**VITAMIN A**

Nhóm các chất có cấu trúc gần nhau, hoạt tính vitamin A.

Hiện đã biết 5 cấu trúc vitamin A (bảng 1).

***Cấu trúc:*** Vòng cyclohexen + mạch nhánh với 4 dây nối Δ luân phiên.

***Công thức chung:***

****

**Bảng 1.** *Vitamin nhóm A*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tên vitamin A-hoạt tính* | ***R*** | *Đặc điểm cấu trúc*  *(so với vitamin A1)* |
| 1. Vitamin A1 (Vita. A1) (retinol)  *Hoạt tính:* 100% (chuẩn) | -CH2OH | - 4 dây Δ mạch nhánh *trans*  (all-trans) |
| 2. Vitamin A2  *Hoạt tính:* 25-50% vita. A1 | -CH2OH | - Thêm dây Δ 3,4 ở vòng  cyclohexen |
| 3. Neovitamin A  *Hoạt tính:* rất thấp | -CH2OH | - Cấu trúc *cis ở* Δ d |
| 4. Vitamin A acid (acid retinoic) (tretionin)  *Hoạt tính:* 2/3 vitamin A1 | -COOH | - Nhóm -COOH thay -CH2OH  của vitamin A1 |
| 5. Vitamin A aldehyd (retinal)  Chất hoạt tính sinh học | -CHO | - Nhóm -CHO thay -CH2OH  của vitamin A1 |

***Nhận xét:***

Cấu trúc vitamin A1 (retinol *all-trans*) có hoạt tính sinh học cao nhất.

Thay đổi cấu trúc làm giảm hoạt tính.

Vitamin A aldehyd là chất hoạt tính sinh học trực tiếp.

***Liên quan cấu trúc-tác dụng:***

*Nhân β-ionon:* là phần cần thiết để có tác dụng.

*Nhóm methyl ở nhân β-ionon*: nếu thay H cho nhóm metyl, thì hoạt tính giảm rõ rệt.

*Mạch nhánh*:

- Số nguyên tử C: phải có ít nhất là 9, gắn vào vị trí 1 của nhân β-ionon. Ở vị trí số 9 và 13 mang nhóm -CH3

- Các liên kết đôi liên hợp của mạch nhánh cũng liên hợp với liên kết đôi của nhân.

- Sự chuyển dịch các liên kết đôi (vẫn còn liên hợp) làm mất hoạt tính.

- Bỏ các liên kết đôi ở dây nhánh: không còn hoạt tính.

- Chuyển các liên kết đôi thành liên kết ba cũng làm mất hoạt tính.

***Nguồn vitamin A thiên nhiên:***

- Vitamin A1: sữa (bò, dê, trâu...), lòng đỏ trứng, gan...

- Dầu gan một số loài cá biển: cá mập (Trường Sa): 7000-8000 UI/1 g dầu; (dầu gan cá biển chứa tỷ lệ nhỏ Neovitamin A).

- Vitamin A2 có trong dầu gan một số loài cá nước ngọt.

- *Caroten:* Là các hợp chất màu vàng nhạt trong quả, cây có diệp lục. Có khoảng 10 cấu trúc caroten; chỉ α-, β-caroten và cryptoxanthin (ngô vàng) là tiền vitamin A1; β-caroten là quan trọng nhất:



β-caroten

*Ý nghĩa của β-caroten với hoạt tính vitamin A:*

*- Lý thuyết:* 1 phân tử β-caroten chuyển hóa → 2 vitamin A1.

*- Thực tế:* Chỉ 1/6 lượng β-caroten → vitamin A1 hoạt tính.

Tuy nhiên β-caroten là nguồn cung cấp vitamin A thường xuyên và quan trọng cho nhu cầu cơ thể hàng ngày.

***Vitamin A tổng hợp:*** Vitamin A1 được tổng hợp toàn phần và được sử dụng.

*Nguyên liệu đầu:* Citral (có trong tinh dầu: chanh, cam, màng tang...)



