

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013155108/13, 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 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),
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 получению состава, стабилизирующего процесс окисления липидов, липидосодержащих пищевых добавок, лечебно-косметических средств, лекарственных. В качестве антиоксиданта используют N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)амид 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты, добавляемый в

количество 0,01-0,14% от массы липидов. Изобретение позволяет получить состав для стабилизации липидов к окислению с помощью антиоксиданта, обладающего высокой эффективностью и низкой токсичностью. 2 табл., 2 пр.

C1
1
5
6
5
4
5
2
5
U
RUR U
2 5 4 5 6 5 1
C 1

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2013155108/13, 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 obrazovaniya
"Gosudarstvennyj agrarnyj universitet
Severnogo Zaural'ja" (RU)

(54) LIPID OXIDATION STABILISATION COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to production of a composition which stabilises the process of oxidising lipids, lipid-containing food additives, active cosmetic and medicinal agents. The antioxidant used is N-(4'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)amide 2-hydroxy-3-

tert-butyl-5-ethylbenzoic acid, which is added in amount of 0.01-0.14% of the weight of lipids.

EFFECT: invention enables to obtain a composition for stabilising oxidation of lipids using an antioxidant, having high effectiveness and low toxicity.

2 tbl, 2 ex

C1

C1
2 5 4 5 6 5 1

RU

R U
2 5 4 5 6 5 1 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.

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 10 в пищевой промышленности // Журн. Всесоюз. хим. общества им. Д.И. Менделеева. - 1960. - N.4. - C.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. - T.38. - N4. - C.14-21). (Дурнев А.Д., Середенин С.В. Антиоксиданты как средства защиты генетического аппарата // Хим.-фарм. журн. 15 - 1990. - N2. - C.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, опубл. 14.08.1951), (Эмануэль Н.М., Лясковская Ю.Н. Торможение процессов окисления жиров. М.: Пищепромиздат, 1961. - 360 с.).

В качестве прототипа выбран состав для стабилизации липидов к окислению с помощью введения токоферолов (US №2564106, опубл. 14.08.1951). Указанный состав 25 тормозит процесс окисления липидов за счет антиоксидантного действия ингибитора природного происхождения α -токоферола (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-фитилхромана, витамина Е). Известно, что α -токоферол характеризуется чрезвычайно высокой константой скорости реакции с пероксильными радикалами $k_7=(3,3-3,5)\times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{xc}^{-1}$ (Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г. Кинетические особенности токоферолов 30 как антиоксидантов. Черноголовка, 1992. - 56 с.).

Недостатком этого состава (прототипа) является сложный механизм действия α -токоферола в липидных субстратах, его участие не только в реакциях обрыва цепей, но и реакциях продолжения цепей, что приводит к снижению антиоксидантной активности α -токоферола и промотированию процесса окисления.
35

Предлагаемое соединение N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)амид 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты синтезировано в Новосибирском Институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН с целью расширения ассортимента нетоксичных биологически активных ингибиторов окисления. Соединение не обладает местным и общетоксическим действием (Перевозкина М.Г. Кинетика и механизм 40 ингибирующего действия производных фенозана, салициловой кислоты и их синергических смесей с α -токоферолом и фосфолипидами. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Тюмень. - 2003. - 28 с.).

Соединение проявляет активность с пероксильными радикалами с константой 45 скорости реакции $k_7=1,69\times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{xc}^{-1}$ и обладает дополнительно способностью непосредственно взаимодействовать с гидропероксидами, разрушая их без образования свободных радикалов, что не наблюдается в присутствии α -токоферола. Разрушение гидропероксидов под влиянием N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)амида 2-

гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты, в свою очередь, является причиной выигрыша в периодах индукции. Для предлагаемого синтетического антиоксиданта имеет место положительная корреляционная связь между концентрацией и величиной ингибирующего эффекта, что не наблюдается для α -токоферола, указанная зависимость

5 имеет экстремальный характер и при высоких концентрациях антиоксидантное действие α -токоферола сменяется на проантиоксидантное. Дополнительно N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)амид 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты обладает фотостабилизирующим действием, способен поглощать УФ-излучение в диапазоне 301-305 нм, опасным для развития рака кожи, что может использоваться в косметической

