[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07C403/22
A23L 1/275 A23L 1/30
A23K 1/16 A61K 7/02
A61K 47/20

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99119599.X

[43] 授权公告日 2003 年 8 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1117075C

[22] 申请日 1999.7.16 [21] 申请号 99119599.X

[30] 优先权

[32] 1998. 7.16 [33] DE [31] 19831865.0

[71] 专利权人 BASF 公司

地址 联邦德国路德维希港

[72] 发明人 H·奥维特 H·博恩 D·霍尔恩
K·克雷默尔 J·保斯特
H·维斯

[56] 参考文献

US5350773 1994.09.27 A61K31/015

审查员 朱宝华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 利用有机硫化合物在类胡萝卜素的紫外/可见光吸收带中实现红移

[57] 摘要

可以把有机硫化合物用于与类胡萝卜素配合，以实现类胡萝卜素在紫外/可见光谱中的吸收带中的红移。 描述了包括这些配合物的类胡萝卜素配制品、用于制备这些配制品的方法和它们在食品、化妆和医药领域中的应用。

ISSN1008-4274

1.在类胡萝卜素的紫外/可见光吸收带中实现红移的有机硫化合物的应用。

2.根据权利要求1所述的应用，其中类胡萝卜素显示出1至100nm的紫外/可见光谱中吸收峰值上的红移。

3.根据权利要求1或2所述的应用，其中有机硫化合物是硫辛酸和/或硫辛酸衍生物。

4.至少一种类胡萝卜素和至少一种有机硫化合物的一种配合物。

5.根据权利要求4所述的配合物，显示出类胡萝卜素在紫外/可见光谱中的吸收峰值上的红移。

6.根据权利要求4或5所述的配合物，其中硫辛酸和/或至少一种硫辛酸衍生物作为有机硫化合物存在。

7.一种类胡萝卜素配制品，包括：

a）至少一种如权利要求4定义的配合物，和

b）至少一种附加的辅剂和/或添加剂。

8.根据权利要求7所述的类胡萝卜素配制品具有0.01至25%重量的类胡萝卜素含量和0.1至40%重量的有机硫化合物含量。

9.根据权利要求7或8所述的类胡萝卜素配制品，其中硫辛酸和/或至少一种硫辛酸衍生物作为有机硫化合物存在。

10.根据权利要求7所述的类胡萝卜素配制品，其进一步包括0.01至40%重量的一种或多种附加的活性化合物，该活性化合物选自维生素、聚不饱和脂肪酸和具有维生素或辅酶特性的化合物。

11.根据权利要求7所述的类胡萝卜素配制品，其中存在于其中的类胡萝卜素显示出1至100nm的紫外/可见光谱中吸收峰值上的红移。

12.根据权利要求7所述的类胡萝卜素配制品，该配制品是溶液、被加溶物、分散液或干粉。

13.一种制备权利要求7中定义的类胡萝卜素配制品的方法，该方法包括把至少一种类胡萝卜素和至少一种有机硫化合物溶解在一种与水可溶混的溶剂中，并将该溶液与一种含水相相混合，从而使该类胡萝卜素与有机硫化合物一起以毫微大小的颗形式沉淀出来，以及如果有需要，将该分散体系干燥。

14.应用权利要求 7 中所定义的类胡萝卜素配制品作为食品、动物饲料、化妆和医药制剂的营养补充剂或添加剂的用途。

15.权利要求 14 所述的类胡萝卜素的应用，该应用为将所述的类胡萝卜素用作着色剂。

16.一种营养补充剂、食品、动物饲料或化妆或医药制剂，其中包含如权利要求7中所定义的一种类胡萝卜素配制品。

利用有机硫化合物在类胡萝卜素的紫外/可见光吸收带中实现红移

本发明涉及利用与类胡萝卜素配合的有机硫化合物在类胡萝卜素的紫外/可见光谱吸收带中实现红移。本发明还涉及其中包括这些配合物的类胡萝卜素配制品，制备这些配制品的方法，以及它们在食品、化妆品和医药领域中的应用。

