



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **56160** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/57
C12P 23/00
C12S 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ВОДОРОЗЧИННА ФОРМА ЛІКОПІНУ У ФОРМІ КОМПЛЕКСУ ВКЛЮЧЕННЯ З β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

1

2

(21) u201004827
(22) 22.04.2010
(24) 10.01.2011
(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.
(72) КАПРЕЛЬЯНЦ ЛЕОНІД ВІКТОРОВИЧ, НЕГРУ
ІВАН ФЕДОРОВИЧ

(73) ОДЕСЬКА НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ ХАР-
ЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ
(57) Водорозчинна форма лікопіну у формі ком-
плексу включення з β -циклодекстрином.

Корисна модель відноситься до харчової біо-
технології зокрема до водорозчинної форми ліко-
піну, що є комплексом включення β -
циклодекстрину з лікопіном.

Відома водорозчинна форма коензиму Q10 у
формі комплексу включення з β -циклодекстрином
(комплекс CDQ10), який являє собою порошок
жовто-оранжевого кольору, продукт розпадається
при температурі 273 °С. Дані інфрачервоної спект-
роскопії комплексу CDQ10 наведені в таблиці 4 і
Фіг.2. Порівняння ІЧ спектрів на Фіг.2 і в таблиці 4
указує на відмінність між фізичною сумішшю β -
циклодекстрину з CoQ10 і комплексом включення
CDQ10.

Даний комплекс застосовується в фармацев-
тичній і харчовій промисловості, а також у вироб-
ництві косметичних препаратів (див. патент Росій-
ської Федерації на винахід №2375053, опубл.
27.06.2008р.).

Але цей комплекс не може бути використаний
для:

- профілактики і лікування простатиту і добро-
якісної гіперплазії простати;
- підвищення імунітету на клітинному і систем-
ному рівнях;
- попередження розвитку онкологічних захво-
рювань;

- зменшення ризику розвитку серцево-
судинних захворювань.

В основу корисної моделі поставлено задачу
пошук нової водорозчинної форми лікопіну, яка
має підвищену розчинність у воді, поліпшену біо-
логічну засвоюваність та ефективність.

Поставлена задача вирішена водорозчинною
формою лікопіну у формі комплексу включення з
 β -циклодекстрином (β -ЦД).

З науково-технічної та патентної літератури
невідома водорозчинна форма лікопіну у формі
комплексу включення з β -циклодекстрином.

Відомо, що лікопін є могутнім антиоксидантом,
здатним підсилювати захисні функції організму, він
сприяє гальмуванню дегенеративних процесів в
тканинах, знижує ризик ініціації і розвитку онколо-
гічних захворювань, серцево-судинних та інших
патологій. Лікопін розглядається як найважливіший
функціональний інгредієнт, що забезпечує профі-
лактику і лікування різних хронічних захворювань.
Однак він практично не розчиняється у воді і легко
руйнується під дією кисню повітря, світла й окис-
лювачів.

Тому пошук водорозчинної форми лікопіну є
актуальною задачею.

Комплекс отримують новим і неочевидним
способом, підбираючи, ґрунтуючись на характери-
стиках β -циклодекстрину і лікопіну, умови, які роб-

(19) **UA** (11) **56160** (13) **U**

лять можливим формування комплексу включення лікопіну з β -циклодекстрином. Істотною межею способу приготування комплексу є розчинення β -циклодекстрину у воді при підвищеній температурі, а саме при температурі, що перевищує кімнатну, переважно при температурі від 60°C до температури кипіння. Потім при інтенсивному перемішуванні додають лікопін. Комплекс включення формується при включенні молекули лікопіну або її частин в одну або більш молекулу β -циклодекстрина.

Відповідно до цього, використовується відношення лікопіну до β -циклодекстрину для того, щоб контролювати співвідношення і ступінь комплексоутворення. Часткове поліпшення розчинності лікопіну і його біологічній засвоюваності досягається навіть в тих випадках, коли кількість β -циклодекстрину по відношенню до лікопіну нижча еквімолярного (наприклад, в співвідношенні 1:10). Вміст зв'язаного в комплекс лікопіну і ступінь комплексоутворення (відношення кількості молекул β -циклодекстрину до молекул лікопіну в комплексі включення) зростають із збільшенням відношення кількості β -циклодекстрину до лікопіну, яке практично не має верхньої межі. З цієї причини використовується оптимальне співвідношення між β -циклодекстрином і лікопіном, а саме до декількох десятків, переважно до тридцятикратного надлишку β -циклодекстрину, коли необхідно використовувати комплекс спільно з іншими речовинами, схильними до утворення комплексу з β -циклодекстрином. Зазвичай використовується співвідношення від 1:10 до 10:1, переважно від 1:5 до 5:1, переважніше приблизно 1:1, що дає оптимальні результати з погляду властивостей комплексу включення і вартості синтезу. Інтенсивне перемішування продовжують до зникнення лікопіну і початку осадження комплексу включення лікопіну з β -циклодекстрином. Реакційну суміш охолоджують і комплекс ізолюють декантацією, фільтруванням або випаровуванням води. За необхідністю комплекс висушують. Його можна застосовувати також і у вигляді розчину або вологого осаду комплексу, якщо подальший виробничий процес здійснюють у водному середовищі. Як наслідок отримана суміш не містить токсичних розчинників. Вихід комплексу практично кількісний. Лікопін у формі отриманого комплексу виявляє підвищену розчинність у водному середовищі. Вона перевищує розчинність, потрібну для денної дози лікопіну, що вводиться дорослим у формі самостійних препаратів або у формі добавок до харчових і інших продуктів або незалежно для харчових, профілактичних або інших цілей.

