



# VITAMINA E



**Carmelo Álvarez Fernandez**

**DIRECTOR GENERAL**  
**PREBIA FEED EXTRACTS SL**





# Índice

Compuestos con actividad Vitamina E

La vitamina E en estado natural

El isómero natural: RRR- $\alpha$ -tocoferol

Vitamina E sintética

Equivalencias clásicas

Equivalencias revisadas

Equivalencias entre natural y sintética

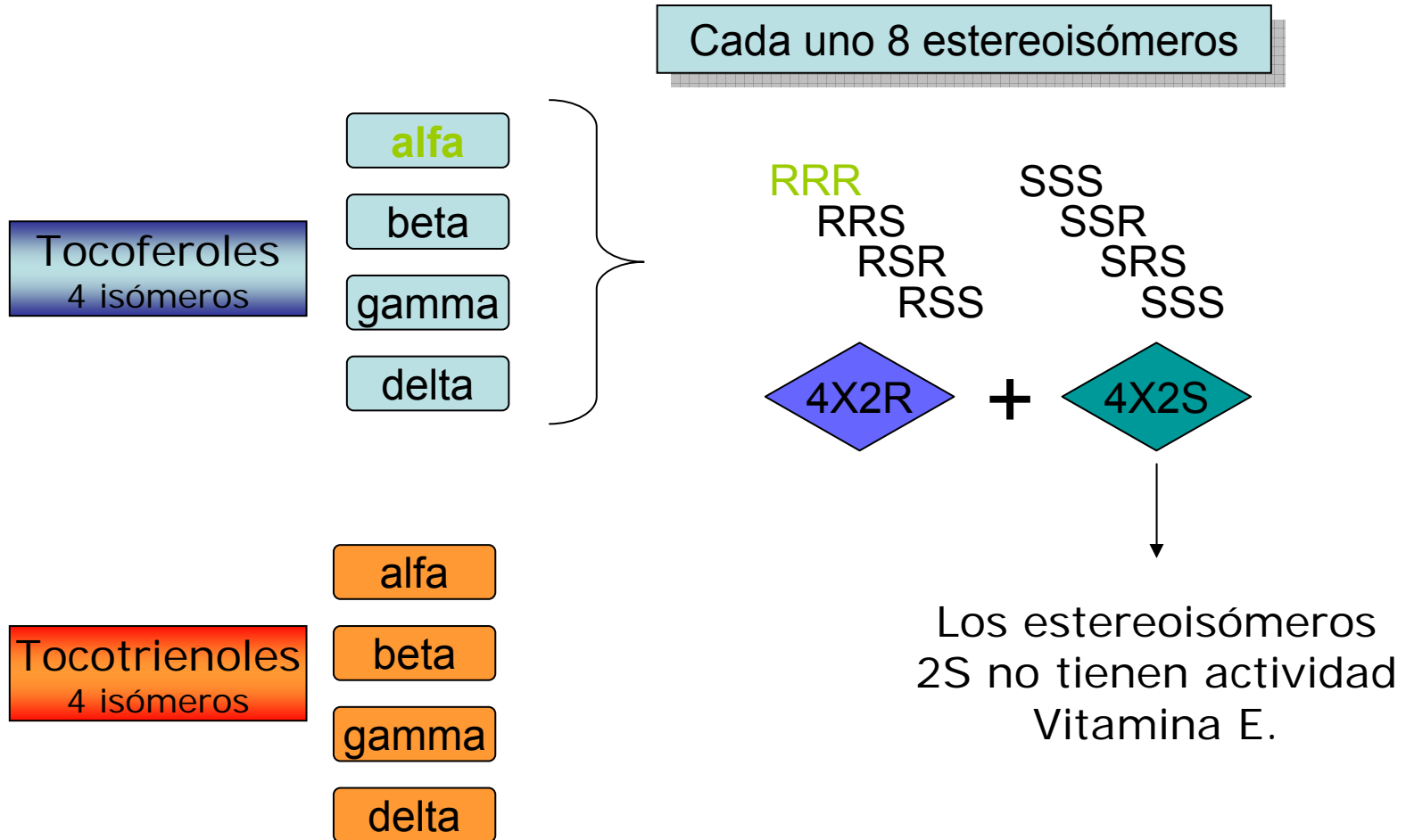
Tabla de equivalencias por especies y edad

