



307304

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA ESTABILIZAR UN MATERIAL SENSIBLE A LA OXIDACION", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a agentes antioxidantes y a composiciones que los contienen.

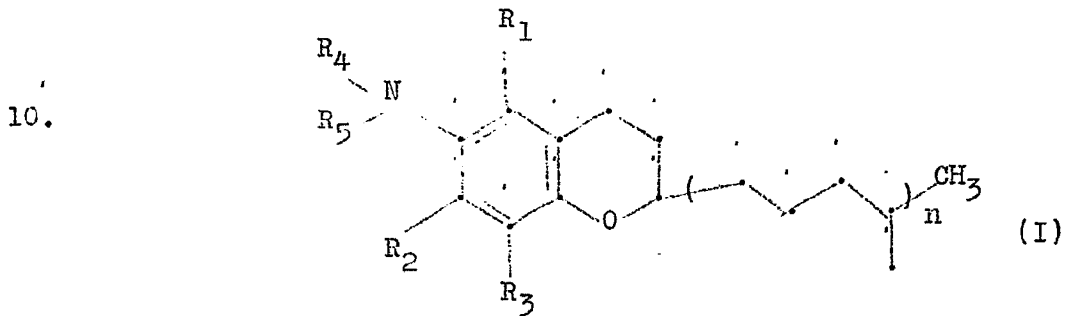
5. Se usan extensamente en la industria diversas sustancias químicas para proteger los materiales sensibles a la oxidación (en especial medicamentos, alimentos, piensos, colorantes para la alimentación, etc.) de los efectos perjudiciales del oxígeno atmosférico. Para ello no solo se plantean grandes exigencias respecto a la buena acción esta-



307304

bilizadora, sino que además los agentes que se usen deben ser fundamentalmente atóxicos. Los agentes de acción antioxidante de este invento cumplen estos requerimientos.

5. Los agentes de acción antioxidante de este invento consisten en un compuesto, o contienen un compuesto, de la fórmula:



15.

en que n es un número natural por valor de 0 a 3, inclusive, R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno o metilo, R₄ es hidrógeno, alquilo o acilo y R₅ es hidrógeno o alquilo.

20.

En la fórmula anterior, R₄ y R₅ son preferentemente hidrógeno o alquilo inferior. Con la expresión "alquilo inferior" se significa un grupo alquílico de cadena recta o ramificada de C₁ a C₇, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, butiloterciario, etc. La expresión "acilo" empleada

25. en relación con la fórmula anterior incluye, por ejemplo,



307304

los grupos alcanólicos inferiores de los ácidos alcanóicos inferiores, es decir, los grupos acílicos de la fórmula

5.



10.

en que R es hidrógeno o un grupo alquílico de cadena recta o ramificada de C₁ a C₆, preferentemente formilo o acetilo.

15.

Dentro de la expresión "acilo" se incluye también benzoilo. En la fórmula anterior, n es de preferencia un número entero por valor de 1 a 3, y más preferentemente 3.

20.

Las aminas de la fórmula I se caracterizan por excelente acción estabilizadora en muchos campos de aplicación. Por ejemplo, se las puede emplear en la industria de la alimentación o la de los piensos para estabilizar cereales, grasas y aceites animales y vegetales, etc. Otros ejemplos de uso son: preparados vitamínicos (especialmente los que contienen vitamina A), alimentos o piensos que contienen carotenoides, preparados cosméticos (como cremas, jabones, etc.) y los materiales de embalaje para esta clase de

25.

307304

19



5. Además de la intensa acción estabilizadora, los compuestos de la fórmula I se caracterizan por una toxicidad solamente muy ligera. Su empleo como anti oxidantes en cantidades retardadoras de la oxidación es por lo tanto plenamente inofensiva, a diferencia de muchos antioxidantes utilizados hasta ahora. En contraste con la mayoría de los antioxidantes conocidos hasta la fecha, los agentes de este invento poseen además notable actividad de vitamina E por su relación estructural con la vitamina E.

