(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105228470 B
(45)授权公告日 2019.05.31

(21)申请号 201480027972.8
(22)申请日 2014.03.12
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105228470 A
(43)申请公布日 2016.01.06
(30)优先权数据
61/852,243 2013.03.15 US
61/863,732 2013.08.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/025006 2014.03.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/151109 EN 2014.09.25

(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 33/10(2016.01)
A23L 2/52(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 31/355(2006.01)
A61K 9/107(2006.01)

审查员 杨凌寒

权利要求书4页 说明书183页

(54)发明名称

维生素E水溶性衍生物制剂及包含其的组合物

(57)摘要

本文提供了包含水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)例如生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、TPGS类似物、TPGS同系物和TPGS衍生物的组合物。所述水溶性维生素E混合物包含维生素E衍生物的二聚体和单体的混合物。还提供了包含水溶性维生素E衍生物混合物的产品,其包括用于稀释成含水饮料的浓缩物和供直接摄取的组合物。

CN 105228470 B

1.水溶性维生素E衍生物混合物,其中所述水溶性维生素E衍生物混合物包含水溶性维生素E衍生物二聚体和水溶性维生素E衍生物单体;

所述水溶性维生素E衍生物混合物中的所述二聚体的量为所述水溶性维生素E衍生物混合物重量的29%至62%;且

所述水溶性维生素E衍生物是维生素E的聚亚烷基二醇衍生物。

2.组合物,其包含:

a)以所述组合物重量的包括端值在内的1%至99%的量的如权利要求1所述的水溶性维生素E衍生物混合物;和

b)除所述水溶性维生素E衍生物混合物之外的非极性化合物或非极性化合物的混合物。

3.如权利要求2所述的组合物,其中所述水溶性维生素E衍生物混合物以少于所述组合物重量的15%的量存在,并且所述非极性化合物以供直接食用的量存在。

4.如权利要求2所述的组合物,其中所述水溶性维生素E衍生物混合物包含至少40重量%的维生素E衍生物二聚体和少于55重量%的维生素E衍生物单体。

5.如权利要求2所述的组合物,其中所述水溶性维生素E衍生物混合物:

包含包括端值在内的至少30%且至多55%的维生素E衍生物二聚体;和

包含少于70%的维生素E衍生物单体。

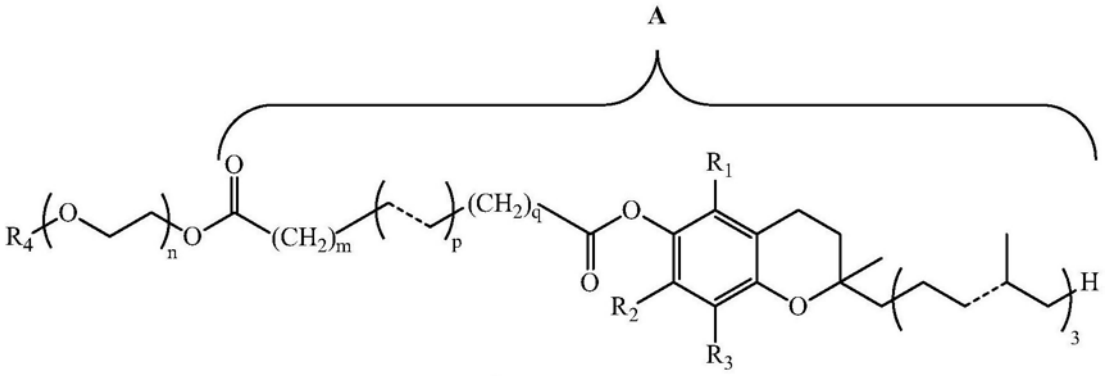
6.如权利要求2所述的组合物,其中所述水溶性维生素E衍生物混合物中的二聚体的量大于29%,并且所述水溶性维生素E衍生物混合物中的二聚体和单体的总量为所述混合物的至少95%、96%、97%、98%或99%。

7.如权利要求2所述的组合物,其中所述水溶性维生素E衍生物混合物中的所述单体占所述水溶性维生素E衍生物混合物重量的30%至69%。

8.如权利要求2所述的组合物,其中所述维生素E的聚亚烷基二醇衍生物是维生素E的聚乙二醇(PEG)衍生物。

9.如权利要求8所述的组合物,其中所述维生素E的PEG衍生物选自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、生育酚聚乙二醇延胡索酸酯、生育酚聚乙二醇邻苯二甲酸酯、生育三烯酚聚乙二醇琥珀酸酯、生育三烯酚聚乙二醇癸二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇十二烷二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇辛二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇壬二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇柠康酸酯、生育三烯酚聚乙二醇甲基柠康酸酯、生育三烯酚聚乙二醇衣康酸酯、生育三烯酚聚乙二醇马来酸酯、生育三烯酚聚乙二醇戊二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇戊烯二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇延胡索酸酯和生育三烯酚聚乙二醇邻苯二甲酸酯。

10.如权利要求2所述的组合物,其中所述水溶性维生素E衍生物是维生素E的PEG衍生物,所述维生素E的PEG衍生物为生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、TPGS同系物或TPGS类似物,所述TPGS类似物为具有式II所示的化学式的化合物:



式 II

其中R_1、R_2和R_3各自独立地为H或CH_3;R_4为H、CH_3或标记为“A”的部分;每一虚线(-----)独立地为单键或双键;n为1至5000的整数;m和q各自独立地为0或1;并且p为1至20的整数。

11.如权利要求9所述的组合物,其中所述维生素E的PEG衍生物为D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯。

12.如权利要求9所述的组合物,其中所述维生素E的PEG衍生物为D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯1000(TPGS1000)。

13.如权利要求10所述的组合物,其中所述水溶性维生素E衍生物混合物中的所述单体占所述水溶性维生素E衍生物混合物重量的30%至69%。

14.如权利要求2所述的组合物,其中:

所述单体占所述水溶性维生素E衍生物混合物重量的包括端值在内的35%至65%,并且所述二聚体占所述水溶性维生素E衍生物混合物重量的至多62%;并且

所述单体和二聚体一起占所述组合物中所述水溶性维生素E混合物重量的至少70%。

15.如权利要求2所述的组合物,其中所述非极性化合物包含作为微量营养素的非极性活性成分。

16.如权利要求2所述的组合物,其中所述非极性化合物包含选自多不饱和脂肪酸(PUFA)、辅酶Q、植物甾醇、白藜芦醇、类胡萝卜素、α硫辛酸和油溶性维生素的非极性活性成分。

17.如权利要求16所述的组合物,其中所述非极性化合物包含PUFA且选自鱼油、海藻(藻)油、亚麻籽油、琉璃苣油、锯叶棕提取物、红花油、椰子油、大豆油和含共轭亚油酸(CLA)的化合物。

18.如权利要求16所述的组合物,其中所述非极性化合物包含PUFA,所述PUFA选自ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸和ω-9脂肪酸。

19.如权利要求16所述的组合物,其中所述非极性化合物包含PUFA,所述PUFA选自二十二碳六烯酸(DHA)、二十碳五烯酸(EPA)、α-亚麻酸(ALA)、γ-亚麻酸(GLA)、共轭亚油酸(CLA)和油酸中的一种或多种。

20.如权利要求2所述的组合物,其中所述非极性化合物选自以下中的一种或多种:

辅酶Q10;

选自维生素D3、维生素A棕榈酸酯、维生素E及其混合物的油溶性维生素;

选自番茄红素、叶黄素、玉米黄质以及叶黄素和玉米黄质的混合物的含类胡萝卜素的化合物;以及

选自巴拉圭茶、银杏和人参的含微量营养素的化合物。

21.如权利要求2所述的组合物，其中所述组合物中的所述非极性化合物的量为所述组合物重量的1％至75％。

22.如权利要求2所述的组合物，其还包含极性溶剂。

23.如权利要求22所述的组合物，其中所述极性溶剂为极性质子溶剂。

24.如权利要求22所述的组合物，其中所述极性溶剂为水或可食用醇或其混合物。

25.如权利要求22所述的组合物，其中所述极性溶剂选自水、甘油、1,2-丙二醇、乙二醇、四甘醇、三甘醇和1,3-丙二醇。

26.如权利要求22所述的组合物，其中所述极性溶剂以下述的的量存在：大于所述组合物重量的1％且小于或等于所述组合物重量的95％。

27.如权利要求26所述的组合物，其中所述极性溶剂以下述的的量存在：大于所述组合物重量的45％且小于或等于所述组合物重量的80％。

28.如权利要求22所述的组合物，其包含助表面活性剂，所述助表面活性剂以足以使所述组合物与不存在所述助表面活性剂时相比稳定的量存在。

29.如权利要求28所述的组合物，其中所述助表面活性剂选自磷脂、蔗糖脂肪酸酯、聚山梨酯和聚山梨酯80的同系物。

30.如权利要求28所述的组合物，其中所述助表面活性剂包括磷脂酰胆碱。

31.如权利要求22所述的组合物，其包含乳液稳定剂，所述乳液稳定剂以足以使所述组合物与不存在所述乳液稳定剂时相比稳定的量存在。

32.如权利要求31所述的组合物，其中所述乳液稳定剂选自下列中的一种或多种：黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物；改性阿拉伯树胶；以及酯树胶。

33.如权利要求22所述的组合物，其中所述水溶性维生素E衍生物混合物的量为所述组合物重量的包括端值在内的16％至30％。

34.组合物，其基本由以下组成：

a)以所述组合物重量的5％至95％的量存在的水溶性维生素E衍生物混合物，其中：

所述水溶性维生素E衍生物混合物包含25重量％至69重量％的水溶性维生素E衍生物单体和25重量％至75重量％的水溶性维生素E衍生物二聚体；且

所述水溶性维生素E衍生物是维生素E的聚亚烷基二醇衍生物；

b)以所述组合物重量的1％至75％的量存在的除所述水溶性维生素E衍生物混合物之外的非极性化合物；以及

c)以足以使所述组合物防腐的量存在的防腐剂。

35.如权利要求34所述的组合物，其还包含：

d)不同于所述非极性化合物且以足以溶解所述非极性化合物的量存在的非极性溶剂。

36.如权利要求2所述的组合物，其中所述组合物包含5％至50％的所述非极性化合物。

37.如权利要求2所述的组合物，其包含甜味剂。

38.如权利要求37所述的组合物，其中所述甜味剂选自三氯蔗糖、蔗糖、乳糖、果糖、乙酰舒泛盐、阿司帕坦、糖精、甜叶菊、甜菊苷和木糖醇中的一种或多种。

39.如权利要求2所述的组合物，其包含稳定剂，所述稳定剂选自碳酸盐、碳酸氢盐、酸和抗氧化剂中的一种或多种。

40.饮料，其包含在饮料基质中的权利要求2至39中任一项所述的组合物。

41.如权利要求40所述的饮料，其中所述饮料基质为水、苏打水、果汁、蔬菜汁、碳酸水、加味水或加味碳酸水。

42.如权利要求40所述的饮料，其中所述饮料基质为浆果汁、奶、运动饮料、包含水果香精或调味剂的基质、或者碳酸饮料。

43.制备权利要求2至39中任一项所述的组合物的方法，其包括：

(a)在容器中混合并加热初始成分，其中：

所述初始成分包括：以所述组合物重量的5％至95％的量存在的水溶性维生素E衍生物混合物；

(b)添加量为所述组合物重量的1％至75％的所述非极性化合物，以及任意其它成分；

(c)均质化所述成分；以及

(d)冷却混合的成分，由此生成包含所述水溶性维生素E衍生物混合物的组合物。

44.如权利要求43所述的方法，其还包括以下步骤：

(e)将步骤(d)中制备的组合物与水性组分混合。

45.制备包含非极性化合物的饮料的方法，其包括向饮料基质中添加权利要求2至39中任一项所述的组合物。

46.如权利要求45所述的方法，其中所述饮料基质包括果蔬汁、水、苏打水、运动饮料或营养饮料。

47.如权利要求2所述的组合物，其中所述水溶性维生素E衍生物混合物中的二聚体的量大于29％，并且所述水溶性维生素E衍生物混合物中的二聚体和单体的总量为所述混合物的至少95％。

48.如权利要求2所述的组合物，其中所述水溶性维生素E衍生物混合物的量为所述组合物重量的1％至5％。

49.如权利要求2所述的组合物，其中所述水溶性维生素E衍生物混合物包含包括端值在内的29％至62％的维生素E衍生物二聚体，并且包含少于70％的维生素E衍生物单体。

50.如权利要求1或2所述的组合物，其还包含选自维生素B1、维生素B3、维生素B5、维生素B6、维生素B12、维生素C及其混合物的维生素。

维生素E水溶性衍生物制剂及包含其的组合物

[0001] 相关申请

[0002] 对Philip J.Bromley的于2013年3月15日提交的名为“FORMULATIONS OF PEG-DERIVATIVES OF VITAMIN E AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME”的第61/852,243号美国临时申请以及对Philip J.Bromley的于2013年8月8日提交的名为“FORMULATIONS OF WATER-SOLUBLE DERIVATIVES OF VITAMIN E AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME”的第61/863,732号美国临时申请要求优先权权益。在允许的情况下,上文引用的申请中的每一申请的主题整体援引加入。

[0003] 本申请涉及Philip J.Bromley的美国专利申请14/207,310,其与本案同一天提交,名为“FORMULATIONS OF WATER-SOLUBLE DERIVATIVES OF VITAMIN E AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME”。

[0004] 本申请涉及Philip J.Bromley的于2013年8月8日提交的名为“COMPOSITIONS CONTAINING WATER-SOLUBLE DERIVATIVES OF VITAMIN E MIXTURES AND MODIFIED FOOD STARCH”的第61/863,897号美国临时申请。上文引用的申请的主题整体援引加入。

[0005] 本申请还涉及于2009年3月20日提交的公布为US-2009-0297665-A1、公告为第8,282,977号美国专利且名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第12/383,244号美国专利申请,以及于2009年3月20日提交的公布为第WO 2009/117152号国际PCT公开且名为“EMULSIONS INCLUDING A PEG-DERIVATIVE OF TOCOPHEROL”的第PCT/US2009/001775号国际申请,其均要求于2008年3月20日提交的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第61/070,381号美国临时申请以及于2008年6月16日提交的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第61/132,424号美国临时申请的优先权,均属于Philip Bromley。

[0006] 本申请还涉及于2009年3月20日提交的公布为US-2009-0297491-A1的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第12/383,241号美国专利申请,以及于2009年3月20日提交的公布为第WO 2009/117151号国际PCT公开且名为“VITAMIN E DERIVATIVES AND THEIR USES”的第PCT/US2009/001774号国际申请,其均要求于2008年3月20日提交的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第61/070,392号美国临时申请以及于2008年6月16日提交的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第61/132,409号美国临时申请的优先权,均属于Philip Bromley。

[0007] 本申请还涉及于2011年3月22日提交的公布为US-2011-0236364-A1的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第13/065,510号美国专利申请,以及于2011年3月22日提交的公布为第WO 2011/119228号国际PCT公开且名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第PCT/US2011/000538号国际申请,其均要求于2010年3月23日提交的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第61/340,944号美国临时申请的优先权,均属于Philip Bromley。

[0008] 本申请还涉及于2011年6月20日提交的公布为US-2012-0016026-A1的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第13/134,927号美国专利申请,以

及于2011年6月20日提交的公布为第WO 2011/162802号国际PCT公开且名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第PCT/US2011/01099号国际申请，其均要求于2010年6月21日提交的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第61/398,192号美国临时申请的优先权，均属于Philip Bromley。

[0009] 本申请还涉及于2013年2月8日提交的公布为US-2013-0309362-A1的名为“BEVERAGE COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR

[0010] COMPOUNDS”的第13/815,193号美国专利申请，于2013年2月8日提交的名为“BEVERAGE COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第PCT/US2013/25445号国际申请，其均要求于2012年2月10日提交的名为“BEVERAGE COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第61/633,431号美国临时申请以及于2012年9月4日提交的名为“BEVERAGE COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第61/743,466号美国临时申请的优先权，均属于Philip Bromley。

[0011] 本申请还涉及Philip Bromley和Paul Edelmann的于2009年8月13日提交的公布为US-2010-0041622-A的名为“COMPOSITIONS CONTAINING AMINOALKANES AND AMINOALKANE DERIVATIVES”的第12/583,209号美国专利申请。

[0012] 在允许的情况下，上文引用的申请中的每一申请的主题整体援引加入。

发明领域

[0013] 本文提供了包含水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)的组合物，所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)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。所述水溶性维生素E混合物包括维生素E衍生物的二聚体和单体的混合物。还提供了包含水溶性维生素E衍生物混合物的产品以及制备该产品的方法，所述水溶性维生素E衍生物混合物包括供人类食用的水性饮料组合物。提供了制备该产品的方法。

背景技术

[0014] 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。这些组合物包括例如药品、营养制品和/或膳食补充剂。非极性化合物的示例为维生素和矿物质、脂肪酸、以及其它非极性化合物、非极性活性剂和非极性活性成分。由于水溶解度差，因而将非极性化合物包含在供人类食用的产品(例如包含在补充剂、食品和饮料中)可能成为问题，并且可以包含的非极性化合物的量是有限的。

[0015] 维生素E的水溶性形式(例如TPGS(D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯)、特别是TPGS 1000(D-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯))已经被FDA认证为维生素E营养补充剂。TPGS是在正常条件下不水解的易于生物利用的稳定、无味且无臭味的维生素E来源。TPGS、TPGS同系物、TPGS类似物和TPGS衍生物还用作表面活性剂，并且已经用于制备包含非极性化合物的食品、饮料、药品或营养品的稳定制剂。TPGS(以及同系物、类似物和衍生物)已经用作用于诸如水溶性制剂的此类稳定制剂的增溶剂，所述水溶性制剂包含水溶性非极性化合物例如药物、维生素或者诸如天然和非天然ω-脂肪酸的其它生物活性化合物。因此，TPGS具有提供额外的膳食维生素E和向制剂提供稳定性的双重功能。

[0016] 包含非极性化合物的可用产品特别是供人类食用的产品如包含非极性化合物的

食品和饮料以及配制此类产品的方法是有限的。此外，非极性化合物在现有的食品和饮料产品中的量或浓度受到限制，这是因为当非极性化合物的量增加时表现出不期望的感官特性。因此，亟需开发包含非极性化合物的供人类食用的产品例如食品和饮料产品以及制备该产品的方法。还亟需开发包含与在现有的食品和饮料产品中提供的量相比更高量的非极性化合物的供人类食用的产品例如食品和饮料产品。还亟需开发当其包含更高量的非极性化合物时保留其感官特性的供人类食用的产品例如食品和饮料产品。因此，在本文的目标中，提供包含非极性化合物的食品和饮料产品，特别提供与现有的产品相比包含更多非极性化合物的保留期望感官特性的食品和饮料产品以及用于制备该产品的方法。

[0017] 发明概述

[0018] 本文提供了包含水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)和非极性成分以及任选存在的额外成分的组合物、浓缩物和液体稀释组合物，例如饮料。所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包含相对高百分比的，例如至少13％，通常大于25％、29％、35％、45％、48％、49％、50％、 51％、52％或53％、高达60％至65％的维生素E衍生物的二聚体形式，其通常是维生素E的PEG衍生物。所述水溶性维生素E衍生物组合物的剩余部分是单体形式，其具有低百分比的，小于5％、4％、3％、2％、1％的污染物，例如更高阶的聚合物和试剂，如维生素E。此前，水溶性维生素E衍生物组合物已制备成具有尽可能高的单体浓度并通常具有至少87％或更多的单体。

[0019] 本文证明，包含含有高二聚体的组合物的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)对包含所述水溶性维生素E衍生物组合物的组合物赋予有利的性质。因此，本文提供了这样的组合物，其包含水溶性维生素E衍生物组合物和非极性成分，例如多不饱和脂肪酸、辅酶Q10化合物、植物甾醇、非极性小分子药物、维生素和其它营养制品及其它此类化合物。

[0020] 因此，本文提供了组合物，其可用作用于提供非极性化合物的可溶性形式、用于稀释成含水饮料以及其它食品和饮料的浓缩物，或可经配制而供直接食用。本文称为浓缩物(尽管其不仅可经配制而供稀释，也可经配制而供直接食用)的组合物包含非极性化合物和水溶性维生素E衍生物组合物，所述水溶性维生素E衍生物组合物包含至少13％，通常至少20％、25％、29％、30％、40％、45％、50％或更多的，通常高达60％至65％的维生素E衍生物产物的二聚体形式。含有更高的二聚体的水溶性维生素E衍生物组合物的一个有利性质是：当稀释成食品和饮料时，所得的产物与通过添加相同浓缩物(但该浓缩物包含含有小于13％的二聚体的水溶性维生素E衍生物组合物)而制备的产物相比具有更大的澄清度和稳定性。

[0021] 通常，维生素E衍生物组合物已制备成包含尽可能多的单体形式并且包含低浓度的仅作为不期望副产物的二聚体。本文所述和所用的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)被制造成包含更高量的维生素E衍生物的二聚体形式，并因此包含更低量的维生素E衍生物的单体形式。例如，与区别仅在于所用的水溶性维生素E衍生物组合物的同样的饮料和浓缩物相比，包含这些更高含量的二聚体水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)的含水饮料具有实质上更大的澄清度，当用比浊计测量(以比浊法浊度单位计)时，它们的浊度通常低约2倍。本文描述了组合物和浓缩 物及所得的液体稀释组合物如含水饮料的量和细节。对下文所述的描述和所附权利要求进行参考。

[0022] 本文提供的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)可用作维生素E的PEG衍生物，

例如TPGS,并且除了另一表面活性剂(例如聚山梨酯)之外还用于下列所述的组合物或者替代另一表面活性剂(例如聚山梨酯)用于下列所述的组合物:于2009年3月20日提交的公布为US-2009-0297665-A1、公告为第8,282,977号美国专利且名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第12/383,244号美国专利申请,以及于2009年3月20日提交的公布为第WO 2009/117152号国际PCT公开且名为“EMULSIONS INCLUDING A PEG-DERIVATIVE OF TOCOPHEROL”的第PCT/US2009/001775号国际申请;于2009年3月20日提交的公布为US-2009-0297491-A1的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第12/383,241号美国专利申请,以及于2009年3月20日提交的公布为第WO 2009/117151号国际PCT公开且名为“VITAMIN E DERIVATIVES AND THEIR USES”的第PCT/US2009/001774号国际申请;于2011年3月22日提交的公布为US-2011-0236364-A1的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第13/065,510号美国专利申请,以及于2011年3月22日提交的公布为第WO 2011/119228号国际PCT公开且名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第PCT/US2011/000538号国际申请;于2011年6月20日提交的公布为US-2012-0016026-A1的名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第13/134,927号美国专利申请,以及于2011年6月20日提交的公布为第WO 2011/162802号国际PCT公开且名为“COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第PCT/US2011/01099号国际申请;于2013年2月8日提交的名为“BEVERAGE COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第13/815,193号美国专利申请,以及于2013年2月8日提交的名为“BEVERAGE COMPOSITIONS CONTAINING NON-POLAR COMPOUNDS”的第PCT/US2013/25445号国际申请;以及Philip Bromley和Paul Edelmann的于2009年8月13日提交的公布为US-2010-0041622-A的名为“COMPOSITIONS CONTAINING AMINOALKANES AND AMINOALKANE DERIVATIVES”的第12/583,209号美国专利申请。

[0023] 此前,已经制备水溶性维生素E衍生物组合物以具有尽可能高的单体浓度,通常具有至少87%或更高的单体。本文证明,含有大量二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)对包含所述水溶性维生素E衍生物组合物的组合物赋予有利的性质。因此,本文提供了这样的组合物,其包含水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)和非极性成分,例如多不饱和脂肪酸、辅酶Q10化合物、植物甾醇、非极性小分子、药物、维生素和其它营养制品及其它此类化合物。

[0024] 本文提供了包含水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)和非极性成分以及任选存在的额外成分的组合物,其包括浓缩物和由该浓缩物制备的液体稀释组合物、供直接食用的组合物、以及该浓缩物的稀释物例如饮料。所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包含相对高百分比的,至少13%,通常大于25%、29%、35%、45%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、高达60-65%的维生素E衍生物的二聚体形式,其通常为维生素E的PEG衍生物。所述水溶性维生素E衍生物组合物的剩余部分是单体形式以及低百分比的,小于5%、4%、3%、2%或1%的污染物,例如更高阶的聚合物和试剂,如维生素E。

[0025] 这些含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物组合物(混合物)用于制备包含所述的水溶性维生素E混合物以及一种或多种非极性成分如脂肪酸、维生素、植物甾醇、其它营养制品、药物和生物活性组分的组合物。所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包含高百分比的,大于或至少为13重量%的维生素E衍生物的二聚体形式,并且剩余部分主要是单体

形式，具有至多5％的其它成分，例如痕量的试剂、维生素E的其它形式以及其它少量污染物。因此，所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)提供了水溶性维生素E衍生物的二聚体形式和单体形式的混合物，并且包含相对高浓度的二聚体形式。这些混合物(或组合物)还称为高二聚体维生素E衍生物混合物，因为其被制成多种形式的混合物，具有大 于13％、通常大于20％的二聚体形式。此混合物具有有利的性质，特别是相较于已经使用的含有远远更低浓度的二聚体(如果有的话)和至少87％的单体形式的同样的维生素E衍生物。所述含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物用于增溶非极性成分。因此，提供了包含含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物以及非极性化合物的组合物。特别地，包括供直接食用的组合物和浓缩物(包括纳米乳液浓缩物)在内的组合物包含：其量为所得组合物重量的包括端值在内的1％至99％的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)，其中所述水溶性维生素E衍生物混合物包含至少13重量％的水溶性维生素E衍生物二聚体和至多87重量％的单体；以及除所述水溶性维生素E衍生物混合物之外的非极性化合物。在一些实施方案中，所述水溶性维生素E衍生物混合物包含至少20重量％、25重量％或29重量％的维生素E衍生物二聚体，或者所述水溶性维生素E衍生物混合物包含至多75重量％、70重量％、69重量％、62重量％、55重量％、50重量％、45重量％、40重量％、35重量％的二聚体或者包括端值在内的29重量％至69重量％的二聚体；和/或在所述水溶性维生素E衍生物混合物中包含少于70重量％、65重量％、63重量％、62重量％、61重量％、55重量％、50重量％、48重量％的维生素E衍生物单体。在一些实施方案中，二聚体的量大于29％，并且在所述水溶性维生素E衍生物混合物中二聚体和单体的总量大于95％、96％、97％、98％或99％。

[0026] 所述水溶性维生素E衍生物的二聚体形式以下述范围或约为下述范围的量存在：上述水溶性维生素E衍生物混合物重量的13％至15％、13％至20％、13％至25％、13％至30％、13％至35％、13％至40％、13％至45％、13％至50％、13％至55％、13％至60％、13％至65％、13％至70％、13％至75％、20％至25％、20％至30％、20％至35％、20％至40％、20％至45％、20％至50％、20％至55％、20％至60％、20％至65％、20％至70％、20％至75％、25％至30％、25％至35％、25％至40％、25％至45％、25％至50％、25％至55％、25％至60％、25％至65％、25％至70％、25％至75％、30％至35％、30％至40％、30％至45％、30％至50％、29％至52％、30％至55％、30％至60％、30％至65％、30％至70％、30％至75％、 35％至40％、35％至45％、35％至50％、35％至55％、35％至60％、35％至65％、35％至70％、35％至75％、40％至45％、40％至50％、40％至55％、40％至60％、40％至65％、40％至70％、40％至75％、45％至50％、45％至55％、45％至60％、45％至65％、45％至70％、45％至75％、50％至55％、50％至60％、50％至65％、50％至69％、55％至60％、55％至65％、55％至70％、55％至75％、60％至65％、60％至70％、60％至75％、65％至70％、65％至75％、或70％至75％，或者为或至少为或至少约为所述水溶性维生素E混合物重量的13％、14％、15％、16％、17％、18％、19％、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％、56％、57％、58％、59％、60％、61％、62％、63％、64％、65％、66％、67％、68％、69％、70％、71％、72％、73％或74％、高达75％。

[0027] 所述单体以下述范围或约为下述范围的量存在于所述含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物中：所述水溶性维生素E衍生物混合物重量的25％至30％、25％至35％、

25％至40％、25％至45％、25％至50％、25％至55％、25％至60％、25％至65％、30％至35％、30％至40％、30％至45％、30％至50％、30％至55％、30％至60％、30％至65％、30％至69％、35％至40％、35％至45％、35％至50％、35％至55％、35％至60％、35％至65％、35％至69％、40％至45％、40％至50％、40％至55％、40％至60％、40％至65％、40％至69％、45％至50％、45％至55％、45％至60％、45％至65％、45％至69％、50％至55％、50％至60％、50％至65％、50％至69％、55％至60％、55％至65％、55％至69％、60％至65％、60％至69％、或65％至69％，或者为或至少约为所述水溶性维生素E衍生物混合物重量的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％、56％、57％、58％、59％、60％、61％、62％、63％、64％、65％、66％、67％、68％、至多且包括69％。

[0028] 在所述含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物中，所述单体占或约占所述水溶性维生素E衍生物混合物重量的包括端值在内的35％至65％，并且所述二聚体占或约占所述水溶性维生素E衍生物混合物重量的25％至65％，或者所述二聚体占或约占所述水溶性维生素E衍生物混合物重量的29％至61％或62％，并且所述单体和二聚体一起占所述组合物中所述水溶性维生素E混合物重量的至少70％。

[0029] 所述水溶性维生素E衍生物是与其不存在时相比使其更可溶的任意合适的维生素E衍生物，并且可以生成二聚体和单体的混合物。此类衍生物的示例为维生素E的聚亚烷基二醇衍生物，例如但不限于维生素E的聚乙二醇(PEG)衍生物。PEG衍生物包括下述那些，其中维生素E的PEG衍生物包含分子量为或约为包括端值在内的100Da至20,000Da(包括200Da至10,000Da、200Da至8000Da、200Da至6000Da、200Da至5000Da、200Da至3000Da、200Da至1000Da、200Da至800Da、200Da至600Da、200Da至400Da、400Da至20,000Da、400Da至10,000Da、400Da至8000Da、400Da至6000Da、400Da至5000Da、400Da至3000Da、400Da至1000Da、400Da至800Da、400Da至600Da、600Da至20,000Da、600Da至10,000Da、600Da至8000Da、600Da至6000Da、600Da至5000Da、600Da至3000Da、600Da至1000Da、600Da至800Da、800Da至20,000Da、800Da至10,000Da、800Da至8000Da、800Da至6000Da、800Da至5000Da、800Da至3000Da、800Da至1000Da、1000Da至20,000Da、1000Da至10,000Da、1000Da至8000Da、1000Da至6000Da、1000Da至5000Da、1000Da至3000Da、3000Da至20,000Da、3000Da至10,000Da、3000Da至8000Da、3000Da至6000Da、3000Da至5000Da、5000Da至20,000Da、5000Da至10,000Da、5000Da至8000Da、5000Da至6000Da、6000Da至20,000Da、6000Da至10,000Da、6000Da至8000Da、8000Da至20,000Da、8000Da至10,000Da或10000Da至20,000Da)的PEG部分，或者维生素E的PEG衍生物具有至少100Da、200Da、238Da、300Da、400Da、500Da、600Da、750Da、800Da、1000Da、1200Da、1500Da、2000Da、2500Da、3000Da、3400Da、3500Da、4000Da、6000Da、8000Da、10,000Da、12,000Da、14,000Da、16,000Da或18,000Da、高达且包括20,000Da的分子量。

[0030] 所述维生素E的PEG衍生物包括例如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、生育酚聚乙二醇延胡索酸酯、生育酚聚乙二醇邻苯二甲酸酯、生育三烯酚聚乙二醇琥珀酸酯、生育

三烯酚聚乙二醇癸二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇十二烷二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇辛二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇壬二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇柠康酸酯、生育三烯酚聚乙二醇甲基柠康酸酯、生育三烯酚聚乙二醇衣康酸酯、生育三烯酚聚乙二醇马来酸酯、生育三烯酚聚乙二醇戊二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇戊烯二酸酯、生育三烯酚聚乙二醇延胡索酸酯和生育三烯酚聚乙二醇邻苯二甲酸酯。

[0031] 在一些实施方案中，所述维生素E衍生物选自生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、生育酚聚乙二醇癸二酸酯及其它TPGS类似物和TPGS同系物、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邻苯二甲酸酯。TPGS的示例为D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。

[0032] 除了含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物之外，本文提供的组合物还包含额外成分，所述额外成分通常是生物活性成分，例如药物、维生素或营养制品。通常，此类成分是非极性成分，并且由所述含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物使此类成分为可溶的。如本文所提供和证明的，所述含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物与包含大量单体和少量(如果有的话)二聚体的维生素E衍生物组合物相比更为有效。

[0033] 所述非极性成分包括包含非极性活性成分的那些，所述非极性活性成分例如但不限于多不饱和脂肪酸(PUFA)、辅酶Q、植物甾醇、白藜芦 醇、类胡萝卜素、α硫辛酸和油溶性维生素。此类化合物的示例为包含PUFA的非极性化合物，例如包含鱼油、藻(海藻)油、亚麻籽油、琉璃苣油、锯叶棕提取物、红花油、椰子油、大豆油和含共轭亚油酸(CLA)的化合物。这些包括ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、ω-9脂肪酸和共轭脂肪酸，例如但不限于二十二碳六烯酸(DHA)、二十碳五烯酸(EPA)、α-亚麻酸(ALA)、γ-亚麻酸(GLA)、共轭亚麻酸(CLA)和油酸化合物。其中包括辅酶Q10；选自维生素B12、维生素D3、维生素A棕榈酸酯、维生素E、维生素B1、维生素B3、维生素B5、维生素B6、维生素C及其混合物的油溶性维生素；选自番茄红素、黄体素、玉米黄质以及黄体素和玉米黄质的混合物的含类胡萝卜素的化合物；以及选自巴拉圭茶(yerba mate)、银杏和人参的含微量营养素的化合物。

[0034] 非极性化合物在所述组合物中的浓度取决于特定的化合物以及期望的剂量或待给予的量，并且还取决于所述组合物是旨在直接给予还是浓缩物。因此，非极性化合物的浓度可以所述组合物重量的0.1％至99％的量存在，例如所述组合物重量的0.5％或1％至75％，或例如所述组合物重量的包括端值在内的0.1％至10％、1％至5％、5％至10％、5％至12％、5％至15％、5％至20％、5％至25％、10％至14％、10％至12％、10％至15％、10％至20％、10％至25％、5％至30％、1％至30％或1％至15％。所述组合物中的其它成分包括足以使所述组合物防腐的量的防腐剂。所述防腐剂例如可以包括苄醇。