Referencias bibliográficas





# Compuestos con actividad Vitamina E





## La vitamina E en estado natural

La vitamina E en estado natural tiene ocho diferentes formas de isómeros:

cuatro **tocoferoles**

cuatro **tocotrienoles**

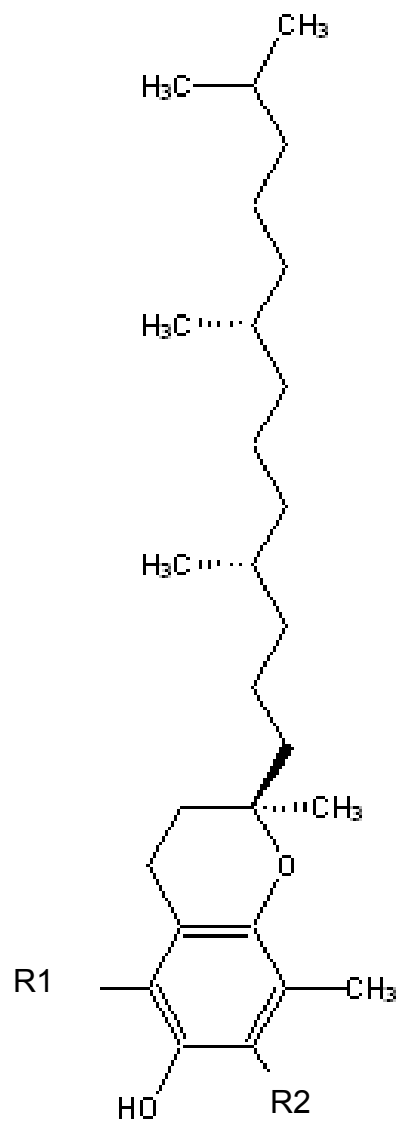
Existen formas alfa  $\alpha$ , beta  $\beta$ , gamma  $\gamma$  y delta  $\delta$  para ambos isómeros, y se determina por el número de **grupos metílicos en el anillo cromático**.

Cada una de las formas tiene su propia actividad biológica. La más usada en nutrición animal es el  **$\alpha$ -tocoferol**





# TOCOFEROLES

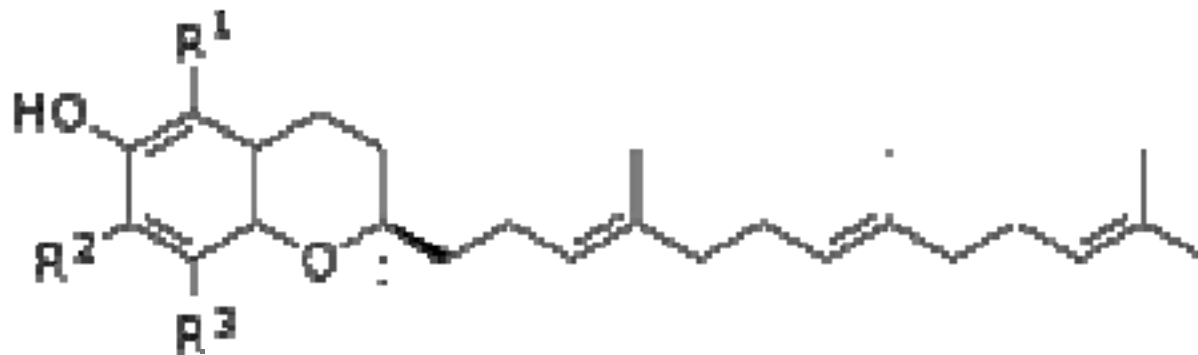


TIPO	R1	R2
alpha Tocoferol	Me	Me
beta Tocoferol	Me	H
gamma Tocoferol	H	Me
delta Tocoferol	H	H





