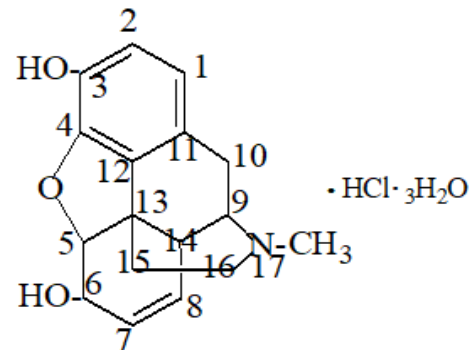
MORPHIN HYDROCLORID

TKH: 3,6-dihydroxy-4,5-epoxy-7,8-dedihydro-17-methyl morphinan hydroclorid

Nguồn gốc: nhựa quả cây thuốc phiện

Tính chất vật lý:

- Tinh thể màu trắng, K mùi, vị đắng, dễ biến màu do bị oxy hóa
- Dễ tan/nước, khó tan/ethanol 96%, tan/dd kiềm và acid
- Dễ thăng hoa ngoài không khí khô
- Có năng suất quay cực: $-110^{\circ} - 115^{\circ}$
- Hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV)
- Phổ IR đặc trưng

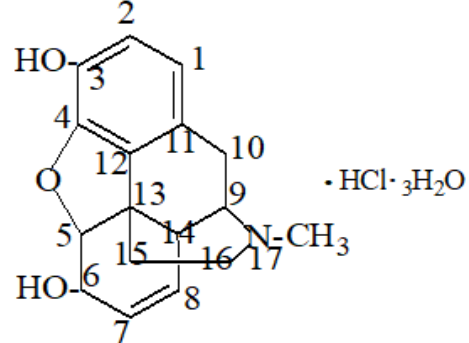




MORPHIN HYDROCLORID

Tính chất hóa học:

- Tính base do có nitơ bậc 3
- Tính chất của nhóm OH phenol
- Tính chất của phần HCl kết hợp
- Tính chất của nhân thơm

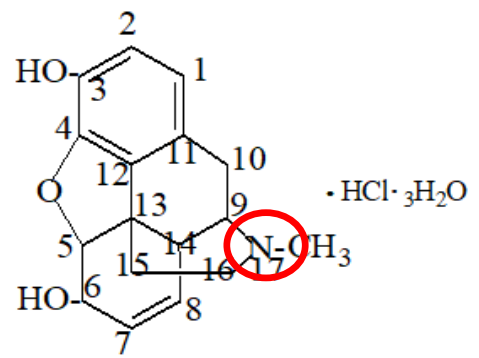




MORPHIN HYDROCLORID

Tính chất hóa học:

Tính base



- **Tạo kết tủa với các TT chung của alcaloid:**
 - TT Dragendoff cho tủa màu cam
 - TT Marquis cho tủa màu đỏ tía sau chuyển thành tím

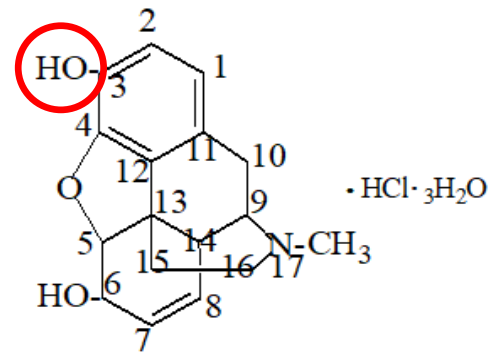


MORPHIN HYDROCLORID

Tính chất hóa học:

Tính chất của nhóm OH phenol

- Tính acid: tan trong dung dịch kiềm mạnh mạnh
- Tác dụng với FeCl_3 tạo phức màu tím
- Tác dụng với muối diazoni tạo phẩm màu nitơ
- Tính khử - dễ bị oxy hóa

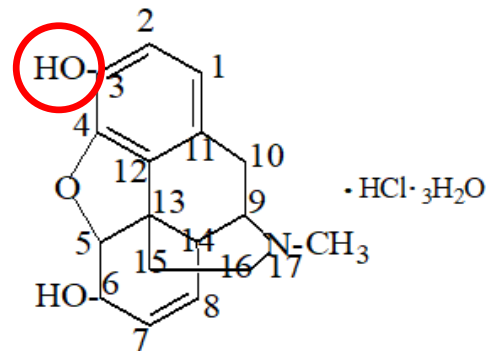




MORPHIN HYDROCLORID

Tính chất hóa học:

