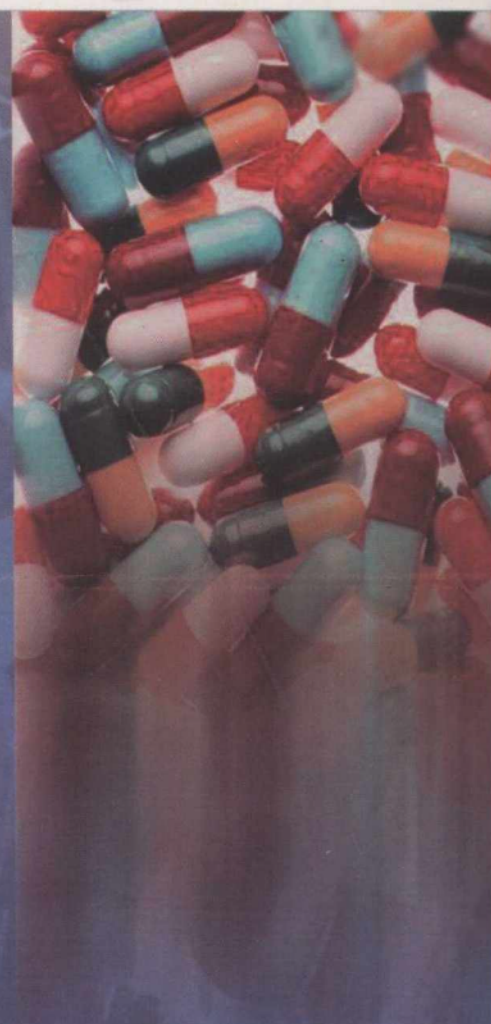
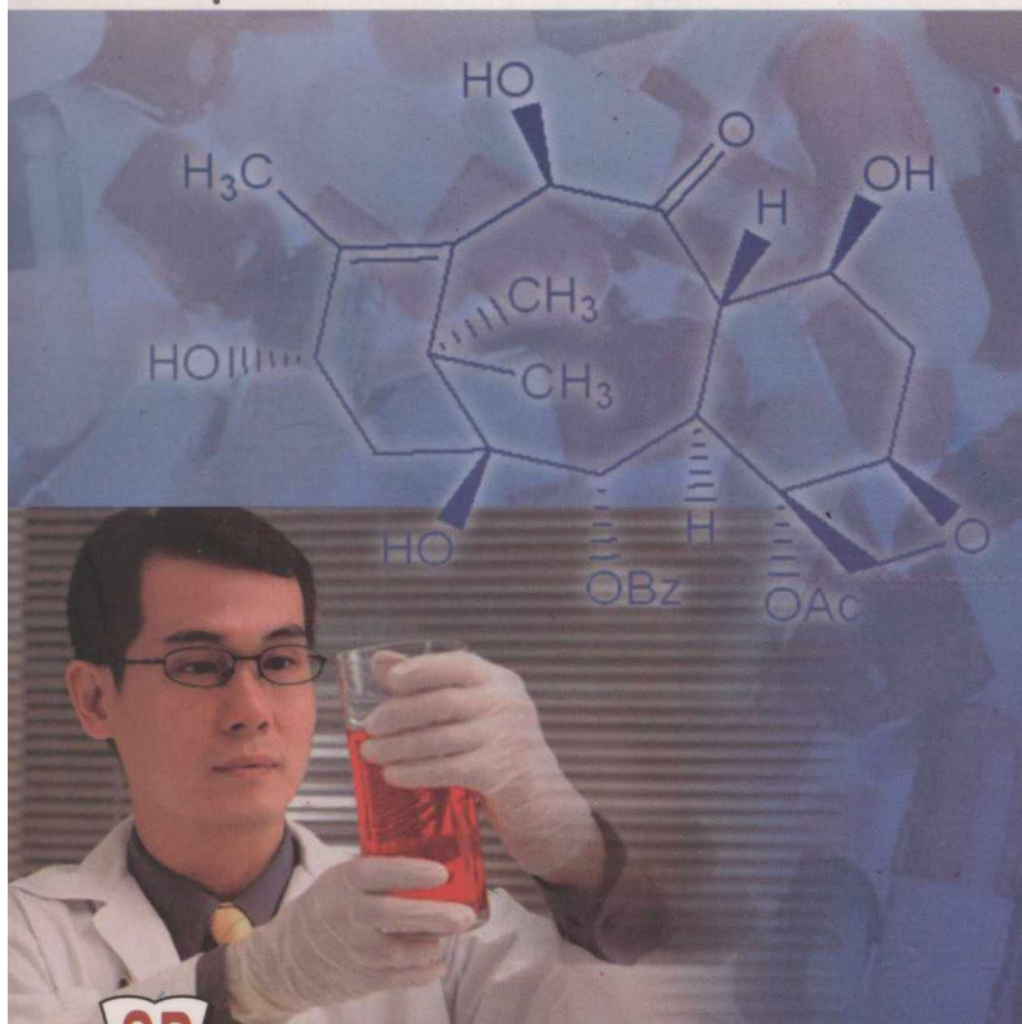