10. El uso de los productos como antioxidantes se efectúa añadiendo un compuesto de la fórmula I al material que ha de estabilizarse, por ejemplo en forma de sustancia pura o en forma de una solución (por ejemplo, en un aceite) o de una emulsión. Los agentes de acción antioxidante de la fórmula I pueden hallarse en el substrato que ha de estabilizarse ya sea disueltos, ya sea finamente dispersos.

15. Los agentes de acción antioxidante de la fórmula I pueden usarse también en combinación con otros antioxidantes corrientes. Así, la concentración de otros antioxidantes menos deseables puede reducirse considerablemente con el uso concomitante de un compuesto de la fórmula I. Por ejemplo, se los puede usar junto con cisteína, etanolamina, dietanolamina, lecitina, palmitato de ascorbilo, palmitato de isoascorbilo, ácido cítrico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, 1,2-dihidro-6-etoxi-2,2,4-trimetil-
20. -quinolina, etc.

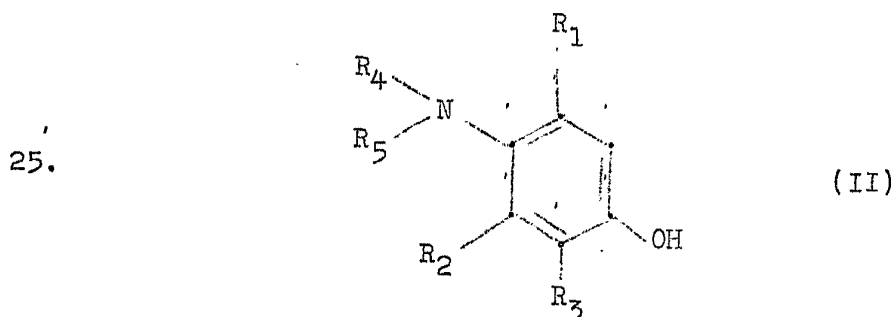


307304

5. La concentración en que se emplean los agentes de este invento depende en gran medida del substrato que ha de protegerse. Por lo general, la concentración varía entre alrededor de 0,001% y alrededor de 10%, en relación al peso del substrato. En el caso de los piensos, se prefiere una concentración de un 0,005 a un 0,2%. Las grasas y los aceites contienen convenientemente el agente de acción antioxidante en concentración de un 0,001 a 0,01%. Los concentrados de materia activa que han de diluirse momentos antes de su empleo pueden contener, por ejemplo, hasta el 10% del antioxidante. Las cifras de concentración mencionadas antes pueden considerarse únicamente como valores de orientación, los cuales pueden reducirse o aumentarse considerablemente. Los porcentajes indicados se entienden en peso.

15. Entre las composiciones de este invento, se prefieren las que contienen alfa-tocoferamina, N-metil-gamma-tocoferamina, N-metil-beta-tocoferamina o N,N-dimetil-delta-tocoferamina.

20. La preparación de los compuestos de la fórmula I puede efectuarse por la reacción de un compuesto de la fórmula:



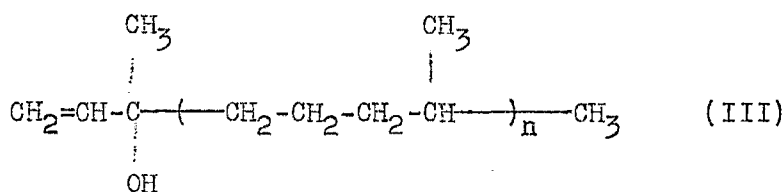


307304

en que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el mismo significado que en la fórmula I,

con compuestos de la fórmula

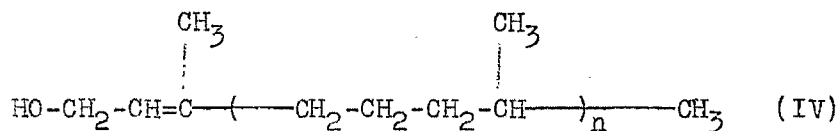
5.



