



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103190631 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201310096300. X

(22) 申请日 2009. 03. 20

(30) 优先权数据

61/070, 392 2008. 03. 20 US

61/132, 409 2008. 06. 16 US

(62) 分案原申请数据

200980118257. 4 2009. 03. 20

(73) 专利权人 维尔恩公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 P·J·布罗姆利

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 安琪 张晓威

(51) Int. Cl.

A23L 27/26(2016. 01)

A23L 2/52(2006. 01)

A23C 9/158(2006. 01)

A23C 9/13(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 95/31217 A1, 1995. 11. 23, 实施例 1.

WO 98/08490 A1, 1998. 03. 05, 权利要求 1.

US 6267985 B1, 2001. 07. 31, 实施例 1, 第

9-19 栏.

WO 01/20991 A1, 2001. 03. 29, 全文.

WO 2005/112654 A2, 2002. 12. 01, 第 13 页第 10 行至第 14 页第 20 行、第 16 页第 6-8 行、第 17 页倒数第 5 行至第 19 页最后一行、第 27 页第 2 段、第 47 页第 2 段、第 60 页倒数第 4-6 行、.

US 2005/0208082 A1, 2005. 09. 22, 实施例 1.

US 3102078 A, 1963. 08. 27, 全文.

US 5798333 A, 1998. 08. 25, 全文.

CN 1450863 A, 2003. 10. 22, 说明书第 10 页第 25 行至说明书第 11 页第 1 行.

徐玲. “天然维生素 E 衍生物的制备研究”. 《万方数据库》. 2006, 第 6 页倒数第 1 行至第 8 页第 19 行.

审查员 邹旭鹏

权利要求书3页 说明书98页 附图1页

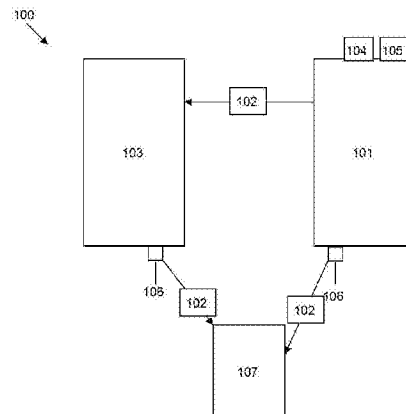
(54) 发明名称

非水性预乳液组合物及制备包含植物甾醇的饮料的方法

(57) 摘要

本发明涉及非水性预乳液组合物及制备包含植物甾醇的饮料的方法, 所述非水性预乳液组合物基本由以下成分组成: 维生素 E 的聚乙二醇 (PEG) 衍生物, 其量为所述预乳液组合物重量的 40% 至 60%; 植物甾醇, 其量为所述预乳液组合物重量的 5% 至 15%; 不同于所述植物甾醇的其它非极性溶剂或非极性成分; 以及防腐剂, 其量足以使所述组合物防腐。

CN 103190631 B



1. 非水性预乳液组合物, 其为浓缩物形式, 基本由以下成分组成:
维生素 E 的聚乙二醇衍生物, 其量为所述预乳液组合物重量的 40% 至 60%;
非极性活性成分, 其量为所述预乳液组合物重量的 5% 至 15%, 并且包含植物甾醇; 以及
一种或多种选自下列的其它成分:
溶解所述非极性活性成分并与所述非极性活性成分不同的溶剂, 其中溶剂的量为所述组合物重量的 1% 至 55%;
助表面活性剂, 其量小于或等于所述组合物重量的 1%;
乳化稳定剂, 其量小于所述组合物重量的 1%; 和
防腐剂, 其量为所述组合物重量的 0.1% 至 1%,
其中所述预乳液组合物在室温下是固体或者半固体, 并且不超过所述组合物重量的 1% 是亲水性成分。
2. 如权利要求 1 所述的预乳液组合物, 其中所述维生素 E 的聚乙二醇衍生物占所述组合物重量的 49% 至 55%。
3. 如权利要求 1 所述的预乳液组合物, 其中所述维生素 E 的聚乙二醇衍生物是生育酚聚乙二醇二酯。
4. 如权利要求 1 所述的非水性预乳液组合物, 其中所述组合物包含选自维生素 E 油、亚麻籽油、共轭亚油酸、锯叶棕提取物和红花油的非极性溶剂。
5. 如权利要求 3 所述的预乳液组合物, 其中所述生育酚聚乙二醇二酯选自: 生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、生育酚聚乙二醇癸二酸酯、生育酚聚乙二醇十二烷二酸酯、生育酚聚乙二醇辛二酸酯、生育酚聚乙二醇壬二酸酯、生育酚聚乙二醇柠康酸酯、生育酚聚乙二醇甲基柠康酸酯、生育酚聚乙二醇衣康酸酯、生育酚聚乙二醇马来酸酯、生育酚聚乙二醇戊二酸酯、生育酚聚乙二醇戊烯二酸酯和生育酚聚乙二醇酞酸酯和生育酚聚乙二醇琥珀酸酯类似物。
6. 如权利要求 5 所述的预乳液组合物, 其中所述生育酚聚乙二醇琥珀酸酯是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯-1000 或 D- α 生育酚聚乙二醇琥珀酸酯。
7. 如权利要求 1 所述的预乳液组合物, 其中所述维生素 E 的聚乙二醇衍生物包含 PEG 部分, 所述 PEG 部分选自甲基化 PEG、PEG-OH、PEG-NHS、PEG-醛、PEG-SH、PEG-NH₂、PEG-CO₂H 和支链 PEG 中的任意一种或多种。
8. 如权利要求 1 所述的预乳液组合物, 其中所述维生素 E 的聚乙二醇衍生物包含 PEG 部分, 所述 PEG 部分的分子量为 200 道尔顿至 20,000 道尔顿。
9. 如权利要求 1-8 中的任一项所述的预乳液组合物, 其中所述非极性活性成分包含至少一种多不饱和脂肪酸, 所述多不饱和脂肪酸选自 ω -3 脂肪酸、 ω -6 脂肪酸和共轭脂肪酸。
10. 如权利要求 9 所述的预乳液组合物, 其中所述非极性活性成分包含多不饱和脂肪酸, 所述多不饱和脂肪酸选自二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸、鱼油、亚麻籽油、琉璃苣油、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、共轭亚油酸和锯叶棕提取物。
11. 如权利要求 10 所述的预乳液组合物, 其中所述二十二碳六烯酸的量为所述非极性活性成分重量的 20% 至 90%。
12. 如权利要求 10 所述的预乳液组合物, 其中所述二十碳五烯酸的量为所述非极性活

性成分重量的 5% 至 15%。

13. 如权利要求 10 所述的预乳液组合物, 其中所述 α -亚麻酸的量为所述非极性活性成分重量的 50% 至 80%。

14. 如权利要求 10 所述的预乳液组合物, 其中所述 γ -亚麻酸的量至少为所述非极性活性成分重量的 22%。

15. 如权利要求 1-8 中的任一项所述的非水性预乳液组合物, 其中所述预乳液组合物用于制备饮料, 所述饮料是水、苏打水、奶、果蔬汁, 或者运动饮料或营养饮料。

16. 如权利要求 4 所述的预乳液组合物, 其中所述非极性溶剂的量为所述组合物重量的 1% 至 50%。

17. 如权利要求 4 所述的预乳液组合物, 其中所述非极性溶剂的量为所述组合物重量的 30% 至 55%。

18. 如权利要求 4 所述的预乳液组合物, 其中所述非极性溶剂的量为所述组合物重量的 40% 至 50%。

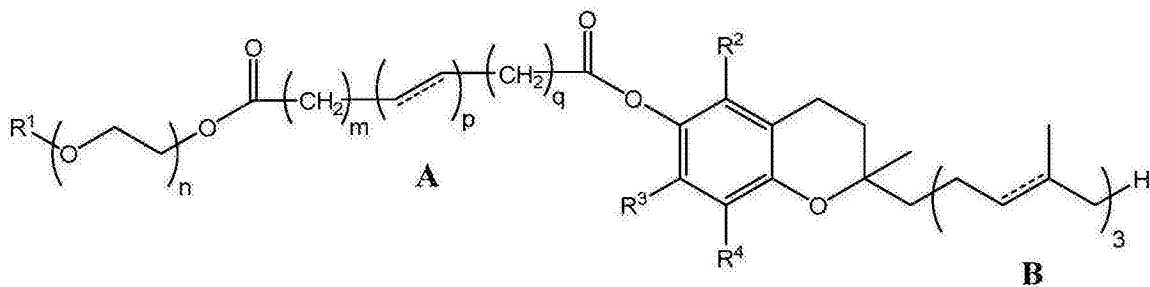
19. 如权利要求 1-8 中的任一项所述的预乳液组合物, 其中所述维生素 E 的聚乙二醇衍生物是生育酚聚乙二醇二酯, 所述生育酚聚乙二醇二酯是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯。

20. 如权利要求 1-8 中的任一项所述的预乳液组合物, 其用于制备饮料或粉末。

21. 制备包含植物甾醇的饮料的方法, 其包括将如权利要求 1-8 中的任一项所述的预乳液组合物引入含水饮料中。

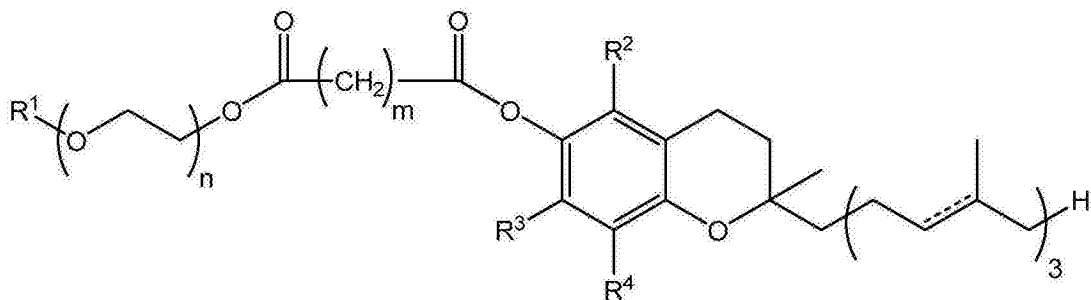
22. 如权利要求 1-8 中的任一项所述的预乳液组合物, 其中所述维生素 E 的聚乙二醇衍生物是生育酚聚乙二醇二酯, 所述生育酚聚乙二醇二酯是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯类似物, 所述生育酚聚乙二醇琥珀酸酯类似物是以下示意图 I、II 或 III 中所示的化合物:

示意图 I



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为氢 (H) 或甲基 (CH_3); 每条虚线独立地为单键或双键; n 是 1-5000 的整数; m 和 q 各自独立地为 0 或 1; 并且 p 是 1-20 的整数; 或

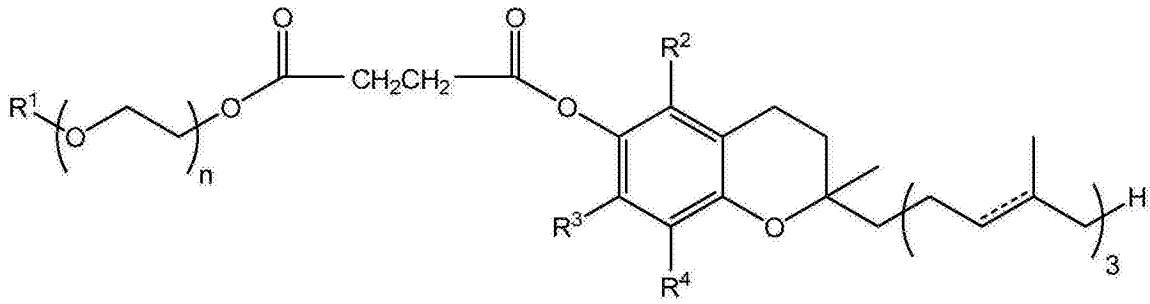
示意图 II



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为氢 (H) 或甲基 (CH_3); 由虚线表示的键是单键或双键;

m 是 1-20 的任意整数 ; 并且 n 是 1-5000 的整数 ; 或

示意图 III



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为氢 (H) 或甲基 (CH_3) ; 并且 n 是选自 1-5000 的整数。

非水性预乳液组合物及制备包含植物甾醇的饮料的方法

[0001] 本申请是 2009 年 3 月 20 日提交的,发明名称为“维生素衍生物及其用途”的中国专利申请 200980118257.4 的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本发明要求各自被授予 Philip Bromley 的 2008 年 3 月 20 日提交的标题为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的美国临时申请 61/070,392 以及 2008 年 6 月 16 日提交的标题为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的美国临时申请 61/132,409 的优先权。

[0004] 本发明与 2009 年 3 月 20 日提交的标题为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的国际申请 12/383,241 有关,该国际申请也要求美国临时申请 61/070,392 和 61/132,409 的优先权。本申请还与 2009 年 3 月 20 日提交的标题为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的美国专利申请 12/383,244 以及 2009 年 3 月 20 日提交的标题为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的国际申请 PCT/US09/001775 有关,该美国专利申请和国际申请要求各自被授予 Philip Bromley 的 2008 年 3 月 20 日提交的标题为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的美国临时申请 61/070,381 以及 2008 年 6 月 16 日提交的标题为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的美国临时申请 61/132,424 的优先权。

[0005] 在被许可的情况下,将上述各申请的主题整体援引加入。

技术领域

[0006] 本发明提供制备包含添加剂的食品和饮料的组合物和方法,所述添加剂例如营养制品、药品和补充剂 (supplement),例如包括 ω -3 脂肪酸、 ω -6 脂肪酸、共轭脂肪酸和其它脂肪酸在内的必需脂肪酸类;包括植物甾醇在内的植物化学物质;其它油类;以及包括辅酶 Q10 在内的辅酶;以及其它油系添加剂。

背景技术

[0007] 非极性化合物不易溶于水溶液,例如水或其它极性溶剂。许多非极性化合物被用于供人类摄取的组合物中,例如药品、营养制品和 / 或膳食补充剂。用于这样的组合物中的非极性化合物的实例是维生素类和矿物质、脂肪酸类以及其它非极性化合物、非极性活性剂和非极性活性成分。

[0008] 由于非极性化合物的水溶性差,通常很难将其用于供人类食用的产品(例如补充剂、食品和饮料)中。可用的包含非极性化合物的组合物(特别是包含非极性化合物的水性组合物)以及配制这样的组合物的方法是有限的。例如,在水性溶液中(例如在乳液中)提供非极性化合物的方法和组合物是有限的。

[0009] 因此,仍然需要开发包含非极性化合物的替代组合物以及制备所述组合物的方法。因此,本文的目的是提供包含非极性化合物(例如非极性活性成分)的组合物(包括固体组合物的和半固体组合物及水性组合物)以及制备所述组合物的方法。

发明内容

[0010] 本发明提供包含非极性化合物的初始组合物（预乳液组合物）。通常，所述初始组合物是非水性预乳液组合物。还提供利用这样的初始组合物来制备其中稀释有所述初始组合物的其它组合物（例如饮料及其它水性液体）的方法。还提供液体稀释组合物，其包含饮料或其它水性液体以及经稀释的预乳液组合物。所述预乳液组合物可用于制备包含有效量的添加剂（例如非极性化合物）的分散体，例如饮料。所述分散体（例如液体稀释组合物）可用于提供有效量的非极性化合物（包括非极性活性成分），例如营养制品、药品和补充剂，例如包括多不饱和脂肪酸（例如 ω -3 脂肪酸、 ω -6 脂肪酸、共轭脂肪酸及其它脂肪酸）在内的必需脂肪酸类；包括植物甾醇在内的植物化学物质；其它油类；以及包括辅酶 Q10 在内的辅酶；以及其它油系添加剂。在所得稀释组合物中的量有效地对饮食进行补充。本文提供的组合物是和 / 或可用于产生不存在相分离及其它变化（例如形成颗粒、形成结晶和 / 或环形成）的稳定的分散体。

[0011] 所述预乳液组合物（例如非水性预乳液组合物）包含一种或多种表面活性剂（通常是维生素 E 的聚乙二醇（PEG）- 衍生物的表面活性剂）以及除了所述表面活性剂之外的非极性化合物（通常为非极性活性成分）。在一实施例中，在所述预乳液组合物是非水性预乳液组合物时，其包含不超过所述组合物重量的 5% 或约 5%，或者不超过 1% 或约 1% 的亲水性成分。通常，所述非水性预乳液组合物具有蜡样稠度。

[0012] 在一实施方案中，非极性活性成分的量所述预乳液组合物重量的 5% 或约 5% 至 35% 或约 35%，例如为或约为所述预乳液组合物重量的 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34% 或 35%，并且所述表面活性剂的量为所述预乳液组合物重量的 65% 或约 65% 至 95% 或约 95%，例如为或约为所述预乳液组合物重量的 65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94% 或 95%。

[0013] 在一实施例中，表面活性剂的量为所述组合物重量的 69% 或约 69% 至 90% 或约 90%，例如 69% 或约 69% 至 80% 或约 80% 或者 79% 或约 79% 至 90% 或约 90%，或者为所述组合物重量的 69.5% 或约 69.5%、79.5% 或约 79.5% 或者 89.5% 或约 89.5%。

[0014] 在另一实施例中，所述非极性活性成分的量所述组合物重量的 10% 或约 10% 至 30% 或约 30%、20% 或约 20% 至 30% 或约 30% 或者 10% 或约 10% 至 20% 或约 20%，例如为或约为所述组合物重量的 10%、20% 或 30%。

[0015] 在所提供的预乳液组合物的此实施方案的一个实施例中，在所述表面活性剂的量为所述组合物重量的 69% 或约 69% 至 80% 或约 80% 时，所述非极性活性成分的量所述组合物重量的 20% 或约 20% 至 30% 或约 30%。在一实施方案中，在所述表面活性剂的量为所述组合物重量的 79% 或约 79% 至 90% 或约 90% 时，所述非极性活性成分的量所述组合物重量的 10% 或约 10% 至 20% 或约 20%。

[0016] 在一实施例中，所述表面活性剂的量为所述组合物重量的 69.5% 或约 69.5%，并且所述非极性活性成分的量所述组合物重量的 30% 或约 30%；或者所述表面活性剂的量为所述组合物重量的 79.5% 或约 79.5%，并且所述非极性活性成分的量所述组合物重量的

20% 或约 20% ;或者所述表面活性剂的量为所述组合物重量的 89.5% 或约 89.5%, 并且所述非极性活性成分的量为所述组合物重量的 10% 或约 10%。

[0017] 在所提供的预乳液组合物的另一实施方案中, 还包含至少一种其它非极性活性成分。在此实施方案的一个实施例中, 所述非极性活性成分和至少一种其它活性成分的总重量占所述非水性预乳液组合物重量的小于 30% 或约 30%, 或者小于 50% 或约 50%。

[0018] 在另一实施方案中, 所提供的预乳液组合物包含: 非极性活性成分, 其量为所述预乳液组合物重量的 5% 或约 5% 至 15% 或约 15%; 和表面活性剂, 其量为所述预乳液组合物重量的 40% 或约 40% 至 60% 或约 60%。在此实施方案的一方面, 所述非极性活性成分包含植物甾醇。在此实施方案的一个实施例中, 所述表面活性剂的量为所述预乳液组合物重量的 49% 或约 49% 至 55% 或约 55%。在此实施方案的一个实施例中, 所述预乳液组合物还包含一种或多种溶剂、一种或多种其它非极性活性成分或其组合。所述一种或多种溶剂、一种或多种其它非极性活性成分和 / 或其组合的实例是选自维生素 E 油、亚麻籽油、CLA 和红花油中的任意一种或多种的化合物。

[0019] 在一实施方案中, 所提供的预乳液组合物基本上由所述非极性活性成分和表面活性剂组成。在其它实施方案中, 所述预乳液组合物基本上由所述非极性活性成分、表面活性剂和防腐剂组成。在另一个实施方案中, 所述预乳液组合物基本上由非极性活性成分、表面活性剂、防腐剂和溶剂组成。

[0020] 通常, 所提供的预乳液组合物中的表面活性剂的 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20, 例如为或约为 14、15、16、17、18、19 或 20, 通常为 16 或约 16 至 18 或约 18。所述表面活性剂的实例包括但不限于衍生自维生素 E 的表面活性剂, 例如衍生自生育酚和 / 或生育三烯酚的表面活性剂, 其中维生素 E 部分代表所述表面活性剂的疏水区, 并且通过连接基与另一部分 (例如聚乙二醇 (PEG) 部分) 相连。可用于所述预乳液组合物中的衍生自维生素 E 的表面活性剂的实例包括但不限于衍生自生育酚的表面活性剂, 其包括生育酚的聚亚烷基二醇衍生物, 通常为生育酚的聚乙二醇 (PEG) 衍生物, 例如生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS)、TPGS 类似物、TPGS 同系物及 TPGS 衍生物。或者, 所述表面活性剂可以是具有类似性质的其它 PEG 衍生物, 例如甾醇 (例如胆固醇或谷甾醇) 的 PEG 衍生物 (包括例如美国专利 6, 632, 443 中所公开的任意 PEG 衍生物) 或者其它脂溶性维生素 (例如维生素 A (例如视黄醇) 或维生素 D (例如维生素 D1-D5) 的某些形式) 的 PEG- 衍生物。

[0021] 可用于任何所提供的预乳液组合物中的示例性表面活性剂是维生素 E 的聚乙二醇 (PEG) - 衍生物, 例如生育酚聚乙二醇二酯 (TPGD)。在一实施例中, 所述 TPGD 选自: 生育酚聚乙二醇癸二酸酯、生育酚聚乙二醇十二烷二酸酯、生育酚聚乙二醇辛二酸酯、生育酚聚乙二醇壬二酸酯、生育酚聚乙二醇柠檬酸酯、生育酚聚乙二醇甲基柠檬酸酯、生育酚聚乙二醇衣康酸酯、生育酚聚乙二醇马来酸酯、生育酚聚乙二醇戊二酸酯、生育酚聚乙二醇戊烯二酸酯和生育酚聚乙二醇酞酸酯。在一实施方案中, 所述表面活性剂是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS), 例如 TPGS-1000 和 / 或 d- α TPGS。在另一实施方案中, 所述表面活性剂是 TPGS 类似物。一方面, 所述表面活性剂是 TPGS 同系物, 例如通过增加或去除一个或多个亚甲基单元 (例如 $-(CH_2)_n-$) 而与 TPGS 母体化合物有所区别的 TPGS 同系物。

[0022] 在所提供的预乳液组合物的一些实施方案中, 所述维生素 E 的 PEG- 衍生物表面活性剂中的 PEG 部分选自甲基化 PEG (m-PEG)、PEG-OH、PEG-NHS、PEG- 醛、PEG-SH、PEG-NH₂、

PEG-CO₂H、甲基化 PEG (m-PEG) 和支链 PEG 中的任意一种或多种。在一些实施方案中,所述表面活性剂中的 PEG 部分具有以下分子量:200kDa 或约 200kDa 至 20,000kDa 或约 20,000kDa、200kDa 或约 200kDa 至 6000kDa 或约 6000kDa、600kDa 或约 600kDa 至 6000kDa 或约 6000kDa、200kDa 或约 200kDa 至 2000kDa 或约 2000kDa、600kDa 或约 600kDa 至 1500kDa 或约 1500kDa 或者 600kDa 或约 600kDa 至 1000kDa 或约 1000kDa。

[0023] 可用于任何所提供的预乳液组合物中的非极性化合物的实例是非极性活性成分。示例性的非极性活性成分包括但不限于 ω -3 脂肪酸、 ω -6 脂肪酸、共轭脂肪酸、辅酶 Q10 (例如泛癸利酮)、植物甾醇和锯叶棕提取物,例如鱼油、藻油、亚麻籽油、GLA (例如琉璃苣油) 和 CLA。

[0024] 所述非极性活性成分的实例还包括但不限于含有任何脂溶性营养制品或药品和/或油 (例如药物、激素、维生素、营养素) 的化合物,其包括含有必需脂肪酸类 (例如多不饱和脂肪酸 (PUFA), 其包括例如 ω -3 脂肪酸,如天然的和合成的 ω -3 脂肪酸) 的任意其它亲脂性化合物,例如含有 ω -3 多不饱和长链脂肪酸 (包括二十碳五烯酸 (EPA) (20: 5 ω 3)、二十二碳六烯酸 (DHA) (22: 6 ω 3))、二十碳四烯酸 (24: 4 ω 3)、二十二碳五烯酸 (DPA, 鳕鱼酸) (22: 5 ω 3)、16: 3 ω 3、24: 5 ω 3 和/或二十四碳六烯酸 (24: 6 ω 3)) 的化合物,例如鱼油、藻油、磷虾油、介花油、亚麻籽油、大豆油和胡桃油;含有短链 ω -3 脂肪酸 (例如 α -亚麻酸 (ALA) (18: 3 ω 3) (例如亚麻籽油) 和十八碳四烯酸 (18: 4 ω 3)) 的化合物; ω -3 脂肪酸和甘油的酯,例如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯; ω -3 脂肪酸和伯醇的酯,例如脂肪酸甲酯和脂肪酸酯; ω -3 脂肪酸油的前体,例如 EPA 前体、DHA 前体;衍生物,例如聚乙二醇化 (polyglycolized) 的衍生物或聚氧乙烯衍生物;含有 ω -3 脂肪酸的油类,例如鱼油 (海洋油 (marine oil)), 例如高纯鱼油浓缩物、紫苏油、磷虾油和藻油 (例如微藻油);含有 ω -6 脂肪酸的化合物,例如含有亚油酸 (18: 2 ω 6) (短链脂肪酸)、 γ -亚麻酸 (GLA) (18: 3 ω 6)、二高- γ -亚麻酸 (Dihomo gamma linolenic acid, DGLA) (20: 3 ω 6)、二十碳二烯酸 (20: 2 ω 6)、花生四烯酸 (AA) (20: 4 ω 6)、二十二碳二烯酸 (22: 2 ω 6)、肾上腺酸 (22: 4 ω 6) 和/或二十二碳五烯酸 (22: 5 ω 6) 的化合物,例如琉璃苣油、玉米油、棉花籽油、葡萄籽油、花生油、报春花油,例如月见草 (*Oenothera biennis*) 油、黑醋栗籽油、大麻籽油、螺旋藻提取物 (*spirulina extract*)、红花油、芝麻油和大豆油;

[0025] 含有其它脂肪酸的化合物,例如,甘油三酯,包括中链甘油三酯;极性脂质,例如醚脂质、磷酸、胆碱、脂肪酸、甘油、糖脂、甘油三酯和磷脂 (例如磷脂酰胆碱 (卵磷脂)、磷脂酰乙醇胺和磷脂酰肌醇);锯叶棕提取物;以及亚油酸乙酯;以及草药油 (herb oil), 例如大蒜油和蒜硫甙;短链饱和脂肪酸 (4:0-10:0)、月桂酸 (12:0)、肉豆蔻酸 (14:0)、十五烷酸 (15:0)、棕榈酸 (16:0)、棕榈油酸 (16:1 ω 7)、十七烷酸 (17:0)、硬脂酸 (18:0)、油酸 (18:1 ω 9)、花生酸 (20:0);

[0026] 含有微量营养素的化合物,例如,维生素;矿物质;辅因子,例如辅酶,所述辅酶例如辅酶 Q (例如辅酶 Q10 (CoQ10, 也称为泛醌,例如泛癸利酮或 CoQ10 的还原形式,如泛醇);姜黄提取物 (类姜黄素 (cucuminoids))、锯叶棕脂质提取物 (锯叶棕油);紫锥花提取物;山楂果 (hawthorn berry) 提取物;人参提取物;硫辛酸 (例如维生素 B₁₄);抗坏血酸棕榈酸

酯；卡瓦 (kava) 提取物；圣约翰草（例如金丝桃、贯叶连翘 (Klamath weed)、淫羊藿 (goat weed)）；槲黄素提取物；双氢表雄酮 (dihydroepiandrosterone)；吡啶-3-甲醇；

[0027] 含有类胡萝卜素的化合物，包括烃及烃的氧化衍生物、醇衍生物，例如， β -胡萝卜素、混合型类胡萝卜素复合物、叶黄素、番茄红素、玉米黄质、隐黄质（例如 β -隐黄质 (crytoxanthin)）、虾青素、胭脂树橙、角黄素、辣椒黄素、辣椒红素、阿朴-胡萝卜素醛、 β -12'-阿朴-胡萝卜素醛、“胡萝卜素”（ α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素的混合物）、 γ -胡萝卜素、胆红素 (ciolerythrin)、玉米黄质、其含有羟基或羧基的成员的酯；

[0028] 含有脂溶性维生素的化合物，例如，维生素 A、D、E 和 K 以及相应的维生素原和维生素衍生物（例如具有与维生素 A、D、E 或 K 类似的作用的酯）；视黄醇（维生素 A）及其药学可接受的衍生物，例如视黄醇的棕榈酸酯及视黄醇的其它酯；以及钙化固醇（维生素 D）及其药学可接受的衍生物和维生素 D 的前体；d- α 生育酚（维生素 E）及其包括其药学衍生物在内的衍生物，例如生育三烯酚、d- α 生育酚乙酸酯及 d- α 生育酚的其它酯；以及抗坏血酸棕榈酸酯（维生素 C 的脂溶性形式）；

[0029] 含有植物化学物质的化合物，包括植物雌激素，例如染料木黄酮和黄豆苷元，例如异黄酮（例如大豆异黄酮）、类黄酮、植物抗毒素（例如白藜芦醇 (reservatol) (3, 5, 4'-三羟基均二苯乙烯))、红三叶草提取物和植物甾醇；

[0030] 含有脂溶性药物的化合物，包括：免疫抑制药物的天然形式和合成形式（例如环胞素）、蛋白酶抑制剂（例如利托那韦）、大环内酯类抗生素和油溶性麻醉药（例如丙泊酚）、甾体激素的天然形式和合成形式（例如雌激素、雌二醇、黄体酮、睾酮、可的松、植物雌激素、脱氢表雄酮 (DHEA)、生长激素及其它激素）；

[0031] 含有油溶性酸类和醇类的化合物，例如，酒石酸、乳酸丁羟茴醚、丁羟甲苯、木素、甾醇、多酚化合物、谷维素、胆固醇、植物甾醇、类黄酮（例如槲皮素和白藜芦醇），以及二烯丙基二硫化物等。

[0032] 在一些实施方案中，所述非极性活性成分包含一种或多种多不饱和脂肪酸，例如包含 ω -3 脂肪酸（包括二十二碳六烯酸 (DHA)、二十碳五烯酸 (EPA) 和 α -亚麻酸 (ALA)），例如鱼油、磷虾油、藻油和 / 或亚麻籽油； ω -6 脂肪酸（例如 γ -亚麻酸 (GLA)，例如琉璃苣油；共轭脂肪酸（例如共轭亚麻酸 (CLA)）；和锯叶棕提取物中的任意一种或多种的化合物。在其它实施方案中，所述非极性活性成分包括含有辅酶（通常是辅酶 Q，例如辅酶 Q10（例如泛癸利酮））的化合物，和 / 或含有植物甾醇的化合物。

[0033] 在任何所提供的预乳液组合物中，所述非极性活性成分包含 EPA、DHA 或其组合。一方面，所述非极性活性成分包含 DHA，所述 DHA 的量为所述非极性活性成分重量的 20% 或约 20% 至 90% 或约 90%；25% 或约 25% 至 85% 或约 85%；35% 或约 35% 至 70% 或约 70%；或者 25% 或约 25% 至 40% 或约 40%。另一方面，所述非极性活性成分包含 EPA，所述 EPA 的量为所述非极性活性成分重量的 5% 或约 5% 至 15% 或约 15%；5% 或约 5% 至 13% 或约 13%；或者 5% 或约 5% 至 10% 或约 10%。一方面，EPA 的量为不超过所述非极性活性成分重量的 10% 或约 10%，或者不超过其 13% 或约 13%。在示例性实施方案中，所述非极性活性成分是鱼油和藻油。

[0034] 在一实施方案中，所述非极性活性成分包含 ALA，所述 ALA 的量为所述非极性活性成分重量的至少 50% 或约 50%，例如所述非极性活性成分重量的 50% 或约 50% 至 80% 或约

80%，或者 65% 或约 65% 至 75% 或约 75%。这样的实施方案的实例是包含亚麻籽油的预乳液组合物。

[0035] 在另一实施方案中，所述非极性活性成分包含 GLA，所述 GLA 的量为所述非极性活性成分重量的至少 22% 或约 22%（例如在琉璃苣油中）。

[0036] 在一些实施方案中，所述预乳液组合物包含多于一种的非极性活性成分，例如两种或更多种的非极性活性成分，其中非极性活性成分的总量为所述预乳液组合物重量的 5% 或约 5% 至 35%，或者为所述预乳液组合物重量的 5% 或约 5% 至 15%，例如其中所述非极性活性成分及其它非极性活性成分的总重量不超过所述预乳液组合物重量的小于或约 35%、30% 或 15%。

[0037] 所提供的预乳液组合物还可包含一种或多种其它成分。在一实施方案中，所述组合物还包含一种或多种防腐剂，所述防腐剂的量足以使所述组合物防腐。所述防腐剂的实例是天然防腐剂，例如苯醇及含有苯醇的防腐剂。在一实施方案中，所述防腐剂的量为所述预乳液组合物重量的 0.1% 或约 0.1% 至 1% 或约 1%，例如为或约为所述组合物重量的 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9% 或 1%。在一实施例中，苯醇的量为所述预乳液组合物重量的 0.1% 或约 0.1% 至 1% 或约 1%，例如为或约为所述预乳液组合物重量的 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9% 或 1%。

[0038] 在另一实施方案中，所述一种或多种其它成分包括溶解所述非极性活性成分并与所述非极性活性成分不同的溶剂。在一实施例中，溶剂的量足以溶解所述非极性活性成分。所述溶剂的实例是油。所述溶剂可以包括适于溶解所述非极性成分的任何油。所述溶剂的实例是维生素 E 油、亚麻籽油、葵花油、任何植物油或其它油。在一实施方案中，溶剂在所述组合物中的量为所述组合物重量的 1% 或约 1% 至 6% 或约 6%，例如为或约为所述组合物重量的 1%、2%、3%、4%、5% 或 6%。

[0039] 在另一实施方案中，所述一种或多种其它成分包括一种或多种乳化稳定剂。通常，所述组合物中所包含的乳化稳定剂的量足以使所述组合物稳定。乳化稳定剂的实例是含有树胶混合物的组合物，例如 Saladizer® 牌乳化稳定剂。在一实施例中，所述乳化稳定剂包含瓜尔胶、黄原胶和藻酸钠中的一种或多种。在一实施例中，所述乳化稳定剂包含瓜尔胶、黄原胶和藻酸钠。

[0040] 在另一实施方案中，所述一种或多种其它成分包括一种或多种助表面活性剂。在一实施例中，所述预乳液组合物中所包含的助表面活性剂的量足以使所述组合物稳定。一方面，所述助表面活性剂是磷脂，例如但不限于磷脂酰胆碱。在一实施例中，所述助表面活性剂（例如磷脂）的量为所述浓缩物重量的 0.1% 或约 0.1% 至 1% 或约 1%。

[0041] 在另一实施例中，所述一种或多种其它成分包括一种或多种矫味剂。在一实施例中，所述组合物中所包含的矫味剂的量足以改善所述组合物的味道、所述组合物的气味或其组合。示例性矫味剂包括但不限于柠檬油、D-柠檬烯或其组合，或者任何其它已知的矫味剂，例如本文所述的矫味剂。

[0042] 可以包含于所提供的组合物中的其它成分的实例还有一种或多种 pH 调节剂。通常，所述 pH 调节剂包含酸或碱，所述酸或碱的量足以影响所述组合物的 pH。所述 pH 调节剂的实例是柠檬酸和磷酸。

[0043] 在一些实施方案中，基于通过将所述预乳液组合物稀释于水性液体中所产生的稀

释组合物的性质来而配制所述预乳液组合物。通常形成所述预乳液组合物以便可以将其稀释于水性介质中以制备具有以下性质中的一种、一种以上、全部或其任意组合的液体稀释组合物：

[0044] 在一实施方案中，配制所述预乳液组合物，使得将至少 0.5g 或约 0.5g、至少 1g 或约 1g、至少 2g 或约 2g、至少 5g 或约 5g 或者至少 10g 或约 10g 的所述预乳液组合物稀释于 8 液量盎司 (0.236588 升) 或约 8 液量盎司的水性介质中；以不超过 1:10 或约 1:10、不超过 1:25 或约 1:25、不超过 1:50 或约 1:50、不超过 1:100 或约 1:100、不超过 1:250 或约 1:250 或者不超过 1:500 或约 1:500 的稀释度将所述预乳液组合物稀释于水性介质中，得到其粒度平均或至多为小于 500nm 或小于约 500nm、小于 300nm 或小于约 300nm 或者小于 200nm 或小于约 200nm 的液体稀释组合物。

[0045] 在一实施方案中，通过将所述预乳液组合物稀释于水性介质中而形成的液体稀释组合物的粒度平均或至多为小于 500nm 或小于约 500nm、小于 300nm 或小于约 300nm 或者小于 200nm 或小于约 200nm，并且每 8 液量盎司的所述液体稀释组合物包含至少 25mg 或约 25mg、至少 35mg 或约 35mg、至少 50mg 或约 50mg、至少 100mg 或约 100mg、至少 250mg 或约 250mg 或者至少 500mg 或约 500mg 的所述非极性活性成分。

[0046] 在这些实施方案的一些方面，通过稀释所述预乳液组合物而形成的所得液体稀释组合物的粒度平均或至多为小于 100nm 或约 100nm、小于 50nm 或约 50nm、小于 25nm 或约 25nm、小于 15nm 或约 15nm，或者小于 10nm 或约 10nm。

[0047] 在另一实施方案中，配制预乳液组合物，使得将至少 0.5 克 (g) 或约 0.5g、至少 1g 或约 1g、至少 2g 或约 2g、至少 5g 或约 5g 或者至少 10g 或约 10g 的所述预乳液组合物稀释于 8 液量盎司或约 8 液量盎司的水性介质中；或者以不超过 1:10 或约 1:10、不超过 1:25 或约 1:25、不超过 1:50 或约 1:50、不超过 1:100 或约 1:100、不超过 1:250 或约 1:250 或者不超过 1:500 的稀释度将所述浓缩物稀释于水性介质中，得到其比浊法浊度单位 (NTU) 值为小于 500 或约 500、小于 300 或约 300 或者小于 200 或约 200 的液体稀释组合物。一方面，所得稀释组合物的 NTU 值为小于 100 或约 100、小于 50 或约 50、小于 30 或约 30、小于 25 或约 25 或者小于 10 或约 10。

[0048] 在另一实施方案中，通过将所述预乳液组合物稀释于水性介质中而形成的液体稀释组合物的 NTU 值为小于 500 或约 500、小于 300 或约 300 或者小于 200 或约 200，并且每 8 液量盎司的所述液体稀释组合物包含至少 25mg 或约 25mg、至少 35mg 或约 35mg、至少 50mg 或约 50mg 或者至少 100mg 或约 100mg、至少 250mg 或约 250mg 或者至少 500mg 或约 500mg 的所述非极性活性成分。

[0049] 在这些实施方案的一些方面，所述 NTU 值小于 100 或约 100、小于 50 或约 50、小于 30 或约 30、小于 25 或约 25 或者小于 10 或约 10。

[0050] 在另一实施方案中，配制预乳液组合物，使得将至少 0.5g 或约 0.5g、至少 1g 或约 1g、至少 2g 或约 2g、至少 5g 或约 5g 或者至少 10g 或约 10g 的所述预乳液组合物稀释于 8 液量盎司或约 8 液量盎司的水性介质中；或者以不超过 1:10 或约 1:10、不超过 1:25 或约 1:25、不超过 1:50 或约 1:50、不超过 1:100 或约 1:100、不超过 1:250 或约 1:250 或者不超过 1:500 的稀释度将所述预乳液组合物稀释于水性介质中，得到如下液体稀释组合物，其不包含可见颗粒，不包含可见结晶，不呈现环形成和 / 或不呈现相分离；和 / 或当其在室温

(例如 25° C 或约 25° C) 下、或在冷藏温度 (例如 0-10° C 或约 0-10° C, 例如 4° C 或约 4° C) 下、或在冷冻温度 (例如 -20° C 或约 -20° C) 下储藏时仍然不存在 (或不呈现) 可见颗粒、可见结晶、环形成和 / 或相分离, 其中所述储藏持续至少 1 天、至少 1 周、至少 30 天或者至少 1 年。

[0051] 在一实施方案中, 配制预乳液组合物, 使得将至少 0.5g 或约 0.5g、至少 1g 或约 1g、至少 2g 或约 2g、至少 5g 或约 5g 或者至少 10g 或约 10g 的所述预乳液组合物稀释于 8 液量盎司或约 8 液量盎司的饮料中; 或者以不超过 1:10 或约 1:10、不超过 1:25 或约 1:25、不超过 1:50 或约 1:50、不超过 1:100 或约 1:100、不超过 1:250 或约 1:250 或者不超过 1:500 的稀释度稀释于饮料中, 得到如下液体稀释组合物, 其与所述饮料至少一样澄清或基本上一样澄清, 和 / 或当其在室温 (例如 25° C 或约 25° C) 下、或在冷藏温度 (例如 0-10° C 或约 0-10° C, 例如 4° C 或约 4° C) 下、或在冷冻温度 (例如 -20° C 或约 -20° C) 下储藏时仍与所述饮料一样澄清或基本上一样澄清, 其中所述储藏持续至少 1 天、至少 1 周、至少 30 天或者至少 1 年。

[0052] 还提供液体稀释组合物, 其包含稀释于水性介质中的所述预乳液组合物。所述水性介质的实例是饮料, 例如水、果蔬汁、苏打水、茶、咖啡、运动饮料、营养饮料、能量饮料、奶及其它饮料。所提供的液体稀释组合物是包含任意一种或多种所提供的预乳液组合物的液体稀释组合物。通常, 所提供的液体稀释组合物是这样的组合物, 其包含一种或多种所述预乳液组合物, 并且具有上述期望的液体稀释组合物的任意一种或多种性质。

[0053] 例如, 在一实施方案中, 所提供的液体稀释组合物的粒度平均或至多为小于 500nm 或约 500nm、小于 300nm 或约 300nm、小于 200nm 或约 200nm、小于 100nm 或约 100nm、小于 50nm 或约 50nm, 或者小于 25nm 或约 25nm。在另一实施方案中, 所述液体稀释组合物的 NTU 值为小于 200 或约 200、小于 100 或约 100、小于 50 或约 50、小于 25 或约 25 或者小于 10 或约 10。在一实施例中, 所述液体稀释组合物不包含可见颗粒、不包含可见结晶、不呈现环形成和 / 或不呈现相分离; 和 / 或当在室温 (例如 25° C 或约 25° C) 下、或在冷藏温度 (例如 0-10° C 或约 0-10° C, 例如 4° C 或约 4° C) 下、或在冷冻温度 (例如 -20° C 或约 -20° C) 下储藏时仍然不存在 (或不呈现) 可见颗粒、可见结晶、环形成和 / 或相分离, 其中所述储藏持续至少 1 天、至少 1 周、至少 30 天或者至少 1 年。

[0054] 在一实施例中, 所述液体稀释组合物中所含的水性介质是饮料, 例如水、苏打水、奶、茶、咖啡、果蔬汁、能量饮料, 或者运动饮料或营养饮料。一方面, 所述液体稀释组合物与加入所述预乳液组合物之前的所述饮料一样澄清或者几乎一样澄清, 和 / 或当在室温 (例如 25° C 或约 25° C) 下、或在冷藏温度 (例如 0-10° C 或约 0-10° C, 例如 4° C 或约 4° C) 下、或在冷冻温度 (例如 -20° C 或约 -20° C) 下储藏时仍然与所述饮料一样或几乎一样澄清, 其中所述储藏持续至少 1 天、至少 1 周、至少 30 天或者至少 1 年。

[0055] 在一实施方案中, 在水性介质中稀释所述预乳液组合物的稀释因子不超过 1:10 或约 1:10、不超过 1:25 或约 1:25、不超过 1:50 或约 1:50、不超过 1:100 或约 1:100、不超过 1:250 或约 1:250 或者不超过 1:500。在另一实施方案中, 将所述浓缩物稀释于水性介质中形成液体稀释组合物, 其中 8 液量盎司或约 8 液量盎司的水性介质中含有 0.5g 或约 0.5g、至少 1g 或约 1g、至少 2g 或约 2g、至少 5g 或约 5g 或者至少 10g 或约 10g 的所述浓缩物。在另一个实施方案中, 所述液体稀释组合物在每 8 液量盎司的所述液体稀释组合物中包含至

少 25mg 或约 25mg、至少 35mg 或约 35mg、至少 50mg 或约 50mg 或者至少 100mg 或约 100mg、至少 250mg 或约 250mg 或者至少 500mg 或约 500mg 的所述非极性活性成分。