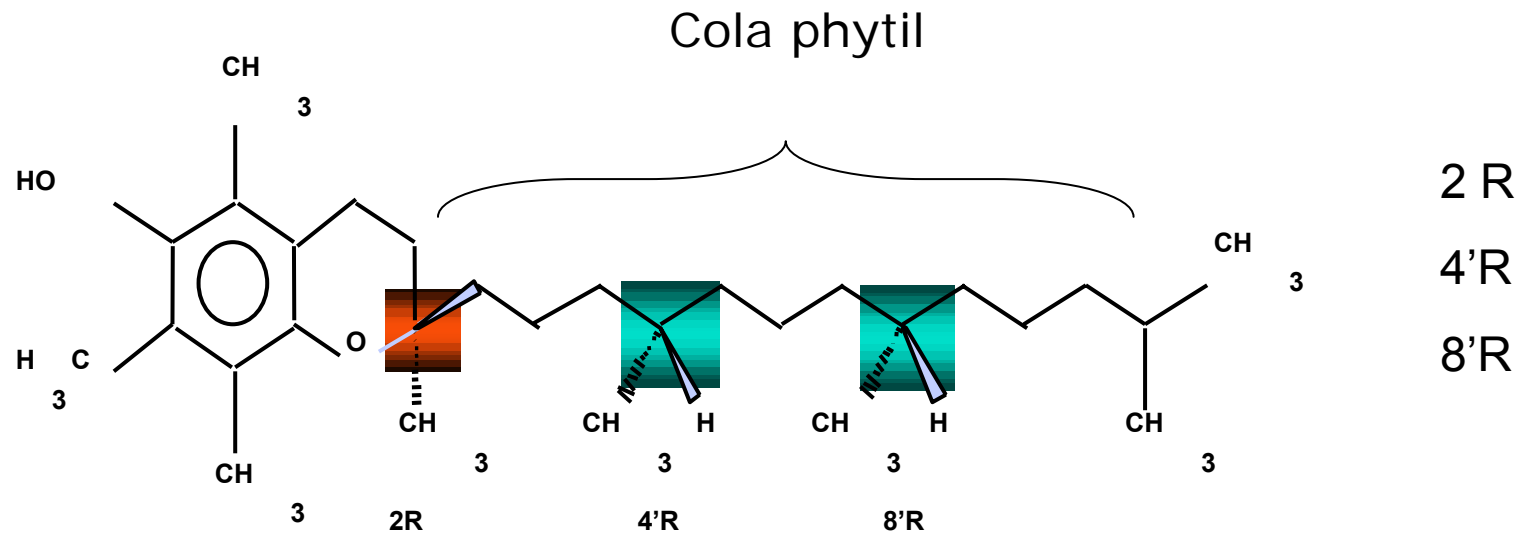
## TOCOTRIENOLES



TIPO	R1	R2	R3
alpha Tocotrienol	Me	Me	Me
beta Tocotrienol	Me	H	Me
gamma Tocotrienol	Me	Me	H
delta Tocotrienol	Me	H	H



# El isómero natural: RRR-alfa-tocoferol



También llamado d-a-tocoferol

Síntesis







## El isómero natural: RRR-alfa-tocoferol

Algunos de los alimentos considerados como fuentes de Vitamina E son:

Aceite de Girasol	(50-62 mg/100g)
Aceite de nueces	(39 mg/100 g)
Aceite de sésamo	(28 mg/100 g)
Avellanas	(27 mg/ 100 g)
Aceite de soja	(17-25 mg/100 g)
Nueces	(25 mg/100 g)
Almendras	(25 mg/100 g)
Aceite de Palma	(25 mg/100 g)
Margarina	(14 mg/100 g)
Aceite de Oliva	(12 mg/100 g)