[0035] 所述组合物还可以包含溶解所述非极性化合物且不同于所述非极性化合物，并且以足以溶解所述非极性化合物的量存在的非极性溶剂。示例性非极性溶剂包括例如维生素E油、亚麻籽油、燕麦油及其混合物。

[0036] 所述组合物可以包含极性溶剂，例如极性质子溶剂。示例性极性溶剂包括水和可食用醇及其混合物，例如但不限于水、甘油、1,2-丙二醇(propylene glycol)、乙二醇、四甘醇、三甘醇和1,3-丙二醇(trimethylene glycol)。所述极性溶剂的量取决于特定的组合物

以及其是浓缩物还是供直接食用。因此，所述极性溶剂的浓度可以是例如所述组合物重量的多于0.5％或1％至95％，例如所述组合物重量的45％至80％或60％至80％。

[0037] 所述组合物还可以包含以与不存在助表面活性剂时相比足以增加组合物的稳定性的量存在的助表面活性剂。与含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物一起使用的助表面活性剂包括例如磷脂(例如磷脂酰胆碱)、蔗糖脂肪酸酯、聚山梨酯和聚山梨酯类似物。

[0038] 所述组合物还可以包含乳液稳定剂，例如改性淀粉和树胶混合物。这些乳液稳定剂包括例如以下中的一种或多种：黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物；改性阿拉伯树胶；以及酯树胶。

[0039] 所述组合物包含其它任选存在的成分，例如pH调节剂，其以将所述组合物的pH调节到2.0至4.0的量存在。通常，所述pH调节剂以小于1重量％的量存在。示例性pH调节剂包括柠檬酸和磷酸。其它成分包括香精(flavor)或调味剂(flavoring agent)和/或甜味剂，特别在供直接食用的组合物中。风味可以由饮料基质以及调味剂来给予。

[0040] 所述水溶性维生素E衍生物混合物的量为所述组合物重量的包括端值在内的16％至30％，或为包括端值在内的1％至95％，或为包括端值在内的10％至40％，或包括端值在内的10％至50％，或包括端值在内的15％至25％，或至少为所述组合物重量的包括端值在内的1％、2％、3％、4％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％，例如大于1％、2％、3％、4％、5％、10％、15％或20％或约20％、大于30％或约30％、30％或约30％至55％或约55％、16％至30％、30％或约30％至50％或约50％、30％或约30％至45％或约45％，或至少10％、12％、15％、17％、20％、22％、24％、27％、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％或55％、高达至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％或99％，均以所述组合物的重量计。例如，对于浓缩物，所述维生素E衍生物混合物可以下述量存在，所述量约为所述组合物重量的至少15％、15％至30％、至少40％或约40％、50％或约50％、或大于60％或约60％、大于65％或约65％，例如大于70％或约70％，例如起始浓度在下述浓度范围内：50％或约50％至95％或约95％、60％或约60％至95％或约95％、65％或约65％至90％或约90％，例如69％或约69％至90％或约90％、69％或约69％至89％或约89％，例如至少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％。

[0041] 示例性的组合物特别是浓缩物包括这样的组合物，其包含：以所述组合物重量的5％至95％的量存在的水溶性维生素E衍生物混合物，其中所述水溶性维生素E衍生物混合物包含25重量％至69重量％的水溶性维生素E单体和13重量％至75重量％的水溶性维生素E二聚体；以所述组合物重量的1％至75％的量存在的除了所述水溶性维生素E衍生物混合物之外的非极性化合物；以及以足以使所述组合物防腐的量存在的防腐剂。

[0042] 另一组合物包含：以所述组合物重量的5％至95％的量存在的水溶性维生素E衍生物混合物，其中所述水溶性维生素E衍生物混合物包含25重量％至69重量％的水溶性维生素E单体和13重量％至75重量％的水溶性维生素E二聚体；以所述组合物重量的1％至75％

的量存在的除了水溶性维生素E衍生物混合物之外的非极性化合物;以足以使所述组合物防腐的量存在的防腐剂;以及不同于所述非极性化合物且以足以溶解所述非极性化合物的量存在的非极性溶剂。

[0043] 另一示例性组合物包含:以所述组合物重量的5%至95%的量存在的水溶性维生素E衍生物混合物,其中所述水溶性维生素E衍生物混合物包含25重量%至69重量%的水溶性维生素E单体和13重量%至75重量%的水溶性维生素E二聚体;以所述组合物重量的1%至75%的量存在的除了水溶性维生素E衍生物混合物之外的非极性化合物;以足以使所述组合物防腐的量存在的防腐剂;以所述组合物重量的45%至80%的量存在的极性溶剂;以及以足以将所述组合物的pH调节至2.0至4.0的量存在的pH调节剂。

[0044] 本文提供的组合物可以是浓缩物,或可以供直接食用。其中,供直接食用的那些是已经将本文提供的任何浓缩物稀释于其内的稀释组合物,例如饮料组合物。所述饮料可以包含饮料基质或可以为水。稀释取决于活性成分或非极性成分的浓度以及稀释组合物的体积。例如,所述 组合物可以稀释于极性溶剂例如水或含水饮料中,其量足以使得:(a)将至少或约0.5g、1g、2g、5g或10g的所述组合物稀释于8液量盎司或约8液量盎司的水性介质中;或(b)以不超过1:10或约1:10、1:25或约1:25、1:50或约1:50、1:100或约1:100、1:250或约1:250,或不超过1:50的稀释因子,将所述组合物稀释于水性介质中;或(c)将所述组合物稀释于水性介质中,以使所述水性介质包含至少或约25mg、35mg、50mg、100mg、250mg或500mg的所述非极性化合物/8液量盎司的所述水性介质,以生成液体稀释组合物。此类液体稀释组合物可以具有诸如下述的性质:(i)其至少或至少大致如不存在组合物时的水性介质一样澄清;或(ii)其为粒径小于或约200nm、小于或约100nm、小于或约50nm、或小于或约25nm(至多或平均)的乳液;或(iii)其具有以比浊法浊度单位(NTU)测量的小于或约80、小于或约50、小于或约30、小于或约25、小于或约10、小于或约5的浊度值;或(iv)其不包含可见的颗粒,不包含可见的晶体,不表现出相分离,和/或不表现出环形成(ringing)。所述极性溶剂包括但不限于水、甘油、1,2-丙二醇、乙二醇、四甘醇、三甘醇和1,3-丙二醇。

[0045] 本文提供的组合物还可以包含额外成分,例如甜味剂、稳定剂、pH调节剂和消泡剂。所述甜味剂包括本领域技术人员已知的任一种,其包括但不限于三氯蔗糖(sucralose)、蔗糖、乳糖、果糖、乙酰舒泛盐(acesulfame salt)、阿司帕坦、糖精、甜叶菊(stevia)、甜菊苷(stevioside)和木糖醇。所述稳定剂包括但不限于碳酸盐、碳酸氢盐、酸和抗氧化剂。碳酸盐、碳酸氢盐、酸和抗氧化剂可以包含在供直接食用的组合物中,因为它们使所食用和包装的组合物稳定。此类组合物还包装在密封容器中,此密封容器可包含氮气以从密封容器中替换氧气。此类组合物包括但不限于果蔬汁、水、运动饮料和苏打水。

[0046] 提供了制备所述组合物、特别是作为浓缩物的那些组合物的方法。这些方法包括以下步骤:(a)在容器中混合并加热初始成分,其中所述初始成分包括:以所述浓缩物重量的5%至95%的量存在的水溶性维生素E衍生物混合物;并且所述水溶性维生素E衍生物混合物包含25重量%至69重量%的水溶性维生素E单体和13重量%至75重量%的水溶 性维生素E二聚体;以及随后(b)向所述容器中添加一种或多种额外成分,其中所述一种或多种额外成分包括量为所述浓缩物重量的1%至75%的非极性化合物;以及随后(c)均质化此成分;以及(d)冷却混合的成分,由此,对于具有高水平的维生素E衍生物的组合物,所述混合的成分在稠度方面变成蜡样,并且具有低水平的维生素E衍生物的组合物形成乳液,由此生

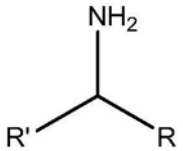
成所述组合物。

[0047] 还提供了制备包含非极性化合物的饮料或其它供直接食用的组合物的方法。通过向饮料基质中添加本文提供的组合物如纳米乳液浓缩物来制备饮料。以预定浓度添加所述浓缩物以产生饮料，其补充有在所述浓缩物中的有效或意欲浓度的活性成分。饮料基质包含所得的饮料的其它组分，其包括但不限于水、果蔬汁、苏打水、运动饮料和/或营养饮料。

[0048] 其中，本文提供的组合物是供直接食用的组合物。所述供直接食用的组合物包括包含I或II的组合物，I：(a)活性成分；和(b)其量为所述组合物重量的0.1％或约0.1％至5％或约5％，或0.1％至15％的水溶性维生素E衍生物混合物；II：组合物，其中所述水溶性维生素E衍生物混合物以所述组合物重量的小于20％、18.5％、18％、16％、15％、12％、10％、5％、4％、3％或2％的量存在；和其量适于直接食用的非极性成分。对于直接食用，所述水溶性维生素E衍生物混合物的量可以低至所述组合物重量的0.1％或约0.1％至2％或约2％，或可以高达本文所述的那样。所述组合物可以包含极性溶剂，其量为例如所述组合物重量的25％或约25％至98％或约98％、或25％或约25％至92％或约92％、或80％或约80％至92％或约92％。所述极性溶剂包括水或醇及其混合物。

[0049] 可为所关注的任何成分如药物、营养制品或其它补充剂的活性成分以适于直接食用或在直接食用时有效的量存在。这包括所述组合物重量的0.5％或1％至25％、30％或更高的浓度。所述量取决于特定成分。如果未在饮料基质中制备，则供直接食用的组合物通常包括额外成分，例如矫味剂(成分)，其包括调味剂和/或甜味剂，从而使组合物变得适口。以与不存在矫味剂时相比足以改善或增强组合物的适口性的量包含矫味剂，由此所述组合物对于以单次剂量形式直接食用而言是适口的。

[0050] 在示例性实施方案中，所述供直接食用的组合物是其中活性成分是 兴奋剂(stimulant)的组合物，由此所述合物是兴奋(energizer)组合物；或所述活性成分具有镇静活性，由此所述组合物是镇定(calming)、镇静(sedating)和/或令人放松(relaxing)的组合物。示例性活性成分包括但不限于4-氨基-3-苯基丁酸、氨基烷烃或其衍生物、绿茶提取物、CoQ10、4-[1-羟基-2-(甲基氨基)乙基]苯酚和咖啡因。还包括诸如营养补充剂、维生素、矿物质、脂肪酸、氨基酸和减肥化合物的试剂。其它活性成分包括但不限于维生素如维生素B12、维生素D3和其它维生素、吡啶甲酸铬(chromium picolinate)、共轭亚油酸(CLA)、L-牛磺酸和α-硫辛酸。所述组合物可以包含多种活性成分。氨基烷烃包括式I的那些或其生物相容性衍生物：

[0051] 

(I)

[0052] 其中：Re为含有2至20个碳的烷基；并且R’为氢或含有1至20个碳的烷基；并且所述氨基烷烃或其衍生物具有血管收缩活性。氨基烷烃的示例为2-氨基烷烃，例如含有甲基取代的2-氨基烷烃，其包括含有在碳链的第四个碳上的甲基取代的2-氨基烷烃，例如2-氨基-4-甲基己烷或其生物相容性衍生物。还包括氨基烷烃的生物相容性衍生物，例如酸加成盐、醛衍生物、酰胺衍生物、酸衍生物、酯衍生物和碳酸酯衍生物。

[0053] 所述氨基烷烃或其衍生物的浓度例如为约100mM至约200mM。所述氨基烷烃或其衍生物以所述组合物重量的0.1％或约0.1％至25％或约25％的量存在。在示例性实施方案中，所述供直接食用的组合物包含至少20重量％、25重量％或29重量％的氨基烷烃或其衍生物。

[0054] 所述供直接食用的组合物可以配制成供以单份(single serving)形式口服摄取的约1mL至10mL体积的乳液，从而提供单次剂量的式I的氨基烷烃或其衍生物或任何其它活性剂或非极性化合物。所述组合物可以更高体积配制以用于多次剂量。所述组合物可以包装在容器中，例如在密封小瓶、瓶或安瓿中，特别用于单次剂量(一次使用(one shot))食用。

[0055] 所述组合物可以包含上述额外成分，例如矫味剂，例如调味剂和/或甜味剂。根据非极性组分和其它组分，使所述组合物变得适口需要不 同量的矫味剂。例如，矫味剂以所述组合物重量的0.1％或约0.1％至25％或约25％、或0.45％或约0.45％至3％或约3％的量存在于组合物中。

[0056] 所述供直接食用的组合物可以低体积提供以易于摄取，并且可以包装成单次剂量。低体积通常约为或为1mL至10mL、约为或为2mL至9mL、约为或为3mL至8mL、约为或为3mL至7mL、约为或为3mL至5mL、约为或为3mL、4mL、5mL，至多10mL，或任何适宜的体积。在此类组合物中，水溶性维生素E衍生物混合物的量为或约为包括端值在内的0.5％至4％，或为或约为包括端值在内的1％至3％，为或约为包括端值在内的1％至2％，或为或约为包括端值在内的2％至3.5％。所述低体积组合物可以包装在小容器，例如小瓶、小的瓶和安瓿或其它合适的工具、特别是密封容器中。通过破坏诸如安瓿的容器上的封条并摄取在安瓿中包含的组合物来实现递送。

[0057] 根据活性成分，所述低体积组合物可用于多种方法。例如，所述组合物可用于通过口服给予组合物而向个体提供能量的方法，其中所述活性成分是兴奋剂。如果所述活性成分是具有镇定或镇静作用的活性成分，则所述组合物可以是镇静或令人放松的。因此，提供了向个体提供能量的方法，以及使个体镇静或镇定的方法。

[0058] 发明详述

[0059] 概要

[0060] A.定义

[0061] B.水溶性维生素E衍生物

[0062] 1.维生素E

[0063] 2.维生素E的聚亚烷基二醇衍生物

[0064] a.生育酚和生育三烯酚

[0065] b.连接物

[0066] c.PEG部分

[0067] d.表面活性剂性质

[0068] 3.生育酚聚亚烷基二醇衍生物

[0069] a.用途

[0070] i.营养补充剂

[0071] ii.表面活性剂

[0072] 4.合成

[0073] 5.水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)

[0074] C.制备水溶性维生素E衍生物的方法

[0075] 1.反应混合物

[0076] a.维生素E琥珀酸酯

[0077] b.聚乙二醇

[0078] c.催化剂

[0079] d.溶剂

[0080] e.示例性反应混合物

[0081] 2.示例性方法

[0082] a.制备粗制水溶性维生素E衍生物混合物

[0083] b.加工反应混合物以获得粗制水溶性维生素E衍生物混合物

[0084] c.纯化粗制水溶性维生素E衍生物混合物以获得纯化的含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物

[0085] D.包含含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物的产品

[0086] 1.浓缩物

[0087] a.预乳液浓缩物

[0088] i.配制预乳液浓缩物

[0089] ii.示例性成分和典型的浓度范围

[0090] b.液体纳米乳液浓缩物

[0091] i.配制液体纳米乳液浓缩物

[0092] c.包含浓缩物的液体稀释组合物

[0093] d.评价浓缩物和液体稀释组合物

[0094] i.澄清度

[0095] (a)经验评价

[0096] (b)粒径或颗粒数

[0097] (c)浊度测量

[0098] ii.稳定性

[0099] iii.供人类食用的组合物的有利特性

[0100] iv.安全性

[0101] v.口服生物利用度

[0102] e.选择配方及调整配方

[0103] 2.供直接食用的组合物

[0104] 3.示例性成分和浓度范围

[0105] a.水溶性维生素E衍生物

[0106] b.包含非极性活性成分的非极性化合物

[0107] i.含多不饱和脂肪酸(PUFA)的活性成分

[0108] (a)ω-3脂肪酸化合物

[0109] (1)DHA/EPA

[0110] (i)鱼油

[0111] (ii)藻油

[0112] (2)亚麻籽油-ω3(ALA)

[0113] (b)ω-6化合物

[0114] (c)锯叶棕提取物

[0115] (d)共轭亚油酸(CLA)

[0116] ii.辅酶Q化合物

[0117] iii.含植物化学成分的非极性化合物

[0118] (a)植物甾醇

[0119] (b)白藜芦醇

[0120] iv.含类胡萝卜素的化合物

[0121] (a)胡萝卜素

[0122] (b)叶黄素

[0123] v.含微量营养素的化合物

[0124] (a)维生素

[0125] (b)α-硫辛酸(维生素B_{14})

[0126] c.非极性溶剂

[0127] d.防腐剂和消毒剂

[0128] e.极性溶剂

[0129] f.助表面活性剂(乳化剂)

[0130] i.磷脂

[0131] ii.糖衍生表面活性剂

[0132] iii.PEG衍生表面活性剂

[0133] iv.蔗糖脂肪酸酯表面活性剂

[0134] g.乳化稳定剂(助乳化剂)

[0135] h.香精

[0136] i.pH调节剂

[0137] j.可溶性纤维

[0138] k.额外成分

[0139] i.活性成分

[0140] (a)生物碱

[0141] ii.稳定剂

[0142] (a)碳酸氢盐或碳酸盐

[0143] (b)酸

[0144] (c)抗氧化剂

[0145] iii.饮料基质

[0146] (a)水

[0147] (b)果蔬汁或果蔬汁浓缩物

[0148] (c)香精

[0149] (d)碳酸饮料

[0150] iv.甜味剂

[0151] v.pH调节剂

[0152] vi.消泡剂

[0153] E.制备包含含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物的示例性方法

[0154] 1.用于所述方法的设备

[0155] a.规模

[0156] b.纯化器

[0157] c.容器

[0158] d.混合器

[0159] e.加热/冷却设备

[0160] f.输送装置

[0161] g.评价设备

[0162] 2.制备组合物的一般方法

[0163] a.水相成分

[0164] b.水相产生

[0165] c.油相成分

[0166] d.油相产生

[0167] e.合并相

[0168] f.冷却

[0169] g.过滤、添加、评价和包装

[0170] h.清洁设备

[0171] F.实施例

[0172] A.定义

[0173] 除非另有定义，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通常理解的相同含义。除非另外说明，本文整个公布内容中提及的全部的专利、专利申请、公布的申请和出版物、Genbank序列、数据库、网址和其它公布的材料整体援引加入。如果本文术语有多个定义，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下，应理解虽然这样的标识符可能改变并且在互联网上的特定信息可能变动，但是可以通过检索互联网而得到等效信息。对其的引用证明了此类信息的可得性和公众传播。

[0174] 如本文所用，“维生素E”是指维生素E的任何天然存在形式或合成形式，例如生育酚和生育三烯酚，并且可以指单一形式的化合物或多种形式的混合物。

[0175] 如本文所用，“水溶性维生素E衍生物组合物”、“水溶性维生素E衍生物”、“水溶性维生素E衍生物表面活性剂”、“水溶性维生素E表面 活性剂”和“维生素E混合物的水溶性衍生物”可互换使用，并指包含维生素E的水溶性形式的混合物(由增加水不溶性维生素E的水溶解度的部分(例如聚亚烷基二醇)衍生的维生素E)的组合物。所述混合物包含维生素E衍生物的二聚体和单体。所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包括维生素E(维生素E的天然形式或合成形式)，例如生育酚衍生物和生育三烯酚衍生物。维生素E的衍生物例如此

前制备的聚乙二醇(PEG)-衍生物被制造成包含尽可能多的单体形式,并且包含最小量的任何二聚体形式(参见,例如Christiansen等人,(2011)J.Pharm.Sci.100(5):1773-1782)。

[0176] 相反,含有高二聚体的维生素E衍生物混合物例如本文采用的维生素E组合物的PEG衍生物(本文还称为维生素E混合物的高二聚体PEG衍生物)被制造成包含二聚体形式。本文所述的混合物含有至少13%、特别是至少或至少约20%、25%、29%或更高的水溶性维生素E衍生物二聚体形式。特别地,所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)被制造成含有包括端值在内的13重量%或约13重量%至约或高达95重量%、90重量%、85重量%、80重量%或75重量%、特别是至少29%至75%或80%的水溶性维生素E二聚体。通常,维生素E混合物的含有高二聚体的衍生物(例如PEG衍生物,如高二聚体TPGS组合物)包含:30%至60%、特别是35%至52%的二聚体,并且剩余部分是单体形式且以小于5%、通常3%、2%或1%存在;以及其它痕量组分,例如未反应的试剂,如维生素E和亲水性衍生部分。

[0177] 通常,本文的混合物包含至少13%的二聚体形式和至多87%的单体形式,特别包含至少25%的二聚体形式和至多70%的单体形式,例如包括端值在内的25重量%至69重量%或约25重量%至69重量%的单体。因此,与被制造成提供单体形式的可商购形式相比,所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)(含有高二聚体的组合物)包含大量(即,13%或更高,特别是25%、29%、35%、48%、52%或更高)的二聚体形式。

[0178] 如所制造的,含有高二聚体的混合物可以包含其它形式和未反应的组分,因此二聚体和单体的总量不必总计为所述组合物重量的100%。本文证明,包含至少13%、20%、25%、29%或更高的二聚体形式和一些 单体形式(约小于87%、69%、65%、60%、55%或50%的单体和至少13%的二聚体)对这些水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)赋予含少量二聚体形式的此类组合物所不具有的有利性质。

[0179] 水溶性维生素E衍生物的实例是通过经由连接物共价连接维生素E部分如生育酚或生育三烯酚与亲水性部分如聚亚烷基二醇(例如聚乙二醇(PEG))而形成的那些。本文提供的组合物经制造以使所得的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包含水溶性维生素E衍生物的单体和二聚体的混合物,并且包含大量(与现有技术的制剂相比)的,即包括端值在内的13重量%至95重量%、例如至少13重量%、20重量%、25重量%或29重量%、高达多达75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、95重量%的二聚体形式以及通常小于70%、65%、63%、62%、61%或60%或更少的单体形式。水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包含例如生育酚的聚亚烷基二醇衍生物如生育酚的聚乙二醇(PEG)衍生物,以及生育三烯酚的聚亚烷基二醇衍生物如生育三烯酚的聚乙二醇(PEG)衍生物。所述水溶性维生素E衍生物可以包括例如维生素E TPGS(D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯)、TPGS类似物、TPGS同系物和TPGS衍生物。

[0180] 如本文所用,“生育酚”和“生育三烯酚”是指维生素E的任何天然存在的形式或合成的形式,并且可以指生育酚或生育三烯酚的单一化合物或混合物。生育酚的实例包括例如α-生育酚、D-α-生育酚、β-生育酚、γ-生育酚和δ-生育酚。生育三烯酚的实例包括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。

[0181] 如本文所用,“维生素E的PEG衍生物”或“维生素E-PEG缀合物”或“维生素E-PEG衍生物”是这样的化合物,其含有经由连接物(例如二羧酸或三羧酸)通过共价键如酯键、醚键、酰胺键或硫酯键与一种或多种聚乙二醇(PEG)部分连接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衍生物的示例为D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、TPGS类似物、TPGS同系物或TPGS衍生物。

[0182] 如本文所用,“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缀合物,其通过经由酯化反应使生育酚琥珀酸酯(通过酯化生育酚和琥珀酸 而形成的酯)共价连接于聚乙二醇(PEG)部分而形成。TPGS表面活性剂的PEG部分可以是任何PEG部分,例如分子量为200Da至20,000Da或约为200Da至20,000Da的PEG部分,例如分子量为或约为200Da、300Da、400Da、500Da、600Da、800Da、1000Da、3000Da、5000Da、6000Da、8000Da、10,000Da、20,000Da或更高的PEG部分;或PEG类似物,其包括例如PEG-NHS(N-羟基琥珀酰亚胺)、PEG-醛、PEG-SH、PEG-NH_2、PEG-CO_2H和支化PEG。

[0183] 如本文所用,“TPGS单体”是通过琥珀酸酯连接物与诸如聚乙二醇的水溶性部分共价连接的单个维生素E部分(即,D-α-生育酚)。“TPGS单体”还可以称为TPGS类似物、同系物或衍生物,其包括本文所述的任何其它水溶性维生素E衍生物。“TPGS二聚体”由通一个或多个琥珀酸酯连接物与诸如聚乙二醇的水溶性部分共价连接的两个维生素E部分(即,D-α-生育酚)构成。“TPGS二聚体”还可以称为TPGS类似物、同系物或衍生物,其包括本文所述的任何其它水溶性维生素E衍生物。维生素E部分如D-α-生育酚琥珀酸酯和PEG之间的酯化反应产生高度复杂的粗制产物,其包括TPGS单体、未反应的PEG、未反应的维生素E(例如D-α-生育酚琥珀酸酯)、催化剂和TPGS二聚体的混合物,所述TPGS二聚体是在维生素E部分的第二个分子与已经由连接物与TPGS单体缀合的PEG部分的端羟基反应时形成的。出于本文的目的,通过在与现有技术的制剂相比生成更高量的TPGS二聚体的条件下进行反应来生成混合物。此外,可以将TPGS二聚体纯化,并且增加量。如本文所述的其中维生素E衍生物是TPGS的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包含TPGS单体和TPGS二聚体的混合物,并且包含多于12%,但通常至少20%、25%、29%、35%或更高的TPGS二聚体,多达95%或约95%的TPGS二聚体,但通常高达约75%。所述组合物的剩余部分包含TPGS单体并可以包含未反应的原料和催化剂。类似地,包含除TPGS之外的维生素E衍生物的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包含二聚体和单体的混合物。

[0184] 如本文所用,“浓缩物”是包含水溶性的含有高二聚体的维生素E衍生物混合物和/或比单次剂量浓度更高的活性化合物或非极性化合物的 组合物,从而浓缩物组合物可经稀释而供摄取。

[0185] 如本文所用,“胶体”是指包含两相(分散相和连续相)的混合物,其中分散相含有遍布连续相而分布的颗粒(液滴)。胶体混合物包括气溶胶、泡沫和分散体,例如乳液,如纳米乳液。液体胶体例如纳米乳液可以具有与不存在分散相的溶液类似的外观,例如类似的澄清度。

[0186] 如本文所用,“乳液”是指两种不混溶的液体如油和水(或其它水性液体,例如极性溶剂)的胶体分散体,所述两种不混溶的液体中的一种是连续相部分,而另一种是分散相部分。所提供的液体稀释组合物包括乳液,通常是水包油纳米乳液(其包括在任何水相(aqueous phase或water phase))中分散的任何油溶相),其中油相是分散相并且水相是连续相。乳液通常通过一种或多种表面活性剂和/或助表面活性剂和/或乳化稳定剂而稳定。表面活性剂形成乳液的油相与水相之间的界面膜,提供了稳定性。通常,所提供的液体稀释

组合物的纳米乳液包含胶束，其含有在水相中分散的非极性活性成分周围的一种或多种表面活性剂。所提供的乳液的示例为所提供的液体纳米乳液浓缩物和液体稀释组合物和调味配剂(flavored shot)，其通过将浓缩物通常稀释于水性介质中而制得。通常，乳液(例如水包油乳液)是两种不混溶的液体(例如，油和水性液体如水)的胶体分散体，其包含连续相和分散相。乳液可以用于将非极性化合物分散在水性液体中。在水包油乳液中，分散相是油相，而连续相是水(如水(water))相。

[0187] 如本文所用，“纳米乳液”是这样的乳液，其中分散的液滴(例如胶束)的直径(粒径)小于1000nm或小于约1000nm，通常小于500nm或小于约500nm，通常小于300nm或小于约300nm，例如小于250nm或小于约250nm，例如小于或小于约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。纳米乳液的示例为所提供的液体纳米乳液浓缩物和液体稀释组合物，例如包含经稀释的浓缩物的水性液体稀释组合物。

[0188] 如本文所用，“表面活性剂”是指具有疏水部分和亲水部分的合成和天然的两亲性分子。由于其两亲性(兼性)性质，表面活性剂通常可以降低两种不混溶的液体(例如乳液中的油相和水相)之间的表面张力，使乳液稳定。表面活性剂可以基于它们的相对疏水性和/或亲水性而表征。例如，相对亲脂的表面活性剂更加可溶于脂肪、油和蜡中，并且通常具有小于10或约10的HLB值，而相对亲水的表面活性剂更加溶于水性组分(如水)中，并且通常具有大于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，并且通常具有接近10或约10的HLB值。

[0189] 如本文所用，“助表面活性剂”用于指例如为了改善所提供的组合物和/或化合物的乳化(例如为了使成分乳化)而与主要表面活性剂一起联合用于所提供的组合物如本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)中的表面活性剂。在一个实例中，所提供的组合物可以包含至少一种表面活性剂和至少一种助表面活性剂。通常，助表面活性剂与表面活性剂相比占所提供的组合物的更低重量百分比(w/w)。因此，所提供的组合物通常具有比表面活性剂浓度更低的助表面活性剂。

[0190] 如本文所用，“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的表面活性剂的疏水部分和亲水部分的分子平衡的指示。每一种表面活性剂及多种表面活性剂(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是指示表面活性剂的性质，其包括分子结构，例如所述表面活性剂所形成的聚集体的类型以及所述表面活性剂的溶解度。参见，例如，Griffin(1949)J.Soc.Cos.Chem.1:311。表面活性剂的HLB值范围为1至45，而非离子表面活性剂的范围通常为1至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。

[0191] 如本文所用，“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

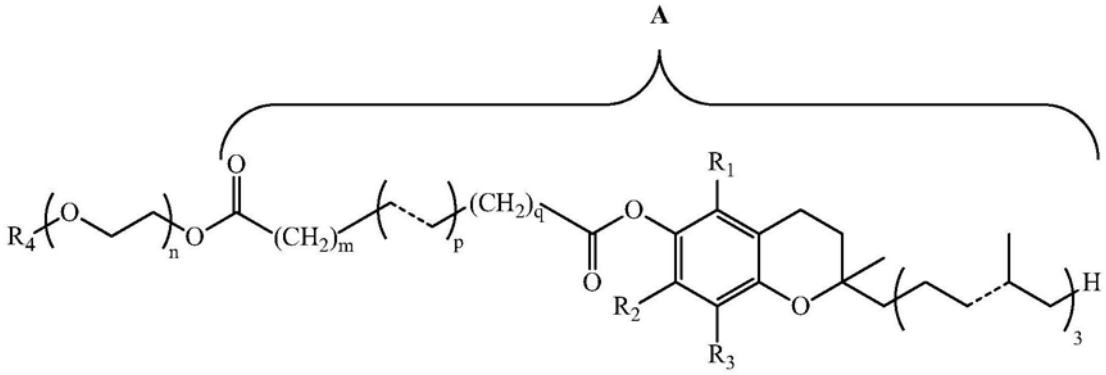
剂存在于水性组合物中时(通常当所述表面活性剂在高于临界胶束浓度(CMC)的浓度下使用时)而形成的。在胶束中,表面活性剂分子的亲水部分接触水相,而疏水部分则形成所述胶束的核,所述核可以包封非极性成分(例如所提供的浓缩物中的非极性化合物)。通常,在所提供的浓缩物中的表面活性剂在水性液体稀释组合物中形成胶束,所述胶束在其中心处包含非极性成分。通常,在所提供的浓缩物中的胶束的粒径为约1000nm,通常小于或小于约500nm,通常小于300nm或小于约300nm,例如小于250nm或小于约250nm,例如小于200nm或小于约200nm,例如小于或小于约5nm、10nm、11nm、12nm、13nm、14nm、15nm、16nm、17nm、18nm、19nm、20nm、21nm、22nm、23nm、24nm、25nm、26nm、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。

[0192] 如本文所用,“类似物”是指与另一化合物(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,例如由于改变、加入或去除原子、一个或多个单元(例如亚甲基单元-$(CH_2)_n$-)或一个或多个官能团而造成的不同。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,或其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,其可以具有相似或相同的活性),或在某些情况下可以具有提高或降低的活性。所述类似物可以是原化合物的天然存在或非天然存在(例如合成)的变体。其它类型的类似物包括化合物的异构体(例如对映异构体、非对映异构体)和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链或环状变体。例如,为了赋予某些有利性质(例如改善的疏水性或生物利用度),直链化合物可以具有支链或以其它方式取代的类似物。用于所提供的组合物和方法中的类似物的示例为TPGS类似物,其可以使用本文所提供的方法形成,并且可以用于替代所提供的组合物中的TPGS。

[0193] 如本文所用,“生育酚聚乙二醇琥珀酸酯类似物”或“TPGS类似物”是指与母体TPGS化合物相似但在组成上稍有不同的除TPGS之外的化合物,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-$(CH_2)_n$-)或一个或多个官能团而不同。TPGS类似物包括维生素E衍生的表面活性剂,例如生育酚和生育三烯酚,其包括维生素E的PEG衍生物,其包括维生素E PEG单体和二聚体,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)和聚氧乙基生育三烯酚癸二酸酯(PTrienS),以及维生素E的其它PEG衍生物。本文提供的组合物在所述组合物中包含至少13%、通常多于29%、例如29%至55%的二聚体形式,并且所述组合物的其余部分是单体形式或少量的其它形式和痕量污染物。

[0194] TPGS类似物的示例为具有式II所示的式的化合物:

[0195] 式II

[0196] 

[0197] 其中R_1、R_2和R_3各自独立地为氢(H)或甲基(CH_3)；R_4为H、CH_3或标记为“A”的部分；每一虚线(-----)独立地为单键或双键；n为1至5000的整数；m和q各自独立地为0或1；并且p为1至20的整数。

