

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013154169/13, 05.12.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.12.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.12.2013

(45) Опубликовано: 10.04.2015 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2294958 C1, 10.03.2007. RU 2113216
C1, 20.06.1998. WO 2011025382 A1, 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)

(73) Патентообладатель(и):

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

R U 2 5 4 6 2 2 5 C 1

(54) СОСТАВ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ ЛИПИДОВ К ОКИСЛЕНИЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области пищевой технологии, а именно к способам защиты липидов, масел, жиров от окисления и окислительной деструкции. Состав для стабилизации липидов, включает α -токоферол и бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитрет-бутилфенил)пропил сульфид при следующих соотношениях

компонентов в смеси, масса в %: α -токоферол 3,0-90,9,бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитрет-бутилфенил)пропил сульфид 3,0-9,1, добавляемых в концентрации 0,03-0,45% от массы липидов. Изобретение позволяет повысить ингибирующий эффект при наименьших концентрациях антиоксиданта. 2 табл., 3 пр.

R U 2 5 4 6 2 2 5 C 1

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2013154169/13, 05.12.2013

(24) Effective date for property rights:
05.12.2013

Priority:

(22) Date of filing: 05.12.2013

(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)(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: lipid stabilisation composition includes α -tocopherol and bis-3-(4'-hydroxy-3',5'-ditert-butylphenyl)propyl sulphide, with the following ratio of components in the mixture, wt %: α -tocopherol 3.0-9.1, bis-3-(4'-hydroxy-3',5'-ditert-butylphenyl)propyl

sulphide 3.0-9.1, added in concentration of 0.03-0.45% of the weight of lipids.

EFFECT: invention improves inhibiting effect with minimal antioxidant concentrations.

2 tbl, 3 ex

C 1

R U 2 5 4 6 2 2 5

R U

R U 2 5 4 6 2 2 5 C 1

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.

Известны способы стабилизации липидов различного происхождения к окислению путем введения антиоксидантов: токоферолов [СУ №2564106, 1951], аскорбиновой кислоты и ее производных [GB 2123024A, 1984], нафолов и фенолов [Эмануэль Н.М.,
10 Лясковская Ю.Н. Торможение процессов окисления жиров, Москва, Пищепромиздат, 1961].

Во всем мире ведется целенаправленный отбор полифункциональных стабилизаторов, лекарств антиоксидантного действия, синергических смесей. Использование синергических смесей позволяет получать высокоэффективные композиции, простые по составу и доступные для практического применения, при этом снижается количество
15 антиоксиданта.

Известен состав для стабилизации липидов, включающий следующие компоненты, масса в %:

20	α-токоферол (или α-токоферола ацетат)	2,4-80,0
	бензафлавин	2,3-76,9
	лецитин	8,3-93,8,

добавляемых в концентрации 0,4-5,2% от массы липидов (RU 2077558, опубл. 20. 04. 1997 г.).

Указанный состав тормозит процесс окисления липидов за счет антиоксидантного действия ингибиторов природного происхождения α-токоферола (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-фитил-хромана, витамина Е), бензафлавина (аналога витамина В₂) и лецитина (яичного фосфатидилхолина). В составе указанной композиции бензафлавин и лецитин проявляют по отношению к α-токоферолу или α-токоферола ацетату синергическое действие. Однако практическое применение указанной синергической смеси затруднено в силу многокомпонентности ее состава, отсутствия промышленного производства бензафлавина, дороговизны препаратов, получаемых в экспериментальном производстве.
30

Задачей заявляемого изобретения является экономия использования дорогостоящих соединений, достижение ингибирующего эффекта меньшим количеством антиоксиданта.

Техническим результатом изобретения является упрощение состава и повышение его ингибирующего эффекта при наименьших концентрациях антиоксидантов.
35

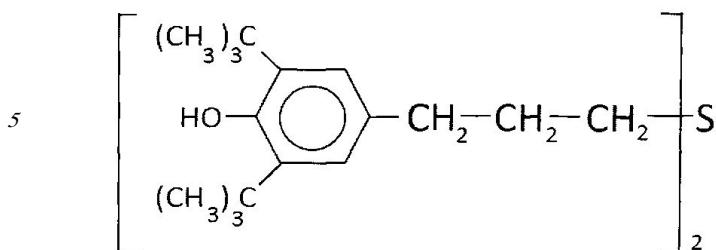
Указанный технический результат достигается тем, что в составе для стабилизации липидов, включающем α-токоферол, особенностью является то, что вместо бензафлавина и лецитина используют бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид при следующих соотношениях компонентов в смеси, масса в %:
40

α-токоферол	3,0-90,9,
бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитрет- бутилфенил)пропил сульфид	3,0-9,1,

добавляемых в концентрации 0,03-0,45% от массы липидов.