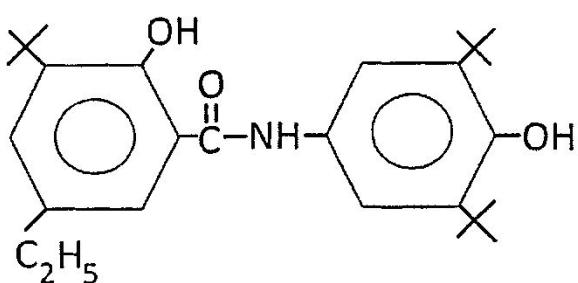
10 промышленности / Поротов Л.Г., Сторожок Н.М., Перевозкина М.Г. Кинетические исследования антиоксидантного и фотостабилизирующего действия осалмида - нового амидного производного салициловой кислоты (Сб. докл. всерос. науч. конф. Молодых ученых и II школа им. Академика Н.М. Эмануэля «Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты». Москва. (1-3 июня). 2006. С.131-133).

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

20 Технический результат - простой состав, не требующий больших материальных затрат, основанный на способности низкотоксичного антиоксиданта N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)амида 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты взаимодействовать с пероксильными радикалами и разрушать продукты окислительной деструкции липидов (гидропероксиды) нерадикальным путем, поглощать УФ-излучение в диапазоне 301-305 нм и обладать фотостабилизирующим действием.

25 Технический результат достигается тем, что к липидам добавляют в качестве антиоксиданта N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)амида 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты в количестве 0,01-0,14% от массы липидов.

30 Сущность изобретения заключается в использовании N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)амида 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты в качестве антиоксиданта, химическая структура соединения представлена ниже:



35 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. 360 с.), (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):

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

45 - тестировалась кинетика накопления первичных продуктов окисления - гидропероксидов методом йодометрического титрования (ПЧ) при аутоокислении

липидов при повышенных температурах ($60\pm0,2^{\circ}\text{C}$).

Антиоксидантную активность (АОА) тестировали волюметрическим методом поглощения кислорода в модифицированной установке типа Варбурга при окислении метилолеата (МО) в среде инертного растворителя хлорбензола, процесс инициировали

за счет термического разложения АИБН в концентрации 3×10^{-3} М. В качестве критериев оценки антиоксидантных свойств соединений использовали периоды индукции, начальные и максимальные скорости окисления. Графическим методом определяли величину периода индукции (τ_i), представляющей собой отрезок оси абсцисс, отсекаемый

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 $\text{AOA}=\tau_i-\tau_S/\tau_S$, где τ_S и τ_i - периоды индукции окисления субстрата в отсутствие и в присутствии

исследуемого антиоксиданта (АО) соответственно. 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. Скорость инициирования определяли уравнением $W_i=f[\text{InH}]/\tau_i$, где f - стехиометрический коэффициент

ингибиции, $[\text{InH}]$ - концентрация реперного ингибитора, τ_i - период индукции.

Кинетику накопления гидропероксидов в модельном субстрате исследовали в условиях аутоокисления методом обратного йодометрического титрования в среде хлорбензола при $t=(60\pm0,2)^{\circ}\text{C}$. Навеску окисляемого модельного субстрата растворяли в смеси ледяной уксусной кислоты и хлороформа в соотношении 3:2, добавляли насыщенный на холода иодид калия, смесь перемешивали и оставляли в темноте. Через равные промежутки времени отбирали пробы и определяли в них перекисное число:

$$\text{ПЧ} = \frac{0,1269 \times (a - b)}{d}; \text{ где } a - \text{ объем } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \text{, пошедший на титрование пробы; } b -$$

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

Сущность изобретения иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1

1. Берут 1 г (точная навеска) метилолеата (МО) и помещают в манометрическую ячейку, добавляют N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)амид 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты в количестве 0,03% от массы липидов, раствор 3×10^{-3} М инициатора окисления АИБН в хлорбензоле, доводят хлорбензолом до общего объема пробы 2 мл. Поглощение кислорода оценивают волюметрическим методом в термостатированной установке типа Варбурга при температуре $t=(60\pm0,2)^{\circ}\text{C}$ при

перемешивании на магнитной мешалке. Измеряют объем (мм^3) поглощенного кислорода во времени, строят график в координатах dV/dt . Графическим методом из кинетических кривых определяют величину периода индукции (τ_i). Из наклона кинетических кривых определяют начальную ($W_{O_2 \text{ нач.}}$) и максимальную ($W_{O_2 \text{ max.}}$) скорости окисления липидного субстрата в контролльном опыте и с добавками антиоксидантов. Показатели сравнивают с прототипом (Табл.1.).

