

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 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 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.

R U 2 5 4 7 4 2 1 C 1

R U 2 5 4 7 4 2 1 C 1

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 547 421⁽¹³⁾ C1

(51) Int. Cl.
C11B 5/00 (2006.01)

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

C 1

R U 2 5 4 7 4 2 1

R U 2 5 4 7 4 2 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. - 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., Лясковская 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-дигрет.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 необходимость использования высоких концентраций дибунола, что ведет к отдаленным
30 токсическим последствиям / Зарудий Ф.С., Гильмутдинов Г.З., Зарудий Р.Ф. 2,6-Дигрет-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 $k_7=4,00\times10^4$ $M^{-1}xc^{-1}$, 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

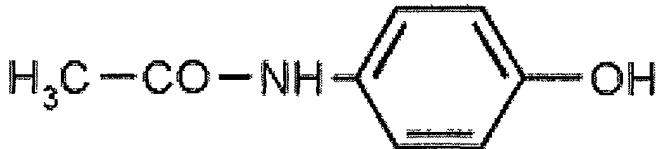
45 затрат, основанный на способности низкотоксичного антиоксиданта 4-(N-ацетил)аминофенола взаимодействовать с пероксильными радикалами и разрушать продукты окислительной деструкции липидов (гидропероксиды) нерадикальным путем.

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:

5



10 Антирадикальную активность антиоксидантов (APA) тестировали в системе инициированного 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 3×10^{-3} М при $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$. Скорость зарождения свободных радикалов определялась 20 экспериментально с помощь реперного ингибитора - хромана С и составила $2,3 \times 10^{-8}$ $\text{M} \cdot \text{с}^{-1}$. Для усиления свечения использовался люминофор 9,10-дибромантрацен в концентрации 5×10^{-4} М, не оказывающий влияния на кинетику окисления. Концентрация 25 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 $[d(I_0/I)/dt]_{\max}$. Указанную величину использовали для расчетов значения k_7 с учетом уравнения 30 $[d(I_0/I)/dt]_{\max} = (0,22 \pm 0,02) \times k_7 \times \sqrt{W_i} / \sqrt{k_6}$, где k_6 - константа скорости рекомбинации перекисных радикалов (для этилбензола $k_6 = 4,1 \times 10^8 \text{ e}^{-2100/RT}$).

Антиоксидантную активность (AOA) тестировали волюметрическим методом 35 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 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 $\text{AOA} = \tau_i - \tau_S / \tau_S$, где τ_S и τ_i - периоды индукции окисления субстрата в отсутствие и в присутствии исследуемого антиоксиданта (АО) соответственно. Критерием антиоксидантного действия служили начальная ($W_{O2 \text{ нач}}$) и максимальная ($W_{O2 \text{ max}}$) скорости процесса окисления в присутствии и в отсутствие антиоксиданта. Скорость инициирования 45

определяли уравнением $Wi=f[InH]/\tau_i$, где f - стехиометрический коэффициент ингибирования, $[InH]$ - 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:

$$\text{ПЧ} = \frac{0,1269 \times (a - b)}{d};$$
 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.

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 хемилюминометра, добавляют 3×10^{-3} М азо-бис-изобутиронитрила (АИБН) и перемешивают с использованием магнитной мешалки. Окисление проводят кислородом воздуха при температуре $t=(60\pm0,2)^\circ\text{C}$. 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 дибуонола, 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

$$W_i=2,3\times10^{-8} \text{ M}\times\text{c}^{-1}; t=60^\circ$$

Таблица 1

Название *АО	Содержание *АО, мас.%	$k_7\times10^4, \text{M}^{-1}\times\text{c}^{-1}$	f
Дибуонол (2,6-дигтгр.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 3×10^{-3} М инициатора окисления АИБН, 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.2).

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

Таблица 2

№ п/п	Содержание АО*, мас.%	τ , мин	$W_{O_2 \text{ нач}} \times 10^{-7}$, $\text{M} \times \text{c}^{-1}$	$W_{O_2 \text{ max}} \times 10^{-7}$, $\text{M} \times \text{c}^{-1}$	$\frac{W_{O_2 \text{ max}} \text{ MO}}{W_{O_2 \text{ max}} \text{ AO}}$
Субстрат окисления - метилолеат (контроль)					
1	0	0	1,90	8,00	1
Дибуонол (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 дибуонола (прототип), $t=60^\circ\text{C}$

Таблица 3

Состав смеси	Инициированное окисление МО, $W_i = 4,2 \times 10^{-8} \text{ M} \times \text{c}^{-1}$		Аутоокисление ЛК		Процент разрушения ROOH за 7 часов
	$W_{O_2 \text{ нач}} \times 10^{-7} \text{ M} \times \text{c}^{-1}$	$W_{O_2 \text{ max}} \times 10^{-7} \text{ M} \times \text{c}^{-1}$	$W_{\text{накопления}} \text{ ROOH} \times 10^{-4}, \text{гI}_2/100 \text{ г лип.} \times \text{c}^{-1}$	$W_{\text{разрушения}} \text{ ROOH} \times 10^{-4}, \text{гI}_2/100 \text{ г лип.} \times \text{c}^{-1}$	
ЛИПИДЫ (контроль)	1,90	8,00	5,52	-	-
ЛИПИДЫ + дибуонол (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.