

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014118246/13, 05.05.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.05.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.05.2014

(45) Опубликовано: 27.10.2015 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2290430 C1, 27.12.2006. (см. прод.)

Адрес для переписки:

625003, г. Тюмень, ул. Республики, 7, ФГБОУ
ВПО ГАУ Северного Зауралья

(72) Автор(ы):

Перевозкина Маргарита Геннадьевна (RU),
Еремин Дмитрий Иванович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Государственный аграрный университет
Северного Зауралья" (RU)C1
3
8
9
6
9
6
2
5
U
RUR
U
2
5
6
6
9
8
3
C
1

(54) СОСТАВ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ ЛИПИДОВ К ОКИСЛЕНИЮ

(57) Реферат:

Изобретение может быть использовано в пищевой, косметической и химико-фармацевтической отраслях промышленности для получения стабильных липидосодержащих пищевых добавок (нутрицевтиков), лечебно-косметических средств и лекарственных препаратов. В составе для стабилизации липидов, включающем антиоксидант и синергист антиоксиданта, согласно изобретению в качестве антиоксиданта используют α -токоферол, а в качестве синергиста антиоксиданта - мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридинина сукцинат)

при следующих соотношениях компонентов в смеси, мас. %: α -токоферол 18,9, мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридинина сукцинат) 81,1, добавляемых в концентрации 0,05-0,51% от массы липидов. Изобретение позволяет получить простой состав, не требующий больших материальных затрат, основанный на способности синергической смеси антиоксидантов взаимодействовать с пероксидными радикалами и разрушать продукты окислительной деструкции липидов. 2 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

RU 2077558 C1, 20.04.1997.WO 2011014741 A1, 03.02.2011

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2014118246/13, 05.05.2014

(24) Effective date for property rights:
05.05.2014

Priority:

(22) Date of filing: 05.05.2014

(45) Date of publication: 27.10.2015 Bull. № 30

Mail address:
625003, g. Tjumen', ul. Respubliki, 7, FGBOU VPO
GAU Severnogo Zaural'ja

(72) Inventor(s):

Perevozkina Margarita Gennad'evna (RU),
Eremin Dmitrij Ivanovich (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, which contains an antioxidant and an antioxidant synergist, according to the invention the antioxidant is α -tocopherol and the antioxidant synergist is Mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxy-pyridine succinate), with the following ratio of components in the mixture, wt %: α -tocopherol 18.9, Mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-

hydroxy-pyridine succinate) 81.1, added in concentration of 0.05-0.51% of the weight of lipids.

EFFECT: invention enables to obtain a simple composition which does not require high material costs, based on the capacity of a synergistic mixture of antioxidants to react with peroxide radicals and break down products of oxidative decomposition of lipids.

2 tbl, 1 ex

C1

3
8
9
6
9
6
6
2
5
2

RU

R
U
2
5
6
6
9
8
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 отраслях промышленности для получения стабильных липидосодержащих пищевых добавок (нутрицевтиков), лечебно-косметических средств и лекарственных препаратов.

Известны способы стабилизации липидов различного происхождения к окислению путем введения антиоксидантов: токоферолов [патент США №2564106, кл. 252-404, опубл. 14.08.1951], аскорбиновой кислоты и ее производных [GB патент 2123024 A, 1984], нафтолов и фенолов [Эмануэль Н.М., 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 антиоксиданта.

Известен состав для стабилизации липидов, включающий следующие компоненты, мас. %:

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

добавляемых в концентрации 0,4-5,2% от массы липидов [патент 2077558 RU, МПК⁶ C11B 5/00, опубл. 20.04.1997 г.].

Указанный состав тормозит процесс окисления липидов за счет антиоксидантного действия ингибиторов природного происхождения α-токоферола (2,5,7,8-тетраметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ол, витамин Е), бензофлавина (аналога витамина B₂) и лецитина (яичного фосфатидилхолина). В составе указанной композиции бензофлавин 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 бензофлавина, дороговизны препаратов, получаемых в экспериментальном производстве.

Задачей настоящего изобретения является разработать состав для стабилизации липидов к окислению с помощью антиоксидантов, обладающих высокой эффективностью в процессе окислительной деструкции природных липидов.

Технический результат - простой состав, не требующий больших материальных затрат, основанный на способности синергической смеси антиоксидантов взаимодействовать с пероксидными радикалами и разрушать продукты окислительной деструкции липидов - гидропероксиды - нерадикальным путем. Эти два механизма обеспечивают высокую эффективность заявляемого состава.

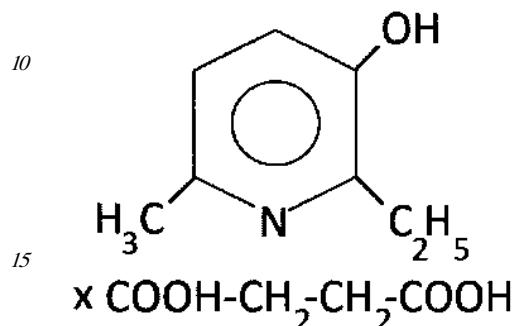
Технический результат достигается тем, что к липидам добавляют в качестве антиоксидантов смесь α-токоферола и мексидола.