[0056] 在一实施方案中,所述液体稀释组合物不包含可见颗粒;和/或当在室温下、或在冷藏温度下、或在冷冻温度下储藏时仍然无可见颗粒,其中所述储藏持续至少 1 天、至少 1 周、至少 30 天或者至少 1 年;和/或不包含可见结晶,例如当在室温下、或在冷藏温度下、或在冷冻温度下储藏时仍然无可见结晶,其中所述储藏持续至少 1 天、至少 1 周、至少 30 天或者至少 1 年;和/或不呈现环形成,例如当在室温下、或在冷藏温度下、或在冷冻温度下储藏时仍然无环形成,其中所述储藏持续至少 1 天、至少 1 周、至少 30 天或者至少 1 年;或者不呈现相分离,例如当在室温下、或在冷藏温度下、或在冷冻温度下储藏时不呈现相分离,其中所述储藏持续至少 1 天、至少 1 周、至少 30 天或者至少 1 年。

[0057] 还提供了制备所述预乳液组合物的方法。所述方法可用于制备本文提供的任何预乳液组合物。一般而言,制备所述预乳液组合物的方法是通过以下步骤实现的:加热成分并混合(例如均质化)成分,然后冷却混合成分,由此所述混合物变成蜡样稠度。在一实施例中,所述蜡样稠度的混合物是预乳液浓缩物。在另一实施例中,其它步骤可以包括加入一种或多种矫味剂或其它成分,以形成最终的预乳液组合物。

[0058] 在所述方法的一个实施例中,在容器中混合并加热初始成分;将一种或多种其它成分加入该容器中;将所述成分均质化,并冷却经混合的成分,使所述混合物变成蜡样稠度,由此产生所述预乳液组合物。

[0059] 在一实施方案中,所述初始成分包括:表面活性剂,例如上述所提供的预乳液组合物的任何表面活性剂,例如维生素 E 的 PEG- 衍生物(例如 TPGD,例如 TPGS 或 TPGS 类似物(如 TPGS 同系物));以及一种或多种其它成分,包括非极性活性成分,例如本文提供的任何预乳液浓缩物中的任何非极性活性成分。

[0060] 在另一实施方案中,所述初始成分包括:非极性活性成分,例如本文提供的任何预乳液浓缩物中的任何非极性活性成分(例如含有植物甾醇的非极性活性成分);以及一种或多种其它成分,包括表面活性剂,例如上述所提供的预乳液组合物的任何表面活性剂,例如维生素 E 的 PEG- 衍生物,(例如 TPGD,例如 TPGS 或 TPGS 类似物(例如 TPGS 同系物))。

[0061] 所述一种或多种表面活性剂和一种或多种非极性活性成分在所述方法中的添加量是基于这些成分在最终所得预乳液组合物中的适当浓度范围而选择的。例如,在一实施方案中,所述非极性活性成分的添加量为所述预乳液组合物重量的 5% 或约 5% 至 15% 或约 15%。在另一实施方案中,所述非极性活性成分的添加量为所述预乳液组合物重量的 5% 或约 5% 至 35% 或约 35%,或者以本文提供的这些成分的任意浓度而添加。

[0062] 在一实施方案中,所述一种或多种表面活性剂的添加量为所述预乳液组合物重量的 40% 或约 40% 至 60% 或约 60%。在另一实施方案中,所述表面活性剂的添加量为所述预乳液组合物重量的 65% 或约 65% 至 95% 或约 95%,或者以本文提供的表面活性剂的任意浓度而添加。

[0063] 在一实施方案中,所述成分(例如所述初始成分、一种或多种其它成分或其组合)还包括溶解所述非极性活性成分并不同于所述非极性活性成分的溶剂。在一实施例中,所述溶剂的量足以(例如在加热所述成分时)溶解所述非极性活性成分。示例性的溶剂包括:含有维生素 E 油、亚麻籽油、CLA 和红花油中的任意一种或多种或其组合的溶剂。在另一实

实施方案中,所述成分还包括一种或多种选自溶剂、其它非极性活性成分或其组合的其它成分,例如维生素 E 油、亚麻籽油、CLA 和红花油。

[0064] 在一实施例中,所述溶剂、其它非极性活性成分和 / 或其组合的添加量是所述预乳液组合物的 1% 或约 1% 至 6% 或约 6%。在另一实施例中,所述溶剂的量为所述预乳液组合物重量的 1% 或约 1% 至 15% 或约 15%,例如为或约为所述预乳液组合物重量的 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14% 或 15%。

[0065] 在另一实施方案中,所述成分还包括其量足以使所述浓缩物稳定的助表面活性剂。在一实施例中,所述助表面活性剂包含磷脂,例如含有磷脂酰胆碱的助表面活性剂。一方面,所述磷脂的添加量为所述预乳液组合物重量的 0.1% 或约 0.1% 至 1% 或约 1%。

[0066] 在另一实施方案中,所述成分还包括至少一种防腐剂,例如苯醇或含有苯醇的防腐剂。在一实施例中,所述防腐剂的添加量足以使所述组合物防腐,例如,其添加量为所述组合物重量的 0.1% 或约 0.1% 至 1% 或约 1%。

[0067] 在另一实施方案中,所述成分还包括乳化稳定剂。在一实施例中,所述乳化稳定剂的添加量足以使所述组合物稳定。在一实施例中,所述乳化稳定剂包含树胶混合物,例如选自瓜尔胶、黄原胶和藻酸钠中的任意一种或多种的混合物。

[0068] 在另一实施方案中,在混合并加热所述成分之后和 / 或在冷却或部分冷却所述成分之后,加入一种或多种其它成分。这样的其它成分的实例是一种或多种矫味剂,例如添加量足以改善所述组合物的味道、所述组合物的气味或其组合的矫味剂。示例性的矫味剂是柠檬油和 / 或 D- 柠檬烯,或者本文所述的任何矫味剂。其它的其它成分包括但不限于 pH 调节剂,通常其添加量足以影响所述组合物的 pH,例如含有影响所述组合物的 pH 的量的酸或碱的 pH 调节剂。示例性的 pH 调节剂是含有柠檬酸或磷酸或其组合的化合物。

[0069] 可以使用任何混合和加热方法进行混合及加热步骤。在一实施例中,利用标准混合器进行混合。在另一实施例中,利用加热装置(例如水套(例如水套槽上的水套))进行加热。在一实施方案中,加热所述成分包括将所述成分加热到 60° C 或约 60° C。在一实施例中,利用可逆型均化器进行均质化。在一实施例中,在 850rpm 或约 850rpm 至 1200rpm 或约 1200rpm 下进行均质化。

[0070] 在一实施例中,利用如下文所述的实验室工艺(bench-top process)实施制备所述预乳液组合物的方法。在另一实施例中,利用如下文所述的放大工艺实施所述方法。例如可以利用如图 1 中所示的示例性放大工艺实施所述方法。

[0071] 在此实施例中,加入初始成分并在混合槽中混合,并且利用与所述槽相连(例如安装于所述槽顶部)的标准混合器进行混合。按照所提供的方法将所述成分混合并加热(通常加热到低热(例如 60° C))直至溶解。一旦所述初始成分溶解(通过用标准混合器加热并混合),则加入其它成分,并将混合物均质化。为了开始均质化步骤,在例如 850-1200rpm 下打开安装于混合槽上的均化器。加入其它成分并将混合物均质化,通常同时继续加热此混合物(例如同时保持低热)。持续均质化并加热直至所述成分溶解。在均质化步骤后,可以进行一个或多个其它步骤。在一实施例中(如左侧所示),将所述成分经输送工具输送到包装或容纳槽。通常,使用终产品过滤器(例如 100 微米终产品过滤器)将所述预乳液组合物过滤。最终,例如使用输送工具将所述组合物输送到储藏容器中。通常,将仍在加热温度(例如 48° C 或约 48° C 至 60° C 或约 60° C)下的所述组合物输送到

储藏容器中。在此实施例中,随后将所述组合物在储藏容器中固化(产生蜡样稠度)。在其它实施例中,所述方法包括利用所提供的方法进行该示例性放大工艺的变形以制备所述预乳液组合物。

[0072] 本发明还提供将所述预乳液组合物稀释于例如水性介质(例如饮料)中以形成所提供的液体稀释组合物的方法。这样的方法的实例是提供油系添加剂(例如本文所述的任意一种或多种非极性活性成分)的方法。在所述方法的一个实施方案中,将一种或多种本文提供的预乳液组合物加入到水性介质(例如饮料)中。在一实施例中,以有效释放有效量的所述添加剂(例如非极性活性成分)的量,将所述预乳液组合物加入到水性介质(例如饮料)中。

[0073] 在所述方法的一个实施方案中,在加入所述预乳液组合物之前、之后或者同时,将所述水性介质加热到例如至少 40° C 或至少约 40° C,例如 41° C、42° C、43° C、44° C、45° C、46° C、47° C、48° C、49° C、50° C 或更高,例如 48.9° C(120° F 或约 120° F)。在一个这样的实施例中,如本文所述,以适当的稀释度将所述预乳液组合物加入到经加热的水性介质中,并混合(例如搅拌)直至分散于或溶于溶液中。在一实施例中,在将所述预乳液组合物加入到水性介质中之前,将其加热到例如至少 40° C 或至少约 40° C,例如 41° C、42° C、43° C、44° C、45° C、46° C、47° C、48° C、49° C、50° C 或更高,例如 48.9° C(120° F 或约 120° F)。在另一实施例中,在未经加热的情况下将所述预乳液组合物加入到介质中。

[0074] 在一实施方案中,所述方法还包括将所得液体稀释组合物冷却到例如室温,例如 25° C 或约 25° C。

[0075] 在一实施方案中,所述方法还包括通过将所述水性液体稀释组合物输送到容器(例如小瓶或饮料容器)中来对其进行包装。在一实施例中,将部分所述液体稀释组合物输送到小瓶中以供分析,例如评价其性质,如澄清度、浊度、味道、气味、环形成、结晶形成和/或其它性质。

[0076] 通常,将所述预乳液组合物添加到介质(例如饮料)中,以使所述介质包含有效量的所述添加剂(例如非极性活性成分)。

[0077] 所述添加剂(例如所述非极性活性成分)的有效量是预防、治疗、改善、抑制或部分抑制疾病或病症的症状所需的所述添加剂的量和/或浓度,或者个体期望摄入(例如每日摄入)和/或营养补充的量和/或浓度,例如足以改善食品、饮料或其它可食用产品的营养学性质、药学性质、营养保健性质、健康性质或能量性质的量。在一些实施例中,将所述预乳液组合物加入到所述水性介质中,以使所得的液体稀释组合物包含有效量的特定非极性化合物,所述有效量例如每单位体积或重量的所述组合物所含的特定量,例如,每 8 液量盎司的所述液体稀释组合物包含至少 25mg 或约 25mg、至少 35mg 或约 35mg、至少 50mg 或约 50mg、或者至少 100mg 或约 100mg、至少 250mg 或约 250mg 或者至少 500mg 或约 500mg 的所述非极性活性成分。

[0078] 在一实施例中,有效量是所述预乳液组合物的浓度或量,其中至少 8 液量盎司的所述水性介质中包含至少 25mg 或约 25mg(通常为至少 35mg),例如 35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、

270mg、280mg、290mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1500mg、2000mg 或更多的所述非极性活性成分。

[0079] 附图简述

[0080] 图 1

[0081] 图 1 阐明了实施所提供的制备所述预乳液组合物的方法的示例性放大工艺 100。在所述放大工艺的此实施例中，加入初始成分并在混合槽 101 中混合，并且利用与所述槽相连（例如安装于所述槽顶部）的标准混合器 104，例如 LIGHTNIN® 混合器（例如，型号 XJC117，固定安装式齿轮驱动高流量混合器）进行混合。按照所提供的方法将所述成分混合并加热（通常加热到低热（例如 60° C）直至溶解。一旦所述初始成分溶解（通过用所述标准混合器加热并混合），则加入其它成分，并将混合物均质化。为了开始均质化步骤，在例如 850-1200rpm 下打开安装于混合槽上的均化器 105（例如 Arde Barinco, Inc. 可逆型均化器）。加入其它成分并将混合物均质化，通常同时继续加热此混合物（例如同时保持低热）。持续均质化并加热直至所述成分溶解。在均质化步骤后，可以进行一个或多个其它步骤。在一实施例中（如左侧所示），将所述成分经输送工具 102 输送到包装或容纳槽 103。通常，使用终产品过滤器 106（例如 100 微米终产品过滤器）将所述预乳液组合物过滤。如图所示，所述组合物可以直接从混合槽 101（如右侧所示）过滤，或者可以在输送到包装 / 容纳槽 103（如左侧所示）之后过滤。最终利用例如输送工具 102 将所述组合物输送到储藏容器 107 中。通常，将仍在加热温度（例如 48° C 或约 48° C 至 60° C 或约 60° C）下的所述组合物输送到储藏容器中。在此实施例中，随后将所述组合物在储藏容器中固化（形成蜡样稠度）。还可利用所提供的方法进行该示例性放大工艺（图 1）的变形以制备所述预乳液组合物。

[0082] 发明详述

[0083]	A. 定义	20
[0084]	B. 包含非极性化合物的组合物	49
[0085]	1. 包含非极性化合物的预乳液组合物	51
[0086]	a. 配制预乳液组合物	53
[0087]	i 常用成分和一般浓度范围	56
[0088]	ii. 评价初始预乳液组合物	58
[0089]	(1) 澄清度	58
[0090]	(2) 经验评价	61
[0091]	(3) 粒度	61
[0092]	(4) 浊度测量	62
[0093]	iii. 选择配方及调整配方	63
[0094]	b. 非极性化合物	64
[0095]	i. 包含多不饱和的脂肪酸 (PUFA) 的活性成分	67
[0096]	(1) ω -3 脂肪酸化合物	68
[0097]	(a) DHA/EPA	69
[0098]	(i) 鱼油	69
[0099]	(ii) 藻油	71

[0100]	(b) 亚麻籽油 - ω 3(ALA).....	72
[0101]	(2) ω -6 化合物.....	73
[0102]	(a) 琉璃苣油 (γ -亚麻酸 (GLA)).....	73
[0103]	(3) 锯叶棕提取物.....	73
[0104]	(4) 共轭亚油酸 (CLA).....	74
[0105]	ii. 辅酶 Q 活性成分.....	74
[0106]	(1) 辅酶 Q10.....	75
[0107]	iii. 包含植物甾醇的活性成分.....	76
[0108]	c. 预乳液组合物的其它成分.....	76
[0109]	i. 表面活性剂.....	76
[0110]	ii. 维生素 E 的 PEG- 衍生物.....	77
[0111]	(1) 生育酚和生育三烯酚.....	78
[0112]	(2) PEG 部分.....	79
[0113]	(3) 连接基.....	79
[0114]	(4) 生育酚聚乙二醇和生育三烯酚聚乙二醇二酯 (与 PEG 连接的维生素 E 的二羧酸酯).....	79
[0115]	(5) 其它维生素 E 的 PEG 酯.....	81
[0116]	(a) TPGS 表面活性剂.....	82
[0117]	iii. 表面活性剂的浓度.....	83
[0118]	iv. HLB.....	83
[0119]	(1) TPGS.....	84
[0120]	(2) 助表面活性剂 (乳化剂).....	85
[0121]	(a) 磷脂.....	85
[0122]	v. 防腐剂和消毒剂.....	86
[0123]	vi. 乳化稳定剂 (助乳化剂).....	86
[0124]	vii. 溶剂.....	87
[0125]	viii. 矫味剂.....	88
[0126]	ix. pH 调节剂.....	88
[0127]	2. 粉末.....	89
[0128]	3. 包含经稀释的预乳液组合物的液体稀释组合物.....	92
[0129]	a. 澄清度.....	94
[0130]	i. 通过经验评价测定的澄清度.....	95
[0131]	ii. 由粒度或颗粒数测定的澄清度.....	95
[0132]	iii. 浊度.....	96
[0133]	b. 稳定性.....	97
[0134]	c. 供人类食用的期望特性.....	98
[0135]	d. 安全性.....	98
[0136]	e. 口服生物利用度.....	99
[0137]	C. 制备包含非极性化合物的预乳液组合物的方法.....	99

[0138]	1. 制备预乳液组合物的设备	99
[0139]	a. 天平	99
[0140]	b. 包括过滤器在内的纯化器	100
[0141]	c. 用于混合所述成分的容器	101
[0142]	d. 混合器	102
[0143]	e. 加热装置	103
[0144]	f. 冷却装置	104
[0145]	g. 输送工具	105
[0146]	h. 评价设备	105
[0147]	2. 制备预乳液组合物的一般方法	106
[0148]	a. 合并成分	106
[0149]	i. 称量成分	107
[0150]	ii. 溶解初始成分 - 标准混合器	107
[0151]	iii. 均质化混合物	107
[0152]	iv. 成分及添加顺序	108
[0153]	b. 其它步骤	110
[0154]	i. 其它成分	110
[0155]	ii. 评价预乳液组合物	110
[0156]	iii. 过滤	110
[0157]	iv. 输送和 / 或包装	110
[0158]	3. 实验室工艺	111
[0159]	4. 放大生产工艺	112
[0160]	a. 合并成分	113
[0161]	i. 溶解初始成分 - 标准混合	113
[0162]	ii. 加入非极性化合物并均质化	113
[0163]	b. 其它步骤	114
[0164]	D. 制备包含经稀释的预乳液组合物的液体稀释组合物的方法 ...	114
[0165]	1. 稀释	115
[0166]	2. 分析包含液体预乳液组合物的水性液体稀释组合物 ...	117
[0167]	a. 澄清度 / 浊度	117
[0168]	i. 经验评价	117
[0169]	ii. 粒度	118
[0170]	iii. 浊度测量	118
[0171]	E. 实施例	119
[0172]	A. 定义	

[0173] 除非另外定义, 本文使用的所有技术术语和科学术语均具有与本发明所属领域的技术人员的通常理解相同的含义。除非另有说明, 将在全部本公开内容中所引用的所有专利、专利申请、公布的申请和公告、GENBANK 序列、网址及其它公布材料整体援引加入。若本文的术语存在多种定义, 则优先采用本节中的那些定义。在提及 URL 或其它这样的标识符

或地址的情况中,应理解虽然这样的标识符可以改变,并且在互联网上的特定信息可以变动 (come and go),但是等效信息是已知的,并且易于获取 (例如通过搜索互联网和 / 或适当的数据库而获取)。其引文出处证明这样的信息的可得性和公开传播。

[0174] 本文使用的“胶体”是指含有两相 (即分散相和连续相) 的混合物,所述分散相包含分布于整个连续相中的颗粒 (液滴)。胶体混合物包括气溶胶、泡沫和分散体,例如乳液 (例如纳米乳液)。液体胶体 (例如纳米乳液) 可以与不存在分散相的溶液具有相似的外观 (例如澄清度)。

[0175] 本文使用的“乳液”是指两种互不混溶的液体的胶体分散体,所述两种互不混溶的液体例如油和水 (或其它水性液体),其中之一是连续相的部分,而另一个则是分散相的部分。所提供的组合物包括乳液,通常是水包油纳米乳液,其中所述油相是分散相,而所述水相是连续相。通常用一种或多种表面活性剂和 / 或助表面活性剂和 / 或乳化稳定剂来使乳液稳定。表面活性剂在乳液的油相和水相之间形成界面膜以提供稳定性。通常,所提供的组合物的纳米乳液包含分散于水相中的胶束 (micelle),所述胶束包含围绕非极性活性成分的一种或多种表面活性剂。所提供的乳液的实例是通过稀释所提供的预乳液组合物而制备的液体分散体组合物。

[0176] 本文使用的“纳米乳液”是这样的乳液,其中分散液滴 (例如胶束) 的直径 (粒度) 为小于 1000nm 或小于约 1000nm,通常为小于 500nm 或小于约 500nm,通常为小于 300nm 或约 300nm,例如小于 250nm 或约 250nm,例如小于 200nm 或小于约 200nm,例如小于或小于约 5nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、120nm、130nm、140nm、150nm、160nm、170nm、180nm、190nm 或 200nm。纳米乳液的实例是所提供的液体稀释组合物,例如包含经稀释的预乳液组合物的水性液体稀释组合物。

[0177] 本文使用的“表面活性剂”和“表面活性剂”同义,均用于指合成的和天然存在的两亲性分子,例如具有疏水部分和亲水部分的分子。在一实例中,表面活性剂分子的疏水部分是疏水尾,而表面活性剂的亲水部分是亲水头。由于它们的两亲性 (兼性) 性质,表面活性剂和助表面活性剂通常可以降低两种互不混溶的液体 (例如乳液 (例如纳米乳液) 中的油相和水相) 之间的表面张力来使乳液稳定。不同的表面活性剂可以按照它们的相对疏水性和 / 或亲水性来表征。例如,相对亲脂的表面活性剂更加可溶于脂肪、油和蜡中,并通常具有小于 10 或约 10 的 HLB 值,而相对亲水的表面活性剂更加可溶于水性成分 (例如水) 中,并通常具有大于 10 或约 10 的 HLB 值。相对两亲的表面活性剂可溶于油系和水系液体中,并通常具有接近 10 或约 10 的 HLB 值。

[0178] 通常,用于所提供的组合物的表面活性剂的 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20,例如 14、15、16、17、18、19 或 20,约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19 或约 20。可用于所提供的组合物中的表面活性剂的实例是维生素 E 的 PEG- 衍生物,例如生育三烯酚 PEG 二酯或生育酚 PEG 二酯 (例如 TPGS (例如 TPGS1000) 及 TPGS 类似物)。HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20,通常为约 16 至 18 的其它已知表面活性剂也可以是适合的。例如,也可以使用具有与 TPGS 相似性质的表面活性剂。通常,所述表面活性剂为天然表面活性剂,例如其为由

FDA 认证为 G. R. A. S. (公认为安全的) 和 / 或由 Kosher 认可的表面活性剂。

[0179] 表面活性剂包括但不限于:肥皂、洗涤剂、脂质、乳化剂、分散剂和湿润剂。表面活性剂包括使液体乳化的分子,所述乳化是例如通过在水性介质或水性液体稀释组合物中形成乳液(例如形成液滴形式的两种互不混溶的液体的胶体分散体(例如乳液,如微乳液))来实现的。表面活性剂包括在液体中形成各种大分子结构(例如聚集体)的化合物,例如胶束、包括脂质体在内的脂质双层结构和反相胶团。本文提供的组合物(例如纳米乳液)通常包含胶束,例如包封着非极性活性成分的胶束。

[0180] 本文使用的“预乳液组合物”是指所提供的包含所述非极性化合物的组合物,其可以被稀释于水性介质中以形成液体稀释组合物,通常是水性液体稀释组合物。在一实施例中,所述水性液体稀释组合物是澄清的水性液体稀释组合物。通常,所述预乳液组合物是固体组合物。通常,所述预乳液组合物是非水性预乳液组合物。通常,配制所述预乳液组合物(例如利用所提供的配制所述预乳液组合物的方法),使得将所述组合物稀释于水性介质中得到具有一种或多种期望性质的水性液体稀释组合物,所述期望性质例如不存在可见颗粒和 / 或可见结晶、不呈现环形成或相分离,和 / 或具有期望的澄清度(例如期望的浊度(NTU)值(例如 NTU 为小于 1000 或约 1000,通常小于 500 或约 500,通常小于 300 或约 300nm,通常小于 250 或约 250,通常小于 200 或约 200,例如小于 150 或约 150)或者期望的平均粒度(例如为小于 1000nm 或约 1000nm,通常小于 500nm 或约 500nm,通常小于 300nm 或约 300nm,通常小于 200nm 或约 200nm,例如其粒度等于、小于或小于约 5nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、120nm、130nm、140nm、150nm、160nm、170nm、180nm、190nm 或 200nm))。在另一实施例中,配制所述预乳液组合物,使得将所述组合物稀释于水性介质(例如饮料)中得到与所述水性介质本身一样澄清或基本上一样澄清的液体稀释组合物。所提供的预乳液组合物包含一种或多种非极性活性成分和至少一种表面活性剂。通常,所述预乳液组合物还包含防腐剂,例如天然防腐剂(例如苯醇)。在一些实施例中,所述预乳液组合物还包含一种或多种溶剂,例如油(例如维生素 E 油和 / 或亚麻籽油)。

[0181] 本文使用的“固体预乳液组合物”是指在室温(例如环境温度,例如 25° C 或约 25° C)下不是液体(或气体)的预乳液组合物,例如在室温(环境温度)下,例如在 25° C 或约 25° C 下具有蜡样稠度。通常,当将所述固体预乳液组合物加热时,例如当将其加热到 120° F 或约 120° F、125° F 或约 125° F、140° F 或约 140° F、50° C 或约 50° C、60° C 或约 60°C 时,其变成液体。通常,所述固体预乳液组合物是非水性组合物。

[0182] 本文使用的“维生素 E 的 PEG 衍生物”是这样的化合物,其含有经连接基(例如二羧酸或三羧酸)通过例如酯键、醚键、酰胺键或硫酯键与一种或多种聚乙二醇(PEG)部分相连的一种或多种维生素 E 部分(例如生育酚或生育三烯酚)。维生素 E 的 PEG 衍生物的实例是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、TPGS 类似物、TPGS 同系物和 TPGS 衍生物。

[0183] 本文使用的“生育酚聚乙二醇二酯(TPGD)”是生育酚的 PEG-衍生物,其中所述连接基是二羧酸(具有两个羧基基团的羧酸,例如琥珀酸),例如琥珀酸。可以在这些生育酚 PEG 二酯和生育三烯酚 PEG 二酯表面活性剂中用作连接基的二羧酸的实例是:琥珀酸、癸二

酸、十二烷二酸、辛二酸或壬二酸、柠康酸、甲基柠康酸、衣康酸、马来酸、戊二酸、戊烯二酸、富马酸和酞酸。TPGD 的实例是：生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS)、生育酚聚乙二醇癸二酸酯、生育酚聚乙二醇十二烷二酸酯、生育酚聚乙二醇辛二酸酯、生育酚聚乙二醇壬二酸酯、生育酚聚乙二醇柠康酸酯、生育酚聚乙二醇甲基柠康酸酯、生育酚聚乙二醇衣康酸酯、生育酚聚乙二醇马来酸酯、生育酚聚乙二醇戊二酸酯、生育酚聚乙二醇戊烯二酸酯以及生育酚聚乙二醇酞酸酯等。

[0184] 本文使用的“生育酚聚乙二醇琥珀酸酯”、“TPGS”、“生育酚聚乙二醇琥珀酸酯表面活性剂”和“TPGS 表面活性剂”是指生育酚聚乙二醇 (PEG) 二酯,其是通过经酯化连接生育酚琥珀酸酯(其本身是由生育酚和琥珀酸的酯化而制备的酯)而形成的。所述 TPGS 表面活性剂的 PEG 部分可以是任何 PEG 部分,例如 200kDa 或约 200kDa 至 20,000kDa 或约 20,000kDa,通常为 200kDa 或约 200kDa 至 6000kDa 或约 6000kDa,例如 600kDa 或约 600kDa 至 6000kDa 或约 6000kDa,通常为 200kDa 或约 200kDa 至 2000kDa 或约 2000kDa、600kDa 或约 600kDa 至 1500kDa 或约 1500kDa、200kDa 或约 200kDa、300kDa 或约 300kDa、400kDa 或约 400kDa、500kDa 或约 500kDa、600kDa 或约 600kDa、800kDa 或约 800kDa、以及 1000kDa 或约 1000kDa) 的 PEG 部分;以及经改性的 PEG 部分,例如甲基化 PEG (m-PEG) 和/或包括其它 PEG 类似物(例如 PEG-NHS、PEG-醛、PEG-SH、PEG-NH₂、PEG-CO₂H 和支链 PEG) 在内的 PEG 部分。

[0185] 所述 TPGS 表面活性剂的实例是 TPGS-1000,其具有 1000kDa 的 PEG 部分。所述 TPGS 可以是任何天然水溶性生育酚聚乙二醇琥珀酸酯,例如以商标名 Eastman Vitamin E TPGS® (食品级) 由 Eastman Chemical Company, Kingsport, TN 销售的食品级 TPGS。该 TPGS 是天然来源的维生素 E 的水溶性形式,其是通过用聚乙二醇 1000 (PEG 1000) 酯化结晶 d-α-生育酚琥珀酸酯 (d-alpha-tocopheryl acid succinate) 的羧基基团来制备的,并且包含 260mg/g 至 300mg/g 的总生育酚。可以通过用 PEG 1000 酯化合成维生素 E 的 d, 1 形式的羧基基团来制备类似的化合物。当将其以 20% 溶于水时,形成澄清的液体。例如,如在美国专利 3, 102, 078、2, 680, 749 以及美国公开申请 2007/0184117 和 2007/0141203 中所公开的,此类生育酚聚乙二醇是脂溶性维生素(维生素 E) 的水溶性制剂。可用于所提供的组合物的 TPGS 表面活性剂的实例还有由 ZMC-USA, The Woodlands, Texas 销售的 Water Soluble Natural Vitamin E, TPGS。可以使用任何已知来源的 TPGS。通常,所述 TPGS 表面活性剂是经 GRAS 和 Kosher 认证的。TPGS 的 HLB 值通常为 16 或约 16 至 18 或约 18。

[0186] 本文使用的“类似物”是指与另一种化合物(被称为母体化合物)结构相似但在组成上稍有不同的化合物,例如通过改变、加入或去除原子、一个或多个单元(例如亚甲基单元,即 $-(CH_2)_n-$) 或者一个或多个官能团而不同。所述类似物相对于原化合物可以具有不同的化学性质或物理性质,和/或可以具有改善的生物活性和/或化学活性。或者,所述类似物相对于原化合物可以具有相似或相同的化学性质或物理性质,和/或可以具有相似或相同的生物活性和/或化学活性。例如,所述类似物相对于母体化合物可以更具亲水性,或者它可以具有改变的反应性。所述类似物可以模拟母体化合物的化学活性和/或生物活性(即它可以具有相似或相同的活性),或者在某些情况下可以具有提高的或者降低的活性。所述类似物可以是原化合物的天然存在或非天然存在的(例如合成的)变体。其它类型的类似物包括化合物的异构体(例如对映体、非对映体等)及其它类型的手性变体,以及结构异构体。所述类似物可以是直链化合物的支化变体或环状变体。例如,为了赋予某些

期望性质（例如改善的亲水性或生物利用度），直链化合物可以具有支化的类似物或者以其它方式取代的类似物。用于所提供的组合物和方法的类似物的实例是 TPGS 类似物，其通常可以在任何所提供的组合物中替代 TPGS 母体化合物用作表面活性剂。

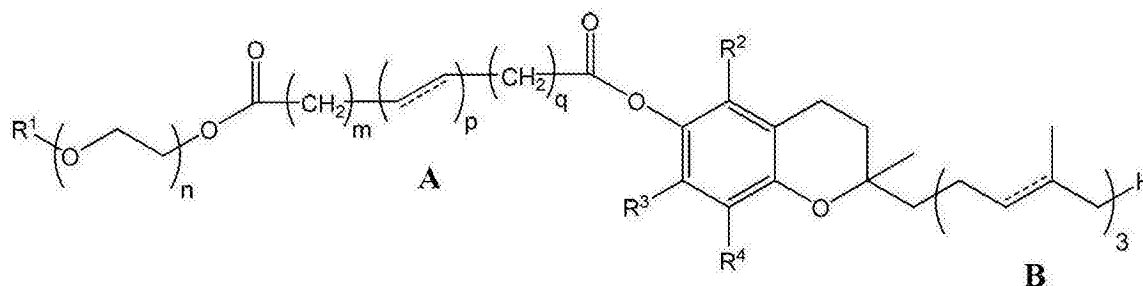
[0187] 本文使用的“同系物”是指这样的类似物，其与母体化合物的差异仅仅是存在或不存在一个简单的单元（例如亚甲基单元）或者若干个这样的单元（例如 $-(CH_2)_n-$ ）。通常，同系物具有与母体化合物相似的化学性质和物理性质。用于所提供的组合物和方法的同系物的实例是 TPGS 同系物。

[0188] 本文使用的“生育酚聚乙二醇琥珀酸酯类似物”、“TPGS 类似物”和“TPGS 类似物表面活性剂”是指除了 TPGS 之外的化合物，其与母体 TPGS 化合物相似但在组成上稍有不同，例如通过改变、加入或去除原子、一个或多个单元（例如亚甲基单元 $-(CH_2)_n$ ）或者一个或多个官能团而不同。TPGS 类似物包括衍生自维生素 E 的表面活性剂，其包括维生素 E 的 PEG 衍生物（包括维生素 E 的 PEG 二酯），例如但不限于：生育酚聚乙二醇癸二酸酯 (PTS)、生育酚聚乙二醇十二烷二酸酯 (PTD)、生育酚聚乙二醇辛二酸酯 (PTSr)、生育酚聚乙二醇壬二酸酯 (PTAz) 和聚氧乙烯基生育三烯酚基癸二酸酯 (polyoxyethanyl tocotrienyl sebacate, PTrienS) 以及维生素 E 的其它 PEG 衍生物。在一实施例中，所提供的组合物中的表面活性剂是 TPGS 类似物。

[0189] TPGS 类似物的实例包括除了 TPGS 化合物之外的具有示意图 I 中所示分子式的化合物：

[0190] 示意图 I

[0191]



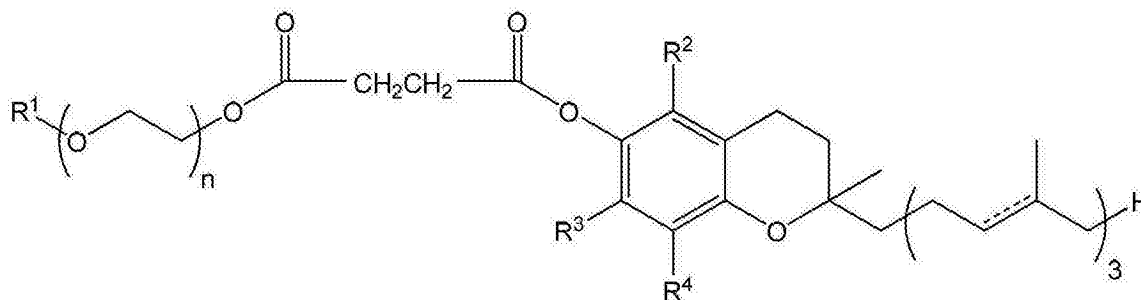
[0192] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为 H 或 Me；每条虚线各自独立地为单键或双键； n 是 1-5000 的整数； m 和 q 各自独立地为 0 或 1；并且 p 是 1-20 的整数。

[0193] 例如，TPGS 类似物包括但不限于具有示意图 I 中所示分子式的化合物，其中，当由标记为“A”和“B”的虚线表示的键是单键， m 和 q 均等于 0 时，并且 p 是 2-20 的任意整数。TPGS 类似物还包括其中 B 处的虚线或 A 处的虚线或者此二处的虚线表示至少一个双键的化合物。例如，TPGS 类似物包括如示意图 I 的化合物，其中，当 A 处的虚线仅表示单键时，则“B”处的虚线表示一个或多个双键，例如生育三烯酚 PEG 二酯。TPGS 还包括如示意图 I 的化合物，其中，当标记为“B”的虚线仅表示单键时，则标记为“A”的虚线表示一个或多个双键；或者当标记为“A”的虚线不表示双键，并且 m 和 q 均为零时， p 大于 1。例如，TPGS 类似物包括其中一个或多个虚线表示双键的化合物，例如生育三烯酚酯的 PEG 衍生物（例如 PTrienS）。

[0194] TPGS 类似物的实例还包括除了 TPGS 化合物之外的具有如示意图 III 中所示分子式的化合物：

[0195] 示意图 III

[0196]



[0197] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 是氢或甲基 (CH_3)，并且 n 是选自 1-5000 的整数。

[0198] 本文使用的 TPGS-1000 类似物是除了 TPGS-1000 之外的与母体 TPGS-1000 化合物相似但在组成上稍有不同的化合物，例如通过改变、加入或去除原子、一个或多个单元（例如亚甲基单元 $-(\text{CH}_2)_n$ ）或者一个或多个官能团而不同。在一实施例中，本文所提供的组合物中的表面活性剂是 TPGS-1000 类似物。适合的 TPGS-1000 类似物包括但不限于具有在链长和分子量上不同于 TPGS-1000 的 PEG 部分的其它 TPGS 化合物，包括：例如具有 200 或约 200kDa 至 20,000kDa 或约 20,000kDa，通常为 200kDa 或约 200kDa 至 6000kDa 或约 6000kDa（例如 600kDa 或约 600kDa 至 6000kDa 或约 6000kDa），通常为 200kDa 或约 200kDa 至 2,000kDa 或约 2,000kDa、600kDa 或约 600kDa 至 1500kDa 或约 1500kDa（200kDa、300kDa、400kDa、500kDa、600kDa、800kDa 和 1000kDa）的 PEG 部分的 TPGS 化合物。TPGS-1000 类似物的实例还包括具有经改性的 PEG 部分的 TPGS 化合物，所述经改性的 PEG 部分例如甲基化 PEG (m-PEG) 和 / 或包括其它 PEG 类似物（例如 PEG-NHS、PEG-醛、PEG-SH、PEG-NH₂、PEG-CO₂H 和支化 PEG）在内的 PEG 部分。TPGS-1000 类似物的实例还包括任何 TPGS 类似物，例如衍生自维生素 E 的表面活性剂，其包括维生素 E 的 PEG 衍生物（包括维生素 E 的 PEG 二酯），例如但不限于：生育酚聚乙二醇癸二酸酯 (PTS)、生育酚聚乙二醇十二烷二酸酯 (PTD)、生育酚聚乙二醇辛二酸酯 (PTSr)、生育酚聚乙二醇壬二酸酯 (PTAz) 和聚氧乙烯基生育三烯酚基癸二酸酯 (PTrienS) 以及维生素 E 的其它 PEG 衍生物。

[0199] 本文使用的“TPGS 同系物”是 TPGS 的类似物，其与 TPGS 母体化合物的差异仅仅是存在或不存在一个简单的单元（例如亚甲基单元）或者若干个这样的单元（例如 $-(\text{CH}_2)_n-$ ）。一方面，TPGS 同系物在所提供的组合物中用作表面活性剂。通常，适合的 TPGS 同系物具有与母体化合物 (TPGS) 相似的表面活性剂性质，例如相似的 HLB 值（例如 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20）。TPGS 同系物的实例是：生育酚聚乙二醇癸二酸酯 (PTS)、生育酚聚乙二醇十二烷二酸酯 (PTD)、生育酚聚乙二醇辛二酸酯 (PTSr)、生育酚聚乙二醇壬二酸酯 (PTAz)。TPGS 同系物的实例是具有示意图 I（见上文）中的分子式的化合物，其中 A 或 B 虚线均不表示双键，并且其中当 m 和 q 均为 0 时， p 大于 1。

[0200] 本文使用的“TPGS-1000 同系物”是 TPGS-1000 的类似物，其与 TPGS-1000 母体化合物的差异仅仅是存在或不存在一个简单的单元（例如亚甲基单元）或者若干个这样的单元（例如 $-(\text{CH}_2)_n-$ ）。适合的 TPGS-1000 同系物具有与母体化合物 (TPGS-1000) 相似的表面活性剂性质，例如相似的 HLB 值（例如 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20）。适合的 TPGS-1000 同系物包括 PEG 链部分的链长略微不同的 TPGS-1000 同系物以及 me-TPGS-1000（其是在 PEG 部分具有甲基封端的 TPGS-1000）。

[0201] 本文使用的“HLB”是指根据表面活性剂相对于其它表面活性剂的相对疏水性 / 亲水性, 用来指示和描述所述表面活性剂的值。表面活性剂的 HLB 值是作为两亲性分子表面活性剂的亲水部分和亲脂部分的分子平衡的指示。每一种表面活性剂及表面活性剂 (和 / 或助表面活性剂) 的混合物均具有 HLB 值, 其为表面活性剂分子的疏水部分和亲水部分的相对重量百分比的数值表示。HLB 值是从半经验公式导出的。疏水性基团和亲水性基团的相对重量百分比标示表面活性剂的性质, 包括分子结构, 例如所述表面活性剂会形成的聚集体类型以及所述表面活性剂的溶解性。参见例如 Griffin, W. C. J. Soc. Cos. Chem. 1:311 (1949)。

[0202] 表面活性剂的 HLB 值范围为 1-45, 而非离子型表面活性剂的 HLB 值范围通常为 1-20。表面活性剂的亲脂性越高, 其 HLB 值越低。相反地, 表面活性剂的亲水性越高, 其 HLB 值越高。亲脂性表面活性剂在油和亲脂性物质中具有较高的溶解性, 而亲水性表面活性剂更易溶于水性介质。一般而言, HLB 值大于 10 或大于约 10 的表面活性剂被称为“亲水性表面活性剂”, 而 HLB 值小于 10 或小于约 10 的表面活性剂被称为“疏水性表面活性剂”。许多表面活性剂的 HLB 值已经测定并且可以查到 (例如参见美国专利 6, 267, 985)。应当理解, 特定表面活性剂或助表面活性剂的 HLB 值可能取决于用于测定该值的经验方法而不同。因此, 表面活性剂和助表面活性剂的 HLB 值为根据相对疏水性 / 亲水性配制组合物提供了大致的指导。例如, 表面活性剂通常选自这样的表面活性剂, 其 HLB 值在可用于指导配制的表面活性剂或助表面活性剂的特定范围内。表 1A 列出了示例性表面活性剂和助表面活性剂的 HLB 值。

[0203] 表 1 : 示例性表面活性剂和助表面活性剂的 HLB 值

[0204]

表面活性剂 / 助表面活性剂	HLB	表面活性剂 / 助表面活性剂	HLB
PEG-2 氯化蓖麻油	1.7	PEG-10 油醇醚	12.4
脱水山梨糖醇三油酸酯	1.8	PEG-8 异辛基苯基醚	12.4
脱水山梨糖醇三硬脂酸酯	2.1	PEG-10 硬脂醇醚	12.4
硬脂酸甘油酯	3.5	PEG-35 蓖麻油	12.5
脱水山梨糖醇倍半油酸酯	3.7	PEG-10 鲸蜡醚	12.9
Labrafil	4	壬苯醇醚-9	12.9
脱水山梨糖醇油酸酯	4.3	PEG-40 蓖麻油	13
脱水山梨糖醇单硬脂酸酯	4.7	PEG-10 异辛基苯基醚	13.5
PEG-2 油醇醚	4.9	PEG-40 氯化蓖麻油	14
PEG-2 硬脂醇醚	4.9	Labrasol	14
PEG-7 氯化蓖麻油	5	壬苯醇醚-15	14.2
PEG-2 鲸蜡醚	5.3	PEG-12 十三烷基醚	14.5
PEG-4 脱水山梨糖醇硬脂酸酯	5.5	PEG-18 十三烷基醚	14.5
PEG-2 脱水山梨糖醇异硬脂酸酯	6	聚山梨酯 60	14.9
脱水山梨糖醇棕榈酸酯	6.7	聚山梨酯 80	15
Triton SP-135	8	PEG-20 硬脂酸甘油酯	15
脱水山梨糖醇单月桂酸酯	8.6	PEG-20 硬脂酸酯	15
PEG-40 脱水山梨糖醇全油酸酯	9.5	PEG-20 硬脂醇醚	15.3
PEG-4 月桂醚	9.7	PEG-20 油醇醚	15.3
聚山梨酯 81	10	聚山梨酯 40	15.6
PEG-40 脱水山梨糖醇六油酸酯	10	PEG20 鲸蜡醚	15.7
PEG-40 脱水山梨糖醇全异硬脂酸酯	10	PEG(20)十六烷基醚	15.7
PEG-10 橄榄油甘油酯(Olive Glycerides)	10	PEG-60 氯化蓖麻油	16
PEG 山梨醇六油酸酯	10.2	PEG-30 硬脂酸酯	16.5

[0205]

表面活性剂 / 助表面活性剂	HLB	表面活性剂 / 助表面活性剂	HLB
聚山梨酯 65	10.5	聚山梨酯 20	16.7
PEG-25 氯化蓖麻油	10.8	PEG-75 羊毛脂	16.7
聚山梨酯 85	11	PEG23 月桂醚	16.9
PEG-7 椰酸甘油酯	11	PEG-40 硬脂酸酯	17.3
PEG-8 硬脂酸酯	11.1	PEG-50 硬脂酸酯	17.7
PEG 脱水山梨糖醇四油酸酯	11.4	PEG40 异辛基苯基醚	17.9
PEG-15 异硬脂酸甘油酯	12	PEG-100 硬脂酸酯	18.8
PEG-35 杏仁油甘油酯(Almond Glycerides)	12	Pluronic F68	29
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)	16-18	磷脂酰胆碱	7.6