类胡萝卜素形成了一组具有从黄色到红色色调的颜料，这些颜料在自然界到处存在并且给予许多食物以特征颜色。这类物质的最重要的代表化合物是：β-胡萝卜素、β-脱辅基-8'-胡萝卜醛、斑蝥黄素(canthaxanthene)、虾青素(asthaxanthene)、番茄红素和柠黄素(citranaxanthene)。这些可以合成制备的物质，对于食品工业和医药技术来说都是重要的颜料，例如用于替代合成染料，并且由于它们的前维生素A活性以及作为抗氧化剂的作用，在一些时候也具有重要的意义。

天然或与天然完全相同的食品染色剂对于食品染色变得越来越重要。这种趋势的重要原因无疑是由于消费者方面不愿意接受合成食品染色剂。

在使用上述类胡萝卜素作为染色剂时，可以产生从亮黄到暗红各种不同颜色，这取决于所使用的这类物质的代表化合物或取决于所使用的类胡萝卜素配制品。

为了利用类胡萝卜素覆盖更宽的色谱，研究工作在本领域中一直在进行，以开发新的配制品。

因此，已经发表了各种改进染色效率的方法，所有这些方法的目的都是要减小活性化合物的晶粒尺寸，并使其达到小于 10μm 的粒度范围。除了 WO 91/06292 和 WO 94/19411 中所述的研磨类胡萝卜素的方法之外，这些方法包括例如 DE-A-1211911，EP-A-0410236 和 EP-B-0065193 中所述的，已知的乳化和微粉化方法。

EP-A-0551638 说明了用抗坏血酸基棕榈酸酯作为乳化剂稳定化的β-胡萝卜素的乳剂，而 WO 94/06310 则说明了用类胡萝卜素的可溶性盐为饮料染色。

从“类胡萝卜素”（"Carotenoids" ,Volume 1B, Birkhauser 1995, Basle, edited by G.Britton, page 43）一书中知道，溶解在二硫化碳中的类胡萝卜素的紫外/可见光谱显示出相对于溶解在烃类中的类胡萝卜素紫外/可见光谱的 30 至 40nm 的红移。因此，类胡萝卜素具有了更深的红色，通常这对于特定的应用是需要的，例如对于饮料着色。

由于无机二硫化碳的高的毒性，例如对于神经系统，在食品领域中不用它作为例如类胡萝卜素的溶剂或分散剂。

本发明的目的是要提供能够产生新的色调并且没有上述现有技术的缺点的新的、稳定的类胡萝卜素配制品。

我们发现通过利用有机硫化合物在类胡萝卜素的紫外/可见光谱的吸收峰值中实现红移可以达到这一目的。

因此，出乎意料地发现，与有机硫化合物配合的类胡萝卜素显示出与它们的吸收峰值中的红移相关的、颜色向更深的红色色调的变化。

由于与二硫化碳相反，使用的有机硫化合物不是溶剂并且还具有与 CS_2 不同的极性，这种效应更是出乎意料。

出于本发明的目的，配合物一词是对一些物质的最广义的定义，在这些物质中由于类胡萝卜素与有机硫的组合而产生分子间相互作用，并且在这些物质中观察到上述吸收峰值上的红移。这些物质可以是例如加合物、缔合物、聚集体或包合物化合物。

由有机硫化合物造成的类胡萝卜素的紫外/可见光谱吸收峰值上的红移在 1 至 100nm 范围内，优选在 2 至 60nm 范围，最好是在 3 至 50nm 范围。出于本发明的目的，红移是配合物中相应类胡萝卜素的吸收峰值的波长与未添加根据本发明使用的有机硫化合物的类胡萝卜素的测量光谱相比较的变化。

使用的有机硫化合物特别可以是以下的含硫天然产物或其衍生物：

氨基酸，诸如胱氨酸、半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸、S-丙基半胱氨酸、S-烯丙基半胱氨酸或甲硫氨酸；

