

番茄红素制剂化技术研究进展

巴宁宁,王英明,刘蕊,王瑞

(新疆红帆生物科技有限公司,新疆 库尔勒 841100)

摘要:番茄红素抗氧化活性强,具有延缓衰老、抗动脉粥样硬化、防癌、抗癌、预防心血管疾病等效果。但番茄红素稳定性差、脂溶性的特点导致其生物利用度低,限制了其应用领域。因此,通过制剂化处理提高番茄红素的稳定性、水溶性、生物利用度具有重要价值。综述了番茄红素制剂化技术,主要包括微胶囊化技术、脂质体技术、纳米分散体技术、包埋技术、乳化技术和超临界流体技术。

关键词:番茄红素;制剂化;生物利用度;稳定性;溶解度

中图分类号:TS 201.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1007-7561(2018)03-0045-05

Research progress of lycopene preparation technology

BA Ning-ning, WANG Ying-ming, LIU Rui, WANG Rui

(Xinjiang Tomato Red Biotech Co., Ltd., Korla Xinjiang 841100)

Abstract: Lycopene has a positive effect on delaying senility, anti-atherosclerosis, cancer prevention and anti-cancer, and prevention of cardiovascular diseases due to its strong antioxidant activity. But it has some disadvantages, such as lack of stability, low bioavailability caused by the property of fat-solubility, which limit the application. Therefore, it is of great value to improve the stability, water solubility and bioavailability of lycopene after being treated by preparation process. The preparation technology of lycopene, including microencapsulation technology, liposome technology, nano dispersion technology, embedding technology, emulsification technology and supercritical fluid technology, are reviewed.

Key words: lycopene; preparation; bioavailability; stability; solubility

番茄红素是植物中的一种天然色素,主要存在于瓜果蔬菜中,如番茄、胡萝卜、西瓜和番石榴,其中以番茄中的含量最高^[1]。番茄红素分子中含有2个非共轭双键和11个共轭双键,对预防流行性疾病、诱导细胞间隙连接通讯等发生起到积极的效果^[2-5]。11个共轭双键和2个非共轭双键组成的化学结构使番茄红素具有很强的抗氧化活性,在生物体内可以发挥多种生物效应,主要包括高效猝灭单线态氧、清除过氧化自由基、抑制细胞增殖、增强免疫力、减少DNA损伤等多种作用,从而对延缓衰老、抗氧化、抗动脉粥样硬化、防癌、抗癌以及预防心血管疾病起到积极效果^[6-10]。联合国粮农组织/世界卫生组织(FAO/WHO)、联合国食品添加剂委

员会(JECFA)将番茄红素认定为A类营养素。截至目前,番茄红素已被50多个国家列为营养剂、食品添加剂,广泛应用于保健食品、医药、化妆品、农业等领域^[11]。

大量研究表明:番茄红素是人体睾丸、肾上腺、脂肪组织、前列腺、卵巢、肝、肺等重要器官必需的一种重要功能活性物质。Han等^[12]观察到提高血清中的番茄红素浓度,可以降低代谢综合征患者的死亡率。人体不能自发合成番茄红素,只能从食物中摄取^[13],而番茄红素分子因含有大量的不饱和双键,性质很不稳定,极易在光、氧、水分、氧化剂等环境下被氧化降解。番茄红素的脂溶性,限制了其作为食品添加剂在食品、饮料中的直接应用。有报道指出,制剂化处理不仅能提高番茄红素对环境的适应能力,增强其稳定性,还能提高番茄红素的水溶

收稿日期:2017-11-15

作者简介:巴宁宁,1990年出生,女,硕士。

性,增大其生物利用率。

番茄红素的保健功能效应主要取决于其在人体的生物利用率,因此,番茄红素分子必须以容易吸收的形态存在。目前番茄红素开发研究的热点在于:选择稳定性好、生物利用率高的制剂剂型作为番茄红素的摄入载体。生产番茄红素制剂采用的技术主要包括:微胶囊技术、脂质体技术、纳米分散技术、包埋技术、乳化技术、超临界流体技术。

