



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2013155117/13, 11.12.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.12.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.12.2013

(45) Опубликовано: 10.04.2015 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2294958 С1, 10.03.2007. RU 2113216  
С1, 20.06.1998. WO 2011025382 А1, 03.03.2011.  
.....

Адрес для переписки:

625003, г. Тюмень, ул. Семакова, 10, ФГБОУ ВПО  
"Государственный аграрный университет  
Северного Зауралья"

(72) Автор(ы):

Перевозкина Маргарита Геннадьевна (RU),  
Еремин Дмитрий Иванович (RU),  
Перевозкин Андрей Андреевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
"Государственный аграрный университет  
Северного Зауралья" (RU)

**(54) СОСТАВ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ ЛИПИДОВ К ОКИСЛЕНИЮ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области пищевой технологии, а именно к получению состава, стабилизирующего процесс окисления липидов. Состав для стабилизации, включающий в качестве антиоксиданта 4-(N-ацетил)аминофенол (парацетамол), добавляемый в количестве 0,01-0,08% от массы липидов. Изобретение позволяет

получить состав, не требующий больших материальных затрат, основанный на способности низкотоксичного антиоксиданта взаимодействовать с пероксильными радикалами и разрушать продукты окислительной деструкции липидов нерадикальным путем. 3 табл., 3 пр.

RU  
2 547 421  
С 1

RU  
2 547 421  
С 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013155117/13, 11.12.2013

(24) Effective date for property rights:  
11.12.2013

Priority:

(22) Date of filing: 11.12.2013

(45) Date of publication: 10.04.2015 Bull. № 10

Mail address:

625003, g.Tjumen', ul. Semakova, 10, FGBOU VPO  
"Gosudarstvennyj agrarnyj universitet Severnogo  
Zaural'ja"

(72) Inventor(s):

Perevozkina Margarita Gennad'evna (RU),  
Eremin Dmitrij Ivanovich (RU),  
Perevozkin Andrej Andreevich (RU)

(73) Proprietor(s):

federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego  
professional'nogo obrazovanija  
"Gosudarstvennyj agrarnyj universitet  
Severnogo Zaural'ja" (RU)

(54) **LIPID OXIDATION STABILISATION COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: stabilising composition which includes 4-(N-acetyl)aminophenol (paracetamol) as an antioxidant, added in amount of 0.01-0.08% of the weight of lipids.

EFFECT: invention enables to obtain a composition

which does not require high material costs, based on the capacity of a low-toxic antioxidant to react with peroxy radicals and break down products of oxidative decomposition of lipids with a non-radical method.

3 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области пищевой технологии, а именно к способам защиты липидов, масел, жиров от окисления и окислительной деструкции, и может быть использовано в пищевой, косметической и химико-фармацевтической промышленности для получения стабильных липидосодержащих пищевых добавок (нутрицевтиков),

5 лечебно-косметических средств и лекарственных препаратов.

Для торможения процессов окисления применяют антиоксиданты (ингибиторы окисления), которые находят все более широкое применение для предотвращения окислительных превращений липидов и содержащих их препаратов *in vitro*, а также *in vivo* в комплексной терапии широкого круга заболеваний / Герчук М.П. Антиокислители в пищевой промышленности // Журн. Всесоюз. хим. общества им. Д.И. Менделеева. - 10 1960. - N. 4. - С.395-402. Авакумов В.М., Ковлер М.А., Кругликова - Львова Р.П. Лекарственные средства метаболической терапии на основе витаминов и ферментов (Обзор)// Вопросы мед. химии. - 1992. - Т.38. - N4. - С.14-21. Дурнев А.Д., Середенин С.В. Антиоксиданты как средства защиты генетического аппарата // Хим. - фарм. журн. 15 - 1990. - N2. - С.92-100 /. Таким образом, антиоксиданты, присутствующие в лекарственном или косметическом препарате, являются не только действующим началом этих средств, но могут значительно тормозить их окисление в процессе длительного хранения, способствуя сохранению в нативном состоянии легкоокисляемых биологически активных компонентов. Известны составы для стабилизации липидов к 20 окислению различного происхождения путем введения антиоксидантов токоферолов / US №2564106, кл. 252-404, опубликованный 14.08.1951 /, нафтолов и фенолов / Эмануэль Н.М., Ляковская Ю.Н. Торможение процессов окисления жиров. - М.: Пищепромиздат, 1961. - 360 с. /.