Предлагаемое соединение бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид (СО-3) было синтезировано в Новосибирском Институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН с целью расширения ассортимента нетоксичных биологически активных ингибиторов окисления. Химическая структура соединения представлена

ниже:



Соединение не обладает местным и общетоксическим действием, не оказывает влияния на эмбриогенез и развитие потомства. Токсичность (ЛД₅₀) бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида составляет более 10000 мг/кг. (Толстикова Т.Г., Долгих М.П., Сорокина И.В., Крысин А.П. Острая токсичность ряда новых производных 1,6-дитрет-бутилфенола. В сб. материалов «Биоантиоксидант». Научный вестник мед.акад. - Тюмень. - 2003. С.77-80.)

15 (Воевода Т.В., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В. Изучение токсического действия фенольного антиоксиданта СО-3 в субхроническом эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2000. - Т.63. - №4. - С.57-60.)

20 (Орлова Т.Н., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В. Фармакокинетика нового фенольного антиоксиданта СО-3 // Химико-фармацевтический журнал. - 2000. - Т.34. - №9. - С.9-11.)

25 (Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З., Фенольные биоантиоксиданты, СО РАМН, Новосибирск - 2003. - 328 С.) Серосодержащие аналоги фенолов в последнее время представляют большой интерес, вызванный их способностью эффективно тормозить окисление по некоторым механизмам.

30 (Перевозкина М.Г., Гуреева Н.В., Сторожок Н.М. Антиоксидантная активность новых серусодержащих фенолов // В сб.: Современные методы исследования в медицине и фармации. Казань. - 2002. - 29-30.)

35 Предлагаемое соединение бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид проявляет активность в реакции с пероксидными радикалами с константой скорости реакции $K_7=1,30\times10^4 \text{ M}^{-1}\text{x}^{-1}\text{c}^{-1}$, и обладает дополнительно способностью непосредственно взаимодействовать с гидропероксидами, разрушая их без образования свободных радикалов до 41,4%, что не наблюдается в присутствии α -токоферола. Разрушение гидропероксидов под влиянием заявляемого соединения, в свою очередь, является причиной выигрыша в периодах индукции и обеспечения высокой эффективности соединения по сравнению с прототипом.

40 Эффективность стабилизаторов оценивалась несколькими независимыми методами (Сторожок Н.М. Межмолекулярные взаимодействия компонентов природных липидов в процессе окисления. Дис.... д-ра хим. наук. М.: Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 1996. С.360.) (Цепалов В.Ф., Харитонова А.А., Гладышев Г.П. и др. Определение констант скорости и коэффициентов ингибирования фенолов-антиоксидантов с помощью модельной цепной реакции // Кинетика и катализ. - 1977. - Т.18. - вып.5. - С.1261-1267.)

45 - изучалась кинетика поглощения кислорода при инициированном окислении липидных субстратов в присутствии предлагаемого состава и прототипа;

- тестировалась кинетика накопления первичных продуктов окисления - гидропероксидов методом йодометрического титрования (ПЧ) при аутоокислении липидов при повышенных температурах (60±0,2°C).

Изучение кинетики поглощения кислорода проводилось волюметрическим методом в установках типа Варбурга при инициированном окислении липидов в присутствии инициатора азобисизобутиронитрила (АИБН) в концентрации 3 мМ при температуре $60 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. Кинетику накопления гидропероксидов в модельном субстрате исследовали

5 в условиях аутоокисления методом обратного йодометрического титрования в неводной среде. 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

10 отбирали пробы и определяли в них перекисное число: $\Pi\text{Ч} = \frac{0,1269 \times (a - b)}{d}$; где a -

объем $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, пошедший на титрование пробы; b - объем $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, пошедший на титрование контрольного опыта; d - масса навески субстрата окисления.

15 Эффективность совместного ингибирующего действия смеси количественно характеризовали абсолютным значением разности ($\Delta\tau$) периодов индукции окисления метилолеата (МО) в присутствии композиции антиоксидантов (АО) (τ_{Σ}) и простой суммы индивидуальных компонентов ($\sum\tau_i$) (аддитивное действие) ($\Delta\tau = \tau_{\Sigma} - \sum\tau_i$), либо выражали в относительных единицах - $(\Delta\tau / \sum\tau_i) \times 100\%$. Выполнение неравенства $\tau_{\Sigma} > \sum\tau_i$ свидетельствовало о проявлении синергизма в совместном действии компонентов, а $\tau_{\Sigma} < \sum\tau_i$ - об эффекте антагонизма.

20 Критерием антиоксидантного действия служили начальная ($W_{O_2\text{ нач}}$) и максимальная ($W_{O_2\text{ max}}$) скорости процесса окисления в присутствии и в отсутствии антиоксиданта.