[0206] 表 1 中列举的表面活性剂和 HLB 值是示例性的。任何已知的表面活性剂或助表面活性剂可以用于所提供的组合物 (参见例如美国专利 6, 267, 985)。所提供的组合物中所含的表面活性剂的 HLB 值通常为 14 或约 14 至 20 或约 20, 例如 14、15、16、17、18、19、20、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19 或约 20。可用于所提供的组合物中的表面活性剂的实

例是维生素 E 的 PEG- 衍生物,例如生育三烯酚 PEG 二酯或生育酚 PEG 二酯(例如 TPGS(例如 TPGS 1000) 和 TPGS 类似物)。其它 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20,通常为约 16 至 18 的已知表面活性剂也可以是适合的。例如,也可以使用具有与 TPGS 相似的性质的表面活性剂。通常,所述表面活性剂为天然表面活性剂,例如由 FDA 认证为 G. R. A. S. (公认为安全的) 和 / 或由 Kosher 认可的表面活性剂。

[0207] 本文使用的“胶束”是指由表面活性剂形成的聚集体,其通常是当所述表面活性剂存在于水性组合物中时(通常当所述表面活性剂在高于临界胶束浓度(CMC) 的浓度下使用时)而形成的。在胶束中,所述表面活性剂分子的亲水部分接触水相,而疏水部分则形成所述胶束的核,所述核可以将非极性成分(例如所提供的组合物中的非极性化合物)包封。通常,所提供的水性稀释组合物中的表面活性剂在水性液体稀释组合物中形成胶束,所述胶束在其中心包含所述非极性成分。通常,所提供的水性稀释组合物中的胶束的粒度为约 1000nm,通常为小于 500nm 或小于约 500nm,通常为小于 300nm 或约 300nm,例如小于 250nm 或约 250nm,例如小于 200nm 或小于约 200nm,例如小于或小于约 5nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、120nm、130nm、140nm、150nm、160nm、170nm、180nm、190nm 或 200nm。

[0208] 本文使用的“反相胶团”是通常在亲脂性溶液中形成的表面活性剂聚集体,其亲水部分形成核。当表面活性剂分子的疏水区域的横截面积大于该分子的亲水部分的横截面积时,有利于形成可能为六角相结构的胶束。

[0209] 本文使用的“脂质体”是由脂双层构成的表面活性剂聚集体,通常具有水性核。脂质体通常是由脂质表面活性剂形成的,所述脂质表面活性剂通常是两亲性的磷脂、含有磷酸酯的脂质(例如含有一个磷酸酯、甘油以及一个或多个脂肪酸的分子)以及类似的表面活性剂。或者,磷脂表面活性剂可以用作助表面活性剂,其可以被掺入其它表面活性剂的聚集体(例如胶束)中。脂双层是二维片,其中,除了在该片末端的那些部分之外的所有疏水部分(例如酰基侧链)均被防止与水性液体的相互作用。在能量上不利的酰基链与水的相互作用致使双分子层折叠以形成脂质体,即三维脂双层囊泡。在一实施例中,所述脂质体是作为包围单个含水空间(aqueous space) 的单个双分子层(小单层囊泡;SUVS) 而形成的。在另一实施例中,所述脂质体是由同心的双分子层构成,并具有与双分子层交替的多个含水空间(多层囊泡;MLVS)。脂质体可用于包封疏水性活性成分和亲水性活性成分。在脂质体中,非极性活性成分通常被分配在双分子层内,而亲水性活性成分则通常被限制在水性隔室内。在一实施例中,由于脂质体是稳定的并可以保护活性成分以免被例如氧和消化酶降解,因此其能够有利地作为载体 / 包封系统。

[0210] 本文使用的“助表面活性剂”是指:例如为了改善所提供的组合物和 / 或化合物的乳化,例如为了乳化所述成分,而与表面活性剂(例如主要表面活性剂) 联合用于所提供的组合物中的表面活性剂,通常是磷脂。在一实施例中,所提供的组合物包含至少一种表面活性剂和至少一种助表面活性剂。通常,所述助表面活性剂是脂质,例如磷脂(例如磷脂酰胆碱)。在一实施例中,所述助表面活性剂的 HLB 值为 7 或约 7 至 8 或约 8。通常,与表面活性剂相比,助表面活性剂在所提供的组合物中占较低的重量百分比(w/w)。因此,所提供的

组合物通常含有浓度低于表面活性剂的助表面活性剂。

[0211] 本文使用的“磷脂”是两亲性的含有磷酸酯的脂质，例如含有一个磷酸酯、甘油和一个或多个脂肪酸的分子。在一实施例中，一种或多种磷脂在所提供的组合物中用作助表面活性剂。用于所提供的组合物中的磷脂的实例是卵磷脂，其包括磷脂酰胆碱 (PC)、磷脂酰乙醇胺 (PE)、二硬脂酰卵磷脂 (DSPC)、磷脂酰丝氨酸 (PS)、磷脂酰甘油 (PG)、磷脂酸 (PA)、磷脂酰肌醇 (PI)、鞘磷脂 (SPM) 或其组合。通常，所述磷脂是有时以通用名“卵磷脂”相称的磷脂酰胆碱 (PC)。可在所提供的组合物中用作助表面活性剂的磷脂的实例是由 Lipoid, LLC, Newark, NJ 销售的磷脂，例如 Purified Egg Lecithins、Purified Soybean Lecithins、Hydrogenated Egg and Soybean Lecithins、Egg Phospholipids、Soybean Phospholipids、Hydrogenated Egg and Soybean Phospholipids；由 Lipoid, LLC 销售的合成磷脂、PEG-基化的磷脂和磷脂混合物。可在所提供的组合物中用作助表面活性剂的磷脂酰胆碱的实例是以商标名 Lipoid S100 由 Lipoid, LLC 销售的磷脂酰胆碱组合物，其源于大豆提取物，并且含有多于 95% 或多于约 95% 的磷脂酰胆碱。

[0212] 通常，为了形成胶束而使用表面活性剂，其中所述表面活性剂分子的亲水部分的横截面积大于所述分子的疏水部分的横截面积。例如，TPGS 是用于使包含所述非极性活性成分的水包油乳液稳定的表面活性剂，例如所述非极性活性成分作为球形胶束而包含于悬浮或分散于水相或水性液体（例如水性介质）中的纳米级液滴中，所述球形胶束包含面向水相的分子的亲水部分以及位于球形胶束的中心（例如围绕着所述非极性活性成分）的疏水部分。

[0213] 当表面活性剂分子的疏水区域的横截面积大于该分子的亲水部分的横截面积时，有利于形成六角相结构（有时称为反相胶团）。

[0214] 通常，在所提供的组合物中，表面活性剂和 / 或助表面活性剂在纳米乳液和水性液体中聚集以形成包含所述非极性化合物的胶束。所述表面活性剂分子的亲水部分朝向胶束的外部，与水性介质接触；而所述表面活性剂分子的疏水部分朝向胶束的中心，与包含在胶束中心的非极性化合物接触。所述胶束可以包含多于一种表面活性剂。

[0215] 本文使用的“生育酚聚乙二醇琥珀酸酯表面活性剂”和“TPGS 表面活性剂”同义，均用于指任何天然水溶性生育酚聚乙二醇琥珀酸酯表面活性剂或生育酚聚乙二醇表面活性剂，例如以商标名 Eastman Vitamin E **TPGS®**（食品级）由 Eastman Chemical Company, Kingsport, TN 销售的食物级 TPGS 表面活性剂。该表面活性剂是天然来源的维生素 E 的水溶性形式，其是通过用聚乙二醇 1000 (PEG 1000) 酯化结晶 d- α -生育酚琥珀酸酯 (d-alpha-tocopheryl acid succinate) 的羧基基团来制备的，并且包含 260mg/g 至 300mg/g 的总生育酚。可以通过用 PEG 1000 酯化合成维生素 E 的 d, 1 形式的羧基基团来制备类似的化合物。当将其以 20% 溶于水时，形成澄清液体。例如，如在美国专利 3, 102, 078、2, 680, 749 以及美国公开申请 2007/0184117 和 2007/0141203 中所公开的，此类生育酚聚乙二醇是脂溶性维生素（维生素 E）的水溶性制剂。备选的 TPGS 表面活性剂的 PEG 部分的分子量范围可以为约 200KD 或 200KD 至 20, 000KD 或约 20, 000KD。可用于所提供的组合物的 TPGS 表面活性剂的实例还有由 ZMC-USA, The Woodlands, Texas 销售的 Water Soluble Natural Vitamin E, TPGS。可以使用任何已知来源的 TPGS。通常，所述 TPGS 表面活性剂是经 GRAS 和 Kosher 认证的。TPGS 的 HLB 值通常为 16 或约 16 至 18 或约 18。

[0216] 本文使用的“粒度”与“平均粒度”同义,均是指所提供的液体中的颗粒直径,例如乳液中的液滴直径或胶束直径。通常,通过稀释所提供的预乳液组合物而制备的稀释组合物的粒度为小于约 1000nm,通常为小于 500nm 或小于约 500nm,通常为小于 300nm 或约 300nm,例如小于 250nm 或约 250nm,例如小于 200nm 或小于约 200nm,例如小于或小于约 5nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、120nm、130nm、140nm、150nm、160nm、170nm、180nm、190nm 或 200nm。在一实施例中,通过稀释所述预乳液组合物所得的稀释组合物的粒度为 10nm 或约 10nm 至 1000nm 或约 1000nm,例如 15nm 或约 15nm 至 500nm 或约 500nm,例如 15nm 或约 15nm 至 300nm 或约 300nm,例如 15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、120nm、130nm、140nm、150nm、160nm、170nm、180nm、190nm、200nm 或更多。通常,配制所提供的预乳液组合物,使得将所述预乳液组合物稀释于水性介质中得到具有适当粒度(例如 15nm 或约 15nm 至 500nm 或约 500nm)的液体稀释组合物。或者,可以以液体中的颗粒密度(例如固体 ppm(百万分比)或固体百分比)表示所述液体稀释组合物中的颗粒的信息。

[0217] 本文使用的“可见颗粒”是例如在液体(例如乳液)中的颗粒,当用肉眼(例如未经放大)观察所述液体时,所述颗粒是可见的。在一实施例中,可见颗粒是由配制所述组合物(例如所述预乳液组合物或包含经稀释的预乳液组合物的水性液体稀释组合物)的技术人员观察到的颗粒。在一实施例中,所提供的组合物不含可见颗粒。在另一实施例中,所述组合物含有少量可见颗粒,例如其数量不多于另一种液体(例如饮料)中所含的可见颗粒。可见颗粒的存在和可见颗粒的数量通过是经验观察来测定的。

[0218] 本文使用的“可见结晶”是例如在液体(例如乳液)中,当用肉眼(例如未经放大)观察液体时可见的结晶。在一实施例中,所述可见结晶是由配制所述组合物(例如所述预乳液组合物或包含经稀释的预乳液组合物的水性液体稀释组合物)的技术人员所观察到的结晶。在一实施例中,所提供的组合物不含可见结晶。在另一实施例中,所述组合物含有少量可见结晶,例如其数量不多于另一种液体(例如饮料)中所含的可见结晶。可见结晶的存在是通过经验观察来测定的。

[0219] 本文使用的“浊度”是由悬浮于液体中的颗粒所导致的液体的混浊度或浑浊性的量度标准。可以通过光学方法,例如利用比浊计(配有光源和检测器的仪器)测量浊度。比浊计通过检测由液体暴露于入射光而产生的散射光来测量浊度。散射光的量与液体中的颗粒物质的量相关。例如,光束会伴有极少扰动地穿过低浊度的样品。

[0220] 可以通过光学方法,例如利用比浊计(配有光源和检测器的仪器)测量浊度。比浊计通过检测由液体暴露于入射光而产生的散射光来测量浊度。散射光的量与液体中的颗粒物质的量相关。例如,光束会伴有极少扰动地穿过低浊度的样品。测量浊度的其它方法是公知的,并且可以应用于所提供的方法和组合物中。用比浊计测量的浊度值的单位是比浊法浊度单位(NTU)。在一实施例中,所提供的组合物(例如包含经稀释的预乳液组合物的水性液体稀释组合物)具有低浊度,例如其浊度值(NTU)为 30 或约 30;或者 NTU 值为小于

30 或约 30, 例如小于 29 或约 29、小于 28 或约 28、小于 27 或约 27、小于 26 或约 26、小于 25 或约 25、小于 24 或约 24、小于 23 或约 23、小于 22 或约 22、小于 21 或约 21、小于 20 或约 20、小于 19 或约 19、小于 18 或约 18、小于 17 或约 17、小于 16 或约 16、小于 15 或约 15、小于 14 或约 14、小于 13 或约 13、小于 12 或约 12、小于 11 或约 11、小于 10 或约 10、小于 9 或约 9、小于 8 或约 8、小于 7 或约 7、小于 6 或约 6、小于 5 或约 5、小于 4 或约 4、小于 3 或约 3、小于 2 或约 2、小于 1 或约 1 ; 或者为 29 或约 29、28 或约 28、27 或约 27、26 或约 26、25 或约 25、24 或约 24、23 或约 23、22 或约 22、21 或约 21、20 或约 20、19 或约 19、18 或约 18、17 或约 17、16 或约 16、15 或约 15、14 或约 14、13 或约 13、12 或约 12、11 或约 11、10 或约 10、9 或约 9、8 或约 8、7 或约 7、6 或约 6、5 或约 5、4 或约 4、3 或约 3、2 或约 2、1 或约 1 或者 0 或约 0。在另一实施例中, 所述水性液体稀释组合物的浊度值为小于 1000 或小于约 1000、小于 500 或小于约 500、小于 300 或小于约 300、小于 250 或小于约 250、200 或小于约 200, 例如 200、175、150、100、50、25 或更小。

[0221] 本文使用的“混浊液体”是含有悬浮可见颗粒的粘稠或不透明的液体, 例如外观混浊或泥浆状的液体。

[0222] 本文使用的“澄清”可以用来描述本文提供的组合物, 例如包含经稀释的预乳液组合物水性液体稀释组合物。在一实施例中, 澄清液体是在经验观察 (例如肉眼观察) 下不呈现混浊的液体, 和 / 或不含有肉眼可见的颗粒或结晶的液体, 或者不呈现“环形成”的液体。在另一实施例中, 澄清液体是具有低或较低浊度值 (例如小于或等于期望 NTU 值的 NTU 值) 的液体。在一实施例中, 澄清液体的 NTU 值为小于 300 或小于约 300, 通常小于 250 或小于约 250, 通常小于 200 或小于约 200, 例如 200、175、150、100、50、25 或更小。在另一实施例中, 若液体的浊度值 (NTU) 为 30 或约 30 ; 或者 NTU 值为小于 30 或约 30, 例如小于 29 或约 29、小于 28 或约 28、小于 27 或约 27、小于 26 或约 26、小于 25 或约 25、小于 24 或约 24、小于 23 或约 23、小于 22 或约 22、小于 21 或约 21、小于 20 或约 20、小于 19 或约 19、小于 18 或约 18、小于 17 或约 17、小于 16 或约 16、小于 15 或约 15、小于 14 或约 14、小于 13 或约 13、小于 12 或约 12、小于 11 或约 11、小于 10 或约 10、小于 9 或约 9、小于 8 或约 8、小于 7 或约 7、小于 6 或约 6、小于 5 或约 5、小于 4 或约 4、小于 3 或约 3、小于 2 或约 2、小于 1 或约 1 ; 或者为 29 或约 29、28 或约 28、27 或约 27、26 或约 26、25 或约 25、24 或约 24、23 或约 23、22 或约 22、21 或约 21、20 或约 20、19 或约 19、18 或约 18、17 或约 17、16 或约 16、15 或约 15、14 或约 14、13 或约 13、12 或约 12、11 或约 11、10 或约 10、9 或约 9、8 或约 8、7 或约 7、6 或约 6、5 或约 5、4 或约 4、3 或约 3、2 或约 2、1 或约 1 或者 0 或约 0, 则该液体是澄清的。在另一实施例中, 澄清液体是具有小平均粒度或较小平均粒度 (例如小于 1000nm 或约 1000nm, 通常小于 500nm 或小于约 500nm, 通常小于 300nm 或约 300nm, 通常小于 250nm 或约 250nm, 通常小于 200nm 或约 200nm, 例如小于 150 或约 150nm、小于 100nm 或约 100nm、小于 75nm 或约 75nm、小于 50nm 或约 50nm、小于 25nm 或约 25nm 或者小于 10nm 或约 10nm) 的液体, 例如平均粒度小于或小于约 5nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、120nm、130nm、140nm、150nm、160nm、170nm、180nm、190nm 或 200nm 的液体。

[0223] 在另一实施例中,澄清度是相对表述。例如,令人期望地,特定的组合物与另一种液体一样澄清、几乎一样澄清,或者比其更加澄清(通过经验测量或者通过测量浊度值或粒度)。例如,可以参照另一种水性液体稀释组合物(例如饮料)来评价澄清度。例如,在一实施例中,若液体与另一种澄清液体(例如饮料,例如水)外观相似,则该液体是澄清的。例如,令人期望地,组合物的粒度小于或等于另一种液体(例如饮料)。在另一实施例中,令人期望地,组合物的浊度值小于或等于另一种液体(例如饮料)。在另一实施例中,令人期望地,组合物比另一种液体(例如饮料)更加澄清或者与其一样澄清,例如,所述组合物具有不超过另一种液体的可见颗粒、结晶形成和/或混浊度。在一实施例中,所提供的组合物是澄清的。在另一实施例中,它们比另一种液体(例如不含所述非极性化合物或预乳液组合物的饮料)更加澄清、或者与其一样澄清或几乎一样澄清。

[0224] 本文使用的“亲水性”与“极性”同义,均是指在水性液体(例如水)中具有比在脂肪、油和/或有机溶剂(例如甲醇、乙醇、乙醚、丙酮和苯)中更高的溶解性的成分和/或化合物。

[0225] 本文使用的“非极性”、“亲脂性”和“脂溶性”同义,均是指在有机溶剂(例如乙醇、甲醇、乙醚、丙酮和苯)以及在脂肪和油中的溶解性高于在水性液体(例如水)中的溶解性的化合物(例如非极性化合物)和/或成分(例如非极性活性成分)。非极性化合物包括:药物、激素、维生素、营养素及其它亲脂性化合物。通常,用于所提供的组合物中的非极性化合物的水溶性差,例如不溶于水或者具有低水溶性的化合物。示例性的非极性化合物包括非极性活性成分,例如脂溶性药物;激素;必需脂肪酸类,例如多不饱和脂肪酸(PUFA)(例如 ω -3和 ω -6脂肪酸);维生素;营养素;营养制品;矿物质及其它化合物。其它示例性的非极性化合物在本文中有述。可以用任何非极性化合物(例如非极性活性成分)来配制所提供的组合物。

[0226] 本文使用的“非极性活性成分”是指这样的非极性化合物,当将其向个体(例如人类)给药时,其诱发或预计诱发期望的生物反应(例如在细胞、组织、器官或其它水平上改变身体功能,和/或改变外表或其它性质);或者为了实现预期效应而摄取的非极性化合物。非极性活性成分可以是任何合成的或天然的非极性成分或化合物,其包括:药物、治疗剂(therapeutic)、营养补充剂、草药、激素或其它成分。非极性活性成分可以包括本文列举的非极性活性成分,以及所述活性成分的其他药学可接受的或食品级的活性衍生物,例如盐、酯、酰胺、前药、活性代谢物、异构体、片段等。活性成分可以包括经证明具有预期效应的化合物以及被认为会产生此类效应的化合物,例如通常出于营养补充目的而摄取的化合物。

[0227] 本文使用的“个体”包括动物,其通常为哺乳动物,通常为人类。

[0228] 本文使用的“添加剂”包括任何可以向食品、饮料或其它人类可食用产品中添加以增强其营养学性质、药学性质、饮食性质、健康性质、营养保健性质、健康利益(health benefit)性质、能量供给性质、治疗性质、机能整体性质或其它性质中的一种或多种的物质。例如,本文提供制备食品、饮料及其它水性人类可食用产品的组合物和方法,其包含一种或多种添加剂,所述添加剂通常是油系添加剂(例如非极性化合物),例如营养制品;药品;维生素,其通常是油溶性维生素,例如维生素D、维生素E和维生素A;矿物质;脂肪酸,例如必需脂肪酸类,例如多不饱和脂肪酸(例如 ω -3脂肪酸及 ω -6脂肪酸(例如ALA、DHA、

EPA、GLA、CLA)、锯叶棕提取物、亚麻籽油、鱼油、藻油、植物甾醇和辅酶(例如辅酶 Q10);以及其它添加剂。

[0229] 本文使用的添加剂(例如非极性化合物,如非极性活性成分)的有效量是指预防、治疗、改善、抑制或部分抑制疾病或病症的症状所需的所述添加剂的量和/或浓度,或者个体期望摄入(例如每日摄入)和/或营养补充的量和/或浓度(例如日摄入量),例如足以改善食品、饮料或其它可食用产品的营养学性质、药学性质、营养保健性质、健康性质或能量性质的量。在一些实施例中,令人期望地,所提供的组合物(例如和/或所述液体稀释组合物)包含有效量的特定非极性化合物,所述有效量例如每单位体积或重量的所述组合物所含的特定量。

[0230] 在一实施例中,有效量是预乳液组合物的浓度或用量,其中至少 8 液量盎司的水性介质(例如饮料)中含有至少 25mg 或约 25mg,通常至少 35mg,例如 35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1500mg、2000mg 或更多的所述非极性活性成分。

[0231] 本文使用的“单位剂型”是指适用于人类和动物个体,并且按照本领域已知的方式分别包装的物理分离单位(physically discrete unit)。

[0232] 本文使用的“不溶于水”是指:当化合物与水混合时(例如当在室温下(例如在 25° C 至 50° C 或者约 25° C 至 50° C 下)与水混合时),所述化合物完全不溶的性质。在一实施例中,所述非极性化合物不溶于水。在另一实施例中,所提供的组合物中的非极性化合物微溶于水,例如具有低水溶性。

[0233] 本文使用的“低水溶性”是指:例如当在室温下(例如在 25° C 至 50° C 或约 25° C 至 50° C 下)与水混合时,水溶性为小于 30mg/mL 或约 30mg/mL,通常小于 20mg/mL 或约 20mg/mL,通常小于 10mg/mL 或约 10mg/mL,通常小于 1mg/mL 或约 1mg/mL,例如,水溶性为 30mg/mL、29mg/mL、28mg/mL、27mg/mL、26mg/mL、25mg/mL、24mg/mL、23mg/mL、22mg/mL、21mg/mL、20mg/mL、19mg/mL、18mg/mL、17mg/mL、16mg/mL、15mg/mL、14mg/mL、13mg/mL、12mg/mL、11mg/mL、10mg/mL、9mg/mL、8mg/mL、7mg/mL、6mg/mL、5mg/mL、4mg/mL、3mg/mL、2mg/mL、1mg/mL 或更低。本文使用的水溶性差可用于指不溶于水或者具有低水溶性的化合物,例如非极性化合物。

[0234] 本文使用的“非水性组合物”是指不含或含有极少量的亲水性成分的组合物,例如,其含有(以重量计)小于 5% 或约 5% 的亲水性成分,例如小于 4% 或约 4%、小于 3% 或约 3%、小于 2% 或约 2%、小于 1% 或约 1%,或者 0% 或约 0% 的亲水性成分。

[0235] 本文使用的“蜡状”用于描述在稠度上与一种或多种蜡相似的组合物和材料,通常为油性组合物或材料。通常,本文提供的固体预乳液组合物在室温下具有蜡样稠度。具有“蜡样”稠度的组合物和混合物通常具有高于环境温度(例如高于室温,例如高于 25° C 或约 25° C)的熔点或熔程,这意味着它们在室温下是固体或者半固体(例如乳膏状)。通常,蜡样的组合物在略高于它们液化点下具有较低的粘度。具有蜡样稠度的蜡的实例是天然蜡,其包括:植物来源的蜡,例如 purcelline、牛油树脂、可可油、日本蜡、西班牙草蜡、

软木蜡 (cork wax)、Guaruma 蜡、米糠蜡 (rice shoot wax)、小冠巴西棕榈蜡 (Ouricury wax)、褐煤蜡、葵花蜡、地蜡、甘蔗蜡、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、羊毛脂、源于水果的蜡 (例如橙蜡、柠檬蜡、葡萄柚蜡和杨梅蜡等);动物来源的蜡,例如蜂蜡、羊毛蜡、spermateci 和熊脂、虫胶蜡等;矿物蜡,例如地蜡 (ceresine, ozokerite wax);以及合成蜡,包括石油基蜡,例如石蜡、凡士林、微晶石蜡、聚亚烷基蜡和聚乙二醇蜡 (如聚乙烯蜡);氯化萘基蜡,例如 'Halowax'、合成烃蜡等。

[0236] 本文使用的“非水性组合物”(例如非水性预乳液组合物)是不含或含有极少量的任何亲水性成分的组合物,例如,其含有(以重量计)小于 10% 或约 10%,通常小于 5% 或约 5% 的亲水性成分,例如小于 4% 或约 4%、小于 3% 或约 3%、小于 2% 或约 2%、小于 1% 或约 1% 或者 0% 或约 0% 的亲水性成分。

[0237] 本文使用的“液体组合物”是指任何液体,例如在室温下(例如在 25° C 或约 25° C 下,或者在 25° C 或约 25° C 至 50° C 或约 50° C 的温度下)是液体的组合物。所提供的液体组合物的实例是其中已稀释有一种或多种预乳液组合物水性液体稀释组合物,例如包含经稀释的预乳液组合物水性液体稀释组合物。在此实施例中,所述非极性化合物及其它亲脂性化合物形成乳液(例如纳米乳液)形式的水性液体内的分散相。

[0238] 本文使用的“液体稀释组合物”、“稀释组合物”和“液体稀释物”同义,均用于指包含稀释于液体(例如水性介质)中的一种或多种所提供的预乳液组合物(例如含有所述非极性化合物的预乳液组合物)的组合物。所提供的液体稀释组合物的实例是水性液体稀释组合物,例如包含所述预乳液组合物的饮料或其它液体,例如水、酱汁 (sauce)、汤、糖浆、苏打水、果蔬汁(例如果汁)、奶、咖啡、茶、营养饮料、运动饮料、能量饮料、维生素强化饮料、加味水以及包含经稀释的预乳液组合物的其它饮料。

[0239] 本文使用的“水性液体稀释组合物”是主要为水性的液体稀释组合物,例如包含稀释于水性介质(例如水或其它饮料)中的预乳液组合物的组合物。所述水性液体稀释组合物不一定完全是水性的。例如,所述水性液体稀释组合物可以包含水性部分(例如水性连续相)以及其它部分(例如分散相,例如亲脂性分散相)。通常,所述亲脂性分散相含有一种或多种亲脂性物质,例如一种或多种非极性化合物(例如非极性活性成分)。

[0240] 在一实施例中,所述水性液体稀释组合物的分散相具有小液滴(颗粒)尺寸,例如其粒度为小于 1000nm 或小于约 1000nm,通常为小于 500nm 或小于约 500nm,通常为小于 300nm 或约 300nm,通常为小于 250nm 或小于约 250nm,通常为小于 200nm 或小于约 200nm,例如其粒度等于、小于或小于约 5nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、120nm、130nm、140nm、150nm、160nm、170nm、180nm、190nm 或 200nm。所提供的水性液体稀释组合物的实例是饮料,例如水、苏打水、果蔬汁(例如果汁)、奶、咖啡、茶、营养饮料、运动饮料、能量饮料、维生素强化饮料、加味水及其它饮料。通常,所述水性液体稀释组合物是含有所述非极性化合物的饮料,例如含有经稀释的预乳液组合物的饮料。

[0241] 本文使用的“油相”可以用于指所述液体稀释组合物的含有一种或多种亲脂性成分和/或两亲性成分的部分,并且通常是脂溶性相。通常,所述油相是所提供的乳液组合物

中的分散相。

[0242] 本文使用的“水相”用于指所述液体稀释组合物的含有一种或多种亲水性成分和 / 或两亲性成分的部分。通常,所述水相是连续相。

[0243] 本文使用的“初始预乳液组合物”是在所提供的配制预乳液组合物的方法中制备的预乳液组合物。通常,所述初始预乳液组合物是通过选择成分(例如表面活性剂、非极性化合物,以及任选存在的其它成分(例如防腐剂和 / 或溶剂)),并且从如本文所述的适当浓度范围中选择所述成分的起始浓度来制备的。可以根据现有的预乳液组合物的参数和 / 或根据本文提供的成分和浓度范围来配制初始预乳液组合物。使用所提供的配制方法来评价初始预乳液组合物,例如,来确定所述预乳液组合物是否具有一种或多种期望性质,例如澄清度。在一实施例中,如本文所述,改变所述初始预乳液组合物的配方。在另一实施例中,不进行改变,并且使用所述初始预乳液组合物的配方来制备预乳液组合物。

[0244] 本文使用的“稳定性”是指所提供的组合物的期望性质,例如所提供的组合物在一段时间(例如至少或为1天、2天、3天、4天、5天、6天或更多天,至少或为1周、2周、3周、4周或更多周,至少或为1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更多个月,或者至少或为1年、2年、3年、4年或更多年)内不发生一种或多种变化的能力。在一实施例中,若配制所述组合物以使其在一段时间内保持不发生氧化或实质性氧化(substantial oxidation),则该组合物是稳定的。在另一实施例中,所述稳定的组合物在一段时间内保持澄清。在另一实施例中,所述稳定的组合物在一段时间内保持供人类食用的安全性和 / 或适宜性。在一实施例中,稳定性是指在一段时间内所述组合物中无沉淀形成。在相关实施例中,稳定性是指在一段时间内无“环形成”。在另一实施例中,若所述组合物在一段时间内(例如24小时后、1周后或1月后)不呈现任何可见的相分离,则该组合物是稳定的。在一实施例中,若所述组合物在特定温度下保存时,在一段时间内呈现一种或多种所述的这些特征,则该组合物是稳定的。在一实施例中,所述组合物在室温(例如25°C或约25°C)下仍保持稳定。在另一实施例中,所述组合物在19°C至25°C下仍保持稳定。在另一实施例中,所述组合物在冷藏温度(例如4°C或约4°C)下,或者在冷冻温度(例如-20°C或约-20°C)下仍保持稳定。

[0245] 本文使用的“使……稳定”是指提高组合物的稳定性。

[0246] 本文使用的“室温”和“环境温度”是用来描述人类通常所处的或居住的一个或多个封闭空间中的普遍温度。“室温”可以变化,但通常是指19°C或约19°C至25°C或约25°C的温度。当在室温下储藏时组合物时,应当理解,其通常储藏在此范围内或大致在此范围内的温度下。

[0247] 本文使用的“冷藏温度”是指冰箱(例如家用冰箱或餐馆用冰箱)中的普遍温度,例如低于室温但通常比水的凝固点(0°F或约0°F或者-19°C或-20°C)高几度的温度。通常,冷藏温度为约10°C或约10°C至0°C或约0°C,例如4°C或约4°C。当在冷藏温度下储藏组合物时,应当理解,其是储藏在家用冰箱或工业用冰箱的普遍温度下。

[0248] 本文使用的“冷冻温度”是指约为或低于水的凝固点的温度,例如家用冷冻器常用的温度(例如0°F或约0°F,例如-19°C或约-19°C或者-20°C或约-20°C,或者更冷)。

[0249] 除非上下文另有明确说明,本文使用的单数形式的“a”、“an”和“the”包括复数的

所指个体。因此,例如提及包含“胞外域”的化合物包括具有一个或多个胞外域的化合物。

[0250] 本文使用的范围和量可以表达为“约”特定值或范围。“约”也包括确切的量。因此,“约 5 克”意指“约 5 克”以及“5 克”。还应当理解,本文表述的范围包括在此范围内的整数及其分数。例如,5 克至 20 克的范围包括诸如 5 克、6 克、7 克、8 克、9 克、10 克、11 克、12 克、13 克、14 克、15 克、16 克、17 克、18 克、19 克和 20 克的整数值以及此范围内的分数,例如 5.25 克、6.72 克、8.5 克和 11.95 克。

[0251] 本文使用的“任选的”或“任选地”意指随后所述的事件或状况发生或不发生,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及不发生的情况。例如,任选地变化的部分意指所述部分是变化的或者不变的。在另一实施例中,任选的连接(ligation)步骤意指所述方法包括连接步骤或者不包括连接步骤。

[0252] 本文使用的“环形成”意指围绕着容器形成带白色或不透明的环,所述容器包含液体,例如水性液体(例如饮料(例如含有乳液或纳米乳液的液体稀释组合物))。通常,所述环围绕着容器的周边形成,通常在所述容器中的液体的水平面上(例如在容器的颈部)形成。环形成可以随着时间发生,并且,若它在短时间内发生,则可以作为不稳定的标志。环形成通常是不期望的,特别是在供人类食用的液体(例如饮料)的情况下更是如此。通常,所提供的稳定组合物不呈现“环形成”,或者是稳定的,在长时间(例如数天、数周、数月或数年)无环形成。在一实施例中,当在例如室温下、冷藏和/或冷冻温度下储藏所述组合物时,其在一段时间内不呈现环形成。所提供的组合物的这些与环形成相关的期望性质可能受所述组合物的粒度的影响,而所述粒度则可能受特定成分和成分浓度的选择的影响,例如受表面活性剂的性质(如表面活性剂的 HLB)的影响。

[0253] 本文使用的“脂肪酸”是指在其链的一端具有羧基(COOH)基团的直链烃分子。

[0254] 本文使用的“多不饱和脂肪酸”和“PUFA”同义,均用于指在所述脂肪酸的碳链中含有多于一个碳-碳双键的脂肪酸。PUFA 类(特别是必需脂肪酸类)被用作膳食补充剂。

[0255] 本文使用的“必需脂肪酸类”是包括人类在内的哺乳动物不能利用任何已知化学途径合成的 PUFA。因此,必需脂肪酸类必须从饮食或通过补充而获得。必需的 PUFA 脂肪酸的实例是 ω -3(ω -3; n-3) 脂肪酸以及 ω -6(ω -6; n-6) 脂肪酸。

[0256] 本文使用的“ ω -3(ω -3; n-3) 脂肪酸”是由亚甲基间隔的多烯,其具有两个或多个被单个亚甲基基团分隔的顺式双键,并且其中第一个双键位于自最后一个(ω)碳起的第三个碳处。 ω -3 脂肪酸用作膳食补充剂,例如用于疾病的治疗和预防。在一实施例中,所提供的组合物含有包含至少一种 ω -3 脂肪酸的非极性活性成分。 ω -3 脂肪酸的实例是: α -亚麻酸(ALA)(18: 3ω 3); 十八碳四烯酸(18: 4ω 3)(短链脂肪酸); 二十碳五烯酸(EPA)(20: 5ω 3); 二十二碳六烯酸(DHA)(22: 6ω 3); 二十碳四烯酸(24: 4ω 3); 二十二碳五烯酸(DPA, 鲱鱼酸)(22: 5ω 3); 16: 3ω 3; 24: 5ω 3 及二十四碳六烯酸(24: 6ω 3)。较长链的 ω -3 脂肪酸可以由 ALA(短链 ω -3 脂肪酸)合成。包含 ω -3 脂肪酸的非极性活性成分的实例是:包含 DHA 和/或 EPA,例如包含鱼油、磷虾油和/或藻油(例如微藻油)的非极性活性成分;包含 ALA,例如包含亚麻籽油的非极性活性成分。

[0257] 本文使用的“ ω -6(ω -6; n-6) 脂肪酸”是由亚甲基间隔的多烯烃,其具有被单一亚

甲基基团分离的两个或多个顺式双键,并且其中第一个双键位于自最后一个(ω)碳起的第六个碳处。在一实施例中,所提供的组合物含有包含至少一种 ω -3 脂肪酸的非极性活性成分。 ω -6 脂肪酸的实例是:亚油酸(18: 2 ω 6)(短链脂肪酸); γ -亚麻酸(GLA)(18: 3 ω 6);二高- γ -亚麻酸(DGLA)(20: 3 ω 6);二十碳二烯酸(20: 2 ω 6);花生四烯酸(AA)(20: 4 ω 6);二十二碳二烯酸(22: 2 ω 6);肾上腺酸(22: 4 ω 6);以及二十二碳五烯酸(22: 5 ω 6)。包含 ω -6 脂肪酸的非极性活性成分的实例是包含 GLA(例如琉璃苣油)的成分。包含 PUFA 的非极性活性成分的实例还有包含共轭脂肪酸(例如共轭亚油酸(CLA))的化合物以及包含锯叶棕提取物的化合物。

[0258] 本文使用的“藻油”是指源于海洋涡鞭毛藻(例如微藻,例如无色涡鞭毛藻(*Cryptocodinium* sp),特别是隐甲藻(*Cryptocodinium cohnii*))的任何油。在一实施例中,藻油在所提供的组合物中用作非极性化合物,例如用作活性成分。所述藻油通常包含 DHA。在一实施例中,所述藻油还是 EPA 的来源。

[0259] 本文使用的“鱼油”是指源于任何鱼(通常是冷水性鱼类),例如源于鱼组织(例如源于冷冻鱼组织,例如源于鱼肝)的任何油。在一实施例中,鱼油在所提供的组合物中用作非极性化合物,例如活性成分。所述鱼油通常包含 DHA。在一实施例中,所述鱼油还包含 EPA。

[0260] 本文使用的“防腐剂”是指可以改善所提供的组合物的稳定性的成分。防腐剂(特别是食品防腐剂和饮料防腐剂)是公知的。任何已知的防腐剂可用于所提供的组合物。可用于所提供的组合物的防腐剂的实例是:油溶性防腐剂,例如苧醇、苯甲酸苧酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯;抗氧化剂,例如维生素 E、维生素 A 棕榈酸酯和 β -胡萝卜素。通常,选择供人类食用(例如在食品和饮料中)安全的防腐剂,例如 GRAS 认证的和/或 Kosher-认证的防腐剂,例如苧醇。

[0261] 本文使用的“溶剂”是指用来溶解化合物(通常是非极性化合物,例如非极性活性成分)的成分,例如油。例如,所述溶剂可用于在将所述非极性活性成分加入到组合物之前或者同时对其溶解。通常,所述溶剂是包含于所述组合物中的除了所述非极性化合物之外的油。例如,所述溶剂通常不是所述非极性化合物。某些化合物(例如亚麻籽油和红花油)既可以是溶剂也可以非极性活性成分。通常,所述溶剂包含一种或多种油,其通常是除了所述非极性活性成分之外的油或者不包含于所述活性成分中的油。当所述预乳液组合物中包含溶剂时,所述溶剂通常用于在所述非极性化合物与其它成分混合之前将其溶解。在一实施例中,使用溶剂降低了包含经稀释的预乳液组合物的水性液体稀释组合物的晶体粒度和/或提高了其澄清度。可用于所提供的预乳液组合物中的非极性溶剂的实例是(除了所述非极性活性成分之外)的油,例如维生素 E 油、亚麻籽油、CLA、琉璃苣油、D-柠檬烯、介花油、玉米油、MCT 油和燕麦油。还可以使用其它油。在所提供的组合物中用作溶剂的维生素 E 油的实例是以商标名 Novatol™ 5-67 Vitamin E(D- α -生育酚;ADM 产品代码 410217)由 ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL 销售的油。此维生素 E 油含有至少 67.2% 的生育酚和约 32.8% 的大豆油。在一实施例中,所述溶剂被同义地称为“增溶剂”。

[0262] 本文使用的“w/w”、“重量/重量”、“以重量计”、“重量%”和“重量百分比”同义,均用于表示组合物的一种组分的质量相对于整个组合物的质量的比值。例如,当特定成分的

量代表预乳液组合物重量的 1%(w/w) 时,该成分的质量是整个预乳液组合物质量的 1%。类似地,当某成分的量所述预乳液组合物的 50%(w/w) 时,该成分的质量是所述预乳液组合物总质量的 50%。类似地,当组合物和 / 或混合物包含 (以重量计) 10% 的某成分时,所述成分的质量是所述组合物或化合物总质量的 10%。当仅列出浓度或百分比 (无单位) 时,应当理解,所述浓度或百分比是重量浓度或重量百分比。

[0263] 类似地,本文使用的“v/v”、“体积 / 体积”、“体积 %”和“体积百分比”同义,均用于表示组合物的一种组分的体积与整个组合物的体积的比值。

[0264] 本文使用的“乳化稳定剂”是指可用于使所提供的组合物 (例如所述预乳液组合物和 / 或包含经稀释的预乳液组合物的水性组合物) 稳定和 / 或乳化和 / 或改变其粘度的化合物。在一实施例中,所述乳化稳定剂提高所述液体浓缩物的粘度。在一实施例中,特别是在由稀释所述初始预乳液组合物所得的水性液体稀释组合物的油相和水相呈现出分离的情况下,在评价初始预乳液组合物后,在配制过程中加入一种或多种乳化稳定剂。添加所述乳化稳定剂可以防止油相和水相的分离。

[0265] 可用于所提供的组合物的乳化稳定剂的实例是包含树胶 (例如用作乳化剂的树胶) 混合物 (例如包含黄原胶、瓜尔胶和藻酸钠中的一种或多种的混合物) 的组合物,例如可从 TIC Gums, Inc. (Belcamp, MD) 购得的以商标名 **SALADIZER®** 销售的乳化稳定剂。所述乳化稳定剂中可以包含其它树胶,例如阿拉伯树胶和甜菜果胶 (sugar beet pectin)。其它类似树胶的混合物也可用作乳化稳定剂。

[0266] 本文使用的“pH 调节剂”是在通常不改变所述组合物的其它性质或者基本上不改变其它性质的情况下,能够改变所提供的组合物的 pH (例如降低所述组合物的 pH 或增大所述组合物的 pH) 的任何化合物,通常是酸或碱。pH 调节剂是公知的。所述 pH 调节剂的实例是酸 (例如柠檬酸和磷酸) 和碱。

[0267] 本文使用的“矫味剂”是改变 (通常是改善) 所提供的组合物 (例如水性液体稀释组合物 (例如饮料)) 的味道和 / 或气味的任何成分。

[0268] 本文使用的“不超过”和“NMT”是指小于或等于所列量的量。类似地,“不少于”和“NLT”是指大于或等于所列量的量。

[0269] 本文使用的“天然的”用于指可以在自然界发现且不仅仅是人造的组合物和 / 或所述组合物中的成分。例如,苜蓿醇是天然的防腐剂。类似地,生育酚聚乙二醇是天然的表面活性剂。在一实施例中,所述天然的组合物 / 成分是经 GRAS 和 / 或 Kosher 认证的。通常,所提供的组合物是天然的、半天然的,和 / 或含有一种或多种天然成分。

[0270] 本文使用的“G. R. A. S.”和“GRAS”同义,均用于指经 USDA、FDA 认证为“公认为安全的”用作例如食品、饮料和 / 或供人类食用的其它物质中的添加剂的化合物、组合物和成分,例如满足 U. S. Federal Food, Drug and Cosmetic Act 的第 201 款和第 409 款的标准任何物质。通常,本文所提供的组合物是经 GRAS 认证的。

[0271] 本文使用的“犹太教规清洁食物 (kosher)”用于指符合犹太教饮食规定的物质,例如不包含源于非犹太教规清洁食物的动物的成分,或者不包含未遵循犹太教规定制作的成分的物质。通常,本文所提供的组合物是经 Kosher 认证的。

[0272] 本文使用的“容器”是指可用于在制备所述组合物的方法中容纳所提供的组合物的成分和 / 或相的任何容器,例如槽、罐、小瓶、烧瓶、圆筒和烧杯。在一实施例 (例如所提

供的放大方法的实施例)中,所述容器是用于混合和/或加热所述组合物(例如预乳液组合物)的一种或多种成分和/或相的槽。在一实施例中,所述槽是混合槽,其用于混合(并任选地加热)所述组合物的一种或多种成分。在一实施例中,所述槽是在形成所述组合物(例如所述预乳液组合物)后,容纳所提供的组合物的包装槽或容纳槽。许多槽可用来混合成分。通常,在使用之前以及在多次使用之间,按照已知的操作对所述槽进行清洁,例如冲洗、用肥皂洗和/或消毒。通常,所述槽配有一个或多个用于混合加入槽中的成分的混合器,例如标准混合器和/或均化器。在一实施例中,所述槽还配有加热装置和/或冷却装置。例如,所述槽可以是水套槽(water-jacketed tank)。例如,由水套控制水套槽的温度,以在例如混合时加热内容物。

[0273] 本文使用的“输送工具”是指可用于在所提供的制备所述组合物的方法中(例如从一槽到另一槽(例如从混合槽到包装/容纳槽))输送液体的任何设备、设备组合和/或系统。所述输送工具的实例是输送泵及适当的配件,例如卫生设备、球阀和输送管(例如食品级管)。