10.

o bien

15.



donde n tiene el mismo significado que antes, o con ésteres de estos compuestos de las fórmulas III o IV, por ejemplo ésteres alcanoílicos inferiores.

20.

Por analogía con la nomenclatura utilizada para los tocoferoles, en lo que siguen las diversas tocoferaminas se distingue también entre si por medio de letras griegas.



EJEMPLO 1.

307304

5. En atmósfera de nitrógeno y a 50-60°C se disuelven en 200 g de agua desionizada 75 g de gelatina (índice Bloom 200-220), 25 g de azúcar y 0,6 g de sal disódica del ácido etilendiamintetraacético. En esta solución caliente se emulsiona una mezcla de 48 g de palmitato de vitamina A (contenido: 1.800.000 unidades internacionales de vitamina A por gramo) y 10,8 g de alfa-tocoferamina y se agita hasta que el diámetro de las gotitas de aceite es inferior a 5 micras.
10. La emulsión obtenida se dispersa a temperatura de 50-55°C y agitando en 230 g de aceite de parafina a 20°C. Cuando la mayoría de las gotitas de la fase acuosa han alcanzado un diámetro entre 100 y 600 micras, se enfría rápidamente por fuera hasta que la temperatura de la dispersión ha
15. bajado a 10°C aproximadamente. Luego se diluye con éter de petróleo, se filtran las partículas gelificadas y se elimina con éter de petróleo el aceite de parafina adherente. Se secan entonces las bolitas de gelatina en una corriente de aire de 30-50°C hasta un contenido residual de 3 a 5% de agua y
20. se las criba en un juego de tamices para análisis según la Farmacopea Norteamericana. Las fracciones entre 40 y 60 mallas y entre 60 y 80 mallas se mezclan en la proporción de 1:1 y se somete este material, que tiene un contenido de vitamina A de unas 35.000 unidades internacionales por
25. gramo, a ensayo de estabilidad.



307304

19 D

Se pesan con exactitud 6 muestras de este producto (de unos 130 mg cada una) se combina cada una con 500 mg de una mezcla de sales minerales de la composición:

5.	carbonato cálcico	40%
	fosfato cálcico	30%
	sal común bruta	24,5%
	sulfato de magnesio	5%
10.	sulfatos de elementos en vestigios (Fe, Cu, Mn, Co)	0,5%

en cubetas de vidrio abiertas (de 4 cm de diámetro) y se las guarda en un climatizador de aire circulante, a 45°C y con 85% de humedad relativa. Al cabo de 2 y respectivamente 4 semanas, se extrae la vitamina A de cada 3 muestras y se la determina espectrofotométricamente con la corrección de Morton-Stubbs. Se halla en la composición un contenido de vitamina A del 84% del contenido inicial, al cabo de las 2 semanas, y del 77% al cabo de las 4 semanas.

20. Un producto preparado de manera análoga con 10,8 g de alfa-tocoferol no manifiesta ya al cabo de 2 semanas de almacenamiento ningún contenido mensurable de vitamina A.

3 muestras del producto que contiene la alfa-tocoferamina se pesan con exactitud y, sin más adición, se guardan, abiertas, en un climatizador de aire circulante, a 45°C. Al 25.



19 DIC. 1964

307304

cabo de 8 semanas el contenido de vitamina A es el 86% del contenido inicial.

EJEMPLO 2.