***Citral***

**VITAMIN A1**

**

*Tên khác:* Retinol *all-trans*; Antixerophtalmic vitamin

Baxter và Robeson kết tinh lần đầu tiên năm 1937.

***Công thức:*** C20H30O ptl: 286,5

*Tên khoa học:* [3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-cyclohex-1-enyl) nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol

***Cấu trúc:*** Alcolpolyen vòng:

- Vòng cyclohexen gắn 3 nhóm methyl ở các vị trí 2,6,6.

- Mạch nhánh 9 C có 4 dây Δ *a,b,c,d* luân phiên, xếp *trans*, với 2 nhóm methyl-3,7; kết thúc là nhóm OH alcol I.

***Điều chế:*** Bằng các phương pháp sau:

1. Dầu gan cá biển: Mập, Đuối, Tuyết… giàu vitamin A1.

2. Tổng hợp hóa học: Nguyên liệu đầu là citral...

**Dược dụng:** Các ester Vitamin A1: Retinol palmitat (acetat, propionat…) bền hơn retinol alcol, pha trong dầu thực vật.

***Tính chất:*** Dạng tinh khiết:

- Tinh thể hình kim, màu vàng nhạt; dễ biến màu do không khí, ánh sáng.

- Tan trong dầu béo và nhiều dung môi hữu cơ; không tan trong nước.

- Hấp thụ UV: λMAX 324-326 nm (2-propanol).

***Hóa tính:***

1. Dễ bị oxy hóa (pH acid, tạo anhydrovitamin A mất hoạt tính):



Retinol Anhydrovitamin A

2. Phản ứng Carr- Price:

 Tạo phức màu xanh lam với SbCl3/cloroform, mất màu nhanh.



Retinol

3. Nhóm -OH alcol (cuối mạch nhánh) tạo ester với acid (béo); dạng ester vitamin A1 bền vững hơn dạng alcol.

***Định lượng:***

*1. Phương pháp đo màu (Carr-Price):* Tạo màu xanh lam với thuốc thử SbCl3/cloroform, đo E ở 524 nm.

*2. Quang phổ UV:* Retinol có 1 cực đại hấp thụ UV ở 324-326 nm.

*3. Phương pháp sinh học:* Xác định sự tăng trưởng trở lại của chuột trắng non 20-30 ngày tuổi, đã nuôi chế độ ăn không vitamin A.

Phương pháp này chỉ có ý nghĩa nghiên cứu hơn thực hành.

***Đơn vị vitamin A:*** UI = đơn vị quốc tế.

1 UI *(Unité internationale)* = 0,33 μg retinol; 0,344 μg retinol acetat; 0,359 μg retinol propionat và 0,350 μg retinol palmitat.

***Hoạt tính sinh học:*** Đối với người và động vật.

- Tăng nhạy cảm ánh sáng yếu của võng mạc mắt (tế bào gậy). Tế bào gậy của võng mạc mắt cần Vitamin A aldehyd để sinh tổng hợp rodopsin, nhạy cảm với ánh sáng yếu. Thiếu vitamin A sẽ thiếu rodopsin → bệnh quáng gà.

- Duy trì tính bền vững các tổ chức biểu mô. *Thiếu vitamin A:* Khô da, sừng hóa, dễ nhiễm khuẩn.

- Duy trì sự tăng trưởng cho trẻ sơ sinh và động vật non.

- Ngăn ngừa ung thư da và niêm mạc (vitamin A acid).

- Vai trò quan trọng với khả năng sinh sản của giống cái (có trong thành phần lòng đỏ trứng).

Nhu cầu vitamin A hàng ngày trung bình là 5.000 UI.

***Chỉ định:*** Quáng gà, khô mắt, sừng hóa biểu bì; phụ nữ vô sinh. Phòng ung thư da.

*Liều dùng:*

Người lớn, trẻ em > 8 tuổi, uống 10.000-20.000 UI/24 h; đợt 7-10 ngày.

Chống khô mắt uống gấp đôi liều trên; đợt 5 ngày.

Bổ sung vitamin A vào khẩu phần ăn khi cần thiết.