# La vitamina E sintética

2-ambo-tocoferol

All-rac-a-tocoferol



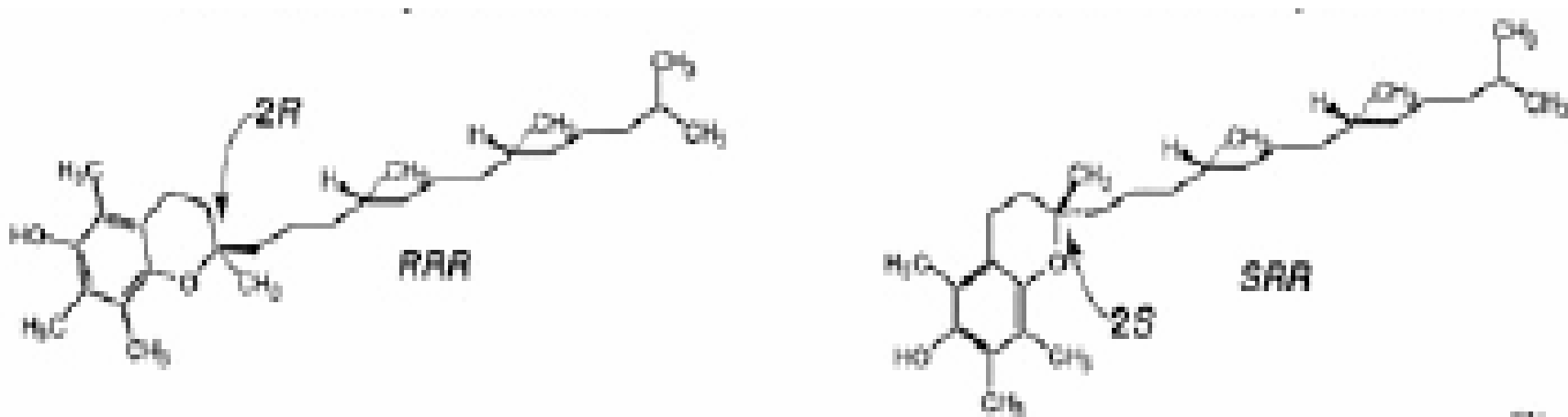


## La vitamina E sintética

### 2-ambo-tocoferol:

La mezcla de RRR- $\alpha$ -tocoferol y 2-epi- $\alpha$ -tocoferol (obtenidos por síntesis utilizando fitol y el derivado de la hidroquinona aquiral). Esta mezcla era conocida como DL- $\alpha$ -tocoferol, hasta que la actividad óptica del fitol fue reconocida cuando DL- $\alpha$ -tocoferol se limitó a all-rac- $\alpha$ -tocoferol. **El acetato de 2-ambo- $\alpha$ -tocoferol, fue la primera norma internacional de la actividad de la vitamina E.**

**1mg de 2-ambo- $\alpha$ -tocoferil acetato= 1UI**



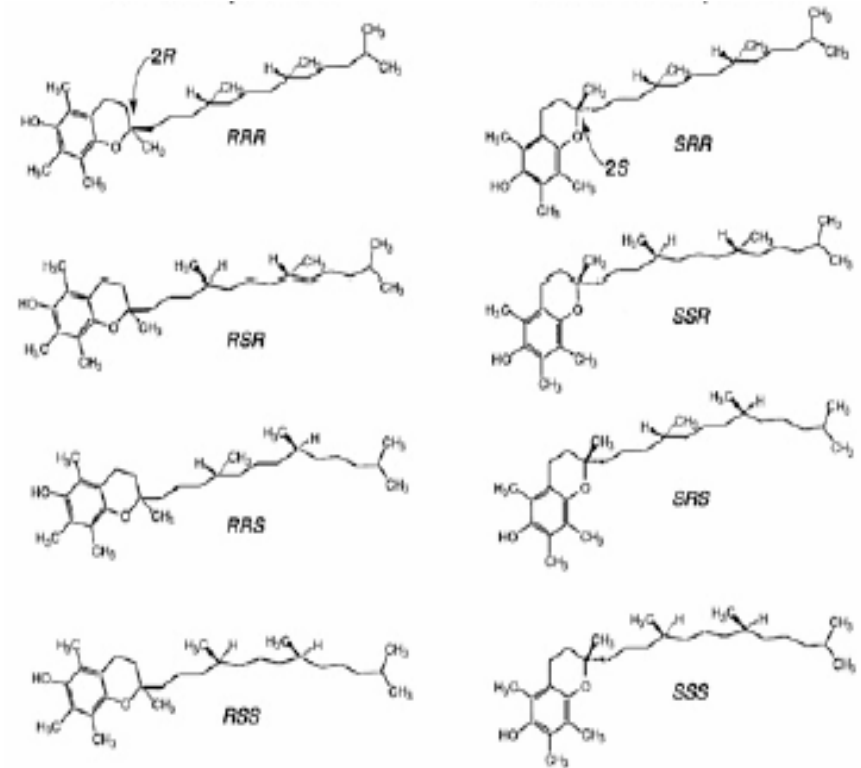
IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN) Nomenclature of Tocopherols and Related Compounds (Recommendations 1981)



# La vitamina E sintética

## All-rac-tocoferol:

La vitamina E totalmente sintética que se obtiene sin ningún control de la estereoquímica, es una mezcla en proporciones sin especificar (en las preparaciones examinadas las proporciones se acercaron a ser equimolares, de cuatro racematos o parejas de enantiómeros (es decir, ocho diastereoisómeros), debería llamarse all-rac- $\alpha$ -tocoferol (antiguamente conocida como DL- $\alpha$ -tocoferol, aunque esta designación fue utilizado anteriormente para 2-ambo- $\alpha$ -tocoferol).



