

LỜI NÓI ĐẦU

Ngành công nghiệp sản xuất dược phẩm hiện đại thường phải được cấu thành từ hai lĩnh vực công nghiệp, đó là Công nghiệp sản xuất nguyên liệu dược (gọi tắt là Công nghiệp Hoá dược) và Công nghiệp sản xuất thành phẩm thuốc (gọi tắt là Công nghiệp Bào chế). Ở những nước có ngành công nghiệp dược tiên tiến thì hai lĩnh vực sản xuất trên gắn bó mật thiết, kết hợp chặt chẽ và hỗ trợ lẫn nhau trong quá trình sinh tồn, phát triển của từng hãng sản xuất, từng công ty dược phẩm. Nguồn nhân lực làm việc trong hai lĩnh vực sản xuất nêu trên về mặt đào tạo cũng khác nhau: lĩnh vực sản xuất Hoá dược chủ yếu là các kỹ sư, cử nhân hoá dược, còn trong lĩnh vực sản xuất bào chế là các dược sĩ. Phương thức và nội dung đào tạo hai nguồn nhân lực này cũng khác nhau, kể cả số môn học lẫn nội dung các môn học. Ngay cũng là môn học “Hoá dược” thì “Hoá dược” cho dược sĩ cũng khác với môn “Hoá dược cho kỹ sư hoá dược”.

Ở nước ta, việc đào tạo dược sĩ đã có từ những năm đầu của thế kỷ XX (đã có gần 100 năm nay) nhưng việc đào tạo kỹ sư hoá dược thì chỉ mới được bắt đầu từ một vài năm nay (từ 2002). Tài liệu Hoá dược cho kỹ sư ngành Hoá dược là chưa có. Để có tài liệu học tập cho sinh viên chuyên ngành đào tạo kỹ sư công nghệ Hoá dược tại trường Đại học Bách Khoa Hà Nội cũng như một số cơ sở đào tạo khác có ý định mở chuyên ngành Hóa dược, chúng tôi biên soạn cuốn giáo trình “Hoá dược và kỹ thuật tổng hợp” này. Giáo trình có thể gọi bằng tên khác là “Hoá dược dùng cho kỹ sư hoá dược” hay cũng có thể gọi một tên khác nữa là “Hoá dược trên quan điểm của các kỹ sư hoá”. Cũng do mục đích biên soạn sách Hoá dược cho các kỹ sư hóa hoặc cử nhân hóa học nên nội dung cũng khác so với các sách “Hoá dược” thông thường dành cho đào tạo dược sĩ ở các trường Đại học Dược.

Trong môn học “Hoá dược và kỹ thuật tổng hợp” này trước hết chúng tôi muốn trang bị những hiểu biết chung về thuốc, về nghiên cứu thuốc nên ở chương 1, chúng tôi điểm qua về những kiến thức liên quan cấu trúc và tác dụng, về các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học của một số chất, về dược lý, dược động học của thuốc. Các chương tiếp theo mới đi vào các nhóm thuốc tác dụng tới các loại bệnh khác nhau hiện hữu trong cuộc sống hàng ngày của loài người đang được sử dụng để phòng và trị bệnh, với nhiều chục chương mục khác nhau (các thuốc tác dụng tới thần kinh trung ương, tới thần kinh thực vật, tới các cơ quan khác nhau của cơ thể, tới chuyển hoá và mô, thuốc hoá học trị liệu về vitamin, hocmon, kháng sinh...). Do đặc trưng là giáo trình viết cho sinh viên chuyên ngành công nghệ Hoá dược nên trong mỗi phần, mỗi nhóm thuốc theo tác dụng trị bệnh nội dung bao gồm: định nghĩa, sơ lược về lịch sử của thuốc, nhóm thuốc, các thuốc sử dụng phổ biến, các đặc điểm sinh dược học của thuốc, cơ chế tác dụng, phân loại theo cấu trúc hoá học, mối liên quan cấu trúc và tác dụng, phương pháp tổng hợp, phương pháp sản xuất sử dụng trong điều trị bệnh v.v.