1 微胶囊化技术

微胶囊化技术是一种利用合成的或天然的高分子材料,将固体、液体甚至是气体物质包裹起来,形成具有半透性或密封囊膜的微型胶囊的技术^[14]。近些年,微胶囊技术已经得到快速发展,广泛应用在制药、化学化工、生物、食品等各个领域。保健食品生产加工过程中由于受产品特性的限制而使产品开发受阻,一些天然色素如番茄红素在应用中存在稳定性差和溶解度低的问题,制备成微胶囊剂型后不仅可以提高稳定性,同时也增大了溶解性。市场上微胶囊产品主要包括硬胶囊和软胶囊。

徐建中等^[15]采用喷雾干燥技术,以番茄红素为芯材、水解明胶为壁材,制备10%番茄红素微胶囊,实验过程中控制进风温度和进料温度分别为180℃、55℃,进料流量和气流压力分别为400 mL/h、0.17 MPa。经过微胶囊化的番茄红素,放置4 d后保留率为97.0%,而未处理的番茄红素放置相同时间保留率仅为1.1%,可见采用喷雾干燥技术制备微胶囊能显著提高番茄红素的稳定性。

龙海涛等^[16]通过冷冻干燥的方法制备番茄红素微胶囊,以番茄红素为芯材,以酯化微孔淀粉、麦芽糊精、蔗糖、明胶及 $V_c(1:0.67:0.56:0.44:0.22)$ 为复合壁材,当芯材和复合壁材的质量比为10:90时,番茄红素微胶囊的包封率可以达到91.78%,且具有良好的肠溶性,说明制备的微胶囊即增加了番茄红素在体内的溶解性,又增加了其稳定性。敬思群等^[17]为了进一步提高番茄红素的生物利用度,提出了一种双包被微胶囊技术,采用一次包被番茄红素微胶囊为芯材,以具有强吸附性的多孔淀粉、 β -

环糊精(1:1)为壁材制备双包被番茄红素微胶囊,结果发现在模拟人工肠液中,双包被番茄红素微胶囊的缓释性明显优于一次包被番茄红素微胶囊。

钟英英等^[18]通过正交实验得出番茄红素软胶囊的最佳制备工艺为明胶:甘油:水=1:0.4:1,反应温度为65℃,此条件下制成的软胶囊包埋率达到40%,且对温度的变化和酸碱环境表现出明显的耐受性。Santos等^[19]采用界面沉积法制备番茄红素纳米胶囊,光敏温度、加热温度、冷却温度分别为5~25℃、60~80℃、5℃,在光敏化和加热的饱和空气状态下,番茄红素纳米胶囊的活化能分别为67 kcal/mol和24.9 kcal/mol,均优于文献中番茄红素晶体的活化能。在冷却温度5℃的条件下,番茄红素纳米胶囊的平均粒径和zeta电位稳定保持了84 d。说明此剂型能在不同加工状态下保持番茄红素的稳定性。

2 脂质体技术

脂质体是指一层或多层脂质包封成的微小囊泡将药物或功能活性物质包裹,各层之间充斥着水,形成排列有序的生物膜双层结构,组成膜结构的脂质体粒径大小处在微米级^[20]。由于脂质体具有免疫原性、无毒性、快速降解,不仅能保护被包封的药物,还能缓释、控制药物,提高药物及功能活性物质的生物利用度。

Pelissari等^[21]采用喷雾冷冻法制备番茄红素和葵花籽油溶液固体脂质微粒,通过番茄红素在不同贮藏条件下,仪器颜色周期性变化评价番茄红素的稳定性。研究表明在真空和冷冻环境下,可延缓番茄红素的降解,当番茄红素包装成脂质体后,极大地提高了其稳定性。