Síntesis



IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN) Nomenclature of Tocopherols and Related Compounds (Recommendations 1981)





El  $\alpha$ -tocoferol sintético (*all-rac*-tocoferol) se produce comercialmente por la reacción entre la tetrametilhidroquinona (TMHQ) de origen petroquímico, con isofitol racémico (VERIS Research Summary, 1999).

El isofitol racémico es sintetizado a su vez a partir de unidades isoprenoides , por lo tanto, el isofitol tiene 3 centros quirales que resultan en  $2^3$  conformaciones posibles, obteniéndose una mezcla racémica de **8 posibles estereoisómeros**.





## Equivalencias clásicas

Usando un bioensayo de reabsorción fetal en ratas, Harris y Ludwig (1949) informaron de los resultados comparando las formas "natural" y "sintética" y formularon su propuesta sobre bio-equivalencias. Sobre la base de un valor asignado de **1 UI / 1 mg de 2-ambo- $\alpha$ -tocoferil acetato** (citado como dl- $\alpha$ -tocoferil acetato), la propuesta de valor para **RRR- $\alpha$ -Tocoferol fue de 1,49 UI/mg y RRR- $\alpha$ -tocoferil acetato** (citado como d- $\alpha$ -tocoferil acetato) **fue 1,36 UI/mg.**

Estos valores fueron incluidos en el **Formulario Nacional en 1955.**

Como 2-ambo- $\alpha$ -tocoferil acetato fue utilizado como estándar, pero fue citado como dl- $\alpha$ -tocoferil acetato (después conocido como all-rac- $\alpha$ -tocoferil acetato), Ames (en 1979) llegó a la conclusión de que estas bio-equivalencias no son válidas y propone valores revisados sobre la base de un gran número de bioensayos resorción fetal, durante un período de 21 años.

# Equivalencias clásicas

*Table 1. Relative bio-potency of difference forms of  $\alpha$ -tocopherol or its esters based on large number of fetal-resorption bioassays in rats over a 21 years period (Ames, 1979)*

<i>Form of <math>\alpha</math>-tocopherol</i>	<i>Standard</i>	<i>No of bioassays</i>	<i>Relative potency</i>	<i>Relative potency based on National Formulary<sup>1</sup></i>
RRR- $\alpha$ -tocopheryl acetate	2-ambo- $\alpha$ -tocopheryl acetate	28	1.66**	1.36
All-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetate <sup>2</sup>	2-ambo- $\alpha$ -tocopheryl acetate	18	0.81*	1.0
All-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetate <sup>3</sup>	2-ambo- $\alpha$ -tocopheryl acetate	11	0.83*	1.0
All-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetate <sup>4</sup>	RRR- $\alpha$ -tocopheryl acetate	19	0.52**	0.735

<sup>1</sup> National Formulary unit/weight relationship are: All-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetate, 1 IU/mg; RRR- $\alpha$ -tocopheryl acetate, 1.36 IU/mg.

<sup>2</sup> Samples included 11 oil preparations and 7 dry formulations

<sup>3</sup> Samples consisted of only the 11 oil preparations

<sup>4</sup> Samples consisted of 11 oil preparations and 8 dry formulations

\*, \*\* Significantly different from National Formulary reference at: \* P< 0.05; \*\* p < 0.01

Sobre la base de un gran número de bioensayos de resorción fetal en ratas (76 a lo largo de 21 años), Ames (en 1979) demostró claramente que la biopotencia del all-rac- $\alpha$ -tocoferil acetato es diferente de la norma de 2-ambo- $\alpha$ -tocoferil acetato, y, por tanto, **la conversión determinada por factores utilizando 2-ambo- $\alpha$ -tocoferil acetato de serie no es válido para el all-rac- $\alpha$ -tocoferil acetato.**





## Equivalencias clásicas (de estudios con ratas)

<i>1 mg de acetato de DL-alfa-tocoferil=</i>	<i>1 UI</i>
<i>1 mg de DL-alfa-tocoferol=</i>	<i>1,10 UI</i>
<i>1 mg de acetato de D (RRR) alfa tocoferil=</i>	<i>1,36 UI</i>
<i>1 mg de <b>D (RRR) alfa tocoferol =</b></i>	<i>1,49 UI</i>

Harris y Ludwig (1949)

**NOTA:** DL-alfa-tocoferol como 2-ambo-alfa-tocoferol.

Posteriormente se cambió la nomenclatura de dl-alfa-tocoferol al all-rac-alfa-tocoferol pero no se cambiaron las equivalencias, a pesar de que el 2-ambo-alfa-tocoferol tiene 2 estereoisómeros y el all-rac-alfa-tocoferol tiene 8