В качестве прототипа выбран состав для стабилизации липидов с помощью 25 синтетического антиоксиданта дибунола (2,6-дитрет.бутил-4-метилфенола), добавляемого в концентрации 0,02-0,2% от массы липидов / Шмулович В.Г. Применение антиоксидантов в России для стабилизации жиров, пищевых и кормовых продуктов // Вопросы питания. 1994. №1/2. С.42-44 /. Недостатком этого состава является 30 необходимость использования высоких концентраций дибунола, что ведет к отдаленным токсическим последствиям / Зарудий Ф.С., Гильмутдинов Г.З., Зарудий Р.Ф. 2,6-Дитрет-бутил-4-метилфенол (дибунол, ионол, тонарол) - классический антиоксидант (обзор) // Хим. - фарм. журнал. 2001. Т.35. №3. С.42-48 /.

Предлагаемое соединение 4-(N-ацетил)аминофенол (парацетамол) проявляет 35 активность с пероксильными радикалами с константой скорости реакции  $k_7=4,00 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ , снижает скорость процесса окисления липидов в 5-10 раз, разрушает продукты окислительной деструкции липидов (гидропероксиды) нерадикальным путем на 60-75%, что не наблюдается в присутствии дибунола. Разрушение гидропероксидов под влиянием 4-(N-ацетил)аминофенола, в свою очередь, является причиной выигрыша в периодах 40 индукции.

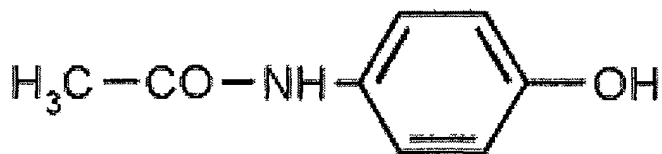
Задачей настоящего изобретения является разработать состав для стабилизации липидов к окислению с помощью антиоксиданта, обладающего высокой эффективностью и низкой токсичностью.

Технический результат - простой состав, не требующий больших материальных 45 затрат, основанный на способности низкотоксичного антиоксиданта 4-(N-ацетил)аминофенола взаимодействовать с пероксильными радикалами и разрушать продукты окислительной деструкции липидов (гидропероксиды) нерадикальным путем.

Технический результат достигается тем, что к липидам добавляют в качестве

антиоксиданта 4-(N-ацетил)аминофенол в количестве 0,01-0,08% от массы липидов.

Сущность изобретения заключается в использовании по новому назначению 4-(N-ацетил)аминофенола (парацетамол), химическая структура соединения представлена ниже:



10 Антирадикальную активность антиоксидантов (АРА) тестировали в системе иницированного окисления этилбензола хемилюминесцентным (ХЛ) методом. Окисление этилбензола проводили в стеклянной ячейке, расположенной в светонепроницаемой камере фотометрической установки, снабженной фотоумножителем ФЭУ-29. Ячейка имеет термостатируемую рубашку. Через ячейку пропускали  
15 очищенный от пыли и паров воды воздух. Исследуемое вещество вводили в окислительную ячейку по ходу реакции с помощью шприцевого устройства. Излучаемый свет фокусировался на фотоумножитель с помощью системы сферических зеркал.

Окисление инициировалось азо-бис-изобутиронитрилом (АИБН) в концентрации  $3 \times 10^{-3}$  М при  $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ . Скорость зарождения свободных радикалов определялась  
20 экспериментально с помощью реперного ингибитора - хромана С и составила  $2,3 \times 10^{-8}$   $\text{M} \times \text{c}^{-1}$ . Для усиления свечения использовался люминофор 9,10-дибромантрацен в концентрации  $5 \times 10^{-4}$  М, не оказывающий влияния на кинетику окисления. Концентрация ингибитора составляла  $(1-5) \times 10^{-4}$  М. В ходе эксперимента были получены типичные S-образные кинетические кривые. Основной кинетической характеристикой ХЛ кривых является величина тангенса угла наклона касательной, проведенной в точке перегиба, пропорциональная максимальной скорости расходования антиоксиданта  $[d(I_0/I)/dt]_{\text{max}}$ .  
25 Указанную величину использовали для расчетов значения  $k_7$  с учетом уравнения

30  $[d(I_0/I)dt]_{\text{max}} = (0,22 \pm 0,02) \times k_7 \times \sqrt{W_i} / \sqrt{k_6}$ , где  $k_6$  - константа скорости рекомбинации перекисных радикалов (для этилбензола  $k_6 = 4,1 \times 10^8 e^{-2100/RT}$ ).