Tính chất của nhóm OH phenol



➤ Tác dụng với FeCl₃ tạo phức màu tím

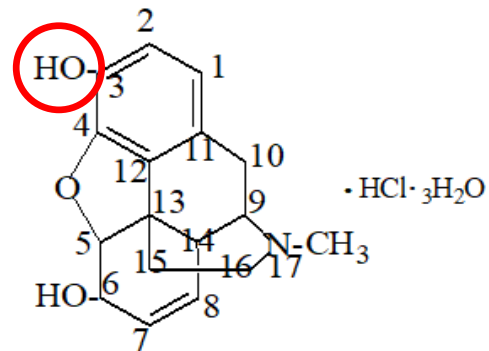




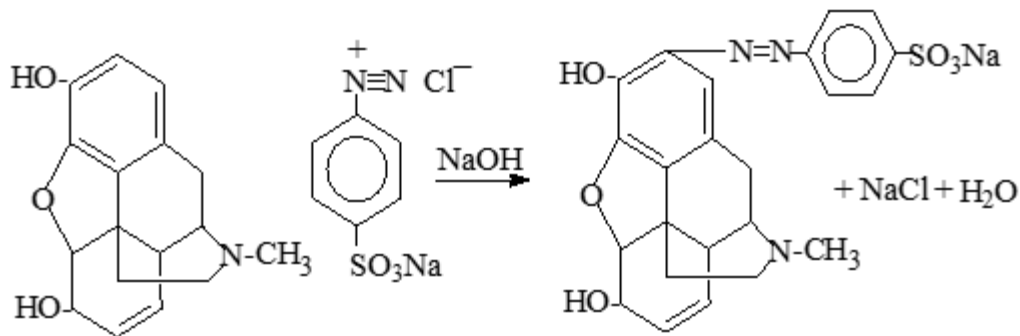
MORPHIN HYDROCLORID

Tính chất hóa học:

Tính chất của nhóm OH phenol



➤ Tác dụng với muối diazoni/ OH^- tạo phẩm màu nitơ



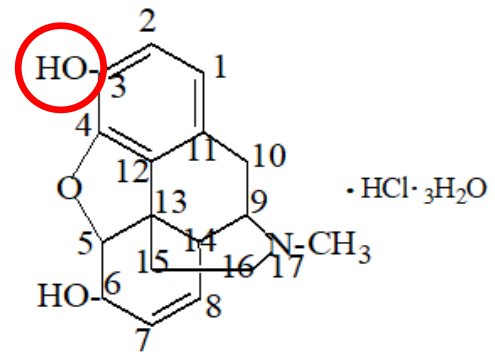
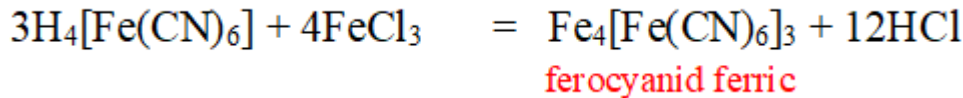
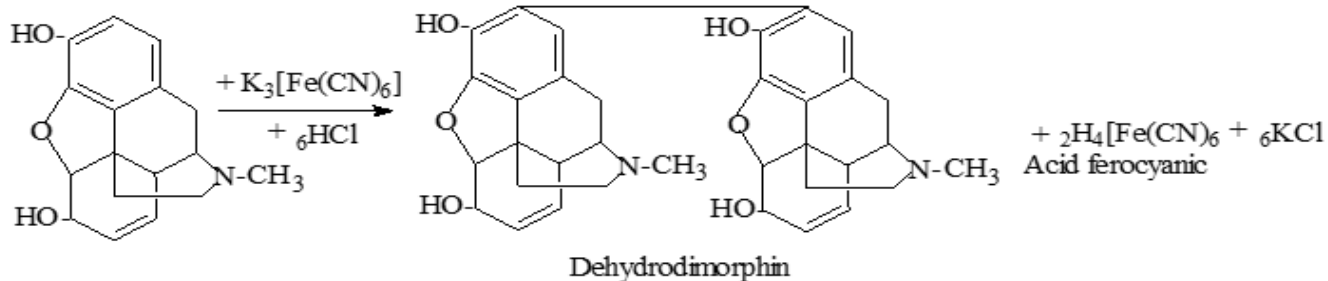
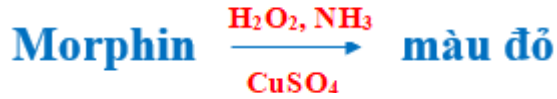
màu đỏ



MORPHIN HYDROCLORID

Tính chất của nhóm OH phenol

➤ Tính khử - dễ bị oxy hóa

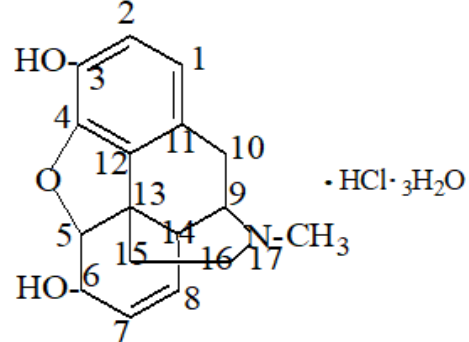




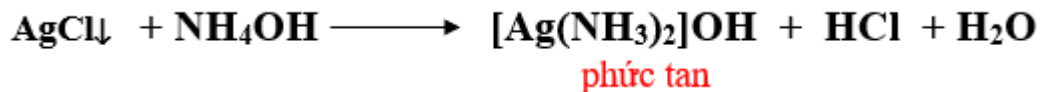
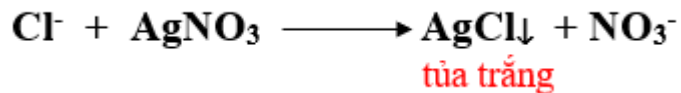
MORPHIN HYDROCLORID

Tính chất hóa học:

Tính chất của phần HCl kết hợp

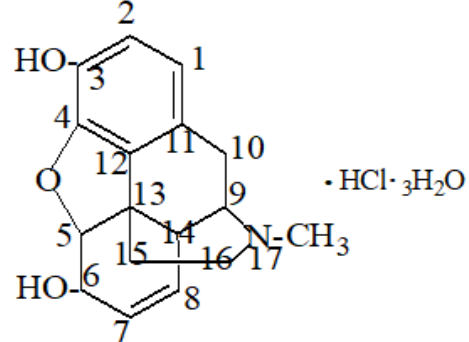


➤ Tác dụng với AgNO_3 tạo tủa trắng, tủa tan/ NH_4OH dư





MORPHIN HYDROCLORID



Định tính:

- Các PP vật lý: IR, UV, góc quay cực
- Các PP hóa học: các phản ứng của Morphin

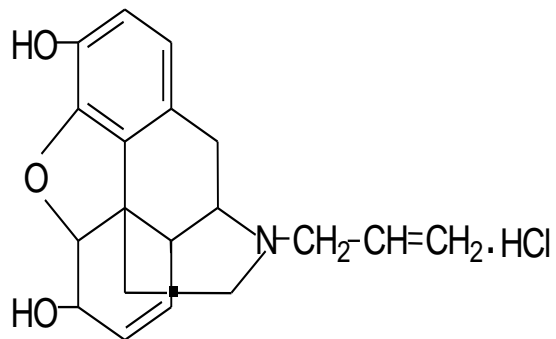
Định lượng:

- Đo acid / MT khan: HClO_4 0,1N/ $\text{CH}_3\text{COOH}_{\text{khan}}$
- Phương pháp đo bạc
- Phương pháp đo phổ UV (285nm); HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao)

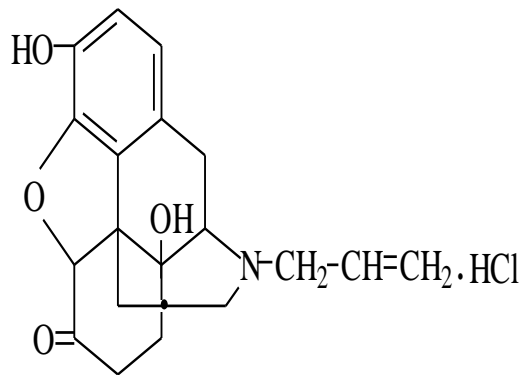


CÁC DẪN CHẤT CỦA MORPHIN

Nalorphin hydroclorid



Naloxon hydroclorid





THUỐC GIẢM ĐAU TW

1

**Morphin và
dẫn chất**

Morphin HCl

Nalorphin HCl

Naloxon HCl

2

**Các opioid
tổng hợp**

Pethidin HCl

Methadon HCl

Fentanyl citrat

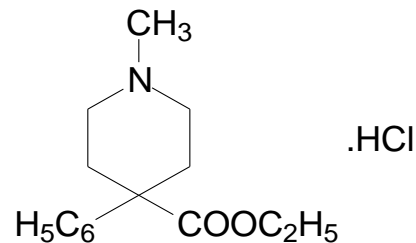


PETHIDIN HYDROCLORID

Nguồn gốc: tổng hợp hóa học

Tính chất vật lý:

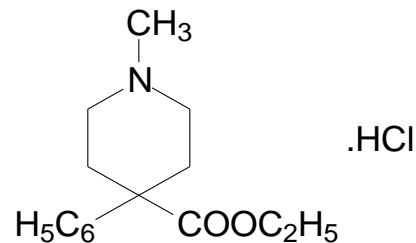
- Bột KT màu trắng, K mùi, bền vững trong không khí
- Dễ tan/nước, ethanol, ít tan/ ether, benzen, tan/ acid
- Hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV)
- Phổ IR đặc trưng





PETHIDIN HYDROCLORID

Tính chất hóa học (Định tính)

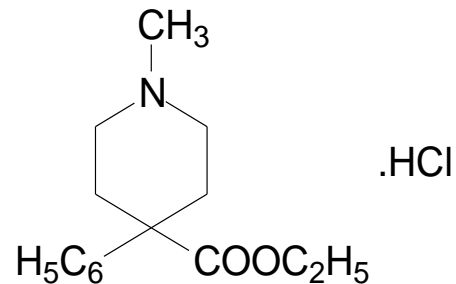


- **Nhân piperidin**
 - Tính base: cho PU' với các TT alkaloid (acid picric)
- **Nhóm chức ester**
 - Đun CP với CH_3COOH và H_2SO_4 tạo ethyl acetat
- **Phần HCl kết hợp**
 - Cho PU' của ion clorid
- **Gốc phenyl**
 - Hấp thụ bức xạ tử ngoại



PETHIDIN HYDROCLORID

Tính chất hóa học (Định lượng)



- Nhân piperidin

➤ PP đo acid / môi trường khan (HClO_4 0,1N/ $\text{CH}_3\text{COOH}_{\text{khan}}$)

- Phần HCl kết hợp

➤ PP trung hòa HCl

- Gốc phenyl

➤ Đo quang phổ UV



METHADON HYDROCLORID

Nguồn gốc: tổng hợp hóa học

Tính chất:

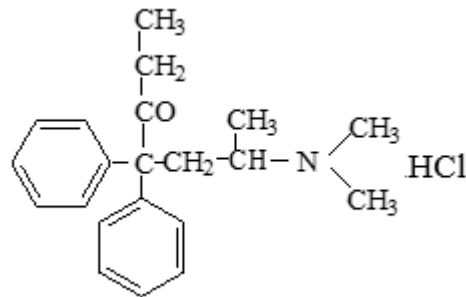
- Bột KT màu trắng, không mùi
- Dễ tan/nước, ethanol, không tan/ ether, tan/ acid
- Hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV), Phổ IR đặc trưng