## Equivalencias revisadas

- Se han estado menospreciando las bioequivalencias de las formas naturales (el modelo de las ratas no es extrapolable al resto de especies).
- La norma internacional clásica está obsoleta (2-ambo-a-tocoferol no es lo mismo que all-rac-a-tocoferol). Ames 1979
- Las formas 2S no tienen actividad. Food and Nutrition Board (FNB, 2000), EFSA Journal (2008) 640.
- La biodisponibilidad de las formas naturales es mayor que la sintética. Y depende de las especies animales y de la edad. Brigelius-Flohé et al., 2002, Jensen and Lauridsen, 2003.
- Además: La biodisponibilidad de la forma libre (alcohol) es mayor que la de la forma esterificada. Ingold et al. (1987), Jensen and Lauridsen, (2006).





## Equivalencias revisadas

		<b>2SR/SR/S</b>	<b>RRS</b>	<b>RSR</b>	<b>RSS</b>	<b>RRR</b>
	<b>FEED</b>	<b>48</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>15</b>
<b>Rat</b>	<b>Plasma</b>	<b>8</b>	<b>25</b>	<b>23</b>	<b>21</b>	<b>22</b>
<b>Mink</b>	<b>Plasma</b>	<b>7</b>	<b>21</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>39</b>
<b>Mink</b>	<b>Milk</b>	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>15</b>	<b>38</b>
<b>Kit</b>	<b>Plasma</b>	<b>1</b>	<b>25</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>46</b>
<b>Sow</b>	<b>Plasma</b>	<b>8</b>	<b>24</b>	<b>19</b>	<b>16</b>	<b>32</b>
<b>Sow</b>	<b>Milk</b>	<b>9</b>	<b>24</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>36</b>
<b>Piglet</b>	<b>Plasma</b>	<b>2</b>	<b>24</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>36</b>
<b>Cows</b>	<b>Feed</b>	<b>45</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>32</b>
<b>Cow</b>	<b>Plasma</b>	<b>0.7</b>	<b>0.4</b>	<b>0.7</b>	<b>2.5</b>	<b>96</b>
<b>Cow</b>	<b>Milk</b>	<b>0.6</b>	<b>5.4</b>	<b>3.7</b>	<b>3.9</b>	<b>86</b>

*Table 2. Distribution of stereoisomers of  $\alpha$ -tocopherol in tissues from different animal species fed mainly all-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetate as vitamin E source (Jensen and Lauridsen, 2003)*

Las ratas aprovechan mejor la sintética que el resto de las especies, por eso se ha menospreciado su biodisponibilidad real en lechones y vacas, por ejemplo.

Las formas 2S prácticamente no se emplean, de ahí que la forma natural sea al menos el doble de biopotente que la sintética.





# Equivalencias entre natural y sintética

**Vitamin E Natural o d- $\alpha$ -tocopherol**  
RRR- $\alpha$ -tocopherol o RRR- $\alpha$ -tocopheryl acetate

**Inicial Vitamin E sintética o 2-ambo- $\alpha$ -tocopheryl acetate (al principio también llamada dl-alfa-tocoferil acetato)**

RRR- $\alpha$ -tocopheryl acetate +  
SRR- $\alpha$ -tocopheryl acetate

**Vitamin E sintética actual o all-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetate**

RRR- $\alpha$ -tocopheryl acetate +  
RSR- $\alpha$ - tocopheryl acetate +  
RRS- $\alpha$ - tocopheryl acetate +  
RSS- $\alpha$ - tocopheryl acetate +  
SRR- $\alpha$ - tocopheryl acetate +  
SRS- $\alpha$ - tocopheryl acetate +  
SSR- $\alpha$ - tocopheryl acetate +  
SSS- $\alpha$ - tocopheryl acetate