Состав для стабилизации липидов, включающий антиоксидант и синергист антиоксиданта, отличающийся тем, что в качестве антиоксиданта используют α-токоферол, а в качестве синергиста антиоксиданта используют мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат) при следующих соотношениях компонентов в смеси, мас. %:

α-токоферол	18,9
мексидол	
(2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат)	81,1

добавляемых в концентрации 0,05-0,51% от массы липидов.

Предлагаемое соединение мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат) было синтезировано в Институте биохимической физики (ИБХФ) им. Н.М. Эмануэля РАН с целью расширения ассортимента нетоксичных биологически активных ингибиторов окисления. Химическая структура соединения представлена ниже:



Мексидол широко применяют при лечении острого панкреатита, рака яичников, ишемии мозга, различных видов гипоксии: [Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. β-
20 Оксипроизводные шестичленных гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства // Химико-фармацевтический журнал. - 1982. - №4. - С. 412-428. Столярова В.В., Карпова Н.В., Кечина Е.П., Самолькина О.Г. Экспериментально-клиническое исследование влияния мексидола и эмоксипина на электрическую нестабильность миокарда при метаболических нарушениях // Вестник восстановительной медицины. - 2008. - №4. - С. 92-95].

25 Предлагаемое соединение мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат) проявляет активность в реакции с пероксидными радикалами с константой скоростью $K_7=2,80\times10^4 \text{ M}^{-1}\text{xc}^{-1}$, f - фактор ингибиования, показывающий количество свободных радикалов, реагирующих с молекулой мексидола, равен 2. Мексидол снижает скорость 30 процесса окисления липидов в 4-8 раз, обладает дополнительно способностью непосредственно взаимодействовать с гидропероксидами, разрушая их без образования свободных радикалов до 30%, что не наблюдается в присутствии α-токоферола [Перевозкина М.Г., Силина Е.Г., Глушков В.С., Сторожок Н.М. Эффекты синергизма мексидола с серосодержащим фенолом СО-4 и α-токоферолом в процессе 35 ингибионного окисления метилолеата // Тез. межд. симп.: Молекулярные механизмы регуляции функции клеток. - Тюмень. - 2005. - С. 150-152].

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. 360 с. Цепалов В.Ф., Харитонова А.А., Гладышев Г.П. и др. Определение констант скорости и коэффициентов ингибиования фенолов-
45 антиоксидантов с помощью модельной цепной реакции // Кинетика и катализ. - 1977. - Т. 18. - вып. 5. - С. 1261-1267]:

- 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 при аутоокислении липидов при температуре (60±0,2°C).

Изучение кинетики поглощения кислорода проводилось волюметрическим методом

5 в установках типа Варбурга при инициированном окислении липидов в присутствии инициатора азобisisобутиронитрила (АИБН) в концентрации 3×10^{-3} М при температуре 60±0,2°C. Кинетику накопления гидропероксидов в модельном субстрате исследовали в условиях аутоокисления методом обратного йодометрического титрования в неводной среде. Навеску окисляемого модельного субстрата растворяли в смеси ледяной уксусной

10 кислоты и хлороформа в соотношении 3:2, добавляли йодид калия, смесь перемешивали и оставляли в темноте. Через равные промежутки времени отбирали пробы и определяли

$$15 \text{ в них перекисное число: } \text{ПЧ} = \frac{0,1269 \times (a - b)}{d}; \text{ где } a - \text{объем } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3, \text{ пошедший на титрование пробы; } b - \text{объем } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3, \text{ пошедший на титрование контрольного опыта; } d - \text{масса навески субстрата окисления.}$$

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

25 Критерием антиоксидантного действия служили начальная ($W_{O2 \text{ нач}}$) и максимальная ($W_{O2 \text{ max}}$) скорости процесса окисления в присутствии и в отсутствие антиоксиданта. Эффективность стабилизации окисления определяли также по величине $W_{O2 \text{ max}} / (W_{O2 \text{ max}}(MO+AO))$, характеризующей степень уменьшения скорости поглощения 30 кислорода в присутствии метилолеата (МО) и метилолеата с добавками антиоксидантов (МО+АО).

Изучение ингибирующего действия смесей α -токоферола с мексидолом с постоянными 35 концентрациями α -токоферола показало, что зависимость периодов индукции от концентрации мексидола носит экстремальный характер с максимумом в области 5×10^{-4} М (0,07% от массы липидов). Диапазон эффективных концентраций мексидола в смеси соответствовал $(3,0-7,0) \times 10^{-4}$ М, что составляет (0,04-0,10)% от массы липидов, $C_{(\alpha\text{-токоферол})} = \text{const} = 2,5 \times 10^{-4}$ М, $W_i = 4,2 \times 10^{-8}$ М×с⁻¹, $t = 60^\circ\text{C}$. Диапазон эффективных 40 концентраций α -токоферола в смеси соответствовал $(0,1-3,0) \times 10^{-3}$ М, что составляет (0,01-0,41)% от массы липидов.