[0274] 本文使用的“混合器”是指可用于在所提供的制备所述组合物的方法中混合成分的任何设备或设备组合,例如标准混合器和均化器(剪切器)。例如,混合器可用于混合所述组合物的成分。

[0275] 本文使用的“标准混合器”是指用于合并一组成分,或者用于使一种或多种成分与液体(例如与乳液)混合(例如用于使其它成分与乳液混合)的混合器。标准混合器可以是例如为了促进成分的溶解,在加热过程中使材料(例如所述成分)移动的任何混合器。

[0276] 本文使用的“均化器”和“剪切器”用于指具有高剪切力的混合器,其通常是在混合成分(例如所述预乳液组合物的成分)之后使用。所述均化器通常能够高剪切力地混合,可以使互不混溶的相,例如乳液的相(如水相/油相)乳化。

[0277] 本文使用的“冷却装置”是指可用于在所提供的方法中(例如在混合和/或均质化过程中)冷却所述组合物及其相和成分的任何设备或设备组合。

[0278] 所述冷却装置的实例是冷却器(制冷器),例如循环冷却器,例如,为了在混合过程中快速制冷并保持混合物的温度,其可以(例如远程地,或者通过安装于所述冷却器中的槽)与槽连接,以实现液体从所述槽经制冷器返回到所述槽中的循环。通常,所述冷却装置可用于使液体冷却到 25°C 或约 25°C 至 45°C 或约 45°C ,例如 25°C 、 26°C 、 27°C 、 28°C 、 29°C 、 30°C 、 31°C 、 32°C 、 33°C 、 34°C 、 35°C 、 36°C 、 37°C 、 38°C 、 39°C 、 40°C 、 41°C 、 42°C 、 43°C 、 44°C 或 45°C ,通常为 25°C 至 43°C ,通常为 35°C 至 43°C ,例如 26.5°C 。

[0279] 本文使用的“快速冷却”是指:在少于2小时或约2小时内,通常在少于1小时或约1小时内,例如在至少30分钟或约30分钟至60分钟或约60分钟内(例如30分钟、31分钟、32分钟、33分钟、34分钟、35分钟、36分钟、37分钟、38分钟、39分钟、40分钟、41分钟、42分钟、43分钟、44分钟、45分钟、46分钟、47分钟、48分钟、49分钟、50分钟、51分钟、52分钟、53分钟、54分钟、55分钟、56分钟、57分钟、58分钟、59分钟或60分钟内),使组合物(例如液体组合物(例如形成的乳液))冷却到期望温度,例如 25°C 或约 25°C 至 45°C 或约 45°C ,通常为 35°C 至 43°C ,例如 26.5°C 的方法。

[0280] 本文使用的“低热”是指 45°C 或约 45°C 至 85°C 或约 85°C 的温度,例如

45° C、46° C、47° C、48° C、49° C、50° C、51° C、52° C、53° C、54° C、55° C、56° C、57° C、58° C、59° C、60° C、61° C、62° C、63° C、64° C、65° C、66° C、67° C、68° C、69° C、70° C、71° C、72° C、73° C、74° C、75° C、76° C、77° C、78° C、79° C、80° C、81° C、82° C、83° C、84° C 或 85° C, 例如不超过 85° C 或约 85° C, 通常不超过 60° C 或约 60° C, 通常为 60° C 或 60° C。在所提供的制备所述预乳液组合物的方法中, 为了保存所述成分, 例如为了防止所述成分 (例如所述非极性活性成分 (例如含有 ω -3 的化合物 (例如 DHA))) 被氧化, 通常利用低热加热所述油相成分和水相成分。

[0281] 本文使用的“基本上由...组成”意指包含下列成分, 并且不包含任何其它活性成分, 例如不包含任何其它活性药物或药品。例如, 基本上由所列的多种成分组成的组合物 (例如预乳液组合物) 包含那些特定的成分, 并且不包含任何其它活性药物或药品。

[0282] B. 包含非极性化合物的组合物

[0283] 本文提供包含非极性化合物的组合物及制备所述组合物的方法。非极性化合物的水溶性差 (例如具有低水溶性或不溶于水)。通常, 由于水溶性差, 难以将非极性化合物配制为供人类食用的组合物, 特别是水性组合物, 例如食品和饮料。非极性化合物的水溶性差还可能导致它们的生物利用度差。需要配制非极性化合物的改进的方法和组合物。

[0284] 乳液 (例如水包油乳液) 已被用于将非极性化合物分散于水性液体中。一般而言, 乳液是两种互不混溶的液体 (例如油和水或其它水性液体) 的胶体分散体, 其包含连续相和分散相。在水包油乳液中, 分散相是油相, 而连续相是水相。仍然需要在水性液体中包含非极性化合物的改进的乳液 (例如水包油乳液) 以及产生所述改进乳液的方法和组合物。具体而言, 需要更适合且更理想的供人类食用 (例如在食品和饮料中) 的非极性化合物的乳液。例如, 需要具有改善的澄清度 (例如小粒度、低浊度)、稳定性 (例如无分离)、味道和气味的乳液。

[0285] 在所提供的组合物中包含改进乳液 (例如液体稀释组合物)。提供包含分散于水性液体中的非极性化合物的乳液, 其具有期望的性质, 包括改善的澄清度、稳定性、气味和味道。还提供了可被稀释以产生乳液的组合物 (例如预乳液组合物)。所提供的组合物以及制备所述组合物的方法可用于将任何非极性化合物配制入水性组合物中。

[0286] 通常, 包含所述非极性化合物 (例如液体稀释组合物) 的所提供的乳液是纳米乳液, 其是具有分散液滴 (颗粒) 的乳液, 所述液滴 (颗粒) 的直径为小于 1000nm 或小于约 1000nm, 通常为小于 500nm 或小于约 500nm, 通常为小于 300nm 或约 300nm, 通常为小于 250nm 或小于约 250nm, 通常为小于 200nm 或小于约 200nm, 例如小于或小于约 5nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、120nm、130nm、140nm、150nm、160nm、170nm、180nm、190nm 或 200nm。通常, 所提供的纳米乳液组合物是水包油纳米乳液, 其包含分散于水性液体中的所述非极性化合物。通过一种或多种表面活性剂和 / 或助表面活性剂和 / 或乳化稳定剂来使所提供的乳液组合物稳定。表面活性剂在所述乳液中的油相和水相之间形成界面膜以提供稳定性。通常, 所提供的组合物的纳米乳液可包含胶束, 其中一种或多种表面活性剂围绕着所述非极性活性化合物。所述胶束分散于水相中。所述纳米乳液的实例是液体稀释组合物, 包括水性稀释组合

物,例如,含有所述非极性化合物的澄清的水性组合物。通常,所述液体稀释组合物是通过稀释一种或多种所提供的预乳液组合物而制备的。

[0287] 所提供的组合物还包括含有所述非极性化合物的预乳液组合物,可以将其稀释以制备所述纳米乳液,例如所述液体稀释组合物。按照所提供的方法,可以将所述预乳液组合物稀释以形成稀释组合物,例如水性液体稀释组合物。通常,所述预乳液组合物是固体预乳液组合物,其在室温(例如 25° C 或约 25° C)下不是液体(或气体)。通常所述固体预乳液组合物在室温下具有蜡样稠度,并且当其被加热(例如被加热到 120° F 或约 120° F、125° F 或约 125° F、或者 145° F 或约 145° F、50° C 或约 50° C、60° C 或约 60° C)时变成液体。通常,所述固体预乳液组合物是非水性的,其不含或含有极少量的亲水性成分,例如含有(以重量计)少于 5% 或约 5% 的亲水性成分,例如含有(以重量计)少于 4% 或约 4%、少于 3% 或约 3%、少于 2% 或约 2%、少于 1% 或约 1% 或者 0% 或约 0% 的亲水性成分。

[0288] 可以按照所提供的方法将所述预乳液组合物稀释于介质,例如水性介质(例如饮料)中,以形成含有非极性化合物的液体稀释组合物(例如水性液体稀释组合物)。

[0289] 可以利用任何非极性化合物制备所述组合物。可用于所提供的组合物中的非极性化合物的实例是非极性活性成分,例如药品、营养制品、维生素和矿物质。非极性活性成分的实例是包含多不饱和脂肪酸(PUFA)的化合物,例如包含 ω -3 的活性成分(例如包含 ALA、DHA 和 / 或 EPA 的化合物(例如源于鱼和微藻的油、磷虾提取物和 / 或亚麻籽提取物)),以及包含 ω -6 的非极性活性成分(例如包含 γ -亚麻酸(GLA)的化合物(例如琉璃苣油));包含锯叶棕油的化合物;包含共轭脂肪酸的成分,例如包含共轭亚油酸(CLA)的化合物;包含辅酶 Q 的活性成分,例如包含辅酶 Q10(CoQ10),通常为经氧化的 CoQ10(泛癸利酮)的化合物;以及包含植物甾醇(植物固醇)的化合物。其它示例性的非极性活性成分在本文中有述。任何非极性化合物可以用于所提供的组合物中。

[0290] 1. 包含非极性化合物的预乳液组合物

[0291] 所提供的组合物的示例是含有一种或多种非极性化合物的预乳液组合物。通常,所述预乳液组合物是固体组合物,其通常在室温下(例如在 25° C 或约 25° C 下)具有蜡样稠度(例如诸如蜡的物质(例如唇膏)的稠度),并且在较高温度(例如当被加热到较高温度,例如加热到 125° F 或约 125° F、或者 50° C 或约 50° C 或者 60° C 或约 60° C 时)下变成液体。

[0292] 使用所提供的方法,可以将所述预乳液组合物稀释于水性介质中以形成包含所述非极性化合物的所提供的液体稀释组合物。配制预乳液组合物,使得将所述组合物稀释于例如水性介质中得到具有一种或多种期望性质的组合物,所述期望性质例如澄清度;安全性;味道;气味;稳定性,例如在一段时间内不出现相分离、“环形成”和 / 或沉淀;和 / 或生物利用度。在一实施例中,所述期望性质是当将所提供的预乳液组合物稀释于水性介质(例如饮料(例如水))中时,其产生澄清的或部分澄清的水性液体稀释组合物的能力。在另一实施例中,所述期望性质涉及所述预乳液组合物的安全性和 / 或所述预乳液组合物在供人类食用(例如在食品和饮料中)的适宜性。在另一实施例中,令人期望地,所述预乳液组合物包含小于或等于特定浓度的一种或多种成分。在另一实施例中,令人期望地,所述预乳液组合物包含大于或等于特定浓度的一种或多种成分。

[0293] 除了所述非极性化合物之外,所述预乳液组合物包含至少一种表面活性剂。通常,

所述表面活性剂的 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20, 例如 14、15、16、17、18、19、20、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19 或约 20。适合的表面活性剂的实例是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS) 以及具有与 TPGS 相似的性质的其它表面活性剂, 例如 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20 的其它表面活性剂。通常, 所述表面活性剂是天然表面活性剂, 例如经 FDA 认证为 GRAS (公认为安全的) 和 / 或经 Kosher 认证的表面活性剂 (例如 TPGS)。

[0294] 通常, 所述预乳液组合物还包含一种或多种其它成分。如本文所述, 可包含于所述预乳液组合物中的其它成分的实例是: 防腐剂、非极性溶剂、助表面活性剂、乳化稳定剂、pH 调节剂和矫味剂。

[0295] 通常, 配制预乳液组合物, 使得当将它们稀释于水性介质 (例如水) 中时得到作为纳米乳液的稀释组合物, 其中非极性化合物存在于胶束中。这些胶束包含被一种或多种表面活性剂包围的非极性化合物, 使得所述非极性化合物能够分散于所述稀释组合物中的水性介质极性溶剂中。通常, 配制预乳液组合物, 以使稀释组合物中的胶束具有小或较小的粒度, 例如小于 1000nm 或约 1000nm, 小于 500nm 或约 500nm, 通常小于 300nm 或约 300nm, 通常小于 250nm 或约 250nm, 通常小于 200nm 或约 200nm, 例如 0nm、1nm、2nm、3nm、4nm、5nm、6nm、7nm、8nm、9nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、35nm、40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、95nm、100nm、125nm、150nm 或 200nm。较小的粒度与由稀释预乳液组合物所得的稀释组合物的澄清度提高相关。例如, 粒度较小的液体比粒度较大的液体更澄清。小粒度还可有助于其它令人期望性质, 例如稳定性。

[0296] 包括成分、它们的相对浓度以及制备所述预乳液组合物的方法在内的预乳液组合物的许多参数影响经稀释所述预乳液组合物而制备的稀释组合物的粒度。甚至于所述预乳液组合物的这些参数还影响所述稀释组合物的期望性质, 例如所述稀释组合物的澄清度。具体而言, 所述表面活性剂的性质 (特别是所述表面活性剂的 HLB) 以及表面活性剂和非极性化合物在预乳液组合物中的相对浓度影响所述水性液体稀释组合物的小粒度和澄清度。通常, 这些参数和性质中的一些是彼此相关的。例如, 若干所述参数影响粒度, 通常是小粒度。粒度直接影响包含所述预乳液组合物的水性液体稀释组合物的澄清度。粒度还可能与其它性质相关, 例如包含所述预乳液组合物的水性液体稀释组合物的稳定性、不存在“环形成”和 / 或沉淀形成。

[0297] 因此, 所述预乳液组合物中的成分的性质及它们的相对浓度对于所述预乳液组合物产生令人期望的稀释组合物的能力是重要的。利用所提供的配制所述预乳液组合物的方法进行对会产生具有期望性质的稀释组合物的适当成分及其相对浓度的测定。

[0298] a. 配制预乳液组合物

[0299] 利用所提供的配制方法, 通过选择产生具有一种或多种期望性质的组合物的成分及所述成分的浓度比来配制所述预乳液组合物。在配制所述预乳液组合物时, 用选定的成分和起始浓度来制备初始预乳液组合物, 通常视需要对其进行稀释、评价和调整。

[0300] 作为配制所提供的预乳液组合物的第一步, 制备一种或多种初始预乳液组合物并评价期望性质。对于此步骤, 成分选自例如下文提供的成分列表中的一种或多种。各选定成分的起始浓度 (重量百分比) 选自所述成分或此类成分的适当浓度范围。例如, 表面活性剂的起始浓度选自表面活性剂的适当浓度范围。在某些情况下, 所述初始预乳液组合物

是根据具有一种或多种期望性质的现有预乳液组合物的成分及其浓度来配制的。

[0301] 然后利用下文提供的制备预乳液组合物的方法,在适当的步骤中以其初始浓度加入各成分来制备所述初始预乳液组合物。在一实施例中,制备多于一种的初始预乳液组合物。例如,可以对各自具有不同浓度的一种或多种成分的多份初始预乳液组合物进行制备和比较。例如,可以制备多份初始预乳液组合物,以测试一种或多种具体成分在适当浓度范围内的各种代表性浓度。

[0302] 在代表性的实施例中,通过包含至少一种表面活性剂来制备所述初始预乳液组合物,所述表面活性剂的 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20,通常为生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS) 表面活性剂。

[0303] 在一实施例中,所述表面活性剂的起始浓度高于所述组合物重量的 50% 或约 50%,通常高于 60% 或约 60%,通常高于 65% 或约 65%,例如高于 70% 或约 70%,例如其起始浓度在以下浓度范围内:所述组合物重量的 50% 或约 50% 至 95% 或约 95%、60% 或约 60% 至 95% 或约 95%,通常为 65% 或约 65% 至 90% 或约 90%,例如 69% 或约 69% 至 90% 或约 90%,例如 69% 或约 69% 至 89% 或约 89%,例如其起始浓度为所述组合物重量的 65%、66%、67%、68%、69%、69.5%、69.9%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、79.5%、79.9%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、89.5%、89.9% 或 90%。

[0304] 在另一实施例中,所述表面活性剂的起始浓度高于所述组合物重量的 20% 或约 20%,通常高于 30% 或约 30%,例如 30% 或约 30% 至 55% 或约 55%,例如 30% 或约 30% 至 50% 或约 50%,例如 30% 或约 30% 至 45% 或约 45%,例如为所述组合物重量的 30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%。此实施例通常用于其中所述非极性活性成分包括植物甾醇的预乳液组合物。

[0305] 而且在此代表性实施例中,所述初始预乳液组合物还包含至少一种非极性化合物(例如非极性活性成分)。在一实施例中,所述非极性化合物(例如活性成分)的起始浓度或者所有一种或多种非极性化合物的总起始浓度选自以下浓度范围内:所述组合物重量的 5% 或约 5% 至 35% 或约 35%,通常为 10% 或约 10% 至 30% 或约 30%,例如 10% 或约 10% 至 20% 或约 20% 或者 20% 或约 20% 至 30% 或约 30%,例如为所述组合物重量的 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29% 或 30%。

[0306] 在另一实施例中,所述非极性化合物(例如活性成分)的起始浓度或者所有一种或多种非极性化合物的总起始浓度选自 1% 或约 1% 至 50% 或约 50% 的浓度范围内。在此实施例中,其通常用于当使用多于一种非极性活性成分的情况,所述非极性化合物的总浓度选自所述组合物重量的 30% 或约 30% 至 55% 或约 55%,例如 40% 或约 40% 至 50% 或约 50% 的浓度范围。用于此实施例中的各非极性活性成分的起始浓度的实例是占所述组合物重量的 1% 至 50%,例如 1%、10.5%、34%、45% 以及在所述范围内的其它浓度。

[0307] 在一实施例中,所述初始预乳液组合物还包含其它成分,例如,防腐剂,例如苯醇;助表面活性剂,例如磷脂(如磷脂酰胆碱);溶剂,例如油;和/或乳化稳定剂。通常,水不作为被加入到预乳液组合物中的成分。

[0308] 制备初始预乳液组合物后,评价所述预乳液组合物的一种或多种期望性质,例如形成稀释组合物(例如澄清的稀释组合物或者具有特定浊度值、粒度或其它性质的稀释

组合物)的能力。通过将所述预乳液组合物稀释于水性介质中,例如以 1:10 或约 1:10 至 1:1000 或约 1:1000 或以上,通常以 1:10 或约 1:10 至 1:500 或约 1:500 或以上,例如不超过 1:10 或约 1:10、1:20 或约 1:20、1:25 或约 1:25、1:50 或约 1:50、1:100 或约 1:100、1:200 或约 1:200、1:250 或约 1:250、1:300 或约 1:300、1:400 或约 1:400、1:500 或约 1:500,例如 1:10、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:50、1:55、1:60、1:65、1:70、1:75、1:80、1:90、1:100、1:110、1:120、1:130、1:140、1:150、1:160、1:170、1:180、1:190、1:200、1:210、1:220、1:230、1:235、1:240、1:250、1:260、1:270、1:280、1:290、1:300、1:350、1:400、1:450、1:500 或以上的稀释因子将所述预乳液组合物稀释于水性介质中,来评价形成具有一种或多种性质的稀释组合物的能力。在一实施例中,通过将一滴或多滴已加热的预乳液组合物加入到水性介质(例如 25mL 或更多的水性介质)中进行稀释。

[0309] 评价后,为了在最终预乳液组合物中产生期望性质,可以对所述成分和/或其浓度进行调节。通常,所述非极性化合物和/或表面活性剂的浓度是在评价所述初始预乳液组合物后经调节的浓度。类似地,当配制多份初始预乳液组合物时,所述多份初始预乳液组合物中的非极性化合物和表面活性剂中的一种或多种是不同的。在某些情况下,可以在评价后确定,为了实现特定预乳液组合物的期望性质,(不包括在初始配方内的)其它成分是否是需要的或期望的。可以重复此过程直至产生具有一种或多种期望性质的预乳液组合物。

[0310] i 常用成分和一般浓度范围

[0311] 所提供的预乳液组合物各包含至少一种化合物,通常为非极性化合物(例如非极性活性成分)。可以用所提供的方法和预乳液组合物配制任何非极性化合物。在下文中描述了可掺入所提供的组合物中的若干示例性非极性化合物。通常,所述非极性化合物是非极性活性成分,例如油系活性成分,例如多不饱和脂肪酸(PUFA)、辅酶 Q 或植物化学物质。

[0312] 在一实施例中,为了配制初始预乳液组合物,所述非极性化合物的起始浓度或者所有一种或多种非极性化合物的总浓度通常选自以下浓度范围内:所述组合物重量的 5% 或约 5% 至 35% 或约 35%,通常 10% 或约 10% 至 30% 或约 30%,例如 10% 或约 10% 至 20% 或约 20% 或者 20% 或约 20% 至 30% 或约 30%,例如为所述组合物重量的 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29% 或 30%。在另一实施例中,所述非极性化合物的起始浓度(例如活性成分)或者所有一种或多种非极性化合物的总浓度选自 1% 或约 1% 至 50% 或约 50% 的浓度范围内。在此实施例中,其通常用于当使用多于一种非极性活性成分的情况,所述非极性化合物的总浓度选自所述组合物重量的 30% 或约 30% 至 55% 或约 55% 的浓度范围内,例如所述组合物重量的 40% 或约 40% 至 50% 或约 50%。用于此实施例中的各非极性活性成分的起始浓度的实例是占所述组合物重量的 1% 至 50%,例如 1%、10.5%、34%、45% 及所述范围内的其它浓度。

[0313] 除了所述非极性化合物之外,所述预乳液组合物还包含至少一种表面活性剂。所述表面活性剂的 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20(例如 14、15、16、17、18、19 或 20,或者约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、约 20),通常为 16 或约 16 至 18 或约 18。适合的表面活性剂的实例是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS),以及具有相似性质的其它表面活性剂,例如 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20 的任何表面活性剂。表面活性剂、HLB 值以及测定 HLB 值的方法是公知的。通常,所述表面活性剂是供人类食用是安全的和/或被认可的天然表

面活性剂。此类天然表面活性剂的实例是 TPGS。

[0314] 在一实施例中,所述表面活性剂的起始浓度高于所述组合物重量的 50% 或约 50%,通常高于 60% 或约 60%,通常高于 65% 或约 65%,例如高于 70% 或约 70%,例如在以下浓度范围内的起始浓度:所述组合物重量的 50% 或约 50% 至 95% 或约 95%,60% 或约 60% 至 95% 或约 95%,通常为 65% 或约 65% 至 90% 或约 90%,例如 69% 或约 69% 至 90% 或约 90%,例如 69% 或约 69% 至 89% 或约 89%,例如为所述组合物重量的 65%、66%、67%、68%、69%、69.5%、69.9%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、79.5%、79.9%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、89.5%、89.9% 或 90%。

[0315] 在另一实施例中,所述表面活性剂的起始浓度高于所述组合物重量的 20% 或约 20%,通常高于 30% 或约 30%,例如为 30% 或约 30% 至 55% 或约 55%,例如为 30% 或约 30% 至 50% 或约 50%,例如为 30% 或约 30% 至 45% 或约 45%,例如为所述组合物重量的 30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%。此实施例通常用于其中所述非极性活性成分包括植物甾醇的预乳液组合物。

[0316] 可以将一种或多种(通常多于一种)的其它成分加入初始预乳液组合物中。例如,所述预乳液组合物通常包含至少一种防腐剂,通常是天然防腐剂,例如苯醇。可加入到所述预乳液组合物(包括所述初始预乳液组合物)中的其它成分的实例是:乳化稳定剂,例如树脂混合物;用于所述非极性化合物的溶剂,例如除了所述非极性化合物之外的油(例如维生素 E 油或亚麻籽油);pH 调节剂,例如柠檬酸或磷酸;一种或多种矫味剂,例如 D-柠檬烯或柠檬油;助表面活性剂,例如磷脂(例如磷脂酰胆碱)。

[0317] 在以下各部分中描述所述其它成分的适当浓度范围。通常,所述其它成分的浓度部分地取决于所述非极性活性成分和/或表面活性剂的浓度。通常,这三种成分的浓度是所述配制方法的关键。例如,当确定应对所述初始预乳液组合物中的成分浓度做出调整时,通常是调节这两种成分中的一种或多种的浓度。

[0318] 在一实施例中,令人期望地,例如为了改善所述预乳液组合物的一种或多种期望性质,可以在评价初始预乳液组合物之后加入一种或多种其它成分。

[0319] ii. 评价初始预乳液组合物

[0320] 按照本文提供的方法配制初始预乳液组合物后,基于一种或多种期望性质进行评价,所述期望性质例如包含经稀释的预乳液组合物水性液体稀释组合物的性质,例如澄清度、颜色、气味、味道、安全性、稳定性、“环形成”或沉淀形成和/或出现结晶。通常,要评价的期望的性质是初始预乳液组合物在稀释于水性介质中时形成澄清的(或相对澄清的)液体稀释组合物的能力。在此实施例中,对包含所述初始预乳液组合物的经稀释的水性液体稀释组合物的澄清度/浊度进行分析。

[0321] 为了评价所述水性液体稀释组合物的性质,例如以 1:10 或约 1:10 至 1:1000 或约 1:1000,通常以 1:10 或约 1:10 至 1:500 或约 1:500,例如不超过 1:10 或约 1:10、至少 1:20 或约 1:20、至少 1:25 或约 1:25、至少 1:50 或约 1:50、至少 1:100 或约 1:100、至少 1:200 或约 1:200、至少 1:250 或约 1:250、至少 1:300、至少 1:400 或至少 1:500,例如 1:10、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:50、1:55、1:60、1:65、1:70、1:75、1:80、1:90、1:100、1:110、1:120、1:130、1:140、1:150、1:160、1:170、1:180、1:190、1:200、1:210、1:220、1:230、

1:235、1:240、1:250、1:260、1:270、1:280、1:290、1:300、1:350、1:400、1:450、1:500 的稀释因子将所述初始预乳液组合物稀释于水性介质（通常为水或另一种极性溶剂）中。通常利用一种或多种方法来评价包含经稀释的初始预乳液组合物水性液体稀释组合物的澄清度。此外，可以评价其它性质，例如所述液体的气味和 / 或味道性质，例如，当所述非极性化合物是多不饱和脂肪酸 (PUFA)，特别是鱼油或藻油时，可以经验评价所述水性液体稀释组合物是否具有“鱼腥味”。

[0322] (1) 澄清度

[0323] 在一实施例中，配制所提供的预乳液组合物，使得将所述预乳液组合物稀释于水性介质中得到澄清液体。可以利用许多方法之一来评价包含所述初始预乳液组合物水性液体稀释组合物的澄清度。可以通过经验观察、通过测量粒度和 / 或通过测量所述液体的浊度值来评价澄清度。

[0324] 在一实施例中，配制预乳液组合物，使得将所述预乳液组合物稀释于水性介质中得到澄清液体（或者澄清度与已知液体相等的液体），所述稀释是通过以下步骤实现的：将 0.05 克 (g) 或约 0.05g 至 10g 或约 10g（通常为 0.05g 至 5g），例如 0.05g、0.06g、0.07g、0.08g、0.09g、0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g、0.9g、1g、2g、3g、4g、5g、6g、7g、8g、9g 或 10g 的所述预乳液组合物加入到 8 液量盎司、约 8 液量盎司或至少 8 液量盎司或至少约 8 液量盎司（例如 8 液量盎司、9 液量盎司、10 液量盎司、11 液量盎司、12 液量盎司、13 液量盎司、14 液量盎司、15 液量盎司、16 液量盎司、17 液量盎司、18 液量盎司、19 液量盎司、20 液量盎司、25 液量盎司、30 液量盎司、35 液量盎司、40 液量盎司、45 液量盎司、50 液量盎司、100 液量盎司、200 液量盎司或更多）的水性介质（例如水）中，形成包含所述非极性化合物的澄清的水性液体稀释组合物。在另一实施例中，可以稀释所述预乳液组合物以形成澄清的水性液体稀释组合物，所述稀释是通过以下步骤实现的：将 1mL 或约 1mL 至 10mL 或约 10mL，例如 1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL、9mL 或 10mL 的所述预乳液组合物加入到 8 液量盎司、约 8 液量盎司或者至少 8 液量盎司或至少约 8 液量盎司（例如 8 液量盎司、9 液量盎司、10 液量盎司、11 液量盎司、12 液量盎司、13 液量盎司、14 液量盎司、15 液量盎司、16 液量盎司、17 液量盎司、18 液量盎司、19 液量盎司、20 液量盎司、25 液量盎司、30 液量盎司、35 液量盎司、40 液量盎司、45 液量盎司、50 液量盎司、100 液量盎司、200 液量盎司或更多）的水性介质（例如水）中，形成包含所述非极性化合物的澄清的水性液体稀释组合物。

[0325] 在另一实施例中，配制预乳液组合物，使得将所述预乳液组合物稀释于水性介质中得到澄清的水性液体稀释组合物，其中在至少 8 液量盎司或至少约 8 液量盎司的水性液体稀释组合物（例如饮料（例如水））中包含至少 25mg 或约 25mg，通常为至少 35mg，例如 35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1500mg、2000mg 或更多的所述非极性活性成分。

[0326] 在另一实施例中，配制预乳液组合物，使得以 1:10 或约 1:10 至 1:1000 或约 1:1000，通常为 1:10 或约 1:10 至 1:500 或约 1:500，例如不超过 1:10 或约 1:10、1:20 或

约 1:20、1:25 或约 1:25、1:50 或约 1:50、1:100 或约 1:100、1:200 或约 1:200、1:250 或约 1:250、1:300 或约 1:300、1:400 或约 1:400、1:500 或约 1:500, 例如 1:10、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:50、1:55、1:60、1:65、1:70、1:75、1:80、1:90、1:100、1:110、1:120、1:130、1:140、1:150、1:160、1:170、1:180、1:190、1:200、1:210、1:220、1:230、1:235、1:240、1:250、1:260、1:270、1:280、1:290、1:300、1:350、1:400、1:450、1:500 或以上的稀释因子将所述预乳液组合物稀释于水性介质中得到澄清的水性液体稀释组合物。在另一实施例中, 以小于 1:10 的稀释度将所述预乳液组合物稀释形成澄清液体。

[0327] 可以使用任何非极性化合物配制所提供的预乳液组合物。在一实施例中, 可以在例如宽稀释范围内, 例如以 1:10 或约 1:10 至 1:1000 或约 1:1000, 通常为 1:10 或约 1:10 至 1:500 或约 1:500, 例如不超过 1:10 或约 1:10、1:20 或约 1:20、1:25 或约 1:25、1:50 或约 1:50、1:100 或约 1:100、1:200 或约 1:200、1:250 或约 1:250、1:300 或约 1:300、1:400 或约 1:400、1:500 或约 1:500, 例如 1:10、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:50、1:55、1:60、1:65、1:70、1:75、1:80、1:90、1:100、1:110、1:120、1:130、1:140、1:150、1:160、1:170、1:180、1:190、1:200、1:210、1:220、1:230、1:235、1:240、1:250、1:260、1:270、1:280、1:290、1:300、1:350、1:400、1:450、1:500 或以上的稀释因子, 将所述预乳液组合物稀释于水性介质中。通常, 随着稀释度的提高 (例如至无限), 所述液体仍保持其澄清度。

[0328] 可以利用若干不同方法之一来评价所述水性液体稀释组合物的澄清度, 例如通过经验评价进行定性评价, 或者通过测量粒度和 / 或通过测量所述液体的浊度值进行定量评价。在一些实施例中, 期望达到特定的定量或定性的澄清度值。在另一实施例中, 令人期望地, 所述水性液体稀释组合物与另一种液体同样澄清、较其更加混浊或者较其更加澄清, 所述另一种液体是例如按照所提供的方法制备的水性液体稀释组合物或饮料 (例如不含所述预乳液组合物的饮料)。例如, 包含稀释于饮料中的所述液体预乳液组合物的水性液体稀释组合物可以与不含预乳液组合物的饮料一样澄清或几乎一样澄清。可以进行定性评价 (例如通过经验观察) 或者定量评价 (例如通过计算所述液体的粒度和 / 或浊度值 (NTU))。

[0329] (2) 经验评价

[0330] 可以通过观察来定性评价所述包含经稀释的初始预乳液组合物的水性液体稀释组合物的相对澄清度 / 浊度。在一实施例中, 若液体的外观不混浊和 / 或当用肉眼观察液体时无可见颗粒, 则认为所述液体是澄清的。可以通过与其它液体 (例如水、果汁、苏打水和 / 或奶) 比较来经验评价澄清度。

[0331] 在一些情况中, 令人期望地, 所述液体与水或另一种液体 (例如饮料) 一样澄清或者几乎一样澄清。例如, 令人期望地, 所述液体 (包含稀释于水性介质 (例如饮料) 中的液体预乳液组合物) 与不含所述液体预乳液组合物的水性介质一样澄清或者几乎一样澄清。在相关实施例中, 令人期望地, 在包含所述预乳液组合物的水性液体稀释组合物和不含所述预乳液组合物的水性介质之间不存在实质性差异 (例如无可见差异)。澄清液体不一定是无色的, 例如, 不含可见颗粒或不具有混浊度的黄色液体可被认为是澄清的。(3) 粒度

[0332] 或者, 可以通过测量液体的粒度来评价所述包含经稀释的初始预乳液组合物的水性液体稀释组合物的澄清度。测量粒度的方法是已知的, 并且可以使用任何能够测量下述适当范围内的粒度的测量粒度的粒度测量方法。

[0333] 例如, 粒度分析是可商业获得的, 例如从 Delta Analytical Instruments, Inc 获

得。在一实施例中,通过由例如 Delta Analytical Instruments, Inc. 利用光散射分析仪(例如动态光散射分析仪)来测量粒度,所述光散射分析仪例如:Horiba® LB-550,其可以测量 0.001 微米至 6 微米范围内的粒度,并且利用傅里叶变换/迭代去卷积(Fourier-Transform/Iterative Deconvolution)技术来报告数据,并且可以测量从 ppm 至 40% 的固体的样品浓度;Horiba® LA-920,其是配有 He-Ne 激光和钨灯的激光散射仪,并且可以利用米氏理论(Mie Theory)测定 0.02 微米至 2000 微米的粒度;或者获自 Delta Analytical Instruments, Inc 的其它分析仪。

[0334] 或者,可以用显微镜测量粒度,例如通过在例如 640X 的放大率下在显微镜下观测液体。利用此方法,可以通过与测量装置(例如当在显微镜下观测液体时可见的尺子)比较来量化粒度。若在此放大率下可观察到任何颗粒,则通过与测量装置比较来对其进行测量。例如,在 640X 的放大率下,任何约 25nm、25nm 或大于 25nm 的颗粒是可见的。在此放大率下,小于 25nm 的颗粒通常是不可见的。

[0335] 通常,令人期望地,所述水性液体稀释组合物的粒度小于 200nm 或小于约 200nm,例如 5nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、120nm、130nm、140nm、150nm、160nm、170nm、180nm、190nm 或 200nm。通常,令人期望地,所述水性液体稀释组合物的粒度小于 100nm 或约 100nm、小于 50nm 或约 50nm 或者小于 25nm 或约 25nm。通常,包含所述预乳液组合物的水性液体稀释组合物的粒度为 5nm 或约 5nm 至 200nm 或约 200nm,通常为 5nm 或约 5nm 至 50nm 或约 50nm。

[0336] (4) 浊度测量

[0337] 或者,可以通过采用光学浊度测量来分析液体的澄清度,所述澄清度表征液体的混浊度或浑浊性水平,这与悬浮于液体中的颗粒的大小/数量有关。特定的液体越澄清,其浊度值越低。

[0338] 可以通过光学方法,例如利用比浊计(配有光源和检测器的仪器)测量浊度。比浊计通过检测由液体暴露于入射光而产生的散射光来测量浊度。散射光的量与液体中的颗粒物质的量相关。例如,光束会伴有极少扰动地穿过低浊度的样品。测量浊度的其它方法是公知的,并且可以应用于所提供的方法和组合物中。

[0339] 用比浊计测量的浊度值的单位是比浊法浊度单位(NTU)。在一实施例中,令人期望地,包含经稀释的预乳液组合物的水性液体稀释组合物具有低浊度,例如其浊度值(NTU)为 30 或约 30;或者 NTU 值为小于 30 或约 30,例如小于 29 或约 29、小于 28 或约 28、小于 27 或约 27、小于 26 或约 26、小于 25 或约 25、小于 24 或约 24、小于 23 或约 23、小于 22 或约 22、小于 21 或约 21、小于 20 或约 20、小于 19 或约 19、小于 18 或约 18、小于 17 或约 17、小于 16 或约 16、小于 15 或约 15、小于 14 或约 14、小于 13 或约 13、小于 12 或约 12、小于 11 或约 11、小于 10 或约 10、小于 9 或约 9、小于 8 或约 8、小于 7 或约 7、小于 6 或约 6、小于 5 或约 5、小于 4 或约 4、小于 3 或约 3、小于 2 或约 2、小于 1 或约 1;或者为 29 或约 29、28 或约 28、27 或约 27、26 或约 26、25 或约 25、24 或约 24、23 或约 23、22 或约 22、21 或约 21、20 或约 20、19 或约 19、18 或约 18、17 或约 17、16 或约 16、15 或约 15、14 或约 14、13 或约 13、12 或约 12、11 或约 11、10 或约 10、9 或约 9、8 或约 8、7 或约 7、6 或约 6、5 或约 5、4 或约 4、

3 或约 3、2 或约 2、1 或约 1 或者 0 或约 0。在另一实施例中,所述水性液体稀释组合物的浊度值为小于 200 或小于约 200,例如 200、175、150、100、50、25 或更小。

[0340] 在另一实施例中,令人期望地,所述水性液体稀释组合物的浊度值相当于(例如约等于、等于或者小于或大于)另一种液体(例如不含所述液体预乳液组合物或通过所提供的方法制备的水性液体稀释组合物的饮料)的浊度值。

[0341] iii. 选择配方及调整配方

[0342] 在评价所述初始预乳液组合物后,根据评价结果选择具体配方或者对所述初始预乳液组合物的配方做出一项或多项调整。当初始预乳液组合物未表现出基于评价的一种或多种期望性质时,为了重复该过程直至制备得到具有期望性质的预乳液组合物,可以调节一种或多种成分的浓度并制备另一种初始预乳液组合物。或者,可以选择备选成分。在一实施例中,所述初始预乳液组合物的调整包括添加一种或多种其它成分。例如,若评价表明所述预乳液组合物或者包含经稀释的预乳液组合物的水性液体稀释组合物的油相和水相分离,可以向所述制剂中加入乳化稳定剂。在另一实施例中,可以添加助表面活性剂以有助于乳化所述预乳液组合物的组分。

[0343] 在一实施例中,当初始预乳液组合物的评价表明其具有期望的性质时,则不进行调整。在此实施例中,所述初始预乳液组合物的配方用于制备所述预乳液组合物。当制备了两种或更多种例如具有增加的成分浓度的初始预乳液组合物时,可以选择所述初始预乳液组合物之一的配方。可以根据哪种配方具有最期望的性质来选择配方。或者,可以用成分的相对量来平衡期望性质。在一实施例中,令人期望地,选择这样的配方,其使用最低或最高浓度的特定成分,但仍然提供在稀释于水性介质中时产生澄清液体的预乳液组合物。在一实施例中,所述期望的配方是这样的配方,其具有最低浓度的表面活性剂,但仍然提供在稀释于水性介质中时产生澄清液体的预乳液组合物。在另一实施例中,所述期望的配方是这样的配方,其具有最高浓度的所述非极性活性成分,但仍然提供在稀释于水性介质中时产生澄清液体的预乳液组合物。在另一实施例中,期望产生最澄清液体的配方。

[0344] 然而,在另一实施例中,即使所述初始预乳液组合物具有期望性质,仍然对所述配方进行调整。例如,当确定特定浓度配方产生期望性质时,可以期望调整一种或多种成分的浓度来确定若使用较高或较低浓度的所述成分是否可以实现所述期望性质。例如,可以期望确定可用的表面活性剂的最低浓度,同时仍然产生具有期望性质(例如当稀释于水性介质中时形成澄清液体的能力)的预乳液组合物。在另一实施例中,可以期望确定可掺入预乳液组合物中的非极性成分的最高浓度,同时仍然保持所述期望性质(例如当稀释于水性介质中时形成澄清液体的能力)。在另一实施例中,可以在制备具有期望性质的初始预乳液组合物后加入一种或多种其它成分,例如矫味剂和/或 pH 调节剂。

[0345] b. 非极性化合物

[0346] 所述预乳液组合物包含一种或多种非极性化合物。非极性化合物包括任何亲脂性或脂溶性的化合物,例如在有机溶剂(例如乙醇、甲醇、乙醚、丙酮和苯)以及在脂肪和油中的溶解性高于在水性液体稀释组合物(例如水)中的溶解性的活性成分。通常,用于所提供的组合物中的非极性化合物的水溶性差,例如不溶于水或者具有低水溶性。

[0347] 非极性化合物包括:药物、激素、维生素、营养素及其它亲脂性化合物。所述非极性化合物包括:药物、激素、维生素、营养素及其它亲脂性化合物。下文中列出示例性的非极性

化合物。所提供的方法可用于利用任何非极性化合物制备可稀释（例如溶解 / 分散）于水性介质中的预乳液组合物。在一实施例中，所述非极性化合物不是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS)。在另一实施例中，所述非极性化合物不是维生素 E。可用于所提供的预乳液组合物中的非极性化合物的实例有：

[0348] 含有必需脂肪酸类（例如多不饱和脂肪酸 (PUFA)，例如 γ -亚麻酸 (GLA)）的非极性成分，例如琉璃苣油和月见草油、黑醋栗油、大麻籽油和螺旋藻提取物；含有 ω -3 脂肪酸（例如天然的和合成的 ω -3 脂肪酸）的化合物，例如含有 ω -3 多不饱和和长链脂肪酸（包括二十碳五烯酸 (EPA) (20: 5 ω 3)、二十二碳六烯酸 (DHA) (22: 6 ω 3)、二十碳四烯酸 (24: 4 ω 3)、二十二碳五烯酸 (DPA, 鳕鱼酸) (22: 5 ω 3)、16: 3 ω 3、24: 5 ω 3 和 / 或二十四碳六烯酸 (24: 6 ω 3)) 的化合物，例如鱼油、藻油、磷虾油、介花油、亚麻籽油、大豆油和胡桃油；含有短链 ω -3 脂肪酸（例如 α -亚麻酸 (ALA) (18: 3 ω 3) 和十八碳四烯酸 (18: 4 ω 3)) 的化合物； ω -3 脂肪酸和甘油的酯，例如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯； ω -3 脂肪酸和伯醇的酯，例如脂肪酸甲酯和脂肪酸酯； ω -3 脂肪酸油的前体，例如 EPA 前体、DHA 前体；衍生物，例如聚乙二醇化的衍生物或聚氧乙烯衍生物；含有 ω -3 脂肪酸的油类，例如鱼油（海洋油），例如高纯鱼油预乳液组合物、紫苏油、磷虾油和藻油（例如微藻油）；含有 ω -6 脂肪酸的化合物，例如含有亚油酸 (18: 2 ω 6)（短链脂肪酸）； γ -亚麻酸 (GLA) (18: 3 ω 6)；二高- γ -亚麻酸 (DGLA) (20: 3 ω 6)；二十碳二烯酸 (20: 2 ω 6)；花生四烯酸 (AA) (20: 4 ω 6)；二十二碳二烯酸 (22: 2 ω 6)；肾上腺酸 (22: 4 ω 6)；和 / 或二十二碳五烯酸 (22: 5 ω 6) 的化合物，例如琉璃苣油、玉米油、棉花籽油、葡萄籽油、花生油、报春花油，例如月见草油、黑醋栗油、大麻籽油、螺旋藻提取物、红花油、芝麻油和大豆油。可用于所提供的组合物的红花油的实例是高亚油酸红花油（由 Jedwards, International, Inc., Quincy, MA 分销），其含有：5% 至 10%（例如 6.65%）的 C:16 棕榈酸、1% 至 3%（例如 2.81%）的 C:18 硬脂酸、12% 至 18%（例如 14.65%）的 18:1 油酸、70% 至 80%（例如 74.08%）的 C18:2 亚油酸和小于 1%（例如 0.10%）的 C18:3 亚麻酸；

[0349] 其它脂肪酸，例如甘油三酯，包括中链甘油三酯；极性脂质，例如醚脂质、磷酸、胆碱、脂肪酸、甘油、糖脂、甘油三酯和磷脂（例如磷脂酰胆碱（卵磷脂）、磷脂酰乙醇胺和磷脂酰肌醇）；锯叶棕提取物；以及亚油酸乙酯；以及草药油，例如大蒜油和蒜硫甙；短链饱和脂肪酸 (4:0-10:0)、月桂酸 (12:0)、肉豆蔻酸 (14:0)、十五烷酸 (15:0)、棕榈酸 (16:0)、棕榈油酸 (16:1 ω 7)、十七烷酸 (17:0)、硬脂酸 (18:0)、油酸 (18:1 ω 9)、花生酸 (20:0)；