Антиоксидантную активность (АОА) тестировали волнометрическим методом поглощения кислорода в модифицированной установке типа Варбурга при окислении  
35 метилолеата (МО) в среде инертного растворителя хлорбензола, процесс инициировали за счет термического разложения АИБН в концентрации  $3 \times 10^{-3}$  М. В качестве критериев оценки антиоксидантных свойств соединений использовали периоды индукции, начальные и максимальные скорости окисления. Графическим методом определяли величину периода индукции ( $\tau_i$ ), представляющей собой отрезок оси абсцисс, отсекаемый  
40 перпендикуляром, опущенным из точки пересечения касательных, проведенных к кинетической кривой. Эффективность торможения процесса окисления липидного субстрата определяется совокупностью реакций ингибитора и обозначает его антиоксидантную активность, количественно определяемую по формуле  $\text{АОА} = \tau_i - \tau_s / \tau_s$ ,  
45 где  $\tau_s$  и  $\tau_i$  - периоды индукции окисления субстрата в отсутствие и в присутствии исследуемого антиоксиданта (АО) соответственно. Критерием антиоксидантного действия служили начальная ( $W_{\text{O}_2 \text{ нач}}$ ) и максимальная ( $W_{\text{O}_2 \text{ max}}$ ) скорости процесса окисления в присутствии и в отсутствие антиоксиданта. Скорость инициирования

определяли уравнением  $W_i = f[InH]/\tau_i$ , где  $f$  - стехиометрический коэффициент ингибирования,  $[InH]$  - концентрация реперного ингибитора,  $\tau_i$  - период индукции.

Кинетику накопления гидропероксидов в модельном субстрате исследовали в условиях аутоокисления методом обратного йодометрического титрования в среде хлорбензола при  $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ . Навеску окисляемого модельного субстрата растворяли в смеси ледяной уксусной кислоты и хлороформа в соотношении 3:2, добавляли насыщенный на холоду иодид калия, смесь перемешивали и оставляли в темноте. Через равные промежутки времени отбирали пробы и определяли в них перекисное число:

$$ПЧ = \frac{0,1269 \times (a - b)}{d}; \text{ где } a - \text{объем } Na_2S_2O_3, \text{ пошедший на титрование пробы; } b -$$

объем  $Na_2S_2O_3$ , пошедший на титрование контрольного опыта;  $d$  - масса навески субстрата окисления.

Сущность изобретения иллюстрируется следующими примерами:

#### Пример 1

Берут 1 г (точная навеска) этилбензола, добавляют 4-(N-ацетил)аминофенол в количестве 0,01% от массы липидов, помещают в ячейку хемиллюминиметра, добавляют  $3 \times 10^{-3}$  М азо-бис-изобутиронитрила (АИБН) и перемешивают с использованием магнитной мешалки. Окисление проводят кислородом воздуха при температуре  $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ . Эффективность действия соединения определяют по значению константы скорости взаимодействия антиоксиданта с пероксильными радикалами  $k_7$  и величине стехиометрического коэффициента ингибирования  $f$ . В аналогичных условиях определяют эффективность дибунола, выбранного в качестве прототипа (Табл.1).

Показано, что величина антирадикальной активности для 4-(N-ацетил)аминофенола выше в 2,9 раза, чем для прототипа.

Значения константы скорости реакции антиоксидантов с пероксильными радикалами  $RO_2^\bullet$

$$W_i = 2,3 \times 10^{-8} \text{ М} \times \text{с}^{-1}; t = 60^\circ$$

Таблица 1

Название *АО	Содержание *АО, мас.%	$k_7 \times 10^4, \text{ М}^{-1} \times \text{с}^{-1}$	$f$
Дибунол (2,6-дитрет.бутил-4-метил-фенол) (Прототип)	0,01	1,4	2,0
4-(N-ацетил)аминофенол (парацетамол)	0,01	4,0	2,4

