

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014104633/13, 10.02.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.02.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.02.2014

(45) Опубликовано: 27.07.2015 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2294958 С1, 10.03.2007.
ЖУРАВЛЕВА Л.А. И ДР. "Разработка метода тестирования средства антиоксидантотерапии", ж-л "Вопросы современной науки и практики" Универстет им. В.И.Вернадского, N2(4), 2006, стр.144-153. 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)

R U 2 5 5 7 7 7 3 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. К липидам добавляют в качестве антиоксиданта 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксид или 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метан

в количестве 0,03-0,4% от массы липидов. Изобретение позволяет получить состав для стабилизации липидов к окислению с помощью антиоксиданта, обладающего высокой эффективностью и низкой токсичностью. 3 табл., 3 пр.

R U 2 5 5 7 7 7 3 C 1

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2014104633/13, 10.02.2014

(24) Effective date for property rights:
10.02.2014

Priority:

(22) Date of filing: 10.02.2014

(45) Date of publication: 27.07.2015 Bull. № 21

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) COMPOSITION FOR LIPIDS OXIDATION STABILISATION

(57) Abstract:

FIELD: food industry.

SUBSTANCE: antioxidant represented by 4,4'-dimercaptodiphenyloxide or 4,4'-dimercaptodiphenylmethane is added to lipids in an amount of 0.03-0.4% of lipids weight.

EFFECT: invention allows to obtain a composition of lipids oxidation stabilisation with the help of an antioxidant with high effectiveness and low toxicity.

3 tbl, 3 ex

C 1

2 5 5 7 7 7 3

R U

R U 2 5 5 7 7 7 3 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/, нафтолов и фенолов /Эмануэль Н.М., Лясковская Ю.Н. Торможение процессов окисления жиров. М.: Пищепромиздат, 1961. - 360 с./.

25 В качестве прототипа выбран состав для стабилизации липидов к окислению с помощью введения токоферолов /US 2564106, опубл. 14.08.1951/. Указанный состав 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 как антиоксидантов. Черноголовка, 1992. - 56 с./.

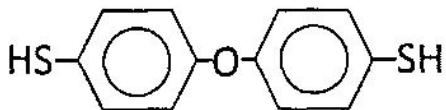
30 35 Недостатком этого состава является сложный механизм действия α -токоферола в липидных субстратах, его участие не только в реакциях обрыва цепей, но и реакциях продолжения цепей, что приводит к снижению антиоксидантной активности α -токоферола и промоторированию процесса окисления.

40 45 Серосодержащим соединениям принадлежат важные физиологические функции во всех живых организмах. Сера входит в состав аминокислот, активных центров ферментов, гормонов. Все серосодержащие соединения клетки рассматриваются как эндогенные антиоксиданты /Губский Ю.А. Регуляция перекисного окисления липидов в биологических мембранах // Биохимия животных и человека. - 1978. - N2. - C.72-76; Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов / [Под ред. Г.Н. Новодаровой]. - М.: Мир, 1983. - 414 с./.

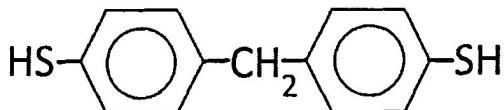
В результате направленного синтеза в Ярославском государственном техническом университете (ЯГТУ) группой профессора, д.х.н. Москвичева Ю.А. получены малотоксичные тиолы, имеющие в своей структуре меркапто-группы /Москвичев Ю.А., Тарасов А.В., Алов Е.М., Герасимова Н.П. Синтез органических соединений серы на основе производных ароматических сульфокислот // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). - 1995. - T.49. - №.6. - C.21-34/.

Предлагаемые соединения 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксид и 4,4'-ди-меркапто-ди-

фенил-метан являются бис-фенилтиолами. Химические формулы соединений представлены ниже:



4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксид



4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-

метан

Заявляемые соединения способны непосредственно взаимодействовать с гидропероксидами, разрушая их без образования свободных радикалов, что не 15 наблюдается в присутствии α -токоферола. Разрушение гидропероксидов под влиянием 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксида и 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метана, в свою очередь, является причиной выигрыша в периодах индукции.

Задачей заявляемого изобретения является разработать состав для стабилизации 20 липидов к окислению с помощью антиоксиданта, обладающего высокой эффективностью и низкой токсичностью.