PHẠM HỮU ĐIỂN - NGUYỄN QUYẾT TIẾN



Giáo trình

HOÁ DƯỢC



NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

PGS.TS. PHẠM HỮU ĐIỂN – TS. NGUYỄN QUYẾT TIẾN

GIÁO TRÌNH
HOÁ DƯỢC

DÀNH CHO SINH VIÊN ĐẠI HỌC NGÀNH HOÁ

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

Mã số: 01.01.14/73 - ĐH 2008

Mục lục

Lời nói đầu	5
Chương I. ĐẠI CƯƠNG VỀ HOÁ DƯỢC	7
I.1. Khái niệm về hoá dược	7
I.2. Quá trình phát hiện và phát triển một loại thuốc	15
I.3. Một số phương pháp điều chế hợp chất đối quang tinh khiết	23
I.4. Biến đổi các chỉ số động dược học bằng con đường hoá học	31
<i>Câu hỏi ôn tập</i>	<i>52</i>
<i>Bài tập.....</i>	<i>53</i>
Chương II. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THẦN KINH	55
II.1. Đại cương về hệ thần kinh	55
II.2. Thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương	60
II.3. Thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thực vật	93
II.4. Tổng hợp thuốc tác dụng lên hệ thần kinh	119
<i>Câu hỏi ôn tập</i>	<i>131</i>
<i>Bài tập.....</i>	<i>131</i>
Chương III. HOÁ HỌC TRỊ LIỆU	134
III.1. Đại cương về hoá học trị liệu	134
III.2. Thuốc kháng vi khuẩn	135
III.3. Thuốc kháng kí sinh trùng	162
III.4. Thuốc chống nấm	172
III.5. Thuốc chống giun sán	175
III.6. Thuốc chữa bệnh nhiễm virus	179
III.7. Thuốc chống ung thư	186
III.8. Tổng hợp thuốc hoá trị liệu	193
<i>Câu hỏi ôn tập</i>	<i>198</i>
<i>Bài tập... ..</i>	<i>198</i>
Chương IV. THUỐC TÁC DỤNG LÊN CƠ QUAN VÀ LÊN MÁU	201
IV.1. Thuốc tim, mạch	201
IV.2. Thuốc tác dụng lên hệ thống tiết niệu	234
IV.3. Thuốc tác dụng lên hệ thống tiêu hoá	244
IV.4. Thuốc tác dụng lên hệ hô hấp	252
IV.5. Tổng hợp thuốc tác dụng lên cơ quan	254
<i>Câu hỏi ôn tập</i>	<i>258</i>
<i>Bài tập.....</i>	<i>259</i>

Chương V. HOOC MÔN VÀ CÁC THUỐC TUYẾN NỘI TIẾT	26
V.1. Đại cương về hooc môn	26
V.2. Các hooc môn, amino axit, peptit và protein	27
V.3. Hooc môn steroid	30
V.4. Các hợp chất prostaglandin	31
V.5. Vitamin	31
V.6. Thuốc chống dị ứng (<i>Antihistaminica</i>)	33
V.7. Tổng hợp vitamin	33
<i>Câu hỏi ôn tập</i>	34
<i>Bài tập</i>	34
Tài liệu tham khảo	34
Danh mục các chữ viết tắt	34
Index	34

LỜI NÓI ĐẦU

Hoá dược – một chuyên ngành của dược học, dựa trên cơ sở các định luật chung của hoá học, nghiên cứu các phương pháp điều chế, xác định cấu trúc, tính chất hoá học của các hợp chất dùng làm thuốc. Hoá dược còn nghiên cứu mối tương quan giữa hoạt tính sinh học và cấu trúc của hợp chất dùng làm thuốc, các phản ứng xảy ra trong cơ thể và trong quá trình bảo quản thuốc. Có thể nói, hoá dược là môn khoa học liên ngành của Sinh học, Hoá học và Công nghệ.