[0198] 如本文所用，“TPGS 1000类似物”是由于加入或去除原子、一个或多个单元(例如亚甲基单元-$(CH_2)_n$-)或一个或多个官能团而与母体TPGS 1000化合物相似的除TPGS 1000之外的化合物。TPGS 1000类似物包括但不限于具有一个或多个PEG部分的TPGS化合物，其与TPGS 1000相比在链长和分子量方面不同，所述TPGS 1000类似物包括例如具有分 子量为200Da至20,000Da或约200Da至20,000Da的PEG部分(例如分子量约为200Da、300Da、400Da、500Da、600Da、800Da、1000Da、3000Da、5000Da、6000Da、8000Da、10,000Da、20,000Da或更高的PEG部分)的TPGS化合物。TPGS 1000类似物的示例还有包括PEG类似物的TPGS化合物，所述PEG类似物例如PEG-NHS、PEG-醛、PEG-SH、PEG-NH_2、PEG-CO_2H和支化PEG。TPGS 1000类似物的示例还有任何TPGS类似物，例如维生素E衍生的表面活性剂，其包括维生素E的PEG衍生物，包括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)和聚氧乙基生育三烯酚癸二酸酯(PTrienS)，以及维生素E的其它PEG衍生物。

[0199] 如本文所用，“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)或多个这样的单元(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。在所提供的组合物和方法中使用的同系物的示例为TPGS同系物。

[0200] 如本文所用，“TPGS同系物”是这样的TPGS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)或多个这样的单元(例如-$(CH_2)_n$-)。通常，合适的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12或约12至20或约20。TPGS同系物的示例为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同系物的示例为具有式I(上述)的式的化合物，其中无一虚线表示双键，并且其中当m和q均为0时，p大于1。

[0201] 如本文所用，“TPGS 1000同系物”是这样的TPGS 1000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)或多个这样的单元(例如-$(CH_2)_n$-)。合适的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12或约12至20或约20，例如13至18。TPGS 1000同系物包括在PEG链部分的长度方面稍有变化的TPGS 1000同系物。

[0202] 如本文所用，“感官性质”是指食品和饮料、特别是本文所提供的饮料组合物的感觉属性。本领域技术人员理解此类形式，并且若需要，可以将它们量化。感官性质包括但不限于气味、味道和/或外观。“期望的”或“有利的”感官性质包括平均人类个体所食用的食物或饮料组合物的那些感官性质，例如期望的气味、味道和/或外观，或不存在不期望的气味、味道和/或外观。不期望的感官性质包括存在例如不期望的味道、气味或外观属性，例如存在“异味(off-taste)”或“臭味(off-odor)”，例如腥臭的、像草的、金属的或铁的、强烈的或发麻的(tingling)味道或气味，或者存在不期望的外观属性，例如分离或沉淀。在一个实例中，所提供的饮料组合物保持与不包含所提供的浓缩物的同样的饮料组合物相同或大致相同的味道、气味和/或外观，即，所提供的饮料组合物保留了平均人类个体食用所期望的感官性质。期望和不期望的感官性质可以通过本领域技术人员已知的多种方法测量，其包括例如感官评价方法，通过此方法，不期望的性质经由视觉、味觉和/或嗅觉和化学测试以及经由化学分析方法而可检测。例如，所提供的饮料组合物在一段时间内保持了与不包含所提供的浓缩物的同样的饮料组合物相同或大致相同的感官性质，所述一段时间例如为至少或历时1天、2天、3天、4天、5天、6天或更多天，至少或历时1周、2周、3周、4周或更多周，至少或历时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，或至少或历时1年、2年、3年、4年或更多年。

[0203] 在一个实例中，所提供的饮料组合物保留与不含所提供的浓缩物的同样的饮料组合物相同或大致相同的味道。在一个实例中，所提供的饮料组合物保留与不含所提供的浓缩物的同样的饮料组合物相同或大致相同的气味。在一个实例中，所提供的饮料组合物保留与不含所提供的浓缩物的同样的饮料组合物相同或大致相同的外观。在一个实例中，所述饮料组合物在室温例如25℃或约25℃保留相同的感官性质。在另一实例中，所述组合物在19℃或约19℃至25℃或约25℃保留相同的感官 性质。在另一实例中，所述饮料组合物在升高的温度例如40℃或约40℃保留相同的感官性质。在另一实例中，所述组合物在冷藏温度(例如4℃或约4℃)或在冷冻温度(例如-20℃或约-20℃)保留相同的感官性质。通常，保留相同或大致相同的感官性质意指包含所提供的浓缩物的饮料组合物的保质期与不含所提供的浓缩物的饮料组合物相同或大致相同或更长。上述感官性质中的任一种或全部特别是期望的感官性质在其中正常储存饮料组合物的条件下被保留并持续不含所提供的浓缩物的饮料组合物的保质期。通常，饮料组合物在至少6个月内不存在感官变化，除非不包含所提供的浓缩物的饮料组合物具有更短的保质期。饮料组合物在此段时间内保留其期望的感官性质。

[0204] 如本文所用，“保留感官性质”是指通常在室温下储存时将这些性质保留所述的时间段。

[0205] 如本文所用，“保质期”是指所提供的组合物保留期望的感官性质的时间段，例如所提供的组合物将期望的感官性质保留一段时间的能力，所述一段时间例如至少或大于1周、2周、3周、4周或更多周，通常至少或大于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，或其至少或大于1年、2年、3年、4年或更多年。在一个实例中，如果组合物在特定温度保存时随着时间推移表现出这些所述特性中的一个或多个，则所述组合物保留期望的感官性质。在一个实例中，所述组合物在室温例如25℃或约25℃保留期望的感官性质。在另一实例中，所述组合物在19℃至25℃保留期望

的感官性质。在另一实例中，所述组合物在冷藏温度例如4℃或约4℃、或在冷冻温度例如-20℃或约-20℃保留期望的感官性质。在另一实例中，所述组合物在升高的温度例如40℃或约40℃保留期望的感官性质。

[0206] 如本文所用，“粒径”和“平均粒径”同义，均是指在所提供的液体中的颗粒的平均直径，例如乳液中的液滴直径或胶束直径。可以基于长度单位例如纳米(nm)来表示粒径直径。或者，可以基于组合物中的颗粒密度例如ppm(百万分比)或固体百分比来表示与浓缩物和液体稀释组合物中的颗粒相关的信息。

[0207] 如本文所用，“可见颗粒”是例如在液体如乳液中当用肉眼(例如未经放大)观察此液体时可见的颗粒。例如，可见颗粒可以是由配制组合物(例如浓缩物或包含经稀释浓缩物的水性液体稀释组合物)的技术人员观察到的颗粒。在一个实例中，所提供的组合物不含可见的颗粒。在另一实例中，所述组合物含有少量可见颗粒，例如不多于另一液体(例如饮料)的可见颗粒。可见颗粒的存在和可见颗粒的数量通过经验观察来测定。

[0208] 如本文所用，“浊度”是由悬浮于液体中的颗粒所导致的此液体的浑浊性或混浊性的量度。可以光学方式、例如利用比浊计(配有光源和检测器的仪器)来测量浊度。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，光束穿过低浊度的样品而很少有扰动。测量浊度的其它方法是公知的，并且可以用于所提供的方法和组合物中。由比浊计测量的浊度值的单位是比浊法浊度单位(NTU)。出于本文的目的，本文提供的组合物通常具有低浊度，例如浊度值(NTU)小于80或约80。例如，本文提供的组合物可以具有小于30或约30的浊度值(NTU)。

[0209] 如本文所用，“混浊液体”是由于悬浮的可见颗粒而粘稠或不透明的液体，例如外观混浊或泥浆状的液体。

[0210] 如本文所用，“澄清”可以用于描述本文提供的组合物，例如包含经稀释的纳米乳液浓缩物的水性液体稀释组合物和/或纳米乳液浓缩物本身。在一个实例中，澄清液体是通过经验观察(例如肉眼)而不呈现浑浊的液体，和/或不含肉眼可见的颗粒或晶体或不呈现“环形成”的液体。在另一实例中，澄清液体是具有低的或较低的浊度值(例如小于或等于期望的NTU值的NTU值)的液体。例如，NTU值小于80或约80的液体被描述成澄清的。例如，液体可以是澄清的，并具有小于30或约30的NTU值。在另一实例中，澄清液体是具有小的或相对小的平均粒径(例如小于1000nm或约1000nm)的液体。例如，液体可以被描述成澄清的，并具有小于200nm或约200nm的平均粒径。在另一实例中，澄清度是相对表示的。例如，可以期望的是，特定组合物与另一液体一样澄清、大致一样澄清、或更加澄清(如经验测量的，或通过测量浊度值或粒径)。例如，可以相对于另一水性液体稀释组合物(例如饮料)来评估澄清度。在 一个实例中，如果液体在外观方面与另一澄清液体(例如饮料，诸如水)相似，则此液体是澄清的。在另一实例中，可以期望的是，组合物的粒径小于或等于另一液体(例如饮料)。在另一实例中，可以期望的是，组合物的浊度值小于或等于另一液体(例如饮料)。在另一实例中，可以期望的是，组合物通过具有不超过另一液体的可见颗粒、不超过另一液体的晶体形成和/或不超过另一液体的混浊性而呈现比另一液体(例如饮料)更加澄清或与其一样澄清。在一个实例中，所提供的组合物是澄清的。在另一实例中，它们是与不包含非极性化合物或液体乳液组合物的另一液体(例如饮料)相比相对澄清或一样澄清或大致一样澄清的。

[0211] 如本文所用，“环形成”是指围绕着包含液体(例如水性液体，诸如饮料，如包含乳液或纳米乳液的液体稀释组合物)的容器形成带白色或不透明的环。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表面水准上形成，例如在容器的颈部上形成。环形成可以随着时间推移而发生，并且如果其在短时间段内发生，则可以作为不稳定的标志。环形成通常是不期望的，特别在供人类食用的液体(例如饮料)的情况下。通常，所提供的浓缩物和液体稀释组合物不呈现环形成，或是稳定的，并且在一段时间如数天、数周、数月或数年内没有环形成。

[0212] 如本文所用，“稳定性”是指所提供的浓缩物和液体稀释组合物的期望性质，例如所提供的浓缩物和液体稀释组合物在一段时间(例如至少1天或长于1天、至少1周或长于1周、至少1个月或长于一个月、至少1年或长于1年，或更久)内保持没有一种或多种变化的能力。例如，浓缩物或液体稀释组合物可以被描述成稳定的，只要其经配制以使其随着时间推移保持没有氧化或实质性氧化、随着时间推移保持澄清、随着时间推移保持对人类食用而言是安全和/或期望的、随着时间不存在沉淀物形成、随着时间推移不存在环形成、和/或在一段时间内不呈现任何可见的相分离。例如，所述浓缩物和液体稀释组合物可以描述成稳定的，只要其当保持在特定温度(例如室温，诸如25℃或约25℃；稍微低于室温的温度，诸如19℃至25℃或约19℃至25℃；冷藏温度，诸如4℃或约4℃；或冷冻温度，诸如-20℃或约-20℃或更低)时随着时间推移表现出这些所述特性中的一个或多个。

[0213] 如本文用，“相分离”是指均匀乳液的物理分离，例如乳液的油相和水相分离成两个独立的可见的不均匀层。

[0214] 如本文所用，“使……稳定”意指提高所提供的组合物之一的稳定性。

[0215] 如本文所用，“室温”和“环境温度”用于描述人类通常所处或所居住的一个或多个封闭空间中的普遍的温度。室温可以变化，但通常是指19℃至25℃或约19℃至25℃的温度。当组合物在室温下储存时，应理解其通常保持在此范围内或大致此范围内的温度下。

[0216] 如本文所用，“冷藏温度”是指冰箱(例如家用冰箱或餐馆用冰箱)中的普遍的温度，例如，比室温更冷但通常比水的冰点高几度的温度。通常，冷藏温度为0℃至10℃或约0℃至10℃，例如4℃或约4℃。当组合物在冷藏温度下储存时，应理解其保持在家用冰箱或餐馆用冰箱的普遍的温度下。

[0217] 如本文所用，“冷冻温度”是约为或低于水的冰点的温度，例如常用于家用冷冻器的温度，例如0°F或约0°F，或-19℃或约-19℃，或-20℃或约-20℃，或更冷。

[0218] 如本文所用，“亲水性”和“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)中更高的溶解度的成分和/或化合物。

[0219] 如本文所用，“溶剂”是可用于溶解另一成分的成分。溶剂包括极性溶剂和非极性溶剂。非极性溶剂包括溶解非极性化合物的油和其它非极性成分。通常，非极性溶剂是在本文所提供的浓缩物或液体稀释组合物中除非极性化合物之外所包含的油。非极性溶剂通常不是非极性化合物本身，即，与非极性化合物不同。可以使用多于一种的非极性溶剂。某些化合物例如亚麻籽油和红花油可以是非极性溶剂和非极性活性成分。通常，非极性溶剂包括一种或多种油，通常是除活性成分之外的油或者活性成分中不包含的油。示例性非极性溶剂包括但不限于油(除非极性活性成分之外)，例如维生素E油、亚麻籽油、CLA、玻璃苣油、

米糠油、D-柠蒙烯、芥花油、玉米油、MCT油和燕麦油。还可以使用其它油。

[0220] 如本文所用，“极性溶剂”是指容易与水和其它极性溶剂混溶的溶剂。极性溶剂是公知的，并且可以通过测量本领域技术人员已知的任何参数 来评价，所述参数包括介电常数、极性指数和偶极矩(参见，例如Przybitek(1980)“High Purity Solvent Guide,” Burdick and Jackson Laboratories,Inc.)。例如，极性溶剂通常具有高的介电常数(例如大于15或约15)，通常具有高的极性指数(通常大于3或约3)，并且通常具有大的偶极矩(例如，大于1.4德拜或约1.4德拜)。极性溶剂包括极性质子溶剂和极性非质子溶剂。

[0221] 如本文所用，“极性质子溶剂”是含有氢原子的极性溶剂，所述氢原子与电负性原子相连，以使所述氢具有类质子特性和/或所述氢与电负性原子之间的键被极化。示例性极性质子溶剂包括但不限于：水；包括一元醇、二元醇和三元醇的醇类，其包括但不限于甲醇、乙醇、甘油和1,2-丙二醇。

[0222] 如本文所用，“一元醇”是含有单个羟基的醇类，其包括但不限于甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇和叔丁醇。

[0223] 如本文所用，“二元醇”是含有两个羟基的醇类。示例性二元醇包括但不限于二醇，例如1,2-丙二醇、乙二醇、四甘醇、三甘醇和1,3-丙二醇。

[0224] 如本文所用，“三元醇”是含有三个羟基的醇类。示例性三元醇包括但不限于甘油、丁-1,2,3-三醇、戊-1,3,5-三醇和2-氨基-2-羟基甲基-丙-1,3-二醇。

[0225] 如本文所用，“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)、脂肪和油中具有比在水性液体(例如，水)更大的溶解度的化合物和/或成分，例如非极性化合物和非极性活性成分。非极性化合物包括药物、激素、维生素、营养素和其它亲脂性化合物。通常，非极性化合物是水溶性差的，例如不溶于水或具有低水溶解度的化合物。示例性非极性化合物包括含有一种或多种非极性活性成分的化合物，所述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)，诸如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。本文描述了额外的示例性非极性化合物。所提供的组合物可以与任何非极性化合物(例如作为或包含非极性活性成分的任何非极性化合物)一起配制。

[0226] 如本文所用，“非极性化合物”是指作为非极性活性成分或包含一种或多种非极性活性成分的化合物。在一些实例中，所述非极性化合物包含非极性活性成分。例如，非极性化合物藻油包含多不饱和脂肪酸非极性活性成分，例如ω-3多不饱和脂肪酸DHA。在其它实例中，非极性化合物是非极性活性成分。例如，非极性化合物辅酶Q10是非极性活性成分辅酶Q10。

[0227] 如本文所用，“非极性活性成分”是指当这样的成分，当将其向个体(例如)人类给予时，其诱发或预计诱发期望的反应(例如在细胞、组织、器官或其它水平上改变身体功能，和/或改变外表和其它性质)；或者是为了实现期望的作用而摄取的成分。非极性活性成分可以是任何合成或天然的非极性成分或化合物，其包括药品、药物、治疗剂、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，以及此活性成分的其它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、片段和类似物。活性成分包括经证明具有期望的作用的化合物以及被认为生成此类作用的化合物，例如通常出于营养补充目的而摄取的化合物。非极性活性成分可以包含在非

极性化合物中，或者非极性活性成分可以是非极性化合物。

[0228] 如本文所用，“个体”包括动物，通常是哺乳动物，通常是人类。

[0229] 如本文所用，“添加剂”包括可以向食品、饮料或其它人类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、健康利益性质、能量供给性质、机能整体性质或其它性质中的一种或多种的物质。例如，添加剂可以是油系添加剂(例如，非极性化合物)，例如营养制品；药品；维生素，例如油溶性维生素，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，如多不饱和脂肪酸，如ω-3脂肪酸和ω-6脂肪酸，如α-亚麻酸(ALA)、二十二碳六稀酸(DHA)、二十碳五稀酸(EPA)、γ-亚麻酸(GLA)、CLA、锯叶棕提取物、亚麻籽油、鱼油和藻油；植物甾醇；辅酶，例如辅酶Q10；以及任何其它油系添加剂。

[0230] 如本文所用，“水不溶性”是指当化合物与水混合时(例如当在室温如25℃至50℃或约25℃至50℃与水混合时)不溶解的化合物。

[0231] 如本文所用，“低水溶解度”是指例如当在室温如25℃至50℃或约25℃至50℃与水混合时在水中的溶解度小于30mg/mL或小于约30mg/mL的化合物。如本文所用，“水溶性差”可以用于指水不溶性或具有低水溶解度的化合物，例如非极性化合物。

[0232] 如本文所用，“预乳液浓缩物”用于指这样的组合物，其包含：本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)，即，其包含水溶性维生素E衍生物的单体和二聚体的混合物并且包含大量(与现有技术的制剂相比)，即包括端值在内的13重量％至95重量％、例如至少13重量％、20重量％、25重量％、29重量％、高达多达75重量％、80重量％、85重量％、90重量％或95重量％的二聚体形式和通常小于70重量％、65重量％、63重量％、62重量％、61重量％或60重量％或更少的单体形式的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)；以及包含非极性活性成分并可以在水性介质中(例如在水中)稀释以形成所提供的水性液体稀释组合物的一种或多种非极性化合物。所述预乳液浓缩物可以额外地包含其它成分，例如防腐剂或非极性溶剂。所述预乳液浓缩物通常不包含任何极性溶剂，例如水。通常，所述预乳液浓缩物是半固体组合物，其通常具有蜡样稠度(例如，诸如蜡的物质(例如唇膏)在室温如25℃或约25℃的稠度)，并且在更高的温度(例如当加热至更高的温度，例如至125°F或约125°F，或至50℃或约50℃或至60℃或约60℃时)变成液体。

[0233] 如本文所用，“蜡样”用于描述稠度与一种或多种蜡相似的组合物和材料，通常是油溶性组合物或材料。预乳液浓缩物特别是具有更高浓度(大于25％或30％)的本文所述的水溶性维生素E衍生物的预乳液浓缩物在室温下具有蜡样稠度。具有蜡样稠度的组合物和化合物通常具有高于环境温度(例如高于室温，例如高于25℃或高于约25℃)的熔点或熔距，意味着其在室温下为固体或半固体。通常，蜡样组合物具有稍微高于其液化点的相对低的粘度。具有蜡样稠度的蜡的示例为天然蜡，其包括植物来源的蜡，例如purcellin、牛油树脂、可可油、日本蜡、西班牙草蜡、软木蜡、Guaruma蜡、米糠蜡、小冠巴西棕榈蜡、褐煤蜡、葵花蜡、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 和熊蜡、虫胶蜡等；矿物蜡，例如地蜡(ceresine，ozokerite waxes)；以及合成蜡，其包括石油基蜡，例如石蜡、凡士林、微晶蜡、聚亚烷基蜡和聚乙二醇蜡(例如聚乙烯蜡)；基于氯化萘的蜡，例如“Halowax”；合成烃蜡等。

[0234] 如本文所用，“液体浓缩物”和“液体纳米乳液浓缩物”同义，均用于指这样的所提供的组合物，其包含：本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)，即，其包含水溶性维生素E衍生物的单体和二聚体的混合物并且包含大量(与现有技术的制剂相比)、即包括端值在内的13重量％至95重量％、例如至少13重量％、20重量％、25重量％、29重量％、高达多达75重量％、80重量％、85重量％、90重量％、95重量％的二聚体形式和通常小于70重量％、65重量％、63重量％、62重量％、61重量％或60重量％或更少的单体形式的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)；包含一种或多种非极性活性成分的一种或多种非极性化合物；极性溶剂；以及任选存在的额外成分。所述液体浓缩物在室温(例如25℃或约25℃或者25℃至50℃或约25℃至50℃的温度)下为液体，并且可以在水性介质中(例如在水中)稀释以形成所提供的水性液体稀释组合物。通常，所述液体浓缩物为颗粒(液滴)尺寸(或可以经稀释以形成具有粒径的水性液体稀释组合物)小于1000nm或小于约1000nm的乳液。例如，粒径可以小于200nm或小于约200nm。

[0235] 如本文所用，“水性液体稀释组合物”、“液体稀释组合物”、“稀释组合物”和“液体稀释物”同义，均用于指包含在液体(例如水性介质，如水)中稀释的一种或多种所提供的浓缩物(即，本文所提供的预乳液浓缩物或液体纳米乳液浓缩物)的组合物。例如，浓缩物在水性液体内形成分散相，其为乳液(例如纳米乳液)。液体稀释组合物通常是适于人类食用的饮料。液体稀释组合物的示例为包含本文提供的浓缩物的水性组合物，例如包含经稀释的浓缩物的水、酱汁、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、加味水和任何其它饮料。所述水性液体稀释组合物不必完全是水性的。例如，所述水性液体稀释组合物可以主要为水性的，并且可以包含水性部分(例如水性连续相)以及额外的部分(例如分散相，如亲脂性分散相)。通常，所述亲脂性分散相包含一种或多种亲脂性物质(例如本文所述的水性维生素E衍生物混合物(组合物))和一种或多种非极性化合物(例如包含非极性活性成分的一种或多种非极性化合物)。

[0236] 如本文所用，“饮料组合物”或“饮料产品”是指这样的组合物(通常是水性可摄取组合物)，其包含一种或多种所提供的浓缩物、一种或多种稳定剂以及饮料基质，所述饮料基质包含极性溶剂，例如水、果蔬汁、果蔬浓缩物、果汁提取物或水果香精。通常，提供本文提供的饮料组合物以供直接摄取，即，其直接被个体(例如人类)食用。所述饮料组合物可以通过将本文提供的预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物溶解在水性液体(例如水)中以形成水性液体稀释组合物而形成。

[0237] 如本文所用，“食品和饮料产品”是指适于人类食用的产品。例如，“食品和饮料产品”可以是指溶解于溶剂(通常为水性溶剂，例如水)中以形成液体稀释组合物(即，饮料组合物或饮料产品)的预乳液浓缩物或液体纳米乳液浓缩物。“食品和饮料产物”还可以指适于人类食用的成品，例如液体稀释组合物，即，饮料组合物或饮料产品。

[0238] 如本文所用，“饮料基质”是指可以向其添加一种或多种非极性化合物的水性组合物。饮料基质包括但不限于这样的水性组合物，其包含一种或多种极性溶剂，通常为水、果蔬汁(例如果汁)、果汁浓缩物、果汁提取物、水果香精、苏打水、加味苏打水、碳酸水、碳酸果蔬汁及其任意组合。

[0239] 如本文所用，“果汁”、“果汁浓缩物”、“果汁提取物”或“水果香精”是指基于水果的汁和香精，其向所提供的饮料组合物(产品)赋予味道或气味。任何果蔬汁或水果香精可以

添加到所提供的饮料组合物中，其包括但不限于梅子汁、李子汁、枣椰子汁、红醋栗汁、无花果汁、葡萄(grape)汁、葡萄(raisin)汁、蔓越莓汁、菠萝汁、桃汁、油桃汁、香蕉汁、苹果汁、梨汁、番石榴汁、杏汁、萨斯卡通莓汁、蓝莓汁、普兰斯浆果汁、草原浆果汁、桑汁、接骨木莓汁、巴巴多斯樱桃(针叶樱桃)汁、北美稠李汁、巧克力汁、香草汁、焦糖汁、椰子汁、橄榄油汁、覆盆子汁、草莓汁、越橘汁、罗甘莓汁、露莓汁、波森莓汁、奇异果汁、樱桃汁、黑莓汁、蜜露汁、绿茶汁、黄瓜汁、柑橘汁、沙棘汁、百香果汁、黑刺李汁、花楸汁、醋栗汁、石榴汁、柿子汁、芒果汁、大黄汁、番木瓜汁、荔枝汁、柠檬汁、橙汁、青柠汁、橘汁、柑桔汁和葡萄柚汁或其任意组合。本文提供的示例性饮料组合物包括果蔬汁或香精的组合，所述果蔬汁或香精赋予桃子芒果味、桃味、柑橘味、石榴蓝莓味、热带浆果味、樱桃巧克力味、香草味、樱桃香草味、巧克力蓝莓味、巧克力焦糖味、黄瓜味、绿茶味、蜜露甜瓜味、菠萝番木瓜味、桃油桃味、覆盆子柠檬水味、葡萄味、橙橘味、橙味、青柠橙和混合浆果味。

[0240] 如本文所用，“油相”是指组合物(诸如本文提供的浓缩物和液体稀释组合物)的包含一种或多种亲脂性成分和/或两亲性成分(油相成分)的部分(或相)，并且通常为脂溶性相。在所提供的乳液组合物(例如，纳米乳液浓缩物和稀释组合物)中，油相通常表示分散相。“油相”还可以用于指在进行制备液体纳米乳液浓缩物的方法时通常在油相容器中生成的包含油相成分的液体。例如，“油相”可以是指在与水相混合之前于油相容器(例如槽)中结合、混合和加热的组分(油相成分)的混合物。“油相”可以是指在所有成分溶解之后形成的油相混合物；或者，其可以是指例如当其混合/加热时正在形成的混合物。

[0241] 如本文所用，“油相成分”是指在所提供的制备浓缩物和液体稀释组合物的方法中的油相中包含的所提供的浓缩物和液体稀释组合物的组分。典型的油相成分包括水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)；非极性化合物，例如非极性活性成分；助表面活性剂；油，例如非极性溶剂；防腐剂；和乳化稳定剂。其它亲脂性和/或两亲性成分可以包含在油相中。

[0242] 如本文所用，“水相”用于指组合物(诸如本文提供的浓缩物和液体稀释组合物)的包含一种或多种亲水性成分和/或两亲性成分(水相成分)的部分(或相)，并且通常为水溶性相。通常，在所提供的乳液组合物(例如纳米乳液浓缩物和稀释组合物)中，水相是连续相。“水相”还用于指在进行制备液体纳米乳液浓缩物的方法时生成的包含水相成分的液体。例如，“水相”可以是指在与油相混合之前于水相槽中结合、混合和加热的组分(水相成分)的混合物。“水相”可以是指在所有成分溶解之后形成的水相混合物；或者，“水相”可以是指例如当其混合/加热时正在形成的混合物。

[0243] 如本文所用，“水相成分”是指在所提供的制备浓缩物和液体稀释组 合物的方法中的水相中包含(例如，添加到水相容器中)的所提供的浓缩物和液体稀释组合物的组分。典型的水相成分包括但不限于：极性溶剂，通常为极性质子溶剂，例如水和醇，通常为具有多于一个羟基的醇，例如二羟基醇和三羟基醇，例如甘油和1,2-丙二醇；助表面活性剂；防腐剂；和乳化稳定剂。其它亲水性和/或两亲性成分可以包含在水相中。

[0244] 如本文所用，“初始浓缩物”是在所提供的配制所提供的浓缩物的方法中制得的浓缩物(例如，预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物)，通常其是通过选择成分，例如本文提供的水溶性维生素E衍生物、非极性化合物、极性溶剂以及任选存在的其它成分并且从本文所述的适当浓度范围中选择此成分的起始浓度而制备的。

[0245] 如本文所用，“脂肪酸”是指在链的一端具有羧基(-COOH)基团的直链烃分子。

[0246] 如本文所用，“多不饱和脂肪酸”和“PUFA”同义，均用于指在脂肪酸的碳链中含有多于一个碳-碳双键的脂肪酸。PUFA(特别是必需脂肪酸)可用作膳食补充剂。

[0247] 如本文所用，“必需脂肪酸”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，必需脂肪酸必须从饮食或通过补充而获得。必需PUFA脂肪酸的示例为ω-3(ω3;n-3)脂肪酸以及ω-6(ω-6;n-6)脂肪酸。

[0248] 如本文所用，“ω-3(ω3;n-3)脂肪酸”和“ω-3脂肪酸”同义，均用于描述由亚甲基间隔的多烯，其具有两个或更多个被单个亚甲基分隔的顺式双键，其中第一个双键出现在从最后一个(ω)碳起的第三个碳处。ω-3脂肪酸用作膳食补充剂，例如用于疾病治疗和预防。所提供的浓缩物和液体稀释组合物可以包含含有至少一种ω-3脂肪酸的非极性活性成分。ω-3脂肪酸的示例为α-亚麻酸(α-亚麻酸;ALA)(18:3ω3)(短链脂肪酸)；十八碳四烯酸(18:4ω3)(短链脂肪酸)；二十碳五稀酸(EPA)(20:5ω3)；二十二碳六稀酸(DHA)(22:6ω3)；二十碳四烯酸(24:4ω3)；二十二碳五烯酸(DPA,鲸鱼酸)(22:5ω3)；16:3ω3;24:5ω3和二十四碳六烯酸(24:6ω3)。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示例为包含DHA和/或EPA的非极性活性成分，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；以及包含α-亚麻酸(ALA)的非极性活性成分，例如包含亚麻籽油的非极性活性成分。

[0249] 如本文所用，“ω-6(ω-6;n-6)脂肪酸”和“ω-6脂肪酸”同义，均用于描述由亚甲基间隔的多烯，其具有两个或更多个被单个亚甲基分隔的顺式双键，其中第一个双键出现在从最后一个(ω)碳起的第六个碳处。所提供的浓缩物和液体稀释组合物可以包含含有至少一种ω-6脂肪酸的非极性活性成分。ω-6脂肪酸的示例为亚油酸(18:2ω6)(短链脂肪酸)；γ-亚麻酸(GLA)(18:3ω6)；二高-γ-亚麻酸(DGLA)(20:3ω6)；二十碳二烯酸(20:2ω6)；花生四烯酸(AA)(20:4ω6)；二十二碳二烯酸(22:2ω6)；肾上腺酸(22:4ω6)；以及二十二碳五烯酸(22:5ω6)。包含ω-6脂肪酸的非极性活性成分的示例为包含GLA(例如玻璃苣油)的成分。包含ω-6的非极性活性成分的示例还有包含共轭脂肪酸(例如共轭亚油酸(CLA))的化合物和包含锯叶棕提取物的化合物。

[0250] 如本文所用，“藻油”是指源于海洋涡鞭毛藻(例如微藻，诸如无色涡鞭毛藻(Crypthecodinium sp)，特别是隐甲藻(Crypthecodinium cohnii))的任何油。藻油可用作所提供的浓缩物和液体稀释组合物中的非极性化合物，例如用作活性成分。藻油通常包含DHA。藻油可以是EPA的来源。

[0251] 如本文所用，“鱼油”是指源于任何鱼(通常是冷水鱼)，例如源于鱼组织(例如源于冷冻鱼组织，诸如源于鱼肝)的任何油。鱼油可用作所提供的浓缩物和液体稀释组合物中的非极性化合物，例如活性成分。鱼油通常包含DHA。鱼油还可以包含EPA。例如，鱼油可以包含DHA和EPA的混合物。

[0252] 如本文所用，“防腐剂”和“防腐剂(preservativer)”同义，均用于指可以改善所提供的浓缩物和液体稀释组合物的稳定性的成分。防腐剂特别是食品和饮料防腐剂是公知的。任何已知的防腐剂可以用于所提供的浓缩物和液体稀释组合物中。可用于所提供的浓缩物和液体稀释组合物中的防腐剂的示例为油溶性防腐剂，例如苄醇、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，选择对人类食用(例如在食品和饮料中)而言安全的防腐剂，例如GRAS认证和/或

Kosher认证的防腐剂，例如苄醇。

[0253] 如本文所用，“抗氧化剂”是指这样的稳定剂或稳定体系的一种组分，其用作抗氧化剂并且当与其它所需组分(即，酸和/或碳酸氢盐或碳酸盐)组合地添加到饮料组合物中时随着时间推移生成保留饮料组合物的一种或多种期望的感官性质(例如但不限于味道、气味、香味和或外观)的饮料组合物。通常，抗氧化剂是食品准许的、例如可食用的抗氧化剂，例如对供人类食用而言是安全的和/或经准许的抗氧化剂。示例性抗氧化剂包括但不限于抗坏血酸、维生素C、抗坏血酸盐和含辅酶Q的化合物，其包括但不限于辅酶Q10。

[0254] 如本文所用，“酸”或“可摄取的酸”是指这样的稳定剂或稳定体系的一种组分，其当与其它组分(即，抗氧化剂和/或碳酸氢盐或碳酸盐)组合地添加到饮料组合物中时随着时间推移生成保留饮料组合物的一种或多种期望的感官性质(例如但不限于味道、气味、香味和或外观)的饮料组合物。通常，酸是食品准许的、例如可食用的酸或可摄取的酸，例如对供人类食用而言是安全的和/或经准许的酸。示例性酸包括但不限于柠檬酸、磷酸、己二酸、抗坏血酸、乳酸、苹果酸、富马酸、葡糖酸、琥珀酸、酒石酸和马来酸。

[0255] 如本文所用，“碳酸氢盐”或“碳酸盐”是指这样的稳定剂或稳定体系的一种组分，其当与其它组分(即，酸和/或抗氧化剂)组合地添加到饮料组合物中时随着时间推移生成保留饮料组合物的一种或多种期望的感官性质(例如但不限于味道、气味、香味和或外观)的饮料组合物。通常，碳酸氢盐或碳酸盐是食品准许的、例如可食用的碳酸氢盐或碳酸盐，例如对供人类食用而言是安全的和/或经准许的碳酸氢盐或碳酸盐。示例性碳酸氢盐包括但不限于碳酸氢钾和碳酸氢钠。示例性碳酸盐包括但不限于碳酸钾、碳酸钠、碳酸钙、碳酸镁和碳酸锌。

[0256] 如本文所用，“碳酸化”或“充二氧化碳的”是指将二氧化碳溶解在液体(诸如饮料基质，其包括水)中。液体或饮料可以通过向液体或饮料直接添加二氧化碳而充二氧化碳。

