

**all-*rac*-ALPHA TOCOPHERYL ACETAT**

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

Tạp chất B: Tối đa 1,5 %.

Tổng tạp chất C và D: Tối đa 1,0 %.

Bất kỳ tạp đơn nào khác: Mỗi tạp chất tối đa 0,25 %.

Tổng tất cả các tạp chất: Tối đa 2,5 %.

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).

*Ghi chú:*

Tạp chất A: all-*rac-trans*-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-ol.

Tạp chất B: all-*rac-cis*-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-ol.

Tạp chất C: 4-methoxy-2,3,6-trimethyl-5-[(all-*RS,E*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]phenol.

Tạp chất D: (all-*RS,all-E*)-2,6,10,14,19,23,27,31-octa-methyl-dotriaconta-12,14,18-trien.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm  $C_{29}H_{50}O_2$  dựa vào hàm lượng công bố trên nhãn của  $\alpha$ -tocopherol chuẩn.

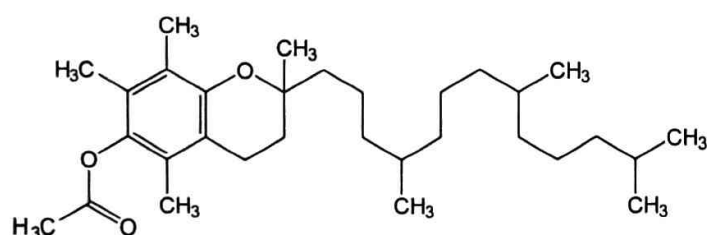
**Bảo quản**

Trong khí trơ, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**all-*rac*-ALPHA TOCOPHERYL ACETAT**



$C_{31}H_{52}O_3$

P.t.l: 472,7

all-*rac*-Alpha tocopheryl acetat là 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl acetat, phải chứa từ 96,5 % đến 101,0 %  $C_{31}H_{52}O_3$ .

**Tính chất**

Chất lỏng sánh như dầu, trong, không màu hoặc màu vàng hơi ánh lục. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, trong ethanol khan và trong các dầu béo.

**Định tính**

Có thể chọn một trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm

phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của  $\alpha$ -tocopheryl acetat chuẩn.

B. Góc quay cực: Từ  $-0,01^\circ$  đến  $+0,01^\circ$  (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong ethanol khan (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel F<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Cyclohexan - ether (80 : 20).

Dung dịch thử: Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 2 ml cyclohexan (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan khoảng 10 mg  $\alpha$ -tocopheryl acetat chuẩn trong 2 ml cyclohexan (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra và làm khô trong luồng không khí. Kiểm tra bản mỏng dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Dùng phương pháp chuẩn hóa diện tích pic.

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 1,0 g squalan (TT) trong cyclohexan (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10,0 ml cyclohexan (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,100 g  $\alpha$ -tocopheryl acetat chuẩn trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg chế phẩm và 10 mg  $\alpha$ -tocopherol (TT) trong cyclohexan (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng cyclohexan (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg chuẩn all-*rac*- $\alpha$ -tocopheryl acetat để định tính pic (chứa các tạp chất A, B, E) trong cyclohexan (TT) và pha loãng thành 1 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml bằng cyclohexan (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng cyclohexan (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản, dài 30 m, đường kính 0,25 mm, chất mang poly(dimethyl)siloxan (TT) (bề dày phim 0,25  $\mu$ m).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Cột 280  $^\circ$ C; buồng tiêm và detector 290  $^\circ$ C.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100.

Thể tích tiêm: 1  $\mu$ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và các dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (4).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của all-*rac*- $\alpha$ -tocopheryl acetat.

Sử dụng sắc ký đồ của chuẩn all-*rac*- $\alpha$ -tocopheryl acetat để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định các pic của các tạp chất A, B, D, và E.

Thời gian lưu tương đối so với all-*rac*- $\alpha$ -tocopheryl acetat (thời gian lưu khoảng 15 min): Squalan khoảng 0,4; tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,05 và tạp chất E khoảng 1,05.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của all-*rac*- $\alpha$ -tocopheryl acetat ít nhất là 3,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), diện tích của pic tương ứng với tạp chất C không được lớn hơn 0,2 % so với diện tích của pic tương ứng với all-*rac*- $\alpha$ -tocopheryl acetat.

**Giới hạn:**

Các tạp chất A và C: Mỗi tạp chất tối đa 0,5 %.