脂质体技术不仅能提高番茄红素的稳定性,还能加大番茄红素的生物利用率。欧春风等^[22]采用薄膜一匀质法制备番茄红素脂质体,当胆固醇与磷脂之比为1:3,番茄红素与磷脂之比为1:20,磷酸盐缓冲溶液的pH为7.0,旋转蒸发温度为30℃时,番茄红素的包封率为71.65%,平均粒径为840 nm。通过提高包封率和减小颗粒度,能提高番茄红素的

生物利用度。

Faisal 等^[23]提出了一种负载乳化剂的番茄红素脂质体的新型制剂,并通过猪模型对其生物利用度进行评价。利用溶剂蒸发法将单硬脂酸甘油酯和番茄红素(1:10)以及自乳化制剂在水浴中混合,并快速冷却储存在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。动物实验结果显示,此新型制剂在体内 60 min 的缓释率达到 $23.51\% \pm 4.45\%$,而普通脂质体仅为 $1.18\% \pm 0.13\%$,说明此新型制剂大大增加了番茄红素在体内的缓释率。孔祥辉等^[24]选用薄膜一超声法,以质量比为 4:5 的大豆卵磷脂和植物甾醇和载量 3% 的番茄红素制备番茄红素脂质体。考察了油溶番茄红素、番茄红素微胶囊、番茄红素脂质体三种剂型在体外模拟肠胃环境下的缓释作用大小,发现番茄红素脂质体有更好的缓释能力且释放得更彻底。

3 纳米分散体技术

纳米难溶物质是依靠其表面活性剂的电荷效应和立体效应,使难溶物质均匀地分散在溶液里,颗粒尺寸越小,溶解效果越好^[25]。通过此技术提高难溶物质的溶出速率,增大其利用率。番茄红素属脂溶性色素,不溶于水,稳定性差,生物利用率低。纳米技术的出现为番茄红素的应用开辟了新的途径,有效改善番茄红素的水溶性和贮藏稳定性,提高其生物效应。

柴星星等^[26]采用乳化—蒸发的方法制备得到番茄红素纳米分散体,平均粒径为 230.3 nm,在水溶液里能形成稳定且均一的分散体系,无絮状、沉淀出现。HPLC 法测到其分散体浓度高达 $192\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。Shariffa 等^[27]以乳化蒸发—高压匀质法制备番茄红素纳米分散体并研究匀质压力对番茄红素理化性质的影响。最佳工艺为匀质压力 500 巴,0.3% 的吐温水溶液(水相)和 0.3% 番茄红素二氯甲烷溶液(有机相)匀质比为 9:1,能制备出低聚合度、分散性好、粒子尺寸小的番茄红素纳米分散体,且能提高番茄红素在水溶液里的浓度。这项研究结果为番茄红素纳米分散体稳定、均匀添加到饮料中提供了有效信息。Shariffa 等^[28]研究了吐温 80、卵磷脂、酪

蛋白酸钠和阿拉伯胶四种不同乳化剂类型对乳化—蒸发法制备的番茄红素纳米分散体理化特性的影响,得出利用吐温 80 能制备出最小粒径($<200\text{ nm}$)、分散体系稳定、透光率高的纳米分散体,其次是卵磷脂、酪蛋白酸钠、阿拉伯胶。

4 包埋技术

包埋技术是将药物分子包合或嵌入以环糊精为原料形成的筒状结构包埋剂的过程,形成超微粒分散物或超微型药物载体^[29]。对于一些溶解度低的物质, β -环糊精包合物具有分散效果好、易于吸收、副反应低的优点。特别对易挥发性和易氧化成分,经包埋后,可大大提高保存率,并能增加其稳定性。