Технический результат - простой состав, не требующий больших материальных затрат, основанный на способности низкотоксичного антиоксиданта 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксида или 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метана разрушать продукты окислительной деструкции липидов (гидропероксиды) нерадикальным путем.

25 Технический результат достигается тем, что к липидам добавляют в качестве антиоксиданта 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксид или 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метан в количестве 0,03-0,4% от массы липидов.

Сущность изобретения заключается в использовании в качестве антиоксиданта 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксида или 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метана.

30 Антиоксидантную активность (АОА) тестировали волюметрическим методом поглощения кислорода в модифицированной установке типа Варбурга при окислении метиллиноволеата (МЛ) в присутствии водного раствора триметилцетиламмоний бромида (ЦТМАБ) в качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ) в концентрации 1×10^{-3} М, с добавками водного раствора хлорида меди (II) в концентрации 2×10^{-3} М при $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$. Соотношение воды и липидов составляло 3:1, общий объем пробы 4 мл /Ушакова В.Н., Перевозкина М.Г., Барышников Э.В. Разработка способа тестирования средств антиоксидантотерапии // В сб.: Свободно-радикальное окисление липидов в эксперименте и клинике. Тюмень, Изд-во Тюм. ГУ. - 1997. - С.77-82. Патент 2322658

35 40 RU, МПК⁸ G01N 7/18, опубл. 20.04.2008 г. Бюл. №11/. Кинетику окисления метилолеата (МО) кислородом изучали в среде инертного растворителя хлорбензола, процесс инициировали за счет термического разложения азо-бис-изобутиронитрила (АИБН) в концентрации 6×10^{-3} М. В качестве критериев оценки антиоксидантных свойств соединений использовали периоды индукции, начальные и максимальные скорости окисления. Графическим методом определяли величину периода индукции (t_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 45

реакций ингибитора и обозначает его антиоксидантную активность, количественно определяемой по формуле $AOA = \tau_i - \tau_S / \tau_S$, где τ_S и τ_i - периоды индукции окисления субстрата в отсутствии 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 отсутствии антиоксиданта. Скорость инициирования определяли уравнением $W_i = f[\text{InH}] / \tau_i$, где f - стехиометрический коэффициент ингибирования, $[\text{InH}]$ - концентрация реперного ингибитора, τ_i - период индукции. По наклону прямой в координатах t , $[\text{InH}]$ была

5 рассчитана скорость инициирования в обеих системах, получены значения $4,8 \times 10^{-8}$ и $1,9 \times 10^{-5} \text{ M} \times \text{с}^{-1}$ в безводной и водно-липидной среде, соответственно. Сравнение максимальных скоростей окисления липидных субстратов в безводной и водно-липидной средах, равных $1,4 \times 10^{-7}$ и $2,6 \times 10^{-4} \text{ M} \times \text{с}^{-1}$, соответствует различию скоростей

10 инициирования в 1000 раз.

15

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 иодид калия, смесь перемешивали и оставляли в темноте. Через равные промежутки времени

20 отбирали пробы и определяли в них перекисное число: $\text{ПЧ} = \frac{0,1269}{d} \frac{(a - b)}{a}$, где a -

25 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) метилолеата и помещают в манометрическую ячейку, добавляют 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксид или 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метан в

30 количестве 0,03% от массы липидов, $6 \times 10^{-3} \text{ M}$ в конечной концентрации инициатора окисления АИБН, доводят хлорбензолом до общего объема пробы 2 мл. Поглощение кислорода оценивают волюметрическим методом в термостатированной установке типа Варбурга при температуре $t = (60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ при перемешивании на магнитной мешалке.

35 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 ($W_{O2\text{нач}}$) и максимальную ($W_{O2\text{max}}$) скорости окисления липидного субстрата в контролльном опыте и с добавками антиоксидантов. Показатели сравнивают с прототипом (Табл.1).

40 Кинетические параметры окисления метилолеата в безводной среде в присутствии $6 \times 10^{-3} \text{ M}$ АИБН в зависимости от концентрации тиолов и α -токоферола (прототип), $W_i = 4,8 \times 10^{-8} \text{ M} \times \text{с}^{-1}$, $t = 60^\circ\text{C}$.