Заявлена корисна модель ілюструється графіками і таблицями, де:

Фіг.1 - диференціальний інфрачервоний (ІЧ) спектр комплексу β -циклодекстрин:лікопін і фізичної суміші;

Фіг.2 - диференціальні інфрачервоні спектри комплексу β -циклодекстрин:коензим Q10 та фізичної суміші β -БЦД і коензиму Q10;

Табл.1 - порівняння хвильових чисел окремих піків в ІЧ спектрі комплексу і фізичної суміші β -

циклодекстрину і лікопіну та відмінність між поодинокими піками;

Табл.2 - вміст β -циклодекстрину у комплексі β -ЦД:лікопін при різних співвідношеннях компонентів;

Табл.3 - вміст лікопіну у комплексі β -ЦД:лікопін при різних співвідношеннях компонентів;

Табл.4 - порівняння хвильових чисел окремих піків в ІЧ спектрі комплексу та фізичної суміші β -циклодекстрину і CoQ10 і відмінність між поодинокими піками.

Оптимальність обраних параметрів підтверджують приклади виконання корисної моделі, що заявляється.

Приклад 1

β -циклодекстрин (1,135г, 1моль) розчинили в 6мл води при температурі 60°C. Розчинений β -циклодекстрин змішали з 0,536г (1моль) лікопіну і суміш при їх співвідношенні 1:1 і перемішували протягом 20 хвилин при температурі 60°C. Після перемішування протягом 1 хвилини комплекс лікопіну з β -циклодекстрином починав випадати в осад. Кількість осаду збільшувалася протягом 15 хвилин. Отриману суміш центрифугували, розділяли фази і сушили при температурі 30-35°C і зниженому тиску. Вихід складав 1,3г комплексу лікопіну з β -циклодекстрином у вигляді жовто-оранжевого порошку. Продукт ідентифікували за допомогою інфрачервоної спектроскопії (ІЧ спектроскопії).

Порівняння ІЧ спектрів на Фіг.1 і в таблиці 1, що представляють хвильові числа піків, указує на відмінність між фізичною сумішшю β -циклодекстрину з лікопіном і комплексом включення. Спектри були отримані на ІЧ спектрометрі Specord 75 R.

Ступінь включення лікопіну в порожнину β -циклодекстрину оцінювався після центрифугування ($n=8000$ об/хв.) водних розчинів комплексів з молярним співвідношенням β -циклодекстрин:лікопін, рівним 1:2, 1:3, 1:4, і визначення вмісту β -циклодекстрину та лікопіну в розчині до і після центрифугування (у осаді і надосадочній рідині).

Приклад 2

Отримали водорозчинну форму лікопіну у формі комплексу включення з β -циклодекстрином так, як у прикладі 1. β -циклодекстрин і лікопін брали у співвідношенні 1:2.

Приклад 3

Отримали водорозчинну форму лікопіну у формі комплексу включення з β -циклодекстрином так, як у прикладі 1. β -циклодекстрин і лікопін брали у співвідношенні 1:3.

Приклад 4

Отримали водорозчинну форму лікопіну у формі комплексу включення з β -циклодекстрином так, як у прикладі 1. β -циклодекстрин і лікопін брали у співвідношенні 1:4.

Результати представлені в таблицях 2 і 3.

Дослідження показали, що в препаратах комплексу із співвідношенням компонентів 1:3 і 1:4 лікопін включається в порожнину β -циклодекстрину менш ніж 50%, тоді як в комплексі

при співвідношенні 1:1 і 1:2 близько 80% лікопіну знаходиться у вигляді стабільного комплексу включення.

Таблиця 1

Порівняння хвильових чисел окремих піків в ІЧ спектрі комплексу і фізичної суміші β -циклодекстрину і лікопіну та відмінність між поодинокими піками

Піки комплексу [см ⁻¹]	Піки фізичних сумішей [см ⁻¹]	Зрушення [см ⁻¹]
500	490	10
575	580	-5
700	690	10
750	745	5

820	830	-10
940	925	15
1000	1010	-10
1100	1110	-10
1150	1125	25
1250	1245	5
1300	1320	-20
1340	1350	-10
1375	1400	-25
1425	1425	/
1700	1700	/
1750	1750	/
2855	2825	30
2910	2900	10
3250	3250	/
3340	3330	10

Таблиця 2

Вміст β -циклодекстрину у комплексі β -ЦД:лікопін при різних співвідношеннях компонентів, %