[0257] 如本文所用，“乳化稳定剂”是指可以用于稳定化和/或乳化和/或改变所提供的浓缩物和包含此经稀释的浓缩物的水性组合物的粘度的化合物。例如，所述乳化稳定剂可以提高液体浓缩物的粘度。例如在评价初 始浓缩物之后，特别是如果初始浓缩物(或由稀释所述初始浓缩物而生成的水性液体稀释组合物)的油相和水相似乎要分离的情况下，在配制期间添加一种或多种乳化稳定剂。乳化稳定剂的添加可以防止油相和水相的分离。

[0258] 如本文所用，“pH调节剂”是在通常不改变浓缩物和液体稀释组合物的其它性质或者基本不改变其它性质的情况下，能够改变所提供的浓缩物和液体稀释组合物的pH(例如降低浓缩物或液体稀释组合物的pH，或提高浓缩物或液体稀释组合物的pH)的任何化合物，通常是酸或碱。pH调节剂是公知的。所述pH调节剂的示例为酸(例如柠檬酸和饮料)和碱。

[0259] 如本文所用，“香精”是改变(通常改善)所提供的浓缩物和液体稀释组合物(例如饮料)的味道和/或气味的任何成分。

[0260] 如本文所用，“天然的”用于指可以在自然界发现且不是仅由人造的组合物、浓缩物或液体稀释组合物和/或此组合物、浓缩物或液体稀释组合物中的成分。例如，苄醇是天然防腐剂。类似地，生育酚聚乙二醇是天然表面活性剂。天然组合物/成分可以是GRAS和/或Kosher认证的。通常，所提供的组合物、浓缩物和液体稀释组合物是天然的、半天然的和/或含有一种或多种天然成分。

[0261] 如本文所用，“G.R.A.S.”和“GRAS”同义，均用于指经USDA和FDA认证为对于例如在

食品、饮料和/或其它供人类食用的物质(例如满足U.S.Federal Food,Drug and Cosmetic Act的第201款和第409款的标准的任何物质)中用作添加剂而言是“公认为安全”的化合物、组合物和成分。通常,本文提供的组合物、浓缩物和液体稀释组合物是GRAS认证的。

[0262] 如本文所用,“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的物质,或者不包含未遵循犹太教规定制作的成分的物质。通常,本文提供的组合物、浓缩物和液体稀释组合物是Kosher认证的。

[0263] 如本文所用,“容器”是指可用于在制备浓缩物和液体稀释组合物的方法中容纳所提供的浓缩物和液体稀释组合物的成分和/或相的任何容器,例如任何槽、锅、小瓶、烧瓶、圆筒或烧杯。所述容器可以是例如在所提供的放大方法中用于混合和/或加热此组合物的一种或多种成分 和/或相的槽,例如水相槽和油相槽。所述油相和水相可以在分别的槽中混合并加热,然后将所述相合并以形成乳液。所述槽可以是在形成组合物(例如乳液)之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,按照已知的操作对该槽进行清洁,例如冲洗、用肥皂洗和/或消毒。所述槽可以装配有一个或多个用于混合加入该槽中的成分的混合器,例如标准混合器和/或匀化器。所述槽可以装配有加热装置和/或冷却装置。例如,槽可以是水套槽。通过水套控制水套槽的温度,以在例如混合时加热内容物。

[0264] 如本文所用,“水相容器”是指用于混合和/或加热水相成分以生成所提供的组合物的水相的容器。所述水相容器可以是槽。所述槽可以是水套槽,其是装配有可以用于加热该槽的内容物的水套的槽。

[0265] 如本文所用,“油相容器”是指用于混合和/或加热油相成分以生成所提供的组合物的油相的容器。所述油相容器可以是油相槽。所述槽可以是水套槽。

[0266] 如本文所用,“输送装置”是指可用于在所提供的制备浓缩物和液体稀释组合物的方法中输送液体(例如从一个槽到另一个槽)的任何设备、设备组合和/或系统。输送装置的示例为输送泵以及合适的配件,例如卫生设备、球阀和输送管(例如食品级管)。

[0267] 如本文所用,“混合器”是指可用于在所提供的制备浓缩物和液体稀释组合物的方法中混合成分的任一件设备或设备组合,例如标准混合器和匀化器(剪切器)。例如,混合器可以用于混合水相和油相的成分和/或混合额外成分。

[0268] 如本文所用,“标准混合器”是用于合并一组成分(例如油相成分或水相成分)或者用于使一种或多种成分与液体(例如与乳液)混合(例如用于额外成分与乳液混合)的混合器。标准混合器可以是例如为了促进成分的溶解而在加热过程中使材料(例如成分)移动的任何混合器。

[0269] 如本文所用,“匀化器”和“剪切器”用于指通常具有高剪切的混合器,例如,其可以用于在所提供的方法中形成乳液,例如用于乳化水相和油相。所述匀化器通常能够高剪切混合,这使相乳化。

[0270] 如本文所用,“冷却装置”是可用于所提供的方法以冷却组合物及其 相和成分(例如,在混合和/或均质化期间,例如以在乳化油相和水相的同时冷冻混合物)的任一件设备或设备组合。冷却设备的示例为冷却器(制冷器),例如循环冷却器,为了在混合过程中迅速冷却并保持混合物的温度,其可以例如远程地或通过安装在冷却器中的槽而例如与所提供的方法中使用的槽附接,以使流体从该槽经过制冷器再循环回到该槽。通常,所述冷却设备

可以用于使液体冷却到25℃至45℃或约25℃至45℃，例如至或至约25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、31℃、32℃、33℃、34℃、35℃、36℃、37℃、38℃、39℃、40℃、41℃、42℃、43℃、44℃或45℃。

[0271] 如本文所用，“迅速冷却”是指：在少于2小时或少于约2小时内，通常在少于或少于约1小时内，例如少于或少于约30分钟、诸如15分钟内，使组合物(例如液体组合物，诸如正在形成的乳液)冷却至期望的温度，例如25℃至45℃或约25℃至45℃的方法。

[0272] 如本文所用，“w/w”、“重量比”、“重量％”、“wt％”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浓缩物重量的1％(w/w)时，该成分的质量是整个浓缩物的质量的1％。类似地，当某成分的量是浓缩物的50％(w/w)时，所述成分的质量是浓缩物的整个质量的50％。类似地，当组合物和/或化合物包含10重量％的某成分时，所述成分的质量是组合物或化合物的总质量的10％。当组合物包含10wt％的某成分时，所述成分的质量是整个组合物的质量的10％。当仅列出浓度、量或百分比(无单位)时，应当理解该浓度或百分比是重量浓度或重量百分比。

[0273] 类似地，如本文所用，“v/v”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。

[0274] 如本文所用，“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。

[0275] 如本文所用，单数形式“a”、“an”和“the”包括复数指示物，除非本文明确另有所指。因此，例如，对包含“非极性成分”的组合物的提及包括具有一种或多种非极性成分的组合物。

[0276] 如本文所用，范围和量可以表示成“约”为特定值或范围。约还包括 精确量。因此，“约5克”意指“约5克”且还意指“5克”。还应理解，本文表示的范围包括在该范围内的全部数及其分数。例如，5克至20克的范围包括全部数值，例如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，以及该范围内的分数，其包括但不限于5.25克、6.72克、8.5克和11.95克。

[0277] 如本文所用，“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况发生或不发生，并且该描述包括其中该事件或情况发生的实例以及其不发生的实例。例如，“任选包含催化剂”的反应混合物意指该反应混合物包含催化剂，或其不包含催化剂。

[0278] 如本文所用，“基本上由……组成”意指包含下列成分，并且不包含除所列成分之外的任何额外的非极性成分。

[0279] B.水溶性维生素E衍生物

[0280] 本文提供了包含水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)(例如水溶性生育酚衍生的组合物和生育三烯酚衍生的组合物)的浓缩物、组合物和饮料组合物，例如液体稀释组合物和含水饮料。所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包含相对高浓度(如本文所用)的水溶性维生素E衍生物的二聚体形式。所述组合物用于制备包含非极性成分(例如营养补充剂，包括水溶性维生素、脂肪酸、植物甾醇、辅酶Q及其它此类化合物)的饮料组合物和浓缩物，以供添加到食品特别是含水饮料中。还提供了供直接食用而未经稀释的包含水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)以及活性成分和其它任选存在的成分的组合物。

[0281] 水溶性维生素E衍生物可以通过经由连接物使维生素E部分(即疏水性部分)与另

一部分(例如亲水性部分,如聚亚烷基二醇部分,如聚乙二醇(PEG)部分)共价连接而形成。例如,所述维生素E衍生物组合物可以包括但不限于:生育酚的聚亚烷基二醇衍生物,例如生育酚的聚乙二醇(PEG)衍生物;和生育三烯酚的聚亚烷基二醇衍生物,例如生育三烯酚的聚乙二醇(PEG)衍生物;以及任何能够形成二聚体的维生素E的其它衍生化水溶性形式,例如描述于第2011-0184194号美国公布中的那些。水溶性维生素E衍生物包括例如维生素E TPGS(D-α-生育酚聚乙二醇琥珀 酸酯)、TPGS类似物、TPGS同系物和TPGS衍生物。

[0282] 维生素E的聚乙二醇衍生物例如维生素E TPGS(D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯)是已知的。维生素E的PEG衍生物的组合物例如TPGS组合物通常包含单体和二聚体的混合物,其中单体是通过连接物与水溶性部分(例如聚乙二醇)共价连接的单个维生素E分子,其中水溶性部分(例如PEG)具有游离的、未反应的端反应基团,例如游离端羟基。二聚体由通过一个或多个连接物与水溶性部分(例如聚乙二醇)共价连接的两个维生素E分子构成,其中水溶性部分的两端(例如,PEG部分的两个端羟基)均已与连接于维生素E分子的连接物反应,从而没有游离的端反应基团(例如羟基)。例如,在维生素E琥珀酸酯的酸部分与聚乙二醇的端羟基之间的用于生成TPGS的酯化反应期间形成单体和二聚体。已知的TPGS组合物主要包含TPGS单体,例如70重量%至87重量%的、或更高的TPGS单体。单体已经被认为是有效组分,而二聚体被认为是副产物,因此二聚体的量是最少的,例如少于12重量%。

[0283] 相反,用于本文提供的浓缩物和组合物中的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)经制备以使其包含显著更多的二聚体,即,多于12%,特别是至少20%、25%、29%或更多,通常约29%至55%、35%至55%或更多,例如高达75%、80%、85%、90%或95%的二聚体,并且包含一些单体,即,少于70重量%的单体。例如,本文所述的TPGS组合物包含较少的TPGS单体(即,少于70重量%的TPGS单体)和较多的TPGS二聚体(即,多于12重量%TPGS二聚体,例如至少20%、25%、29%或更多,高达75%、80%、85%、90%或95%的二聚体)。

[0284] 生育酚或生育三烯酚的PEG衍生物例如TPGS是水溶性的,并且可以添加到为人类食用而配制的产品,例如食品和饮料产品,特别是含水的食品和饮料产品中。它们已用于例如增加维生素E的生物利用度和/或用作用于其它水不溶性化合物(例如非极性化合物)的表面活性剂。

[0285] 本文提供的浓缩物和食品和饮料包含具有较高浓度的二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物),例如,包含例如较少单体(即,少于70重量%)和较多二聚体(即,多于12重量%)的TPGS组合物。

[0286] 本文证明,本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)与包 含较高浓度(即,大于70%)的单体的维生素E衍生物组合物相比具有有利的性质。特别地,本文提供的维生素E衍生物组合物包含至少约13%的,通常比先前制剂(其中单体形式的量被最大化)更多的维生素E衍生物二聚体形式。本文证明,包含更多的二聚体形式的维生素E衍生物组合物与包含单体形式和非常少的二聚体形式的组合物相比更有效地增溶在水性组合物中的非极性添加剂(非极性化合物),并且致使组合物和浓缩物生成与由包含少量二聚体和大量单体的浓缩物生成的对照组合物相比更澄清和更稳定的液体稀释组合物(例如含水饮料)。此外,本文所述的含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)允许溶解更高浓度的非极性成分,同时保留所得的食品和饮料的澄清度和稳定性。如本文所示,更高浓度的非极性化合物可以被溶解,生成与包含水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)(其含有

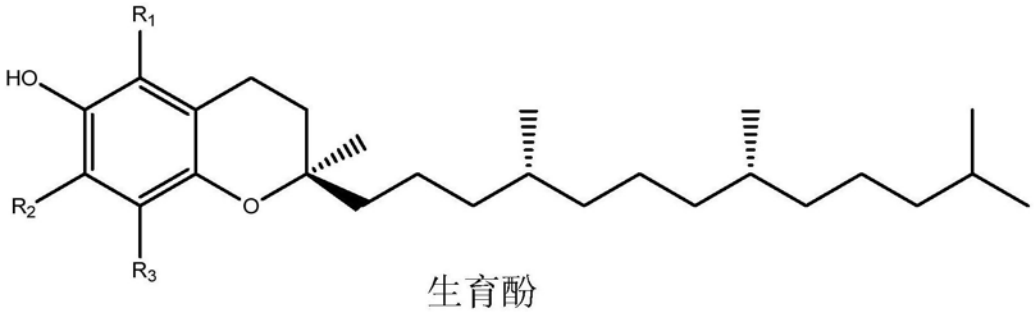
较低浓度的二聚体)的饮料相比澄清度更大的饮料。此外,在非极性化合物的所有浓度范围内,所得的饮料显著更澄清(参见以下实施例)。因此,本文提供了为了人类食用而配制的产品,例如食品和饮料产品,诸如含水的食品和饮料产品,所述产品包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)和一种或多种非极性化合物(其包括一种或多种非极性活性成分),本文还提供了制备此类产品的方法。

[0287] 包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)的浓缩物可以用于水性组合物,例如供人类食用的含水的食品和饮料产品。在一些实例中,所述浓缩物可以经配制以供直接给予或直接食用。那些组合物包含更少量的维生素E衍生物组合物以及一定量的活性成分,所述活性成分的量当单次服用的食用时提供例如1mL至10mL的剂量或有效量。

[0288] 本文提供的食品和饮料产品包含:水溶性维生素E衍生物混合物,其中二聚体的浓度大于12%,特别为至少20%、25%、29%或更高;含有一种或多种非极性活性成分的非极性化合物,例如,水溶性差(例如具有低水溶解度或水不溶性)的非极性化合物。在含水的食品和饮料产品中使用与具有较高浓度的单体和较低浓度的二聚体的已知水溶性维生素E衍生物混合物相比包含较少的单体(即少于70重量%的单体)和较多的二聚体(即,多于12重量%的二聚体)的水溶性维生素E衍生物混合物(组合 物)允许添加比现有的食品和饮料产品更大量(即浓度)的非极性化合物,而不牺牲所得的产品的澄清度和稳定性。因此,本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)例如TPGS组合物可以被添加到食品和饮料产品中,这允许添加更高浓度的非极性化合物,所述非极性化合物产生保留期望的感官性质的饮食和饮料产品。

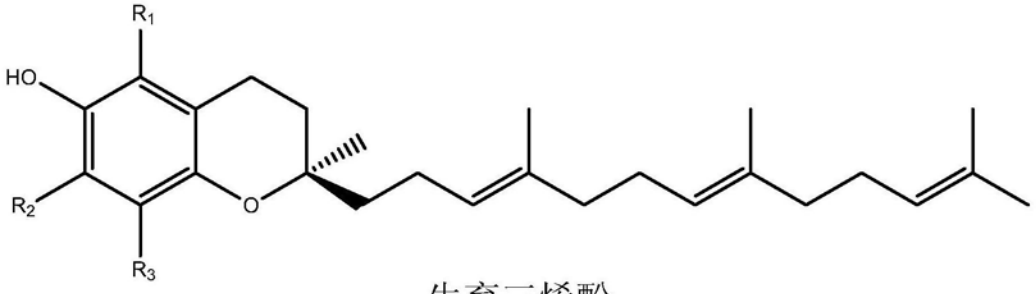
[0289] 1.维生素E

[0290] 维生素E是指一组包括生育酚和生育三烯酚在内的8种水不溶性化合物。这两种结构是相似的,包含色满环和16-碳侧链。生育酚的16-碳侧链是饱和的,而生育三烯酚的该侧链是不饱和的,在3'位、7'位和11'位具有双键。生育酚和生育三烯酚各自以α、β、γ和δ形式存在,差异为在环上的甲基(标记为R_1、R_2和R_3)的数量和位置,如下所示。



生育酚

[0291]



生育三烯酚

[0292]

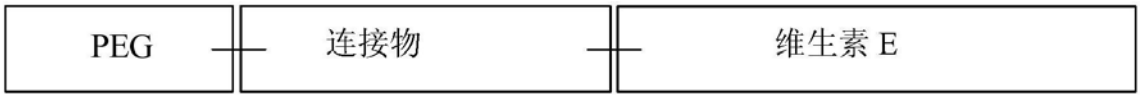
形式	R_1	R_2	R_3
α	Me	Me	Me
β	Me	H	Me
γ	H	Me	Me
δ	H	H	Me

[0293] 维生素E是重要的天然抗氧化剂，并且已表明具有抗炎活性和抗致癌活性(Yang等人，(2010)Ann.N.Y.Acad.Sci.1203:29-34;Ju等人，(2010) Carcinogenesis 31(4):533-542;Li等人，(2011)Cancer Prev.Res.(Phila.)4(3):404-413)。维生素E的最常见且生物活性形式是α-生育酚，并且是常被称为维生素E的形式。因为包括α-生育酚的生育酚不能在人类和动物中合成，因此其必须从饮食来源获得。α-生育酚是美国饮食中维生素E的主要组分，最常得自麦芽、坚果以及蔬菜油和植物油，例如来自大豆、玉米、芝麻、棉籽、向日葵和扁桃仁的油。

[0294] 2.维生素E的聚亚烷基二醇衍生物

[0295] 本文所述的水溶性维生素E衍生物(例如，水溶性生育酚或水溶性生育三烯酚)可以包括维生素E的聚亚烷基二醇衍生物，例如维生素E的聚乙二醇(PEG)衍生物，诸如生育酚或生育三烯酚的PEG衍生物。合适的维生素E的PEG衍生物可以包括经连接物(例如二羧酸连接物)与一个或多个PEG部分连接的一种或多种生育酚或生育三烯酚。示例性二羧酸连接物包括琥珀酸和琥珀酸酐。示例性水溶性维生素E衍生物如以下图示所示：

[0296]



[0297] 其中PEG与连接物之间的线以及连接物与维生素E部分之间的线各自独立地表示共价键，例如形成酯、醚、酰胺或硫酯的共价键。

[0298] 通常，所述维生素E-PEG衍生物是通过将PEG部分例如经由酯化而共价连接到维生素E-连接物缀合物(例如，生育酚-连接物缀合物)上来制备的。所述维生素E-连接物缀合物可以通过用连接物的羧基(例如二羧基连接物)酯化维生素E部分的羟基而形成。在一个实例中，所述维生素E-连接物缀合物可以是生育酚-连接物缀合物，例如生育酚酯，诸如生育酚琥珀酸酯。该酯化反应可以通过许多已知方法中的任一种来进行，其包括第2,680,749号;第4,665,204号;第3,538,119号;和第6,632,443号美国专利中描述的那些方法。随后，通过另一酯化反应(例如维生素E-连接物缀合物的羧酸基团与PEG部分的羟基之间的酯化反应)将所得的维生素E-连接物缀合物连接于PEG部分，以形成维生素E-PEG衍生物。

[0299] 生育酚-连接物或生育三烯酚-连接物缀合物的PEG衍生物可以通过 本领域技术人员已知的任何其它方法制备。本领域已知的用于生成PEG衍生物的各种方法可以用于将PEG分子连接于生育酚-连接物或生育三烯酚-连接物化合物。例如，生育酚-连接物缀合物可以经由酰胺键、醚键或硫醚键形成与PEG分子的共价键。例如，包含胺基团的生育酚-连接物缀合物可以与PEG-NHS(N-羟基琥珀酰亚胺)衍生物反应以在生育酚-连接物缀合物与PEG分子之间形成酰胺键。例如，包含胺基团的生育酚-连接物缀合物可以与PEG-醛衍生物反应以在生育酚-连接物缀合物与PEG分子之间形成酰胺键。在另一实例中，包含羧酸的生育酚-

连接物缀合物可以被活化成相应的酰基卤，并与PEG-SH衍生物反应以在生育酚-连接物缀合物与PEG分子之间形成硫酯键。

[0300] a.生育酚和生育三烯酚

[0301] 用于制备本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物的生育酚可以是任何天然或合成的维生素E生育酚，其包括但不限于α-生育酚、β-生育酚、γ-生育酚和δ-生育酚，其为纯形式或者多于一种形式的异质混合物。示例性生育酚是d-α-生育酚和dl-α-生育酚。为了制备维生素E-PEG衍生物，通常用连接物(例如二羧酸)酯化生育酚以形成生育酚酯，其随后连接于PEG部分。

[0302] 用于制备本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物的生育三烯酚可以是任何天然或合成的维生素E生育三烯酚，其包括但不限于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，其为纯形式或者多于一种形式的异质混合物。生育酚和生育三烯酚的混合物可用于所述的方法和组合物中。可以在与PEG部分连接以形成维生素E-PEG衍生物之前用连接物(例如二羧酸)酯化生育三烯酚。

[0303] b.连接物

[0304] 通常，本文所述的水溶性维生素E衍生物包括通过连接物与PEG部分连接的维生素E部分，例如生育酚或生育三烯酚。连接物可以是能够形成与维生素E部分和PEG部分二者的共价键的任何连接物。例如，连接物可以是能够形成多于一种共价键(例如酯键、酰胺键、醚键、硫醚键 或其任意组合)的任何连接物。在一些实施方案中，连接物能够形成多于一种酯键，例如，连接物可以是二羧酸或二羧酸衍生物。可用作本文所述的水溶性维生素E衍生物中的连接物的示例性二羧酸及衍生物包括琥珀酸、琥珀酸酐、癸二酸、十二烷二酸、软木酸(即，辛二酸)、壬二酸、柠康酸、甲基柠康酸、衣康酸、马来酸、戊二酸、戊烯二酸、富马酸和邻苯二甲酸。因此，可进一步酯化以形成本文所述的维生素E-PEG衍生物(即，水溶性维生素E衍生物)的维生素E-连接物缀合物(即，生育酚或生育三烯酚通过酯键与连接物连接)的示例为生育酚琥珀酸酯、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、生育酚延胡索酸酯、生育酚邻苯二甲酸酯、生育三烯酚琥珀酸酯、生育三烯酚癸二酸酯、生育三烯酚十二烷二酸酯、生育三烯酚辛二酸酯、生育三烯酚壬二酸酯、生育三烯酚柠康酸酯、生育三烯酚甲基柠康酸酯、生育三烯酚衣康酸酯、生育三烯酚马来酸酯、生育三烯酚戊二酸酯、生育三烯酚戊烯二酸酯、生育三烯酚延胡索酸酯和生育三烯酚邻苯二甲酸酯。

[0305] 在其它实施方案中，连接物可以是能够形成多于一个共价键的任何化合物，例如，琥珀酸酯，诸如N-羟基琥珀酰亚胺；氨基酸，诸如甘氨酸、丙氨酸、5-氨基戊酸或8-氨基辛酸；或氨基醇，诸如乙醇胺。

[0306] c.PEG部分

[0307] 用于生成本文所述所述的水溶性维生素E衍生物的聚亚烷基部分可以是任何聚亚烷基部分。聚亚烷基部分的示例为聚乙二醇(PEG)部分。用于本文所述的维生素E衍生物的PEG部分可以是多种已知的PEG部分中的任一种。合适的PEG部分的示例为具有不同链长度和不同分子量的PEG部分，例如，PEG 200、PEG 500、PEG 1000和PEG 20,000，其中PEG部分的分子量分别是200Da、500Da、1000Da和20,000Da。通常，在“PEG”之后的数字表示PEG部分的

以道尔顿(Da)计的分子量。本文所述的水溶性维生素E衍生物的PEG部分通常具有200Da至20,000Da或约200Da至20,000Da的分子量,例如为或约为以下范围:200Da至 20,000Da、200Da至10,000Da、200Da至8000Da、200Da至6000Da、200Da至5000Da、200Da至3000Da、200Da至1000Da、200Da至800Da、200Da至600Da、200Da至400Da、400Da至20,000Da、400Da至10,000Da、400Da至8000Da、400Da至6000Da、400Da至5000Da、400Da至3000Da、400Da至1000Da、400Da至800Da、400Da至600Da、600Da至20,000Da、600Da至10,000Da、600Da至8000Da、600Da至6000Da、600Da至5000Da、600Da至3000Da、600Da至1000Da、600Da至800Da、800Da至20,000Da、800Da至10,000Da、800Da至8000Da、800Da至6000Da、800Da至5000Da、800Da至3000Da、800Da至1000Da、1000Da至20,000Da、1000Da至10,000Da、1000Da至8000Da、1000Da至6000Da、1000Da至5000Da、1000Da至3000Da、3000Da至20,000Da、3000Da至10,000Da、3000Da至8000Da、3000Da至6000Da、3000Da至5000Da、5000Da至20,000Da、5000Da至10,000Da、5000Da至8000Da、5000Da至6000Da、6000Da至20,000Da、6000Da至10,000Da、6000Da至8000Da、8000Da至20,000Da、8000Da至10,000Da或10000Da至20,000Da。例如,本文所述的水溶性维生素E衍生物的PEG部分可以具有200Da、300Da、400Da、500Da、600Da、800Da、1000Da、3000Da、5000Da、6000Da、8000Da、10,000Da、20,000Da或更高的分子量。

[0308] 其它已知的PEG类似物还可以用于本文所述的水溶性维生素E衍生物。PEG部分可以选自任何反应性PEG部分,其包括但不限于PEG-OH、PEG-NHS、PEG-醛、PEG-SH、PEG-NH_2、PEG-CO_2H和支化PEG部分。

[0309] 具有分子量为1000Da的PEG部分的水溶性维生素E衍生物的示例为TPGS 1000(即,D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯1000)。

[0310] d.表面活性剂性质

[0311] 本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)例如本文所述的维生素E的聚亚烷基二醇衍生物是表面活性剂。表面活性剂是包含疏水性部分和亲水性部分的分子。例如,疏水性部分可以是疏水性尾,而亲水性部分可以是表面活性剂分子的亲水性头。本文所述的水溶性维生素 E衍生物可以是天然表面活性剂,例如FDA的G.R.A.S.认证的(一般公认为安全的)和/或Kosher认证的表面活性剂。

[0312] 通常,所述表面活性剂在诸如水的水性液体中聚集以形成胶束。所述表面活性剂分子的亲水性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性部分朝向胶束的中心。所述表面活性剂还能够形成“反胶束”,其形成在亲脂性介质中,疏水性尾与亲脂性介质接触,而亲水性头朝向反胶束的中心。然而,本文所述的水溶性维生素E衍生物通常是在水性介质中(例如在诸如水的水性液体中)形成胶束的表面活性剂。

[0313] 本文所述的水溶性维生素E衍生物可以由HLB(亲水-亲脂平衡)值表示。通常,HLB是推导自半经验公式的值,其用于根据表面活性剂的相对疏水性/亲水性来指示表面活性剂。HLB值是表面活性剂中或表面活性剂混合物中的亲水性基团和疏水性基团的相对值表示的数值表示。这些各个基团的重量百分比指示分子结构的性质。参见,例如,Griffin(1949)J.Soc.Cos.Chem.1:311。表面活性剂的HLB值范围为1至45,而非离子表面活性剂的范围通常为1至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大的溶解度,而亲水性表面活性剂则更容易溶解在水性液体中。通常,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”。应认识到，给定的表面活性剂的HLB值可以变化，这取决于用于测定该值的经验方法。因此，表面活性剂的HLB值提供了基于相对疏水性/亲水性配制组合物的粗略指导。例如，表面活性剂通常选自HLB值在表面活性剂或助表面活性剂的可用于指导配制的特定范围内的表面活性剂。本文所述的水溶性维生素E衍生物例如具有大于12％、20％、25％或29％的二聚体的维生素E的聚亚烷基二醇衍生物是这样的表面活性剂，其中维生素E部分表示表面活性剂的疏水性区域并经由连接物连接于提供表面活性剂的亲水性部分的诸如聚乙二醇(PEG)部分的聚亚烷基二醇部分。本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包含多于12％，例如至少20％、25％和29％，高达95％、90％、85％、80％或75％的水溶性维生素E衍生物(例如维生素E的PEG衍生物)的二聚体形式。可用作表面活性剂的水溶性维生素E衍生物的示例为生育酚-衍生的表面活性剂，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；以及生育三烯酚-衍生的表面活性剂，其包括生育三烯酚的聚亚烷基二醇衍生物，通常为生育三烯酚的聚乙二醇(PEG)衍生物。这些被制备成本文所述的包含更高水平的二聚体的组合物。

[0314] 可经制备用于本文的维生素E衍生物的示例为生育酚聚亚烷基二醇衍生物，例如生育酚聚乙二醇衍生物。这些包括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和生育酚聚乙二醇邻苯二甲酸酯、TPGS类似物和TPGS同系物。其它生育酚聚乙二醇衍生物(例如在第2011-0184194号美国公布中所描述的那样而制备的衍生物)可以用于本文所述的浓缩物以及食品和饮料组合物。这些衍生物如本文所述的那样制备，或使用其它方法制备，以使所得的组合物包含大于12％，例如至少20％、25％和29％，高达95％、90％、85％、80％或75％的维生素E衍生物的二聚体形式。包含此类化合物的浓缩物和饮料组合物具有本文所示的有利性质。

[0315] 本文所述的水溶性维生素E衍生物通常具有12至20或约12至20，例如12、13、14、15、16、17、18、19、20、或约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19或约20的HLB值。可用作表面活性剂的水溶性维生素E衍生物的示例为本文所述的水溶性维生素E衍生物。例如，本文所述的水溶性维生素E衍生物例如维生素E的聚亚烷基二醇衍生物具有12至20或约12至20的HLB值。HLB值为12至20或约12至20的水溶性维生素E的示例为生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)，例如本文所述的TPGS组合物。TPGS通常具有12至14或约12至约13的HLB值。

[0316] 以下讨论描述了维生素E衍生物D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)的性质和制备，该TPGS作为可在如本文所述的具有更高水平的二聚体的组合物中制备的水溶性维生素E衍生物的示例。

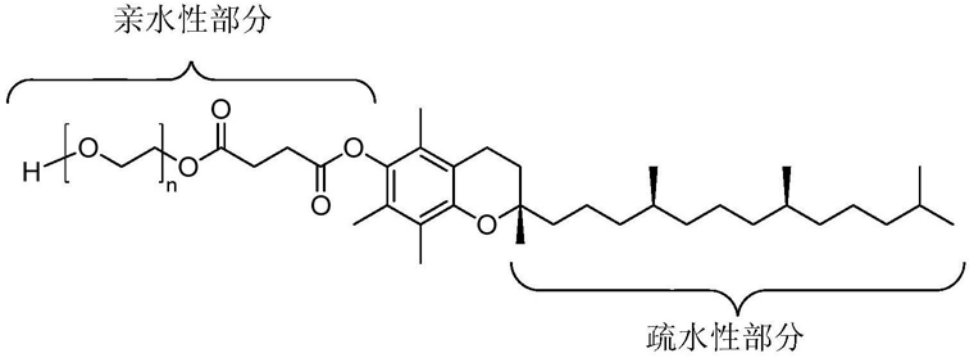
[0317] 3.生育酚聚亚烷基二醇衍生物

[0318] 在其天然水不溶性状态中，维生素E例如生育酚或生育三烯酚在人类和动物中易于被吸收和使用。工业上为了长期储存而对食品和饲料进行的加工可促进有效维生素E含量的加速降解。为了补偿天然维生素E从食品源的损失，已经开发出天然或合成的脂溶性维

生素E的营养补充剂。然而，并非所有的人类和动物可以充分地吸收该补充剂。为了解决这一问题，已经开发出水溶性维生素E衍生物，其是在维生素E吸收受损的人类中(例如，患有吸收不良综合征的人类中)的优异的维生素E源(即，保持高水平的维生素E生物活性)(Traber等人，(1986)Am.J.Clin.Nutr.44:914-923)。出于该目的，已经开发出水溶性维生素E衍生物。生育酚聚乙二醇衍生物(例如上文所列的那些)用于生成如本文所述的具有更高水平的二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)。水溶性维生素E衍生物D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)是生育酚聚乙二醇衍生物的示例。

[0319] TPGS包含亲水性(即，水溶性)聚乙二醇(PEG)链和亲脂性(即，水不溶性)α-生育酚头。如下所示的TPGS的两亲性结构使其比传统维生素E是更加水溶性的，使TPGS形成低浓度(0.04mmol/L至0.06mmol/L)的胶束溶液，该低浓度的胶束溶液在不存在胆汁盐的情况下可以被人类和动物吸收。

[0320]



TPGS

[0321] a.用途

[0322] i.营养补充剂

[0323] TPGS已经被FDA认证为水溶性维生素E营养补充剂。其是GRAS(一般公认为安全的)列出的补充剂，可以13.4mg/kg/天至16.8mg/kg/天或高达100mg/kg/天的长期剂量供摄取受损的人类口服服用。在体内，TPGS经历酶促裂解以向细胞膜递送亲脂性抗氧化剂α-生育酚(维生素E)。细胞质的酯酶的细胞酶促水解释放出游离的α-生育酚，其随后定位于细胞膜，并通过自由基淬灭保护细胞膜免于脂质过氧化反应和损坏。

[0324] ii.表面活性剂

[0325] TPGS还用做非离子表面活性剂和乳化剂。非离子表面活性试剂可用于口服制剂以增加水不溶性药物制品(诸如药物)、维生素或其它生物活性化合物的生物利用度。TPGS是有效的吸收和生物利用度增强剂，并且已经获准用作口服、肠胃外、局部、鼻内和直肠/阴道疗法中的药物增溶剂(参见，例如，Constantinides等人，(2006)Pharm.Res.23(2):243-255;Varma等人，(2005)Eur.J.Pharm.Sci.25(4-5):445-453)，并用作吸入药物递送的增溶剂(Fulzele等人，(2006)23(9):2094-2106)。TPGS改善了诸如HIV蛋白酶抑制剂安瑞那韦(Yu等人，(1999)Pharm.Res.16:1812-1817;Brouwers等人，(2006)J.Pharm.Sci.95:372-383)、非核苷逆转录酶抑制剂UC 781(Goddeeris等人，(2008)Eur.J.Pharm.Sci.35:104-113)、环孢菌素(Sokol等人，(1991)Lancet 338:212-215)、紫杉醇(Zhao等人，(2010)J.Pharm.Sci.99(8):3552-3560)、雌二醇(Sheu等人，(2003)J.Controlled Release 88:355-368)、以及脂溶性维生素如维生素D(Argao等人，(1992)Ped.Res.31(2):146-150)的水