Кинетические параметры окисления метилолеата в безводной среде в присутствии 3×10^{-3} М АИБН в зависимости от концентрации N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)

амида 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты и α -токоферола (прототип), $W_i=4,2\times10^{-8} \text{ M}\times\text{c}^{-1}$, $t=60^\circ\text{C}$. Примечание * - АО-антиоксидант, «-» - отсутствие эффекта. Каждая цифра - результат 10 опытов, $p<0,05$.

5

Таблица 1

№ п/п	Содержание АО*, мас.%	τ , мин	$W_{O2\text{ нач}}\times10^{-7}$, $\text{M}\times\text{c}^{-1}$	$W_{O2\text{ max}}\times10^{-7}$, $\text{M}\times\text{c}^{-1}$	$W_{O2\text{ max}}$ МО
					$W_{O2\text{ max}}$ АО
Субстрат окисления - метилолеат (контроль)					
1	0	0	1,90	8,00	-
α -токоферол (прототип)					
2	0,01	70	0,82	6,50	1,2
3	0,03	150	0,78	6,50	1,2
4	0,05	250	0,76	6,40	1,2
5	0,08	400	0,77	6,50	1,2
6	0,11	480	0,76	6,30	1,2
7	0,14	590	0,76	6,40	1,2
N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)амид 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты					
8	0,01	150	1,06	7,14	1,1
9	0,03	200	0,62	4,60	1,7
10	0,05	280	0,47	3,40	2,4
11	0,08	420	0,32	3,39	2,4
12	0,11	500	0,29	3,26	2,5
13	0,14	620	0,27	2,38	3,4

Пример 2

2. Берут 10 г (точная навеска) линолевой кислоты (ЛК), добавляют N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)амид 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты в количестве 0,03% от массы липидов, перемешивают магнитной мешалкой в светонепроницаемой термостатированной ячейке при температуре $t=(60\pm0,2)^\circ\text{C}$. Через равные промежутки времени отбирают пробы и определяют в них перекисное число (ПЧ).

30 Величины начальной, максимальной скоростей поглощения кислорода при инициированном окислении метилолеата (МО), разрушения гидропероксидов при аутоокислении линолевой кислоты (ЛК) в присутствии N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)амида 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты и α -токоферола (прототип), $t=60^\circ\text{C}$.

35 Примечание * - липиды; «-» - отсутствие эффекта. Каждая цифра - результат 10 опытов, $p<0,05$.

Таблица 2

Состав смеси	Инициированное окисление МО, $W_i=4,2\times10^{-8} \text{ M}\times\text{c}^{-1}$		Аутоокисление ЛК		Процент разрушения ROOH за 7 часов
	$W_{O2\text{ нач}}\times10^{-7}$, $\text{M}\times\text{c}^{-1}$	$W_{O2\text{ max}}\times10^{-7}$, $\text{M}\times\text{c}^{-1}$	$W_{\text{накопления}}$ $ROOH\times10^{-4}$, г $I_2/100$ г лип.* $\times\text{c}^{-1}$	$W_{\text{разрушения}}$ $ROOH\times10^{-4}$, г $I_2/100$ г лип.* $\times\text{c}^{-1}$	
ЛИПИДЫ (контроль)	1,90	8,00	5,52	-	-
ЛИПИДЫ + α -токоферол (0,03 мас.%) (прототип)	0,78	6,50	5,52	-	-
40 ЛИПИДЫ + N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил)-амид 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты (0,03 мас.%)	0,62	4,60	-	3,33	71,7

Формула изобретения

Состав для стабилизации липидов, включающий антиоксидант, отличающийся тем, что в качестве антиоксиданта используют N-(4'-гидрокси-3',5'-ди-трет-бутилфенил) амид 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты, добавляемый в количестве 0,01-0,14% от массы липидов.

5

10

15

20

25

30

35

40

45