大蒜组成成份，例如二烯丙基硫代亚磺酸酯、S-烯丙基半胱氨酸亚砜、乙烯基二噻烯、蒜素；

蒜硫胺素，诸如苯磷硫胺、呋喃硫胺、辛硫胺或苯硫胺(bentiamine)；

谷胱甘肽及其酯，例如 GSH 一甲基酯、GSH 二甲基酯、GSH 一乙基酯、

GSH 二乙基酯。

优选的有机硫化合物是硫辛酸，并且最好是硫辛酸衍生物。硫辛酸可以是外消旋的或对映体纯的（R）-或（S）-硫辛酸。硫辛酸衍生物的例子是下列外消旋的和旋光纯形式的化合物：硫辛酸 C_1-C_{20} 烷基酯、硫辛酸 C_1-C_{20} 烷基酰胺、二氢硫辛酸、二氢硫辛酸 C_1-C_{20} 烷基酯、二氢硫辛酸 C_1-C_{20} 烷基酰胺。

硫辛酸或二氢硫辛酸的酯或酰胺的烷基基团的例子是分支或不分支的 C_1-C_{20}-烷基链，最好是甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、正十六烷基、正十七烷基、正十八烷基、正十九烷基或正二十烷基。

优选的烷基基团是甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、2-乙基己基。

可以与根据本发明使用的有机硫化合物一起形成上述配合物的类胡萝卜素是例如β-胡萝卜素、番茄红素、胭脂树素(bixene)、玉米黄素、隐黄素、柠黄素、叶黄素、斑蝥黄素、β-脱辅基-4-胡萝卜醛、β-脱辅基-8-胡萝卜醛、β-脱辅基-8-胡萝卜酸酯和虾青素等这类物质的已知的天然或合成的代表化合物，它们可以是单独的或作为混合物。特别是使用那些工业上易于获得的代表化合物，例如β-胡萝卜素、斑蝥黄素、β-脱辅基-8-胡萝卜醛、虾青素或番茄红素，最好是β-胡萝卜素、虾青素和/或番茄红素。

配合物中类胡萝卜素与有机硫化合物的重量比在 1：0.001 至 1：1000 的范围，优选是在 1：0.01 至 1：100 的范围，更好是在 1：0.02 至 1：50 的范围，最好是在 1：1 至 1：10 的范围。

在最简单的情况下，可以通过把一种或多种类胡萝卜素与至少一种有机硫化合物混合来制备配合物，如果需要，可以在一种溶剂中混合，例如，在二氯

甲烷或氯仿之类的氯化烃中，或是在醇中，例如，异丙醇。为了增加可溶性，可以短暂地加热该混合物。

本发明还提供包括下列组分的类胡萝卜素配制品：

a）至少一种类胡萝卜素和至少一种有机硫化合物的至少一种配合物，和

b）至少一种附加的辅剂或添加剂。

在上述的配合物中，在从所述配合物制备的类胡萝卜素配制品中发现了类胡萝卜素紫外/可见光谱的吸收峰值中的红移。

而且这些红移在1至100nm的范围中，优选在2至60nm范围中，特别优选在3至50nm范围中。

以上述配合物形式存在于类胡萝卜素配制品中的有机硫化合物是例如上述的含硫天然产物。

优选的胡萝卜素配制品是那些包括上面详细说明过的硫辛酸或硫辛酸衍生物的配制品。

以配制品总重量为基数，本发明的配制品中的类胡萝卜素含量一般在0.01至25%重量，优选1至20%重量，特别优选5至15%重量。

以配制品总重量为基数，本发明的配制品中的有机硫化合物含量一般在0.1至40%重量，优选1至30%重量，特别优选2至25%重量。

出于本发明的目的，“类胡萝卜素配制品”一词是指溶液、被加溶物和例如乳化液或悬浮液之类的分散液以及从其产生的干的类胡萝卜素粉。

类胡萝卜素配制品的类型确定了例如哪一种有机硫化合物最适于在类胡萝卜素的吸收峰值中实现红移。使有机硫化合物的亲油性与类胡萝卜素配制品匹配可以是有利的。因此，例如，亲油性硫辛酸酯或酰胺在含油的类胡萝卜素配制品中是有利的。另一方面，在类胡萝卜素的醇溶液中，有更大极性的含硫氨基酸和硫辛酸或二氢硫辛酸也可用于上述应用。