Định tính:

- TD với amoni thiocyanat /HCl tạo tủa trắng ($t_{nc}^0 = 143-148^{\circ}\text{C}$)
- Pư với TT của alcaloid
- Pư của ion clorid

Định lượng:

- PP đo acid / môi trường khan
- PP trung hòa phần HCl
- PP đo phổ UV





THUỐC GIẢM ĐAU TW

1

**Morphin và
dẫn chất**

Morphin HCl

Nalorphin HCl

Naloxon HCl

2

**Các opioid
tổng hợp**

Pethidin HCl

Methadon HCl

Fentanyl citrat



NỘI DUNG

1

THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

2

THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT, CHỐNG VIÊM



ĐẶC ĐIỂM CỦA NSAIDS



Các thuốc HS, GĐ, CV không thuộc nhóm opiat



Không có cấu trúc steroid: thuốc chống viêm phi steroid (NSAIDS)



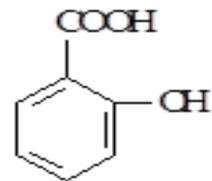
Thuốc giảm đau ngoại vi



PHÂN LOẠI NSAIDS

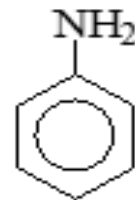
1

Dẫn chất của acid salicylic: acid acetyl salicylic, methyl salicylat...



2

Dẫn chất của anilin: **paracetamol**, phenacetin...

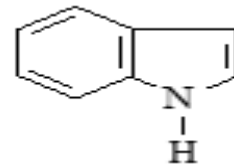


3

Dẫn chất pyrazolon: *antipyrin*, *analgin*....

4

Dẫn chất indol: **indomethacin**....

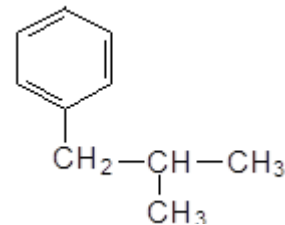




PHÂN LOẠI NSAIDS

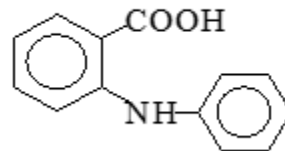
5

Dẫn chất của acid aryl propionic: **ibuprofen**, naproxen, ketoprofen...



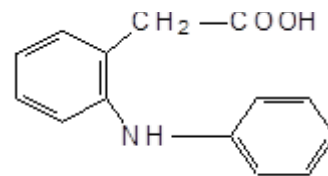
6

Dẫn chất của acid anthranilic: **acid mephenamic**



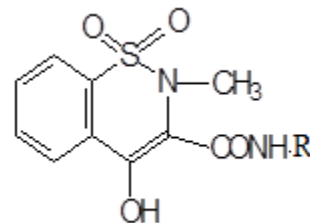
7

Dẫn chất của acid aryl acetic: **diclofenac ...**



8

Các oxycam: **piroxicam**, tenoxicam, meloxicam...



9

Các chất khác: nimesulid, các coxyb...

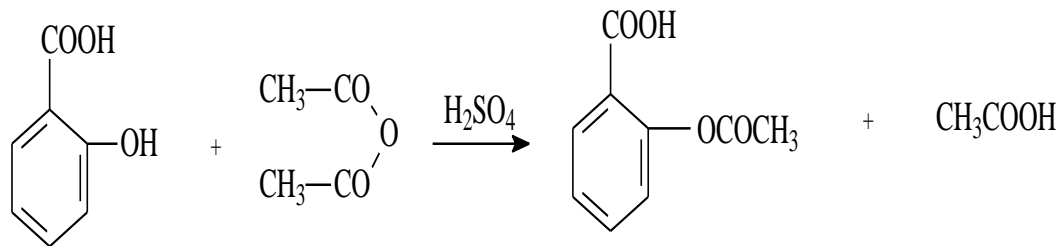
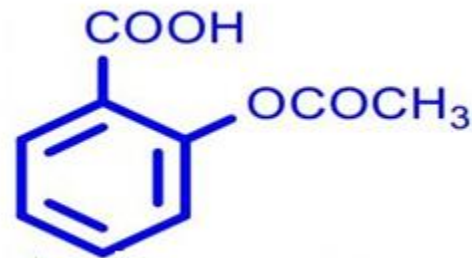


ACID ACETYL SALYCILIC

TKH: Acid -2- acethoxy benzoic

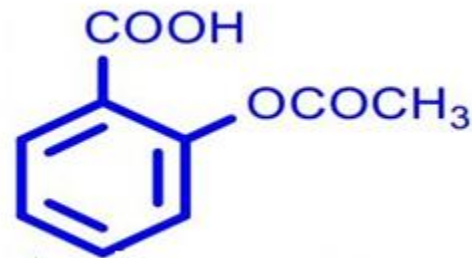
Tên khác: Aspirin

Điều chế:





ACID ACETYL SALYCILIC



Tính chất vật lý:

- Bột KT màu trắng, K mùi, vị chua, $t_{nc}: 143^{\circ}\text{C}$
- Khó tan/nước, dễ tan/ethanol 96%, tan/dd kiềm và carbonat kiềm
- Hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV)
- Phổ IR đặc trưng