不溶性药物的生物利用度。

[0326] TPGS由于其亲水性聚乙二醇(PEG)链及其疏水性α-生育酚部分而用作表面活性剂。表面活性剂在水性介质中聚集并形成胶束,以使该表面活性剂分子的亲水性部分朝向胶束的外部,与水性介质接触,而表面活性剂分子的疏水性部分朝向胶束中心。在本文提供的食品和饮料产品中,TPGS可以通过在水性介质(例如水)中形成胶束而用作表面活性剂,其中TPGS的亲水性部分(即聚乙二醇(PEG)部分)朝向胶束的外部,与水 性介质接触,而TPGS的疏水性部分(即,维生素E部分)朝向胶束的中心,与非极性化合物接触,该非极性化合物由此包含在胶束的中心中。

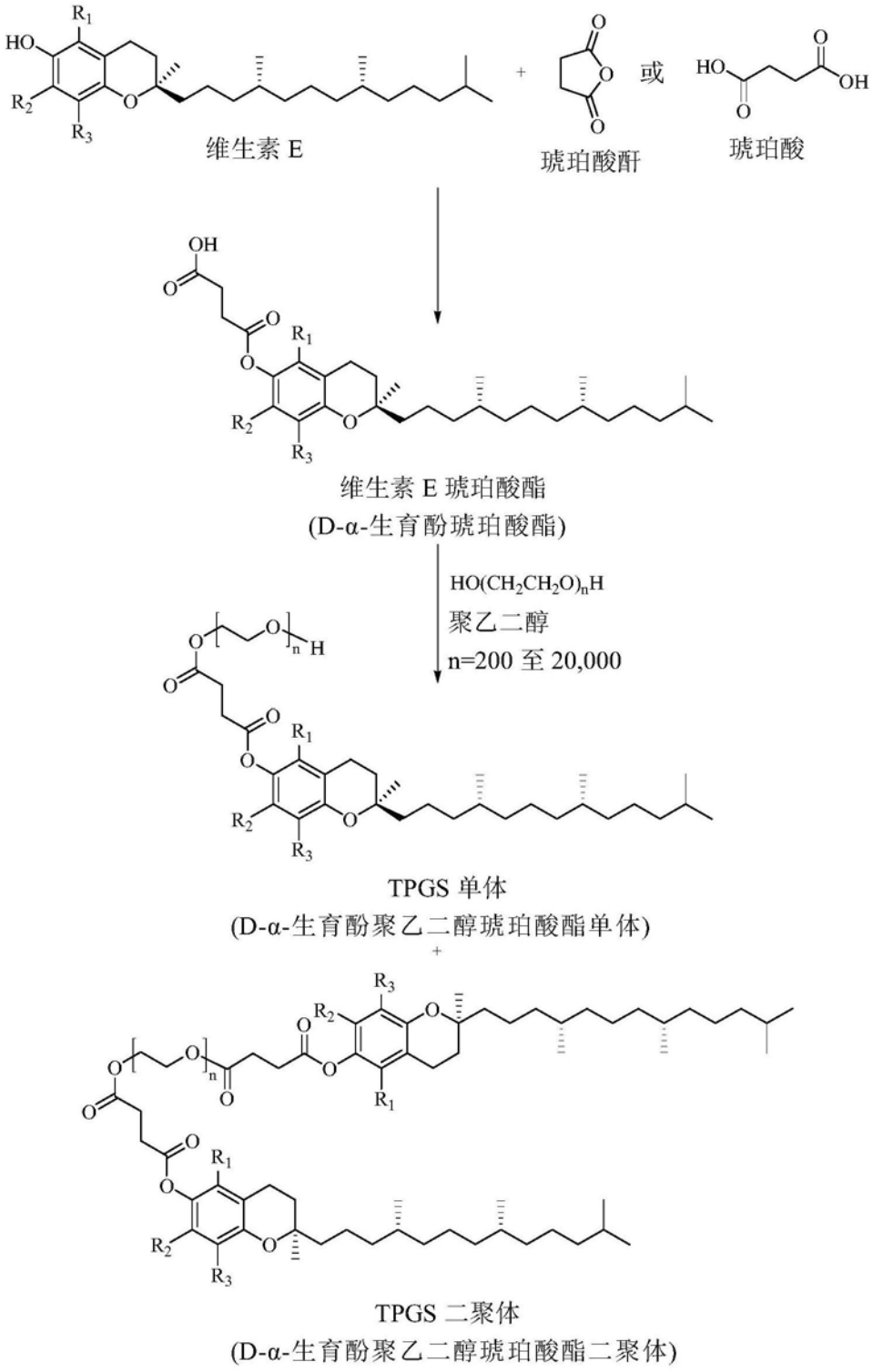
[0327] 基于HLB或亲水-疏水平衡的值来描述表面活性剂的亲水/疏水特性。HLB值是相对于其它表面活性剂,所述表面活性剂的疏水性部分和亲水性部分的分子平衡的数值表示。HLB是从半经验公式中推导出的,其中疏水性基团和亲水性基团的相对重量百分比指示表面活性剂性质,例如表面活性剂形成的聚集体的类型以及表面活性剂的溶解度(Griffin(1949)J.Soc.Cosmet.Chem.1:311-326)。表面活性剂的HLB值范围为1至45,其中非离子表面活性剂的范围通常为1至20。表面活性剂的亲水性越高,则HLB值越低。相反地,表面活性剂的亲水性越高,其HLB值越高。然而,给定的表面活性剂的精确的HLB值可以变化,这取决于用于测定该值的经验方法。已经测定了大量的表面活性剂的值(参见,例如,第6,267,985号美国专利)。TPGS是已报道具有约13的HLB值的非离子表面活性剂。

[0328] 4.合成

[0329] 路线1示出示例性水溶性维生素E衍生物TPGS的合成,但任何维生素E部分(即,任何生育酚或生育三烯酚)可用作原料,并且与任何能够与聚亚烷基二醇部分反应以形成水溶性维生素E衍生物的单体形式和二聚体形式的连接物(例如本文所述的那些)反应。如下文路线1所示,可以通过使维生素E与琥珀酸酐或琥珀酸反应以获得维生素E琥珀酸酯(即,D-α-生育酚琥珀酸酯),然后通过与聚乙二醇分子的酯化以获得TPGS,从而制备TPGS(参见,第2,680,749号美国专利)。已经合成PEG链长度不同的TPGS类似物(例如,TPGS 200、238、400、600、2000、3400、3500、4000和6000),但TPGS的最广泛使用的形式是TPGS 1000,其包含PEG 1000,即分子量约为1,000道尔顿的聚乙二醇分子(Collnot等人,(2006)J.Controlled Release 111:35-40)。TPGS 1000是浅黄色蜡样固体物质,其是两亲和亲水性的,分子量为约1,513道尔顿。

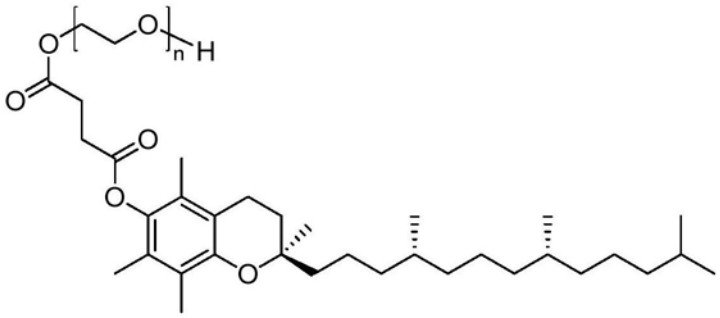
[0330] 路线1

[0331]



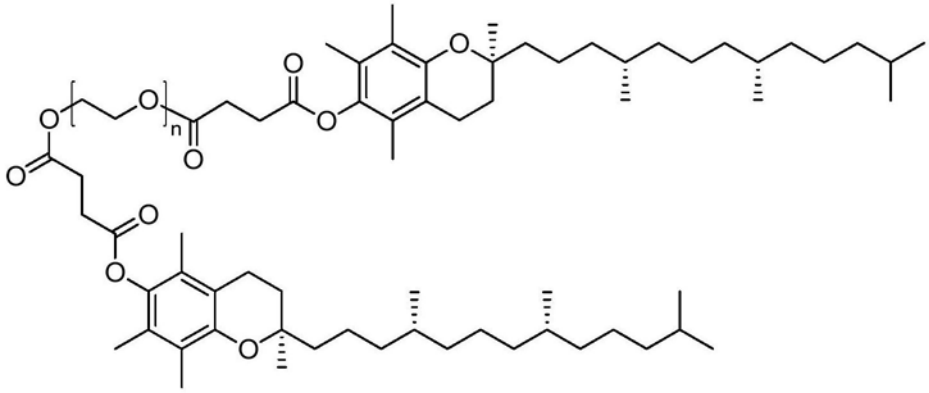
[0332] 如通常所制备的TPGS组合物例如可商购的TPGS 1000是主要包含TPGS单体(70％至87％或更高)和较少量TPGS二聚体(少于12％)的混合物。单体被认为是TPGS中的有效组分,而二聚体被视为聚乙二醇和维生素E琥珀酸酯之间的酯化反应的副产物。例如,可商购的TPGS例如 可得自Eastman Chemical Company(Kingsport,TN)的TPGS 1000主要包含TPGS单体(约86％或更高)和少量TPGS二聚体(约11％或更少)(Christiansen等人,(2011)J.Pharm.Sci.100(5):1773-1782)。根据标准方法(例如第2,680,749号美国专利中描述的方法)合成的TPGS生成TPGS组合物,其主要由TPGS单体(70％至87％)和少量TPGS二聚体(<

12%)组成(US Pharmacopeia 23(1998)Supp.9:4712;Scientific Panel of the European Food Safety Authority(2007)EFSA J.490:1-20)。因为TPGS单体难于与TPGS二聚体分离,并且因为TPGS单体被认为是TPGS的有效组分,因此还未开发出主要包含TPGS二聚体的TPGS组合物(Kong等人,(2011)J.Chromatography A 1218:8664-8671)。下文所示的TPGS二聚体通常被认为是PEG与维生素E琥珀酸酯之间的酯化反应的副产物,其由于PEG部分的两个端羟基的相等反应性而形成。



TPGS 单体

[0333]



TPGS 二聚体

[0334] 5.水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)

[0335] 本文描述了包含不同量的单体和二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物),例如TPGS,特别是包含比在典型的已知水溶性维生素E 衍生物混合物(组合物)中得到的单体更少的单体(例如少于70重量%的单体)和比典型的已知水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)(例如已知的TPGS组合物)中的二聚体更多的二聚体(即,大于12重量%的二聚体)的组合物。例如,本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)可以包含25重量%至69重量或约25重量%至69重量%的单体和13重量%至95重量%或约13重量%至95重量%的二聚体,例如包含40重量%至60重量%或约40重量%至60重量%的单体和25重量%至60重量%或约25重量%至60重量%的二聚体(例如29%至55%、35%至50%、或30%至45%的二聚体)水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)。包含至少这些量的组合物表现出有利的性质。

[0336] 在本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)中,单体的总量以所述组合物重量的百分比(%)计(重量%)可以为例如包括端值在内的25重量%至69重量%或约25重量%至69重量%的单体,例如为或约为所述组合物重量的25%至30%、25%至35%、25%

至40%、25%至45%、25%至50%、25%至55%、25%至60%、25%至65%、25%至69%、30%至35%、30%至40%、30%至45%、30%至50%、30%至55%、30%至60%、30%至65%、30%至69%、35%至40%、35%至45%、35%至50%、35%至55%、35%至60%、35%至65%、35%至69%、40%至45%、40%至50%、40%至55%、40%至60%、40%至65%、40%至69%、45%至50%、45%至55%、45%至60%、45%至65%、45%至69%、50%至55%、50%至60%、50%至65%、50%至69%、55%至60%、55%至65%、55%至69%、60%至65%、60%至69%、以及65%至69%的单体。通常，所述组合物包含少于69重量%的单体。例如，本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包含至少或至少约25%、30%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、但少于69%(重量%)的总单体。

[0337] 在本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)中，二聚体的总量以所述组合物重量的百分比(%)计(重量%)可以为例如包括端值在内 的13重量%至95重量%或约13重量%至95重量%的二聚体，例如为或约为所述组合物重量的13%至20%、13%至25%、13%至30%、13%至35%、13%至40%、13%至45%、13%至50%、13%至55%、13%至60%、13%至65%、13%至70%、13%至75%、13%至80%、13%至85%、13%至90%、13%至95%、20%至25%、20%至30%、20%至35%、20%至40%、20%至45%、20%至50%、20%至55%、20%至60%、20%至65%、20%至70%、20%至75%、20%至80%、20%至85%、20%至90%、20%至95%、25%至30%、25%至35%、25%至40%、25%至45%、25%至50%、25%至55%、25%至60%、25%至65%、25%至70%、25%至75%、25%至80%、25%至85%、25%至90%、25%至95%、30%至35%、30%至40%、30%至45%、30%至50%、30%至55%、30%至60%、30%至65%、30%至70%、30%至75%、30%至80%、30%至85%、30%至90%、30%至95%、35%至40%、35%至45%、35%至50%、35%至55%、35%至60%、35%至65%、35%至70%、35%至75%、35%至80%、35%至85%、35%至90%、35%至95%、40%至45%、40%至50%、40%至55%、40%至60%、40%至65%、40%至70%、40%至75%、40%至80%、40%至85%、40%至90%、40%至95%、45%至50%、45%至55%、45%至60%、45%至65%、45%至70%、45%至75%、45%至80%、45%至85%、45%至90%、45%至95%、50%至55%、50%至60%、50%至65%、50%至70%、50%至75%、50%至80%、50%至85%、50%至90%、50%至95%、55%至60%、55%至65%、55%至70%、55%至75%、55%至80%、55%至85%、55%至90%、55%至95%、60%至65%、60%至70%、60%至75%、60%至80%、60%至85%、60%至90%、60%至95%、65%至70%、65%至75%、65%至80%、65%至85%、65%至90%、65%至95%、70%to 75%、70%至80%、70%至85%、70%至90%、70%至95%、75%至80%、75%至85%、75%至90%、75%至95%、80%至85%、80%至90%、80%至95%、85%至90%、85%至95%、以及90%至95%的二聚体。通常，所述组合物包含少于95重量%的二聚体。例如，本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)包含至少或至少约13%、15%、20%、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%、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%、

86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、但少于95％(重量％)的总二聚体。

[0338] 本文所述的包含少于70重量％的单体和大于12重量％的二聚体的组合物当溶解于水溶液时(例如当溶解于水时)与典型的已知水溶性维生素E衍生物维生素(组合物)(即包含多于70重量％的单体和少于12重量％的二聚体的水溶性维生素E衍生物维生素(组合物))相比表现出降低的浊度值。本文所述的包含少于70重量％的单体和大于12重量％的二聚体的组合物当用于含水食品和饮料产品时与现有的含水食品和饮料产品相比允许添加更高浓度的非极性化合物,同时保持澄清度和稳定性,例如表现出降低的浊度值。

[0339] 本文所述的组合物的示例为包含少于70重量％的TPGS单体和多于12重量％的TPGS二聚体的TPGS组合物,例如本文描述了包含25重量％至69重量％或约25重量％至69重量％的TPGS单体和13重量％至95重量％或约13重量％至95重量％的TPGS二聚体的组合物,例如包含40重量％至60重量％或约40重量％至60重量％的TPGS单体和25重量％至60重量％或约25重量％至60重量％的TPGS二聚体的TPGS组合物。本文所述的包含少于70重量％的TPGS单体和大于12重量％的TPGS二聚体的组合物当溶解时(例如当溶解于水时)与典型的已知TPGS组合物(即包含多于70重量％的TPGS单体和少于12重量％的TPGS二聚体的TPGS组合物)相比表现出降低的浊度值。本文所述的TPGS组合物当用于含水食品和饮料产品时与现有的含水食品和饮料产品相比允许添加更高浓度的非极性化合物,同时保持澄清度和稳定性,例如表现出降低的浊度值。

[0340] 本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)例如TPGS组合物包含单体和二聚体的混合物,例如TPGS单体和TPGS二聚体的混合物。所述单体例如TPGS单体可以比在已知的水性维生素E衍生物混合 物(组合物)例如已知的TPGS组合物中通常得到的量更少的量存在,即,少于70重量％的单体。所述二聚体例如TPGS二聚体可以比在已知的水性维生素E衍生物混合物(组合物)例如已知的TPGS组合物中通常得到的量更大的量存在,即,大于12重量％的二聚体。本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)例如TPGS组合物还可以包含其它组分,例如未反应的PEG、未反应的维生素E(例如D-α-生育酚琥珀酸酯)和一种或多种催化剂。

[0341] 本文描述了本文所述的制备水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)如TPGS组合物的方法,例如制备水溶性维生素E衍生物组合物如包含少于70重量％的TPGS单体和多于12重量％的TPGS二聚体的TPGS组合物。可以采用制备维生素E衍生物的现有方法,但通过调整反应条件对该方法进行调整以生成更高浓度的二聚体形式。此类调整可以根据需要而经验地确定,例如通过改变反应参数(例如时间、温度和反应物浓度)以确定有利于较高水平的二聚体生成的条件。

[0342] 根据该方法制备的水溶性维生素E衍生物混合物(例如TPGS单体-二聚体混合物)可以包含:25重量％至69重量％或约25重量％至69重量％的单体,例如为或约为25重量％、26重量％、27重量％、28重量％、29重量％、30重量％、31重量％、32重量％、33重量％、34重量％、35重量％、36重量％、37重量％、38重量％、39重量％、40重量％、41重量％、42重量％、43重量％、44重量％、45重量％、46重量％、47重量％、48重量％、49重量％、50重量％、51重量％、52重量％、53重量％、54重量％、55重量％、56重量％、57重量％、58重量％、59重量％、60重量％、61重量％、62重量％、63重量％、64重量％、65重量％、66重量％、67重量％、68重量％或69重量％的单体;以及13重量％至95重量％或约13重量％至95重量％的二聚体,例

如为或约为13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、89重量%、80重量%、81重量%、82重量%、83重量%、84重量%、85重量%、86重量%、87重量%、88重量%、89重量%、90重量%、91重量%、92重量%、93重量%、94重量%或95重量%的二聚体。

[0343] 本文所述的包含单体和二聚体混合物的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)例如包含TPGS单体和TPGS二聚体混合物的TPGS组合物的示例为包含25重量%至69重量%或约25重量%至69重量%的单体和13重量%至95重量%或约13重量%至95重量%(例如29%至55%)的二聚体的组合物。例如,所述水溶性维生素E衍生物混合物可以包含至少39.35质量%或至少约39.35质量%的单体和至少35.56质量%或至少约35.56质量%的二聚体;40.39重量%或约40.39重量%的单体和54.90重量%或约54.90重量%的二聚体;40.95重量%或约40.95重量%的单体和53.15重量%或约53.15重量%的二聚体;42.76重量%或约42.76重量%的单体和51.10重量%或约51.10重量%的二聚体;43.52重量%或约43.52重量%的单体和49.80重量%或约49.80重量%的二聚体;43.90重量%或约43.90重量%的单体和53.90重量%或约53.90重量%的二聚体;52.92重量%或约52.92重量%的单体和33.70重量%或约33.70重量%的二聚体;55.88重量%或约55.88重量%的单体和29.27重量%或约29.27重量%的二聚体;57.70重量%或约57.70重量%的单体和40.40重量%或约40.40重量%的二聚体;60.00重量%或约60.00重量%的单体和38.10重量%或约38.10重量%的二聚体;以及70.90重量%或约70.90重量%的单体和28.65重量%或约28.65重量%的二聚体。因此,本文描述了与典型的商购TPGS组合物相比包含较少单体(即,少于70重量%的单体,例如25重量%至69重量%的单体)和较多二聚体(即,多于12重量%的二聚体,例如13重量%至95重量%的二聚体)的水溶性维生素E衍生物混 合物(组合物),例如TPGS组合物。

[0344] 本文所述的包含水溶性维生素E衍生物混合物例如生育酚聚亚烷基二醇衍生物组合物(包括TPGS组合物在内)的浓缩物允许在添加有浓缩物的食品和饮料(特别是含水饮料)中增溶更高量的非极性化合物,例如包含非极性活性成分的非极性化合物。本文提供了包含本文所述的含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)的预乳液浓缩物或液体纳米乳液浓缩物和液体稀释组合物和饮料组合物。

[0345] 例如,这些浓缩物允许以食品和饮料产品重量的1重量%至75重量%或约1重量%至75重量%,例如为或约为1%至5%、1%至10%、1%至15%、1%至20%、1%至25%、1%至30%、1%至35%、1%至40%、1%至45%、1%至50%、1%至55%、1%至60%、1%至65%、1%至70%、1%至75%、5%至10%、5%至15%、5%至20%、5%至25%、5%至30%、5%至35%、5%至40%、5%至45%、5%至50%、5%至55%、5%至60%、5%至65%、5%至70%、

5％至75％、10％至15％、10％至20％、10％至25％、10％至30％、10％至35％、10％至40％、10％至45％、10％至50％、10％至55％、10％至60％、10％至65％、10％至70％、10％至75％、15％至20％、15％至25％、15％至30％、15％至35％、15％至40％、15％至45％、15％至50％、15％至55％、15％至60％、15％至65％、15％至70％、20％至25％、20％至30％、20％至35％、20％至40％、20％至45％、20％至50％、20％至55％、20％至60％、20％至65％、20％至70％、20％至75％、25％至30％、25％至35％、25％至40％、25％至45％、25％至50％、25％至55％、25％至60％、25％至65％、25％至70％、25％至75％、30％至35％、30％至40％、30％至45％、30％至50％、30％至55％、30％至60％、30％至65％、30％至70％、30％至75％、35％至40％、35％至45％、35％至50％、35％至55％、35％至60％、35％至65％、35％至70％、35％至75％、40％至45％、40％至50％、40％至55％、40％至60％、40％至65％、40％至70％、40％至75％、45％至50％、45％至55％、45％至60％、45％至65％、45％至70％、45％至75％、50％至55％、50％至60％、50％至65％、50％至69％、55％至60％、55％至65％、55％至70％、55％至75％、60％至65％、60％至70％、60％至75％、65％至70％、65％至75％ 和70％至75％的量，向适于供人类食用的产品添加包含非极性活性成分的非极性化合物。通常，所述产品包含少于75重量％的非极性化合物。例如，本文提供的包含水溶性维生素E衍生物混合物(包括浓缩物在内)的食品和饮料产品包含至少或至少约1％、5％、10％、15％、20％、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％、56％、57％、58％、59％、60％、61％、62％、63％、64％、65％、66％、67％、68％、69％、70％、71％、72％、73％、74％但少于75％(重量％)的总非极性化合物。

[0346] C.制备水溶性维生素E衍生物的方法

[0347] 可以通过适当地改变反应条件以有利于增加二聚体形成，从而通过调整制备具有较高量的单体和较低量的二聚体的组合物的方法来制备具有较高量的二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)。或者，可以采用标准的已知方法，并将二聚体纯化或部分纯化并添加到组合物以将二聚体的百分比提高达期望的水平。

[0348] 例如，为了制备具有更高量的TPGS的组合物，该方法采用了将维生素E琥珀酸酯(例如D-α-生育酚琥珀酸酯)用作原料。使用维生素E(例如生育酚或生育三烯酚)以及琥珀酸或琥珀酸酐作为原料(用于合成维生素E琥珀酸酯)的方法还可以用于制备本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)。该方法可以经修改以制备任何期望的包含更高量的二聚体的水溶性维生素E衍生物组合物。

[0349] 如所提及的，这些水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)当溶解时(例如当溶解于水或其它含水饮料中时)与已知的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)(例如已知的TPGS组合物)相比表现出降低的浊度值。因此，所述的方法相较于现有技术的制备当溶解时(例如当溶解于水中时)表现出高浊度值(例如高于80NTU)的TPGS组合物的方法是有利的。

[0350] 水溶性维生素E衍生物(例如TPGS)可以通过用聚乙二醇酯化维生素E琥珀酸酯(例如D-α-生育酚酸琥珀酸酯)来制备。所得的维生素ETPGS具有化学式$C_{33}O_5H_{54}(CH_2CH_2O)_n$，其中“n”表示与维生素E琥珀酸 酯的酸基连接的聚环氧乙烷部分的数量。在示例性实施方案中，所述方法包括通过首先制备包含在溶剂中的维生素E琥珀酸酯、聚乙二醇(PEG)和任选存在的催化剂的反应混合物，并将该反应混合物加热至升高的温度以制备与已知的TPGS组合物

中通常得到的TPGS单体和TPGS二聚体相比包含较少TPGS单体和较多TPGS二聚体(即,少于70重量%的TPGS单体和多于12重量%的TPGS二聚体)的粗制水溶性维生素E(例如TPGS)组合物,从而制备粗制水溶性维生素E(例如TPGS)组合物。粗制水溶性维生素E(例如TPGS)组合物随后可以经纯化和浓缩以获得与已知的TPGS组合物中通常得到的TPGS单体和TPGS二聚体相比包含较少TPGS单体和较多TPGS二聚体(即,少于70重量%的TPGS单体和多于12重量%的TPGS二聚体)的纯化水溶性维生素E(例如TPGS)组合物。本领域已知的任何纯化方法可以用于纯化反应产物。

[0351] 1.反应混合物

[0352] 所述方法包括通过在溶剂中用聚乙二醇酯化维生素E琥珀酸酯来制备粗制水溶性维生素E衍生物混合物,例如粗制TPGS组合物。可以由催化剂例如酯化催化剂促进酯化操作。在所述方法中,粗制组合物可以由包含维生素E琥珀酸酯、聚乙二醇(PEG)、溶剂和任选存在的催化剂的反应混合物制备。可以任何顺序添加反应混合物的组分。在示例性实施方案中,将聚乙二醇溶解在溶剂中,然后添加维生素E琥珀酸酯和催化剂。

[0353] 所述方法制备与已知的TPGS组合物中通常得到的TPGS单体和TPGS二聚体相比包含较少TPGS单体和较多TPGS二聚体(即,少于70重量%的TPGS单体和多于12重量%的TPGS二聚体)的水溶性维生素E混合物(例如TPGS组合物)。在一些实例中,所述粗制TPGS组合物包含25重量%至69重量%或约25重量%至69重量%的TPGS单体和13重量%至95重量%或约13重量%至95重量%的TPGS二聚体,例如40重量%至60重量%或约40重量%至60重量%的TPGS单体和25重量%至60重量%或约25重量%至60重量%的TPGS二聚体。

[0354] a.维生素E琥珀酸酯

[0355] 所述方法的反应混合物包含维生素E琥珀酸酯,例如D-α-生育酚琥珀酸酯。维生素E琥珀酸酯可以购自诸如Sigma-Aldrich(St.Louis,MO)、Parchem(New Rochelle,NY)、Fisher Scientific(Fair Lawn,NJ)和VWR International(Radnor,PA)的供应商,或可以根据本领域技术人员已知的方法合成。通常,维生素E琥珀酸酯可以通过在碱(例如三乙胺)的存在下使维生素E(即,D-α-生育酚)与琥珀酸酐在溶剂(例如甲苯)中反应而合成(参见,例如第2011/0130562号和第2011/0184194号美国专利公布;Lipshutz等人,(2011)J.Org.Chem.76(11):4379-4391;Gelo-Pujic等人,(2008)Int.J.Cosmet.Sci.30(3):195-204;和Vraka等人,(2006)Bioorg.Med.Chem.14(8):2684-2696)。

[0356] 在所述方法中,维生素E琥珀酸酯在反应混合物中的总量以反应混合物重量的百分比(%)形式(重量%)计可以是例如所述反应混合物重量的0.1%或约0.1%至15%或约15%,例如所述反应混合物重量的0.1%至1%、0.1%至3%、0.1%至5%、0.1%至10%、0.1%至15%、0.5%至1%、0.5%至3%、0.5%至5%、0.5%至10%、0.5%至15%、1%至3%、1%至5%、1%至10%、1%至15%、3%至5%、3%至10%、3%至15%、5%至10%、5%至15%或10%至15%。通常,所述反应混合物包含少于15重量%的维生素E琥珀酸酯。例如,本文所述的反应混合物包含高达或约高达1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的维生素E琥珀酸酯。通常,本文所述的反应混合物包含少于15%(重量%)的总维生素E琥珀酸酯。

[0357] b.聚乙二醇

[0358] 在所述方法中,反应混合物包含任何可以与维生素E琥珀酸酯的酸部分反应以形

成酯的聚乙二醇。所述聚乙二醇可以包括例如任何生成水溶性维生素E化合物的期望分子量、水溶性维生素E化合物的期望聚乙二醇链长度或水溶性维生素E水溶解度的期望量的聚乙二醇。在所述方法的反应混合物中的聚乙二醇可以包括任何当与维生素E琥珀酸酯反应以生成水溶性维生素E衍生物时能够形成酯的聚乙二醇。例如，所述聚 乙二醇可以包括PEG-OH、PEG-SH、PEG-NH_2和支化PEG。通常，所述聚乙二醇是PEG-OH。通过维生素E琥珀酸酯与聚乙二醇之间的反应形成的所得水溶性维生素E产品(例如TPGS)至少包含维生素E琥珀酸酯的聚乙二醇酯。所述酯可以是酯混合物，例如TPGS单体和TPGS二聚体的混合物。

[0359] 所述方法的反应混合物中的聚乙二醇可以是任何分子量，例如，使维生素E琥珀酸酯在用聚乙二醇酯化之后呈水溶性(即，所得的TPGS是水溶性)的任何分子量。此类聚乙二醇在本领域中是已知的，并且可以购自诸如Sigma-Aldrich(St.Louis,MO)、Fisher Scientific(Fair Lawn,NJ)和VWR International(Radnor,PA)的供应商。可以通过适于将PEG转移到反应混合物的任何方法将聚乙二醇添加到反应混合物。例如，PEG可以熔融形式输送至反应混合物。

[0360] 适用于所述方法的聚乙二醇包括平均分子量为或约为100道尔顿(Da)至20,000Da的聚乙二醇。例如，所述平均分子量可以为或约为200Da至10,000Da、或400Da至5,000Da、或500Da至1500Da、或750Da至1200Da、或1000Da至2,500Da。通常，所述聚乙二醇的分子量为少于20,000Da。例如，用于本文所述的反应混合物中的聚乙二醇的平均分子量可以为或可以约为100Da、200Da、238Da、300Da、400Da、500Da、600Da、750Da、800Da、1000Da、1200Da、1500Da、2000Da、2500Da、3000Da、3400Da、3500Da、4000Da、6000Da、8000Da、10,000Da或12,000Da，但少于20,000Da。

[0361] 示例性聚乙二醇包括PEG 100(其中100表示PEG链分子量)、PEG 200、PEG 238、PEG 300、PEG 400、PEG 500、PEG 600、PEG 750、PEG 800、PEG 1000、PEG 1200、PEG 1500、PEG 2000、PEG 2500、PEG 3000、PEG 3400、PEG 3500、PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000、PEG 10,000、PEG 12,000或PEG 20,000。任何本领域技术人员已知的其它合适的聚乙二醇也可以用于所述方法。在本文所述的一些实施方案中，所述聚乙二醇为PEG 1000。

[0362] 在所述方法中，反应混合物中PEG的总量以所述反应混合物重量的百分比(%)形式(重量%)计可以为例如所述反应混合物重量1%或约1%至 50%或约50%，例如所述反应混合物重量的1%至5%、5%至10%、5%至15%、5%至20%、5%至25%、5%至30%、5%至35%、5%至40%、5%至45%、10%至15%、10%至20%、10%至25%、10%至30%、10%至35%、10%至40%、10%至45%、10%至50%、15%至20%、15%至25%、15%至30%、15%至35%、15%至40%、15%至45%、15%至50%、20%至25%、20%至30%、20%至40%、20%至50%、25%至50%或30%至50%。通常，所述反应混合物包含少于50重量%的PEG。例如，本文所述的反应混合物包含至少或至少约1%、2%、3%、4%、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%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%，但少于50%(重量%)的总PEG。

[0363] c.催化剂

[0364] 所述方法的反应混合物可以任选地包含催化剂。合适的催化剂包括可用于促进PEG与维生素E琥珀酸酯的酸部分之间的酯化反应的那些催化剂。示例性催化剂包括酸催化

剂，例如对甲苯磺酸、草酸、盐酸、三氯乙酸和任何其它已知的可促进酯化的催化剂。

[0365] 在所述方法的反应混合物中，催化剂的总量以所述反应混合物重量的百分比(%)形式(重量%)计可以为例如所述反应混合物重量的0%或约0%至15%或约15%，例如所述反应混合物重量的0.01%至0.05%、0.01%至0.1%、0.01%至0.5%、0.01%至0.75%、0.01%至1%、0.01%至3%、0.01%至5%、0.01%至10%、0.01%至15%、0.01%至0.5%、0.01%至0.75%、0.01%至1%、0.01%至3%、0.01%至5%、0.01%至10%、0.01%至15%、0.05%至0.1%、0.05%至0.5%、0.05%至0.75%、0.05%至1%、0.05%至3%、0.05%至5%、0.05%至10%、0.05%至15%、0.05%至0.5%、0.05%至0.75%、0.05%至1%、0.05%至3%、0.05%至5%、0.05%至10%、0.05%至15%、0.1%至0.5%、0.1%至0.75%、0.1%至1%、0.1%至3%、0.1%至5%、0.1%至10%、0.1%至15%、0.5%至0.75%、0.5%至1%、0.5% 至3%、0.5%至5%、0.5%至10%、0.5%至15%、1%至3%、1%至5%、1%至10%、1%至15%、3%至5%、3%至10%、3%至15%、5%至10%、5%至15%、10%至15%。通常，所述反应混合物包含少于15重量%的催化剂。例如，基于反应混合物的重量，本文所述的反应混合物包含高达或约高达1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的催化剂。