Cùng với sự phát triển của các môn khoa học khác, những năm gần đây Hoá dược đã có những bước phát triển vượt bậc. Dựa trên những thành tựu nghiên cứu về Sinh hoá, Y sinh học phân tử, những nghiên cứu mới về cơ chế tác dụng, sự hấp thu, chuyển hoá thuốc trong cơ thể, công nghệ sản xuất enzym quy mô công nghiệp, các kĩ thuật chụp phổ Rơn-ghe hai và ba chiều, kĩ thuật đồ hoạ vi tính... việc nghiên cứu và phát triển các loại thuốc trở nên hiệu quả hơn, thời gian một hoạt chất đi từ phòng thí nghiệm ra đến thị trường được rút ngắn hơn, đáp ứng kịp thời nhu cầu ngày càng cao của công tác phòng và chữa bệnh.

Đối với các nhà khoa học, việc tìm hiểu cơ chế tác dụng của hợp chất sử dụng làm thuốc, mối tương quan giữa hoạt tính sinh học và cấu trúc của chúng, tác dụng dược lí của các nhóm chức... là những công việc đòi hỏi nhiều nỗ lực tìm tòi, sáng tạo nhưng cũng không kém phần lí thú. Gần đây, do nhu cầu phát triển của chuyên ngành Hoá dược, một số trường đại học đã đưa vào giảng dạy chuyên đề Hoá dược cho sinh viên ngành Hoá học. Vì lẽ đó, chúng tôi biên soạn cuốn sách này nhằm cung cấp thêm tư liệu cho bạn đọc có nhu cầu tìm hiểu về chuyên ngành Hoá dược. Sách được chia làm 5 chương với các nội dung chính như sau.

Chương I trình bày các khái niệm chung về Hoá dược, các bước tiến hành để tìm kiếm và phát hiện một loại thuốc mới, các phương pháp chuyển hoá để tạo ra các chất mới có hoạt tính cao hơn...

Chương II giới thiệu các nhóm thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thực vật và hệ thần kinh trung ương, cơ chế tác dụng của thuốc.

Chương III giới thiệu các loại thuốc thuộc nhóm hoá trị liệu như thuốc kháng sinh, kháng lao và phong, thuốc chống sốt rét, chống dị amip...

Chương IV gồm các loại thuốc tác dụng lên cơ quan và máu, gồm các thuốc tim mạch, lợi niệu, thuốc điều chỉnh rối loạn hô hấp, chữa thiếu máu đông máu,...

Chương V giới thiệu các hooc môn, thuốc tuyến nội tiết, vitamin, ...

Các chương I, II do PGS.TS. Phạm Hữu Điền biên soạn, các chương III, IV, V do TS. Nguyễn Quyết Tiến biên soạn. Sau mỗi chương đều có một số câu hỏi ôn tập và bài tập. Những phần chữ in nhỏ là phần đọc tham khảo thêm.

Cuốn sách là giáo trình học tập cho sinh viên đại học, hệ cử nhân khoa học, Khoa Hoá học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội, đồng thời cũng là tài liệu tham khảo cho sinh viên các trường có học về hoá học, các cán bộ giảng dạy, nghiên cứu về Hoá học hữu cơ nói chung, Hoá dược nói riêng. Một điều đáng lưu ý là do tính đặc thù của các dược phẩm, nên các tên thuốc thường được *giữ nguyên tên thương phẩm* mà không được Việt hoá, tránh khả năng nhầm lẫn thuốc khi sử dụng.

Sách được biên soạn lần đầu trong hoàn cảnh eo hẹp về thời gian nên chắc chắn không tránh khỏi thiếu sót. Các tác giả rất mong nhận được nhiều ý kiến phê bình, đóng góp xây dựng của bạn đọc để lần xuất bản sau cuốn sách được hoàn thiện hơn. Mọi góp ý xin gửi về theo các địa chỉ sau: dienhp@gmail.com hoặc tiennq@ich.vast.ac.vn.