除了定义为成份 a）的配合物之外，配制品包括至少一种附加的辅剂或添加剂，例如保护胶体、油、增塑剂、抗氧剂和/或乳化剂。

使用的保护胶体的例子有：明胶、鱼胶、淀粉、糊精、植物蛋白、果胶、阿拉伯树胶、酪蛋白、酪蛋白酸盐(酯)或它们的混合物。但是，也可以使用聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素和藻酸盐(酯)。进一步的说明可见R. A. Morton写的“脂肪可溶维生素”，该文发表于

Pergamon 出版社 1970 年出版的《食物和营养学大百科全书》第 9 卷，128-131 页。例如，为了增加干粉的机械稳定性，最好在胶体中加入一种诸如糖或糖醇之类的增塑剂，例如蔗糖、葡萄糖、乳糖、转化糖、山梨醇、甘露醇或甘油。

保护胶体和增塑剂与类胡萝卜素溶液的比率一般是这样选择，即，使得到的最终产品是一种包括除了上述的类胡萝卜素和有机硫化合物之外还有 10 至 50%重量的保护胶体、20 至 70%重量的增塑剂的配制品，所有的百分比都基于配制品的干重量，并且在需要时也可以加入极小量的稳定剂。

为了增加活性化合物抗氧化降解的稳定性，可以加入诸如 α -生育酚，叔丁基羟基甲苯、叔丁基羟基茴香醚、抗坏血酸或乙氧基喹之类的稳定剂。

可以使用的乳化剂是例如棕榈酸抗坏血酸酯、聚甘油脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯或卵磷脂，其浓度为 0 至 200%重量，优选为 10 至 150%重量，特别优选为 20 至 80%重量，百分比基于类胡萝卜素的重量。

在分散体情况下，特别是在乳剂情况下，有时也可以在有机相中另外溶解一种生理上可接受的油，例如芝麻油、玉米油、棉籽油、豆油或花生油、源于植物的中链的脂肪酸酯或是鲭鱼、西鲱鱼或鲑鱼油之类的鱼油，其浓度在 0 至 500%重量，优选 10 至 300%重量，特别优选 20 至 100%重量，百分比基于类胡萝卜素的重量；然后，在和水相混合时，这种油与活性化合物和上述添加剂一同以极细小的分割形式析出。

除了组分 a）和 b）之外，本发明的类胡萝卜素配制品可以包括至少一种附加的活性化合物，其浓度为 0.01 至 40%重量，优选 0.1 至 30%重量，特别优选 0.5 至 20%重量。

例如，这些活性化合物可以是下面的物质：

维生素，例如维生素 A、维生素 A 乙酸酯、维生素 A 棕榈酸酯、核黄素、维生素 B_{12}、抗坏血酸、烟酸、烟酸酰胺、维生素 B_6 盐酸盐、维生素 D_3、生育酚、生育酚乙酸酯、tocotrienol、维生素 K、硫胺素、泛酸钙、生物素、叶酸和诸如四氢叶酸、5-甲基四氢叶酸、10-甲酰四氢叶酸或 5-甲酰四氢叶酸的叶酸衍生物；

具有维生素或辅酶特性的化合物，例如胆碱盐酸盐、肉碱、牛磺酸、肌酸、泛醌、S-甲基甲硫氨酸、S-腺苷甲硫氨酸；

聚不饱和脂肪酸，例如亚油酸、亚麻酸、花生四稀酸、二十碳五稀酸、二

十二碳六稀酸。

类胡萝卜素配制品的制备是以本身已知的方式进行的。因此，例如，被加溶物(solubilisate)或乳剂可以如 US4,435,427 或 EP-A-0551638 中所述的那样制备。类胡萝卜素分散液和把它们转变为干粉可以如 EP-A-0065193 和 EP-A-0410236 中所述的那样制备。