[0350] 微量营养素，例如，维生素；矿物质；辅因子，例如辅酶 Q (CoQ10，也称为泛醌)；泛醇；姜黄提取物（类姜黄素）；锯叶棕脂质提取物（锯叶棕油）；紫锥花提取物；山楂果提取物；人参提取物；硫辛酸（维生素 B₁₄）；抗坏血酸棕榈酸酯；卡瓦提取物；圣约翰草（金丝桃、贯叶连翘、淫羊藿）；槲黄素提取物；双氢表雄酮；吡啶-3-甲醇；

[0351] 类胡萝卜素，包括烃及烃的氧化衍生物、醇衍生物，例如 β -胡萝卜素、混合型类胡萝卜素复合物、叶黄素、番茄红素、玉米黄质、隐黄质（例如 β -隐黄质）、 β -胡萝卜素、虾青素、胭脂树橙、角黄素、辣椒黄素、辣椒红素、阿朴-胡萝卜素醛、 β -12'-阿朴-胡萝卜素醛、“胡萝卜素”（ α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素的混合物）、 γ -胡萝卜素、胆红素、其含羟

基或羧基成员的酯；

[0352] 脂溶性维生素,例如,维生素 A、D、E 和 K 以及相应的维生素原和维生素衍生物(例如具有与维生素 A、D、E 或 K 类似的作用的酯);视黄醇(维生素 A)及其药学可接受的衍生物,例如视黄醇的棕榈酸酯及视黄醇的其它酯;以及钙化固醇(维生素 D)及其药学可接受的衍生物和维生素 D 的前体;d- α 生育酚(维生素 E)及其包括其药学衍生物在内的衍生物,例如生育三烯酚、醋酸 d- α 生育酚及 d- α 生育酚的其它酯;以及抗坏血酸棕榈酸酯(维生素 C 的脂溶性形式);

[0353] 植物化学物质,包括植物雌激素,例如染料木黄酮和黄豆苷元,例如异黄酮(例如大豆异黄酮)、类黄酮、植物抗毒素(例如白藜芦醇(3, 5, 4'-三羟基均二苯乙烯))、红三叶草提取物和植物甾醇;

[0354] 脂溶性药物,包括免疫抑制剂药物的天然形式和合成形式(例如环胞素)、蛋白酶抑制剂(例如利托那韦)、大环内酯类抗生素和油溶性麻醉药(例如丙泊酚)、甾体激素的天然形式和合成形式(例如雌激素、雌二醇、黄体酮、睾酮、可的松、植物雌激素、脱氢表雄酮(DHEA)、生长激素及其它激素);

[0355] 油溶性酸类和醇类,例如酒石酸、乳酸丁羟茴醚、丁羟甲苯、木素、甾醇、多酚化合物、谷维素、胆固醇、植物甾醇、类黄酮(例如槲黄素和白藜芦醇),以及二烯丙基二硫化物等。

[0356] i. 包含多不饱和脂肪酸(PUFA)的活性成分

[0357] 所述预乳液组合物中所含的非极性化合物的实例是包含脂肪酸的化合物,例如包含多不饱和脂肪酸(PUFA)的活性成分。脂肪酸是在链的一端具有羧基(COOH)基团的直链烃分子。PUFA 是在脂肪酸的碳链中含有多于 1 个碳-碳双键的脂肪酸。PUFA(特别是必需脂肪酸类)被用作膳食补充剂。

[0358] 可以使用不同的命名法用来描述脂肪酸分子。脂质命名法(lipid nomenclature)(例如 18:3 ω -3)表示脂肪酸中的碳链长度、双键数量以及第一个碳-碳双键在碳链中的位置。利用此命名法,根据每个碳相对于链的一端的位置沿着链标号。例如,将自羧酸酯端起的第一个碳命名为 α , 第二个命名为 β 等。分子中的最后一个碳(离羧基基团最远的)始终标记为 ω (或者 omega 或 n)。首先在脂肪酸的脂质命名中列入碳数和双键数,以冒号隔开。例如,命名“18:3”表示该分子具有十八(18)个碳和三个(3)双键。在这些数字后,列出第一个双键相对于最后一个(ω)碳出现的位置。例如,命名 18:3 ω -3(或者 18:3omega-3; 或 18:3n-3)描述具有十八个(18)碳和三个(3)双键并且第一个双键出现在自 ω 碳起第三个碳处的脂肪酸。

[0359] 或者,可以使用化学命名法。脂肪酸的化学命名描述每个双键的位置。在化学命名中,从作为羧基(COOH)基团的部分的碳开始,自 1 起为碳编号。因此,利用此编号系统, α 碳被标记为“2”。脂肪酸的化学命名列出参与每个双键中的第 1 个碳(自 COOH 端起)。

[0360] 某些 PUFA 被称为必需脂肪酸类,是因为包括人类在内的哺乳动物不能利用任何已知的化学途径合成它们,并且必须从饮食或通过补充来获得它们(美国专利 6,870,077; Covington, American Family Physician(2004), 70(1):133-140)。必需 PUFA 是 ω -3(ω 3;n-3)脂肪酸和 ω -6(ω -6;n-6)脂肪酸。 ω -3 和 ω -6 脂肪酸是由亚甲基间隔的多烯,其具有两个或多个被单个亚甲基基团分隔的顺式双键。 ω -3 脂肪酸的实例是: α -亚

麻酸 (ALA) (18: 3 ω 3) (短链脂肪酸); 十八碳四烯酸 (18: 4 ω 3) (短链脂肪酸); 二十碳五烯酸 (EPA) (20: 5 ω 3); 二十二碳六烯酸 (DHA) (22: 6 ω 3); 二十碳四烯酸 (24: 4 ω 3); 二十二碳五烯酸 (DPA, 鲱鱼酸) (22: 5 ω 3); 16: 3 ω 3; 24: 5 ω 3 及二十四碳六烯酸 (24: 6 ω 3)。较长链的 ω -3 脂肪酸可以由 ALA (短链 ω -3 脂肪酸) 合成。 ω -6 脂肪酸的实例是: 亚油酸 (18: 2 ω 6) (短链脂肪酸); γ -亚麻酸 (GLA) (18: 3 ω 6); 二高- γ 亚麻酸 (DGLA) (20: 3 ω 6); 二十碳二烯酸 (20: 2 ω 6); 花生四烯酸 (AA) (20: 4 ω 6); 二十二碳二烯酸 (22: 2 ω 6); 肾上腺酸 (22: 4 ω 6); 以及二十二碳五烯酸 (22: 5 ω 6)。

[0361] 虽然较长链的 ω -3 和 ω -6 必需脂肪酸类可以分别由 ALA (短链 ω -3 脂肪酸) 和亚麻酸 (LA) 合成, 但有证据表明这些短链脂肪酸在人体中的转化是缓慢的。因此, 长链必需 PUFA 的主要来源是饮食 (Ross 等人, *Lipids in Health and Disease* (2007), 6:21; Lands, *The FASEB Journal* (1992), 6(8):2530)。含有 PUFA (特别是必需 PUFA) 的膳食补充剂适宜于防止心血管疾病、炎症和精神病 (Ross 等人, *Lipids in Health and Disease* (2007), 6:21; Lands, *The FASEB Journal* (1992), 6(8):2530; 美国专利 6,870,077)。有证据表明, 以食品和营养补充剂形式的必需脂肪酸类 (特别是 EPA 和 DHA) 在预防许多疾病状态 (包括心血管疾病、炎症、精神健康和行为疾病及病症) 中起作用 (Ross 等人, *Lipids in Health and Disease* (2007), 6:21; Lands, *The FASEB Journal* (1992), 6(8):2530; 美国专利 6,870,077; Covington, *American Family Physician* (2004), 70(1):133-140)。

[0362] ω -9 脂肪酸是非必需 PUFA。 ω -9 脂肪酸的实例是: 油酸 (其为单不饱和的) (18: 1 ω 9); 二十碳烯酸 (20: 1 ω 9); 二十碳三烯酸 (Mead acid) (20: 3 ω 9); 芥酸 (22: 1 ω 9); 和神经酸 (24: 1 ω 9)。

[0363] 共轭脂肪酸是具有两个或更多个共轭双键的 PUFA。共轭脂肪酸可以用作营养补充剂。共轭脂肪酸的实例是: 共轭亚油酸 (CLA), 例如 18: 2 ω 7、18: 2 ω 6; 共轭亚麻酸, 例如 18: 3 ω 6、18: 3 ω 5; 以及其它共轭脂肪酸, 例如 18: 3 ω 3、18: 4 ω 3 和 20: 5 ω 6。

[0364] (1) ω -3 脂肪酸化合物

[0365] 可用于所提供的组合物中的包含 PUFA 的活性成分的实例是: 包含一种或多种 ω -3 (ω 3; n-3) 脂肪酸的化合物 (例如包含 DHA 和 / 或 EPA 脂肪酸的化合物), 例如海洋油 (例如鱼油、磷虾油和藻油); 以及包含 ALA 脂肪酸的化合物, 例如亚麻籽油。

[0366] 通常, 包含长链多不饱和脂肪酸 (PUFA) 的油和水性组合物易被氧化, 使得它们不稳定并且赋予它们令人不快的味道。所述成分及其相对浓度以及制备所述预乳液组合物的方法影响包含 DHA/EPA 的预乳液组合物的期望性质。在一实施例中, 成分和方法使 DHA/EPA 组合物的“鱼腥”气味和 / 或味道最小化并提高它们随时间的稳定性。一方面, 所述预乳液组合物中的化合物仅有少量被氧化, 有助于这些期望性质。

[0367] (a) DHA/EPA

[0368] 可用于所提供的组合物中的包含一种或多种 ω -3 脂肪酸的非极性活性成分的实例是包含 DHA 和 / 或 EPA 的化合物, 例如海洋油 (例如鱼油、磷虾油和藻油)。可以使用

包含 DHA 和 / 或 EPA 的任何油。在一实施例中,所述非极性活性成分包含 20% 或约 20% 至 40% 或约 40% 的 DHA。在另一实施例中,所述非极性活性成分包含 25% 或约 25% 至 35% 或约 35% 的 DHA。在另一实施例中,所述非极性活性成分包含(以重量计)至少 70% 或约 70% 的 DHA,例如至少 75% 或约 75%、至少 80% 或约 80%、至少 85% 或约 85%,或者至少 90% 或约 90% 的 DHA。在另一实施例中,所述非极性活性成分包含(以重量计)5% 或约 5% 至 15% 或约 15% 的 EPA,例如 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14% 或 15% 的 EPA。在另一实施例中,所述非极性活性成分包含不超过 10% 或约 10% 的 EPA,或者小于 10% 或约 10% 的 EPA。在另一实施例中,所述非极性活性成分包含 DHA 和 EPA,例如,DHA 占所述非极性活性成分重量的至少 20% 或约 20%,并且 EPA 占所述非极性活性成分重量的不超过 13% 或约 13%(例如占所述非极性活性成分重量的不超过 10% 或约 10%)。在另一实施例中,所述非极性活性成分包含占所述非极性活性成分的至少 35% 或约 35% 的 DHA,以及占所述非极性活性成分的不超过 13% 或约 13%(例如不超过所述非极性活性成分的 10% 或约 10%) 的 EPA。在另一实施例中,所述非极性活性成分包含 DHA 和 EPA,例如,DHA 占所述非极性活性成分的至少 70% 或约 70%,并且 EPA 占所述非极性活性成分的不超过 13% 或约 13%(例如不超过所述非极性活性成分的 10% 或约 10%)。

[0369] (i) 鱼油

[0370] 可用于所提供的组合物中的包含 PUFA 的非极性活性成分的实例是源自鱼的油,其包含 DHA、EPA 或 DHA 和 EPA 二者。具体而言,冷水性海鱼类是 ω -3 脂肪酸的已知来源(美国专利 4,670,285)。可以从许多商业来源中的任何一个获得包含 DHA、EPA 或 DHA 和 EPA 二者的适合的鱼油,例如从 Jedwards International, Inc. 获得的鱼油,它们中的任何鱼油可用于所提供的组合物中。

[0371] 鱼油通常提取自鱼组织,例如冷冻鱼组织。在一实施例中,所述鱼油是无味的鱼油,例如鱼肝油,其是通过以下方式得到的:从鱼(例如从鱼肝)中分离,然后经精制和除味或者经一些其它方法(例如,国际公布 WO 00/23545 和 WO 2004/098311 中所述的方法)处理来消除其味。在一实施例中,这些鱼油是通过使氧化降至最低的工艺从冷冻鱼组织分离而得。这样的无味鱼油的实例是由 Denomega Nutritional Oils AS, Boulder, CO 分销的 Denomega™ 100, Borregaard Ingredients, Sarpsborg, Norway。通常,所述无味鱼油(例如鱼肝油)包含 25% 或约 25% 至 35% 或约 35% 的 ω -3 脂肪酸,例如 34% 的 ω -3 脂肪酸。在一实施例中,所述鱼油(例如 Denomega™ 100 油)包含 13% 或约 13% 的 DHA 和 13% 或约 13% 的 EPA。

[0372] 可用于所提供的组合物中的鱼油的实例还有包含大量的 ω -3 脂肪酸(例如大量的 DHA) 的鱼油。这样的鱼油的一个实例包含至少约 85% 的 DHA(通常为大于 85% 的 DHA) 和至少约 90% 的 ω -3 脂肪酸(通常为大于 90% 的 ω -3 脂肪酸)。在另一实施例中,所述鱼油可包含 98% 的 PUFA、89% 的 ω -3 脂肪酸、约 70% 的 DHA、约 10% 的 EPA、8.9% 的 ω -6 脂肪酸和 0.7% 的 ω -9 脂肪酸。

[0373] 可用作所提供的组合物中的非极性化合物的包含大量的 ω -3 脂肪酸的鱼油的实例是 Omega-3Fish Oil EE(03C Nutraceuticals, 由 Jedwards International Inc., Quincy, MA 提供),其包含:89% 的 ω -3 脂肪酸、8.9% 的 ω -6 脂肪酸、0.7% 的 ω -9 脂肪酸、0.1% 的饱和脂肪酸、1.0% 的单不饱和脂肪酸、74.5% 的二十二碳六烯酸(DHA) 脂肪酸、

9.3%的二十碳五烯酸(EPA)脂肪酸和98%的多不饱和脂肪酸(PUFA)。此鱼油还包含:0.1%的(16:0)棕榈酸、0.1%的(16:1 ω 7)棕榈油酸、0.1%的(18:0)硬脂酸、0.6%的(18:1 ω 9)油酸、0.1%的(18:1 ω 7)油酸、0.3%的(18:2 ω 6)亚油酸、0.2%的(18:3 ω 3)亚麻酸、0.2%的(18:4 ω 3)十八碳四烯酸、0.1%的(20:1 ω 9)二十烷酸、0.1%的(20:2 ω 6)二十碳二烯酸、0.2%的(20:3 ω 6)二十碳三烯酸、2.4%的(20:4 ω 6)花生四烯酸、0.6%的(20:4 ω 3)花生四烯酸、0.1%的(22:1 ω 11)芥酸、0.6%的(21:5 ω 3)二十一碳五烯酸(uncosapentaenoic acid)、0.5%的(22:4 ω 6)二十二碳四烯酸、5.4%的(22:5 ω 6)二十二碳五烯酸、3.6%的(22:5 ω 3)二十二碳五烯酸和0.9%的其它脂肪酸。

[0374] 可用于所提供的组合物中的包含大量的 ω -3脂肪酸的鱼油的实例还有Omega Concentrate85DHATG Ultra(O3C Nutraceuticals AS, Oslo, Norway),其包含多于85%的DHA(C22:6n-3)和多于90%的总 ω -3脂肪酸,并且是从多脂鱼类鳀科(Eugraulidae)、鲱科(Clupeidae)和鲭科(Scombridae)中分离的。此鱼油是通过以下方法制备的:利用温和技术纯化并浓缩来自这些鱼的油,以提高 ω -3脂肪酸DHA的浓度。任何包含DHA和/或EPA的鱼油可以在所提供的组合物中用作所述非极性化合物。所述鱼油的实例还有由O3CNutraceuticals, AS制备的其它鱼油,以及由Jedwards, International, Inc提供的其它鱼油。

[0375] 所述鱼油的实例还有按照国际公布WO 2007/080515而制备的磷虾油。

[0376] (ii) 藻油

[0377] 可以在所提供的组合物中用作非极性化合物的包含 ω -3PUFA(特别是包含DHA(以及任选地包含EPA))的非极性化合物的实例还有源自微生物的油类,例如源于海洋涡鞭毛藻(例如微藻,例如无色涡鞭毛藻,特别是隐甲藻)的油类。与鱼油类似,微藻油是 ω -3脂肪酸(特别是DHA)的优异来源(美国专利5,397,591、5,407,957、5,492,938和5,711,983)。源于微藻的油类的实例是在美国专利5,397,591、5,407,957、5,492,938和5,711,983以及美国公布2007/0166411中公开的油(以及按照其中所述方法制备的油),包括DHASCO®和DHASCO-S®(Martek Biosciences Corporation)。

[0378] 例如,美国专利5,397,591特别描述了从隐甲藻中分离的单细胞可食用油(藻油)(及其制备方法),其包含至少70%的甘油三酯,包含约20-35%的DHA且不含EPA,优选地包含多于70%的甘油三酯(其包含:15-20%的肉豆蔻酸;20-25%的棕榈酸;10-15%的油酸;30-40%的DHA和0-10%的其它甘油三酯)。美国专利5,407,957特别描述了源于隐甲藻的藻油(及其制备方法),其优选地包含(以重量计)多于约90%的甘油三酯、至少35%的DHA,在一实施例中,其包含15-20%的肉豆蔻酸、20-25%的棕榈酸、10-15%的油酸、40-45%的DHA和0-5%的其它油。美国专利5,492,938中特别描述了从隐甲藻中分离的单细胞可食用油(及其制备方法),其包含至少70%的甘油三酯(其包含约20-35%的DHA且不含EPA),在一实施例中,其包含多于70%的甘油三酯(其包含:15-20%的肉豆蔻酸;20-25%的棕榈酸;10-15%的油酸;30-40%的DHA;0-10%的其它甘油三酯)。美国专利5,711,983中特别描述了从隐甲藻中分离的单细胞可食用油(及其制备方法),其包含至少70%的甘油三酯,包含约20-35%的DHA且不含EPA,在一实施例中,其包含多于70%的甘油三酯(其包含:15-20%

的肉豆蔻酸;20-25%的棕榈酸;10-15%的油酸;30-40%的DHA和0-10%的其它甘油三酯)。
[0379] 适合的微藻油的实例还有在例如美国专利6,977,166和美国公布US 2004/0072330中公开的那些微藻油。任何包含DHA和任选地包含EPA的源于海洋褐毛藻(例如微藻)的油类适合作为藻油用于所提供的组合物中,例如V-Pure藻油(Water4Life,Switzerland),其包含EPA和DHA。

[0380] (b) 亚麻籽油 - ω -3(ALA)

[0381] 用于所提供的组合物中的包含 ω -3的非极性化合物的实例还有亚麻籽油(亚麻油、亚麻仁油)。作为 ω -3脂肪酸(特别是 α -亚麻酸)的优异来源的亚麻籽油已被用作营养补充剂。亚麻籽油是通过压榨亚麻籽并对源自亚麻籽的油进行精制而制备的。可在所提供的组合物中用作非极性化合物的亚麻籽油的实例为源自亚麻(*Linum usitatissimum* L.)的亚麻籽油,例如由Sanmark LLC, Greensboro, NC(Sanmark Limited, 大连, 辽宁省, 中国)提供的亚麻籽油,其包含不少于(NLT)50%的C18:3 α -亚麻酸,并且还包含其它脂肪酸,例如3-8%的C16:0棕榈酸、2-8%的C18:0硬脂酸、11-24%的C18:1油酸、11-24%的C18:2亚油酸和0-3%的其它脂肪酸。适合的亚麻籽油的实例还有这样的亚麻籽油,其包含:6%的棕榈酸、2.5%的硬脂酸、0.5%的花生酸、19%的油酸、24.1%的亚油酸、47.4%的亚麻酸和0.5%的其它脂肪酸。可以改变亚麻籽油的脂肪酸组成。任何亚麻籽油均可在所提供的组合物中用作非极性化合物。在一实施例中,所述亚麻籽油包含至少50%的 α -亚麻酸或至少约50%的 α -亚麻酸。在另一实施例中,所述亚麻籽油包含至少65%或70%的 α -亚麻酸或者至少约65%或约70%的 α -亚麻酸。亚麻酸含量(占总脂肪酸的含量)为多于65%(例如70-80%或70-75%)的亚麻籽的实例是美国专利6,870,077中所述的亚麻籽。

[0382] (2) ω -6化合物

[0383] 用于所提供的组合物中的非极性化合物的实例还有包含 ω -6PUFA(例如 γ -亚麻酸(GLA))的化合物,例如琉璃苣油和月见草油、黑醋栗油、大麻籽油、真菌油和螺旋藻提取物。任何包含 ω -6脂肪酸的油类均可用于所提供的组合物中。

[0384] (a) 琉璃苣油(γ -亚麻酸(GLA))

[0385] 包含 ω -6的非极性化合物的实例是包含GLA的混合物,例如琉璃苣油。GLA是 ω -6PUFA,其主要源自于植物油,例如月见草油、黑醋栗油、大麻籽油和螺旋藻提取物。GLA已被用作营养补充剂。已提出GLA在治疗各种慢性疾病中起作用,而且特别具有抗炎效应(Fan和Chapkin, *The Journal of Nutrition*(1998), 1411-1414)。在一实施例中,所述非极性活性成分包含(以重量计)至少约22%或约22%的GLA,例如包含22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、50%、60%或更多的GLA。

[0386] 琉璃苣(*Borago officinalis*)也被称为“七瓣莲(starflower)”,是种子包含大量的GLA的草药。在所提供的组合物中用作非极性活性成分的琉璃苣油的实例是由Sanmark LLC, Greensboro, NC(Sanmark Limited, 大连, 辽宁省, 中国)提供的琉璃苣油,其是通过压榨琉璃苣的种子并从中分离油而得到的。此油包含:不少于(NLT)22%的C18:3 γ -亚麻酸(GLA)、9%至12%的C16:0棕榈酸、3%至5%的C18:0硬脂酸、15%至20%的C18:1油酸、35%至42%的C18:2亚油酸、3%至5%的C20:1二十碳烯酸(Ocosenoic acid)、1%至4%的C22:1二十二碳烯酸以及0%至4%的其它脂肪酸。可以使用其它琉璃苣油。包含GLA的其它油也可用作所述非极性化合物。

[0387] (3) 锯叶棕提取物

[0388] 用于所提供的组合物中的非极性化合物的实例还有锯叶棕提取物, 其为美国矮棕榈 (American dwarf palm, 也被称为锯叶棕 (*Serenoa repens*) 或萨巴棕 (*Sabal serrulata*)) 的成熟浆果的亲脂性提取物, 其已被用作温和的利尿药、神经镇静剂、祛痰药和消化道补药来治疗泌尿生殖疾病及其它疾病、并且用来改善精子生成、乳房大小和性欲, 并且特别是用来治疗良性前列腺增生 (BHP) (Ernst, *Academia and Clinic*(2002), 136;42-53; Gordon and Shaughnessy, *Complementary and Alternative Medicine*(2003), 76(6);1281-1283)。锯叶棕提取物可商购自许多来源。任何锯叶棕脂质提取物均可用于所提供的组合物中。可用于所提供的组合物中的锯叶棕提取物的实例是商购自 Natural Medicinals, Inc., Felida, FL 的锯叶棕亲脂性提取物 (SawPalmetto, Lipophilic Extract)。此锯叶棕亲脂性提取物是经二氧化碳提取的, 并且在实施例中含有: 85.9% 的总脂肪酸 (包括 0.8% 的己酸、2% 的辛酸、2.4% 的癸酸、27.1% 的月桂酸、10.3% 的肉豆蔻酸、8.1% 的棕榈酸、0.2% 的棕榈油酸、2% 的硬脂酸、26.7% 的油酸、4.9% 的亚油酸、0.7% 的亚麻酸、0.42%) ; 0.42% 的植物甾醇 (包括 0.42% 的 β -谷甾醇、0.09% 的菜油甾醇、0.03% 的豆甾醇); 以及 0.2% 的水分。可以使用其它来源的锯叶棕提取物。

[0389] (4) 共轭亚油酸 (CLA)

[0390] 可用于所提供的组合物中的 PUFA 非极性化合物的实例还有包含共轭脂肪酸的非极性化合物。共轭脂肪酸是具有两个或多个共轭双键的 PUFA。共轭脂肪酸可以用作营养补充剂。包含共轭脂肪酸的活性成分的实例是这样的化合物, 其包含共轭亚油酸 (CLA), 例如 18: 2 ω 7、18: 2 ω 6; 共轭亚麻酸, 例如 18: 3 ω 6、18: 3 ω 5; 以及其它共轭脂肪酸, 例如 18: 3 ω 3、18: 4 ω 3 和 20: 5 ω 6。CLA 是指主要存在于反刍动物的肉制品和乳制品中的亚油酸异构体。通常, 所述 CLA 化合物包含不同 CLA 异构体 (例如 C18:2 CLA c9, t11、CLA t10, c12 及其它 CLA 异构体) 的混合物。可以在所提供的组合物中用作活性成分的 CLA 的实例是商购自 Sanmark, LTD (大连, 辽宁省, 中国; 产品代码 01057-A80) 的 CLA (80%)。该 CLA 是澄清的白色至浅黄色的油, 并且具有以下脂肪酸组成: NMT (不超过) 9.0% 的 C16:0 棕榈酸、NMT 4.0% 的硬脂酸、NMT 15.0% 的 C18:1 油酸、NMT 3.0% 的 C18:2 亚油酸、NLT (不少于) 80% 的 C18:2CLA (包括以下异构体: NLT 37.5% 的 C18:2CLA c9, t11、37.5% 的 C18:2CLA t10, c12, 以及 NMT 5.0% 的其它 CLA 异构体); 以及 NMT 5.0% 的其它脂肪酸。可以使用其它包含 CLA 的化合物。

[0391] ii. 辅酶 Q 活性成分

[0392] 所述非极性活性成分的实例是包含辅酶 Q, 例如, 辅酶 Q10 (也称为 CoQ10、泛醌、泛癸利酮、泛醇和维生素 Q10) 的化合物。辅酶 Q 化合物是含有异戊二烯基单元的苯醌化合物。用 CoQ 后的数字表示在各不同 CoQ 物质中的异戊二烯基单元的数量。例如 CoQ10 包含 10 个异戊二烯基单元。辅酶 Q10 是主要的辅酶 Q 种类。

[0393] 辅酶 Q 可以以两种不同的形式存在: 氧化形式和还原形式。当辅酶 Q 物质的氧化形式以一个当量被还原时, 它转变成在苯醌的苯环中的氧原子之一上含有自由基的泛半醌 (以 QH 表示)。含有被氧化的和被还原的辅酶 Q 的化合物均可以在所提供的组合物中用作活性成分。

[0394] (1) 辅酶 Q10

[0395] 可用于所提供的组合物中的包含辅酶 Q 的非极性活性成分的实例是包含辅酶 Q10 的活性成分。辅酶 Q10 (也称为 CoQ10、泛醌、泛癸利酮、泛醇和维生素 Q10) 是含有 10 个类异戊二烯单元的苯醌化合物。名称中的“Q”是指醌, 并且“10”是指类异戊二烯单元的数量。CoQ10 通常是指 CoQ10 的氧化形式 (与 CoQ10 的还原形式相对), 其也被称为泛癸利酮。被还原的和被氧化的 CoQ10 均是可以在所提供的组合物中用作活性成分的辅酶 Q 物质的实例。

[0396] CoQ10 具有电子输送能力, 并且存在于细胞膜中, 所述细胞膜例如内质网、过氧化物酶体、溶酶体、囊泡和线粒体的那些细胞膜。在病人和老年人中已观察到天然 CoQ10 合成的降低。由于此观察及其有效的抗氧化性能, CoQ10 被用作膳食补充剂用于治疗疾病, 例如癌症和心脏病。但是, CoQ10 表现出相对较差的生物利用度。

[0397] 包含 CoQ10 的化合物是可商购的。任何 CoQ10 化合物或被还原的 CoQ10 化合物均可用于所提供的组合物中。可用作活性成分的 CoQ10 化合物的实例是含有多于 98% 或多于约 98% 的泛癸利酮的辅酶 Q10 化合物, 例如以商标名 Kaneka Q10™ (USP 泛癸利酮) 由 Kaneka Nutrients, L. P., Pasadena, TX 销售的化合物。以商标名 Kaneka Q10™ 销售的化合物是完全由酵母发酵而得的, 并且与机体自身的 CoQ10 相同, 而且不含存在于一些合成制备的 CoQ10 化合物中的顺式异构体。任何 CoQ10 化合物均可用于所提供的组合物中。

[0398] iii. 包含植物甾醇的活性成分

[0399] 在所提供的组合物中用作活性成分的所述非极性化合物的实例是包含植物甾醇的化合物。植物甾醇在结构上与胆固醇相似, 并已发现其降低膳食胆固醇的吸收, 这可以影响血清胆固醇的水平。根据美国食品和药品管理局 (FDA) 的规定, 每日摄入两份各含有 0.4 克植物甾醇 (总日摄入量为至少 0.8 克) 的物质作为低饱和脂肪和胆固醇的饮食的部分, 可以降低心脏病的风险。因此, 植物甾醇被用于营养补充剂中。

[0400] 任何包含植物甾醇的化合物均可以在所提供的组合物中用作活性成分。可以在所提供的组合物中用作活性成分的包含植物甾醇的化合物的实例是包含植物固醇的化合物, 例如以商标名 CardioAid™ 销售的化合物 (由 B&D Nutrition 分销并由 ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL 生产)。此化合物包含按照现行食品 GMP 生产的 Kosher、Pareve 和 Halal 植物固醇。所述甾醇为 PCR 阴性, 并且所述材料源于基因修饰生物体 (GMO)。此植物甾醇化合物包含最低 95% 的植物固醇, 其可以包括多达 5 种植物固醇。所述化合物可以包含: 例如, 40-58% 的 β -谷甾醇、20-30% 的菜油甾醇、14-22% 的豆甾醇、0-6% 的菜子甾醇和 0-5% 的二氢谷甾醇。所述化合物还可以包含生育酚, 例如 0-15mg/g 的生育酚。测试所述化合物, 其对沙门氏菌 (Salmonella)、大肠杆菌 (E. coli) 和金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus) 显阴性。

[0401] c. 预乳液组合物的其它成分

[0402] i. 表面活性剂

[0403] 除了一种或多种非极性化合物之外, 所提供的组合物各包含至少一种表面活性剂。在一实施例中, 所述组合物包含一种或多种其它表面活性剂, 其也被称为助表面活性剂或乳化剂。

[0404] 表面活性剂 (和助表面活性剂) 是含有疏水部分和亲水部分二者的分子。在一实施例中, 所述疏水部分是表面活性剂分子的疏水尾, 并且所述亲水部分是表面活性剂分子

的亲水头。

[0405] 可用于所提供的方法和组合物中的表面活性剂的实例是 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20, 通常为 16 或约 16 至 18 或约 18 的表面活性剂。适合的表面活性剂的实例包括但不限于衍生自维生素 E 的表面活性剂, 例如衍生自生育酚和 / 或生育三烯酚的表面活性剂, 其中所述维生素 E 部分代表表面活性剂的疏水区域, 并且通过连接基与提供表面活性剂的亲水部分的另一部分 (例如聚乙二醇 (PEG) 部分) 相连。衍生自维生素 E 的表面活性剂包括但不限于衍生自生育酚的表面活性剂, 其包括生育酚的聚亚烷基二醇衍生物, 通常为生育酚的聚乙二醇 (PEG) 衍生物, 例如生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS)、TPGS 类似物、TPGS 同系物和 TPGS 衍生物。或者, 所述表面活性剂可以是具有类似性质的其它 PEG 衍生物, 例如甾醇 (例如胆固醇或谷甾醇) 的 PEG 衍生物 (包括例如美国专利 6, 632, 443 中公开的任何 PEG 衍生物) 或者其它脂溶性维生素 (例如维生素 A (如视黄醇) 或维生素 D (如维生素 D1-D5 的某些形式) 的 PEG- 衍生物。

[0406] 在所提供的组合物中, 表面活性剂在水性液体稀释组合物中聚集以形成包含所述非极性化合物的胶束。所述表面活性剂分子的亲水部分朝向胶束的外部, 与水性介质接触; 而所述表面活性剂分子的疏水部分朝向胶束的中心, 与包含在胶束中心的非极性化合物接触。所述胶束可以包含多于一种的表面活性剂和 / 或助表面活性剂。

[0407] 通常, 表面活性剂还能够在亲脂性介质中形成“反相胶团”, 疏水性尾与亲脂性介质接触而亲水性头朝向反相胶团的中心。但是, 通常所提供的组合物中的表面活性剂在水性介质 (例如水性液体) 中形成在其中心包含非极性成分的胶束。

[0408] 所提供的组合物的性质 (例如所述组合物的粒度及与粒度相关的期望性质) 受表面活性剂的选择以及表面活性剂的相对量 (浓度) 的影响。例如, 表面活性剂的 HLB 可以影响所提供的组合物的粒度、澄清度、味道、气味、结晶形成及其它性质。类似地, 相对于其它成分的浓度 (特别是相对于水的浓度和非极性化合物的浓度), 所述表面活性剂的浓度可以影响多种期望性质, 例如分散于或溶于水性介质中的能力, 例如形成澄清的水性液体稀释组合物或令人愉悦的味道和 / 或气味的能力。

[0409] ii. 维生素 E 的 PEG- 衍生物

[0410] 通常, 用于所提供的组合物和方法中的表面活性剂是衍生自维生素 E 的表面活性剂 (例如衍生自生育酚或生育三烯酚的表面活性剂)。适合的衍生自维生素 E 的表面活性剂的实例是维生素 E 的聚亚烷基二醇衍生物, 通常为维生素 E 的聚乙二醇 (PEG) 衍生物, 例如生育酚的 PEG 衍生物。适合的维生素 E 的 PEG 衍生物通常包含经连接基 (例如二羧酸连接基) 与一种或多种 PEG 部分 (例如通过酯键、醚键、酰胺键或硫酯键) 相连的一种或多种生育酚或生育三烯酚。示例性的表面活性剂如以下示意图所示:

[0411]



[0412] 其中 PEG 和连接基之间的线; 以及连接基和维生素 E 之间的线各自独立地表示选自酯、醚、酰胺或硫酯的共价键。

[0413] 通常, 所述维生素 E 的 PEG 衍生物是通过将 PEG 部分经酯化连接到维生素 E- 连接基结合物 (例如生育酚连接基结合物) 上来制备的。在一实施例中, 首先通过将生育酚的

羟基部分与二羧酸共价连接（通过酯化）生成酯键来形成生育酚-连接基结合物。在此实施例中，所述生育酚-连接基结合物是生育酚酯（例如生育酚琥珀酸酯）。所述酯化反应可以通过许多已知方法中的任意方法来进行（参见例如美国专利 2,680,749、4,665,204、3,538,119 和 6,632,443）。为了制备生育酚-PEG 表面活性剂，随后在另一个酯化反应中将所得的生育酚酯连接（通过连接基）到 PEG 分子上。在此实施例中，所得的表面活性剂是生育酚聚乙二醇二酯（TPGD）。

[0414] 或者，可以通过其它方法制备生育酚-连接基或生育三烯酚-连接基结合物的 PEG 衍生物。本领域中已知的多种制备 PEG 衍生物的方法可用于将 PEG 分子连接到生育酚-连接基或生育三烯酚-连接基化合物上。例如，可以经酰胺键、醚键或硫醚键将生育酚-连接基结合物与 PEG 分子共价连接。例如，含有胺基团的生育酚-连接基结合物可以与 PEG-NHS 衍生物反应以形成生育酚-连接基和 PEG 分子之间的酰胺键。含有胺基团的生育酚-连接基结合物可以与 PEG-醛衍生物反应以形成生育酚-连接基和 PEG 分子之间的酰胺键。在另一实施例中，含有羧酸的生育酚-连接基可以被活化成相应的酰卤并与 PEG-SH 衍生物反应以形成生育酚-连接基和 PEG 分子之间的硫酯键。

[0415] (1) 生育酚和生育三烯酚

[0416] 用于制备所述表面活性剂的生育酚可以是任何天然的或合成的维生素 E 生育酚，包括但不限于： α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚和 δ 生育酚，其为单纯形式或者多于一种形式的异种混合物。示例性的生育酚是 d- α -生育酚和 d,1-生育酚。为了制备所述表面活性剂，通常用连接基（例如二羧酸）将所述生育酚酯化以形成生育酚酯，然后将其连接到 PEG 部分上。

[0417] 用于制备所述表面活性剂的生育三烯酚可以是任何天然的或合成的维生素 E 生育三烯酚，包括但不限于： α -生育三烯酚、 β -生育三烯酚、 γ -生育三烯酚和 δ -生育三烯酚，其为单纯形式或者多于一种形式的异种混合物。生育酚和生育三烯酚的混合物被用于所提供的方法和组合物中。可以在与 PEG 部分连接之前用连接基（例如二羧酸）将所述生育三烯酚酯化。

[0418] (2) PEG 部分

[0419] 用于生育酚-PEG 衍生物中的 PEG 可以是许多已知的 PEG 部分中的任意 PEG。适合的 PEG 部分的实例是具有不同链长和不同分子量的 PEG 部分，例如 PEG 1000、PEG 200、PEG 500 和 PEG 20,000。各 PEG 部分之后的数字表示所述 PEG 部分的分子量（千道尔顿 (kDa)）。所述衍生自生育酚的表面活性剂的 PEG 部分的分子量通常为 200kDa 或约 200kDa 至 20,000kDa 或约 20,000kDa，通常为 200kDa 或约 200kDa 至 6000kDa 或约 6000kDa，例如 600kDa 或约 600kDa 至 6000kDa 或约 6000kDa，通常为 200kDa 或约 200kDa 至 2000kDa 或约 2000kDa、600kDa 或约 600kDa 至 1500kDa 或约 1500kDa，例如但不限于 200kDa、300kDa、400kDa、500kDa、600kDa、800kDa 和 1000kDa。具有 1000kDa 的 PEG 部分的生育酚酯的 PEG-衍生物的实例是 TPGS-1000。适合的 PEG 部分的实例还有经改性的 PEG 部分，例如甲基化 PEG (m-PEG)，其为被甲基基团封端的 PEG 链。还可以使用其它已知的 PEG 类似物。所述 PEG 部分可以选自任何反应性 PEG，包括但不限于：PEG-OH、PEG-NHS、PEG-醛、PEG-SH、PEG-NH₂、PEG-CO₂H 和支链 PEG。

[0420] (3) 连接基

[0421] 通常,维生素 E 的 PEG 衍生物是二酯或其它酯(例如三酯)。当所述 PEG 衍生物是二酯时,将维生素 E 连接到 PEG 的连接基通常为羧酸,通常为二羧酸,例如,在生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)中,其中所述连接基是琥珀酸,并且所述表面活性剂是通过连接 PEG 部分和生育酚的二羧酸酯的酯化反应来制备的。在另一实施例中,所述连接基是另一个分子,例如氨基酸(例如甘氨酸、丙氨酸、5-氨基戊酸或 8-氨基辛酸);或氨基醇(例如乙醇胺)。

[0422] (4) 生育酚聚乙二醇和生育三烯酚聚乙二醇二酯(与 PEG 连接的维生素 E 二羧酸酯)

[0423] 通常,所述维生素 E 的 PEG 衍生物是维生素 E 聚乙二醇二酯,其是通过将维生素 E 酯经酯化反应连接到一种或多种 PEG 部分而制备的维生素 E 的 PEG 酯。所述维生素 E 二酯的实例是生育酚聚乙二醇二酯(TPGD)和生育三烯酚聚乙二醇二酯。

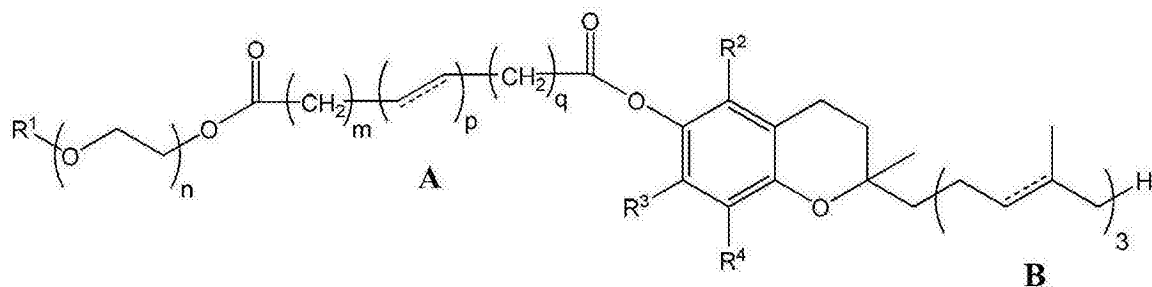
[0424] 当与 PEG 部分连接的生育酚酯或生育三烯酚酯是生育酚的二羧酸酯(例如生育酚琥珀酸酯)时,所述连接基是二羧酸(具有两个羧基基团的羧酸,例如琥珀酸)。在此实施例中,所述生育酚 PEG 二酯或生育三烯酚 PEG 二酯是通过酯化反应形成的,其中 PEG 被连接到生育酚的二羧酸酯上。

[0425] 可以在这些生育酚 PEG 二酯和生育三烯酚 PEG 二酯表面活性剂中用作连接基的二羧酸的实例是:琥珀酸、癸二酸、十二烷二酸、辛二酸或壬二酸、柠康酸、甲基柠康酸、衣康酸、马来酸、戊二酸、戊烯二酸、富马酸和酞酸。因此,可被酯化形成 PEG- 衍生物的生育酚酯的实例是:生育酚琥珀酸酯、生育酚癸二酸酯、生育酚十二烷二酸酯、生育酚辛二酸酯、生育酚壬二酸酯、生育酚柠康酸酯、生育酚甲基柠康酸酯、生育酚衣康酸酯、生育酚马来酸酯、生育酚戊二酸酯、生育酚戊烯二酸酯和生育酚酞酸酯等。

[0426] 由二羧酸制备的维生素 E 聚乙二醇二酯的实例是具有以下示意图 I 中所示的分子式的化合物(及其同系物、类似物和衍生物):

[0427] 示意图 I

[0428]

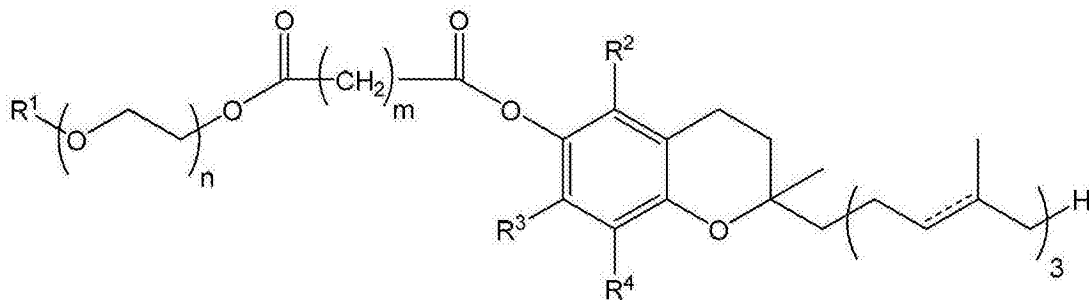


[0429] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为 H 或 Me; 每条虚线独立地为单键或双键; n 是 1-5000 的整数; m 和 q 各自独立地为 0 或 1; 并且 p 是 1-20 的整数。在一实施例中,所述表面活性剂是这样的化合物,其中,当 m 和 q 均是 0 时, p 是 2-20 的整数。

[0430] 在一实施例中,所述表面活性剂具有如以下示意图 II 所示的如下分子式(包括其同系物、类似物和衍生物):

[0431] 示意图 II

[0432]



[0433] 其中当 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢或甲基时，由虚线表示的键是单键或双键， m 是 1-20 的任意整数，并且 $n=1-5000$ 。

[0434] 可以在所提供的组合物和方法中用作表面活性剂的生育酚 PEG 二酯和生育三烯酚 PEG 二酯的实例包括但不限于：生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS；包括 D- α TPGS 和 d, 1-TPGS；参见例如美国专利 3, 102, 078)、生育酚聚乙二醇癸二酸酯 (PTS；参见例如美国专利 6, 632, 443)、生育酚聚乙二醇十二烷二酸酯 (PTD；参见例如美国专利 6, 632, 443)、生育酚聚乙二醇辛二酸酯 (PTSr；参见例如美国专利 6, 632, 443)、生育酚聚乙二醇壬二酸酯 (PTAz；参见例如美国专利 6, 632, 443)、聚氧乙烯基生育三烯酚基癸二酸酯 (PTrienS, 例如 PTrienS-600；参见例如美国专利 6, 632, 443)，以及任意所述生育酚二酯的类似物、同系物和衍生物。