Vì nội dung là rất nhiều nên sách được chia làm 3 tập ứng với ba học phần: **Hóa dược và Kỹ thuật tổng hợp** 1, 2 và 3. Đây là cuốn tập 3.

Nội dung tập 3 gồm 4 chương lớn từ chương 18 đến chương 21:

Chương 18: Vitamin.

Chương 19: Hocmon.

Chương 20: Các thuốc kháng sinh.

Chương 21: Thuốc kháng khuẩn tổng hợp.

Sách được biên soạn với mục đích làm giáo trình học tập cho sinh viên các năm cuối thuộc chuyên ngành Công nghệ Hoá dược — Hoá chất bảo vệ thực vật, Viện kỹ thuật Hoá học, Trường Đại học Bách Khoa Hà Nội, đồng thời có thể làm tài liệu tham khảo cho các bạn đọc làm công tác giảng dạy, nghiên cứu, sản xuất trong lĩnh vực Hoá dược.

Vì sách mới biên soạn lần đầu nên chắc chắn còn nhiều thiếu sót. Tác giả xin chân thành cảm ơn mọi sự góp ý của bạn đọc cả về nội dung lẫn hình thức để lần tái bản sau được hoàn thiện hơn.

TÁC GIẢ

18.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ VITAMIN [1, 2, 3, 4]

Cuối thế kỷ XIX trên cơ sở kết quả nghiên cứu của các nhà sáng lập ra môn dinh dưỡng học cổ điển, đã làm sáng tỏ được giá trị năng lượng, vai trò và tầm quan trọng của hidrat cacbon, chất béo, chất đạm. Sau khi hiểu được tầm quan trọng về năng lượng của dinh dưỡng tự nhiên các nhà nghiên cứu đã đưa ra giả thiết là con người có thể sống được bằng lượng thức ăn tổng hợp có chứa tổng năng lượng calo tương ứng. Sau đó Lunin và Bunge [4] là những người đầu tiên trên cơ sở thí nghiệm thấy rằng những động vật được nuôi bằng thức ăn tổng hợp nhân tạo từ nguồn hidrat cacbon, đạm, chất béo tinh khiết (từ casein, mỡ, đường, muối, nước tinh khiết) với lượng năng lượng tính toán tương ứng phù hợp, thế nhưng các con vật nuôi này bị ốm yếu dần và cuối cùng bị chết. Điều này tự chứng minh rằng trong dinh dưỡng việc đáp ứng nhu cầu thức ăn trên cơ sở tính toán năng lượng là chưa đủ đối với cơ thể sống nếu như thiếu những chất tối cần thiết cho cơ thể. Các chất tối cần thiết cho sự sống này không mang năng lượng nhưng nó lại cần thiết cho quá trình trao đổi chất dù rằng với một lượng rất nhỏ. Funk gọi chung các chất này là vitamin.

Vậy vitamin (còn gọi là sinh tố) là những nhân tố “thực phẩm phụ” mà cơ thể chỉ cần tới với số lượng rất nhỏ, chỉ phần triệu gam đủ để duy trì sự hoạt động bình thường của cơ thể nhưng chúng không thể thiếu được đối với sự sống, chúng không phải là những chất cung cấp năng lượng cho cơ thể và cũng không phải là các chất tham gia vào cấu trúc của cơ thể, chúng tham gia vào những hệ enzym, nhờ tính đặc hiệu với những chất nhất định trong tế bào mà chi phối đến quá trình trao đổi chất. Do đó các vitamin được coi là các chất xúc tác sinh học cho quá trình trao đổi chất. Cơ thể chỉ có thể sử dụng hiệu quả nguồn nguyên liệu cung cấp năng lượng (lipit, protit, hidrat cacbon và nước) nếu duy trì được nồng độ tối ưu của các chất xúc tác đó trong người. Tuy cần rất ít nhưng khi thiếu hụt sẽ gây ra những rối loạn nghiêm trọng, dễ dẫn đến tử vong. Khác với enzym và hocmon, cơ thể người và gia súc không thể hoặc rất ít có khả năng tự tổng hợp được vitamin, vitamin hàng ngày được đưa vào cơ thể theo thức ăn dưới dạng hoàn chỉnh (vitamin) hoặc dạng gần hoàn chỉnh gọi là tiền vitamin (provitamin). Vitamin cũng khác với các protein vì không phải là vật liệu xây dựng nên tế bào cơ thể và cũng không tạo ra năng lượng như lipit và hidrat cacbon. Vitamin là những chất tham gia xúc tác cho các phản ứng sinh học trong cơ thể, các phản ứng sinh hoá học tạo ra mọi sự chuyển hoá và vận động của cơ thể sống.