***Equivalencias clásicas (outdated):***  
*(de estudios con ratas usando 2-ambo-tocopheryl acetate):*

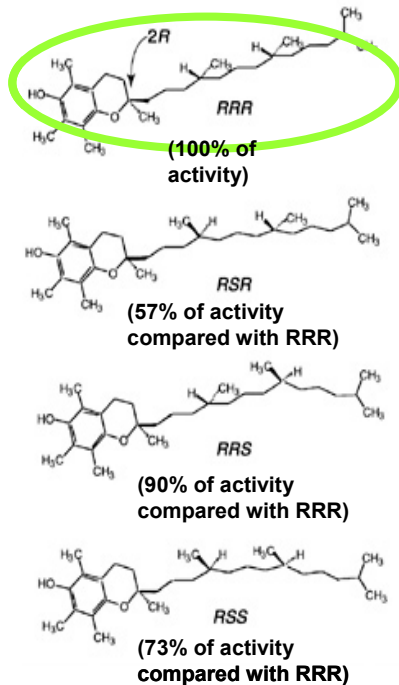
***1 mg DL-alpha-tocopheryl acetate = 1 IU***  
***1 mg DL alpha-tocopherol = 1.10 IU***  
***1 mg D (RRR)-alpha-tocopheryl acetate = 1.36 IU***  
***1 mgD(RRR) alpha-tocopherol = 1.49 IU***

***Nuevas equivalencias tienen que ser definidas!!***

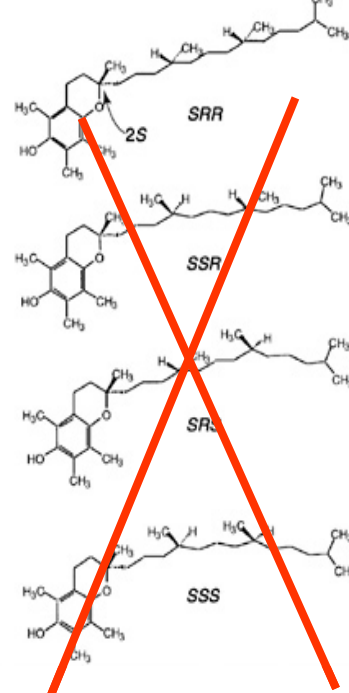


# Equivalencias entre natural y sintética

2R-Stereoisomers of  $\alpha$ -Tocopherol  
Maintained by Humans



2S-Stereoisomers of  $\alpha$ -Tocopherol  
Not Maintained by Humans



Given in brackets are the potencies relative to RRR alpha tocopherol as determined by the rat – gestation test.

Source: Weiser and Vecchi, 1982.

In 1 Kg of all rac alpha tocopheryl contains

**50% of silica (500 g)**

**50% of all rac alpha tocopheryl acetate** (mixture of 8 compounds) (500g)

- 50% (250g) of stereoisomers are 4 S forms : not considered vitamin E\*

- 50% (250g) are a mixture of RRR, RSR, RRS, RSS

250g:4 = 62,5 g each one

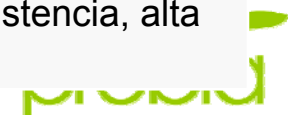
- 62,5 g are RRR x 1 (activity) = 62,5 g
- 62,5g are RSR x 0,57 = 35,6g
- 62,5g are RRS x 0,9 = 56,26g
- 62,5g are RSS x 0,73 = 45,6g
- Total g of active materia = 200 g/ kg of synthetic vitamin E
- Only taking into account active materia content in synthetic vitamin E:

**- 1g of natural = 2,5 g of synthetic**

\* Dietary References Intakes for vitamin C, Vitamin E, Selenium and carotenoids, Food Nutritional Board, FDA, 2000)

# Tabla de equivalencias por especie y edad

Especie y	Ratio Nat/Sint	Objetivo
<b>Lechones</b>	1 mg Nat > 2,5 mg sintética	-Maximizar absorción en sistemas enzimáticos no bien desarrollados evitando la excreción y aumentando la respuesta inmune post destete.
<b>Cerdos destetados</b>	1mg Nat = 2,44 mg sintética	-Disminuir el coste de Vit E/Kg carne -Mejorar la calidad de la carne (oxidación, drip) →Mejorar la exposición en el supermercado y el tiempo de almacenamiento.
<b>Pollos</b>	1 mg Nat ≥ 2 mg sintética	- Coadyuvante de vacuna. -Mejorar la calidad de la carne y los huevos. -Inmunidad de recién nacidos. -Mejorar la limpieza del estómago de patógenos potenciales de origen alimentario para humanos ( <i>Listeria monocitogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella sp</i> ) - Acelera la degradación de los antibióticos (enrofloxacin) - Huevos enriquecidos con w3 con mejor defensa antioxidant
<b>Vacas lecheras, terneros</b>	1 mg Nat = 3,6 mg sintética	-Mejora la calidad y estabilidad de la leche y la carne -Disminuye el coste de vitE/kg carne.
<b>Corderos, ovejas</b>	1 mg Nat = 3 mg sintética	- Mejora el tiempo de almacenamiento y la inmunidad en la fase de monogástrico. -Disminuye el coste de vit E/kg carne.
<b>Caballos</b>	1 mg Nat = 3,8 mg sintética	- Inmunidad en potros y gestación en yeguas. -Mejora la respuesta fisiológica al estrés. (carreras, resistencia, alta competición)