[0435] (5) 其它维生素 E 的 PEG 酯

[0436] 在另一实施例中，与 PEG 连接形成所述生育酚 PEG 二酯的生育酚酯是生育酚的三羧酸（例如柠檬酸、异柠檬酸、乌头酸和丙-1, 2, 3-三羧酸（丙烷三羧酸、丙三酸 (carballylic acid)））酯或者具有三个或更多个羧基基团的羧酸酯。

[0437] 在另一实施例中，所述生育酚的 PEG 衍生物是生育酚聚乙二醇三酯 (TPGT)，例如含有生育酚、连接基、PEG 部分及其它部分的酯，所述其它部分例如其它生育酚、第二 PEG 部分或水溶性基团（例如季铵）。在一实施例中，当所述三酯包含两个 PEG 部分时，各 PEG 部分相对于仅包含一个 PEG 链的具有类似性质的生育酚的 PEG 衍生物中的 PEG 部分而言具有较小的链长（和较低的分子量）。

[0438] (a) TPGS 表面活性剂

[0439] 生育酚聚乙二醇二酯表面活性剂的实例是 TPGS 及其类似物、同系物和衍生物。TPGS 是经 GRAS 和 Kosher 认证的天然表面活性剂，因此适宜于用在供人类食用的产品（例如饮料、食品和营养补充剂）中。TPGS 的 HLB 值通常为 16 或约 16 至 18 或约 18。所述 TPGS 表面活性剂的实例是 TPGS-1000，其具有 1000kDa 的 PEG 部分。可用于所提供的组合物中的 TPGS 表面活性剂的实例是以商标名 EastmVitamin E **TPGS®**（食品级）由 EastmChemical Company, Kingsport, TN 销售的食品级 TPGS 表面活性剂。此表面活性剂是天然来源维生素 E 的水溶性形式，其是通过用聚乙二醇 1000 (PEG 1000) 酯化结晶 d- α -生育酚琥珀酸酯的羧基基团来制备的，并且包含 260mg/g 至 300mg/g 的总生育酚。可以通过用 PEG 1000 酯化合成维生素 E 的 d, 1 形式的羧基基团来制备类似的化合物。当将其以 20% 溶于水中时形成澄清液体。此生育酚聚乙二醇是脂溶性维生素（维生素 E）的水溶性制剂，例如在美国专利 3, 102, 078、2, 680, 749 和美国公开申请 2007/0184117 和 2007/0141203 中所公开的。备选的 TPGS 表面活性剂的 PEG 部分的分子量范围可以为约 200kDa 或 200kDa 至 20, 000kDa

或约 20,000kDa, 例如 600kDa 或约 600kDa 至 6000kDa 或约 6000kDa, 通常为 600kDa 或约 600kDa 至 1500kDa 或约 1500kDa。可用于所提供的组合物中的 TPGS 表面活性剂的实例还有由 ZMC-USA, The Woodlands, Texas 销售的 Water Soluble Natural Vitamin E (TPGS)。可以使用任何已知来源的 TPGS, 或其任何类似物、同系物或衍生物。

[0440] TPGS 类似物的实例是除了 TPGS 之外的与母体 TPGS 化合物相似但在组成上稍有不同的化合物, 例如通过改变、加入或去除原子、一个或多个单元 (例如亚甲基单元 $-(CH_2)_n$) 或者一个或多个官能团而不同。

[0441] 在室温下, TPGS 通常是蜡样低熔点固体。在一实施例中, 在使用前将所述 TPGS 加热到例如至少熔点 (例如 $37^\circ C$ 或约 $37^\circ C$ 至 $41^\circ C$ 或约 $41^\circ C$), 然后倒出期望量。在另一实施例中, 可以将作为蜡样固体的所述 TPGS 加入到容器中并用加热装置加热。

[0442] 所述表面活性剂的实例还有 TPGS 类似物, 其包括衍生自维生素 E 的表面活性剂 (包括维生素 E 的 PEG 衍生物 (包括维生素 E PEG 二酯)), 例如但不限于: 生育酚聚乙二醇癸二酸酯 (PTS)、生育酚聚乙二醇十二烷二酸酯 (PTD)、生育酚聚乙二醇辛二酸酯 (PTSr)、生育酚聚乙二醇壬二酸酯 (PTAz) 和聚氧乙烯基生育三烯酚基癸二酸酯 (PTrienS) 以及维生素 E 的其它 PEG 衍生物。

[0443] iii. 表面活性剂的浓度

[0444] 通常, 如本文所述, 选择在特定预乳液组合物中的表面活性剂的浓度, 其是通过以下步骤实现的: 配制表面活性剂浓度在起始浓度范围内的初始预乳液浓缩物, 随后评价所述初始预乳液浓缩物, 并且任选地调节表面活性剂的浓度。或者, 可以根据一种或多种现有的液体预乳液浓缩物配方中的表面活性剂的浓度来选择所述表面活性剂的浓度。

[0445] 在一实施例中, 所述表面活性剂的浓度高于所述组合物重量的 50% 或约 50%, 通常高于 60% 或约 60%, 通常高于 65% 或约 65%, 例如高于 70% 或约 70%, 例如在以下浓度范围内的起始浓度: 所述组合物重量的 50% 或约 50% 至 95% 或约 95%, 60% 或约 60% 至 95% 或约 95%, 通常 65% 或约 65% 至 90% 或约 90%, 例如 69% 或约 69% 至 90% 或约 90%, 例如 69% 或约 69% 至 89% 或约 89%, 例如为所述组合物重量的 65%、66%、67%、68%、69%、69.5%、69.9%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、79.5%、79.9%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、89.5%、89.9% 或者 90%。

[0446] 在另一实施例中, 所述表面活性剂的浓度高于所述组合物重量的 20% 或约 20%, 通常高于 30% 或约 30%, 例如为 30% 或约 30% 至 55% 或约 55%, 例如为 30% 或约 30% 至 50% 或约 50%, 例如为 30% 或约 30% 至 45% 或约 45%, 例如为所述组合物重量的 30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%。此实施例通常用于其中所述非极性活性成分包括植物甾醇的预乳液组合物。

[0447] iv. HLB

[0448] 影响所述组合物的期望性质的表面活性剂的性质的实例是表面活性剂的 HLB (亲水性 - 亲脂性平衡)。一般而言, HLB 是从半经验公式导出的数值, 用来根据表面活性剂的相对疏水性 / 亲水性对其进行表征。HLB 值是表面活性剂或表面活性剂的混合物中的亲水性基团和疏水性基团的相对表示的数值表示。这些基团各自的重量百分比表明分子结构的性质。参见例如 Griffin, W. C. J. Soc. Cos. Chem. 1:311 (1949)。

[0449] 表面活性剂的 HLB 值范围为 1-45, 而非离子型表面活性剂的 HLB 值范围通常为

1-20。表面活性剂的亲脂性越高,其 HLB 值越低。相反地,表面活性剂的亲水性越高,其 HLB 值越高。亲脂性表面活性剂在油和亲脂性物质中具有更高的溶解度,而亲水性表面活性剂更易溶于水性介质中。一般而言,HLB 值大于 10 或大于约 10 的表面活性剂被称为“亲水性表面活性剂”,而 HLB 值小于 10 或小于约 10 的表面活性剂被称为“疏水性表面活性剂”。许多表面活性剂的 HLB 值是已知的,表 1 列出示例性的表面活性剂和助表面活性剂的 HLB 值。

[0450] 通常用于所提供的预乳液组合物中的表面活性剂的 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20,例如 14、15、16、17、18、19、20、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19 或约 20。适合的表面活性剂的实例是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS)。其它 HLB 值为 14 或约 14 至 20 或约 20 的已知表面活性剂也可以是适合的。通常,所述表面活性剂为天然表面活性剂,例如由 FDA 认证为 G. R. A. S. (公认为安全的) 和 / 或由 Kosher 认可的表面活性剂,例如 TPGS。

[0451] (1) TPGS

[0452] HLB 为 14 或约 14 至 20 或约 20 的表面活性剂的实例是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS),其是 GRAS 和 Kosher 认证的天然表面活性剂,因此适宜用于供人类食用而设计的产品(例如饮料、食品和营养补充剂)中。TPGS 的 HLB 值通常为 16 或约 16 至 18 或约 18。

[0453] 可用于所提供的组合物中的 TPGS 表面活性剂的示例是以商标名 Eastman Vitamin E TPGS® (食品级) 由 Eastman Chemical Company, Kingsport, TN 销售的食品级 TPGS 表面活性剂。此类表面活性剂是天然来源的维生素 E 的水溶性形式,其是通过用聚乙二醇 1000 (PEG 1000) 酯化结晶 d- α -生育酚琥珀酸酯的羧基基团来制备的,并且包含 260mg/g 至 300mg/g 的总生育酚。可以通过用 PEG 1000 酯化合成维生素 E 的 d, 1 形式的羧基基团来制备类似化合物。当它以 20% 溶于水时,形成澄清液体。该生育酚聚乙二醇是脂溶性维生素(维生素 E)的水溶性制剂,例如,正如在美国专利 3, 102, 078、2, 680, 749 以及美国公开申请 2007/0184117 和 2007/0141203 中所公开的。备选的 TPGS 表面活性剂的 PEG 部分的分子量范围可以为约 200KD 或 200KD 至 20, 000KD 或约 20, 000KD。可用于所提供的组合物中的 TPGS 表面活性剂的实例还有由 ZMC-USA, The Woodlands, Texas 销售的 Water Soluble Natural Vitamin E (TPGS)。可以使用任何已知来源的 TPGS。

[0454] 在室温下,TPGS 通常为蜡样低熔点固体。在一实施例中,在使用前加热 TPGS,例如加热到至少熔点,便如 37° C 或约 37° C 至 41° C 或约 41° C,然后倒出期望的量。在另一实施例中,可以将蜡样固体形式的 TPGS 加入到容器中并用加热装置加热。

[0455] (2) 助表面活性剂(乳化剂)

[0456] 在一实施例中,所述液体预乳液组合物还包含一种或多种助表面活性剂(乳化剂)。例如,可以包含助表面活性剂,以例如通过防止或减缓所述非极性化合物的氧化而改善所述活性成分的乳化和 / 或所述组合物的稳定性。用于所提供的预乳液组合物中的助表面活性剂的实例是磷脂,例如磷脂酰胆碱。

[0457] (a) 磷脂

[0458] 可用于所提供的组合物中的助表面活性剂的实例是磷脂。磷脂是两亲性脂类分子,通常包含分子一端的疏水基团和分子另一端的亲水基团。许多磷脂可以用作所提供的组合物中的成分,例如卵磷脂,其包括磷脂酰胆碱 (PC)、磷脂酰乙醇胺 (PE)、二硬脂酰卵磷脂 (DSPC)、磷脂酰丝氨酸 (PS)、磷脂酰甘油 (PG)、磷脂酸 (PA)、磷脂酰肌醇 (PI)、鞘磷脂 (SPM) 或其组合。通常,所述磷脂是有时以通用名“卵磷脂”相称的磷脂酰胆碱 (PC)。可在

所提供的组合物中用作助表面活性剂的磷脂的实例是由 Lipoid, LLC, Newark, NJ 销售的磷脂,例如 Purified Egg Lecithins、Purified Soybean Lecithins、Hydrogenated Egg and Soybean Lecithins、Egg Phospholipids、Soybean Phospholipids、Hydrogenated Egg and Soybean Phospholipids;由 Lipoid, LLC 销售的合成磷脂、PEG-基化的磷脂和磷脂混合物。可在所提供的组合物中用作助表面活性剂的磷脂酰胆碱的实例是以商标名 Lipoid S100 由 Lipoid, LLC 销售的磷脂酰胆碱组合物,其源于大豆提取物,并且含有多于 95% 或多于约 95% 的磷脂酰胆碱。

[0459] 在一实施例中,所述磷脂(例如 PC)占所述预乳液组合物重量的小于或等于 1% 或约 1%(w/w)。在一实施例中,所述磷脂酰胆碱占所述预乳液组合物重量的 0.1% 或约 0.1% 至 1% 或约 1%,例如 0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4%、0.45%、0.5%、0.6%、0.65%、0.66%、0.6690%、0.7%、0.75%、0.8%、0.85%、0.9%、0.95% 或 1%(w/w)。在一实施例中,所述磷脂占所述预乳液组合物重量的 0.15% 或约 0.15% 至 0.7% 或约 0.7%(w/w)。

[0460] v. 防腐剂和消毒剂

[0461] 在一实施例中,所提供的液体预乳液组合物还包含一种或多种防腐剂和 / 或消毒剂。可以包含所述防腐剂以改善所述预乳液组合物以及通过稀释所述预乳液组合物而制备的组合物随时间的稳定性。防腐剂(特别是食品和饮料用防腐剂)是公知的。任何已知的防腐剂可用于所提供的组合物中。可用于所提供的组合物中的防腐剂的实例是:油溶性防腐剂,例如苯醇、苯甲酸苄酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯;抗氧化剂,例如维生素 E、维生素 A 棕榈酸酯和 β -胡萝卜素。通常,选择供人类食用(例如在食品和饮料中)安全的防腐剂,例如 GRAS 认证的和 / 或 Kosher-认证的防腐剂,例如苯醇。

[0462] 所述防腐剂通常占所述预乳液组合物重量的小于 1%、小于约 1%、1% 或约 1%(w/w),或者占所述预乳液组合物重量的 0.1% 或约 0.1% 至 1% 或约 1%(w/w),例如占所述液体预乳液组合物重量的 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.725%、0.75%、0.8%、0.9%、1%、约 0.1%、约 0.2%、约 0.3%、约 0.4%、约 0.5%、约 0.6%、约 0.7%、约 0.8%、约 0.9%、约 1%(w/w)。

[0463] vi. 乳化稳定剂(助乳化剂)

[0464] 在一实施例中,所提供的液体预乳液组合物还包含一种或多种乳化稳定剂(助乳化剂),其可以用来使所述液体纳米乳液预乳液组合物和 / 或包含经稀释的预乳液组合物水性组合物稳定。在一实施例中,所述乳化稳定剂提高所述液体预乳液组合物的粘度。在一实施例中,特别是在由稀释所述初始预乳液组合物所得的水性液体稀释组合物的油相和水相呈现出分离的情况下,在评价初始预乳液组合物后,在配制过程中加入一种或多种乳化稳定剂。添加所述乳化稳定剂可以防止(例如液体稀释组合物中的)油相和水相的分离。

[0465] 可用于所提供的组合物中的乳化稳定剂的实例是包含树胶(例如用作乳化剂的树胶)混合物(例如包含黄原胶、瓜尔胶和藻酸钠中的一种或多种的混合物)的组合物,例如可从 TIC Gums, Inc. (Belcamp, MD) 购得的以商标名 SALADIZER® 销售的乳化稳定剂。所述乳化稳定剂中可以包含其它树胶,例如阿拉伯树胶和甜菜果胶。其它类似树胶的混合物也可用作乳化稳定剂。

[0466] 在一实施例中,以小于所述液体预乳液组合物重量的 1%,例如为 0.01% 或约 0.01% 至 1% 或约 1%,例如为 0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.061%、0.062%、0.063%、

0.0635%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.12%、0.13%、0.14%、0.15%、0.16%、0.17%、0.18%、0.19%、0.2%、0.25%、0.3%、0.31%、0.32%、0.33%、0.34%、0.35%、0.36%、0.37%、0.38%、0.39%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9% 或 1% 的浓度加入乳化稳定剂。

[0467] vii. 溶剂

[0468] 在一实施例中,所述液体预乳液组合物还包含溶剂,例如油。通常,除了所述非极性活性成分之外,所述溶剂也包含在所述组合物中,并且用于溶解所述非极性活性成分。在一实施例中,所述溶剂是不包含在所述非极性活性成分中的油。通常,所述溶剂不是所述非极性活性成分。许多成分既可用作溶剂也可用作非极性化合物。当溶剂被包含在所述预乳液组合物中时,它通常用来在所述非极性化合物与其它成分混合之前将其溶解。在一实施例中,溶剂的使用降低了包含经稀释的预乳液组合物水性液体稀释组合物的晶体粒度和/或提高了其澄清度。可用于所提供的预乳液组合物中的溶剂的实例是油(除了所述非极性活性成分之外),例如维生素 E 油、亚麻籽油、CLA、琉璃苣油、D-柠檬烯、介花油、玉米油、MCT 油和燕麦油。还可以使用其它油。在所提供的组合物中用作非极性溶剂的维生素 E 油的实例是以商标名 Novatol™ 5-67 Vitamin E (D- α -生育酚;ADM 产品代码 410217) 由 ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL 销售的油。此维生素 E 油含有至少 67.2% 的生育酚和约 32.8% 的大豆油。适合的溶剂的实例还有红花油,例如,由 Jedwards, International, Inc., Quincy, MA 分销的高亚油酸红花油,其含有:5% 至 10% (例如 6.65%) 的 C:16 棕榈酸、1% 至 3% (例如 2.81%) 的 C:18 硬脂酸、12% 至 18% (例如 14.65%) 的 18:1 油酸、70% 至 80% (例如 74.08%) 的 C18:2 亚油酸和小于 1% (例如 0.10%) 的 C18:3 亚麻酸。

[0469] 在一实施例中,所述溶剂的浓度在所述预乳液组合物重量的 1% 或约 1% 至 55% 或约 55% 的浓度范围内,例如所述预乳液组合物重量的 1%、2%、3%、3.25%、3.5%、3.75%、4%、5%、5.25%、5.5% 或 5.75%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55% 或更多。

[0470] viii. 矫味剂

[0471] 在一实施例中,所述预乳液组合物还包含一种或多种矫味剂或调味剂,例如为所述预乳液组合物和/或包含经稀释的预乳液组合物水性液体稀释组合物(例如包含所述预乳液组合物的食品或饮料)增添香味的任何化合物。若干矫味剂是公知的。可以将任何矫味剂(例如由 Mission Flavors, Foothill Ranch, CA 销售的任何矫味剂)加入到所述预乳液组合物中。可以使用的矫味剂的实例是水果矫味剂,例如番石榴、猕猴桃、桃、芒果、番木瓜、菠萝、香蕉、草莓、覆盆子、蓝莓、橙、葡萄柚、柑橘、柠檬、酸橙和柠檬-酸橙;可乐矫味剂、茶矫味剂、咖啡矫味剂、巧克力矫味剂、乳矫味剂、根汁汽水(root beer)矫味剂和桦树啤酒矫味剂、水杨酸甲酯(冬青油、冬绿油)、柠檬油及其它矫味剂。通常,所述矫味剂对人类食用是安全的和/或适宜的,例如 GRAS 或 Kosher-认证的矫味剂。可用于所述组合物中的矫味剂的实例是柠檬油,例如由 Mission Flavors, Foothill Ranch, CA 销售的柠檬油;和 D-柠檬烯,例如由 Florida Chemical, Winter Haven, FL 销售的 99% 的 GRAS 认证的 D-柠檬烯。通常,加入到所提供的预乳液组合物中的矫味剂的浓度为小于所述预乳液组合物重量的 5% 或约 5%,通常为小于 1% 或约 1%,例如 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、0.37% 或 0.525%(w/w)。

[0472] ix. pH 调节剂

[0473] 在一实施例中,将一种或多种 pH 调节剂加入到所提供的预乳液组合物中。或者,可以以期望 pH 的适当浓度加入所述 pH 调节剂。通常,加入所述 pH 调节剂以将所述预乳液组合物的 pH 调节到 2.0 或约 2.0 至 4.0 或约 4.0 的范围内。可以使用多种 pH 调节剂中的一种或多种。通常,所述 pH 调节剂对人类食用是安全的,例如经 GRAS 批准的。所述 pH 调节剂的实例是柠檬酸,例如由 Mitsubishi Chemical, Dublin, OH 销售的柠檬酸。

[0474] 通常,加入到所提供的预乳液组合物中的 pH 调节剂的浓度为所述预乳液组合物重量的小于 5% 或约 5%,通常为小于 1% 或约 1%,例如 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、0.28% 或 0.19% (w/w)。

[0475] 2. 粉末

[0476] 还可以以粉末(即通过利用若干公知方法(例如喷雾干燥和/或研磨)中的一种将所提供的预乳液组合物转化成粉末而制备的粉末)的形式提供所述组合物。该粉末组合物包括但不限于:包衣的或未经包衣的吞咽片剂或咀嚼片剂、硬明胶胶囊或软明胶胶囊中的干粉,以及在单次或多次用包装中以供复原成混悬剂或撒粉剂(sprinkles)的干粉。优选的固体剂型是包衣的或未经包衣的吞咽片剂或咀嚼片剂。用于制备所述粉末组合物的适合方法是本领域公知的。

[0477] 此外,所述粉末组合物还可包含至少一种赋形剂。例如,可以通过将已与一种或多种赋形剂混合的预乳液组合物喷雾干燥来形成所述粉末。赋形剂包括但不限于:稀释剂(有时称为填充剂),包括例如微晶纤维素、甘露醇、乳糖、磷酸钙、葡萄糖结合剂、麦芽糊精、淀粉、蔗糖和预胶化淀粉;崩解剂,包括例如交聚维酮、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠、淀粉、预胶化淀粉和羧甲基纤维素钠;粘合剂,包括例如淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、预胶化淀粉、瓜尔胶、褐藻酸、阿拉伯树胶、羧甲基纤维素钠和聚乙烯吡咯烷酮;助流剂,包括例如胶体二氧化硅和滑石;以及润滑剂/抗粘附剂,包括例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂酰醇富马酸钠、单硬脂酸甘油酯、氢化植物油和滑石。在一具体实施例中,所述赋形剂选自麦芽糊精和阿拉伯树胶中的任意一种或多种。在一实施例中,所述赋形剂包含 35:65 比例的麦芽糊精:阿拉伯树胶。在另一实施例中,所述赋形剂是麦芽糊精。

[0478] 通常,所述赋形剂的浓度在自由流动粉末重量的 50% 或约 50% 至 85% 或约 85% 的浓度范围内,例如为自由流动粉末重量的 50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85% 或更多。

[0479] 所述粉末形式可用于任何适合剂量的所述非极性化合物。一般而言,可以依照医师、药剂师、药学家或本领域的其它技术人员的判断增加或降低非极性化合物的水平。可以按照需要调节剩余的非活性成分的量。

[0480] 在一实施例中,所述粉末是自由流动粉末。可以利用本领域公知的技术获得自由流动粉末,所述技术例如但不限于喷雾干燥、冷冻干燥或吸收板(absorption plating)。在一实施例中,为了获得自由流动粉末,利用赋形剂(例如乳糖或淀粉)来配制蛋白质衍生物。例如,所述制剂可以是经喷雾干燥的乳糖制剂(参见例如美国专利 4,916,163)。

[0481] 形成所述粉末的方法包括喷雾干燥。在 Perry's Chemical Engineers' Handbook, 20-54 至 20-57 页(第 6 版 1984)中概括描述了喷雾干燥工艺和喷

雾干燥设备。Marshall, "Atomization and Spray-drying," 50Chem. Eng. Prog. Monogr. Series2(1954) 和 Masters, Spray Drying Handbook(第4版1985) 中综述了关于喷雾干燥工艺和设备的更多细节。喷雾干燥的方法是公知的(参见例如美国专利 5,430,021; 6,534,085 和美国申请公布 US2007/0184117)。一般而言,喷雾干燥用于通过使经加热的液体穿过热气体来干燥该液体。一个或多个喷雾喷嘴用于在冷却塔或冷却室中雾化该液体。当将材料雾化(喷雾)时,表面张力促使形成均匀的球形微粒,其穿过冷却室并固化成为固态完整球体。经喷雾干燥的颗粒可以为 0.5 微米或约 0.5 微米至 100 微米或约为 100 微米,并且通常小于 10 微米或约 10 微米,通常小于 5 微米或约 5 微米,并且通常小于 1 微米或约 1 微米。

[0482] 本发明提供将所述预乳液组合物喷雾干燥以形成粉末组合物的方法。在所述喷雾干燥方法中,可以将所述预乳液组合物加热到例如 100° F 或约 100° F 至 150° F 或约 150° F 的温度,通常为 110° F 至 140° F,例如为或约为 110° F、115° F、120° F、125° F、130° F、135° F 或 140° F。可以在加热的同时混合所述组合物,例如利用本文任何所述的混合器(例如均化器(例如可逆型均化器和活塞驱动的均化器))进行混合。

[0483] 为了喷雾干燥,将一种或多种赋形剂与极性溶剂(通常为水)混合,并加热到例如 100° F 或约 100° F 至 150° F 或约 150° F 的温度,通常为 110° F 至 140° F,例如为或约为 110° F、115° F、120° F、125° F、130° F、135° F 或 140° F。在一实施例中,以一重量份赋形剂比两重量份水的量将所述赋形剂与水混合。可以在加热的同时混合所述赋形剂-溶剂(例如水)的混合物,例如利用本文任何所述的混合器(例如均化器(例如可逆型均化器和活塞驱动的均化器))进行混合并在混合期间加热。然后,将经加热的预乳液组合物和经加热的水-赋形剂混合物一起混合,例如通过借助于本文所提供的任何输送工具将一种混合物输送到另一种中。通常,例如利用可逆型均化器或活塞驱动的均化器或任何其它均化器使此二种混合物均质。然后利用喷雾干燥器将被均质化的混合物喷雾干燥。

[0484] 所述喷雾干燥器的实例是旋风喷雾干燥器。在用旋风喷雾干燥器喷雾干燥期间,将均质混合物泵入雾化装置中,在那里将其分散成小液滴。当与热空气流接触时,仍悬浮于干燥空气中的液滴中的湿气被非常快速地从其中除去。借助于离心作用将干粉与旋风中的湿空气分离。所述离心作用是当颗粒和空气的混合物进入旋风系统时,由空气速度大幅增加所致的。密度较大的粉末颗粒被强制趋向旋风壁,而较轻的湿空气则经排气管被导出。粉末沉积在旋风的底部,在那里其经卸料装置被取出。有时,用于干粉的输气管与冷却系统连接,其使得用于通过输送管输送产品的冷空气能够进入。旋风干燥器已设计用于能够每小时干燥吨级粉末的大规模生产计划。

[0485] 正如本领域技术人员会理解的,所述喷雾干燥器的入口温度和出口温度不具决定性作用,但其会在提供小于 1 微米或约 1 微米的期望粒度并产生具有期望性质的粉末的水平上。通常,所述自由流动粉末在稀释于水性介质中时产生澄清的(或相对澄清的)液体稀释组合物的能力是所评价的期望性质。在此方面,取决于所述预乳液浓缩物成分和经均质的预乳液浓缩物/赋形剂混合物的组合物的熔解特性而调节入口温度和出口温度。入口温度为 60° C 或约 60° C 至 170° C 或约 170° C,且出口温度为 40° C 或约 40° C 至 120° C 或约 120° C。优选地,入口温度为 90° C 或约 90° C 至 120° C 或约 120° C,且出口温度为 60° C 或约 60° C 至 90° C 或约 90° C。喷雾干燥设备中使用的流速通常会

是 3mL/ 分钟或约 3mL/ 分钟至 15mL/ 分钟或约 15mL/ 分钟。雾化器气流速度会是 25L/ 分钟或约 25L/ 分钟至 50L/ 分钟或约 50L/ 分钟。可商购的喷雾干燥器是本领域技术人员公知的,并且本领域技术人员无需过度实验即可容易地确定适用于任何特定分散体的设定。可以根据制造商的说明书来调节操作条件,例如入口温度和出口温度、进料速度、雾化压力、干燥空气的流速和喷嘴构造。

[0486] 在一些实施例中,将所述干粉储藏于胶囊形式中或压制成片剂。为了用作片剂,所述组合物通常包含多种其它赋形剂。这些赋形剂包括:片剂崩解剂,例如玉米淀粉;助流剂,例如二氧化硅;以及润滑剂,例如硬脂酸镁。通常这些组合物以重量计包含较少量的助流剂和润滑剂,例如各为 2 重量%或更低。片剂崩解剂是任选地存在的,并且若存在,其含量足以确保片剂在摄取时崩解。根据材料,例如以所述组合物重量的约 0% 至约 30% 的浓度使用玉米淀粉。

[0487] 自由流动粉末还可用于通过利用干粉吸入器经吸入给药所述活性剂。这样的干粉吸入器通常以分散于患者吸气时的气流中的自由流动粉末的形式来给药所述活性剂。为了获得自由流动粉末,通常用适合的赋形剂(例如乳糖或淀粉)来配制所述活性剂。例如,可以通过例如将乳糖与所述活性剂合并,然后将所述组分干混来制备这样的干粉制剂。或者,若期望,可以在不用赋形剂的情况下配制所述活性剂。然后,通常将所述药物组合物装入干粉分配器,或者装入与干粉递送装置一起使用的吸入药筒或胶囊。干粉吸入器递送装置的实例包括:Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (参见例如美国专利 5, 035, 237); Diskus (GlaxoSmithKline) (参见例如美国专利 6, 378, 519); Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, Del.) (参见例如美国专利 4, 524, 769); Rotahaler (GlaxoSmithKline) (参见例如美国专利 4, 353, 365) 和 Handihaler (Boehringer Ingelheim)。适合的 DPI 装置的其它实例在美国专利 5, 415, 162、5, 239, 993 和 5, 715, 810 及其中所引文献中有述。

[0488] 3. 包含经稀释的预乳液组合物的液体稀释组合物

[0489] 本文所提供的组合物还包括包含所述非极性化合物的液体稀释组合物,通常是水性液体稀释组合物。所述水性液体稀释组合物是通过将所提供的预乳液组合物稀释于水性介质,例如饮料(例如水、加味水、苏打水、奶、咖啡、茶、果蔬汁(包括果汁)、酱汁、糖浆、汤、运动饮料、营养饮料、能量饮料、维生素强化饮料或任何饮料)中而制备的。

[0490] 在一实施例中,所述水性液体稀释组合物在每 8 液量盎司或约 8 液量盎司、至少 8 液量盎司或至少约 8 液量盎司、或小于 8 液量盎司或小于约 8 液量盎司,或者每份的水性介质中包含 0.05 克(g)或约 0.05g 至 10g 或约 10g,通常为 0.05g 至 5g 的所述液体预乳液组合物,例如,在每 8 液量盎司、约 8 液量盎司或者至少 8 液量盎司或至少约 8 液量盎司(例如 8 液量盎司、9 液量盎司、10 液量盎司、11 液量盎司、12 液量盎司、13 液量盎司、14 液量盎司、15 液量盎司、16 液量盎司、17 液量盎司、18 液量盎司、19 液量盎司、20 液量盎司、25 液量盎司、30 液量盎司、35 液量盎司、40 液量盎司、45 液量盎司、50 液量盎司、100 液量盎司、200 液量盎司或更多)的水性介质中包含 0.05g、0.06g、0.07g、0.08g、0.09g、0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g、0.9g、1g、2g、3g、4g、5g、6g、7g、8g、9g 或 10g 的所述预乳液组合物。

[0491] 在另一实施例中,所述水性液体稀释组合物在每 8 液量盎司、约 8 液量盎司、至少

8 液量盎司或至少约 8 液量盎司、或小于 8 液量盎司或小于约 8 液量盎司,或者每份的水性介质(例如 8 液量盎司、9 液量盎司、10 液量盎司、11 液量盎司、12 液量盎司、13 液量盎司、14 液量盎司、15 液量盎司、16 液量盎司、17 液量盎司、18 液量盎司、19 液量盎司、20 液量盎司、25 液量盎司、30 液量盎司、35 液量盎司、40 液量盎司、45 液量盎司、50 液量盎司、100 液量盎司、200 液量盎司或更多的水性介质)中包含 1mL 或约 1mL 至 10mL 或约 10mL 的所述液体预乳液组合物,例如 1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL、9mL 或 10mL 的所述预乳液组合物。

[0492] 在另一实施例中,所述水性液体稀释组合物在每 8 液量盎司或约 8 液量盎司、至少 8 液量盎司或至少约 8 液量盎司、或小于 8 液量盎司或小于约 8 液量盎司,或者每份的水性介质中包含至少 10mg 或约 10mg,通常为至少 25mg 或约 25mg,通常为至少 35mg 的所述非极性化合物(例如所述非极性活性成分);例如在每至少 8 液量盎司或至少约 8 液量盎司的水性介质中包含 10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、25mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1500mg、2000mg 或更多的所述非极性化合物。

[0493] 在另一实施例中,所述水性液体稀释组合物以 1:10 或约 1:10 至 1:1000 或约 1:1000 或以上,通常为 1:10 或约 1:10 至 1:500 或约 1:500 或以上,例如不超过 1:10 或约 1:10、1:20 或约 1:20、1:25 或约 1:25、1:50 或约 1:50、1:100 或约 1:100、1:200 或约 1:200、1:250 或约 1:250、1:300 或约 1:300、1:400 或约 1:400、1:500 或约 1:500,例如 1:10、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:50、1:55、1:60、1:65、1:70、1:75、1:80、1:90、1:100、1:110、1:120、1:130、1:140、1:150、1:160、1:170、1:180、1:190、1:200、1:210、1:220、1:230、1:235、1:240、1:250、1:260、1:270、1:280、1:290、1:300、1:350、1:400、1:450、1:500 或以上的稀释因子包含所述预乳液组合物。在另一实施例中,所述水性液体稀释组合物包含稀释为任意量的所述液体预乳液组合物。在另一实施例中,所述稀释度小于 1:10 或约 1:10。

[0494] 稀释于水性介质中的所提供的液体预乳液组合物的性质影响所提供的所得水性液体稀释组合物的多种性质,例如澄清度;供人类食用的适宜性,例如令人愉悦的味道和/或气味(例如无“鱼腥”味道/气味)、不存在“环形成”并且不存在结晶形成;稳定性,例如随着时间推移不存在氧化、“环形成”和/或沉淀;以及供人类食用的安全性。如上所述,所述液体预乳液组合物是根据包含所述预乳液组合物的水性液体稀释组合物的期望性质而配制的。

[0495] a. 澄清度

[0496] 在一实施例中,所述水性液体稀释组合物是澄清的水性液体稀释组合物或非混浊的水性液体稀释组合物,例如,正如下述凭经验或者通过测量浊度和/或粒度所确定的。在另一实施例中,所述水性液体稀释组合物不是澄清的,或者不是完全澄清的。所述液体可以与另一种液体几乎一样澄清,或者具有相同的澄清度,所述另一种液体是例如按照所提供的方法制备的水性液体稀释组合物或者饮料(例如不含经稀释的预乳液组合物的饮料)。

所述液体预乳液组合物的性质可以影响所述液体的澄清度。许多参数可以改变液体的澄清度,例如表面活性剂、非极性化合物和 / 或水的相对浓度;非极性成分的种类;特定非极性化合物中的赋形剂的浓度;以及非极性化合物的纯度(例如它是否已标准化为高纯度,或者它是否是提取物或经过滤的提取物)。例如,相对于用含有不包含卵磷脂的非极性化合物的预乳液组合物制备的水性液体稀释组合物而言,通过稀释含有包含卵磷脂(例如大量的卵磷脂)的非极性活性成分的预乳液组合物而制备的水性液体稀释组合物的澄清度可能较低。在另一实施例中,当被稀释时,与含有粗品提取物的预乳液组合物相比,含有非极性化合物(其是经过滤的提取物)的液体预乳液组合物能够产生更澄清的水性液体稀释组合物。

[0497] i. 通过经验评价测定的澄清度

[0498] 在一实施例中,通过观察对包含经稀释的预乳液组合物的水性液体稀释组合物的澄清度 / 浊度进行定性评价。在一实施例中,若液体的外观不混浊和 / 或当用肉眼观察液体时无可见颗粒,或者若液体与另一种液体(例如饮料(例如水、果汁、苏打水或奶))一样澄清或几乎一样澄清,则认为所述液体是澄清的。在某些情况下,所述水性液体稀释组合物与水或另一种液体(例如饮料)一样澄清或几乎一样澄清。例如,所述液体(包含稀释于水性介质(例如饮料)中的所述液体预乳液组合物)可以与不含所述液体预乳液组合物的水性介质一样澄清或者几乎一样澄清。在相关实施例中,在包含所述预乳液组合物的水性液体稀释组合物和不含所述预乳液组合物的水性介质之间不存在实质性差异(例如无可见差异)。澄清液体不一定是无色的,例如,不含可见颗粒或不具有混浊度的黄色液体可被认为是澄清的。在另一实施例中,若不存在可见结晶和 / 或若在容纳所述液体的容器上未观察到“环形成”,则所述液体是澄清的或部分澄清的或基本上澄清的。

[0499] ii. 由粒度或颗粒数测定的澄清度

[0500] 在另一实施例中,通过测量液体的粒度和 / 或颗粒数来评价所述水性液体稀释组合物的澄清度。

[0501] 在一实施例中,所述水性液体稀释组合物的粒度为小于 200nm 或小于约 200nm,例如 5nm、10nm、15nm、20nm、25nm、26nm、27nm、28nm、29nm、30nm、31nm、32nm、33nm、34nm、35nm、36nm、37nm、38nm、39nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、120nm、130nm、140nm、150nm、160nm、170nm、180nm、190nm 或 200nm。在另一实施例中,所述水性液体稀释组合物的粒度小于 100nm 或约 100nm、小于 50nm 或约 50nm 或者小于 25nm 或约 25nm。通常,所述水性液体稀释组合物的粒度为 5nm 或约 5nm 至 200nm 或约 200nm,或者 5nm 或约 5nm 至 50nm 或约 50nm。

[0502] 通常,含有包含所述非极性化合物的液体预乳液组合物的所提供的水性液体稀释组合物的粒度比含有所述非极性化合物(未配制在液体预乳液组合物中)的粒度更小。

[0503] iii. 浊度

[0504] 在另一实施例中,利用浊度测量(例如利用下文所提供的方法测量的比浊法浊度单位(NTU))来评价和 / 或表达液体的澄清度。在此实施例中,利用光学方法测量浊度,以得到表征所述液体的混浊度或浑浊性的数值,该数值与悬浮于所述液体中的颗粒相关。液体越澄清,其浊度值越低。

[0505] 在一实施例中,所述澄清的水性液体稀释组合物的浊度值(NTU)为 30 或约 30;或

者其 NTU 值为小于 30 或约 30, 例如小于 29 或约 29、小于 28 或约 28、小于 27 或约 27、小于 26 或约 26、小于 25 或约 25、小于 24 或约 24、小于 23 或约 23、小于 22 或约 22、小于 21 或约 21、小于 20 或约 20、小于 19 或约 19、小于 18 或约 18、小于 17 或约 17、小于 16 或约 16、小于 15 或约 15、小于 14 或约 14、小于 13 或约 13、小于 12 或约 12、小于 11 或约 11、小于 10 或约 10、小于 9 或约 9、小于 8 或约 8、小于 7 或约 7、小于 6 或约 6、小于 5 或约 5、小于 4 或约 4、小于 3 或约 3、小于 2 或约 2、小于 1 或约 1; 或者为 29 或约 29、28 或约 28、27 或约 27、26 或约 26、25 或约 25、24 或约 24、23 或约 23、22 或约 22、21 或约 21、20 或约 20、19 或约 19、18 或约 18、17 或约 17、16 或约 16、15 或约 15、14 或约 14、13 或约 13、12 或约 12、11 或约 11、10 或约 10、9 或约 9、8 或约 8、7 或约 7、6 或约 6、5 或约 5、4 或约 4、3 或约 3、2 或约 2、1 或约 1, 或者 0 或约 0。

[0506] 在另一实施例中, 所述水性液体稀释组合物的浊度值为小于 200 或小于约 200, 例如 200、175、150、100、50、25 或更小。

[0507] 在另一实施例中, 令人期望地, 所述水性液体稀释组合物的浊度值相当于 (例如约等于、等于或者小于或大于) 另一种液体 (例如不含所述液体预乳液组合物或通过所提供的方法制备的水性液体稀释组合物的饮料) 的浊度值。

[0508] b. 稳定性

[0509] 通常, 所提供的包含所述预乳液组合物水性液体稀释组合物是稳定的, 例如, 在一段时间 (例如 1 个月、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、7 个月、8 个月、9 个月、10 个月、11 个月或 12 个月, 1 年、2 年、3 年、4 年或更多年) 内保持不发生一种或多种变化的。

[0510] 在一实施例中, 所述组合物是稳定的, 因为它们在一段时间内不发生氧化或实质性氧化。在另一实施例中, 它们是稳定的, 因为它们在一段时间内保持澄清。在另一实施例中, 所述稳定的组合物在一段时间内保持供人类食用的安全性和 / 或适宜性。在一实施例中, 稳定性是指在一段时间内在所述组合物中无沉淀形成。在相关实施例中, 所述组合物是稳定的, 因为它们未呈现出“环形成”, 即在容纳所述液体的容器的周边, 通常在所述液体的表面形成带白色或不透明的环。环形成通常是不被期望的, 特别是在供人食用的液体 (例如饮料) 的情况下更是如此。

[0511] 在另一实施例中, 若组合物在一段时间内 (例如 24 小时后、1 周后或 1 月后) 不呈现任何可见的相分离, 则该组合物是稳定的。在一实施例中, 若所述组合物在特定温度下保存时, 在一段时间内呈现一种或多种所述的这些特征, 则该组合物是稳定的。在一实施例中, 所述组合物在室温 (例如 25° C 或约 25° C) 下仍保持稳定。在另一实施例中, 所述组合物在 19° C 至 25° C 下仍保持稳定。在另一实施例中, 所述组合物在冷藏温度 (例如 4° C 或约 4° C) 下, 或者在冷冻温度 (例如 -20° C 或约 -20° C) 下仍保持稳定。

[0512] 稳定性是指所提供的组合物的期望性质, 例如所提供的组合物在一段时间 (例如至少或超过 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天或更多天, 至少或超过 1 周、2 周、3 周、4 周或者更多周, 至少或超过 1 个月、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、7 个月、8 个月、9 个月、10 个月、11 个月、12 个月或更多个月, 或者至少或超过 1 年、2 年、3 年、4 年或更多年) 内保持不发生一种或多种变化的能力。在一实施例中, 若配制所述组合物以使其在一段时间内保持不发生氧化或实质性氧化, 则该组合物是稳定的。在另一实施例中, 所述稳定的组合物在一段时间内保持澄清。在另一实施例中, 所述稳定的组合物在一段时间内保持供人类食用

的安全性和 / 或适宜性。在一实施例中,稳定性是指在一段时间内在所述组合中无沉淀形成。在相关实施例中,稳定性是指在一段时间内无“环形成”。在另一实施例中,若所述组合在一段时间内(例如 24 小时后、1 周后或 1 月后)不呈现任何可见的相分离,则该组合是稳定的。在一实施例中,若所述组合在特定温度下保存时,在一段时间内呈现一种或多种所述的这些特征,则该组合是稳定的。

[0513] 在一实施例中,当所述组合在室温(例如 25° C 或约 25° C)下储藏时是稳定的。在另一实施例中,当所述组合在 19° C 至 25° C 下储藏时仍保持稳定。在另一实施例中,当所述组合在冷藏温度(例如 4° C 或约 4° C)下,或者在冷冻温度(例如 -20° C 或约 -20° C)下仍保持稳定。

[0514] c. 供人类食用的期望特性

[0515] 在一实施例中,所述液体稀释组合适宜于供人类食用,例如适宜用于食品或饮料中。所述液体稀释组合的不同性质可以影响其作为可食用产品的适宜性。例如,味道、气味、澄清度、颜色、结晶形成、沉淀和“环形成”均可与适宜性相关。

[0516] 在一实施例中,例如由于将一种或多种矫味剂加入到所述浓缩物和 / 或水性介质中,所述液体稀释组合具有令人愉悦的味道和 / 或气味。在另一实施例中,包含所述预乳液组合的液体稀释组合不具有令人不快的味道或气味,例如“鱼腥”味道或气味。在一实施例中,相对于另一种水性液体稀释组合而言,所述预乳液组合的气味或味道令人不快的程度较低,例如其鱼腥味较淡。

[0517] 在另一实施例中,所述水性液体稀释组合是令人期望的,因为它与另一种水性液体稀释组合相比不具有结晶或具有较少的结晶。在另一实施例中,所述水性液体稀释组合是令人期望的,因为它未呈现环形成。

[0518] d. 安全性

[0519] 通常,包含所述预乳液组合的水性液体稀释组合对供人类食用是安全的,例如,其仅包含 FDA 认可的供人食用的成分,例如 GRAS- 认证的成分。在一实施例中,所述成分中的一种或多种(例如全部成分)是经 Kosher- 认可的。所述组合的安全性还与随时间的稳定性相关。在一段时间内所述组合不存在氧化或氧化程度最低可以促进所述组合物的安全性。