Nhưng ngược lại hiện tượng thừa vitamin cũng lại gây nên nguy hiểm. Ví dụ thừa vitamin K gây chảy máu không cầm được, thừa vitamin D có thể động canxi trong cơ tim, động mạch, tạo sỏi bàng quang. Không ít vitamin được xếp trong danh sách bảng “độc” của thuốc.

Hiện nay, vai trò sinh học của tất cả các vitamin còn chưa hoàn toàn được làm sáng tỏ một cách cụ thể. Chỉ biết rằng khi thiếu một vitamin nào đó thì sẽ xuất hiện các triệu chứng tương ứng sau: thiếu vitamin B₁ chân tay tê và phù thũng, thiếu vitamin C chảy máu chân răng, thiếu vitamin PP xuất hiện khoang đen ở cổ, thiếu vitamin A bị quáng gà, thiếu vitamin D bị còi xương, nặng thì dẫn đến tử vong. Triệu chứng là sút cân, biếng ăn, gầy. Nhưng tất cả đều thống nhất rằng chúng có tương tác với các enzym và hocmon trong việc điều khiển các quá trình sinh hoá, không thể phân biệt được một cách rạch ròi giữa vai trò của vitamin và enzym hoặc hocmon, vì nhiều vitamin tạo thành một đơn vị hoà nhập phần coenzim của enzym và nhiều vitamin tạo thành dạng có hoạt tính của cơ thể và như vậy hợp chất tạo thành góp phần một cách tích cực trong quá trình điều hành (ví dụ các dẫn xuất đã phosphoryl hoá).

Tất cả các loại tế bào sống đều cần thiết đến các vitamin, mỗi loài chỉ khác nhau là chúng biết điều chế được loại vitamin nào, và những loại nào cần phải lấy từ bên ngoài vào, liều lượng cần thiết là như thế nào?

Các vitamin được phân nhóm trên các cơ sở sau:

- Khả năng hoà tan;
- Vai trò sinh hoá;
- Cấu trúc hoá học.

Cách phân loại thông dụng nhất được chấp nhận là phân loại theo khả năng hoà tan của chúng.

- Các vitamin có thể hoà tan trong dầu;
- Các vitamin có thể hoà tan trong nước.

Cách phân loại này chỉ đặc trưng cho các vitamin tự nhiên vì các dẫn xuất tổng hợp của chúng sử dụng trong các chế phẩm có thể khác, ví dụ dẫn xuất của vitamin C là axit ascorbic — palmitat lại hoà tan trong dầu, trong lúc đó chất có tác dụng vitamin K là menadion bisunfit lại hoà tan trong nước.

Các vitamin đã biết gồm có:

1. Các vitamin có thể hoà tan trong dầu:

- Các vitamin A (antixeropthalmias vitamins);
- Các vitamin D;
- Các vitamin E;
- Các vitamin K.

2. Các vitamin có thể hoà tan trong nước:

- Vitamin B₁ (tiamin);
- Vitamin B₂ (riboflavin);
- Vitamin B₃ (axit pantotenic);
- Vitamin B₅ (nicotinamit);
- Vitamin B₆ (piridoxin);
- Vitamin B₇ (biotin);
- Vitamin B₁₀ (axit folic);
- Các Vitamin B₁₂ (các cianocobalamin);
- Vitamin B₁₅ (axit pangaminic);
- Vitamin C (axit ascorbic);
- Vitamin P (citrin) Vitamin U (S—metyl—metionin).