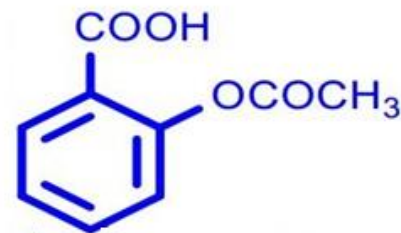
Tính chất hóa học:

- Tính acid
- Tính chất của nhóm ester



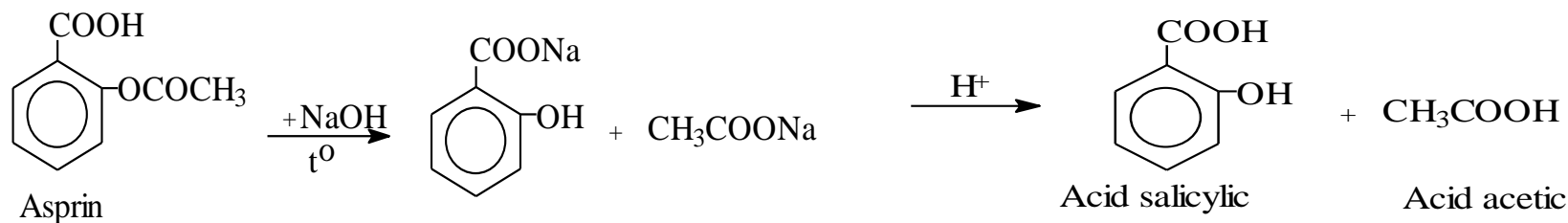


ACID ACETYL SALYCILIC



Định tính:

- Thủy phân bằng NaOH tạo: acid salicylic và acid acetic



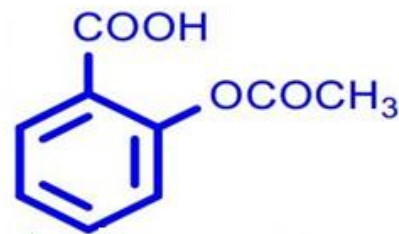
+ Acid salicylic: tác dụng với FeCl₃ tạo phức màu tím

+ Acid acetic:

- ✓ Tạo mùi giấm
- ✓ Phản ứng với C₂H₅OH tạo ethyl acetat có mùi dầu chuối
- ✓ Tác dụng với FeCl₃ cho tủa màu hồng thệt

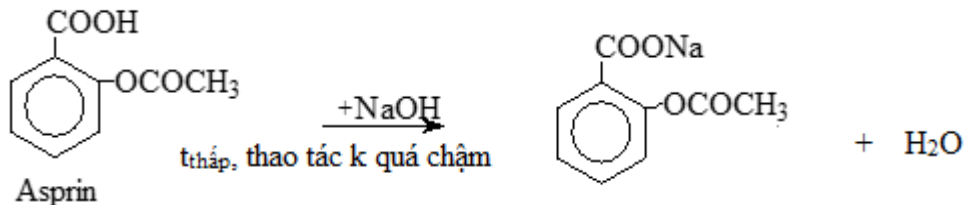


ACID ACETYL SALYCILIC

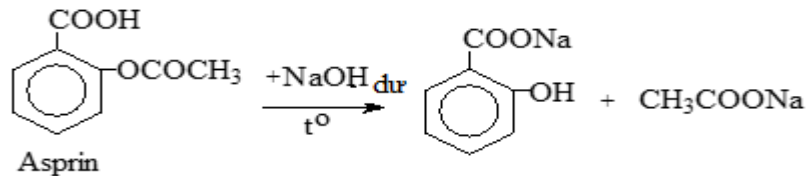


Định lượng:

- Bằng pp trung hòa, có 2 phương pháp:
- + ĐL trực tiếp bằng NaOH



- + ĐL bằng pp thừa trừ



Tác dụng:



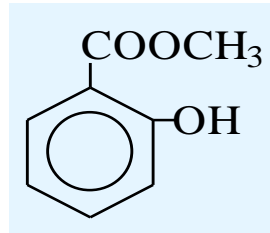
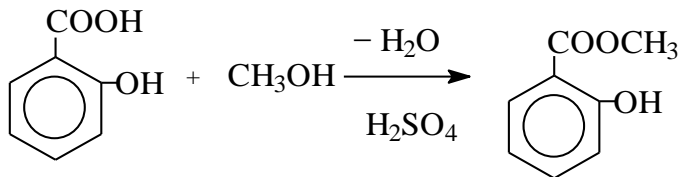
- Hạ sốt, giảm đau, chống viêm
- Giảm kết dính tiểu cầu



METHYL SALICYLAT

TKH: Methyl 2-hydroxybenzoat

Điều chế:



Tính chất:

- Chất lỏng không màu hay màu vàng nhạt
- Rất khó tan/nước, tan/ethanol 96%, dầu và tinh dầu

Định tính:

- Thủy phân/NaOH, acid hóa tạo: tủa acid salicylic
+ Tủa cho phản ứng với FeCl_3 tạo phức tím

Định lượng:

- ĐL bằng pp thừa trừ: cho dư NaOH, ĐL NaOH dư bằng HCl

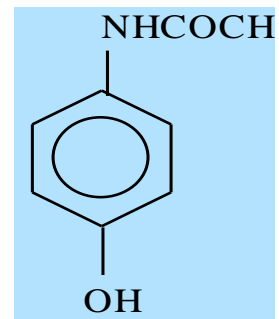
Tác dụng:

- Giảm đau: đau cơ, đau khớp, dùng ngoài





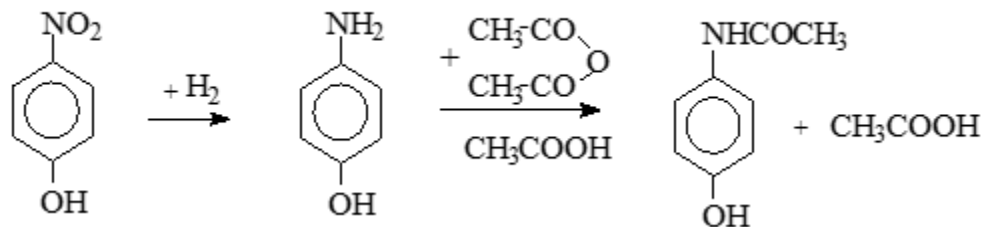
PARACETAMOL



TKH: p-hydroxyacetanilid

Tên khác: Acetaminophen

Điều chế:



Tính chất vật lý:

- Bột kết tinh trắng, K mùi, vị đắng nhẹ
- Hơi tan/nước, tan/ethanol và DD kiềm
- Hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV)
- Phổ IR đặc trưng

Tính chất hóa học:

- OH phenol: tính acid, tính khử
- Amid

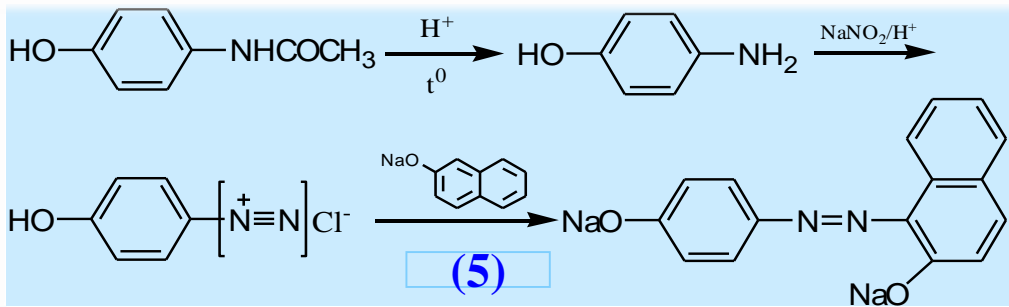
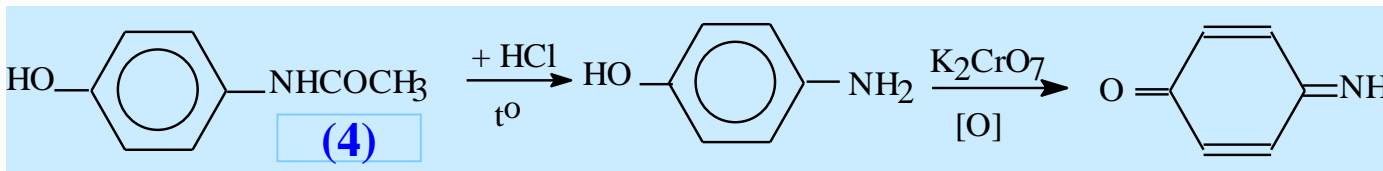
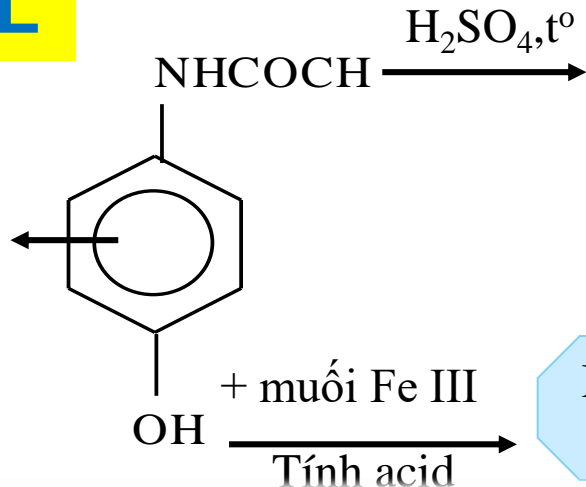




PARACETAMOL

Định tính:

Hấp thụ
UV (3)





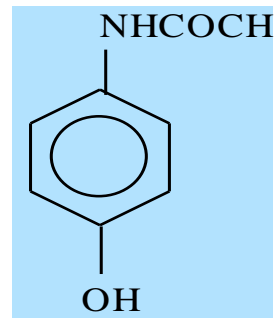
PARACETAMOL

Định lượng:

- ✓ PP đo phổ tử ngoại/NaOH
- ✓ TP bằng acid rồi ĐL p.aminophenol bằng phép đo nitrit hoặc bằng Ceri IV.