[0366] d.溶剂

[0367] 所述方法的反应混合物包括溶剂或溶剂组合。合适的溶剂包括不阻止发生PEG与维生素E琥珀酸酯的酸部分之间的酯化反应的那些溶剂。例如，所述溶剂或溶剂组合可以是非质子溶剂。

[0368] 用于所述方法的合适的溶剂包括对反应呈惰性且是非质子性的溶剂，例如，缺少酸性氢的溶剂，例如甲苯，二甲苯，诸如四氢呋喃(THF)、二乙醚和二氧己环的醚，乙酸乙酯，丙酮，二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺，乙腈，甲基乙基酮(MEK)，甲基异丁基酮(MIBK)，二甲亚砜(DMSO)，乙二醇二甲醚，己烷，环己烷，戊烷，环戊烷及其任意组合。用于所述方法的反应混合物中的示例性溶剂是甲苯。

[0369] 在所述方法中，反应混合物中溶剂的总量以所述反应混合物重量的百分比(%)形式(重量%)计可以为例如所述反应混合物重量的60%或约60%至95%或约95%，例如所述反应混合物重量的60%至65%、60%至70%、60%至75%、60%至80%、60%至85%、60%至90%、60%至95%、65%至70%、65%至75%、65%至80%、65%至85%、65%至90%、65%至95%、70%至75%、70%至80%、70%至85%、70%至90%、70%至95%、75%至80%、75%至85%、75%至90%、75%至95%、80%至85%、80%至90%、80%至95%、85%至90%、85%至95%和90%至95%。通常，所述反应混合物包含少于95重量%的溶剂。例如，所述反应混合物可以包含至少或至少约60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%，但少于95%(重量%)的总溶剂。

[0370] e.示例性反应混合物

[0371] 所描述的示例性反应混合物可以用于所述方法以最终生成与通常制造的水溶性维生素E衍生物混合物相比包含较少TPGS单体和较多TPGS二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物(例如TPGS组合物)。它们以TPGS为例，但可以制备类似的反应混合物并进行反应以生成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邻苯二甲酸酯、TPGS类似物和TPGS同系物。

[0372] 本文例示的反应混合物包含维生素E琥珀酸酯、聚乙二醇、溶剂和任选存在的催化剂。此类反应混合物的示例包含0.1重量％或约0.1重量％至15重量％或约15重量％的维生素E琥珀酸酯；其量为1重量％或约1重量％至50重量％或约50重量％的聚乙二醇；其量为0.01重量％或约0.01重量％至15重量％或约15重量％的催化剂；以及60％或约60％至95％或约95％的溶剂。

[0373] 在一些实施方案中，所述聚乙二醇可以是分子量为约1000Da的聚乙二醇，例如PEG 1000。例如，本文所述的示例性反应混合物可以包含0.1重量％或约0.1重量％至15重量％或约15重量％的维生素E琥珀酸酯；1重量％或约1重量％至50重量％或约50重量％的聚乙二醇，例如PEG 1000；0.01重量％或约0.01重量％至15重量％或约15重量％的催化剂，例如对甲苯磺酸；以及60重量％或约60重量％至95重量％或约95重量％的溶剂，例如甲苯。

[0374] 2.示例性方法

[0375] 所述方法包括制备包含在溶剂中的维生素E琥珀酸酯、聚乙二醇和任选存在的催化剂的反应混合物；将该反应混合物加热至等于或高于溶剂沸点的温度以形成粗制水溶性维生素E衍生物混合物；加工所述反应混合物以获得粗制水溶性维生素E衍生物混合物；以及纯化所述粗制水溶性维生素E衍生物混合物以获得纯化的水溶性维生素E衍生物混合物。特别地，所述方法使用了上文所述的示例性反应混合物。合成本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物的方法产生了当于水性介质(例如水)中稀释时与已知的水溶性维生素E衍生物混合物(即，包含多于70％TPGS单体和少于12％TPGS二聚体的已知组合物)相比浊度更低的水溶性维生素E衍生物混合物，例如TPGS组合物。

[0376] 以下方法仅是示例的，并提供了可以进行调整的平台。应理解，可以对所述方法的步骤和对反应组分进行改变，同时保留一些(即便不是全部的)所述方法的期望性质。可以通过增加或改变步骤或每一步骤的组分来进行其它改变。例如，可以改变进行该步骤的顺序。

[0377] a.制备粗制水溶性维生素E衍生物混合物

[0378] 所述方法的例示为含有高二聚体的TPGS混合物的制备。所述方法可以用于生成任何维生素E衍生物(包括维生素E的PEG衍生物)的含有高二聚体的混合物。该方法的示例为通过以下步骤制备粗制水溶性维生素E衍生物混合物(例如粗制TPGS组合物)的方法：提供包含维生素E琥珀酸酯(例如D-α-生育酚琥珀酸酯)、聚乙二醇(例如PEG 1000)、催化剂(例如对甲苯磺酸)和溶剂(例如甲苯)的反应混合物，将该反应混合物加热到至少或至少约110℃的温度，并将该升高的温度保持长达或长达约6.5小时的时段，然后冷却(例如冷却至室温，即为或约为20℃)，并用弱碱的水溶液(例如碳酸氢钠的10％水溶液)清洗该反应混合物。

[0379] 通过以下方法制备粗制水溶性维生素E衍生物混合物：提供包含在溶剂中的维生素E琥珀酸酯、聚乙二醇和任选存在的催化剂的反应混合物，并将该反应混合物从室温(即，为或约为20℃)加热至升高的温度，并将该升高的温度保持一段时间，直至形成粗制水溶性维生素E衍生物混合物，诸如包含期望量的TPGS单体和TPGS二聚体的粗制TPGS组合物。所述升高的温度可以是30℃至约300℃、通常是80℃至250℃、例如100℃至200℃范围内的任何

温度。所述升高的温度可以是例如反应混合物中溶剂的沸点。典型的加热安排可以是在搅拌的同时将反应混合物加热到至少或至少约110℃的温度，并且一旦达到所述温度，则在搅拌的同时将升高的温度(例如至少或至少约110℃)保持长达或长达约 6.5小时的总时间。可以根据底物、溶剂和期望的粗制水溶性维生素E衍生物混合物的形成来使用其它加热温度和时间。例如，保持升高的温度的总时间可以是至少或至少约1小时、至少或至少约1.5小时、至少或至少约2小时、至少或至少约2.5小时、至少或至少约3小时、至少或至少约3.5小时、至少或至少约4小时、至少或至少约4.5小时、至少或至少约5小时、至少或至少约5.5小时、至少或至少约6小时、或者至少或至少约6.5小时或更长，然后冷却。

[0380] 在已将升高的温度保持期望的时间量(例如生成期望量的TPGS单体和TPGS二聚体所需的时间量)之后，将反应混合物冷却至比该升高的温度更低的温度。例如，在升高的温度下加热期望的时间量之后，可以将反应混合物冷却至室温，即，20℃或约20℃。可以将反应混合物加热到至少或至少约110℃，持续约6.5小时的总时间，然后冷却例如至室温(即，20℃或约20℃)，这取决于产生期望量的TPGS单体和TPGS二聚体的底物、溶剂和粗制水溶性维生素E衍生物混合物(例如粗制TPGS组合物)的形成。本领域技术人员可以进行所述方法，并且根据需要，基于期望量的TPGS单体和TPGS二聚体的形成，经验地确定生成期望的二聚体与单体之比的适当的反应持续时间。

[0381] 在该方法中，反应混合物可以从室温(即，20℃或约20℃)加热至升高的温度，其为至少或至少约30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃、100℃、105℃、110℃、115℃、120℃、125℃、130℃、140℃、150℃、155℃、160℃、165℃、170℃、175℃、180℃、185℃、190℃、195℃、200℃、205℃、210℃、215℃、220℃、225℃、230℃、235℃、240℃、245℃、250℃、255℃、260℃、265℃、270℃、275℃、280℃、285℃、290℃、295℃、300℃或更高。可以将反应混合物保持在从室温升高的温度，持续至少或至少约1小时、1.5小时、2小时、2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、4.5小时、5小时、5.5小时、6小时、6.5小时，或更久，然后冷却。在示例性实施方案中，反应混合物可以在升高的温度保持长达或长达约6.5小时，然后冷却至例如室温，即，20℃或约20℃。特定的条件取决于特定的维生素E衍生物和期望的单体和二聚体的量。

[0382] 可以在加热期间监测反应进程来确定将反应混合物保持在从室温升 高的温度(为或约为30℃至300℃，例如反应混合物中溶剂的沸点)的时间量。例如，可以在加热期间监测反应混合物以测定在反应混合物中存在的TPGS单体和TPGS二聚体的量。当形成期望量的TPGS单体和TPGS二聚体时，则可以终止加热。可以通过本领域技术人员已知的监测反应的任何方法例如通过色谱法、波谱法或光谱分析法来进行监测。例如，可以通过薄层色谱法(TLC)、高效液相色谱法(HPLC)、红外光谱法(IR)、傅里叶变换红外光谱法(FTIR)、质谱分析法(MS)、核磁共振(NMR)波谱法或其任意组合来监测反应。在所述方法的一些实施方案中，通过TLC监测反应进程。在其它实施方案中，通过HPLC监测反应进程。在其它实施方案中，通过TLC和HPLC二者监测反应进程。若需要，本领域技术人员可以基于对形成期望量的维生素E衍生物单体和二聚体(例如TPGS单体和TPGS单体)的监测来经验地确定特定参数，例如合适的反应持续时间。

[0383] 所述方法的反应混合物可以在惰性气体气氛(例如氮气或氩气的气氛)下或在空气下被加热至升高的温度。所述方法的反应混合物可以在大气压或更高的气压(即，比大气压更高的压力)下被加热至升高的温度。可以例如通过在密闭容器中或在排气容器中进行

反应以实现升高的压力。

[0384] 可以在加热期望的时间量(例如长达或长达约6.5小时)之后,通过将反应混合物冷却至例如室温(即,20℃或约20℃)来终止反应进程。在冷却之后,例如冷却至室温(即,20℃或约20℃)之后,用水溶液清洗反应混合物。水溶液可以是碱(例如弱碱,即,在水溶液中不完全电离的碱)的水溶液。合适的弱碱包括例如:碳酸盐或碳酸氢盐,例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾和碳酸氢钾;胺、氨或铵,例如甲胺、甲基乙胺、二甲胺、苯胺、氨、三乙氨和氢氧化铵;和吡啶。例如,碱的水溶液可以是碳酸氢钠的水溶液。合适的弱碱的水溶液包括这样的溶液,其包含例如1%至20%弱碱、例如至少或约1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、10.5%、11%、11.5%、12%、12.5%、13%、13.5%、14%、14.5%、15%、15.5%、16%、16.5%、17%、17.5%、18%、18.5%、19%、19.5%、20% 或更多的弱碱。例如,水溶液可以是包含10%或约10%碳酸氢钠的水溶液。在向反应混合物添加弱碱水溶液之后,可以例如通过使反应混合物和弱碱水溶液分层并去除,从而使水溶液与反应混合物分离。在一些实施方案中,可以将反应混合物和弱碱水溶液搅拌一段时间,然后分离。例如,可以将反应混合物和水溶液搅拌1分钟、2分钟、3分钟、4分钟、5分钟、6分钟、7分钟、8分钟、9分钟、10分钟、15分钟、20分钟或更久,然后使反应混合物和弱碱水溶液分层。

[0385] b.加工反应混合物以获得粗制水溶性维生素E衍生物混合物

[0386] 在制备反应混合物之后,可以进一步加工反应混合物以获得粗制水溶性维生素E混合物,例如与已知的水溶性维生素E衍生物混合物相比包含较少TPGS单体(即,少于70重量%)和较多TPGS二聚体(即,多于12重量%)的粗制TPGS组合物。可以进行进一步加工以从反应混合物去除杂质,然后获得粗制水溶性维生素E衍生物混合物。可以进行进一步加工以将粗制水溶性维生素E衍生物混合物与反应混合物分离。例如,可以通过用吸附剂(例如活性炭(即,活性碳))处理反应混合物来进一步加工反应混合物。活性炭可用作脱色剂并通过化学吸附来去除杂质。本领域技术人员已知的任何活性炭可以用于处理反应混合物。此类活性炭是可从商业来源以诸如Calgon-Type CPG®、Type PCB®、Type SGL®、Type CAL®和Type OL®的商标名获得的。

[0387] 反应混合物的进一步加工(例如用活性炭处理反应混合物)可以发生0.5小时或约0.5小时至5小时或约5小时(或根据需要为更久的)的一段时间。例如,用活性炭处理反应混合物可以发生至少或至少约0.5小时、1小时、1.5小时、2小时、3小时、4小时、5小时或更久。进一步加工(例如用活性炭处理反应混合物)可以在室温或约室温(即,20℃或约20℃)至从室温升高的温度中的任何温度下完成。例如,所述过程(例如活性炭处理)的温度可以为或约为20℃、30℃、40℃、50℃、55℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃,或20℃至100℃,例如为或约为55℃至60℃的任何温度。处理温度和时间可以根据反应混合物、溶剂和在反应混合物中存在的杂质而变化。在示例性过程(例如活性炭处理过程)中,可以 例如在为或约为55℃至60℃的温度下用活性炭处理反应混合物至少或至少约1小时,然后冷却。

[0388] 在所述方法中,在进一步加工之后(例如用活性炭处理反应混合物之后),在冷却之后(例如冷却至室温(即,20℃或约20℃)之后),可以将反应混合物过滤并清洗。可以将反应混合物过滤并清洗,例如以从反应混合物中去除活性炭。例如,反应混合物可以通过过滤

助剂(例如硅藻土)而过滤。适用于所述方法的过滤助剂包括例如以商标名Celite®销售的那些,例如以商标名Hyflo®销售的那些。在通过过滤助剂(例如硅藻土)过滤之后,可以例如用与反应混合物中所用的相同溶剂清洗反应混合物。在示例性实施方案中,在进一步加工(例如用活性炭处理)和冷却(例如至室温(即,20℃或约20℃))之后,通过硅藻土(例如Hyflo®过滤助剂)过滤反应混合物,并用溶剂(例如甲苯)清洗。

[0389] 在所述方法中,可以进一步加工反应混合物以将粗制水溶性维生素E衍生物混合物与反应混合物分离。例如,可以通过从反应混合物中去除溶剂(即,浓缩反应混合物)来进一步加工反应混合物,从而获得粗制水溶性维生素E衍生物混合物。可以使用本领域技术人员已知的从反应混合物去除溶剂的任何方法,包括例如真空蒸馏、旋转蒸发和过滤。可以在任何温度下(例如在室温(即20℃)下或在从室温升高的温度下)从反应混合物去除溶剂。例如,可以在为或约为20℃、30℃、40℃、50℃、55℃、60℃、70℃、80℃或90℃,但低于或约低于100℃(例如低于或约低于60℃)的温度下去除溶剂。在示例性实施方案中,可以在从室温(即,20℃或约20℃)升高的温度(但低于或约低于60℃)下,通过蒸馏(例如真空蒸馏)来从反应混合物去除溶剂。

[0390] 所述方法的反应混合物的进一步加工可以包括通过处理反应混合物以从反应混合物去除杂质(例如通过用活性炭处理反应混合物)的进一步加工。所述方法的反应混合物的进一步加工可以包括通过从反应混合物去除溶剂(例如通过真空蒸馏去除溶剂)的进一步加工。进一步加工可以包括用活性炭处理反应混合物,或从反应混合物去除溶剂,或上述二者。在示例性实施方案中,反应混合物的进一步加工包括从反应混合物去除杂质,例如用活性炭处理反应混合物;以及从反应混合物去除溶剂,例 如通过蒸馏去除溶剂,从而获得粗制水溶性维生素E衍生物混合物,例如与已知的TPGS组合物相比包含较少TPGS单体(即,少于70重量%)和较多TPGS二聚体(即,多于12重量%)的粗制TPGS组合物。

[0391] c.纯化粗制水溶性维生素E衍生物混合物以获得纯化的含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物

[0392] 在进一步加工后获得的粗制水溶性维生素E衍生物混合物可以经进一步纯化以获得纯化的含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物。例如,纯化的水溶性维生素E衍生物混合物可以是维生素E的PEG衍生物,例如TPGS、PTS、PTD及其它TPGS类似物,以及维生素E的PEG衍生物的混合物。所述混合物包含较少TPGS单体(即少于70重量%)和较多TPGS二聚体(即,多于12重量%、19重量%、24重量%、29重量%)。纯化过程从粗制水溶性维生素E衍生物混合物去除杂质,例如通过反应混合物的进一步加工而未被去除的杂质。例如,粗制水溶性维生素E衍生物混合物可以通过进行一次或多次清洗(即萃取)步骤来纯化。可以使用多于一种的溶剂(例如多于一种的有机溶剂,例如彼此不混溶的两种有机溶剂),从而进行清洗。例如,在所述方法中,可以将粗制水溶性维生素E衍生物混合物溶解于第一溶剂(例如极性溶剂,如醇)中,并可以用第二溶剂(例如,非极性溶剂,与第一溶剂不混溶的烃溶剂)来清洗。纯化过程例如清洗可以进行一次、两次、三次、四次或更多次,这取决于水溶性维生素E衍生物混合物的期望纯度水平和存在的杂质的量。例如,例如在加工后获得粗制水溶性维生素E衍生物混合物之后,可以对粗制水溶性维生素E衍生物混合物进行一次或多次纯化过程(例如清洗)。在示例性方法中,可以在进一步加工完成之后对粗制水溶性维生素E衍生物混合物进行三次或更多次纯化过程。

[0393] 可以通过将粗制水溶性维生素E衍生物混合物溶解于第一溶剂(例如有机溶剂,如极性有机溶剂)中来进行纯化过程,即,清洗。极性有机溶剂可以是可溶解粗制水溶性维生素E衍生物混合物的任何溶剂,例如极性质子溶剂,诸如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇。在所述方法中,用于溶解粗制水溶性维生素E衍生物混合物的第一溶剂(例如极性有机 溶剂)的量可以基于第一溶剂的体积与粗制水溶性维生素E衍生物混合物的体积之比。第一溶剂的体积与粗制水溶性维生素E衍生物混合物的体积之比可以为0.1:1至10:1。在一些实施方案中,第一溶剂的体积与粗制TPGS组合物的体积之比为或约为0.1:1、0.2:1、0.25:1、0.3:1、0.4:1、0.45:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.75:1、0.8:1、0.9:1、1:1、1.2:1、1.25:1、1.3:1、1.4:1、1.5:1、1.6:1、1.7:1、1.75:1、1.8:1、1.9:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、3.6:1、4:1、4.5:1、5:1、5.5:1、6:1、6.5:1、7:1、7.5:1、8:1、8.5:1、9:1、9.5:1或10:1,或更高。例如,第一溶剂的体积与粗制水溶性维生素E衍生物混合物的体积之比可以为2:1。

[0394] 可以使用与第一溶剂(即,用于溶解粗制水溶性维生素E衍生物混合物的溶剂)不混溶的第二溶剂(例如有机溶剂)来进行清洗。所述第二溶剂可以是与第一溶剂不混溶的任何溶剂,例如与诸如醇的极性质子溶剂不混溶的任何溶剂。可用作所述第二溶剂的合适的有机溶剂包括非极性有机溶剂,例如烃,例如烷烃和环烷烃,诸如己烷和环己烷;卤代烃,例如氯仿和二氯甲烷;醚,例如二乙醚;和芳香化合物,例如苯和甲苯。在所述方法中,用于清洗溶解在第一溶剂中的粗制水溶性维生素E衍生物混合物的与第一溶剂不混溶的第二溶剂(例如非极性有机溶剂)的量可以基于第二溶剂的体积与粗制水溶性维生素E衍生物混合物的体积之比。第二溶剂的体积与粗制水溶性维生素E衍生物混合物的体积之比可以为0.1:1至10:1。在一些实施方案中,第二溶剂的体积与粗制水溶性维生素E衍生物混合物的体积之比为或约为0.1:1、0.2:1、0.25:1、0.3:1、0.4:1、0.45:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.75:1、0.8:1、0.9:1、1:1、1.2:1、1.25:1、1.3:1、1.4:1、1.5:1、1.6:1、1.7:1、1.75:1、1.8:1、1.9:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、3.6:1、4:1、4.5:1、5:1、5.5:1、6:1、6.5:1、7:1、7.5:1、8:1、8.5:1、9:1、9.5:1或10:1,或更高。例如,第二溶剂的体积与粗制水溶性维生素E衍生物混合物的体积之比可以为3:1。

[0395] 可以对粗制水溶性维生素E衍生物混合物进行一次或多次(例如,两次、三次、四次或更多次)所述方法的纯化过程(例如用有机溶剂清洗)。可以在搅拌的同时进行清洗。在示例性方法中,所述粗制水溶性维生素E衍生物混合物可以溶解于第一溶剂(例如质子极性有机溶剂,例如醇) 中,并用第二溶剂(例如与第一溶剂不混溶的非极性有机溶剂,诸如烃)清洗三次或更多次。

[0396] 所述方法的示例为通过进行纯化过程来纯化粗制水溶性维生素E衍生物混合物的方法,所述纯化过程例如用有机溶剂清洗,例如通过将粗制水溶性维生素E衍生物混合物溶解于甲醇中并用环己烷清洗,并且将用环己烷清洗重复三次或更多次。

[0397] 所述粗制水溶性维生素E衍生物混合物可以被进一步纯化以获得纯化的水溶性维生素E衍生物混合物,例如纯化TPGS组合物。所述纯化水溶性维生素E衍生物混合物可以是与已知的TPGS组合物相比包含较少TPGS单体(即,少于70重量%)和较多TPGS二聚体(即,多于12重量%)的纯化TPGS组合物。可以进行进一步纯化以从粗制水溶性维生素E衍生物混合物去除杂质。可以进行进一步纯化以将纯化水溶性维生素E衍生物混合物与第一溶剂分离。例如,可以通过用吸附剂(例如活性炭(即,活性碳))处理粗制水溶性维生素E衍生物混合物

来进一步纯化粗制水溶性维生素E衍生物混合物。活性炭可用作脱色剂并通过化学吸附来去除杂质。本领域技术人员已知的任何活性炭可以用于处理粗制水溶性维生素E衍生物混合物。此类活性炭是可从商业来源以诸如Calgon-Type CPG®、Type PCB®、Type SGL®、Type CAL®和Type OL®的商标名获得的。

[0398] 所述粗制水溶性维生素E衍生物混合物的进一步纯化(例如用活性炭处理粗制水溶性维生素E衍生物混合物)可以发生0.5小时或约0.5小时至5小时或约5小时(或根据需要为更久的)的一段时间。待处理的粗制水溶性维生素E衍生物混合物可以溶解在溶剂中,例如溶解于上述用于清洗的第一溶剂中。可以添加额外的溶剂,例如在清洗期间用于溶解粗制水溶性维生素E衍生物混合物的相同溶剂,诸如极性质子有机溶剂。在所述方法中,添加到粗制水溶性维生素E衍生物混合物的额外溶剂(例如极性质子有机溶剂)的量可以基于溶剂(例如第一溶剂,诸如极性质子有机溶剂)加额外的溶剂的总体积与粗制水溶性维生素E衍生物混合物的体积之比。第一溶剂加额外的溶剂的总体积与粗制TPGS组合物的体积之比可以为0.1:1至10:1。在一些实施方案中,总溶剂的体积与粗制 水溶性维生素E衍生物混合物的体积之比为或约为0.1:1、0.2:1、0.25:1、0.3:1、0.4:1、0.45:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.75:1、0.8:1、0.9:1、1:1、1.2:1、1.25:1、1.3:1、1.4:1、1.5:1、1.6:1、1.7:1、1.75:1、1.8:1、1.9:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、3.6:1、4:1、4.5:1、5:1、5.5:1、6:1、6.5:1、7:1、7.5:1、8:1、8.5:1、9:1、9.5:1或10:1,或更高。例如,第一溶剂加额外的溶剂的总体积与粗制水溶性维生素E衍生物混合物的体积之比可以为5:1。

[0399] 在所述方法中,进一步纯化(例如用例如活性炭处理反应混合物)可以发生至少或至少约0.5小时、1小时、1.5小时、2小时、3小时、4小时、5小时或更久。进一步纯化(例如用活性炭处理反应混合物)可以在室温或约室温(即,20℃或约20℃)至从室温升高的温度中的任何温度下完成。例如,所述纯化过程(例如活性炭处理)的温度可以为或约为20℃、30℃、40℃、50℃、55℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃,或20℃至100℃,例如为或约为55℃至60℃的任何温度。处理温度和时间可以根据粗制水溶性维生素E衍生物混合物、溶剂和在粗制水溶性维生素E衍生物混合物中存在的杂质而变化。在示例性纯化过程(例如活性炭处理过程)中,可以例如在为或约为55℃至60℃的温度下用活性炭处理粗制水溶性维生素E衍生物混合物至少或至少约1小时,然后冷却。

[0400] 在所述方法中,在进一步纯化之后(例如用活性炭处理粗制水溶性维生素E衍生物混合物之后),在冷却之后(例如冷却至室温(即,20℃或约20℃)之后),可以将粗制水溶性维生素E衍生物混合物过滤并清洗。可以将所述粗制水溶性维生素E衍生物混合物(例如溶解于溶剂中的粗制水溶性维生素E衍生物混合物)过滤和清洗,例如以从粗制水溶性维生素E衍生物混合物去除活性炭。例如,所述粗制水溶性维生素E衍生物混合物(诸如溶解于溶剂中的粗制水溶性维生素E衍生物混合物)可以通过过滤助剂(例如硅藻土)而过滤。适用于所述方法的过滤助剂包括例如以商标名Celite®和Hyflo®销售的那些。在通过过滤助剂(例如硅藻土)而过滤之后,可以将所述粗制TPGS组合物用例如用于溶解粗制水溶性维生素E衍生物混合物的相同溶剂(例如第一溶剂)清洗。在示例性实施方案中,在进一步纯化(例如用活性炭处理)和冷却(例如至室温(即,20℃或 约20℃))之后,通过硅藻土(例如Hyflo®过滤助剂)过滤粗制水溶性维生素E衍生物混合物,并用溶剂(例如甲醇)清洗。

[0401] 在所述方法中，粗制水溶性维生素E衍生物混合物可以经进一步纯化以使纯化水溶性维生素E衍生物混合物与溶剂(例如第一溶剂)分离。例如，所述粗制水溶性维生素E衍生物混合物可以通过从溶剂中溶解的水溶性维生素E衍生物混合物去除溶剂(即，浓缩粗制水溶性维生素E衍生物混合物)而进一步纯化，从而获得纯化水溶性维生素E衍生物混合物。可以使用本领域技术人员已知的从组合物去除溶剂的任何方法，包括例如真空蒸馏、旋转蒸发和过滤。可以在任何温度例如室温(即20℃)下或在从室温升高的温度下从水溶性维生素E衍生物混合物去除溶剂。例如，可以在为或约为20℃、30℃、40℃、50℃、55℃、60℃、70℃、80℃或90℃，但低于或约低于100℃(例如低于或约低于60℃)的温度下去除溶剂。在示例性实施方案中，可以在从室温(即，20℃或约20℃)升高的温度(但低于或约低于60℃)下，通过蒸馏(例如真空蒸馏)来从粗制水溶性维生素E衍生物混合物去除溶剂。在去除溶剂之后，可以通过本领域技术人员已知的任何干燥方法来干燥纯化水溶性维生素E衍生物混合物。适于干燥的方法包括在惰性气体(例如氮气或氩气)下的干燥，或在真空下的干燥，或其任意组合。

[0402] 在所述方法的示例性实施方案中，由所述方法制备的粗制水溶性维生素E衍生物混合物的进一步纯化可以包括通过处理粗制水溶性维生素E衍生物混合物以从反应混合物去除杂质(例如通过用活性炭处理粗制水溶性维生素E衍生物混合物)的进一步纯化。由所述方法制备的粗制水溶性维生素E衍生物混合物的进一步纯化可以包括通过从粗制水溶性维生素E衍生物混合物(例如在溶剂中溶解的粗制水溶性维生素E衍生物混合物)去除溶剂(例如通过真空蒸馏去除溶剂)的进一步纯化。进一步纯化可以包括用活性炭处理粗制水溶性维生素E衍生物混合物，或从粗制水溶性维生素E衍生物混合物去除溶剂，或上述二者。在示例性方法中，所述粗制水溶性维生素E衍生物混合物的进一步纯化包括从粗制水溶性维生素E衍生物混合物去除杂质，例如用活性炭处理粗制水溶性维生素E衍生物混合物；以及从粗制水溶性维生素E衍生物混合物去除溶剂， 例如通过真空蒸馏去除溶剂，从而获得纯化水溶性维生素E衍生物混合物，例如纯化TPGS组合物。所述纯化TPGS组合物可以与已知的TPGS组合物相比包含较少TPGS单体(即，少于70重量％)和较多TPGS二聚体(即，多于12重量％)。

[0403] 所述方法产生具有期望量的二聚体(大于12％)的纯化水溶性维生素E衍生物混合物(例如纯化TPGS组合物)，其可以用于使用水溶性维生素E衍生物混合物的任何应用，例如用于供人类食用的食品、饮料、药物制品或营养产品，并且特别用于制备包含水溶性维生素E衍生物混合物和非极性成分及其它任选的成分的浓缩物。例如，所述方法制备纯化的水溶性维生素E衍生物混合物，例如纯化的TPGS组合物，例如与已知的TPGS组合物相比包含较少TPGS单体(即，少于70重量％)和较多TPGS二聚体(即，多于12重量％)的TPGS组合物，其可以用于供人类食用的产品，例如食品和饮料产品，尤其是含水的食品和饮料产品，以及其中可以添加水溶性维生素E衍生物混合物的任何其它应用。可以按照所述方法制备的示例性纯化水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)是包含少于70重量％的单体和多于12重量％的二聚体的那些，例如包含为或约为25重量％至69重量％的单体和为或约为13重量％至95重量％的二聚体的组合物，例如包含为或约为40重量％至60重量％的单体和为或约为25重量％至60重量％的二聚体的组合物。例如，可以按照所述方法来获得这样的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)，其包含为或约为25重量％至69重量％的单体，例如为或约为25重

量％、26重量％、27重量％、28重量％、29重量％、30重量％、31重量％、32重量％、33重量％、34重量％、35重量％、36重量％、37重量％、38重量％、39重量％、40重量％、41重量％、42重量％、43重量％、44重量％、45重量％、46重量％、47重量％、48重量％、49重量％、50重量％、51重量％、52重量％、53重量％、54重量％、55重量％、56重量％、57重量％、58重量％、59重量％、60重量％、61重量％、62重量％、63重量％、64重量％、65重量％、66重量％、67重量％、68重量％或69重量％的单体；和为或约为13重量％至95重量％的二聚体，例如为或约为13重量％、14重量％、15重量％、16重量％、17重量％、18重量％、19重量％、20 重量％、21重量％、22重量％、23重量％、24重量％、25重量％、26重量％、27重量％、28重量％、29重量％、30重量％、31重量％、32重量％、33重量％、34重量％、35重量％、36重量％、37重量％、38重量％、39重量％、40重量％、41重量％、42重量％、43重量％、44重量％、45重量％、46重量％、47重量％、48重量％、49重量％、50重量％、51重量％、52重量％、53重量％、54重量％、55重量％、56重量％、57重量％、58重量％、59重量％、60重量％、61重量％、62重量％、63重量％、64重量％、65重量％、66重量％、67重量％、68重量％、69重量％、70重量％、71重量％、72重量％、73重量％、74重量％、75重量％、76重量％、77重量％、78重量％、79重量％、80重量％、81重量％、82重量％、83重量％、84重量％、85重量％、86重量％、87重量％、88重量％、89重量％、90重量％、91重量％、92重量％、93重量％、94重量％或95重量％的二聚体。

[0404] 这些方法参考TPGS来描述，并且可以经修改以生成任何含较高的二聚体的水溶性维生素E衍生物组合物。可以应用生成具有期望的二聚体的组合物或二聚体和单体浓缩物的其它方法，其包括从标准制剂纯化二聚体和将所述二聚体添加回标准制剂以增加其浓度。所得的组合物可用于本文所述的浓缩物和稀释组合物。

[0405] D.包含含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物的产品

[0406] 本文提供了包含含有高二聚体的水溶性维生素E混合物的产品。这些包括例如供人类食用的产品，例如食品和饮料产品，特别是含水的食品和饮料产品；以及制备这些产品的方法。特别地，提供了包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)的预乳液浓缩物、液体纳米乳液浓缩物和包含所述浓缩物的液体稀释(饮料)组合物及其它饮料组合物。还提供了供直接食用的组合物，其中所述水溶性维生素E衍生物混合物和其它成分以用于直接摄取的量存在。所述水溶性维生素E衍生物混合物通常以少于10％的量、通常为1％至5％的量存在。

[0407] 本文提供的包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物的组合物可以包含非极性化合物。非极性化合物是水溶性差的(例如具有低水溶解 度或水不溶性)。因此，通常难以将非极性化合物配制成供人类食用的产品，特别含水产品，例如食品和饮料组合物。非极性化合物的差的水溶解度还可导致它们差的生物利用度。本文提供了用于配制包含非极性化合物的食品和饮料产品的改善的方法和组合物。包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物的产品与现有的食品和饮料产品相比可以包含更高浓度的非极性化合物。包含所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)的产品与包含此类具有较低浓度(即，少于13％、29％、35％、52％)的二聚体的水溶性维生素E的产品相比可以增溶更大量的非极性化合物。这些所得的产品保留了期望的感官性质，例如澄清度(即，低浊度)。本文提供的产品可以包含大量的非极性化合物(例如包含非极性活性成分的非极性化合物)，例如为或约为食品和饮料产品重量的1重量％至75重量％的非极性化合物，例如为或约为食品和饮料产品重量