[0520] e. 口服生物利用度

[0521] 在一实施例中,所述水性液体稀释组合中包含的所述非极性化合物(例如所述非极性活性成分)表现出高生物利用度或相对高的生物利用度,例如其生物利用度高于仅含有所述非极性活性成分(即未配制在所述液体预乳液组合中)的液体。生物利用度涉及机体将所述非极性活性成分吸收到特定空间、组织细胞和 / 或细胞区室的能力。通常,在液体中的小粒度非极性活性成分比较大粒度的非极性活性成分更好吸收。

[0522] C. 制备包含非极性化合物的预乳液组合物的方法

[0523] 本发明还提供制备所述预乳液组合物的方法。所述方法的通用设备和步骤详述如下。在一实施例中,制备所述预乳液组合物的方法是利用实验室生产工艺进行的,其用于制备相对较小批量的所述预乳液组合。在另一实施例中,制备所述预乳液组合物的方法是利用放大生产工艺进行的,其用于制备相对大批量的所述预乳液组合。可以将实验室工艺放大成放大工艺。可以利用放大工艺,通过放大实验室方法的规模来制备利

用所述实验室方法制备的任何预乳液组合物。

[0524] 1. 制备预乳液组合物的设备

[0525] 在所提供的制备所述预乳液组合物的方法的各种步骤中使用了多种设备,例如,用于混合、加热、容纳和包装所述成分的容器(例如槽和烧杯);天平;混合器,包括标准混合器和均化器;加热装置和冷却装置,包括水套槽、加热板、水浴和制冷器(冷却器)(包括循环冷却器、水浴和冰浴);输送装置,例如输送工具(例如泵、管、卫生设备;球阀;纯化器,例如过滤器(例如碳过滤器、离子交换设备、反渗透设备、终点过滤器和终产品过滤器);评价工具,例如 pH 计和温度计;以及其它设备。设备的选择取决于许多因素,包括批量和生产工艺。

[0526] a. 天平

[0527] 通常在将所述成分加入到适合容器之前使用一种或多种天平以对其进行称量。或者,可以在容器中(例如在置于天平顶部的槽中)称量所述成分。

[0528] 可以使用许多知名的可商购天平中的任意一种来称量所述成分。天平的选择可能取决于许多因素,包括所制备的最终预乳液组合物的质量和所称量的成分。在一实施例中,多种天平用于称量所述预乳液组合物的各种成分。一般而言,可称量相对较大量(重量)的天平用于制备大批量的预乳液组合物,而可称量相对较小量的天平用于制备较小批量的预乳液组合物。

[0529] 用于在所提供的方法中称量所述成分的天平的实例是:Toledo Scale(型号 GD13x/USA);Sartorius Basic Analytical Scale(型号 BA110S),其为基础系列的分析天平,最大可称量 110g 并且分辨率为 0.1mg;以及 OHAUS Scale(型号 CS2000),其为小型便携式数字天平,最大可称量 2000g 并且分辨率为 1g。

[0530] b. 包括过滤器在内的纯化器

[0531] 在所提供的方法中使用纯化器(通常为多于一种纯化器),例如过滤器,用于在将所述成分加入到所述预乳液组合物之前从中除去杂质,和/或从最终预乳液组合物和/或所述预乳液组合物的中间相中除去杂质。在一实施例中,在将水(例如城市用水)加入到本文所提供的组合物中(例如加入到稀释组合物中)之前,使用一种或多种纯化器(例如碳过滤器、离子交换纯化器、反渗透纯化器和/或终点过滤器)过滤水,例如以从所述水中除去杂质,例如沉积物。

[0532] 可用于所提供的方法中的纯化器的实例是过滤器,例如 100 微米过滤器和碳过滤器(其为利用活性炭通过化学吸附来除去杂质的过滤器)。碳过滤器通常用于水的纯化,并且对滤除氯、沉积物、挥发性有机化合物及其它杂质特别有效。通常,由碳过滤器除去的颗粒为约 0.5 微米至约 50 微米的颗粒。其它过滤器是公知的,并可用于所提供的方法中。

[0533] 可用于所提供的方法中的纯化器的实例还有反渗透纯化器,其利用机械压力来纯化液体,例如水。在一实施例中,所述压力迫使水穿过半透膜来除去杂质。

[0534] 可用于所提供的方法中的纯化器的实例还有离子交换纯化器,例如这样的离子交换纯化器,其利用树脂床(例如沸石树脂床),用其它阳离子(例如钠离子和钾离子)来置换盐(例如阳离子,例如镁离子和钙离子)。例如,这样的纯化器可以购自 Aquapure Filters, Clarkston, MI。

[0535] 在另一实施例中,使用终产品过滤器(例如 100 微米 FSI 过滤器,产品号

BPEM100-5GP)。此过滤器用于从最终产品（例如最终预乳液组合物）中滤除任何杂质。其它过滤器是已知的，并可用于所提供的方法中。

[0536] c. 用于混合所述成分的容器

[0537] 在所提供的方法中（例如在混合和 / 或加热或冷却期间）使用一种或多种（通常为两种或更多种）容器，例如槽（例如水套槽）；烧瓶；圆筒；罐；和 / 或烧杯（例如Pyrex®烧杯）来容纳所述液体预乳液组合物的成分。通常，容器用于混合并加热所述组合物的成分。在另一实施例中，使用其它容器（例如容纳槽和 / 或包装槽）来容纳和 / 或包装所述预乳液组合物。

[0538] 许多容器可用于混合成分。通常，在使用之前以及在多次使用之间，按照已知的操作对所述容器进行清洁，例如冲洗、用肥皂洗和 / 或消毒。

[0539] 在一实施例中，通常用于实验室工艺中，所述容器是例如实验室容器（例如烧瓶、烧杯（例如Pyrex®烧杯）、小瓶、测量容器、瓶和 / 或其它实验室容器）的容器。

[0540] 在另一实施例中，通常在所述放大生产工艺中，所述容器是槽，例如混合槽和容纳 / 包装槽。通常，所述槽配有一个或多个用于混合加入槽中的成分的混合器，例如标准混合器和 / 或均化器。在一实施例中，所述槽还配有加热装置和 / 或冷却装置。例如，所述槽可以是水套槽。例如，通过水套控制水套槽的温度，以在例如混合时加热内容物。

[0541] 可用于所提供的方法中的槽的实例是水套槽，例如，Overly 550 加仑水套槽（型号 10576501G），其具有 550 加仑容量；Schweitzers450 加仑槽（型号 #5214-C；例如由 Machinery and Equipment, Pomona CA 销售），其具有 450 加仑容量；以及 Royal 190 加仑水套槽（型号 9977-5），其具有 190 加仑容量并在混合较小体积时使用。其它槽是公知的，并且可用于所提供的方法中来混合所述预乳液组合物，例如所述预乳液组合物的相。

[0542] d. 混合器

[0543] 混合器用于在所提供的方法中调和、混合和 / 或乳化所述液体预乳液组合物和 / 或所述液体预乳液组合物的各种成分和 / 或相。在一实施例中，所述混合器用于使所述成分和 / 或混合物循环以保持所述混合物的温度、粘度和 / 或其它参数。可用于所提供的方法中的混合器的实例是标准混合器，例如可用于例如在加热的同时混合所述成分以保持均匀的混合物的标准混合器。所述标准混合器的实例是 LIGHTNIN®混合器（LIGHTNIN, Rochester, NY），例如型号 XJC117 和 ND-2。在一实施例中，LIGHTNIN®混合器是与封闭槽一起使用的固定安装式齿轮驱动高流量混合器。标准混合器的另一个实例是由 IKA®销售的混合器，例如顶置式（overhead）IKA®混合器（例如型号 RW-14Basic 和 RE-16S），其为实验室搅拌器，并可用于混合成分。在一实施例中，将所述混合器与容器（例如槽）连接，例如将其固定或夹在所述槽上（例如在所述槽的顶部）。在另一实施例中，将所述混合器置于用于混合的容器中。

[0544] 用于所提供的方法中的混合器的实例还有均化器（也称为剪切器），其通常用于在合并成分后使它们均质化。所述均化器通常能够使固体高剪切地分散，并且使互不混溶的液体在高剪切率下乳化。可用于所提供的方法中的均化器的实例是高剪切均化器，例如由 Arde Barinco, Inc., Norwood, NJ 销售的逆向均化器（reverse homogenizer），例如型号 CJ-50，其为 3600rpm 混合器，具有 6 英寸的转子直径、5575ft/ 分钟的桨尖速度和 33 英

寸的浸没深度 (emersion depth); 以及型号 CJ-4E, 其为具有风冷式电动机 (fan-cooled motor) 的 10,000rpm 混合器, 最佳用于 1-5 加仑的批量, 具有 1.875 英寸的转子直径、4920rpm 的桨尖速度和 16 英寸的浸没深度。所述均化器通常在底部和顶部具有 6 个分离的开口, 所述开口将液体集中在 6 个室中, 减小了表面体积 (surface volume) 并产生剪切效应。其它均化器 (例如由 Arde Barinco Inc. 销售的其它可逆型均化器) 可用于所提供的方法中。

[0545] 在一实施例中, 例如通过夹具或滑动铰扁口鲤鱼钳 (channel locks) 和电动升降机 (electrical hoist) 将所述均化器连接在所述容器 (例如槽) 的顶部。在另一实施例中, 将所述均化器置于所述容器中。Arde Barinco 可逆型均化器包含轴流式叶轮, 其取决于方向而产生两种不同的混合作用。向下的“涡流”从混合物的顶部和底部牵引固体, 而向上的“伞流”(umbrella flow) 则在不发生喷溅或掺入空气的情况下控制最高剪切率的混合以及再循环速率。所述可逆型均化器通常配有可调节挡板, 可以调节所述挡板 (例如在均质化的不同时间) 以控制混合类型。

[0546] 许多其它混合器是公知的, 并且可用于所提供的方法中。可用于所提供的方法中的混合器的实例是: 剪切器、在线混合器 (inline mixer/mixing)、Ribbon、Plow/Paddle Blenders Forberg Mixers、Conveyors、Bag Dumps&Compactors、V-Blenders、Blade Mixers、Double Cone Mixers、Continuous Mixers、Speedflow Mixers、Batch Mixers、Double Ribbon Blenders、Paddle and Ribbon Mixers with Choppers、Plow Blenders/Turbulent Mixers、Fluidizing Forberg-Type Mixers、Air Mixers、Active Mixers、Passive Mixers、Top Entry Mixers、Side Entry Mixers、Static Mixers、Fixed Entry Mixers、Portable Mixers - 兼有直接及齿轮驱动、Sanitary Mixers、Drum Mixers、Bulk Container (IBC) Mixers、Lab Stirrers、Variable Speed Mixers、碾面机 (dough mixer)、竖式混合器、螺旋式混合器、双臂混合器 (twin arm mixer)、分叉混合器 (fork mixer)、双螺旋混合器 (double spiral mixer)、所有搅拌器 (agitator)、搅拌混合器 (agitator mixer)、Banbury Mixers、Rubber Mixers、Blondheim Mixers、Churn Mixers、Conical Mixers、Continuous Mixers、Dispenser Mixers、Pan Mixers、Emulsifier Mixers、Hobart Mixers、Liquifier Mixers、Littleford Mixers、Meat Mixers、Plow Mixers、Mixmuller Mixers、Nauta Mixers、Oakes Mixers、Planetary Mixers、Pony Mixers、PUG Mixers、Ribbon Mixers、Ross Mixers、Rotary Mixers、Sigma Mixers、Single Arm Mixers、Tote Bin Mixers、Tumble Mixers、Vacuum Mixers、Turbolizer Mixers、Twin Shell Mixers、V-Type Mixers、Zig-Zag Mixers、侧臂式混合器 (side arm mixer)、手持式混合器、搅拌棒、搅拌子、磁力混合器和顶置式混合器 (例如机械和 / 或电动顶置式混合器)。

[0547] e. 加热装置

[0548] 在所提供的方法中 (通常是在混合的同时) 使用一种或多种 (通常多于一种) 加热装置以控制所述成分、相和 / 或预乳液组合物的温度。

[0549] 在一实施例中, 所述加热装置是水套。在此实施例中, 用于混合所述成分的容器是水套槽。例如可以利用控制面板来控制所述水套, 以调节容器中内容物的温度。

[0550] 或者, 可以使用其它加热装置来加热所述成分和 / 或预乳液组合物。可用于所提供的方法中的加热装置的实例是浸入式 (immersible) 和 / 或潜入式 (submersible) 加热

器,例如12KW或13KW卫生加热器(sanitary heaters),其为在混合同时浸入槽中的食品级加热装置,通常用于需要高热(例如高于约60°C或60°C,或者高于80°C或约80°C的温度)的用途。加热装置的实例还有炉,例如丙烷燃烧炉(propane stove)。加热装置的实例还有加热板,例如型号846925和型号SP46615的Thermolyne加热板。通常,所述加热器能够将所述混合物加热到45°C或约45°C至85°C或约85°C,例如45°C、46°C、47°C、48°C、49°C、50°C、51°C、52°C、53°C、54°C、55°C、56°C、57°C、58°C、59°C、60°C、61°C、62°C、63°C、64°C、65°C、66°C、67°C、68°C、69°C、70°C、71°C、72°C、73°C、74°C、75°C、76°C、77°C、78°C、79°C、80°C、81°C、82°C、83°C、84°C或85°C。通常,所述加热器能够将所述混合物加热到60°C或60°C,例如提供低热。

[0551] f. 冷却装置

[0552] 可以在所提供的方法中使用一种或多种冷却装置,例如用于在混合期间冷却所述成分,例如用于在均质化的同时冷却所述混合物。所述冷却装置的实例是制冷器,例如循环冷却器,为了在混合过程中快速制冷并保持混合物的温度,其可以(例如远程地,或者通过安装于所述冷却器中的槽)与所述容器连接,以实现流体从所述槽经制冷器返回至所述槽中的循环。可以与所述槽连接并用于所提供的方法中的开放式制冷器的实例是由Turmoil, West Swanzey, NH销售的制冷器,例如型号OC-1000 RO的开放式冷却器或封闭式冷却器。其它冷却装置是公知的,并可用于所提供的方法中。

[0553] 所述冷却装置的实例还有水浴和冰浴,例如,(例如在均质化期间)所述容器被置于其中的水浴和/或冰浴。

[0554] 通常,所述冷却装置可用于使所述液体冷却到25°C或约25°C至45°C或约45°C,例如25°C、26°C、27°C、28°C、29°C、30°C、31°C、32°C、33°C、34°C、35°C、36°C、37°C、38°C、39°C、40°C、41°C、42°C、43°C、44°C或45°C,通常为25°C至43°C,通常为35°C至43°C,例如26.5°C。通常,所述冷却是快速冷却,例如在15分钟或约15分钟至2小时或约2小时内(通常在30分钟或约30分钟至60分钟或约60分钟内,例如30分钟、31分钟、32分钟、33分钟、34分钟、35分钟、36分钟、37分钟、38分钟、39分钟、40分钟、41分钟、42分钟、43分钟、44分钟、45分钟、46分钟、47分钟、48分钟、49分钟、50分钟、51分钟、52分钟、53分钟、54分钟、55分钟、56分钟、57分钟、58分钟、59分钟或60分钟内)冷却到25°C或约25°C至45°C或约45°C,例如35°C至43°C,例如26.5°C。

[0555] g. 输送工具

[0556] 在所提供的方法中使用输送工具以将液体从一个容器输送到另一个容器中,例如将一个或多个容器中的内容物输送到一个或多个其它容器中,例如,将所述预乳液组合物输送到容纳容器(例如容纳槽)中。用作输送工具的设备实例是输送泵及相关附件,例如球阀、卫生设备(例如由Granger, Inc., Lake Forrest Il销售的卫生设备)和输送管(例如由Sani-Tech West, Oxnard, CA销售的输送管),所述输送管例如与输送泵连接的食品级输送管。可用于所提供的方法中的输送泵的实例是由Granger, Inc. Lake Forrest Il提供的Teel Pump(型号2P377B),其为自吸泵,并具有2HP的额定功率、60Hz的电压208-230/460AC和3450rpm的速度。其它泵(例如Grainger, Inc.的其它自吸泵)可以在

所提供的方法中用作输送工具的部分。或者,输送工具可以包括用于通过例如倾倒、吸液和/或其它手动移液的公知方法将液体手动地输送到另一个容器中的工具。

[0557] h. 评价设备

[0558] 评价设备用于评价所述组合物(例如所述组合物的相和/或最终预乳液组合物)的一种或多种性质。例如,评价设备可用于测量所述预乳液组合物和/或相的一项或多项参数,例如液体的温度和 pH。所述评价设备的实例是 pH 计和温度计。pH 计/温度计的实例是由 Hanna Instruments 销售的 pH 和温度计(型号 HI8314),其可用于测量混合物的温度和 pH。温度计的实例还有温度探头,例如数字式温度探头和/或防水温度探头,例如由 Cooper-Atkins, Middlefield, CT 销售的温度探头,例如由 Cooper-Atkins 提供的数字式防水温度探头(型号 #DPP400W)。用于评价液体和/或乳液的其它评价设备是公知的,并可用于所提供的方法中。

[0559] 2. 制备预乳液组合物的一般方法

[0560] 一般而言,所提供的制备所述预乳液组合物的方法包括:通常在一种或多种容器中合并(例如混合、加热和均质化)组合物的成分以形成预乳液组合物的步骤,以及(例如通过输送到容纳/包装容器或者包装容器或容纳容器中)包装所述组合物的步骤。在一些实施例中,所述方法包括其它步骤,例如评价、添加其它成分、包装和过滤。所提供的方法可以利用实验室生产工艺(通常用于小批量)进行。或者,所述方法可以利用放大生产工艺(通常用于较大批量)进行。所提供的各预乳液组合物既可利用放大工艺也可利用实验室工艺进行制备。在一实施例中,在首先利用实验室工艺制备所述预乳液组合物后,利用放大工艺将所述方法放大以制备大量的所述预乳液组合物。当按照所提供的方法配制所述预乳液组合物时,通常通过实验室方法来制备所述初始预乳液组合物。在所述配制方法的一个实施例中,随后利用放大工艺来制备选定的制剂。任何本文所提供的预乳液组合物均可利用任一种生产工艺通过所提供的方法进行制备。任何利用实验室方法的本文所述的方法均可利用放大工艺进行放大以生产预乳液组合物。

[0561] 通常,所提供的制备所述预乳液组合物的方法包括首先的溶解步骤,其通常包括在例如容器中混合并加热所述组合物的成分。所提供的方法还包括均质化步骤,例如用均质化器混合。通常,所述溶解和/或均质化步骤(例如利用标准混合器和/或均质器)中的一步或多步与加热同时进行。或者,所述步骤可以按任何顺序依次地、同时地或者部分同时地进行。

[0562] 通常,对于加热,将所述成分加热到低热温度,例如加热到 60° C 或约 60° C。

[0563] 通常,所述方法一般包括包装步骤,由此将经混合并加热的组合物包装,例如输送(例如热填充)到容器(例如包装容器)中。通常,将所述组合物在包装容器中冷却。

[0564] 所提供的方法可以包括其它步骤,例如,如下文详述的评价步骤、添加其它成分的步骤、纯化(例如过滤)步骤和/或包装/容纳步骤。

[0565] a. 合并成分

[0566] i. 称量成分

[0567] 通常在将所述成分加入到混合容器(例如本文所述的任何容器)之前例如利用一种或多种天平(例如一种或多种本文所述的天平)对其进行称量和/或测量。在一实施例中,按照所提供的配制预乳液组合物的方法确定各成分的添加量。通常,使用占最终预乳液

组合物的期望重量浓度 (w/w) 来计算加入到容器中的各成分的量。或者,可以使用期望的体积 / 重量、体积 / 体积、或重量 / 体积来计算待测量并加入到容器中的成分的确切量。

[0568] ii. 溶解初始成分 - 标准混合器

[0569] 通常,首先将成分的亚组,即初始成分加入到混合容器中。在一实施例中,所述初始成分是所述成分的全部或大部分,但是不包括所述非极性化合物。在另一实施例中,所述成分是成分的全部或大部分,但是不包括表面活性剂,例如TPGS表面活性剂。通常,为了溶解初始成分,利用标准混合器(例如本文所述的任何标准混合器)在混合容器中混合这些初始成分,并且(通常同时地或部分同时地)利用加热装置(例如本文所述的任何加热装置)进行加热。通常,加热所述成分,以使所述成分达到低热温度,例如约45°C或约45°C至85°C或约85°C,例如45°C、46°C、47°C、48°C、49°C、50°C、51°C、52°C、53°C、54°C、55°C、56°C、57°C、58°C、59°C、60°C、61°C、62°C、63°C、64°C、65°C、66°C、67°C、68°C、69°C、70°C、71°C、72°C、73°C、74°C、75°C、76°C、77°C、78°C、79°C、80°C、81°C、82°C、83°C、84°C或85°C,通常为60°C或60°C。在另一实施例中,将所述初始成分加热到较高温度,例如加热到80°C或约80°C,例如82.2°C。在此实施例中,将所述成分加热到该较高温度,通常持续1小时,例如直至溶解。在此实施例中,通常(例如使用100微米过滤器)过滤所述混合物,然后进行下一步骤,例如加入其它成分(例如表面活性剂)以及均质化。通常,在容器中持续混合和/或加热成分直至所述成分溶解,例如直至它们(例如在被加热的温度下)变得均匀。可以在混合过程中使用一种或多种温度计测量温度。

[0570] iii. 均质化混合物

[0571] 通常,在所述初始成分溶解之后,将其它成分加入到容器中,然后将混合物均质化。在一实施例中,在均质化之前加入的其它成分是一种或多种非极性化合物,例如非极性活性成分(以及任选存在的任何其它成分,例如乳化稳定剂)。在另一实施例中,在均质化之前加入的一种或多种其它成分是一种或多种表面活性剂,例如TPGS。将所述其它成分加入到容器中,并继续加热和混合。在此步骤中,通常利用均化器(例如任何所述的均化器)对所述成分进行均质化。通常,在含有溶解的初始成分的容器(例如相同的容器)中进行均质化。或者,可以使用不同的容器来加入所述非极性活性成分并均质化。通常,使用能够乳化液体的混合器(例如高剪切力混合器),例如均化器(例如可逆型均化器)进行均质化。通常,使所述成分在均质化的同时保持加热温度,例如约45°C或约45°C至85°C或约85°C,例如45°C、46°C、47°C、48°C、49°C、50°C、51°C、52°C、53°C、54°C、55°C、56°C、57°C、58°C、59°C、60°C、61°C、62°C、63°C、64°C、65°C、66°C、67°C、68°C、69°C、70°C、71°C、72°C、73°C、74°C、75°C、76°C、77°C、78°C、79°C、80°C、81°C、82°C、83°C、84°C或85°C,通常物60°C或约60°C。通常,使用混合器(例如均化器)在低速下,例如在低rpm(例如850rpm或约850rpm至1200rpm或约1200rpm,例如850rpm、900rpm、950rpm、1000rpm、1050rpm、1100rpm、1150rpm或1200rpm)下进行均质化。

[0572] 通常将所述成分持续地或间断地均质化直至所述成分在一定温度下(例如在约45°C或约45°C至85°C或约85°C下,例如在45°C、46°C、47°C、48°C、49°C、50°C、51°C、52°C、53°C、54°C、55°C、56°C、57°C、58°C、59°C、60°C、61°C、

62° C、63° C、64° C、65° C、66° C、67° C、68° C、69° C、70° C、71° C、72° C、73° C、74° C、75° C、76° C、77° C、78° C、79° C、80° C、81° C、82° C、83° C、84° C或85° C，通常为60° C或约60° C下）变得均匀。在一实施例中，在混合所述组合物的过程中调节所述混合器的挡板（例如将所述挡板进一步向下移入所述混合物中或者进一步向上从所述混合物中移出）以控制混合类型，例如从下沉流转变成上升流，反之亦然。在另一实施例中，在另一实施例中，可以调节所述均化器以增大或减小剪切力，或者保持特定的剪切速率。将成分均质化的方法是公知的，并且其它方法可以用于所提供方法中的均质化过程。

[0573] iv. 成分及添加顺序

[0574] 通常，被加入到容器中来制备所提供的预乳液组合物的成分是疏水性成分或两亲性成分。在一实施例中，所述组合物中未加入水性成分。在另一实施例中，水性成分占所述组合物重量的少于1%或约1%或少于5%或约5%。可以同时和/或以特定顺序依次加入所述成分。在一实施例中，首先加入一种或多种成分（例如初始成分）并加热，然后加入其它成分。例如，所述非极性化合物可以与一种或多种溶剂（例如油，例如亚麻籽油和/或维生素E油）一起被混合并加热直至所述非极性化合物溶于所述油中，然后加入其它成分。在一实施例中，当所述组合物包含一种或多种表面活性剂（例如TPGS表面活性剂）、防腐剂和/或非极性活性成分时，按照以下顺序依次加入这些成分：1) 表面活性剂，2) 防腐剂，3) 非极性活性成分。在此实施例中，通常是在其它成分已溶解之后，均质化之前加入所述非极性活性成分。在另一实施例中，当所述组合物包含一种或多种的表面活性剂、防腐剂、溶剂和非极性活性成分时，按照以下顺序依次加入这些成分：1) 表面活性剂，2) 防腐剂，3) 溶剂，4) 非极性活性成分。在此实施例中，通常是在其它成分已溶解之后，均质化之前加入所述非极性活性成分。

[0575] 在另一实施例中，当所述组合物包含一种或多种表面活性剂（例如TPGS表面活性剂）、防腐剂和/或非极性活性成分时，按照以下顺序依次加入这些成分：1) 防腐剂，2) 非极性活性成分，3) 表面活性剂。在此实施例中，通常是在其它成分已溶解（并且经过滤）后，在均质化之前加入所述表面活性剂。在另一实施例中，当所述组合物包含一种或多种表面活性剂、防腐剂、溶剂和非极性活性成分时，按照以下顺序依次加入这些成分：1) 溶剂，2) 防腐剂，3) 非极性活性成分，4) 表面活性剂。在此实施例中，通常是在其它成分已溶解之后，在均质化之前加入所述表面活性剂。

[0576] 在一实施例中，当所述组合物包含表面活性剂时，特别是当所述表面活性剂是在室温下为固态的表面活性剂（例如生育酚聚乙二醇琥珀酸酯表面活性剂）时，所述表面活性剂是被加入到容器中的第一种成分。在另一实施例中，所述表面活性剂（例如TPGS）是被加入到容器中的最后成分。通常，当所述成分包括乳化稳定剂时，所述乳化稳定剂被加入到容器中的最后成分。通常，所述非极性化合物或者是被加入到容器中的最后成分，或者是在加入所述非极性化合物之后立即加入所述乳化稳定剂（其为被加入到所述容器中的最后成分）。在此实施例中，通常是在其它成分已溶解之后，在均质化之前加入所述非极性活性成分。

[0577] b. 其它步骤

[0578] 通常，在混合并加热所述成分之后进行一个或多个其它步骤。例如，可以（例如通过测量所述预乳液组合物的pH和/或温度）评价所述组合物。在另一实施例中，可以将一

种或多种其它成分加入到所述组合物中。在另一实施例中,将所述预乳液组合物输送到容纳容器或包装容器(例如容纳/包装容器,例如容纳/包装槽)中。在另一实施例中,将所述纳米乳液在使用前纯化(例如过滤)。在一实施例中,添加其它成分、评价和/或纯化可以在存储/包装容器中进行。可以在使用前进行其它的其它步骤。

[0579] i. 其它成分

[0580] 在一实施例中,可以在形成所述组合物后向其中添加其它成分,例如 pH 调节剂和/或矫味剂。在一实施例中,加入柠檬酸和/或磷酸以调节 pH,例如直至 pH 达到 2.5 至 3.5,通常为 2.6 或约 2.6 至 3.2 或约 3.2,例如 2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1 或 3.2。在另一实施例中,向所述预乳液组合物中加入一种或多种矫味剂,例如以改善所述预乳液组合物和/或包含所述预乳液组合物的饮料的味道和/或气味。也可以向所述组合物中加入其它的其它成分。通常,将所述其它成分加入到含有所述组合物的容器(例如混合容器或另一种容器(例如容纳/包装容器))中。通常,在加入所述其它成分的同时(例如利用任何所述的混合器,通常为标准混合器)混合所述组合物

[0581] ii. 评价预乳液组合物

[0582] 通常,在使用所述预乳液组合物之前对其进行评价。通常,例如利用 pH 和温度计来测量 pH 和/或温度。在一实施例中,在已加入其它成分之后评价 pH 和/或温度。在一实施例中,可以在评价后加入其它成分以调节参数。

[0583] iii. 过滤

[0584] 通常,在已加入全部所述成分并使它们在所述组合物中均质后,使用终产品过滤器(例如 100 微米终产品过滤器)将所述组合物过滤以除去任何杂质。

[0585] iv. 输送和/或包装

[0586] 在一实施例中,利用一种或多种输送工具将所述成分,通常为成分的混合物(例如所述预乳液组合物)输送到另一个容器(例如容纳容器或包装容器和/或储藏容器)中。可以使用任何输送工具。例如,如上文所述的用于将一个容器中的内容物转移到另一个容器中的任何工具,例如输送泵及相关设备(例如卫生设备、管和/或球阀);以及手动输送工具,例如倾倒和/或吸液工具或其它已知的输送工具。在一些实施例中,例如通过利用配有卫生设备的输送工具和/或在无菌环境中合并所述相来使所述混合物在输送期间保持干净,例如保持无菌。

[0587] 在一实施例中,将所述混合物输送到容纳槽中。在另一实施例中,在制备和过滤所述预乳液组合物后,在所述组合物仍然是液体时将其(例如通过热填充)输送到储藏容器(例如小瓶、塑料瓶或者盒中袋型包装(scholle bag-in-a-box type packaging))中。通常,使所述组合物在储藏容器中自然冷却。或者,可以使用冷却器(例如冰箱、冷冻机或水浴)来冷却储藏容器中的组合物。通常,当所述组合物在储藏容器中冷却时固化,例如变成蜡样固体。

[0588] 3. 实验室工艺

[0589] 在所提供的制备所述预乳液组合物的方法的一个实施例中,利用实验室生产工艺进行所述方法的步骤,所述实验室生产工艺是在实验台、柜台、工作台或其它平面上进行的。通常,所述实验室工艺用于制备较小体积的组合物(小于利用放大工艺制备的组合物的体积),例如其体积小于 1L 或约 1L 或小于 1 加仑或约 1 加仑,例如小于约 500mL,例

如 1000mL、900mL、800mL、700mL、600mL、500mL、450mL、400mL、350mL、300mL、250mL、200mL、150mL、100mL、50mL 或更小。

[0590] 对于所述实验室工艺,其设备通常小巧到足以在实验台或其它类似的平面上使用,通常小巧到足以被使用所述方法的技术人员移动(例如抬起)。例如,容器通常是实验室容器,例如烧瓶、烧杯、小瓶、测量容器、瓶和/或其它实验室容器。在一实施例中,所述实验室工艺中的容器是Pyrex®烧杯。通常,所述混合器是可以在实验室容器中使用的混合器,例如标准混合器,其包括手持式混合器、搅拌棒、搅拌子、磁力混合器和顶置式混合器(例如机械和/或电动顶置式混合器)和/或可以在所述容器中使用的其它混合器。适合的实验室用混合器的实例是标准混合器,例如由IKA®销售的标准混合器(例如顶置式IKA®混合器,例如型号RW-14Basic和RE-16S),其为实验室用搅拌器,并可用于混合成分(例如用于混合并溶解初始成分)。适合的实验室用混合器的实例还有均化器(例如可逆型均化器,其包括ArdeBarinco可逆型均化器,型号CJ-4E),其可用于乳化所述相。通常,所述加热装置是可以与所述实验室容器一起使用的那些加热装置,例如加热板。所述冷却装置通常是例如用于快速冷却的适于与较小的实验室容器一起使用的装置,例如所述容器可置于其中的冰浴和/或水浴。在所述实验室工艺中使用的评价工具(例如温度计和/或pH计)通常能够被置于所述实验室容器中。

[0591] 通常,对于所述实验室工艺,通过在实验室容器(例如烧瓶、烧杯、小瓶、测量容器、瓶和/或其它实验室容器)中混合并加热来进行所述溶解步骤。所述混合通常是利用适合的实验室用混合器进行的,所述混合器例如标准混合器,例如手持式混合器、搅拌棒、搅拌子、磁力混合器和/或顶置式混合器(例如由IKA®销售的混合器,例如顶置式IKA®混合器,例如型号RW-14Basic和RE-16S),其为实验室用搅拌器。对于均质化,通常利用逆向均化器。通常,利用适用于实验室方法的加热装置在混合期间加热所述成分,所述加热装置例如一种或多种所述容器可置于其上的加热装置,例如加热板。通常,通过例如倾倒、吸液和/或其它手动输送工具将所述组合物手动输送到储藏容器、容纳容器或包装容器中。

[0592] 4. 放大生产工艺

[0593] 在所提供的制备所述预乳液组合物的方法的另一个实施例中,所述方法的步骤是利用放大生产工艺进行的,其通常用于当所制备的乳液的体积相对大于用实验室工艺制备的乳液的体积时的情况,例如所述乳液体积大于1L或约1L或大于1加仑或约1加仑,例如大于约500mL,例如至少0.5L、1L、2L,或者1加仑、2加仑、3加仑、4加仑、5加仑、6加仑、7加仑、8加仑、9加仑、10加仑、11加仑、12加仑、13加仑、14加仑、15加仑、16加仑、17加仑、18加仑、19加仑、20加仑、21加仑、22加仑、23加仑、24加仑、25加仑、26加仑、27加仑、28加仑、29加仑、30加仑、40加仑、50加仑、60加仑、70加仑、80加仑、90加仑、100加仑、150加仑、200加仑、250加仑、300加仑、350加仑、400加仑、450加仑、500加仑、550加仑、600加仑、650加仑、700加仑、800加仑、900加仑、1000加仑或更多。通常,用于放大工艺的设备是与这些较大体积批量的预乳液组合物匹配的。例如,所述容器通常为槽,例如水套槽,其配有在产生油相和水相时可用作加热装置来加热油相和水相成分的水套。所述水套通常是通过控制面板来控制的。类似地,所述输送工具通常包括输送泵及相关配件,例如球阀和输送管。用于所述放大工艺的混合器的实例是标准混合器(例如安装式混合器,例

如 LIGHTNIN® 混合器, 例如型号 XJC117 (固定安装式齿轮驱动高流量混合器) 和型号 ND2。示例性的放大工艺如图 1 所示, 并在本节下文中有描述。可以利用此示例性放大工艺或所述放大工艺的任何变形 (例如取消所述示例性工艺中的一个或多个步骤、增加所提供的方法的一个或多个步骤和 / 或替换本文提供的方法的步骤和 / 或设备) 来进行所提供的制备所述预乳液组合物的方法。

[0594] 图 1 表明制备所述液体预乳液组合物的示例性放大工艺 100。此示例性放大工艺包括以下步骤:

[0595] a. 合并成分

[0596] i. 溶解初始成分 - 标准混合

[0597] 在称量 / 测量所述初始成分 (例如一种或多种成分, 通常不包括所述非极性活性成分) 后, 将它们加入到混合容器中。在图 1 中所示的放大工艺的此实施例中, 所述容器是混合槽 101。通常, 在放大方法中, 所述混合槽是水套槽。利用与所述槽相连 (例如安装于所述槽顶部) 的标准混合器 104 (例如 LIGHTNIN® 混合器 (例如型号 XJC117, 固定安装式齿轮驱动高流量混合器)) 来混合所述初始成分。在此实施例中, 用于在混合过程中加热所述成分的加热装置是水套槽的水套; 所述水套上的温度由控制面板来控制。按照所提供的方法将所述成分混合并加热 (通常加热到低热 (例如 60° C)) 直至溶解。

[0598] ii. 加入非极性化合物并均质化

[0599] 在此实施例中, 如图 1 中所示, 一旦所述初始成分溶解 (经标准混合器加热并混合), 则加入其它成分, 例如非极性化合物 (例如非极性活性成分), 并且将所述混合物均质化。在图 1 中所示的实施例中, 为了开始均质化步骤, 在例如 850-1200rpm 下打开安装于混合槽上的均化器 105 (例如 Arde Barinco, Inc. 可逆型均化器)。加入其它成分 (例如非极性活性成分) 并使此混合物均质化, 通常同时继续加热此混合物 (例如同时保持低热)。通过用均化器 105 持续混合来将此混合物均质化。可以调节均化器 (例如通过调节所述均化器上的挡板) 来实现并保持乳化, 所述挡板的调节例如将所述挡板进一步移入形成的乳液中和 / 或进一步从形成的混合物中移出。继续在加热的条件下进行均质化直至所述成分溶解。

[0600] b. 其它步骤

[0601] 通常在均质化步骤之后进行一步或多步其它步骤。在一实施例中, 将所述成分经输送工具 102 (其包括输送泵 (例如 Teel pump, 型号 2P377B, 由 Granger, Inc. 销售)、卫生设备、输送管 (例如 Sani-Tech West 销售的食品级的管) 和球阀) 输送到包装或容纳槽 103 中。所述包装 / 容纳槽可以用来添加其它成分、用来评价所述组合物或者用来容纳所述组合物。通常, 用终产品过滤器 106 (其是例如 100 微米终产品过滤器) 将所述预乳液组合物过滤。在图 1 中所示的实施例中, 所述组合物可以直接从混合槽过滤, 或者可以在输送到包装 / 容纳槽之后过滤。最终利用例如输送工具 102 将所述组合物输送到储藏容器 107 中。通常, 将仍在加热温度 (例如 48° C 或约 48° C 至 60° C 或约 60° C) 下的所述组合物输送到储藏容器中。在此实施例中, 随后将所述组合物在储藏容器中固化 (形成蜡样稠度)。

[0602] 也可以利用所提供的方法进行该示例性放大工艺 (图 1) 的变形以制备所述预乳液组合物。例如, 通过取消和 / 或调整按照本文提供的一般方法的一个或多个步骤和 / 或

设备。

[0603] D. 制备包含经稀释的预乳液组合物的液体稀释组合物的方法

[0604] 本文还提供稀释所述预乳液组合物以制备包含所述非极性化合物的液体稀释组合物（通常为水性液体稀释组合物）的方法。一般而言，将所述预乳液组合物稀释于水性介质（例如饮料，例如苏打水、水、奶、咖啡、茶、果蔬汁、健身饮料、营养饮料、营养补充剂或其它水性食品或饮料）中。可以例如通过搅拌和 / 或混合或者通过任何已知的混合手段来混合所述预乳液组合物和水性介质。所述预乳液组合物分散于所述水性介质中以形成水性液体稀释组合物，例如澄清的或部分澄清的水性液体稀释组合物。可以评价所述水性液体稀释组合物，例如评价所述液体的澄清度、味道、气味和 / 或稳定性。

[0605] 在一实施例中，通过加热水性介质（例如通过将所述水性介质加热到例如至少 40° C 或至少约 40° C，例如 41° C、42° C、43° C、44° C、45° C、46° C、47° C、48° C、49° C、50° C 或更高温度，例如 48.9° C (120° F 或约 120°F)）来将所述预乳液组合物浓缩物稀释于所述水性介质（例如水）中。在此实施例中，以如本文所述的适合的稀释度将所述预乳液组合物加入到经加热的水性介质中，并且搅拌直至其分散或溶于所述溶液中。在一实施例中，在将所述预乳液组合物加入到水性介质中之前将其加热到例如至少 40° C 或至少约 40° C，例如 41° C、42° C、43° C、44° C、45° C、46° C、47° C、48° C、49° C、50° C 或更高，例如 48.9° C (120° F 或约 120° F)。在另一实施例中，在未经加热的情况下将所述预乳液组合物加入到所述介质中。

[0606] 然后将可以将所得的液体稀释组合物冷却到例如室温，例如 25° C 或约 25° C。在稀释后，例如可以通过将所述水性液体稀释组合物输送到容器（例如小瓶或饮料容器）中来对其进行包装。在一实施例中，将部分所述液体稀释组合物输送到小瓶中以供分析，例如评价其性质，如澄清度、浊度、味道、气味、环形成、结晶形成和 / 或其它性质。

[0607] 用于稀释所述预乳液组合物以形成包含经稀释的预乳液组合物的液体稀释组合物的设备的实例是：烧杯，例如 Pyrex® 玻璃烧杯；加热板，例如型号 846925 或型号 SP46615 的 Thermolyne 加热板；搅拌棒；温度计，例如温度探头，例如 Cooper 温度探头（型号 DPP400W）；和天平，例如 OHUAS2.0Kg 天平（型号 #CS2000）和 / 或 Sartorius Analytical Scale（型号 BA110S）。

[0608] 1. 稀释度

[0609] 通常，可以以大范围的稀释度将所提供的预乳液组合物稀释于水性介质中以形成水性液体稀释组合物。在一实施例中，可以稀释所述预乳液组合物，以使所述水性液体稀释组合物在每 8 液量盎司的所述液体中、在至少 8 液量盎司的所述液体中或者在小于 8 液量盎司的所述液体中，或者在每份所述液体中包含 0.05g 或约 0.05g 至 10g 或约 10g，通常为 0.05g 至 5g 的所述液体预乳液组合物。例如，可以稀释所述预乳液组合物，以使所述水性液体稀释组合物在每 8 液量盎司、约 8 液量盎司或者至少 8 液量盎司或至少约 8 液量盎司的水性介质中（例如在 8 液量盎司、9 液量盎司、10 液量盎司、11 液量盎司、12 液量盎司、13 液量盎司、14 液量盎司、15 液量盎司、16 液量盎司、17 液量盎司、18 液量盎司、19 液量盎司、20 液量盎司、25 液量盎司、30 液量盎司、35 液量盎司、40 液量盎司、45 液量盎司、50 液量盎司、100 液量盎司、200 液量盎司或更多的水性介质中）包含 0.05g、0.06g、0.07g、0.08g、0.09g、0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g、0.9g、1g、2g、3g、4g、5g、6g、7g、8g、9g 或 10g

的所述预乳液组合物。

[0610] 在另一实施例中，稀释所述预乳液组合物，以使所述水性液体稀释组合物在每 8 液量盎司、约 8 液量盎司、至少 8 液量盎司或至少约 8 液量盎司或者小于 8 液量盎司或小于约 8 液量盎司，或者每份的水性介质中（例如在 8 液量盎司、9 液量盎司、10 液量盎司、11 液量盎司、12 液量盎司、13 液量盎司、14 液量盎司、15 液量盎司、16 液量盎司、17 液量盎司、18 液量盎司、19 液量盎司、20 液量盎司、25 液量盎司、30 液量盎司、35 液量盎司、40 液量盎司、45 液量盎司、50 液量盎司、100 液量盎司、200 液量盎司或更多的水性介质中）包含 1mL 或约 1mL 至 10mL 或约 10mL 的所述液体预乳液组合物，例如 1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL、9mL 或 10mL 的所述预乳液组合物。

[0611] 在另一实施例中，稀释所述液体预乳液组合物，以使所述水性液体稀释组合物在每 8 液量盎司（0.236588 升）或约 8 液量盎司、至少 8 液量盎司或至少约 8 液量盎司（0.236588 升）的水性介质中，或者在小于 8 盎司或小于约 8 盎司或者每份的水性介质中包含至少 10mg 或约 10mg，通常为至少 25mg 或约 25mg，通常为至少 35mg 的所述非极性化合物（例如所述非极性活性成分）；例如在每至少 8 液量盎司（0.236588 升）或至少约 8 液量盎司的水性介质中包含 10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、25mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1500mg、2000mg 或更多的所述非极性化合物。

[0612] 2. 分析包含液体预乳液组合物水性液体稀释组合物

[0613] 可以利用许多不同的评价方法来评价包含所述液体预乳液组合物水性液体稀释组合物性质。例如，可以评价：澄清度；供人食用的适宜性，例如令人愉悦的味道和 / 或气味（例如无“鱼腥”味道 / 气味）、不存在“环形成”并且不存在结晶形成；稳定性，例如随着时间推移不存在氧化、“环形成”、沉淀和 / 或可见的相分离；以及供人类食用的安全性。例如，可以通过立即或着时间推移观察所述液体，或者通过嗅闻和 / 或品尝所述液体来经验性地评价这些性质中的若干性质。在一实施例中，在评价所述水性液体稀释组合物后，将所述预乳液组合物重新配制以调节一项或多项参数。在另一实施例中，可以调节稀释因子。