Các tác giả

Chương I

ĐẠI CƯƠNG VỀ HOÁ DƯỢC

I.1. KHÁI NIỆM VỀ HOÁ DƯỢC

1.1. Đối tượng nghiên cứu của hoá dược

Dược học là một môn khoa học chuyên nghiên cứu và điều chế thuốc phòng và chữa bệnh. Dược học bao gồm các chuyên ngành: dược liệu và vi sinh – kháng sinh, hoá dược, bào chế. Như vậy, Hoá dược là một trong số các môn khoa học chuyên ngành quan trọng của dược học, chuyên nghiên cứu, sản xuất và kiểm nghiệm các hợp chất hoá học làm thuốc, có nguồn gốc vô cơ và hữu cơ.

Trong dược phẩm, có những chất có tác dụng chữa bệnh (gọi là *hoạt chất*) và những chất không có tác dụng chữa bệnh (gọi là *chất trợ* hay *tá dược*). Tá dược, theo quan điểm của Y học hiện đại, mặc dù không có tác dụng chữa trị bệnh, nhưng lại có tác dụng tối ưu hoá hiệu quả của hoạt chất, làm tăng độ bền của hoạt chất và tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình điều chế và sử dụng thuốc. Như vậy, đối tượng nghiên cứu của Hoá dược là các hoạt chất vô cơ, hữu cơ và các tá dược. Trong khuôn khổ cuốn sách này, chúng tôi chỉ đề cập đến các hợp chất hữu cơ có hoạt tính sinh học được sử dụng làm thuốc.

1.2. Lược sử phát triển môn Hoá dược

Từ cổ xưa, trong lúc đi tìm kiếm thức ăn, loài người đã dần tích lũy được nhiều kinh nghiệm về cách lựa chọn cây, con nào có tác dụng phòng, chữa bệnh và cây, con nào độc hại với cơ thể. Các kinh nghiệm này được lưu truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác bằng cách truyền miệng, thông qua các tài liệu ghi chép, các bài thuốc gia truyền... Ta có thể thấy được sự phát triển của môn Hoá dược thông qua một số dấu mốc quan trọng sau.

Dưới 3.000 năm trước công nguyên, những ghi chép đầu tiên về cách bào chế thuốc (hoà trộn, sắc thuốc, keo bôi) của người tiền sử đã được lưu

lại nhờ các kí tự hình nêm trên các tấm đất sét, được phát hiện ở Nipor (*Nippus*, 1948).

Các tấm đất sét này được ghi ở thời kì *Xume* cách chúng ta khoảng 5.000 năm, trên đó ghi lại khoảng 250 loài cây thuốc dân gian... *Hình 1.1* là hình ảnh của một trong số những tấm đất sét thời kì *Xume* đó, hiện đang được lưu giữ, bảo quản tại Viện Bảo tàng Quốc gia Luân-Đôn (Vương quốc Anh).



Hình 1.1 . Tấm đất sét thời kì *Xume* ghi lại các loài cây thuốc dân gian bằng các kí tự hình nêm.

Dưới 2.700 năm trước công nguyên, cuốn “*Bản cáo*” của *Trung Quốc*, cùng thời với các triều đại vua chúa *Trung Hoa*, đã ghi chép lại một lượng rất lớn các cây thuốc chữa bệnh. Sau này, vào thế kỉ thứ 16 sau công nguyên, *Lí Thời Chân* đã biên soạn lại cuốn *Bản cáo* nổi tiếng trên.

Năm 1973, người ta đã phát hiện ra trong các phế tích của *Elba (Xiri)* hàng nghìn phiến đá ghi chép các chỉ dẫn về dược học của vùng lưỡng hà và những trao đổi về việc trị bệnh bằng cây thuốc đã có khoảng 2.000 năm trước công nguyên.

Hipocrat, một thầy thuốc *Hi Lạp* nổi tiếng, người được coi là cha đẻ của nền Y học hiện đại, đã dành cả cuộc đời mình cho việc nghiên cứu cách sử dụng các cây thuốc để trị bệnh, các tính năng, tác dụng của chúng. Ông đã để lại cho đời sau một lượng lớn các công trình nghiên cứu vô giá, trong đó có cuốn “*Hypocratum*”, ghi chép khoảng trên 250 thảo dược, được công bố vào năm 280 trước công nguyên.