5. Se prepara una mezcla a base de 550 mg de palmitato de vitamina A (contenido de vitamina A, 1.800.000 unidades internacionales por gramo), 10 mg de alfa-tocoferamina y 100 mg de dictanolamina. Cada tercio de esta mezcla (unos 220 mg) se pesa exactamente en un vaso para precipitados en cuyo fondo se halla una plaquita de vidrio (de 3 cm x 3 cm). Balanceando el vaso se logra que el preparado se distribuya uniformemente sobre la plaquita de vidrio. Luego se depositan los vasos, abiertos, en una estufa a 37°C. Al cabo de 200 horas se extraen los vasos de precipitados, se disuelve cada muestra separadamente en ciclohexano y se determina el contenido de vitamina A. Esto es por término medio el 90% del contenido inicial.

EJEMPLO 3.

20. Tal como se ha expuesto en el ejemplo 1, se disuelven en 180 g de agua desionizada, en atmósfera de nitrógeno y a 50-60°C, 63 g de gelatina (índice Bloom 200-220), 21 g de azúcar y 0,6 g de sal disódica del ácido etilendiamintetraacético. En esta solución se emulsiona una mezcla de 48 g de palmitato de vitamina A (contenido: 1.800.000 unidades



307304

- internacionales por gramo), 17,8 g de aceite de cacahuete, 5,4 g de hidroxianisol butilado, 1,08 g de etanolamina y 5,4 g de alfa-tocoferamina y se agita hasta que el diámetro de las gotitas de aceite es inferior a 5 micras. La emulsión obtenida se pulveriza en almidón con ayuda de una boquilla cilíndrica perforada, giratoria. La mezcla originada, de glóbulos de gelatina solidificados y almidón, se seca en una corriente de aire a 30-50°C y se separa el almidón mediante tamizado. Se clasifican los glóbulos de gelatina provistos de vitamina A, de la manera que se ha expuesto en el ejemplo 1, y se hace una mezcla en la proporción de 1:1 con la fracción de tamizado de 40 a 60 mallas y la de 60 a 80 mallas. Esta mezcla se somete a ensayo de estabilidad.
- 5.
- 10.

- Se pesan con exactitud 6 muestras de la mezcla anterior (de unos 130 mg cada una) y, puestas en cubetas de vidrio abiertas de 4 cm de diámetro, se guardan en un climatizador de aire circulante, a 45°C y con 85% de humedad relativa. Al cabo de 2 y 4 semanas, respectivamente, se extrae la vitamina A de cada 3 muestras y se la determina espectrofotométricamente teniendo en cuenta la corrección de Morton-Stubbs. Se halla un contenido de vitamina A del 94% del contenido inicial, al cabo de las 2 semanas, y del 84%, al cabo de las 4 semanas.
- 15.
- 20.

- Un producto preparado de manera análoga con 5,4 g de alfa-tocoferol en lugar de los 5,4 g de alfa-tocoferamina
- 25.



307304

no manifiesta ya al cabo de 2 semanas de almacenamiento ningún contenido mensurable de vitamina A.

EJEMPLO 4.

5. Un aceite de girasol que se ha estabilizado con 50 mg/kg de alfa-tocoferamina y 100 mg/kg de palmitato de ascarbilo muestra, después de almacenamiento a 25°C durante 60 días, un índice de peróxido de 13, en tanto que una muestra no tratada presenta, al cabo del mismo tiempo, un índice de peróxido de 28.

10.

EJEMPLO 5.

15. Una manteca de cerdo a la que se han añadido 50 mg/kg de N-metil-gamma-tocoferamina presenta, al cabo de 90 días de almacenamiento a 25°C, un índice de peróxido de 12, en tanto que una muestra no tratada manifiesta, al cabo del mismo tiempo de almacenamiento, un índice de peróxido de 41.

EJEMPLO 6.

20. Se trata una solución al 0,5% de beta-caroteno en aceite de cacahuete con 100 mg/kg de gamma-tocoferamina. Mientras que una preparación semejante, no tratada, presenta al cabo de 50 días de almacenamiento a temperatura ambiente un contenido de beta-caroteno del 62%, la solución estabilizada con gamma-tocoferamina contiene todavía 89% del contenido inicial de beta-caroteno.



307304

EJEMPLO 7.