45 Таблица 1

№ п/п	Содержание АО*, мас.%	t , мин	$W_{O2\text{нач}} \times 10^{-8}$, $\text{M} \times \text{с}^{-1}$	$W_{O2\text{max}} \times 10^{-7}$, $\text{M} \times \text{с}^{-1}$
Субстрат окисления - метилолеат (контроль)				
I	0	20	6,7	1,4
α -токоферола (прототип)				
II				

2	0,03	80	1,1	1,3
3	0,05	110	1,0	1,4
4	0,08	140	0,9	1,4
III 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксид				
5	0,03	45	0,2	1,0
6	0,05	140	0,1	0,8
7	0,08	200	0,1	0,6
IV 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метан				
8	0,03	50	0,2	0,9
9	0,05	150	0,1	0,7
10	0,08	210	0,1	0,5

10 Пример 2.

Берут 1 г (точная навеска) метиллиновата и помещают в манометрическую ячейку, добавляют 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксид или 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метан в количестве 0,3% от массы липидов, добавляют водный раствор хлорида меди (II) в 15 конечной концентрации в пробе 2×10^{-3} М, водный раствор цетилtrimетиламмония бромида (ЦТМАБ) в конечной концентрации в пробе 1×10^{-3} М, доводят водой до общего объема пробы 4 мл. Поглощение кислорода оценивают волюметрическим методом в термостатированной установке типа Варбурга при температуре $t=(60 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ при 20 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 ($W_{O2\text{ нач}}$) и максимальную ($W_{O2\text{ max}}$) скорости окисления 25 липидного субстрата в контрольном опыте и с добавками антиоксидантов. Показатели сравнивают с прототипом.

Кинетические параметры окисления метиллиновата в водно-липидной среде в присутствии 2×10^{-3} М CuCl_2 в зависимости от концентрации тиолов и α -токоферола (прототип), $W_i=1,9 \times 10^{-5} \text{ M} \times \text{c}^{-1}$, $t=60^\circ\text{C}$ (Табл.2).

Таблица 2				
№ п/п	Содержание АО*, мас.%	т, мин	$W_{O2\text{ нач}} \times 10^{-5}$, $\text{M} \times \text{c}^{-1}$	$W_{O2\text{ max}} \times 10^{-5}$, $\text{M} \times \text{c}^{-1}$
I Субстрат окисления - метиллиноват (контроль)				
1	0	5	14,4	2,6
α -токоферола (прототип)				
2	0,01	35	5,2	1,4
3	0,11	40	5,0	1,4
4	0,14	15	14,6	3,2
5	0,30	12	14,8	3,3
6	0,41	10	15,1	3,3
II 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксид				
7	0,11	45	1,2	1,6
8	0,14	65	1,1	1,6
9	0,30	70	0,7	3,5
10	0,34	110	0,8	3,5
11	0,41	135	0,9	3,5
12	0,50	180	0,9	3,6
III 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метан				
13	0,30	42	0,6	1,9
14	0,34	45	0,6	1,9
15	0,43	150	0,6	2,0
16	0,46	180	0,5	2,2

Пример 3.

Берут 10 г (точная навеска) метилолеата, добавляют 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксид или 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метан в количестве 0,03% от массы липидов, перемешивают магнитной мешалкой в светонепроницаемой термостатированной ячейке 5 при температуре $t=(60\pm0,2)^\circ\text{C}$. Через равные промежутки времени отбирают пробы и определяют в них перекисное число (ПЧ).

Кинетика разрушения гидропероксидов при аутоокислении метилолеата в присутствии 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксида, 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метана и α -токоферола (прототип), $t=60^\circ\text{C}$ (Табл.3).

10

Таблица 3

Состав смеси	Аутоокисление метилолеата		Процент разрушения ROOH за 7 часов
	$W_{\text{накопления}} \text{ROOH} \times 10^{-4}$; г $I_2/100$ г лип.* $\times c^{-1}$	$W_{\text{разрушения}} \text{ROOH} \times 10^{-4}$, г $I_2/100$ г лип.* $\times c^{-1}$	
МО (контроль)	5,83	-	-
МО + α -токоферол (0,03 мас.%) (прототип)	5,83		
МО + 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксид (0,03 мас.%)	-	4,16	71,4
МО + 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метан (0,03 мас.%)	-	4,52	77,5

20

Формула изобретения

Состав для стабилизации липидов, включающий антиоксидант, отличающийся тем, что в качестве антиоксиданта используют 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-оксид или 4,4'-ди-меркапто-ди-фенил-метан, добавляемый в количестве 0,03-0,4% от массы липидов.

25

30

35

40

45