Аналізована проба в комплексі	№ прикладу			
	1 (1:1)	2 (1:2)	3 (1:3)	4 (1:4)
1. Початковий розчин	100	100	100	100
2. Центрифугат	3	2	2	2
3. Осад	93	94	94	94
4. Вільний β -ЦД	4	4	4	4

Таблиця 3

Вміст лікопіну у комплексі β -ЦД:лікопін при різних співвідношеннях компонентів, %

Аналізована проба в комплексі	№ прикладу			
	1 (1:1)	2 (1:2)	3 (1:3)	4 (1:4)
1. Початковий розчин	100	100	100	100
2. Центрифугат	2	3	20	25
3. Осад	80	76	48	29
4. Вільний лікопін	18	21	32	46

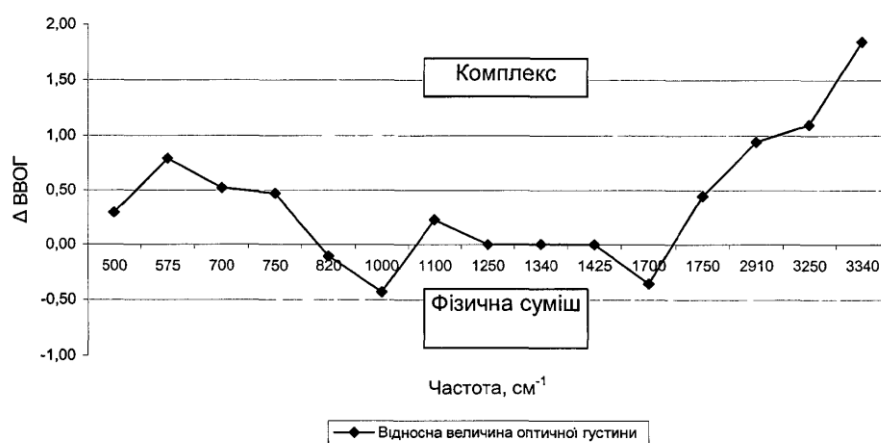
Таблиця 4

Порівняння хвильових чисел окремих піків в ІЧ спектрі комплексу і фізичної суміші β -циклодекстрину і СоQ10 та відмінність між поодинокими піками

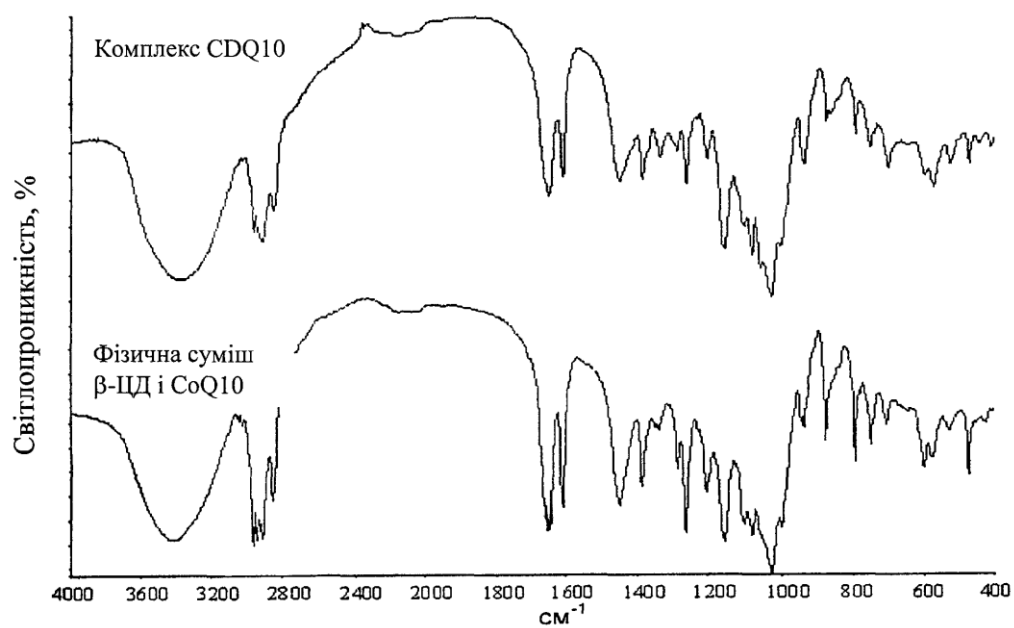
Піки CDQ10 [см ⁻¹]	Піки фізичних сумішей [см ⁻¹]	Зрушення [см ⁻¹]
1	2	3
3390,46	3418,53	28,07
/	2944,11	
2916,44	2913,28	2,16
1448,43	1446,53	1,9
/	1348,25	
1334,00	1336,56	2,56
1289,78	1287,60	2,18
1230,76	1227,97	2,79
1057,34	/	
1028,35	1026,07	2,28
1001,39	995,80	5,59
942,65	945,45	2,80
861,53	/	
/	780,41	
703,52	707,40	3,88

Продовження таблиці 4

1	2	3
598,60	601,37	2,77
575,05	579,42	4,37
444,75	/	
/	425,17	
411,33	/	



Фіг.1



Фіг. 2