汪少峰等^[30]以番茄红素、 β -环糊精为原料,采用饱和溶液法制备番茄红素- β -环糊精包合物。得出最佳制备工艺为 V(丙酮):V(正己烷)=2:1、番茄红素: β -环糊精(摩尔比)为 1:200、搅拌时间 20 h、搅拌温度 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、冷藏时间 12 h,在此条件下包埋率高达 71.8%。武花花等^[31]经共沉淀法在番茄红素与 HP- β -CD 为 1:4 络合(摩尔比)、包埋时间 20 h、包埋温度 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下制备番茄红素/羟丙基- β -环糊精包埋物,与番茄红素晶体相比,此包埋物对光、高温、氧的稳定性显著提高。Vertzoni 等^[32]研究了 β -CD、HP- β -CD、甲基- β -环糊精包埋物对番茄红素溶解度的影响,得出番茄红素/ β -CD、番茄红素/HP- β -CD、番茄红素/甲基- β -环糊精包合物在水中的溶解度分别为 8.0 ± 1.0 、 27.0 ± 3.0 、 $16.0 \pm 2.0\text{ }\mu\text{g/mL}$,在 5% 葡萄糖溶液里的溶解度分别为 16.0 ± 2.0 、 48.0 ± 5.0 、 $4.0 \pm 1.0\text{ }\mu\text{g/mL}$,而番茄红素晶体在水中和 5% 葡萄糖溶液中的溶解度均小于 $0.002\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。这表明番茄红素经包埋处理后,其溶解度大大提高。

5 乳化技术

乳化技术包括传统乳化技术和 Pickering 乳化技术^[33],区别在于保持乳液体系各向同性热力学稳定的因子不同,分别为传统表面活性乳化剂和微/纳米固体颗粒,形成的乳液体系分别称为传统乳液

和 Pickering 乳液。传统乳化技术在提高番茄红素稳定性方面研究已成熟,在实际生产过程中也得到充分应用。闫圣坤等^[34]以微乳体系稳定性为指标,研究了乳化剂、助乳化剂、油、Km 值、储存温度等对体系稳定性的影响。各因素最佳选择分别为吐温 40、乙醇、中链甘油三酸酯、Km = 11:6、37 ℃,在该条件下能显著提高番茄红素的稳定性。与传统乳液相比, Pickering 乳液具有强界面稳定性、成本低、环保、安全等巨大优势,主要表现在 Pickering 粒子是以淀粉、多糖、纤维素、蛋白质等物质为主要原料,采用反相沉淀、热诱导聚合方法结合喷雾干燥和冷冻干燥等技术制备出来^[35-36]。制备出的 Pickering 粒子颗粒粒径小、数量多、稳定性高,被广泛应用于食品、化妆品、油田等领域。Kalashnikova 等^[37]研究了 3 种不同来源(棉花、细菌纤维素、刚毛藻)的纤维素微原纤维的水解,获得长度在 185 nm ~ 4 μm 之间的纳米晶体,能够不可逆地吸附在油-水界面并形成超稳定的乳液。在纵横比相同的情况下,这 3 种类型纳米晶体表现出相似的浸润性和柔韧性。研究还表明,纵横比可以直接影响覆盖率,纵横比在 13 ~ 160 范围内变化,覆盖率在 40% ~ 100% 范围内变化。通过上述乳化技术即可得到超稳定乳液。Kargar 等^[38]通过研究在不同加工条件下生产的由食品级颗粒形成的 20% 水包油乳液,发现乳液稳定性与液滴大小、表面电荷、乳化指数密切相关,将食品级颗粒浓度从 0.1% 增加到 2.5% 会降低液滴尺寸,在油滴周围形成较厚的界面层而降低脂质氧化速率,增加乳液的物理稳定性,这也说明改性乳液界面微结构是减缓脂质氧化、增强其稳定性的有效方法。

6 超临界流体技术

超临界流体具有粘度小、溶解性好、扩散性强、易于控制等独特的性质,利用其特点,可使物质颗粒细化、颗粒大小均匀^[39]。超临界流体技术特别适用于像番茄红素、药物等易氧化的物质。刘永兵等^[40]以二氧化碳为超临界溶剂,采用超临界流体快速膨胀法制备得到超细阿昔洛韦药物粒子,增大