25 Эффективность стабилизации окисления определяли также по величине $W_{O_2\text{ max}}^{(MO)}/W_{O_2\text{ max}}^{(MO+AO)}$, количественно характеризующей степень уменьшения скорости поглощения кислорода в присутствии метилолеата (МО) и метилолеата с добавками антиоксидантов (МО+АО).

30 Изучение ингибирующего действия смесей α -токоферола с бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфидом с постоянными концентрациями α -токоферола показало, что зависимость периодов индукции от концентрации бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида носит экстремальный характер с максимумом в области 2×10^{-4} моль/л (0,03% от массы липидов). Диапазон эффективных концентраций соответствовал $(1,0-3,0) \times 10^{-4}$ моль/л, что составляет (0,01-0,04)% от массы липидов.

35 Диапазон эффективных концентраций смесей α -токоферола с бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфидом с постоянными концентрациями бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида соответствовал $(0,1-3,0) \times 10^{-3}$ моль/л, что составляет (0,01-0,41)% от массы липидов.

40 Сущность изобретения иллюстрируется следующими примерами:

1. Берут 10 г (точная навеска) эфиров ненасыщенных высших жирных кислот, например метилолеата или метиллиноволеата, и добавляют 0,0044 г (0,04%) смеси α -токоферола с бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфидом.

45 Стабилизирующая комбинация содержит 0,0034 г α -токоферола, 0,0010 г бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида, что составляет соответственно 0,03% и 0,01% от массы липидов. При этом соотношение компонентов стабилизирующей смеси следующее, масса в %:

бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитрет-
бутилфенил)пропил сульфид

28,6

2. Берут 10 г (точная навеска) эфиров ненасыщенных высших жирных кислот, например метилолеата или метиллиновата, и добавляют 0,0064 г (0,06%) смеси α -токоферола с бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфидом. Стабилизирующая комбинация содержит 0,0034 г α -токоферола, 0,0030 г бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида, что составляет соответственно 0,03% и 0,03% от массы липидов. При этом соотношение компонентов стабилизирующей смеси следующее, масса в %:

10	α -токоферол	55,6
	бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитрет- бутилфенил)пропил сульфид	44,4

3. Берут 10 г (точная навеска) эфиров ненасыщенных высших жирных кислот, например метилолеата или метиллиновата, и добавляют 0,0078 г (0,08%) смеси α -токоферола с бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфидом. Стабилизирующая комбинация содержит 0,0068 г α -токоферола, 0,0010 г бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида, что составляет соответственно 0,07% и 0,01% от массы липидов. При этом соотношение компонентов стабилизирующей смеси следующее, масса в %:

α -токоферол	83,3
бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитрет- бутилфенил)пропил сульфид	16,7

Наибольшую эффективность по сравнению с прототипом проявляет смесь, включающая 92,6% α -токоферола и 7,4% бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида, добавляемая в концентрации 0,34% и 0,03% соответственно от массы липидов, максимально достигаемый ингибирующий эффект составляет 1970 мин, соотношение компонентов смеси 12,5:1, при этом эффективность предлагаемой смеси выше эффективности прототипа на 40%.

Было установлено, что эффективность синергизма при совместном использовании α -токоферола и бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида в субстратах составляет от (40-60)%, тогда как для прототипа эффективность смесей изменялась в пределах (16,7-20,0)% (табл.1). (Примечание - *АО-антиоксидант; <-< - отсутствие эффекта. Каждая цифра - результат 10 опытов, $p<0,05$).

При изучении кинетики накопления гидропероксидов было показано, что в опытах с концентрацией 83,3% α -токоферола и 16,7% бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида в концентрации 0,14% и 0,03% от массы липидов соответственно, процент разрушения гидропероксидов составляет 41,4%, что не наблюдается в присутствии прототипа (табл.2). (Примечание * - липиды; <-< - отсутствие эффекта).

Каждая цифра - результат 10 опытов, $p<0,05$.

Предлагаемый состав, включающий α -токоферол и бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид, достигает эффекта ингибирования окисления липидов при низких концентрациях компонентов смеси по сравнению с прототипом. Сочетание в одной композиции ингибиторов, действующих на разные элементарные реакции сложного окислительного процесса, а также присутствие эффекта синергизма антиоксидантов, позволяет увеличить ингибирующую способность смеси и эффективно тормозить окисление полиненасыщенных субстратов.