## Referencias bibliográficas

- Ames S.R. 1979. bio-potencies in rats of several forms of alpha-tocopherol. J. Nutr. 109:2198—2204
- Brigelius-Flohé R., Kelly F.J., Salonen J.T., Neuzil J., Zingg J.M. and Azzi A. 2002. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. Am. J. Clin Nutr 76, 703-716.
- Chung Y.K., Mahan D.C. and Lepine A.J. 1992. Efficacy of dietary D- $\alpha$ -tocopherol and DL- $\alpha$ -tocopheryl acetate for weanling pigs. J. Anim. Sci. 70, 2485-2492.
- Eicher S.D., Morrill J.L. and Velazco J. 1997. Bioavailability of  $\alpha$ -tocopherol fed with retinal and relative bioavailability of D- $\alpha$ -tocopherol or DL- $\alpha$ -tocopheryl acetate. J. Dairy Sci. 80:393-399.
- Food and Nutrition Board. 2000. Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, Selenium and Carotenoids. Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of DRIs, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. [http://books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=9956&page=R1](http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=9956&page=R1)
- Jensen S.K. and Lauridsen C., 2003. Relative proportion of stereoisomers of  $\alpha$ -tocopherol in fluids and tissues from rates, pigs, cows and poultry explains different bioactivity of dietary natural and synthetic vitamin E between different animal species. Proceedings of 9th Symposium, Vitamin and Additives in the Nutrition of Man and Animal, 24 and 25 September 2003, Friedrich Schiller University Jena/Thuringen, Germany





## Referencias bibliográficas

- Harris, P.L.; M.I. Ludwig., 1949: Relative vitamin E potency of natural and of synthetic alpha-tocopherol. J. Biol. Chem. 179, 1111.
- Hidiroglou N, McDowell L.R. and Pastrana R. 1988b. Bioavailability of various vitamin E compounds in sheep. Internat. J. Vit. Nutr. Res. 58, 189-197.
- Hidiroglou, N., McDowell, L. R. Papas, A. M. Antapli M. and Wilkinson N. S. 1992 Bioavailability of vitamin E compounds in lambs. J. Anim. Sci. 70, 2556-2561
- Hung S.S.O., Moon T.W., Hilton J.W. and Slinger S.J. 1982. Uptake, Transport and Distribution of dl-Alpha-Tocopheryl Acetate Compared to d-Alpha-Tocopherol in Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*). J. Nutr. 112: 1590-1599.
- Ingold, K.U.; Burton, G.W.; Foster, D.O.; Hughes, L.; Lindsay, D.A.; Webb, A.; 1987. Biokinetics of and discrimination between dietary RRR- and SRR-a-Tocopherols in the male rat. Lipids 22. 163-172.
- Lauridsen A., Engel H., Jensen S.K., Craig A.M. and Traber M.G. 2002b. Lactating sows and suckling piglets preferentially incorporate RRR- over all-rac-a-tocopherol into milk, plasma and tissues. J. Nutr. 132, 1258-1264.
- Meglia G.E., Jensen S.K., Lauridsen C. and Waller K. P. 2006. a-Tocopherol concentration and stereoisomer composition in plasma and milk from dairy cows fed natural or synthetic vitamin E around calving. J. Dairy Research 73: 327-234
- Papas A.M., Cambre R.C., Citino S.B., Baer D.J. and Wooden G.R. 1990. Species differences in the utilization of various forms of vitamin E. Proc. Am. Assc. Zoo Vet's. 186-190.
- Weiser H. And Vecchi M. 1982. Stereoisomers of -a-tocopheryl acetate. II Biopotencies of all eight stereoisomers, individually or in mixtures, as determined by rat resorption-gestation tests. J. Vit. Nutr. Res. 52, 351-370.





Vitamina E y sólo vitamina E



**MUCHAS GRACIAS POR SU  
ATENCIÓN**

**VITAPHEROLE® E**

**Vitamina E natural  
RRR-a-tocoferol**

Prebia Feed Extracts

[www.prebia.es](http://www.prebia.es),

[info@prebia.es](mailto:info@prebia.es)