了粒子的溶解速度,利于药物的吸收,提高生物利用度。随着研究的深入,超临界流体技术也将能广泛应用在像番茄红素等脂溶性色素方面,提高其生物利用率。

7 结束语

微胶囊技术、脂质体技术、纳米分散技术、包埋技术、乳化技术和超临界流体技术在开发番茄红素制剂剂型方面已有深入理论研究,其中微胶囊技术、包埋技术、脂质体技术已经应用在实际生产过程中。Pickering 乳化技术、纳米分散技术和超临界流体技术在食品领域中应用是目前研究的热点,但还未真正进入实际生产过程中。限制这些制剂技术在番茄红素产品多元开发中的应用主要存在生产成本低、安全、生产工艺、成品率等问题。未来以此为突破点,结合食品特性和食品工程高新技术,势必会给番茄红素等食品开发带来更广阔的前景。

参考文献:

- [1] 李琳, 吴永娟, 曾凡坤. 番茄红素的研究进展[J]. 食品科学, 2000, 21(5): 8-11.
- [2] Koul A, Shubrant, Gupta P. Phytomodulatory potential of lycopene from *Lycopersicon esculentum* against doxorubicin induced nephrotoxicity [J]. Indian Journal of Experimental Biology, 2013, 51(8): 635.
- [3] 陈伟, 丁霄霖. 番茄红素化学和生物学特性[J]. 粮食与油脂, 2002(7): 47-49.
- [4] Pennathur S, Maitra D, Byun J M, et al. Potent antioxidative activity of lycopene: a potential role in scavenging hypochlorous acid. [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2010, 49(2): 205.
- [5] 范永仙, 汪钊. 番茄红素的生产工艺研究进展[J]. 食品科技, 2002, 29(3): 60-64.
- [6] Hu M, Li Y C, Liu Z, et al. Comparison of lycopene and fluvastatin effects on atherosclerosis induced by a high-fat diet in rabbits[J]. Nutrition, 2008, 24(10): 1030.
- [7] 孙庆杰, 丁霄霖. 番茄红素的保健作用与开发[J]. 食品与发酵工业, 1997(4): 72-75.
- [8] Jiang H, Wang Z, Ma Y, et al. Effect of dietary lycopene supplementation on growth performance, meat quality, fatty acid profile and meat lipid oxidation in lambs in summer conditions[J]. Small Ruminant Research, 2015, 131: 99-106.