Таблица 1

Состав модельной системы	Содержание АО*, мас.%	Оценка эффективности (по периодам индукции), мин					Оценка эффективности (по скорости окисления)							
		$\tau_{\text{индAO}}$, мин	$\Sigma\tau_i$, мин	τ_{Σ} , мин	$\Delta\tau$, мин	$(\Delta\tau/\Sigma\tau_i) \times 100\%$	$W_{O_2\text{max}} \times 10^{-7}$, $M \times c^{-1}$	$\frac{W_{O_2(MO)}}{W_{O_2(MO+AO^*)}}$						
Метилолеат	0	-	-	-	-	-	8,0	-						
Индивидуальный α -токоферол	0,01	75	0	0	0	0	6,5	1,2						
	0,03	160	0	0	0	0	6,4	1,3						
	0,08	400	0	0	0	0	6,4	1,3						
	0,14	600	0	0	0	0	6,4	1,3						
	0,01	130	0	0	0	0	7,8	1,0						
Индивидуальный бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид	0,03	250	0	0	0	0	7,5	1,1						
	0,05	450	0	0	0	0	6,6	1,2						
	0,08	780	0	0	0	0	6,6	1,2						
	0,11	920	0	0	0	0	6,6	1,2						
	ПРОТОТИП													
Смесь с соотношением 23,1% α -токоферола и 19,2% бензафлавина и 57,7% лецитина														
α -токоферол	1,01	300	300	350	50	16,7	4,9	1,6						
Бензафлавин	0,41	-												
Лецитин	1,08	-												
Смесь с соотношением 23,3% α -токоферола и 23,3% бензафлавина и 53,4% лецитина														
α -токоферол	0,78	450	450	540	90	20	4,3	1,9						
Бензафлавин	0,41	-												
Лецитин	0,84	-												
Смесь с соотношением 17,7% α -токоферола и 20,6% бензафлавина и 61,7% лецитина														
α -токоферол	0,34	980	980	1140	60	6,1	2,4	3,3						
Бензафлавин	0,20	-												
Лецитин	0,50	-												
ЗАЯВЛЯЕМЫЙ СОСТАВ														
Смесь с соотношением 83,3% α -токоферола и 16,7% бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида														
α -токоферола	0,14	600	850	1240	390	45,9	3,8	2,1						
бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид	0,03	250												
Смесь с соотношением 71,4% α -токоферола и 28,6% бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида														
α -токоферола	0,03	160	290	310	20	6,9	4,2	1,9						
бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид	0,01	130												
Смесь с соотношением 55,6% α -токоферола и 44,4% бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида														
α -токоферола	0,03	190	440	620	180	40,9	3,4	2,4						
бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид	0,03	250												
Смесь с соотношением 83,3% α -токоферола и 16,7% бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида														
α -токоферола	0,07	350	480	520	40	8,3	3,7	2,2						
бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид	0,01	130												
Смесь с соотношением 88,2% α -токоферола и 11,8% бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида														
α -токоферола	0,10	450	580	630	50	8,6	3,4	2,4						
бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид	0,01	130												
Смесь с соотношением 90,9% α -токоферола и 9,1% бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфида														

5	α -токоферола	0,14	600	730	820	90	12,3	3,7	2,2
	бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид	0,01	130						
Смесь с соотношением 92,6% α -токоферола и 7,4% бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид									
10	α -токоферола	0,34	980	1230	1970	740	60,2	2,1	3,8
	бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид	0,03	250						
Смесь с соотношением 71,4% α -токоферола и 28,6% бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид									
15	α -токоферола	0,07	350	600	860	260	43,3	3,9	2,1
	бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид	0,03	250						

Таблица 2

№ п/п	Состав смеси	Инициированное окисление, $W_i=4,2\times10^{-8} M^{-1}\times c^{-1}$		Автоокисление МО		Процент разрушения ROOH за 7 часов
		$W_{O2 \text{ нач}}\times10^{-7} M^{-1}c$	$W_{O2 \text{ max}}\times10^{-7} M^{-1}c$	$W_{\text{накопления}} ROOH \times10^{-4}$, г I ₂ /100 г лип.* $\times c^{-1}$	$W_{\text{разрушения}} ROOH \times10^{-4}$, г I ₂ /100 г лип.* $\times c^{-1}$	
1	МО (контроль)	1,9	8,0	8,7	-	-
2	МО + Смесь с соотношением 83,3% α -токоферола (0,14 мас.%) и 16,7% бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид (0,03 мас.%)	0,6	3,8		1,8	41,4
3	МО + Смесь с соотношением 17,7% α -токоферола (0,34 мас.%) и 20,6% бензафлавина (0,20 мас.%) и 61,7% лецитина (0,50 мас.%)	0,7	2,4			

Формула изобретения

Состав для стабилизации липидов к окислению, включающий α -токоферол и синергист антиоксиданта, отличающийся тем, что в качестве синергиста антиоксиданта используют бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид при следующих соотношениях компонентов в смеси, масса в %:

35	α -токоферол	3,0-90,9
	бис-3-(4'-гидрокси-3',5'-дитретбутилфенил)пропил сульфид	3,0-9,1,

добавляемых в концентрации 0,03-0,45% от массы липидов.

40

45