2 preparaciones de harina de forraje (de 10 kg cada una), a las que no ha sido añadido ningún antioxidante, se rocían, mezclando bien, con 300 cc de una solución de alfa-tocoferol o respectivamente alfa-tocoferamina en alcohol etílico. La solución alcohólica contiene 1250 mg de alfa-tocoferol o alfa-tocoferamina, de modo que la concentración final de la harina de forraje es de 125 p.p.m. Otra muestra de harina de forraje se trata solo con alcohol y se analiza inmediatamente. Las dos preparaciones de 10 kg, que contienen alfa-tocoferol o alfa-tocoferamina, respectivamente, se secan al aire durante 2 días y luego se guardan a temperatura ambiente en sacos de papel. Al cabo de un mes se analizan las dos preparaciones respecto a su contenido de carotinoide.

Los valores obtenidos aparecen en la tabla que sigue:

	<u>beta caroteno</u>	<u>Xantofilas totales</u>
20. contenido inicial	184	390 mg/kg
contenido al cabo de un mes:		
tratando con alfa-tocoferol	139 mg/kg	348 mg/kg
tratando con alfa-tocoferamina	157 mg/kg	402 mg/kg

30730419



5. En consecuencia, el contenido de beta-caroteno ha disminuído en el 24% en las muestras tratadas con alfa-tocoferol, mientras que la disminuci3n en las muestras tratadas con alfa-tocoferamina es tan solo del 15%. Para las xantofilas, la disminuci3n en el forraje tratado con tocoferamina muestra incluso un aumento. Tal aumento tiene su motivo en que al descomponerse el beta-caroteno se origina carotenos que poseen propiedades xantofílicas. Evidentemente, mediante la adici3n de alfa-tocoferamina se detuvo en esta fase la descomposici3n de los beta-carutenos.

10.

EJEMPLO 8.

15. a) En una caja de Petri abierta se guardan a 45°C 15 g de una soluci3n al 0,05% de beta-caroteno en aceite de cacahuete. Al cabo de 18 días el índice de per3xido de la soluci3n oleosa se ha remontado desde un valor original de 1,5 hasta 10; y al cabo de 30 días de almacenamiento, el contenido de beta-caroteno es del 80% del contenido inicial.

20. b) La soluci3n descrita en a) se mezcla con 0,05% de alfa-tocoferamina. Al cabo de 37 días, el índice de per3xido se ha remontado hasta 10, y al cabo de 42 días el contenido de beta-caroteno es del 80% del contenido inicial.

25. c) Se obtiene otra mejora más de la estabilidad aña-diendo a la soluci3n descrita en b) 0,5% de etanolamina. El

= 14 =

307304

19



período de retención del 80% de beta-caroteno es entonces de 77 días y la obtención de un índice de peróxido de 10 se produce al cabo de 88 días.

5. EJEMPLO 9.

a) En una caja de Petri abierta se guardan a 45°C 15 g de una solución al 0,05% de beta-apo-8'-carotenal en aceite de cacahuete. El índice de peróxido se remonta, desde un valor original de 1,5 a 10 en el curso de 20 días, mientras que el contenido de beta-apo-8'-carotenal es del 80% al cabo de 40 días.

b) Añadiendo 0,05% de alfa-tocoferamina a la solución del apartado a), el índice de peróxido de 10 se obtiene únicamente al cabo de 43 días y el contenido de beta-apo-8'-carotenal se remonta al 80% después de 55 días de permanencia a 45°C.

c) Se obtiene una acción sinérgica mediante la adición de 0,5% de etanolamina a la solución del apartado b) anterior. Al cabo de 70 días la retención de beta-apo-8'-carotenal es del 80%, mientras que el índice de peróxido de 10 se presenta al cabo de 75 días a 45°C.