Сущность изобретения иллюстрируется следующим примером.

ПРИМЕР

Берут 10 г (точная навеска) эфиров ненасыщенных высших жирных кислот, например 45 метилолеата или метиллиноволеата, и добавляют 0,0090 г (0,09%) смеси α -токоферола с мексидолом. Стабилизирующая комбинация содержит 0,0017 г α -токоферола, 0,0073 г мексидола, что составляет 0,02% и 0,07% от массы липидов соответственно. При этом соотношение компонентов стабилизирующей смеси составляет, мас.%:

α -токоферол	18,9
мексидол	
(2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат)	81,1

Было установлено, что эффективность синергизма при совместном использовании 5 α -токоферола и мексидола в субстратах составляет (30-45)%, тогда как для прототипа эффективность смесей изменялась в пределах (16,3-20,0)%. (табл. 1).

В процессе окисления липидных субстратов смеси α -токоферола и мексидола разрушают гидропероксиды, что не наблюдается в присутствии прототипа (табл. 2).

Сочетание в одной композиции ингибиторов, действующих на разные элементарные 10 реакции сложного окислительного процесса, а также присутствие эффекта синергизма антиоксидантов, позволяет увеличить ингибирующую способность смеси и эффективно тормозить окисление полиненасыщенных субстратов.

15

20

25

30

35

40

45

Таблица 1

Сравнительная характеристика эффектов синергизма в совместном антиоксидантном действии смеси мексидола с α -токоферолом и смеси α -токоферола с бензофлавином, лецитином (прототип), субстрат окисления метилолеат, $W_i = 4,2 \times 10^{-8} \text{ M} \times \text{с}^{-1}$, $t = 60^\circ\text{C}$

AO*	Массовая доля, %	τ_i , AO, мин	$\Sigma \tau_i$, мин	τ_Σ , мин	$\Delta \tau_i$, мин	$(\Delta \tau_i / \Sigma \tau_i) \times 100\%$
ЗАЯВЛЯЕМЫЙ СОСТАВ						
Мексидол и $C_{(\alpha\text{-Токоферол})} = \text{const} = 2,5 \times 10^{-4} \text{ M}$, $t = 160$ мин						
Мексидол	0,01	60	220	225	5	2,3
	0,03	110	270	290	20	7,4
	0,07	220	380	495	115	30,3
	0,10	280	440	550	110	25,0
	0,11	320	480	560	80	16,7
	0,14	400	560	652	92	16,4
	0,22	650	810	840	30	3,7
	0,27	800	960	970	10	1,0
Мексидол и $C_{(\alpha\text{-Токоферол})} = \text{const} = 6 \times 10^{-4} \text{ M}$, $t = 400$ мин						
Мексидол	0,07	220	620	870	250	40,3
	0,10	280	680	980	300	44,1
ПРОТОТИП						
Смесь с соотношением 40,6% α-токоферола и 16,2 % бензофлавина и 43,2% лецитина						
α -Токоферол	1,01	300	300	350	50	16,7
Бензофлавин	0,41	-				
Лецитин	1,08	-				
Смесь с соотношением 38,7% α-токоферола и 20,0% бензофлавина и 41,3% лецитина						
α -Токоферол	0,78	450	450	540	90	20,0
Бензофлавин	0,41	-				
Лецитин	0,84	-				
Смесь с соотношением 31,2% α-токоферола и 18,8% бензофлавина и 50,0% лецитина						
α -Токоферол	0,34	980	980	1140	160	16,3
Бензофлавин	0,20	-				
Лецитин	0,50	-				

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

Таблица 2
Величины начальной, максимальной скоростей поглощения кислорода при инициированном окислении метилолеата (МО), разрушения гидропероксидов при аутоокислении метилолеата в присутствии смеси антиоксидантов и прототипа, $t = 60^{\circ}\text{C}$

Состав Смеси	$W_{\text{вак}} \times 10^{-7}$ $\text{M} \times \text{с}^{-1}$	$W_{\text{max}} \times 10^{-7}$ $\text{M} \times \text{с}^{-1}$	$W \times 10^{-4}$, $\text{гI}_2/100\text{г липидов} \times \text{с}^{-1}$		Разрушение ROOH за 7 часов, (%)
			накопление	разрушение	
МО (контроль)	1,9	8,0	7,5	-	-
МО+Смесь с соотношением 18,9% α -токоферола (0,02 мас.%) и 81,1% мексидола (0,07 мас.%)	0,6	2,1	-	6,8	29,7
МО+Смесь с соотношением 31,2% α -токоферола (0,34 мас.%) и 18,8 % бензофлавина (0,20 мас.%) и 50,0% лецитина (0,50 мас.%)	0,7	2,4	-	-	-

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

Формула изобретения

Состав для стабилизации липидов, включающий антиоксидант и синергист антиоксиданта, отличающийся тем, что в качестве антиоксиданта используют α -токоферол, а в качестве синергиста антиоксиданта используют мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат) при следующих соотношениях компонентов в смеси, мас.%:

α -токоферол	18,9
мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат)	81,1

добавляемых в концентрации 0,05-0,51% от массы липидов.