Việc phân loại các vitamin theo khả năng hoà tan là kiểu phân loại mang tính chất thực nghiệm, nên về quan điểm khoa học nó không đáp ứng được vì vậy để hoàn thiện hơn các nhà khoa học đưa ra cách phân loại theo sinh hoá hoặc theo hoạt động của sự sống. Theo cách phân chia này thì các vitamin cũng được chia thành hai nhóm. Nhóm thứ nhất là các vitamin B có thể hoà tan trong nước và các vitamin K, các vitamin này bao gồm các hoạt chất có đặc tính chung là gắn kết được vào protit, hoạt động như là những enzim và các vitamin này được gọi là nhóm các *prostetic vitamin*. Cơ chế tác dụng của các vitamin này, từ ba mươi năm trở lại đây qua quá trình nghiên cứu phân lớn đều đã được làm sáng rõ. Nhóm thứ hai bao gồm các vitamin A, C, D và E, cơ chế tác dụng của các vitamin nhóm này chưa hoàn toàn được sáng tỏ. Sự tồn tại của các hoạt chất này không hoàn toàn thông thường và không phải là những chất không thể thiếu với tất cả mọi loại cơ thể, mà trước tiên là ở cơ thể của các động vật bậc cao, nó đóng vai trò rất đặc hiệu mà xác suất là nó có thể chỉ phối tới khả năng tác dụng và cấu tạo của mỗi một protein. Các vitamin nhóm này được gọi là nhóm các vitamin cảm ứng (*inductive vitamin*). Tính chất sinh học và tác dụng của hai nhóm prostetic và inductive vitamin được tổng kết lại trong bảng 18.1.

Các vitamin được ký hiệu bằng những chữ viết hoa A, B, C... theo thứ tự phát hiện tìm ra chúng và trong mỗi loại chữ thì có kèm theo các chỉ số 1, 2, 3... nhưng không được hoàn thiện đầy đủ tất cả (Ví dụ

thiếu các vitamin B₄, B₈, tiếp đó là các vitamin G, L, M...). Để giải thích cho việc này nhiều người giả thiết rằng trong quá trình nghiên cứu đã có lúc các vitamin loại này cũng đã được tìm ra và ghi danh nhưng có lẽ về sau trong quá trình nghiên cứu phương pháp điều chế và tác dụng sinh học của chúng thì phát hiện chúng không mang đặc tính của một vitamin hoặc giống với một vitamin đã biết vì thế không thể tiếp tục liệt kê vào danh sách các vitamin mới vì vậy có những chỗ để trống đó.

Bảng 18.1. Tính chất sinh học của các nhóm vitamin

	<i>Nhóm các Prostetic vitamin</i>	<i>Nhóm các Inductive vitamin</i>
Các vitamin	Các vitamin B và K	Các vitamin A, C, D và E
Tồn tại tự nhiên	Thông thường	Chỉ trong những loại tế bào nhất định của cơ thể động vật bậc cao
Vai trò của chúng	Không thể thiếu được trong trao đổi chất. Tối cần thiết cho sự sống. Là phần của coenzim	Chỉ tham gia thực hiện một số nhiệm vụ đặc biệt. Không phải là yếu tố không thể thiếu cho sự sống. Không đóng vai trò trong sự tạo thành của coenzim.
Nồng độ của chúng trong mô	Rất ổn định	Thay đổi mạnh
Tồn tại trong máu	Chủ yếu trong các tiểu phân có hình dạng	Chủ yếu ở trong huyết tương
Khả năng tổng hợp trong cơ thể	Các vi khuẩn ruột tổng hợp ra	Trong ruột không tự tổng hợp ra được
Khả năng ngăn cản hoạt động của chúng	Có tất cả các kháng vitamin tương ứng	Không có các kháng vitamin thích hợp
Sử dụng quá liều	Thực tế không có sử dụng quá liều	Trong mọi trường hợp đều có thể gây nên quá liều