EJEMPLO 10.

a) Seis partes en peso de palmitato de vitamina A se mezclan con 14 partes en peso de un agente emulgente no



707704

iónico (oleum ricini polyoxyaethylatum) y se agitan con 30 partes de agua destilada para formar una solución acuosa ligeramente opalescente. Se agita la solución en un frasco cerrado a 45°C y al cabo de un mes se comprueba un contenido de vitamina A del 88,5%; al cabo de 2 meses el contenido es del 80,8% y al cabo de 3 meses es del 78,6%.

5. b) Se prepara una solución idéntica a la del apartado a) anterior, con la diferencia de que se añade 0,1 parte en peso de gamma-tocoferamina. Después de agitar como antes, se observa al cabo de un mes un contenido de vitamina A del 93,4%; al cabo de 2 meses un contenido del 85,6% y al cabo de 3 meses un contenido del 83,8%.

EJEMPLO 11.

15. a) Se guardan a 45°C, en capa delgada y sin tapar, 250 partes de palmitato de vitamina A. Al cabo de unas 8 horas, el contenido de vitamina A es solo del 80%.

b) Se guardan como antes a 45°C 250 partes de palmitato de vitamina A y 10 partes en peso de N-metil-beta-tocoferol. Al cabo de 20 horas existe el 80% del contenido primitivo de vitamina A.

20. c) 250 partes de palmitato de vitamina A se mezclan con 10 partes en peso de N-beta-metil-tocoferamina y 70 partes en peso de dipalmitato de dietanolamina. Se produce una



307304

estabilización muy manifiesta de la vitamina A: el índice de retención del 30% se obtiene después de 42 horas a 45°C.

EJEMPLO 12.

5. a) En un frasco de vidrio de 150 cc se depositan a temperatura ambiente 50 g de aceite de girasol. El índice de peróxido del aceite, que primitivamente es de 7, al cabo de 13 días de almacenamiento resulta ser de 47.

10. b) 2,5 mg de beta-tocoferamina y 10 mg de diacetato de ascorbilo se disuelven en 50 g de aceite de girasol y se dejan reposar como en el apartado a) anterior. Al cabo de 13 días, el índice de peróxido ha subido únicamente hasta 17.



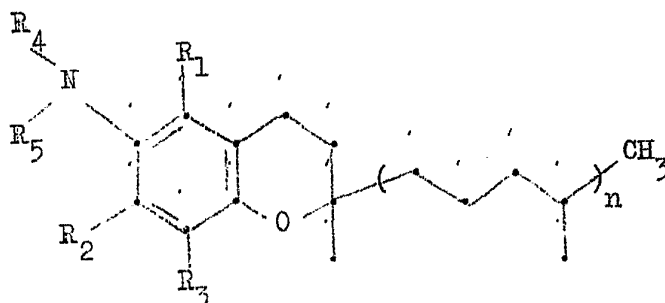
30770A

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 15752/63 del 20 de Diciembre de 1963

5. 1. Un procedimiento para estabilizar un material sensible a la oxidación caracterizado porque consiste en añadir a dicho material sensible a la oxidación una cantidad, retardadora de la oxidación, de un compuesto de la fórmula

10.



15.

en que n es un número natural por valor de 0 a 3, inclusive; R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno o metilo; R_4 es hidrógeno, alquilo o acilo; y R_5 es hidrógeno o



307304

alquilo.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula I es alfa-tocoferolanina.
5. 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto de la fórmula I es N-metil-gamma-tocoferolanina.
10. 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula I es N-metil-beta-tocoferolanina.
5. 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula I es N,N-dimetil-delta-tocoferolanina.
15. 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula I está presente en una gama de un 0,001% a un 10% del material sensible a la oxidación.
20. 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material sensible a la oxidación se toma del grupo constituido por los elementos, los piensos, los preparados vitamínicos y los preparados cosméticos.



307304

8. Un procedimiento para estabilizar un material sensible a la oxidación.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras,

5.

Madrid, a 19 de Diciembre 1963

p.a.

JAIME ISERN

p. p.