Tác dụng:

- Hạ sốt, giảm đau





INDOMETHACIN

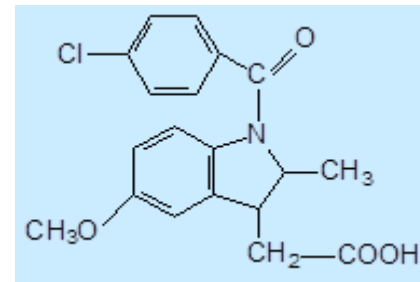
Tính chất vật lý:

- Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, K bền/với ánh sáng
- K tan/nước, tan/ethanol, aceton
- Bền/ MT trung tính hay acid yếu, phân huỷ / kiềm mạnh.
- Hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV)
- Phổ IR đặc trưng

Tính chất hóa học:

- Tính acid
- Nhân indol
- Clo hữu cơ

Tác dụng: - Chống viêm mạnh, hạ sốt, giảm đau





IBUPROFEN

Tính chất vật lý:

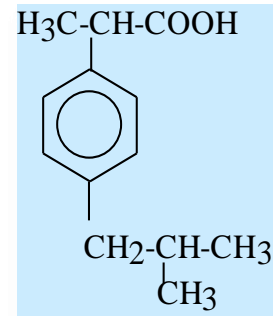
- Bột KT trắng, K tan/nước, tan/ethanol, aceton, tan/DD kiềm và carbonat kiềm
- t_{nc} : 75-78⁰C
- Hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV)
- Phổ IR đặc trưng

Tính chất hóa học:

- Tính acid

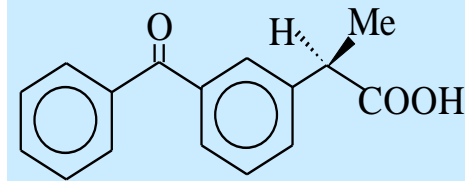
Định lượng: - Phương pháp trung hòa
- Đo UV

Tác dụng: - Chống viêm mạnh, hạ sốt, giảm đau





KETOPROFEN



Tính chất:

- Bột KT trắng, K tan/nước, dễ tan/ethanol, aceton, tan/DD kiềm và carbonat
- t_{nc} : 94-97°C
- Hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV)
- Phổ IR đặc trưng

Định tính:

- SKLM, t_{nc} , phổ IR, UV

Định lượng: - Phương pháp trung hòa

- Đo UV

Tác dụng:

- Chống viêm mạnh, hạ sốt, giảm đau





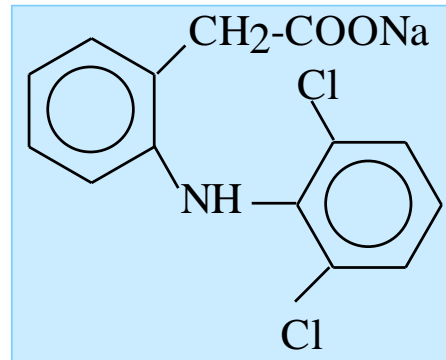
NATRI DICLOFENAC

Tính chất vật lý:

- Bột KT trắng hay vàng nhạt, dễ bị oxy hóa
- Hơi tan/ nước, dễ tan/methanol, tan /ethanol

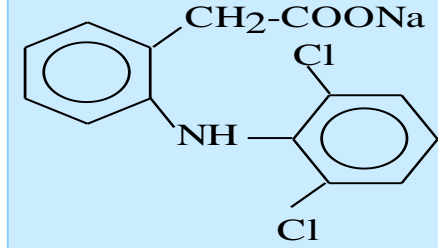
Tính chất hóa học:

- Tính khử: dễ bị oxy hóa (anilin)
- Phản ứng của ion Na^+
- Clo hữu cơ





NATRI DICLOFENAC



Định tính

- Với HNO_3 đặc \rightarrow đỏ nâu
- DD kalifericyanid + FeCl_3/HCl \rightarrow tủa màu xanh
- Phản ứng của ion Natri
- Vô cơ hóa cho phản ứng của ion Clo

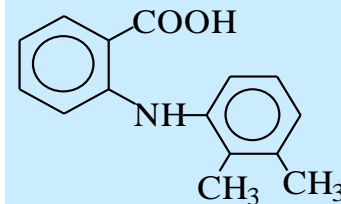


Định lượng

- + Phương pháp đo acid/MT khan
- + Đo quang phổ UV



ACID MEFENAMIC

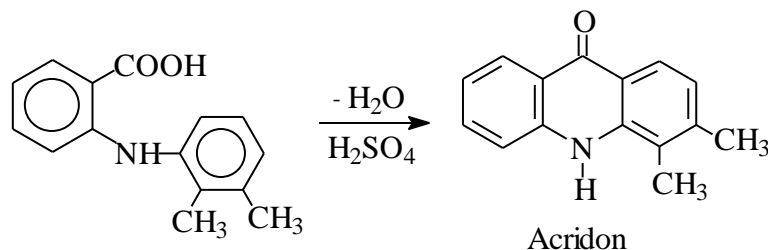


Tính chất:

- Bột KT trắng, K tan/nước, dễ tan DM hữu cơ, tan/DD kiềm và carbonat
- t_{nc} : 230-231°C

Định tính:

- SKLM, t_{nc} , phổ IR, UV
- TD với H_2SO_4 tạo huỳnh quang



Định lượng:

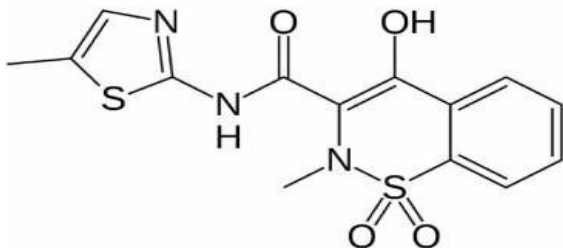
- Phương pháp trung hòa
- Đo UV

Tác dụng:

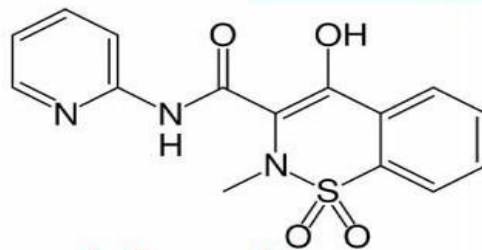
- Chống viêm mạnh, hạ sốt, giảm đau



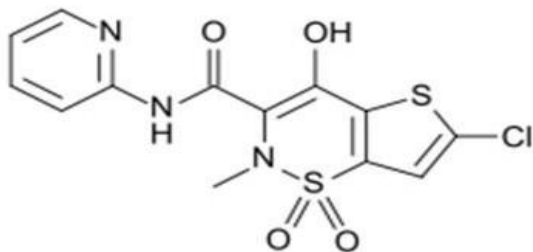
Các oxicam



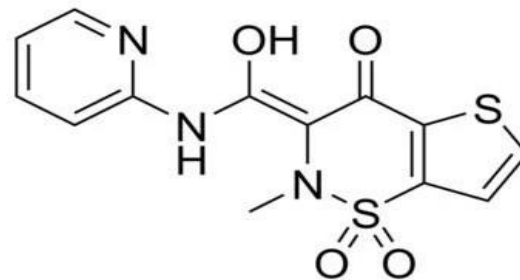
Meloxicam



Piroxicam



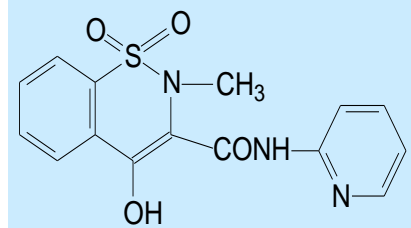
Lornoxicam



Tenoxicam



PIROXICAM



Tính chất:

- Bột KT trắng hay vàng nhạt, K tan/nước, tan/ DM hữu cơ
- t_{nc} : 200°C
- Hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV)
- Phổ IR đặc trưng

Định tính:

- SKLM, t_{nc} , phổ IR, UV

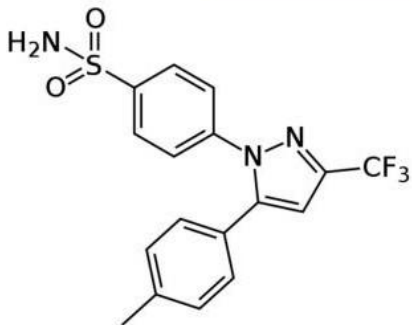
- Định lượng:**
- Đo acid/MT khan
 - Đo UV

- Tác dụng:** - Chống viêm mạnh, hạ sốt, giảm đau, tác dụng kéo dài

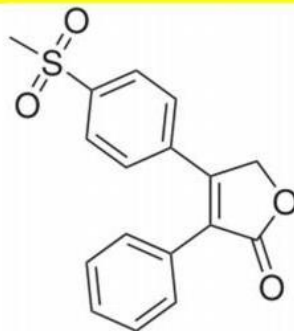




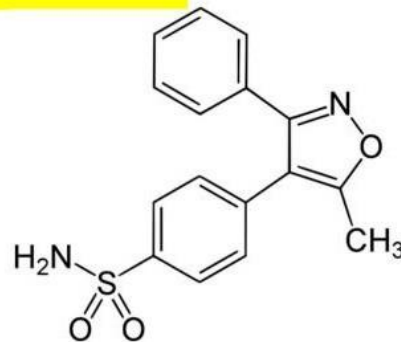
Các coxib



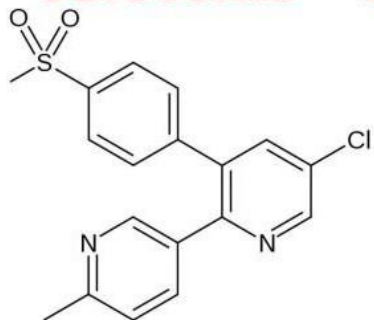
Celecoxib



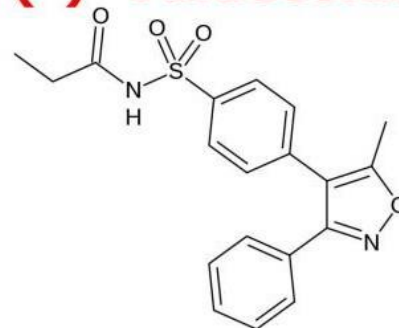
Rofecoxib (-)



Valdecoxib (-)



Etoricoxib FDA(-),EU(+)



Parecoxib FDA(-),EU(+)



TỔNG KẾT

NSAIDS

D/C acid salicylic

Aspirin

Methyl salicylat

D/c anilin

Paracetamol

D/c indol

Indomethacin

D/c aryl propionic

Ibuprofen

Ketoprofen

D/c anthranilic

Acid mefenamic

D/c aryl acetic

Natri diclofenac

Oxicam

Piroxicam



TỰ LƯỢNG GIÁ