Trước đây đã có nhầm lẫn mà cho rằng các loại vitamin đều chỉ đưa từ ngoài vào chứ cơ thể động vật không tự sản sinh ra được vitamin mà chỉ sản sinh được hormone mà thôi. Ngày nay chúng ta đều biết cơ thể động vật cũng sản xuất được một số vitamin và thế giới thực vật cũng có chứa các hoạt chất có tác dụng hormone.

Mỗi một loại vitamin có một tác dụng đặc trưng riêng như vitamin B₁ tham gia vào quá trình trao đổi chất của hydrat cacbon, còn tác dụng tại chỗ của vitamin C cũng thuộc phạm vi điều chỉnh trao đổi chất hydrat cacbon... Ngoài đặc tính đặc trưng riêng của từng loại vitamin thì chúng còn có tác dụng chung của từng nhóm, vì vậy thiếu vitamin không chỉ thiếu một loại vitamin nào đó mà có thể do nguyên nhân thiếu một số vitamin cùng nhóm gây nên sự rối loạn hoạt động của cả nhóm. Chính vì thế khi bổ sung một loại vitamin cũng có thể cải thiện được tình trạng bệnh. Thường thường các vitamin trong cùng một nhóm có tác dụng bổ sung, hoàn thiện, làm tăng tác dụng của nhau. Các nhóm đại diện cùng tác dụng như thế này gồm có:

- Nhóm các vitamin làm tăng khả năng chống lại viêm nhiễm gồm có vitamin A, B₁, B₂, C, D, H, P;
- Nhóm các vitamin bảo đảm cho hệ thần kinh hoạt động hoàn hảo gồm vitamin A, B₁, B₂, C;
- Nhóm các vitamin khởi động việc tạo máu: gồm có vitamin A, B₂, B₁₂, axit folic, C, D;
- Nhóm các vitamin chi phối tới việc tạo mô xương và răng gồm có vitamin A, B₁, C, D;
- Nhóm các vitamin chi phối tới hoạt động sinh dục gồm có A, C, E;
- Nhóm trợ giúp sự tăng trưởng: gồm tất cả các vitamin trừ vitamin H.

Các vitamin trong cùng nhóm trong những chừng mực nhất định có tác dụng hỗ trợ lẫn nhau, bổ trợ cho nhau. Nhưng không được phép quên rằng cũng có thể gây nên triệu chứng thiếu vitamin

MỤC LỤC

Lời nói đầu.....	3
BÀI 18. VITAMIN	5
18.1. Đại cương về vitamin [1, 2, 3,4]	5
18.2. Các vitamin có thể hoà tan trong dầu	9
18.2.1. Vitamin A và tiền vitamin của nó.....	9
18.2.2. Vitamin D	20
18.2.3. Vitamin E.....	29
18.2.4. Vitamin K	33
18.3. Các vitamin hoà tan trong nước	38
18.3.1. Vitamin B ₁	38
18.3.2. Vitamin B ₂	43
18.3.3. Axit pantothenic (Vitamin B ₃).....	46
18.3.4. Niacinamide hoặc yếu tố PP (vitamin B ₅)	49
18.3.5. Vitamin B ₆	53
18.3.6. Biotin (vitamin B ₇)	56
18.3.7. Axit para—aminobenzoic (vitamin H').....	59
18.3.8. Ionsitol (Vitamin I)	61
18.3.9. Axit folic (Vitamin B ₁₀).....	62
18.3.10. Vitamin B ₁₂	64
18.3.11. Vitamin B ₁₅ (<i>pangamic acid</i>).....	68
18.3.12. Vitamin C (<i>ascorbic acid</i>)	70
18.3.13. vitamin p (các flavonoit)	75
18.3.14. Vitamin U	78
18.3.15. Phối hợp các vitamin (vitamincombination)	79
18.4. Các vitagen	79
18.4.1. Các axit béo không thể thiếu được.....	79
18.4.2. Các axit amin tối cần thiết	79
18.4.3. Choline	80
Tài liệu tham khảo	83
BÀI 19. HOCMON	85