析出所用的醇类为，例如，甲醇，乙醇，正丙醇，异丙醇，正丁醇，叔丁醇，优选的是甲醇或乙醇。适用的酮类为丙酮，甲基乙基酮，二乙基酮，最好是丙酮。至于环醚，首选使用四氢呋喃。

优选的制备方法为，把类胡萝卜素与有机硫化合物以及上述的附加辅剂或添加剂一同溶解于一种可以与水互溶的溶剂，例如，甲醇，乙醇，正丙醇，异丙醇，正丁醇，叔丁醇，丙酮，甲基乙基酮，二乙基酮，或四氢呋喃，使用的溶解时间，溶解温度、压力和搅拌或静态混合输入的能量应当与类胡萝卜素和有机硫化合物的可溶特性相匹配。然后，可以把该溶液与一种水相湍流混合，因而使类胡萝卜素和有机硫化合物一同以毫微米尺寸的颗粒形式析出。水相一般包括一种保护胶体，并且也可以包括附加的辅剂和添加剂。可以用已知的方法浓缩和转化用这种方式得到的毫微米尺寸颗粒的分散体，例如，用喷雾干燥法产生干粉。

根据本发明可以产生干粉的另外可能的方法为，如果需要的话把类胡萝卜素与有机硫化合物和附加的辅剂或添加剂，一同溶解于与水不互溶的溶剂，例如，正己烷，环己烷，甲苯，二氯甲烷，氯仿或乙酸乙酯中。然后，可以把该溶液在一水相中乳化。水相一般包括一种乳化剂，并且可以另外包括其它的辅剂和添加剂。随后，可以蒸馏出溶剂和水，因而使类胡萝卜素和有机硫化合物一同以毫微米尺寸颗粒的形式析出。随后也可以把以这种方式得到的浓缩分散液转化成干粉。

本发明的类胡萝卜素配制品特别适于用作生产人或动物的营养补充制剂、食品、动物饲料和生产医药和化妆制剂的添加剂。

由于它们在冷水中的良好可溶性，干粉作为食品着色剂十分有用，例如用作软饮料的着色剂。也可以把它们添加到其它食品，例如酸奶，混合奶饮料或奶冰淇淋以及乳蛋糕粉或蛋糕配制料之类的乳制品。

以下的实例说明了根据本发明使用有机硫化合物在类胡萝卜素的紫外/可

见光吸收带中实现红移。

例 1：

在40℃把25mg的虾青素与10g的（R,S）-二氢硫辛酸混合并剧烈搅拌60分钟。在冷却到室温后，把轻微混浊的混合物用 0.2μm 的过滤器过滤，并转移到一个1cm的槽中，测量紫外/可见光吸收光谱。

在350至650nm范围中测量的吸收光谱，在500nm处显示了最大值。与溶解在环己烷中的虾青素的参考光谱（λ_{max}=474nm）相比，红移为26nm。

例 2：

在室温把25g的虾青素、75g的（R）-α-硫辛酸的甲基酯、2g的抗坏血酸棕榈酸酯和7.7g的乙氧基喹在450g的异丙醇和400g的四氢呋喃的溶剂混合物中制成悬浮液，并用Ultra-Turrax强烈搅拌30分钟。用以下方式制成水相：把88g的明胶B 200 Bloom、42g的Gelita Sol P、146g的蔗糖和5.01g的保存剂溶解在14升的蒸馏水中，之后用52ml的1M的NaOH把溶液的pH值提高到5至8.5。在139℃的温度和60巴的压力下，通过与水相的湍流混合把悬浮液转变为分子分散的溶液。

蒸馏溶剂和水，然后双乳化，制成具有7%重量含量的虾青素和21%重量含量的甲基硫辛酸酯的干粉。重新分散在水中的干粉具有380nm的颗粒度和89的E1/1值。与没有甲基硫辛酸酯的参考配制品相比的红移是4nm。