#### Пример 2

Берут 1 г (точная навеска) метилолеата (МО) и помещают в манометрическую ячейку, добавляют 4-(N-ацетил)аминофенол в количестве 0,03% от массы липидов, 0,5 мл  $3 \times 10^{-3}$  М инициатора окисления АИБН, доводят хлорбензолом до общего объема пробы 2 мл. Поглощение кислорода оценивают волюмометрическим методом в термостатированной установке типа Варбурга при температуре  $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$  при перемешивании на магнитной мешалке. Измеряют объем ( $\text{мм}^3$ ) поглощенного кислорода во времени, строят график в координатах  $dV/dt$ . Графическим методом из кинетических кривых определяют величину периода индукции ( $\tau_i$ ). Из наклона кинетических кривых определяют начальную ( $W_{O_2 \text{ нач}}$ ) и максимальную ( $W_{O_2 \text{ max}}$ ) скорости окисления липидного субстрата в контрольном опыте и с добавками антиоксидантов. Показатели

сравнивают с прототипом (Табл.2).

Кинетические параметры окисления метилолеата в безводной среде в присутствии  $3 \times 10^{-3}$  М АИБН в зависимости от концентрации 4-(N-ацетил)аминофенола и дибунола (прототип),  $W_i = 4,2 \times 10^{-8}$  М $\times$ с $^{-1}$ ,  $t = 60^\circ\text{C}$

№ п/п	Содержание АО*, мас. %	$\tau$ , мин	$W_{O_2 \text{нач}} \times 10^{-7}$ , М $\times$ с $^{-1}$	$W_{O_2 \text{max}} \times 10^{-7}$ , М $\times$ с $^{-1}$	$\frac{W_{O_2 \text{max}} \text{ MO}}{W_{O_2 \text{max}} \text{ АО}}$
Субстрат окисления - метилолеат (контроль)					
1	0	0	1,90	8,00	1
Дибунол (прототип)					
2	0,03	190	0,68	6,3	1,3
3	0,05	380	0,69	6,2	1,3
4	0,08	570	0,67	6,4	1,3
4-(N-ацетил)аминофенол (парацетамол)					
5	0,01	130	0,65	1,40	5,7
6	0,03	220	0,57	1,30	6,2
7	0,05	425	0,50	1,16	6,9
8	0,08	625	0,31	0,66	12,1.

### Пример 3

Берут 10 г (точная навеска) линолевой кислоты (ЛК), добавляют 4-(N-ацетил)аминофенол в количестве 0,03% от массы липидов, перемешивают магнитной мешалкой в светонепроницаемой термостатированной ячейке при температуре  $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ . Через равные промежутки времени отбирают пробы и определяют в них перекисное число (ПЧ) (Табл.3).

Величины начальной, максимальной скоростей поглощения кислорода при инициированном окислении метилолеата (МО), разрушения гидропероксидов при аутоокислении линолевой кислоты (ЛК) в присутствии 4-(N-ацетил)аминофенола и дибунола (прототип),  $t = 60^\circ\text{C}$

Состав смеси	Инициированное окисление МО, $W_i = 4,2 \times 10^{-8}$ М $\times$ с $^{-1}$		Аутоокисление ЛК		Процент разрушения ROOH за 7 часов
	$W_{O_2 \text{нач}} \times 10^{-7}$ М $\times$ с $^{-1}$	$W_{O_2 \text{max}} \times 10^{-7}$ М $\times$ с $^{-1}$	$W_{\text{накопления}} \text{ ROOH} \times 10^{-4}$ ; г $I_2$ /100 г лип. * $\times$ с $^{-1}$	$W_{\text{разрушения}} \text{ ROOH} \times 10^{-4}$ ; г $I_2$ /100 г лип. * $\times$ с $^{-1}$	
ЛИПИДЫ (контроль)	1,90	8,00	5,52	-	-
ЛИПИДЫ + дибунол (0,03 мас.%) (прототип)	0,68	6,3	5,52	-	-
ЛИПИДЫ + 4-(N-ацетил)аминофенол (0,03 мас.%)	0,57	1,30	-	4,50	75,4

### Формула изобретения

Состав для стабилизации липидов к окислению, включающий антиоксидант, отличающийся тем, что в качестве антиоксиданта использован 4-(N-ацетил)аминофенол (парацетамол), добавляемый в количестве 0,01-0,08% от массы липидов.