***Độc tính:*** Uống vitamin A liều cao, kéo dài biểu hiện các rối loạn: Trẻ em: Tăng áp lực hộp sọ (phồng thóp); viêm da tróc vẩy, loạn thị...Người lớn: Khô nứt môi, rộp lưỡi, đau xương, rụng tóc, xơ hóa gan; hoa mắt do tăng áp lực hộp sọ; phụ nữ mất kinh...

**\* Một số dạng nguyên liệu vitamin A1 dược dụng:**

Ester Vita. A1 phân tán trong dầu thực vật hoặc tá dược trơ dạng bột.

***1. Retinol tổng hợp đậm đặc, dạng bột:***

Vitamin A1 phân tán trong gelatin; làm khô và tán thành bột.

***2. Retinol TN, TH đậm đặc trong dầu:*** Đóng trong lọ nhôm 5-10 kg.

Ester của retinol trong dầu thực vật, thêm chất ổn định.

Hàm lượng vitamin A1 > 1.000.000 UI/1 g dầu.

***3. Dầu gan cá biển***: Dầu gan cá Mập, cá Tuyết…

***Bảo quản:*** Đựng đầy lọ, nút kín, tránh ánh sáng; để ở nhiệt độ 8-15oC. Mở lọ phải dùng hết trong thời gian ngắn nhất có thể.

**TRETINOIN (Vitamin A acid)**

*Tên khác:* Acid retinoic

***Công thức:*** Vitamin A acid (all trans) C20H28O2 ptl: 300,4

***Tính chất:*** Bột kết tinh màu vàng sáng. Nhạy cảm ánh sáng và nhiệt.Khó tan trong nước; tan nhẹ trong alcol, aceton; tan trong methylen clorid.

***Định tính:***

1. Hòa 5 mg vào dung dịch SbCl3/cloroform: Màu đỏ đậm → tím.

2. Hấp thụ UV: λMAX 353 nm; E (1%, 1 cm) 1455-1545.

Dung môi: 1 ml HCl 0,1 m/1000 ml 2-propanol.

3. Phổ IR hoặc SKLM (silica gel GF254), so với chuẩn.

***Định lượng:*** Acid-base/aceton; tetrabutylamonium hydroxide 0,1 M; đo thế.

***Tác dụng:*** Kích thích gián phân và luân chuyển tế bào biểu mô; giảm liên kết tế bào → thải loại mụn trứng cá, kìm hãm phát sinh mụn mới.Làm mỏng dần lớp tế bào biểu bì hóa sừng.

***Chỉ định:***

*1. Tẩy mụn trứng cá, nốt sần da, mụn mủ:* Dùng kem 0,01-0,1%.

Làm sạch vùng da bằng xà phòng nhẹ, để khô tự nhiên. Bôi kem 1-2 lần/ngày, thành lớp mỏng (tránh kích ứng). Đợt bôi: Sau 6-8 tuần bôi kem mới có hiệu quả rõ rệt. *Biệt dược:* **Kem bôi da DAB** (Mỹ tho): Tretinoin 0,05%.

*2. Ung thư máu:* Người lớn uống 45 mg/m2 da/24 h; chia 2 lần.

***Tác dụng phụ:***

- Dùng ngoài: Bôi liên tục sẽ gây ban đỏ, giộp da tróc vẩy.

- Uống trị ung thư máu bị ngộ độc quá liều (như vitamin A1).Khô da nứt nẻ, khô màng nhày, niêm mạc…; Rối loạn tim-mạch.

***Chống chỉ định:*** Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú.

***Thận trọng:*** Không để tiếp xúc với da, niêm mạc và mắt. Tránh tiếp xúc với ánh sáng và tia UV khi dùng thuốc.

***Bảo quản:*** Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng; để ở nhiệt độ < 25o C.

**\*** ISOTRETINOIN: Đồng phân *Cis* của tretinoin.

*Chỉ định:* Trị mụn trứng cá. Hiệu quả chậm phát huy. Người lớn uống 0,5 mg/kg/24 h; liên tục 12-20 tuần. Bôi kem 0,5%