[0614] a. 澄清度 / 浊度

[0615] 可以通过许多方法中的一种或多种（例如经验观察、测量粒度和 / 或测量浊度值）来评价所述水性液体稀释组合物澄清度。所述测量可以是定性的或定量的。在一实施例中，规定了具体的定量或定性的澄清度值。在另一实施例中，可以参照另一种液体的澄清度来表示液体的澄清度，所述另一种液体是例如按照所提供的方法制备的水性液体稀释组合物或者饮料（例如不含所述液体预乳液组合物的饮料）。在此实施例中，与另一种液体相比，所述液体可以与其一样澄清、比其更加混浊或者更加澄清。例如，包含稀释于饮料中的所述液体预乳液组合物水性液体稀释组合物可以与不含所述预乳液组合物的饮料一样澄清或几乎一样澄清。既可以例如通过经验评价来进行定性评价，也可以例如通过采取粒

度和 / 或浊度的测量来进行定量评价。

[0616] i. 经验评价

[0617] 在一实施例中,例如通过观察来定性评价所述水性液体稀释组合物的澄清度 / 浊度。在一实施例中,若液体的外观不混浊和 / 或当用肉眼观察液体时无可见颗粒,则认为所述液体是澄清的。在另一实施例中,根据与其它液体(例如水、果汁、苏打水和 / 或奶)和 / 或按照所提供的方法制备的其它水性液体稀释组合物的比较,可以认为所述液体是相对澄清的或相对混浊的。例如,所述水性液体稀释组合物可能与水或另一种液体(例如饮料)一样澄清或几乎一样澄清。例如,包含稀释于饮料中的所述液体预乳液组合物的液体可能与不含所述液体预乳液组合物的饮料一样澄清或几乎一样澄清。在相关实施例中,当在包含所述预乳液组合物的水性液体稀释组合物和不含所述预乳液组合物的水性介质之间不存在实质性差异(例如无可见差异)时,所述液体可以是澄清的或部分澄清的。澄清的液体不一定是无色的。例如,不含(或几乎不含)可见颗粒或不具有混浊度的黄色液体可以是澄清的。在另一实施例中,无结晶形成或“环形成”可以表明是澄清的液体。

[0618] ii. 粒度

[0619] 在另一实施例中,通过定量地测量所述水性液体稀释组合物中的颗粒的粒度和 / 或数量来评价澄清度 / 浊度。在此实施例中,可以将澄清度表达为粒度的数字表示,或者表达为与另一种液体的粒度的比较。

[0620] 测定液体粒度的方法是公知的。可以使用任何测量粒度的方法,条件是:它对在所提供的水性液体稀释组合物的预期的和 / 或适合的范围内的粒度是灵敏的。例如,粒度分析是可商业获得的,例如由 Delta Analytical Instruments, Inc., North Huntingdon, PA 获得。在一实施例中,所述水性液体稀释组合物的粒度是由例如 Delta Analytical Instruments, Inc. 利用光散射分析仪(例如动态光散射分析仪)测量的,所述光散射分析仪例如:Horiba® LB-550,其可以测量 0.001 微米至 6 微米范围内的粒度,并且利用傅里叶变换 / 迭代去卷积技术来报告数据,并且可以测量从 ppm 至 40% 的固体的样品浓度;Horiba® LA-920,其是配有 He-Ne 激光和钨灯的激光散射仪,并且可以利用米氏理论测定 0.02 微米至 2000 微米的粒度;以及获自 DeltaAnalytical Instruments, Inc 的其它分析仪。

[0621] 或者,可以通过在例如 640X 的放大率下在显微镜下观测液体来测量粒度。然后,可以通过与也在该放大率下观测的测量标准(例如尺子)比较来测量粒度。在一实施例中,例如在 640X 的放大率下,约 25nm 或大于 25nm 的颗粒是可见的,而小于 25nm 的颗粒是不可见的。

[0622] iii. 浊度测量

[0623] 在另一实施例中,利用浊度测量(例如比浊法浊度单位 (NTU))来评价和 / 或表示所述液体的澄清度 / 浊度。在此实施例中,通过光学方法测量浊度以获得表示所述液体的混浊度或浑浊性的值,其与悬浮于所述液体中的颗粒的数量和大小相关。液体越澄清,其浊度值越低。可以通过光学方法,例如利用比浊计(配有光源和检测器的仪器)测量浊度。所述比浊计通过检测由暴露于入射光的所述水性液体稀释组合物产生的散射光来测定浊度。散射光的量与液体中的颗粒物质的量相关,并因此与澄清度相关。例如,光束会伴有极少扰动地穿过低浊度的样品,产生很弱的散射光,导致低浊度 (NTU) 值读数。可以利用测量浊

度的其它方法,其中包括测量浊度的商业服务,例如由 ACZ Laboratories, Inc., Steamboat Springs, CO 可获得的服务。

[0624] 以下实施例仅出于例示的目的而提供,而并非意图限制本发明的范围。

[0625] E. 实施例

[0626] 实施例 1:用于制备实施例 2-7 的预乳液组合物的一般步骤

[0627] 下表 2A(i)-7F 列出在实施例 2A 至 7F 中所述的多种不同的预乳液组合物中所包含的成分。按照所提供的方法制备所述预乳液组合物。所述预乳液组合物各包含一种或多种非极性活性成分。

[0628] 在各个实施例中描述了用于各预乳液组合物中的非极性活性成分。用于各预乳液组合物中的表面活性剂是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯表面活性剂(以商标名 Vitamin E TPGS®由 Eastman Chemical Company 销售的 TPGS 表面活性剂)。用于各预乳液组合物中的防腐剂是天然的(GRAS-认证的)防腐剂苊醇。

[0629] 在(其中指出的)一些实施例中,溶剂被用作所述预乳液组合物中的成分。在这些实施例中,所述溶剂是以商标名 Novatol™ 5-67Vitamin E(D- α -生育酚;ADM 产品代码 410217)由 ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL 销售的维生素 E 油。此油含有至少 67.2% 的生育酚和约 32.8% 的大豆油。或者,可以使用备选溶剂或者其它溶剂(例如亚麻籽油溶剂)来制备与这些实施例中所述的预乳液组合物类似的预乳液组合物,所述亚麻籽油溶剂例如从 Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, 大连, 辽宁省, 中国)获得的亚麻籽油,其含有不少于(NLT)50% 的 C18:3 α -亚麻酸。

[0630] 表 2A(i)-7F 各自列出:各预乳液组合物的总毫克(mg)/份以及各成分 mg/份(指定份量)、各成分(占总预乳液组合物)的重量百分比、用于制备指定批量(g)的每批所添加的各成分的量(g)。

[0631] 按照所提供的方法,利用实验室工艺制备实施例 2A-7F 中所述的各种预乳液组合物。或者,可以通过放大所述实验室工艺来制备各预乳液组合物,以利用所提供方法的放大生产工艺来制备所述预乳液组合物,例如制备较大批量的以下实施例中的预乳液组合物。因此,也可以按照所提供的方法,利用放大工艺来制备实施例 2A-7F 中的各预乳液组合物。

[0632] 利用以下一般步骤进行制备实施例 2A-7F 中的预乳液组合物的实验室工艺。在各个实施例中提供各预乳液组合物的进一步细节。

[0633] 对于以下实施例 2A-7F 中所述的各种预乳液组合物,利用 Toledo Scale(型号 GD13x/USA)、Sartorius Basic Analytical Scale(型号 BA110S)或 OHAUS Scale(型号 CS2000)称量指定量的各成分。天平的选择取决于待称量的各成分的重量。

[0634] 然后,以指定量(g/批)将初始成分(除了所述非极性活性成分之外的所有成分)加入到容器(Pyrex®烧杯)中,并利用标准混合器(IKA®型号 RE-161S,其是与所述实验室工艺匹配的顶置式混合器(实验室用搅拌器))进行混合。在混合时,利用加热装置将所述成分加热到 60°C 的温度,所述加热装置是加热板(Thermolyne 加热板,型号 #SP46615)。

[0635] 一旦这些初始成分已溶解(例如形成均匀混合物)并且达到期望的温度(例如 60°C),则加入所述非极性活性成分。然后,通过将可逆型均化器(ArdeBarinco, Inc.; 型号 CJ-4E)置于容器(烧杯)中并在 850-1200RPM 下将其打开来均质化所述成分。持续用

均化器混合,同时利用加热板保持温度。调节所述均化器上的挡板以实现并保持乳化,所述挡板的调节例如将所述挡板进一步移入所述成分的混合物中和 / 或从所述成分的混合物中移出。将该混合物均质化直至它在 60° C 下变得均匀。

[0636] 除非另外指明,当所述成分包括表面活性剂、防腐剂和一种或多种非极性活性成分时,按照以下顺序依次加入这些成分:1) 表面活性剂;2) 防腐剂;3) 非极性活性成分。当所述成分包括表面活性剂、防腐剂、溶剂和一种或多种非极性活性成分时,按照以下顺序依次加入这些成分:1) 表面活性剂;2) 防腐剂;3) 溶剂;4) 非极性活性成分。用加热板加热所述成分直至温度达到 60° C。利用温度计(温度探头(型号 #DPP400W, Cooper-Atkins))评价(测量)所述混合成分的温度。

[0637] 然后利用 100 微米终产品过滤器过滤所述组合物,接着通过装入一个或多个储藏容器(例如塑料瓶或 5 加仑的桶)中进行包装(输送),在那里被冷却到室温(约 25° C)。或者,可以将所述混合物包装入盒中袋型储藏容器中。所述混合物在室温下变成固体,具有蜡样稠度。因此,实施例 2-7 中的各预乳液组合物在室温下是半固体或固体,具有蜡样稠度,并且在加热(例如加热到 60° C)时变成液体。

[0638] 实施例 2:包含含有 DHA 的非极性化合物的预乳液组合物

[0639] 实施例 2A-B 详述了包含含有 ω -3 多不饱和脂肪酸 DHA 的非极性化合物的预乳液组合物。利用上文实施例 1 中概述的一般步骤制备这些预乳液组合物。

[0640] 实施例 2A:包含鱼油非极性化合物的预乳液组合物

[0641] 表 2A(i)-(vi) 列出多种包含含有鱼油的非极性活性成分的预乳液组合物中所包含的成分,所述鱼油含有不同量的 ω -3 多不饱和脂肪酸、DHA 和 EPA。利用上文实施例 1 中概述的一般步骤制备这些预乳液组合物。表 2A(i)-(vi) 中所示的各预乳液组合物使用两种不同的鱼油非极性活性成分之一。第一种含有鱼油的非极性活性成分(用于表 2A(i)-(ii) 中所示的预乳液组合物中)是 DenOmega™ 100 鱼油,其含有约 13% 的 DHA 和约 13% 的 EPA。第二种含有鱼油的非极性活性成分(用于表 2A(iii)-(vi) 中所示的预乳液组合物中)是 Omega-3Fish Oil EE(由 O3C Nutraceuticals 生产,由 Jedwards International Inc., Quincy, MA 提供),其含有约 70%(74%) 的 DHA 和约 10%(9.3%) 的 EPA。

[0642] 表 2A(i):包含 10% 的含有鱼油的非极性活性成分和 89.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0643]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物重量的百分比	g/批
DenOmega™ 100 鱼油(13 % EPA, 13 % DHA) (非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	447.5	89.5	134.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	0.75
总计	500.000	100.0000	150

[0644] 表 2A(ii):包含 30% 的含有鱼油的非极性活性成分和 69.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0645]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
DenOmega™ 100 鱼油(13% EPA, 13% DHA) (非极性活性成分)	150	30	45
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	347.5	69.5	104.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0646] 表 2A(iii) :包含 10% 的含有鱼油的非极性活性成分和 89.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0647]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
Omega-3 Fish Oil EE, (10 % EPA, 70 % DHA) (非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	447.5	89.5	134.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	0.75
总计	500.000	100.0000	150

[0648] 表 2A(iv) :包含 20% 的含有鱼油的非极性活性成分和 79.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0649]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
Omega-3 Fish Oil EE, (10 % EPA, 70 % DHA) (非极性活性成分)	100	20	20
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	397.5	79.5	79.5
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.5
总计	500.000	100.0000	100

[0650] 表 2A(v) :包含 30% 的含有鱼油的非极性活性成分和 69.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0651]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
Omega-3 Fish Oil EE, (10 % EPA, 70 % DHA) (非极性活性成分)	150	30	45
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	347.5	69.5	104.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0652] 表 2A(vi) :包含 10% 的含有鱼油的非极性活性成分、79.5% 的 TPGS 和 10% 的维生素 E 油溶剂的预乳液组合物

[0653]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
Omega-3 Fish Oil EE, (10 % EPA, 70 % DHA) (非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	397.5	79.5	119.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.75
维生素 E 油 5-67 (溶剂)	50	10	15
总计	500.000	100.0000	150

[0654] 实施例 2B :包含藻油非极性化合物的预乳液组合物

[0655] 表 2B(i)-(iv) 列出包含藻油非极性活性成分的预乳液组合物中所包含的成分。该藻油非极性活性成分含有 35% 的 ω -3 多不饱和脂肪酸 DHA。利用上文实施例 1 中概述的一般步骤制备这些预乳液组合物。

[0656] 表 2B(i) :包含 10% 的含有藻油的非极性活性成分、79.5% 的 TPGS 和 10% 的维生素 E 油溶剂的预乳液组合物

[0657]

成分 mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比 g/ 批
藻油 (35%DHA) 501015	
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂) 397.5 79.5 119.25	
苯醇 (防腐剂) 2.5 0.5 0.75	
维生素 E 油 5-67 (溶剂) 501015	
总计 500.000 100.0000 150	

[0658] 表 2B(ii) :包含 20% 的含有藻油的非极性活性成分和 79.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0659]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
藻油 (35%DHA)	100	20	20
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	397.5	79.5	79.5
苯醇 (防腐剂)	2.5	0.5	.5
总计	500.000	100.0000	100

[0660] 表 2B(iii) :包含 20% 的含有藻油的非极性活性成分和 79.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0661]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批

藻油 (35%DHA)	100	20	56
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	397.5	79.5	222.6
苯醇 (防腐剂)	2.5	0.5	1.4
总计	500.000	100.0000	280

[0662] 表 2B(iv) :包含 30% 的含有藻油的非极性活性成分和 69.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0663]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
藻油 (35%DHA)	150	30	84
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	347.5	69.5	194.6
苯醇 (防腐剂)	2.5	0.5	1.4
总计	500.000	100.0000	280

[0664] 实施例 3 :包含含有 ALA 的非极性化合物 (亚麻籽油) 的预乳液组合物

[0665] 表 3A-3D 列出包含含有亚麻籽油的非极性活性成分的预乳液组合物中所包含的成分。所述亚麻籽油非极性活性成分得自 Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, 大连, 辽宁省, 中国), 其含有不少于 (NLT) 50% 的 C18:3 α -亚麻酸。利用上文实施例 1 中概述的一般步骤制备这些预乳液组合物。

[0666] 表 3A :包含 10% 的含有亚麻籽油的非极性活性成分和 89.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0667]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
亚麻籽油(NLT 50% C18:3 α -亚麻酸) (非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	447.5	89.5	134.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0668] 表 3B :包含 20% 的含有亚麻籽油的非极性活性成分和 79.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0669]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
亚麻籽油(NLT 50% C18:3 α -亚麻酸) (非极性活性成分)	100	20	30
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	397.5	79.5	119.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0670] 表 3C :包含 30% 的含有亚麻籽油的非极性活性成分和 69.5% 的 TP GS 的预乳液组合物

[0671]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
亚麻籽油 (NLT 50% C18:3 α -亚麻酸) (非极性活性成分)	150	30	45
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	347.5	69.5	104.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0672] 表 3D :包含 10% 的含有亚麻籽油的非极性活性成分、79.5% 的 TP GS 和 10% 的维生素 E 油溶剂的预乳液组合物

[0673]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
亚麻籽油 (NLT 50 % C18:3 α -亚麻酸) (非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	397.5	79.5	119.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.75
维生素 E 油 5-67 (溶剂)	50	10	15
总计	500.000	100.0000	150

[0674] 实施例 4 :包含含有 ω -6 多不饱和脂肪酸的非极性化合物 (GLA 琉璃苣油) 的预乳液组合物

[0675] 表 4A-4D 列出包含含有 ω -6 脂肪酸的非极性活性成分的预乳液组合物中所包含的成分。所述非极性活性成分是来自 Sanmark LLC, Greensboro, NC (Sanmark Limited, 大连, 辽宁省, 中国) 的琉璃苣油化合物, 其是通过压榨琉璃苣 (*Borago officinalis* L) 的种子并从中分离油而得到的。此油含有不少于 (NLT) 22% 的 C18:3 γ -亚麻酸 (GLA)。利用上文实施例 1 中概述的一般步骤制备这些预乳液组合物。

[0676] 表 4A :包含 10% 的含有琉璃苣油的非极性活性成分和 89.5% 的 TP GS 的预乳液组合物

[0677]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
琉璃苣油 (NLT 22% C18:3 γ -亚麻酸(GLA)) (非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	447.5	89.5	134.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0678] 表 4B :包含 20% 的含有琉璃苣油的非极性活性成分和 79.5% 的 TP GS 的预乳液组合物

[0679]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
琉璃苣油 (NLT 22% C18:3 γ -亚麻酸(GLA)) (非极性活性成分)	100	20	30
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	397.5	79.5	119.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0680] 表 4C :包含 30% 的含有琉璃苣油的非极性活性成分和 69.5% 的 TP GS 的预乳液组合物

[0681]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
琉璃苣油 (NLT 22 % C18:3 γ -亚麻酸(GLA)) (非极性活性成分)	150	30	45
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	347.5	69.5	104.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0682] 表 4D :包含 10% 的含有琉璃苣油的非极性活性成分、79.5% 的 TP GS 和 10% 的维生素 E 油溶剂的预乳液组合物

[0683]

成分	mg /0.5 mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/批
琉璃苣油 (NLT 22 % C18:3 γ -亚麻酸(GLA)) (非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	397.5	79.5	119.25
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	.75
维生素 E 油 5-67 (溶剂)	50	10	15
总计	500.000	100.0000	150

[0684] 实施例 5 :包含锯叶棕提取物非极性化合物的预乳液组合物

[0685] 表 5A-5D 列出包含含有锯叶棕提取物的非极性活性成分的预乳液组合物中所包含的成分。所述非极性活性成分是可商购得自 Natural Medicinals, Inc., Felda, FL 的锯叶棕亲脂性提取物,其含有:约 85% 至 90% 的总脂肪酸(包括 0.8% 的己酸、2% 的辛酸、2.4% 的癸酸、27.1% 的月桂酸、10.3% 的肉豆蔻酸、8.1% 的棕榈酸、0.2% 的棕榈油酸、2% 的硬脂酸、26.7% 的油酸、4.9% 的亚油酸、0.7% 的亚麻酸、0.42%) ;0.42% 的植物甾醇(包括 0.42% 的

β -谷甾醇、0.09%的菜油甾醇、0.03%的豆甾醇)；以及0.2%的水分。利用上文实施例1中概述的一般步骤制备这些预乳液组合物。

[0686] 表 5A :包含 10% 的含有锯叶棕提取物的非极性活性成分和 89.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0687]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
锯叶棕提取物 (非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	447.5	89.5	134.25
苯醇 (防腐剂)	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0688] 表 5B :包含 20% 的含有锯叶棕提取物的非极性活性成分和 79.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0689]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
锯叶棕提取物 (非极性活性成分)	100	20	30
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	397.5	79.5	119.2
苯醇 (防腐剂)	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0690] 表 5C :包含 30% 的含有锯叶棕提取物的非极性活性成分和 69.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0691]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
锯叶棕提取物 (非极性活性成分)	150	30	45
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	347.5	69.5	104.25
苯醇 (防腐剂)	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0692] 表 5D :包含 10% 的含有锯叶棕提取物的非极性活性成分、79.5% 的 TPGS 和 10% 的维生素 E 油溶剂的预乳液组合物

[0693]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批

锯叶棕提取物（非极性活性成分）	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯（表面活性剂）	397.5	79.5	119.2
苯醇（防腐剂）	2.5	0.5	.75
维生素 E 油 5-67（溶剂）	50	10	15
总计	500.000	100.0000	150

[0694] 实施例 6 :包含含有 CLA 的非极性化合物的预乳液组合物

[0695] 表 6A-6D 列出包含含有共轭亚麻酸 (CLA) 的非极性活性成分的预乳液组合物中所包含的成分。所述非极性活性成分是来自 Sanmark, LTD (大连, 辽宁省, 中国 ;产品代码 01057-A80) 的共轭亚麻酸 (CLA) 化合物, 其含有 70% 的 CLA。利用上文实施例 1 中概述的一般步骤制备这些预乳液组合物。表 6A :包含 10% 的含有 CLA 的非极性活性成分和 89.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0696]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
CLA (70%) (非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯（表面活性剂）	447.5	89.5	134.25
苯醇（防腐剂）	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0697] 表 6B :包含 20% 的含有 CLA 的非极性活性成分和 79.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0698]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
CLA (70%) (非极性活性成分)	100	20	30
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯（表面活性剂）	397.5	79.5	119.25
苯醇（防腐剂）	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0699] 表 6C :包含 30% 的含有 CLA 的非极性活性成分和 69.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0700]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
CLA (70%) (非极性活性成分)	150	30	45
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯（表面活性剂）	347.5	69.5	104.25

苯醇（防腐剂）	2.5	0.5	.75
总计	500.000	100.0000	150

[0701] 表 6D :包含 10% 的含有 CLA 的非极性活性成分、79.5% 的 TPGS 和 10% 的维生素 E 油溶剂的预乳液组合物

[0702]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
CLA(70%) (非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯（表面活性剂）	397.5	79.5	119.25
苯醇（防腐剂）	2.5	0.5	.75
维生素 E 油 5-67(溶剂)	50	10	15
总计	500.000	100.0000	150

[0703] 实施例 7 :包含含有辅酶 Q 的非极性化合物 (CoQ10) 的预乳液组合物

[0704] 表 7A-7F 列出包含含有辅酶 Q10 的非极性活性成分的预乳液组合物中所包含的成分。所述非极性活性成分是以商标名 Kaneka Q10™ (USP 泛癸利酮) 由 Kaneka Nutrients, L. P., Pasadena, TX 销售的辅酶 Q10 (CoQ10) 化合物, 其含有多于 98% 的泛癸利酮 (泛醌)。利用上文实施例 1 中概述的一般步骤制备这些预乳液组合物。

[0705] 表 7A :包含 30% 的含有 CoQ10 的非极性活性成分和 69.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0706]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
CoQ10(泛癸利酮)(非极性活性成分)	150	30	900
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯（表面活性剂）	347.5	69.5	2085
苯醇（防腐剂）	2.5	0.5	15
总计	500.000	100.0000	3000

[0707] 表 7B :包含 10% 的含有 CoQ10 的非极性活性成分、79.5% 的 TPGS 和 10% 的维生素 E 油溶剂的预乳液组合物

[0708]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
CoQ10(泛癸利酮)(非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯（表面活性剂）	397.5	79.5	119.25

苯醇（防腐剂）	2.5	0.5	.75
维生素 E 油 5-67（溶剂）	50	10	15
总计	500.000	100.0000	150

[0709] 表 7C :包含 12.5% 的含有 CoQ10 的非极性活性成分和 87% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0710]

成分	mg/0.8mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
CoQ10(泛癸利酮)(非极性活性成分)	100	12.5	264
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	696	87.0	1837.44
苯醇(防腐剂)	4	0.5	10.56
总计	800.000	100.0000	2112

[0711] 表 7D :包含 16.7% 的含有 CoQ10 的非极性活性成分和 82.8% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0712]

成分	mg/0.6mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
CoQ10(泛癸利酮)(非极性活性成分)	100	16.7	264.53
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	497	82.8	1311.55
苯醇(防腐剂)	3	0.5	7.92
总计	600.000	100.0000	1584

[0713] 表 7E :包含 22% 的含有 CoQ10 的非极性活性成分和 77.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0714]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
CoQ10(泛癸利酮)(非极性活性成分)	110	22.0	55
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	387.5	77.5	193.75
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	1.25
总计	500.000	100.0000	250

[0715] 表 7F :包含 31.5% 的含有 CoQ10 的非极性活性成分和 68% 的 TPGS 的预乳液组合物

物

[0716]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
CoQ10(泛癸利酮)(非极性活性成分)	157.5	31.5	157.5
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	340	68.0	340
苯醇(防腐剂)	2.5	0.5	2.5
总计	500.000	100.0000	500

[0717] 实施例 8 :包含含有植物甾醇的非极性化合物的预乳液组合物

[0718] 下表 8A 至 8G 列出制备包含含有植物甾醇的非极性活性成分的预乳液组合物所使用的成分。

[0719] 表 8A-G 中所示的各预乳液组合物包含植物甾醇非极性活性成分。此非极性活性成分是植物甾醇化合物(以商标名 CardioAid™ 销售,由 B&D Nutrition 分销,并由 ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL 生产),其包含 Kosher、Pareve 和 Halal 植物甾醇,并且含有最低 95% 的植物甾醇。

[0720] 如各表中所示,某些预乳液组合物包含一种或多种其它非极性活性成分(例如 CLA、红花油和 / 或锯叶棕提取物)。

[0721] 所述红花油其它非极性活性成分和 / 或溶剂是高亚油酸红花油(由 Jedwards, International, Inc., Quincy, MA 分销),其含有 5% 至 10%(特别是 6.65%) 的 C:16 棕榈酸、1% 至 3%(特别是 2.81%) 的 C:18 硬脂酸、12% 至 18%(特别是 14.65%) 的 18:1 油酸、70% 至 80%(特别是 74.08%) 的 C18:2 亚油酸和少于 1%(特别是 0.10%) 的 C18:3 亚麻酸。

[0722] 所述 CLA 其它非极性活性成分是得自 Sanmark, LTD(大连,辽宁省,中国;产品代码 01057-A80) 的共轭亚麻酸 (CLA) 化合物,其含有 80% 的 CLA。

[0723] 所述锯叶棕提取物其它非极性活性成分是可商购自 Natural Medicinals, Inc., Felda, FL 的锯叶棕亲脂性提取物,其含有:约 85% 至 90% 的总脂肪酸(包括 0.8% 的己酸、2% 的辛酸、2.4% 的癸酸、27.1% 的月桂酸、10.3% 的肉豆蔻酸、8.1% 的棕榈酸、0.2% 的棕榈油酸、2% 的硬脂酸、26.7% 的油酸、4.9% 的亚油酸、0.7% 的亚麻酸、0.42%); 0.42% 的植物甾醇(包括 0.42% 的 β -谷甾醇、0.09% 的菜油甾醇、0.03% 的豆甾醇);以及 0.2% 的水分。

[0724] 可以通过包括一种或多种其它的其它非极性活性成分(例如 CoQ10、鱼油、藻油、琉璃苣油)和 / 或另一种非极性化合物(例如本文所述的任何非极性化合物)来制备与下表 8A-8G 中所示的预乳液组合物相似的其它预乳液组合物。

[0725] 如各表中所示,表 8A-G 中所示的某些预乳液组合物包含一种或多种溶剂。所用的溶剂的实例是以商标名 Novatol™ 5-67 Vitamin E(D- α -生育酚;ADM 产品代码 410217) 由 ADM Natural Health and Nutrition, Decatur, IL 销售的维生素 E 油。此油含有至少 67.2% 的生育酚和约 32.8% 的大豆油。所用的溶剂的实例还有得自 Sanmark LLC, Greensboro, NC(Sanmark Limited, 大连,辽宁省,中国) 的亚麻籽油,其含有不少于

(NLT)50%的 C18:3 α -亚麻酸。

[0726] 用于表 8A-G 中的各预乳液组合物中的表面活性剂是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS) 表面活性剂 (以商标名 Vitamin E TPGS® 由 Eastman Chemical Company 销售的 TPGS 表面活性剂)。用于各预乳液组合物中的防腐剂是天然的 (GRAS- 认证的) 防腐剂苯醇。

[0727] 表 8A-G 各自列出:总毫克 (mg)/ 份和各成分的 (mg)/ 份、各成分 (占总预乳液组合物) 的重量百分比、以及用于制备指定批量 (g) 的每批所添加的各成分的量 (g)。

[0728] 按照所提供的方法,利用实验室工艺制备表 8A-G 中所示的各预乳液组合物。或者,可以通过放大所述实验室工艺来制备各预乳液组合物,以利用所提供方法的放大生产工艺来制备所述预乳液组合物,例如制备较大批量的以下实施例中的预乳液组合物。因此,也可以按照所提供的方法,利用放大工艺来制备实施例 8A-G 中的各预乳液组合物。利用以下一般步骤进行制备表 8A-G 中的预乳液组合物的实验室工艺。。

[0729] 对于所述各预乳液组合物,利用 Toledo Scale (型号 GD13x/USA)、Sartorius Basic Analytical Scale (型号 BA110S) 或 OHAUS Scale (型号 CS2000) 称量指定量的各成分。天平的选择取决于具体成分的重量。

[0730] 将指定的以下初始成分按照以下顺序依次加入到容器 (Pyrex® 烧杯) 中:1) 任意溶剂和其它非极性活性成分 (以任意顺序);2) 防腐剂;3) 含有植物甾醇的非极性活性成分。然后利用标准混合器 (IKA® 型号 RE-16 1S, 其是与所述实验室工艺匹配的顶置式混合器 (实验室用搅拌器)) 将这些成分进行混合。在混合时,利用加热装置加热所述成分直至温度达到约 82.2° C 并且所述成分已溶解 (约 1 小时),所述加热装置是加热板 (Thermolyne 加热板,型号 #SP46615)。

[0731] 所述初始成分已溶解后,将所述混合物不经冷却通过 100 微米过滤器进行过滤。然后将表面活性剂 (TPGS) 加入到该混合物中,并且通过将可逆型均化器 (Arde Barinco, Inc.; 型号 CJ-4E) 置于容器中并在 850-1200RPM 下将其打开来均质化该混合物。持续用均化器混合,同时利用加热板将温度保持在约 60° C 至约 82.2° C。调节所述均化器上的挡板以实现并保持乳化,所述挡板的调节例如将所述挡板进一步移入所述成分的混合物中和 / 或从所述成分的混合物中移出。继续均质化直至所述表面活性剂溶解。使用温度探头 (型号 #DPP400W, Cooper-Atkins) 用于评价,将其用作温度计来测量所述成分的温度。在所有成分已溶解后,通过 100 微米过滤器 (在冷却前) 过滤该混合物。将经过滤的混合物加入到容器 (Pyrex® 烧杯) 中。然后将表面活性剂加入到该混合物中。

[0732] 然后利用 100 微米终产品过滤器过滤所述组合物,接着通过装入一个或多个储藏容器 (例如塑料瓶或 5 加仑的桶) 中进行包装 (输送),在那里被冷却到室温 (约 25° C)。或者,可以将所述混合物包装入盒中袋型储藏容器中。所述混合物在室温下变成固体,具有蜡样稠度。因此,实施例 2-7 中的各预乳液组合物在室温下是半固体或固体,具有蜡样稠度,并且在加热 (例如加热到 60° C) 时变成液体。

[0733] 表 8A:包含 10% 的植物甾醇非极性活性成分、79.5% 的 TPGS 和 10% 的维生素 E 油溶剂的预乳液组合物

[0734]

成分	mg/0.5mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
植物甾醇 (NLT95%) (非极性活性成分)	50	10	15
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	397.5	79.5	119.25
苯醇 (防腐剂)	2.5	0.5	.75
维生素 E 油 5-67 (溶剂)	50	10	15
总计	500000	1000000	150

[0735] 表 8B :包含 10.5% 的植物甾醇非极性活性成分、54% 的 TPGS、30% 的亚麻籽油溶剂和 5% 的锯叶棕提取物的预乳液组合物

[0736]

成分	mg/1mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
植物甾醇 (NLT95%) (非极性活性成分)	105	10.5	10.5
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	540	54	54
苯醇 (防腐剂)	5	0.5	0.5
亚麻籽油 (溶剂)	300	30	30
锯叶棕提取物 (其它非极性活性成分)	50	5	5
总计	500.000	100.0000	100

[0737] 表 8C :包含 10.5% 的植物甾醇非极性活性成分、49.5% 的 TPGS 和 45% 的亚麻籽油溶剂的预乳液组合物

[0738]

成分	mg/1mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
植物甾醇 (NLT95%) (非极性活性成分)	50	5	5
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	495	49.5	49.5
苯醇 (防腐剂)	5	0.5	0.5
亚麻籽油 (溶剂)	450	45	45
总计	500.000	100.0000	100

[0739] 表 8D :包含 5% 的植物甾醇非极性活性成分、45% 的含有 CLA 的非极性活性成分和 49.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0740]

成分	mg/1mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
植物甾醇 (NLT95%) (非极性活性成分)	50	5	5
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	495	49.5	49.5
苯醇 (防腐剂)	5	0.5	0.5
CLA (NLT80%) (其它非极性活性成分)	450	45	45
总计	500.000	100.0000	100

[0741] 表 8E :包含 10% 的植物甾醇非极性活性成分、40% 的含有 CLA 的非极性活性成分和 49.5% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0742]

成分	mg/1mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
植物甾醇 (NLT95%) (非极性活性成分)	100	10	10
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	495	49.5	49.5
苯醇 (防腐剂)	5	0.5	0.5
CLA (NLT80%) (其它非极性活性成分)	400	40	40
总计	500.000	100.0000	100

[0743] 表 8F :包含 10.5% 的植物甾醇非极性活性成分、40% 的含有 CLA 的非极性活性成分、1% 的锯叶棕提取物和 54% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0744]

成分	mg/1mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
植物甾醇 (NLT95%) (非极性活性成分)	105	10.5	10.5
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	540	54	54
苯醇 (防腐剂)	5	0.5	0.5
CLA (NLT80%) (其它非极性活性成分)	340	34	34
锯叶棕提取物 (其它非极性活性成分)	10	1	1
总计	500.000	100.0000	100

[0745] 表 8G :包含 10.5% 的植物甾醇非极性活性成分、1% 的锯叶棕提取物、34% 的红花油

和 54% 的 TPGS 的预乳液组合物

[0746]

成分	mg/1mL 份	占预乳液组合物的重量百分比	g/ 批
植物甾醇 (NLT95%) (非极性活性成分)	105	10.5	10.5
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (表面活性剂)	540	54	54
苯醇 (防腐剂)	5	0.5	0.5
红花油 (其它非极性活性成分)	340	34	34
锯叶棕提取物 (其它非极性活性成分)	10	1	1
总计	500.000	100.0000	100

[0747] 实施例 9 :预乳液组合物的稀释和液体稀释组合物的评价

[0748] 为了评价各种性质,按照所提供的方法,将选定的上文实施例中的预乳液组合物稀释于水性介质中以形成水性液体稀释组合物。所得结果详述于以下实施例中。

[0749] 实施例 9A :稀释组合物的稀释及澄清度评价 :浊度分析

[0750] 按照所提供的稀释预乳液组合物的方法,将实施例 2B(iii) 中制备的含有 DHA 的预乳液组合物和实施例 7 中制备的含有 CoQ10 的预乳液组合物各自稀释于水性介质中。然后,通过利用比浊计测量浊度来评价所得水性液体稀释组合物的澄清度。稀释参数及评价结果列于下表 9A 中。对列于表 9A 中的各样品,标明制备所述预乳液组合物的实施例。

[0751] 通过将表 9A 中所示量的表 9A 中所列的各预乳液组合物加入到表 9A 中所示量的水(按照所提供的方法纯化)中来稀释所述浓缩物。还列出大约的稀释因子。按照所提供的稀释预乳液组合物的方法,利用以下步骤将所述预乳液组合物稀释于水性介质中:

[0752] 在置于 Thermolyne 加热板上(型号 #846925)上的 Pyrex® 烧杯中加热指定量的水,直至水达到 49.8° C。然后将指定量的预乳液组合物(约 1g)加入到经加热的水中,并用搅拌棒搅拌直至所述预乳液组合物被分散。或者,可以通过先加热所述预乳液组合物然后加入到水中来进行稀释。将所得的包含非极性活性成分的水性液体稀释组合物冷却到室温(约 25° C)。将经冷却的液体稀释组合物加入到带有螺纹盖的琥珀色玻璃小瓶(amber-glass screw-top vial, Alcon)中以供评价。由实施例 2B(iii) 的预乳液组合物制备的含有 DHA 的液体稀释组合物在 1000g(1L) 水中包含 17.5mg 的 DHA。

[0753] 将含有液体稀释组合物的小瓶送到 ACZ Laboratories, Inc., Steamboat Springs, CO, 以供利用比浊计进行浊度分析之用。所得结果以比浊法浊度单位 (NTU) 的形式列出并标示于下表 9A 中。如表 9A 中所示,各含有经稀释的预乳液组合物的各液体水性组合物的 NTU 值小于约 300,例如小于约 200。

[0754] 表 9A :包含预乳液组合物的液体水性组合物的浊度 (NTU)

[0755]

预乳液组合物的实施例：	非极性活性成分	预乳液组合物（克）	水（克）	大约稀释度	NTU
实施例 2B(iii)	含有 DHA(的藻油)	1. 0524	1000	1:1000	165
实施例 7A	含有 CoQ10	0. 1661	250	1:1500	208

[0756] 实施例 9B :稀释组合物的稀释和澄清度评价 :粒度

[0757] 将在上文实施例 7A 中的包含 CoQ10 的预乳液组合物送到 DeltaAnalytical Instruments, Inc, 以供粒度测量之用, 所述粒度测量是用 Horiba® LB-550 光散射分析仪进行的。对于该方法, 按照所提供的方法将实施例 7 所得的预乳液组合物稀释于水性介质中以形成水性液体稀释组合物。为了稀释用于所述分析的组合物, 将样品充分混合, 并在 50° C 的水浴中加热。然后, 将几滴该样品加入到 25mL 的水 (也已被加热至 50° C) 中。然后将该样品冷却到室温 (25° C), 接着将其置于用于在 Horiba® LB-550 光散射分析仪上测量平均粒度的池中。然后通过测量平均粒度来评价液体稀释组合物的澄清度。结果包括对稀释组合物的平均粒度在独立操作中进行三次测量的测量值。各次操作的测量值和这三次操作的平均值标于下表 9B 中。如表 9B 中所示, 所述液体稀释组合物的粒度小于 150nm。

[0758] 表 9B :包含辅酶 Q10 预乳液组合物的液体稀释组合物的粒度

[0759]

	平均粒度 (nm)
操作 1	129. 7
操作 2	120. 2
操作 3	123. 5
平均值	124. 5

[0760] 实施例 10 :包含含有辅酶 Q 的非极性化合物 (CoQ10) 的自由流动粉末

[0761] 按照下述一般步骤, 将表 7C-7F 的预乳液浓缩物喷雾干燥以形成包含含有辅酶 Q10 的非极性活性成分的自由流动粉末。

[0762] 各自由流动粉末包含选自麦芽糊精和阿拉伯树胶的一种或多种赋形剂。将所述赋形剂溶于水, 同时在配有 25 马力混合器的不锈钢槽中加热到 60° C 的温度。水与赋形剂的比值为 2:1。所述麦芽糊精是由 Grain Processing Corporation, Muscatine, IA 生产的经 GRAS 认证的 Maltrin® 麦芽糊精, 其包含葡萄糖聚合物的混合物, 并具有小于 20 的葡萄糖当量 (dextrose equivalence (DE))。所述赋形剂溶解后, 将预乳液浓缩物加热到 60° C 的温度, 并使用活塞驱动的均化器将其与溶解的赋形剂一起均质化。

[0763] 利用旋风型喷雾干燥器将包含包封于赋形剂中的所述预乳液组合物的最终混合物喷雾干燥。在此过程中, 将所述包封的预乳液组合物经舒张泵 (diastolic pump) 输送到喷雾干燥器, 并在加热同时通过压力缓慢地蒸发水。所得的各产品是粒度小于 1 微米的含有辅酶 Q10 的自由流动粉末。所得的自由流动粉末的 NTU 与表 7C-7F 的预乳液浓缩物相同。所述粉末的成分的量和重量百分比列于表 10A-10D 中。

[0764] 表 10A :包含 5% 的含有 CoQ10 的非极性活性成分和 34.8%TPGS 的自由流动粉末
[0765]

成分	mg/2mL 份	占自由流动粉末的重量百分比	g/ 批
CoQ10(泛癸利酮)(非极性活性成分)	100	5	264
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	697.5	34.875	1841.4
苯醇(防腐剂)	2.5	0.125	6.6
35% 麦芽糊精和 65% 阿拉伯树胶(赋形剂)	1200	60	3168.0
总计	2000.000	100.0000	5280.0

[0766] 表 10B :包含 5% 的含有 CoQ10 的非极性活性成分和 24.8% 的 TPGS 的自由流动粉末

[0767]

成分	mg/2mL 份	占自由流动粉末的重量百分比	g/ 批
CoQ10(泛癸利酮)(非极性活性成分)	100	5	264
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	497.5	24.875	1313.4
苯醇(防腐剂)	2.5	0.125	6.6
5% 麦芽糊精和 65% 阿拉伯树胶(赋形剂)	1400	70	3696
总计	2000.000	100.0000	5280

[0768] 表 10C :包含 5.5% 的含有 CoQ10 的非极性活性成分和 19.3% 的 TPGS 的自由流动粉末

[0769]

成分	mg/2mL 份	占自由流动粉末的重量百分比	g/ 批
CoQ10(泛癸利酮)(非极性活性成分)	110	5.5	55
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	387.5	19.375	193.75
苯醇(防腐剂)	2.5	0.125	1.25
35% 麦芽糊精和 65% 阿拉伯树胶(赋形剂)	1500	75	750
总计	2000.000	100.0000	1000

[0770] 表 10D :包含 7.875% 的含有 CoQ10 的非极性活性成分和 17% 的 TPGS 的自由流动粉末

[0771]

成分	mg/2mL 份	占自由流动粉末的重量百分比	g/ 批
CoQ10(泛癸利酮)(非极性活性成分)	157.5	7.875	157.5
生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(表面活性剂)	340	17	340
苯醇(防腐剂)	2.5	0.125	2.5
35% 麦芽糊精和 65% 阿拉伯树胶(赋形剂)	1500	75	1500
总计	2000.000	100.0000	2000

[0772] 由于修改对本领域技术人员而言会是显而易见的,因此本发明仅由所附权利要求书的范围所限制。

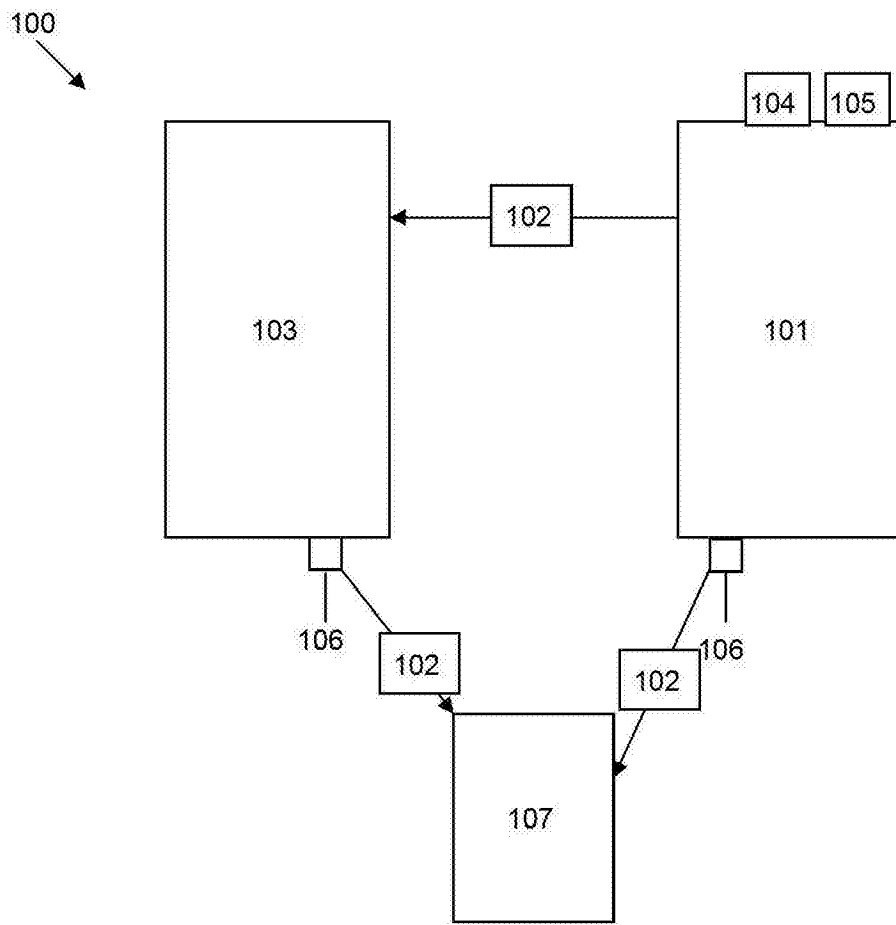


图 1