的1％至5％、1％至10％、1％至15％、1％至20％、1％至25％、1％至30％、1％至35％、1％至40％、1％至45％、1％至50％、1％至55％、1％至60％、1％至65％、1％至70％、1％至75％、5％至10％、5％至15％、5％至20％、5％至25％、5％至30％、5％至35％、5％至40％、5％至45％、5％至50％、5％至55％、5％至60％、5％至65％、5％至70％、5％至75％、10％至15％、10％至20％、10％至25％、10％至30％、10％至35％、10％至40％、10％至45％、10％至50％、10％至55％、10％至60％、10％至65％、10％至70％、10％至75％、15％至20％、15％至25％、15％至30％、15％至35％、15％至40％、15％至45％、15％至50％、15％至55％、15％至60％、15％至65％、15％至70％、20％至25％、20％至30％、20％至35％、20％至40％、20％至45％、20％至50％、20％至55％、20％至60％、20％至65％、20％至70％、20％至75％、25％至30％、25％至35％、25％至40％、25％至45％、25％至50％、25％至55％、25％至60％、25％至65％、25％至70％、25％至75％、30％至35％、30％至40％、30％至45％、30％至50％、30％至55％、30％至60％、30％至65％、30％至70％、30％至75％、35％至40％、35％至45％、35％至50％、35％至55％、35％至60％、35％至65％、35％至70％、35％至75％、40％至45％、40％至50％、40％至55％、40％至60％、40％至65％、40％至70％、40％至75％、45％至50％、45％至55％、45％ 至60％、45％至65％、45％至70％、45％至75％、50％至55％、50％至60％、50％至65％、50％至69％、55％至60％、55％至65％、55％至70％、55％至75％、60％至65％、60％至70％、60％至75％、65％至70％、65％至75％、或70％至75％的非极性化合物。包含所述水溶性维生素E衍生物混合物和大量非极性化合物的产品保留了期望的感官性质，例如保持无浊度。例如，本文提供的产品可以包含与包含已知TPGS组合物的现有产品相比高达两倍量的非极性化合物，并保留相同的浊度水平。包含已知TPGS组合物的产(例如包含由主要的单体(例如，70％或更多)和少量的二聚体(例如，12％或更少)组成的TPGS组合物与大量非极性化合物(例如，高达75重量％非极性化合物)的产品)表现出与本文提供的包含本文提供的TPGS组合物和相同量的非极性化合物(例如，高达75重量％非极性化合物)的产品相比更高的浊度水平，例如高两倍的浊度水平。

[0408] 本文提供的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)可以与包含非极性活性成分的非极性化合物一起配制以形成预乳液浓缩物。本文所述的水溶性维生素E衍生物组合物可以与包含非极性活性成分的非极性化合物和诸如极性溶剂的额外成分一起配制以形成纳米乳液浓缩物。包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)和非极性化合物的液体纳米乳液浓缩物可以经稀释以形成包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)和含有非极性活性成分的非极性化合物的液体稀释组合物。所制备的液体稀释组合物是澄清的或保持澄清的。

[0409] 本文提供的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)可以与包含非极性活性成分的非极性化合物或其它活性成分一起配制以形成供直接食用的组合物，例如饮料组合物。这些组合物可以多种体积和规格来配制，其包括但不限于单份配剂(single-serving shot)和多份(multi-serving)组合物。所制备的饮料组合物是澄清的，并通常保持澄清。

[0410] 提供了供直接食用的包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)和非极性组分的浓缩物和组合物。所述浓缩物包含99％或更多的水溶性维生素E衍生物组合物，并且剩余部分是非极性成分，其量少至水溶性维生素E衍生物组合物的1％(通常5％)。供直接食用的组合物包含50％或更多的水溶性维生素E衍生物组合物到少至0.1％(通常1.5％)

的水溶性维生素E衍生物组合物。下文提供了其它描述和实例。供直接食用的浓缩物和组合物可以包含额外的任选成分，其包括极性溶剂，例如水和/或醇。

[0411] 根据维生素E的维生素E衍生物的量，浓缩物是蜡样或乳膏状(半固体)或液体(包括乳液)，这取决于特定组分及其量。通过向饮料添加适当量的适当浓缩物，以向包含期望量的非极性成分的食品(特别是饮料，包括含水饮料)添加浓缩物。例如，所述浓缩物可以经溶解和稀释以形成液体稀释组合物。或者，所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)可以直接配制成饮料组合物。例如，所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)可以在不配制浓缩物的情况下添加到饮料组合物中。所得的食品/饮料组合物保留了期望的感官性质，例如改善的澄清度(例如，小粒径、低浊度)、稳定性(例如，不存在分离)、味道和气味。需要保留期望的感官性质的食品和饮料组合物。本文提供的乳液解决了那些需求等。

[0412] 本文所述的供直接食用的组合物和浓缩物包括作为半固体蜡和乳液的浓缩物，其中所述浓缩物和供直接食用的组合物还包含极性溶剂，例如水或醇。本文提供的乳液包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物。

[0413] 本文证明，与包含具有低二聚体量的水溶性维生素E衍生物混合物的组合物相比，本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(含高的二聚体)允许更大量的非极性化合物分散在水性液体中。例如，提供了包含在水性液体中分散的水溶性维生素E衍生物混合物和非极性化合物的水包油乳液，其具有期望的性质，包括改善的澄清度、稳定性、气味和味道。所提供的乳液(和用于制备所述乳液的方法)可以用于配制在水性组合物中的任何非极性化合物，其包括本文所述的非极性化合物(例如，非极性活性成分)及其它已知的非极性化合物和活性成分。通常，所提供的包含水溶性维生素E衍生物的组合物是乳液。通常，所提供的乳液组合物是包含在水性液体中分散的非极性化合物的水包油纳米乳液。

[0414] 除包含本文所述的水溶性维生素E衍生物之外，可以通过包含一种或多种助表面活性剂和/或乳化稳定剂来进一步稳定所提供的乳液组合物。表面活性剂形成油相与水相之间的乳液中的界面膜，提供了稳定性。 通常，所提供的组合物的纳米乳液包含胶束，其中一种或多种表面活性剂包围所述非极性活性化合物。胶束分散在水相中。

[0415] 所提供的乳液组合物包含含有本文所述的水溶性维生素E衍生物和非极性化合物的液体纳米乳液浓缩物，其可以经稀释以在水性组合物(例如饮料产品)中提供非极性化合物。液体纳米乳液浓缩物可以被稀释于介质(例如水性介质)中以形成包含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)。所提供的组合物的示例还为通过将液体纳米乳液浓缩物稀释于介质中而制备的保持澄清的液体稀释组合物(例如，水性液体稀释组合物)。

[0416] 本文提供的乳液组合物及食品和饮料产品可以包含任何非极性化合物或活性成分。所述非极性化合物通常是非极性活性成分，例如药物制品、营养制品、维生素和矿物质。所述非极性活性成分包括但不限于含多不饱和脂肪酸(PUFA)的化合物，例如含ω-3的活性成分(诸如含ALA、DHA和/或EPA的化合物，如源自鱼和藻类、磷虾和/或亚麻籽提取物的油)和含ω-6的非极性活性成分(例如含γ-亚麻酸(GLA)的化合物，诸如玻璃苣油)；含锯叶棕油的化合物；含共轭脂肪酸的成分，例如含共轭亚油酸(CLA)的化合物；含辅酶Q的活性成分，例如辅酶Q10(CoQ10)，诸如含氧化CoQ10(泛癸利酮)的化合物；以及含植物甾醇(植物甾醇类)的化合物。本文描述了额外的示例性非极性活性成分和其它活性成分。任何非极性化

合物或活性成分可以用于所提供的乳液组合物及本文提供的食品和饮料产品中。

[0417] 1.浓缩物

[0418] a.预乳液浓缩物

[0419] 所提供的组合物的示例为包含一种或多种非极性化合物的预乳液浓缩物。所述预乳液浓缩物可以是半固体组合物，通常具有蜡样或乳膏状稠度(例如，诸如蜡的物质(例如唇膏)在室温如25℃或约25℃下的稠度)，并且在更高的温度(例如当加热至更高的温度，例如至125°F或约125°F，或至50℃或约50℃或至60℃或约60℃时)下变成液体。

[0420] 使用所提供的方法，可以将预乳液浓缩物稀释于水性介质中，以形 成所提供的包含水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)和非极性化合物的液体稀释组合物。配制所述预乳液浓缩物，以使浓缩物例如于水性介质中的稀释产生具有一种或多种期望性质的组合物，所述期望的性质例如澄清度；安全性；味道；气味；稳定性，例如不存在随着时间的相分离、“环形成”和/或沉淀；和/或生物相容性。在一个实例中，期望的性质是所提供的预乳液浓缩物当其稀释于水性介质(例如饮料，诸如水)后产生澄清或部分澄清的水性液体稀释组合物的能力。在另一实例中，期望的性质涉及预乳液浓缩物的安全性和/或供人类食用的预乳液浓缩物例如在食品和饮料中的适宜性(desirability)。在另一实例中，可以期望的是，预乳液浓缩物包含少于或等于特定浓度的一种或多种成分。在另一实例中，可以期望的是，预乳液浓缩物包含大于或等于特定浓度的一种或多种成分。

[0421] 除了非极性化合物之外，所述预乳液浓缩物包含至少一种表面活性剂，例如本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)。通常，所述表面活性剂的HLB值为12或12至20或约20，例如12、13、14、15、16、17、18、19或20、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19或约20。合适的表面活性剂的示例为生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)，例如本文所述的TPGS、TPGS类似物、TPGS同系物和TPGS衍生物，以及具有与TPGS类似性质的其它表面活性剂，例如HLB值为12或约12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，FDA的GRAS(一般公认为安全的)认证的和/或Kosher认证的表面活性剂，例如TPGS。

[0422] 通常，所述预乳液浓缩物还包含一种或多种额外成分。可包含在所述预乳液组合物中的额外成分的示例为防腐剂、溶剂、助表面活性剂、乳化稳定剂、额外的活性成分和调味剂，如本文所述。

[0423] 通常，配制所述预乳液浓缩物，以使当稀释于水性介质(例如水)中时，其产生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。这些包含由一种或多种表面活性剂包围的非极性化合物的胶束促进非极性化合物在稀释组合物中的水性介质的极性溶剂之中的分散。通常，配制所述预乳液，以使稀释组合物中的胶束具有小的或相对小的粒径， 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的粒径。较小的粒径与通过稀释预乳液浓缩物而得到的稀释混合物的澄清度增加有关。例如，具有较小粒径的液体与具有较大粒径的液体相比可以更加澄清。小粒径还可以影响其它期望的性质，例如稳定性。

[0424] 所述预乳液浓缩物的许多参数(包括成分、其相对浓度及制备预乳液浓缩物的方法)影响通过稀释预乳液浓缩物制备的液体稀释组合物的粒径。通过引申,预乳液浓缩物的这些参数还影响稀释组合物的期望的性质,例如稀释组合物的澄清度。特别地,所述表面活性剂的性质特别是表面活性剂的HLB以及表面活性剂和非极性化合物在预乳液浓缩物中的相对浓度影响稀释组合物的小粒径和澄清度。通常,这些参数和性质中的多个参数和性质彼此相关。例如,多个参数影响粒径,通常影响小粒径。粒径直接影响包含预乳液浓缩物的水性液体稀释组合物的澄清度。粒径还涉及包含预乳液浓缩物的水性液体稀释组合物的其它性质,例如稳定性、不存在“环形成”和/或沉淀物形成。

[0425] 因此,在所述预乳液浓缩物中的成分的性质及其相对浓度对于预乳液浓缩物产生期望的稀释组合物的能力是重要的。使用所提供的用于配制预乳液浓缩物的方法确定产生具有期望性质的稀释组合物的合适的成分及其相对浓度。

[0426] i.配制预乳液浓缩物

[0427] 使用所提供的配制方法,通过选择成分和产生具有一种或多种期望性质的组合物的所述成分的浓度比例来配制预乳液浓缩物。当配制预乳液浓缩物时,所选的成分和起始浓度用于制备初始预乳液浓缩物,若需 要,通常对其进行评价和调整。

[0428] 作为配制所提供的预乳液浓缩物的第一步,制备一种或多种初始预乳液浓缩物,并评价期望的性质。对于此步骤,例如从下文提供的成分的列表中的一个或多个选择成分。每一所选成分的起始浓度(重量百分比)选自此成分或成分类别的适当浓度范围。例如,起始表面活性剂浓度(例如水溶性维生素E衍生物,诸如TPGS)选自适当的表面活性剂浓度范围。在一些情况下,基于具有一种或多种期望性质的现有预乳液浓缩物的成分及其浓度来配制初始预乳液浓缩物。

[0429] 然后使用制备下文提供的预乳液浓缩物的方法,在合适的步骤以其起始浓度添加每一成分,从而制备初始预乳液浓缩物。在一个实例中,制备多于一种的初始预乳液浓缩物。例如,可以制备和比较多种初始预乳液浓缩物,每一种具有不同浓度的一种或多种成分。例如,可以制备多种预乳液浓缩物以测试一种或多种特性成分的适当浓度范围内的多种代表性浓度。

[0430] 在典型的实例中,通过包含至少一种HLB值为12或约12至20或约20的表面活性剂(例如本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)),通常是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)表面活性剂,从而制备初始预乳液浓缩物。

[0431] 在一个实例中,所述表面活性剂(例如本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物,例如TPGS)的起始浓度大于50%或约50%,通常大于60%或约60%,通常大于65%或约65%,例如大于70%或约70%,例如,在下述浓度范围内的起始浓度:预乳液浓缩物重量的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%。

[0432] 在另一实例中,所述表面活性剂(例如本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物,例如TPGS)的起始浓度为预乳液浓缩物重量的大于20%或 约20%,通常大于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％或55％。此实例通常用于其中非极性活性成分包括植物甾醇的预乳液浓缩物。

[0433] 此外，在此典型的实例中，初始预乳液浓缩物还包含至少一种非极性化合物(例如，非极性活性成分)。在一个实例中，所述非极性化合物(例如，非极性活性成分)的起始浓度或者所有一种或多种非极性化合物的总和的起始浓度选自以下浓度范围：预乳液浓缩物重量的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20％或约20％至30％或约30％，例如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％。

[0434] 在另一实例中，所述非极性化合物(例如非极性活性成分)的起始浓度或者所有一种或多种非极性化合物的总和的起始浓度选自1％或约1％至50％或约50％的浓度范围。在这种当使用多于一种非极性活性成分时通常使用的实例中，非极性化合物的总浓度选自以下浓度范围：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％。用于此实例的各非极性活性成分的起始浓度的示例为预乳液浓缩物重量的1％至50％，例如1％、10.5％、34％或45％，以及所述范围内的其它浓度。

[0435] 在一个实例中，所述初始预乳液浓缩物还包含其它成分，例如防腐剂，例如苄醇；助表面活性剂，例如磷脂，诸如磷脂酰胆碱；非极性溶剂，例如油；和/或乳化稳定剂。通常，不向预乳液浓缩物添加极性溶剂(例如水)作为成分。

[0436] 在制备初始预乳液浓缩物之后，评价所述预乳液浓缩物的一种或多种期望的性质，例如形成稀释组合物(例如，澄清稀释组合物或具有特定浊度值、粒径或其它性质的稀释组合物)的能力。通过将预乳液浓缩物稀释于水性介质，例如将预乳液组合物以1:10或约1:10至1:1000或约 1:1000或更高、通常1:10或约1:10至1:500或约1:500或更高的稀释因子(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或更高的稀释因子)稀释于水性介质中，从而评估形成具有一种或多种性质的稀释组合物的能力。在一个实例中，通过在水性介质中(例如在25mL或更多的水性介质中)包含一滴或多滴加热的预乳液浓缩物来进行稀释。

[0437] 在评价之后，可以调节成分和/或其浓度以生成最终预乳液浓缩物中的期望的性质。通常，所述非极性化合物和/或表面活性剂(例如水溶性维生素E衍生物组合物，诸如TPGS)的浓度是在评价初始预乳液浓缩物之后经调节的浓度。类似地，当配制多种初始预乳液浓缩物时，所述非极性化合物和表面活性剂中的一个或多个随多种初始预乳液浓缩物而不同。在一些情况下，在评价之后，可以确定为了实现特定预乳液浓缩物的期望性质，额外成分(不包含在初始制剂中)是需要或期望的。此过程可以重复，直至生成具有期望的一种或多种性质的预乳液浓缩物。

[0438] ii.示例性成分和典型的浓度范围

[0439] 所提供的预乳液浓缩物和其它组合物中的每一种包含至少一种非极性化合物(例如包含一种或多种非极性活性成分的非极性化合物)和表面活性剂(例如本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物),诸如TPGS的单体和二聚体的混合物)。任何包含一种或多种非极性活性成分的非极性化合物可以用所提供的方法配制以及与预乳液浓缩物一起配制。下文描述了可以掺入所提供的浓缩物中的多个示例性非极性化合物。通常,所述非极性化合物是或包含非极性活性成分,例如油基活性成分,诸如多不饱和脂肪酸(PUFA)、辅酶Q或植物化学成分。

[0440] 在一个实例中,为了配制初始预乳液浓缩物,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和的起始浓度通常选自以下浓度范围:预乳液浓缩物重量的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20%或约20%至30%或约30%,例如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%。在另一实例中,所述非极性化合物(例如非极性活性成分)的起始浓度或者所有一种或多种非极性化合物的总和的起始浓度选自1%或约1%至50%或约50%的浓度范围。在这种当使用多于一种非极性活性成分时通常使用的实例中,所述非极性化合物的总浓度选自以下浓度范围:浓缩物重量的30%或约30%至55%或约55%,例如40%或约40%至50%或约50%。用于此实例的各非极性活性成分的起始浓度的示例为浓缩物重量的1%至50%,例如1%、10.5%、34%或45%,以及所述范围内的其它浓度。

[0441] 除了非极性化合物之外,所述预乳液浓缩物包含至少一种表面活性剂,其为本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物,例如TPGS。所述表面活性剂的HLB值为12或约12至20或约20,例如12、13、14、15、16、17、18、19或20。合适的表面活性剂的示例为本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物),例如TPGS、TPGS类似物、TPGS同系物和TPGS衍生物,以及其它具有类似性质的表面活性剂,例如任何HLB值为12或约12至20或约20的表面活性剂,其中以二聚体和单体的混合物形式提供维生素E衍生物,其具有至少13%的二聚体,通常至少29%、35%或50%的二聚体,剩余为单体和约或不超过10%、5%、4%、3%、2%或1%的其它少量污染物、杂质或更高形式的聚合物。表面活性剂、HLB值和测定HLB值的方法是公知的。

[0442] 在一个实例中,本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)(例如TPGS)的起始浓度大于50%或约50%,通常大于60%或约60%,通常大于65%或约65%,例如大于70%或约70%,例如,在下述浓度范围内的起始浓度:预乳液浓缩物重量的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%。

[0443] 在另一实例中,所述表面活性剂(例如本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物),例如TPGS)的起始浓度为预乳液浓缩物重量的大于20%或约20%,通常大于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％或55％。此实例通常用于其中非极性活性成分包括植物甾醇的预乳液浓缩物。

[0444] 可以向所述初始预乳液浓缩物添加一种或多种(通常多于一种)的额外成分。例如,所述预乳液浓缩物通常包含至少一种防腐剂,通常是天然防腐剂,例如苄醇。可以向包括初始预乳液浓缩物在内的预乳液浓缩物添加的其它额外成分的示例为乳化稳定剂,例如树胶混合物;用于非极性化合物的非极性溶剂,例如除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;一种或多种调味剂,例如D-柠蒙烯或柠檬油;助表面活性剂,例如磷脂,诸如磷脂酰胆碱。

[0445] 在下列各部分中描述额外成分的适当浓度范围。通常,额外成分的浓度部分地取决于非极性活性成分的浓度和/或表面活性剂的浓度。通常,这三种成分的浓度是配制方法的关键。例如,当确定应对初始预乳液浓缩物中的成分浓度进行调整时,其通常是经调节的这两种成分(即,非极性活性成分和/或表面活性剂)中的一种或多种的浓度。

[0446] 在一个实例中,可以在评价初始预乳液浓缩物之后期望地添加一种或多种额外成分,例如以改善预乳液浓缩物的一种或多种期望性质。

[0447] b.液体纳米乳液浓缩物

[0448] 本文提供了包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物、一种或多种含有一种或多种活性成分的非极性化合物、和极性溶剂的液体纳米乳液浓缩物(也称为“液体浓缩物”)。包括乳液在内的液体浓缩物可以被 稀释于水性介质中以形成包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物和含有非极性活性成分的非极性化合物的水性液体稀释组合物。基于浓缩物和/或包含所述浓缩物的水性液体稀释组合物的一种或多种期望的性质来配制液体浓缩物,所述期望的性质例如澄清度;安全性;味道;气味;稳定性,例如不存在随着时间推移的相分离、“环形成”和/或沉淀;和/或生物利用度。在一个实例中,期望的性质是所提供的浓缩物当其稀释于水性介质中(例如水,诸如饮料产品中)后产生澄清或部分澄清的水性液体稀释组合物的能力。在另一实例中,期望的性质涉及浓缩物的安全性和/或供人类食用的液体浓缩物例如在食品和饮料中的适宜性。在另一实例中,可以期望的是,所述液体浓缩物包含少于或等于特定浓度的一种或多种成分。在另一实例中,可以期望的是,所述液体浓缩物包含大于或等于特定浓度的一种或多种成分。

[0449] 除了本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物和非极性化合物,所述液体浓缩物还包含极性溶剂,例如水(诸如过滤的水)或任何其它可食用的水性液体(例如,丙二醇或甘油)或其组合。通常,所述液体浓缩物包含大量的极性溶剂,例如为或约为液体浓缩物重量的50％至80％(w/w),通常为或约为液体浓缩物重量的50％至79％。

[0450] 通常,所述液体浓缩物还包含一种或多种额外成分。可包含在液体浓缩物中的额外成分的示例为防腐剂、非极性溶剂、助表面活性剂、乳化稳定剂、pH调节剂、额外的活性成分和调味剂。

[0451] 本文提供的液体浓缩物和稀释组合物中的非极性化合物包含在胶束中。这些包含由一种或多种表面活性剂包围的非极性化合物的胶束允许非极性化合物在极性溶剂之中的分散,例如当将液体浓缩物稀释以形成水性液体稀释组合物时。包含非极性化合物的胶束通常具有小的或相对小的粒径,例如少于或少于约1000nm,少于或少于约500nm,少于或少于约300nm,少于或少于约200nm,例如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。较小的粒径与包含经稀释的液体浓缩物的水性液体稀释组合物的澄清度相关。例如，具有较小粒径的液体与具有较大粒径的液体相比可以更加澄清。小粒径还可以影响其它期望的性质，例如稳定性。

[0452] 多种因素(包括成分、其相对浓度和用于制备液体浓缩物的方法)影响组合物的粒径和组合物的其它期望的性质，例如澄清度。特别地，表面活性剂的性质(特别是表面活性剂的HLB)以及极性溶剂(例如水)、表面活性剂和非极性化合物的相对浓度影响水性液体稀释组合物的小粒径和澄清度。通常，这些参数和性质中的多个参数和性质彼此相关。例如，多个参数影响组合物的粒径，通常影响小粒径。粒径直接影响包含液体浓缩物的水性液体稀释组合物的澄清度。粒径还涉及包含液体浓缩物的水性液体稀释组合物的其它性质，例如稳定性、不存在“环形成”和/或沉淀物形成。

[0453] 因此，在液体浓缩物中的成分的性质及其相对浓度对于浓缩物产生期望的稀释组合物的能力是重要的。提供了配制液体纳米乳液浓缩物的方法。使用所提供的用于配制液体浓缩物的方法确定产生具有期望性质的稀释组合物的合适的成分及其相对浓度。

[0454] i.配制液体纳米乳液浓缩物

[0455] 在所提供的配制方法中，通过选择成分和产生具有一种或多种期望性质的组合物的所述成分的量来配制液体浓缩物。当配制液体浓缩物时，所选的成分和起始量(浓度)用于制备初始液体浓缩物，若需要，对其进行评价和调整。

[0456] 作为配制所提供的液体浓缩物的第一步，制备一种或多种初始浓缩物被，并评价期望的性质。对于此步骤，成分选自例如本文所述的成分。所述成分通常包括：表面活性剂，例如本文所述的水溶性维生素E衍生物，诸如TPGS；极性溶剂；非极性活性成分；及其它成分。每一所选成分的起始浓度(重量百分比)选自所述成分或成分类别的适当范围，例如所述表面活性剂的适当浓度范围。在一些情况下，基于具有一种或多种期望性质的现有液体浓缩物的成分及其量(浓度)来配制初始液体浓缩 物。

[0457] 例如，使用制备下文提供的液体浓缩物的方法，在合适的步骤以其起始浓度添加每一成分，从而制备初始液体浓缩物。可以制备和比较多于一种的初始液体浓缩物，例如多种初始液体浓缩物，每一种具有不同浓度的一种或多种成分。例如，可以制备多种初始液体浓缩物以测试一种或多种特性成分的适当浓度范围内的多种代表性浓度。

[0458] 在典型的实例中，通过包含：起始浓度在为或约为液体浓缩物的5重量％至35重量％的浓度范围内的至少一种HLB值为或约为12至20的表面活性剂，例如本文所述的水溶性维生素E衍生物，诸如TPGS；起始浓度在为或约为液体浓缩物的1重量％至30重量％的浓度范围内的至少一种非极性化合物；和起始浓度为或约为液体浓缩物的40重量％至85重量％的极性溶剂。在一个实例中，所述初始液体浓缩物还包含其它成分，例如防腐剂、助乳化剂、pH调节剂和/或本文所述的其它成分。

[0459] 在制备初始液体浓缩物之后，评价液体浓缩物的一种或多种期望的性质，例如形成稀释组合物(例如，澄清稀释组合物或具有特定浊度值、粒径或其它性质的稀释组合物)的能力。可以通过将所述液体浓缩物稀释于水性介质(例如水)中来评估形成具有一种或多种性质的稀释组合物的能力。例如，可以将所述液体浓缩物以为或约为1:10至1:1000或更

高、通常为或约为1:10至1:500或更高的稀释因子(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或更高的稀释因子)或根据本文提供的其它稀释因子稀释于水性介质中。

[0460] 在评价之后,可以调节成分和/或其量(浓度)以生成最终液体浓缩物中的期望的性质。通常,所述非极性化合物、表面活性剂(例如水溶性维生素E衍生物混合物)和/或极性溶剂的浓度是在评价初始液体浓缩物之 后经调节的浓度。类似地,当配制多种初始液体浓缩物时,非极性化合物、表面活性剂(例如水溶性维生素E衍生物)和极性溶剂浓度中的一个或多个可以随多种初始液体浓缩物而不同。在一些情况下,在评价之后,可以确定为了实现特定浓缩物的期望性质,额外成分(不包含在初始制剂中)是需要或期望的。此过程可以重复,直至生成具有期望的一种或多种性质的液体浓缩物。

[0461] c.包含浓缩物的液体稀释组合物

[0462] 本文提供的产品包括包含所述含有本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)和非极性化合物的浓缩物的液体稀释组合物,通常是水性液体稀释组合物(即,饮料)。通过将所提供的液体纳米乳液浓缩物稀释于水性介质来制备水性液体稀释组合物,例如,饮料,诸如水、加味水、苏打水、奶、果蔬汁(包括果汁)、酱、糖浆、汤、运动饮料、营养饮料、能量饮料、维生素加强饮料或任何饮料。可以使用本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)和其它水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)(例如,参见第2008-0254188号美国公布和第6,045,826号美国专利)来制备或调整任何饮料。

[0463] 在一个实例中,所述水性液体稀释组合物在每8液体盎司或约8液体盎司、至少8液体盎司或至少约8液体盎司、或少于8液体盎司或少于约8液体盎司,或者每份量的液体介质中包含0.05克(g)或约0.05g至10g或约10g、通常0.05g至5g的浓缩物,例如,每8液体盎司、约8液体盎司、或至少8液体盎司或至少约8液体盎司的液体介质、例如8液体盎司、9液体盎司、10液体盎司、11液体盎司、12液体盎司、13液体盎司、14液体盎司、15液体盎司、16液体盎司、17液体盎司、18液体盎司、19液体盎司、20液体盎司、25液体盎司、30液体盎司、35液体盎司、40液体盎司、45液体盎司、50液体盎司、100液体盎司、200液体盎司或更多液体盎司的水性介质中包含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的浓缩物。

[0464] 在另一实例中,所述水性液体稀释组合物在每8液体盎司、约8液 体盎司、至少8液体盎司、至少8液体盎司或至少约8液体盎司、或少于8液体盎司或少于约8液体盎司,或者每份量的液体介质中,例如每8液体盎司、9液体盎司、10液体盎司、11液体盎司、12液体盎司、13液体盎司、14液体盎司、15液体盎司、16液体盎司、17液体盎司、18液体盎司、19液体盎司、20液体盎司、25液体盎司、30液体盎司、35液体盎司、40液体盎司、45液体盎司、50液体盎司、100液体盎司、200液体盎司或更多液体盎司的水性介质中包含1mL或约1mL至10mL或约10mL的浓缩物,例如1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL、9mL或10mL的浓缩物。

[0465] 在另一实例中,所述水性液体稀释组合物在每8液体盎司或约8液体盎司、至少8液

体盎司或至少约8液体盎司的水性介质、或少于8液体盎司或少于约8液体盎司，或者每份量的液体介质中包含至少10mg或约10mg、通常至少25mg或约25mg、通常至少35mg的非极性化合物，例如非极性活性成分；例如，在每至少8液体盎司或至少约8液体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或更多的非极性化合物。在另一实例中，所述水性液体稀释组合物包含以1:10或约1:10至1:1000或约1:1000或更高，通常1:10或约1:10至1:500或约1:500或更高的稀释因子(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、或1:500或更高的稀释因子)稀释的浓缩物。在另一实例中，所述水性液体稀释组合物包含稀释为任何量的液体浓缩物。在另一实例中，稀释因子小于1:10或约1:10。

[0466] 所提供的稀释于水性介质中的浓缩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，例如令人愉快的味道和/或气味，例如不存在“鱼腥”味道/气味、不存在“环形成”并不存在晶体形成；稳定性，例如不存在随着时间推移的氧化、“环形成”和/或沉淀；以及供人类食用的安全性。如本文所述，液体浓缩物是根据包含浓缩物的水性液体稀释组合物的期望性质而配制的。

[0467] d.评价浓缩物和液体稀释组合物

[0468] 配制方法可以还包括基于一种或多种期望性质(例如包含经稀释的浓缩物的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”或沉淀物形成和/或晶体存在)来分析初始浓度(例如预乳液浓度和/或液体纳米乳液浓度)。例如，所述方法通常包括例如通过分析包含初始浓缩物的所得水性液体稀释组合物的澄清度/浊度来分析所述初始浓缩物当稀释于水性介质中后形成澄清液体的能力。

[0469] 为了评价所述初始浓缩物在水性液体稀释组合物中的性质，可以将初始浓缩物(例如预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物)以为或约为1:10至1:1000、例如通常为或约为1:10至1:500的稀释因子(例如至少或约1:10、至少或约1:20、至少或约1:25、至少或约1:50、至少或约1:100、至少或约1:200、至少或约1:250、至少或约1:300、至少或约1:400、或者至少或约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或1:500的稀释因子)或任何其它稀释因子(例如本文提供的其它稀释因子)稀释于水性介质(例如水或另一极性溶剂)中。通常，使用一种或多种 方法来评价包含经稀释的初始浓缩物的所得水性液体稀释组合物的澄清度。另外，可以评价其它性质，例如液体的

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，可以经验地评价水性液体组合物的“鱼腥”气味。

[0470] i.澄清度

[0471] 所提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物)在水性介质中的稀释可以产生澄清液体。可以通过多种方法中的一种或多种方法，例如通过经验观察、通过测量粒径和/或通过测量液体的浊度值来评价包含初始浓缩物的所得水性液体稀释组合物的澄清度。

[0472] 例如，所述浓缩物例如预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物可以通过经稀释以形成澄清液体(或澄清度与已知液体相等的液体)(例如通过将为或约为0.05克(g)至10g的浓缩物，例如为或约为0.05g至5g，例如约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的浓缩物添加到水性介质，例如添加到至少或至少约8液体盎司，例如至少或至少约8液体盎司、9液体盎司、10液体盎司、11液体盎司、12液体盎司、13液体盎司、14液体盎司、15液体盎司、16液体盎司、17液体盎司、18液体盎司、19液体盎司、20液体盎司、25液体盎司、30液体盎司、35液体盎司、40液体盎司、45液体盎司、50液体盎司、100液体盎司或200液体盎司或更多液体盎司的水性介质(例如水)中)，从而形成包含含有水溶性维生素E衍生物组合物和非极性化合物的浓缩物的澄清水性液体稀释组合物。所述浓缩物可以经稀释以形成澄清水性液体稀释组合物，通过将为或约为1mL至10mL的浓缩物，例如约1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL、9mL或10mL的浓缩物添加到至少或至少约8液体盎司的水性介质，例如至少或至少约8液体盎司、9液体盎司、10液体盎司、11液体盎司、12液体盎司、13液体盎司、14液体盎司、15液体盎司、16液体盎司、17液体盎司、18液体盎司、19液体盎司、20液体盎司、25液体盎司、30液体盎司、35液体盎司、40液体盎司、45液体盎司、50液体盎司、100 液体盎司、或200液体盎司或更多液体盎司的水性介质(例如水)中，从而形成包含含有水溶性维生素E衍生物组合物和非极性化合物的浓缩物的澄清水性液体稀释组合物。

[0473] 可以使用用于在水性介质中稀释的任何非极性化合物来配制所提供的浓缩物，例如预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物。可以将所述浓缩物以为或约为1:10至1:1000，例如为或约为1:10至1:500的稀释因子(例如当以不超过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或更高的稀释因子稀释时)稀释于水性介质(例如水)中以形成澄清水性液体稀释组合物。可以比1:10更小的稀释因子形成浓缩物的澄清液体。通常，通过增加稀释因子(例如至无穷大)来保持液体的澄清度。

[0474] 可以使用多种方法中的一种或多种方法来定性地或定量地评价包含经稀释的浓缩物(例如预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物)的水性液体稀释组合物的澄清度，所述定性方法例如通过经验评价，所述定量方法例如通过测量粒径和/或通过测量液体的浊度值。在一个实例中，所述水性液体稀释组合物是澄清水性液体稀释组合物或非混浊水性液体稀释组合物，例如根据下文所述、通过经验或通过测量浊度和/或粒径所测定的。在另

一实例中，所述水性液体稀释组合物不是澄清的，或不是完全澄清的。所述液体稀释组合物可以是更加澄清或更不澄清的，或具有与另一液体(例如根据所提供的方法制备的水性液体稀释组合物或饮料，例如不包含经稀释的浓缩物的饮料)相同的澄清度。