- [9] Zini A, Gabriel M S, Libman J. Lycopene supplementation in vitro can protect human sperm deoxyribonucleic acid from oxidative damage[J]. *Fertility & Sterility*, 2010, 94(3):1033–1036.
- [10] 成坚, 曾庆孝. 番茄红素的性质及生理功能研究进展[J]. *食品与发酵工业*, 2000, 26(2):75–79.
- [11] Han G M, Liu P. Higher serum lycopene is associated with reduced prevalence of hypertension in overweight or obese adults[J]. *European Journal of Integrative Medicine*, 2017(13):34–40.
- [12] 闫春兰, 刘子怡. 番茄红素保健功能的研究现状[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2002, 31(2):139–142. [13] 林泽华, 任娇艳. 天然番茄红素提取工艺研究进展[J]. *食品科学技术学报*, 2014, 32(5):50–55.
- [14] 赵晓燕, 冯作山, 陈复生. 番茄红素的微胶囊化研究[J]. *粮油食品科技*, 2006, 14(4):45–47.
- [15] 徐建中, 贾新超, 杨文江, 等. 番茄红素微胶囊制备研究[J]. *食品工业*, 2017(3):108–112.
- [16] 龙海涛, 毕阳, 张慧秀, 等. 冷冻干燥制备番茄红素微胶囊及其缓释性能研究[J]. *食品与发酵工业*, 2016, 42(12):125–131.
- [17] 敬思群, 顾学建, 张永学, 等. 双包被微胶囊技术对番茄红素生物利用度的影响[J]. *中国调味品*, 2015(12):69–72.
- [18] 钟英英, 尹冠晓, 苏颖. 番茄红素软胶囊制备工艺的优化及其稳定性研究[J]. *食品工业*, 2009(5):21–22.
- [19] Santos P P D, Paese K, Guterres S S, et al. Stability study of lycopene – loaded lipid – core nanocapsules under temperature and photosensitization[J]. *LWT – Food Science and Technology*, 2016, 71:190–195.
- [20] 史澈, 李津明, 刁树晶. 脂质体技术发展概要[J]. *医药*, 2016(11):00302.
- [21] Pelissari J R, Souza V B, Pigoso A A, et al. Production of solid lipid microparticles loaded with lycopene by spray chilling: Structural characteristics of particles and lycopene stability[J]. *Food & Bioproducts Processing*, 2016, 98:86–94.
- [22] 欧春风, 叶盛英, 张静, 等. 薄膜—均质法制备番茄红素脂质体的工艺研究[J]. *南方农业学报*, 2012, 43(4):511–514.
- [23] Faisal W, Ruaneo Hora T, O'Driscoll C M, et al. A novel lipid – based solid dispersion for enhancing oral bioavailability of Lycopene—in vivo evaluation using a pig model[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 453(2):307–314.
- [24] 孔祥辉, 汪何雅, 钱和. 番茄红素脂质体生物利用率的比较研究[J]. *食品科学*, 2010, 31(11):268–272.
- [25] 钟金锋, 覃小丽. 功能性脂质纳米分散体研究进展[J]. *现代食品科技*, 2014(12):294–301.
- [26] 柴星星, 鲍波, 朱少平, 等. 高含量番茄红素纳米分散体的制备及其抗氧化作用的研究[J]. *食品与发酵科技*, 2015(2):35–38.
- [27] Shariffa Y N, Tan T B, Uthumporn U, et al. Producing a lycopene nanodispersion: Formulation development and the effects of high pressure homogenization[J]. *Food Research International*, 2017(101):165–172.
- [28] Shariffa Y N, Tan T B, Abas F, et al. Producing a lycopene nanodispersion: The effects of emulsifiers[J]. *Food & Bioproducts Processing*, 2016, 98:210–216.
- [29] 余德顺, 杨明. β -环糊精包埋技术及研究进展[J]. *重庆理工大学学报*, 2010, 24(11):44–49.
- [30] 汪少峰, 王海翔, 王岁楼. 番茄红素 β 环糊精包合物制备工艺的优化[J]. *食品工业*, 2015(9):61–65.
- [31] 武花花. 包埋技术在天然产物中的应用研究[D]. 北京:北京化工大学, 2010.
- [32] Vertzoni M, Kartezini T, Reppas C, et al. Solubilization and quantification of lycopene in aqueous media in the form of cyclodextrin binary systems[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 309(1–2):115–122.
- [33] 杨飞, 王君, 蓝强, 等. Pickering 乳液的研究进展[J]. *化学进展*, 2009, 21(7):1418–1426.
- [34] 闫圣坤, 张连富. 番茄红素微乳化体系的制备[J]. *食品工业科技*, 2012(2):322–325.
- [35] 杜冠华, 王稳航. Pickering 乳化技术及其在食品中的应用[J]. *食品工业*, 2016(4):241–244.
- [36] 李海明, 杨盛, 韦何雯, 等. 食品级 Pickering 乳液的研究进展[J]. *食品科学*, 2015, 36(19):265–270.
- [37] Kalashnikova I, Bizot H, Bertoncini P, et al. Cellulosic nanorods of various aspect ratios for oil in water Pickering emulsions[J]. *Soft Matter*, 2012, 9(3):952–959.
- [38] Kargar M, Fayazmanesh K, Alavi M, et al. Investigation into the potential ability of Pickering emulsions (food – grade particles) to enhance the oxidative stability of oil – in – water emulsions[J]. *Journal of Colloid & Interface Science*, 2012, 366(1):209–215.
- [39] 周子皓, 张若曦, 连俊青, 等. 超临界流体在化学方面的应用[J]. *广东化工*, 2017, 44(2):60–60.
- [40] 刘永兵, 易健民, 周凯利, 等. 超临界流体快速膨胀法制备超细阿昔洛韦粒子[J]. *精细化工中间体*, 2011, 41(1):57–60. ㉞