19.1. Đại cương về hệ thống hocmon [1, 2, 3, 4]	85
19.2. Các hocmon tuyến yên	93
19.2.1. Các hocmon tuyến trước	93
19.2.2. Hocmon tuyến tuyến giữa	98
19.2.3. Các hocmon tuyến sau (neurohypophysis hormone)	98
19.3. Hocmon tuyến giáp (Glandula thyroidea)	102
19.3.1. Các homon điều hoà phát triển và chuyển hoá năng lượng của tuyến giáp	103
19.3.2. Hocmon điều hoà chuyển hoá canxi và photpho của tuyến giáp	106
19.4. Hocmon tuyến cận giáp (Glandula parathyroidea)	106
19.5. Hocmon tuyến tụy (Pancreas hormone)	107
19.5.1. Insulin và các chất có tác dụng hạ đường huyết	107
19.5.2. Glucagon	115
19.6. Các hocmon của tuyến thượng thận	116
19.6.1. Các hocmon của tuyến thượng thận	116
19.6.2. Hocmon của vỏ thượng thận	119
19.7. Các hocmon tuyến sinh dục	145
19.7.1. Các hocmon sinh dục nam (androgenic hormone), các thuốc steroid có tác dụng đồng hoá (anabolisant) và đối kháng androgen (antiandrogen agent) [82, 83, 84, 85]	145
19.7.2. Các hocmon sinh dục nữ và các thuốc có tác dụng tương tự [70, 83, 107]	159
19.7.3. Thuốc chống thụ thai với các dẫn xuất steroid có tác dụng estrogen và gestagen	187
Tài liệu tham khảo	190
BÀI 20. CÁC THUỐC KHÁNG SINH	196
20.1. Đại cương về kháng sinh	196
20.1.1. Các định nghĩa về kháng sinh	196
20.1. 2. Lịch sử nghiên cứu về kháng sinh	197
20.1.3. Nguyên lý cơ bản sản xuất các kháng sinh	199
20.1.4. Phân nhóm các kháng sinh	201
20.1.5. Sử dụng kháng sinh	203
20.1.6. Ý nghĩa kinh tế của kháng sinh	204
20.2. Các nhóm thuốc kháng sinh	205
20.2.1. Các thuốc kháng sinh nhóm β -lactam	205
20.2.2. Kháng sinh chloramphenicol	260
20.2.3. Các kháng sinh nhóm tetracyclin	266

20.2.4. Các kháng sinh nhóm aminoglycosid [141—146].....	275
20.2.5. Các kháng sinh macrolid [141—146]	284
20.2.6. Kháng sinh lincosamid.....	291
20.2.7. Kháng sinh polypeptid (đa peptid).....	293
20.2.8. Kháng sinh nhóm rifamycin	295
20.2.9. Nhóm kháng sinh chống nấm	297
20.2.10. Một số kháng sinh khác	300
Tài liệu tham khảo	302
BÀI 21. THUỐC KHÁNG KHUẨN TỔNG HỢP.....	308
21.1. Các thuốc kháng khuẩn nhóm Sunfamit	308
21.1.1. Đại cương về các sunfamit.....	308
21.1.2. Các sunfamit kháng khuẩn.....	310
21.2. Các kháng khuẩn nhóm quinolon	344
21.2.1. Đại cương [3], [4]	344
Bảng 21. 6: Hoạt tính một số dẫn xuất của nalidixic acid	357
<i>Metioxate</i>	358
21.2.2. Sơ bộ về tính chất lý, hoá, dược học, dược động học của nhóm kháng khuẩn quinolon	361
21.2.3. Một số chất kháng khuẩn quinolon chính.....	369
Tài liệu tham khảo	389