Tạp chất B: Tối đa 1,5 %.

Tổng tạp chất D và E: Tối đa 1,0 %.

Bất kỳ tạp chất nào khác: mỗi tạp chất tối đa 0,25 %.

Tổng tất cả các tạp chất: Tối đa 2,5 %.

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: all-*rac*-*trans*-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl acetat.

Tạp chất B: all-*rac*-*cis*-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8, 12-trimethyltridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl acetat.

Tạp chất C: all-*rac*- $\alpha$ -tocopherol.

Tạp chất D: 4-methoxy-2,3,6-trimethyl-5-[(all-*RS,E*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]phenyl acetat.

Tạp chất E: (all-*RS*,all-*E*)-2,6,10,14,19,23,27,31-octamethyl dotriaconta-12,14,18-trien.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm  $C_{31}H_{52}O_3$  dựa vào hàm lượng công bố trên nhãn của all-*rac*- $\alpha$ -tocopheryl acetat chuẩn.

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Vitamin.

## NANG MỀM VITAMIN E

Là nang mềm chứa một trong các dạng vitamin E: d- hoặc dl- $\alpha$ -tocopherol ( $C_{29}H_{50}O_2$ ); d- hoặc dl- $\alpha$ -tocopheryl acetat ( $C_{31}H_{52}O_3$ ).

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng vitamin E**, từ 95,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

**Dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat** (Dùng dụng cụ thủy tinh tránh ánh sáng): Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 220 mg d- hoặc dl- $\alpha$ -tocopheryl acetat vào bình nón có nút mài 150 ml, cho vào 25 ml *ethanol* (TT) để hòa tan. Thêm 20 ml hỗn hợp gồm *acid sulfuric* (TT) và *ethanol* (TT) (1 : 7) và đun hồi lưu trong 3 h trong điều kiện tránh ánh sáng. Làm nguội, chuyển vào bình định mức 200 ml rồi pha loãng bằng hỗn hợp gồm *acid sulfuric* (TT) và *ethanol* (TT) (1 : 72) vừa đủ đến vạch và trộn đều.

A. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 10 mg alpha tocopherol trong 10 ml *ethanol* (TT) hoặc dùng 10 ml dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat, vừa lắc vừa thêm 2 ml *acid nitric* (TT), đun nóng khoảng 75 °C trong 15 min sẽ xuất hiện màu đỏ sáng hoặc màu cam.

B. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 100 mg alpha tocopherol trong 50 ml *ether* (TT). Đối với alpha tocopheryl acetat, lấy 100 ml dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat vào bình gạn và thêm 200 ml nước, chiết lần đầu với 75 ml, rồi với 25 ml *ether* (TT), gộp dịch chiết ether vào một bình gạn khác. Thêm vào dịch chiết ether hoặc dung dịch ether ở trên 20 ml dung dịch *kali fericyanid* 10 % trong dung dịch *natri hydroxyd* 0,2 M (TT) và lắc 3 min. Rửa lớp ether 4 lần, mỗi lần với 50 ml nước, bỏ nước rửa và làm khan dịch ether bằng *natri sulfat khan* (TT). Bốc hơi dịch ether trên cách thủy ở áp suất giảm hoặc trong bầu khí nitơ cho đến khi còn khoảng 7 đến 8 ml rồi ngừng cung cấp nhiệt và để ether bốc hơi trong không khí đến khi thu được cặn. Lập tức hòa tan cặn trong 5,0 ml *isooctan* (TT) và tiến hành xác định góc quay cực (Phụ lục 6.4). Tính góc quay cực riêng với C là nồng độ (%) tocopherol trong dung dịch đem thử được xác định từ phần Định lượng. Dạng đồng phân d- có góc quay cực riêng không nhỏ hơn +24°, dạng dl- có góc quay cực riêng bằng 0.

C. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** *Methanol* - nước (49 : 1).

**Dung dịch thử:** Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 nang. Dùng một dao nhọn hay dụng cụ khác mở các nang ra sao cho không bị thất thoát các mảnh vỏ nang. Chuyển toàn bộ lượng thuốc trong nang vào cốc có mô 100 ml. Rửa vỏ nang bằng *ether ethylic* (TT) hoặc *n-hexan* (TT), làm khô vỏ nang dưới dòng khí nóng cho tới khi không còn ngửi thấy mùi dung môi, để nguội trong bình