[0475] 例如，特别的定量或定性地澄清度值可能是期望的。本文提供的乳液和组合物以及本文提供的水性液体稀释组合物与由相应的含低二聚体的水溶性维生素E衍生物组合物制备的同样的组合物相比是更加澄清的。包含在饮料产品中稀释的浓缩物的水性液体稀释组合物可以与不含 浓缩物的同样的饮料一样澄清或大致一样澄清。可以定性地或定量地完成评价，所述定性方法例如通过经验观察，所述定量方法例如通过计算液体的粒径和/或浊度值(NTU)。

[0476] 所述液体浓缩物的性质可以影响液体的澄清度。大量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；非极性成分的类型；特定非极性化合物中赋形剂的浓度；和非极性化合物的纯度，例如其是否已被标准化成高纯度，或其是否是提取物或过滤的提取物。例如，通过稀释包含含有卵磷脂(例如大量的卵磷脂)的非极性活性成分的浓缩物而制备的水性液体稀释组合物与由包含不含卵磷脂的非极性化合物的浓缩物制备的水性液体稀释组合物相比可以是更不澄清的。在另一实例中，包含作为经过滤的提取物的非极性化合物的液体浓缩物当稀释时与包含粗制提取物的浓缩物相比可以产生更澄清的水性液体稀释组合物。

[0477] (a)经验评价

[0478] 可以通过观察来定性地评估包含经稀释的浓缩物(例如预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物)的水性液体稀释组合物的相对澄清度/浊度。例如，如果液体不具有混浊外观和/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)进行比较来经验地评估澄清度。例如，可以期望的是，所述液体与水或另一液体(例如饮料)一样澄清或大致一样澄清。例如，所述液体(含在水性介质(例如饮料产品)中稀释的浓缩物)可以与不含所述浓缩物的同样的水性介质一样澄清或大致一样澄清。在一些情况下，所述水性液体稀释组合物与水或另一液体(例如饮料)一样澄清或大致一样澄清。在一些实例中，在包含浓缩物的水性液体稀释组合物与不含所述浓缩物的同样的水性介质之间没有显著差异，例如没有可观察到的差异。澄清液体不必是无色的，例如不含有可见颗粒或无混浊性的黄色液体可以认为是澄清的。在另一实例中，如果没有可见的晶体和/或如果对包含所述液体的容器没有观察到“环形成”，则液体是澄清或部分澄清或基本澄清的。

[0479] (b)粒径或颗粒数

[0480] 或者，可以通过测量液体的粒径和/或颗粒数来评估包含经稀释的浓缩物(例如预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物)的水性液体稀释组合物的澄清度。测量粒径的方法是已知的，并且可以使用任何可测量下文所述的适当范围内的粒径的测量粒径的方法。

[0481] 可以通过例如来自Delta Analytical Instruments,Inc.的商业服务来分析粒径，例如通过使用光散射分析仪，诸如动态光散射分析仪，如 Horiba®LB-550，其可以测量0.01微米至6微米范围内的粒径并使用傅里叶变换/迭代反卷积技术来报告数据，并可以测量ppm至40％固体的样品浓度；Horiba®LA-920，其是具有He-Ne激光和钨灯的激光散射仪，并可以使用米氏理论测定0.02微米至2000微米的粒径；或其它本领域技术人员已知的

分析仪,例如得自Delta Analytical Instruments,Inc.的分析仪。

[0482] 或者,可以例如通过在显微镜下以例如640×放大率观察液体来用显微镜测量粒径。使用此方法,可以通过与测量装置(例如尺,其当在显微镜下观察液体时是可见的)进行比较来量化粒径。如果任何颗粒在此放大率下是可观察到的,则通过与测量装置进行比较而对其进行测量。在640×放大率下,例如,任何约或大于25nm的颗粒是可见的,而小于25nm的粒径通常是不可见的。

[0483] 通常,期望的是,水性液体稀释组合物的粒径小于或约小于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,期望的是,水性液体稀释组合物的粒径小于或约小于100nm,小于或约小于50nm,或者小于或约小于25nm。通常,包含浓缩物的水性液体稀释组合物的粒径为或约 为5nm至200nm,或者5nm或约5nm至50nm或约50nm。

[0484] 通常,所提供的包含液体浓缩物(其包含非极性化合物)的水性液体稀释组合物的粒径小于包含非极性化合物(未在液体浓缩物中配制)的液体的粒径。

[0485] (c)浊度测量

[0486] 可以通过采取光学浊度测量来分析液体稀释组合物的澄清度,所述光学浊度测量指示液体的浑浊性或混浊性的水平,其与在液体中悬浮的颗粒的尺寸和数量相关。例如,可以光学法测量浊度以得到指示液体的浑浊性或混浊性的值,其与在液体中悬浮的颗粒相关。由比浊计测量的浊度值的单位表示为比浊法浊度单位(NTU)。特定液体越澄清,其浊度(即,NTU)值越低。

[0487] 可以光学方式、例如利用比浊计(配有光源和检测器的仪器)来测量浊度。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,光束穿过低浊度的样品,而很少有扰动。测量浊度的其它方法是公知的,并且可以用于所提供的方法和组合物中。

[0488] 包含经稀释的浓缩物(例如预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物)的水性液体稀释组合物具有低浊度,例如浊度值(NTU)小于或约80,例如小于或约70、小于或约60、小于或约50、小于或约40、小于或约30、小于或约29、小于或约28、小于或约27、小于或约26、小于或约25、小于或约24、小于或约23、小于或约22、小于或约21、小于或约20、小于或约19、小于或约18、小于或约17、小于或约16、小于或约15、小于或约14、小于或约13、小于或约12、小于或约11、小于或约10、小于或约9、小于或约8、小于或约7、小于或约6、小于或约5、小于或约4、小于或约3、小于或约2、小于或约1、或约0。例如,本文提供的水性液体稀释组合物的浊度值通常为小于或约80,例如80、70、60、50、40、30、25、20、15、10、5、4、3、2、1或更小。浊度取决于组合物的组分及其量。在所有实例中,本文提供的包含维生素E水溶性衍生物的含有高二聚体的形式(例如含有高二聚体的TPGS组合物)的组合 物与包含同样的维生素E水溶性衍生物的含有低二聚体的组合物的同样的组合物相比更不浑浊。

[0489] 在一个实例中,澄清水性液体稀释组合物的浊度值(NTU)为小于或约80,例如小于或约70、小于或约60、小于或约50、小于或约40、小于或约30、小于或约29、小于或约28、小于

或约27、小于或约26、小于或约25、小于或约24、小于或约23、小于或约22、小于或约21、小于或约20、小于或约19、小于或约18、小于或约17、小于或约16、小于或约15、小于或约14、小于或约13、小于或约12、小于或约11、小于或约10、小于或约9、小于或约8、小于或约7、小于或约6、小于或约5、小于或约4、小于或约3、小于或约2、小于或约1、或约0。在另一实例中，水性液体稀释组合物的浊度值为小于或约80，例如80、70、60、50、40、30、25、20、15或10，或更小。

[0490] ii.稳定性

[0491] 通常，所提供的包含浓缩物的水性液体稀释组合物是稳定的，例如在一段时间内没有一种或多种变化，所述一段时间例如1天或更多天、1周或更多周、1个月或更多个月、或1年或更多年，例如1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或更多天，1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周或更多周，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1年、2年、3年、4年或更多年。

[0492] 在一个实例中，所述液体稀释组合物是稳定的，因为其随着时间推移没有氧化或实质性氧化。在另一实例中，其是稳定的，因为其随着时间推移保持澄清。在另一实例中，稳定的组合物随着时间推移对供人类食用是安全和/或适宜的。在一个实例中，稳定性是指在一段时间内不存在形成于组合物中的沉淀物。在相关实例中，所述组合物是稳定的，因为其不表现出“环形成”，即围绕着容纳液体的容器的周边(通常在液体的表面处)形成带白色或不透明的环。环形成通常是不期望的，特别在供人类食用的液体(例如饮料)的情况下。

[0493] 在另一实例中，如果液体稀释组合物在一段时间(例如在24小时之 后、在一周之后或在一个月之后)不表现出任何可见的相分离，则所述液体稀释组合物是稳定的。在一个实例中，如果组合物当保持在特定温度时随着时间推移表现出这些所述特性中的一个或多个，则所述组合物是稳定的。在一个实例中，所述液体稀释组合物在室温(例如25℃或约25℃)下保持稳定。在另一实例中，所述液体稀释组合物在19℃至25℃保持稳定。在另一实例中，所述液体稀释组合物在冷藏温度(例如4℃或约4℃)或在冷冻温度(例如-20℃或约-20℃)保持稳定。

[0494] 稳定性是指所提供的液体稀释组合物的期望性质，例如所提供的液体稀释组合物在一段时间内没有一种或多种变化的能力，所述一段时间例如1天或更多天、1周或更多周、1个月或更多个月、或1年或更多年，例如1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或更多天，1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周或更多周，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1年、2年、3年、4年或更多年。在一个实例中，如果液体稀释组合物经配制以使其随着时间推移没有氧化或实质性氧化，则所述液体稀释组合物是稳定的。在另一实例中，所述稳定的液体稀释组合物随着时间推移保持澄清。在另一实例中，稳定的液体稀释组合物随着时间推移对供人类食用是安全和/或适宜的。在一个实例中，稳定性是指在一段时间内不存在形成于液体稀释组合物中的沉淀物。在相关实例中，稳定性是指在一段时间内部不存在“环形成”。在另一实例中，如果液体稀释组合物在一段时间(例如在24小时之后、在一周之后或在一个月之后)不表现出任何可见的相分离，则所述液体稀释组合物是稳定的。在一个实例中，如果液体稀释组合物当保持在特定温度时随着时间推移表现出这些所述特性中的一个或多个，则所述液体稀释组合物是稳定的。

[0495] 在一个实例中，所述液体稀释组合物在室温(例如25℃或约25℃)下是稳定的。在

另一实例中，所述液体稀释组合物在19℃至25℃保持稳定。在另一实例中，所述液体稀释组合物在冷藏温度(例如4℃或约4℃)或在冷冻温度(例如-20℃或约-20℃)保持稳定。

[0496] iii.供人类食用的组合物的有利特性

[0497] 所述浓缩物和液体稀释组合物的多种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、晶体形成、沉淀和“环形成”是所关注的性质。在一个实例中，液体稀释组合物具有令人愉快的味道和/或气味，例如归因于向浓缩物和/或向水性介质添加一种或多种香精。在另一实例中，包含浓缩物的液体稀释组合物没有令人不愉快的味道或气味，例如“鱼腥”味道或气味。在一个实例中，与另一水性液体稀释组合物相比，所述液体稀释组合物闻起来或尝起来不那么不令人愉快，例如较小的鱼腥味。在另一实例中，与另一水性液体稀释组合物相比，所述水性液体稀释组合物不具有晶体或具有较少的晶体。在另一实例中，所述水性液体稀释组合物是期望的，因为其不表现出环形成。

[0498] iv.安全性

[0499] 通常，包含浓缩物的水性液体稀释组合物对于人类食用而言是安全的，例如仅包含由FDA准许供人类食用的成分，例如GRAS认证的成分。在一个实例中，所述成分中的一种或多种，例如所有成分，是Kosher认证的。所述液体稀释组合物的安全性还与随着时间推移的稳定性有关。所述液体稀释组合物随着时间推移不存在氧化或存在最小的氧化可以影响组合物的安全性。

[0500] v.口服生物利用度

[0501] 在一个实例中，在所述水性液体稀释组合物中包含的非极性化合物(例如非极性活性成分)表现出高的或相对高的生物利用度，例如与仅包含非极性活性成分(即，未在液体浓缩物中配制)的液体相比更高的生物利用度。生物利用度与身体将非极性活性成分吸收到特定空间、组织细胞和/或细胞区室中的能力有关。通常，具有小粒径的在液体中的非极性活性成分与具有更大粒径的那些相比被更好地吸收。

[0502] e.选择配方及调整配方

[0503] 在评价浓缩物(例如预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物)或液体 稀释组合物之后，可以基于评价结果选择特定配方或对初始浓缩物配方做出一项或多项调整。当初始浓缩物未表现出一种或多种期望的性质(例如达到期望的程度)时，可以基于评价调节一种或多种成分的浓度并制备另一种初始浓缩物。所述过程可以重复，直至制得具有期望性质的浓缩物。对于初始浓缩物的调整，可以例如通过在适当浓度范围内调节浓度来调节极性溶剂(在液体纳米乳液浓缩物中)、表面活性剂(例如水溶性维生素E衍生物)和/或非极性活性成分的量。还可以选择额外成分。例如，所述初始浓缩物的调整可以包括添加一种或多种额外成分。例如，如果评价表明浓缩物或包含经稀释的浓缩物的水性液体稀释组合物的油相和水相是分离的，则可以向所述制剂添加乳化稳定剂。在另一实例中，可以添加助表面活性剂以有助于乳化浓缩物的组分。在另一实例中，可以调整向其中添加特定成分的相(油相或水相)。例如，可以调整配方以改变向油相还是水相中添加成分。

[0504] 当所述初始浓缩物(例如预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物)的评价表明其具有期望的性质时，则不进行调整。在此实例中，初始浓缩物的配方用于制备浓缩物。当制备两种或更多种例如具有增加的成分浓度的初始浓缩物时，可以选择所述初始浓缩物之一的配方。选择哪一种配方可以基于哪一种配方具有最期望的性质。或者，可以用成分的相对

量来平衡期望的性质。例如，可以选择这样的配方，其包含最低或最高浓度的特定成分，但仍提供例如当配制液体稀释组合物时在稀释于水性介质之后产生澄清液体的浓缩物。

[0505] 即使所述初始浓缩物(例如预乳液浓缩物和/或液体纳米乳液浓缩物)具有期望的性质，也可以进行调整。例如，当确定特定浓缩物配方产生期望的性质后，可以改变一种或多种成分的浓度以确定在包含更高或更低浓度的所述成分时是否可以实现相同的性质。例如，可以确定可用的表面活性剂的最低浓度，同时仍生成具有期望性质(例如当稀释于水性介质后形成澄清液体的能力)的浓缩物。在另一实例中，可以确定可掺入浓缩物的非极性成分的最高浓度，同时仍保持期望的性质，例如所述浓缩物当稀释于水性介质后形成澄清液体的能力。在另一实例中，可以在制备具有期望性质的初始浓缩物之后添加一种或多种额外成分，例如调味 剂和/或pH调节剂。

[0506] 2.供直接食用的组合物

[0507] 本文提供的产品包括可以不经稀释而直接食用的组合物。因此，其通常提供在水基组合物中的单次剂量或有效量的活性化合物(通常是非极性化合物)，所述水基组合物包含0.1％至25％、通常0.1％至10％、0.1％至5％、1％至5％或1％至2％的具有高二聚体浓度(例如13％至29％)的水溶性维生素E衍生物和任何其它受关注的成分(包括调味剂)，以使组合物变得适口。

[0508] 供直接食用的组合物包括其中活性成分的量适于直接食用的任何上文所述的浓缩物。还包括稀释组合物。所有供直接食用的组合物可以包含在上文部分B和C中描述的成分。特别地，供直接食用的组合物包含使其变得适口的调味剂或其它成分，例如甜味剂。供直接食用的组合物可以配制成单份(例如单份配剂)摄取或多份。单份量大小取决于组合物的目的以及消费者的身材(size)(和食欲)。例如，单份可以是至少1mL、10mL、100mL或200mL，或更多。所述组合物在密封容器(例如瓶和安瓿)中提供，并可以包含其它组分以保存新鲜度，例如碳酸盐、液氮和其它此类组分。

[0509] 本文提供的供直接食用的组合物可以多种体积和规格来配制，包括但不限于单份配剂或饮料。所述组合物意欲以单份(通常1mL至200mL)、通常更小量(例如1mL至10mL，例如4mL至5mL)食用。所述组合物可以包装在安瓿或其它密封容器中。因此，所述组合物是包含本文提供的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)、非极性化合物和/或其它活性成分的单份饮料组合物，例如单份配剂。本文还提供了配制供直接食用的组合物的方法。

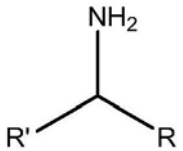
[0510] 本文提供的供直接食用的组合物可以配制成单份，例如单份配剂。通常，供直接食用的组合物可以通过将非极性化合物或其它活性成分稀释于水性介质(例如饮料，诸如水、加味水、苏打水、奶、果蔬汁(包括果汁)、酱、糖浆、汤、运动衣料、营养饮料、能量饮料、维生素加强饮料或任何饮料)中而配制。可以使用本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)和其它水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)(例如，参见第2008-0254188号美国公布和第6,045,826号美国专利)来制备或调整任何饮料和浓缩物。

[0511] 所提供的饮料组合物包括供直接食用的组合物，例如单份饮料组合物，诸如单份配剂。供直接食用的组合物包含在相对低体积的液体(例如相对低体积的供直接食用的水性溶剂)中的有效量的非极性活性成分或其它活性成分(例如本文所述的任何非极性成分，包括但不限于生物碱活性成分、维生素或γ-氨基丁酸(GABA)衍生物活性成分)，而无需稀释。例如，所述供直接食用的组合物(例如单份饮料组合物)包括总体积为或约为或小于或

约400mL、350mL、300mL、250mL、200mL、150mL、100mL、75mL、50mL、40mL、30mL、20mL、19mL、18mL、17mL、16mL、15mL、14mL、13mL、12mL、11mL、10mL、9mL、8mL、7mL、6mL、5mL、4mL、3mL、2mL或1mL或更少的包含有效量的非极性活性成分或其它活性成分的饮料组合物。通常，所述非极性活性成分或其它活性成分以供直接食用的组合物(单份饮料组合物)重量的百分比(%)计可以为例如所述饮料组合物重量的0.1％或约0.1％至30％或约30％，并通常为所述饮料组合物重量的0.1％或约0.1％至20％或约20％，例如为或约为0.1％、0.5％、1％、1.5％、2％、2.5％、3％、3.5％、4％、4.5％、5％、5.5％、6％、6.5％、7％、7.5％、8％、8.5％、9％、9.5％、10％、10.5％、11％、11.5％、12％、12.5％、13％、13.5％、14％、14.5％、15％、15.5％、16％、16.5％、17％、17.5％、18％、18.5％、19％、19.5％或20％。

[0512] 在一个实例中，所述供直接食用的组合物的份量为包括端值在内的1mL或约1mL至10mL或约10mL，例如1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL、9mL或10mL。在一些实例中，所述饮料组合物在每mL或每份(例如4mL份)的饮料组合物中包含1mg或约1mg至1000mg或约1000mg的非极性活性成分或其它活性成分。例如，所述供直接食用的组合物在每份饮料组合物(例如每4mL饮料组合物)中可以包含例如为或约为1000mg、800mg、600mg、500mg、400mg、300mg、200mg、180mg、150mg、125mg、100mg、80mg、75mg、50mg或25mg或更少的非极性活性成分或其它活性成分。

[0513] 组合物的示例为共同待审的第US-2010-0041622-A1号美国公布中描述的那些。其中的活性成分是式I的氨基烷烃和/或氨基烷烃衍生物化合物：

[0514] 

(I)

[0515] 及其生物相容性衍生物，其中R和R’中的一个为含有2至20个碳(例如2至10个、2至8个、2至7个、2至6个、2至5个、2至4个或2至3个碳)的烷基，另一个为氢或含有1至20个碳(例如1至10个、1至8个、1至7个、1至6个、1至5个、1至4个、1至3个和1个或2个碳)的烷基，例如2-氨基-4-氨基己烷盐酸盐及其衍生物。例如，式I的氨基烷烃和/或氨基烷烃衍生物化合物可以替代意欲直接给予的任何组合物中的任何期望的添加剂、营养制品、维生素、药物或其它化合物。这些组合物包含矫味剂以使该组合物变得适口，例如与不存在矫味剂的组合物相比增加或增强适口性，以用于个体的口服摄取。示例性组合物在实施例10中提供。

[0516] 3.示例性成分和浓度范围

[0517] 以下部分描述了用于所提供的预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物或者其它形式的浓缩物和饮料组合物中的成分。如所述的，包含含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物的所得组合物的形式取决于成分的浓度范围和类型。浓缩物通常意欲在食用前稀释，因此包含比单剂量浓度更高的活性成分。当采用高浓度的水溶性维生素E衍生物混合物(通常大于25％或约25％)、特别是不使用任何液体组分时，所述组合物呈蜡样。当使用低浓度时，所述组合物可以更加呈液体；当包含极性溶剂或其它极性成分时，所述浓缩物是乳液。所有均可用作增溶食品和饮料中的期望非极性成分的载剂。

[0518] 每一种所提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)和半固体及

饮料组合物(例如液体稀释组合物和单份配剂)包含至少一种表面活性剂,其为本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物,例如本文 所述的TPGS、TPGS类似物、TPGS同系物和TPGS衍生物混合物。所述表面活性剂的HLB值通常为12或约12至20或约20,例如12、13、14、15、16、17、18、19或20、或约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19或约20,通常为12或约12至14或约14。例如,TPGS(例如本文所述的TPGS)具有约12至14、通常为约13的HLB值。

[0519] 对于待稀释的组合物,所述水溶性维生素E衍生物混合物(例如TPGS)通常例如以浓缩物重量的百分比(%)计(重量%)的20%或约20%至90%或约90%量存在,例如浓缩物重量的20%至25%、20%至30%、20%至35%、20%至40%、20%至45%、20%至50%、20%至55%、20%至60%、20%至65%、20%至70%、20%至75%、20%至80%、20%至85%、20%至90%、25%至30%、25%至35%、25%至40%、25%至45%、25%至50%、25%至55%、25%至60%、25%至65%、25%至70%、25%至75%、25%至80%、25%至85%、25%至90%、30%至35%、30%至40%、30%至45%、30%至50%、30%至55%、30%至60%、30%至65%、30%至70%、30%至75%、30%至80%、30%至85%、30%至90%、35%至40%、35%至45%、35%至50%、35%至55%、35%至60%、35%至65%、35%至70%、35%至75%、35%至80%、35%至85%、35%至90%、40%至45%、40%至50%、40%至55%、40%至60%、40%至65%、40%至70%、40%至75%、40%至80%、40%至85%、40%至90%、45%至50%、45%至55%、45%至60%、45%至65%、45%至70%、45%至75%、45%至80%、45%至85%、45%至90%、50%至55%、50%至60%、50%至65%、50%至70%、50%至75%、50%至80%、50%至85%、50%至90%、55%至60%、55%至65%、55%至70%、55%至75%、55%至80%、55%至85%、55%至90%、60%至65%、60%至70%、60%至75%、60%至80%、60%至85%、60%至90%、65%至70%、65%至75%、65%至80%、65%至85%、65%至90%、70%至75%、70%至80%、75%至85%、75%至90%、80%至85%、80%至90%、或85%至90%。所述水溶性维生素E衍生物混合物(例如TPGS)在预乳液浓缩物中的示例性浓度为或约为所述浓缩物的20%、25%、30%、35%、40%、45%、49.5%、50%、55%、60%、65%、68%、69.5%、70%、75%、79.5%、80%、85%、89.5%和 90%(重量%)。所述浓缩物可以包含更少量的水溶性维生素E衍生物混合物,并且供直接食用的组合物包含更少量的水溶性维生素E衍生物混合物,例如1%至15%,通常1%至5%。

[0520] 每一种所提供的组合物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)还包含非极性化合物,所述非极性化合物包括但不限于下文所述的示例性非极性化合物。通常,非极性化合物是或包含一种或多种非极性活性成分,例如油基活性成分,诸如多不饱和脂肪酸(PUFA)、辅酶Q或植物化学成分。本文提供的浓缩物可以包含一种非极性化合物或多于一种的非极性化合物,例如两种、三种、四种、五种或更多种非极性化合物。本文提供的浓缩物与现有的浓缩物相比包含更大量(即,浓度)的非极性化合物,例如高达或高达约75重量%的非极性化合物。

[0521] 为了配制浓缩物,包含一种或多种非极性活性成分的非极性化合物的总量通常例如以浓缩物重量的百分比(%)计(重量%)的1重量%或约1重量%至75重量%或约75重量%的总量存在,例如为或约为所述浓缩物重量的1%至5%、1%至10%、1%至15%、1%至20%、1%至25%、1%至30%、1%至35%、1%至40%、1%至45%、1%至50%、1%至55%、1%至60%、1%至65%、1%至70%、1%至75%、5%至10%、5%至15%、5%至20%、5%至

25％、5％至30％、5％至35％、5％至40％、5％至45％、5％至50％、5％至55％、5％至60％、5％至65％、5％至70％、5％至75％、10％至15％、10％至20％、10％至25％、10％至30％、10％至35％、10％至40％、10％至45％、10％至50％、10％至55％、10％至60％、10％至65％、10％至70％、10％至75％、15％至20％、15％至25％、15％至30％、15％至35％、15％至40％、15％至45％、15％至50％、15％至55％、15％至60％、15％至65％、15％至70％、20％至25％、20％至30％、20％至35％、20％至40％、20％至45％、20％至50％、20％至55％、20％至60％、20％至65％、20％至70％、20％至75％、25％至30％、25％至35％、25％至40％、25％至45％、25％至50％、25％至55％、25％至60％、25％至65％、25％至70％、25％至75％、30％至35％、30％至40％、30％至45％、30％至50％、30％至55％、30％至60％、30％至65％、30％至70％、30％至75％、35％至40％、35％至45％、35％至50％、35％至55％、35％至 60％、35％至65％、35％至70％、35％至75％、40％至45％、40％至50％、40％至55％、40％至60％、40％至65％、40％至70％、40％至75％、45％至50％、45％至55％、45％至60％、45％至65％、45％至70％、45％至75％、50％至55％、50％至60％、50％至65％、50％至69％、55％至60％、55％至65％、55％至70％、55％至75％、60％至65％、60％至70％、60％至75％、65％至70％、65％至75％、或70％至75％的非极性化合物。在浓缩物中的非极性化合物的总量的示例性浓度为或约为所述浓缩物的5％、10％、12.5％、15％、15.5％、16.7％、20％、22％、25％、30％、31.5％、35％、40％、45.5％和50％(重量％)。

[0522] 所述浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)可以还包含额外成分，例如防腐剂和/或非极性溶剂。在一些实例中，所述防腐剂是天然防腐剂，例如苄醇。在一些实例中，所述非极性溶剂是除非极性化合物之外的油，例如维生素E油、亚麻籽油或米糠油。

[0523] 所述液体纳米乳液浓缩物额外地包含至少一种极性溶剂。示例性极性溶剂包括水、聚乙二醇和甘油(丙三醇)。可以向液体纳米乳液浓缩物添加一种或多种(通常多于一种)的额外成分。可以向液体浓缩物添加的其它额外成分的示例为：乳化稳定剂，例如树胶混合物；pH调节剂，例如柠檬酸或磷酸；一种或多种调味剂，例如D-柠蒙烯或柠檬油；助表面活性剂，例如磷脂，诸如磷脂酰胆碱，或蔗糖脂肪酸酯表面活性剂。

[0524] 在下列各部分中描述额外成分的适当浓度范围。通常，额外成分的浓度部分地取决于非极性活性成分和水溶性维生素E衍生物表面活性剂的浓度。通常，这些成分(表面活性剂和非极性化合物)的浓度是配制方法的关键。例如，当确定应对初始浓缩物中的成分浓度做出调整时，其通常是这些成分中的一种或多种成分的经调节的浓度。

[0525] 在一个实例中，可以在评估初始浓缩物之后期望地添加一种或多种额外成分，例如以改善浓缩物的一种或多种期望性质。

[0526] a.水溶性维生素E衍生物

[0527] 本文提供的供直接食用的组合物、预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物包含本文所述的水溶性维生素E衍生物混合物，例如上述TPGS化 合物，其包括TPGS、TPGS同系物、TPGS类似物和TPGS衍生物及其它维生素E衍生物。所述水溶性维生素E衍生物混合物可用作表面活性剂。所述水溶性维生素E衍生物混合物可以是本文所述的及根据本文所述方法制备的任何水溶性维生素E衍生物混合物，例如生育酚衍生的组合物和生育三烯酚衍生的组合物，其包括但不限于生育酚的聚亚烷基二醇衍生物，例如生育酚的聚乙二醇(PEG)衍生物，诸如维生素E TPGS(D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯)；以及生育三烯酚的聚亚烷基二醇

衍生物，例如生育三烯酚的聚乙二醇(PEG)衍生物。所述水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)(例如TPGS、TPGS类似物、TPGS同系物或TPGS衍生物的组合物)与已知的水溶性维生素E衍生物混合物(组合物)相比包含较少的水溶性维生素E衍生物单体(即少于70重量％)和较多的水溶性维生素E衍生物二聚体(即，多于12重量％)。

[0528] 在本文提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)中，所述水溶性维生素E衍生物可以通过在水性液体(例如水)中聚集以形成包含非极性化合物的胶束而用作表面活性剂。所述表面活性剂分子的亲水性部分朝向胶束的外部，与水性介质接触，而表面活性剂分子的疏水性部分朝向胶束中心，与非极性化合物(其包含在胶束的中心中)接触。所提供的食品和饮料产品的形式(例如浓缩物的粒径和与粒径相关的期望形式)受表面活性剂的选择及表面活性剂的相对量(浓度)的影响。例如，所述表面活性剂的HLB可以影响所提供的食品和饮料产品的粒径、澄清度、味道、气味、晶体形成和其它性质。类似地，与其它成分的浓度相比(特别是与极性溶剂的浓度和非极性化合物的浓度相比)的表面活性剂的浓度可以影响各种期望的性质，例如分散或溶解于水性介质以形成澄清的水性液体稀释浓缩物或令人愉快的味道和/或气味的能力。本文所述的水性维生素E衍生物混合物(组合物)可以用于增加向浓缩物(例如本文提供的浓缩物)添加的非极性化合物的量，而不牺牲包含所述浓缩物的食品和饮料产品的多种期望性质，例如食品和饮料产品的粒径、澄清度、味道、气味、晶体形成及其它期望的性质。

[0529] 本文所述的和本领域技术人员已知的以及用于本文提供的浓缩物的水溶性维生素E衍生物混合物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩 物)的HLB值通常为或约为12至20，例如至少12、13、14、15、16、17、18、19、高达20、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19或约20。通常，水溶性维生素E衍生物是天然表面活性剂，例如为由FDA认证的GRAS(一般公认为安全的)和/或Kosher认证的表面活性剂，例如TPGS，诸如本文所述的TPGS衍生物混合物。在一个实例中，用于提供的浓缩物的水溶性维生素E衍生物混合物是维生素E的聚亚烷基二醇衍生物，例如维生素E的聚乙二醇衍生物，诸如TPGS。TPGS具有或约13的HLB值。

[0530] 在室温下，TPGS通常是蜡样低熔点固体。TPGS可以在使用前加热，例如加热到至少熔化温度，例如为或约为37℃至41℃或约41℃，并且倾倒期望的量。或者，TPGS可以蜡样固体的形式添加到容器，并用加热设备加热。

[0531] b.包含非极性活性成分的非极性化合物

[0532] 所述浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)包含一种或多种含有一种或多种活性成分的非极性化合物。非极性化合物包括与在极性溶剂(例如水)中相比在有机溶剂(例如，乙醇、甲醇、乙醚、丙酮和苯)及在脂肪和油中具有更大溶解度的亲脂性或脂溶性化合物。通常，所述非极性化合物是水溶性差的(例如不溶于水)，或是具有低水溶解度的化合物。所述非极性化合物包括但不限于药物、激素、维生素、营养素和其它亲脂性化合物。示例性非极性化合物在本文下面列出。所提供的方法和组合物可以用于将任何非极性化合物稀释(例如溶解和/或分散)于水性介质(例如水)中。所述非极性化合物可以与表面活性剂(例如水溶性维生素E衍生物)不同，例如非极性化合物不是水溶性维生素E衍生物。可用于提供的预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物的非极性化合物的示例为：

[0533] 含必需脂肪酸(例如多不饱和脂肪酸(PUFA))的非极性成分，例如γ-亚麻酸(GLA)，例如琉璃苣油和月见草(月见草(Oenothera biennis))油、黑醋栗籽油、大麻籽油和

螺旋藻提取物;含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ω-3多不饱和长链脂肪酸的化合物，其包括二十碳五烯酸(EPA)(20:5ω3);二十二碳六烯酸(DHA)(22:6ω3);二十碳四烯酸(24:4ω3);二十二碳五烯酸(DPA,鲸鱼酸)(22:5ω3);16:3ω3;24:5ω3和/或二十四碳六烯酸(24:6ω3),例如鱼油、藻油、磷虾油、芥花油、亚麻籽油、大豆油和胡桃油;含短链ω-3脂肪酸的化合物,例如α-亚麻酸(α-亚麻酸;ALA;18:3ω3)和十八碳四烯酸(18:4ω3),ω-3脂肪酸和甘油的酯,例如,单甘油酯、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,例如聚乙二醇化衍生物或聚氧乙烯衍生物,含ω-3脂肪酸的油类,例如鱼油(海洋油),例如,高纯度鱼油浓缩物、紫苏油、磷虾油和藻油,例如,微藻油;含ω-6脂肪酸的化合物,例如含亚油酸(18:2ω6)的化合物(短链脂肪酸);γ-亚麻酸(GLA;18:3ω6);二高-γ-亚麻酸(DGLA;20:3ω6);二十碳二烯酸(20:2ω6);花生四烯酸(AA;20:4ω6);二十二碳二烯酸(22:2ω6);肾上腺酸(22:4ω6);和/或二十二碳五烯酸(22:5ω6),例如琉璃苣油、玉米油、棉籽油、葡萄籽油、花生油、报春花油如月见草(月见草(Oenothera biennis))油、黑醋栗籽油、大麻籽油、螺旋藻提取物、红花油、芝麻油、椰子油和大豆油;

[0534] 其它脂肪酸,例如甘油三酯、极性脂质,例如醚脂、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)、磷脂酰乙胺醇和磷脂酰肌醇);锯叶棕提取物;亚油酸乙酯;草本植物油,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(16:1ω7)、十七烷酸(17:0)、硬脂酸(18:0)、油酸(18:1ω9)和花生酸(20:0);

[0535] 微量营养素,例如维生素、矿物质、辅助因子,例如辅酶Q10(CoQ10,还称为泛醌)、泛醇、姜黄提取物(类姜黄素)、锯叶棕液体提取物(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B_{14})、抗坏血酸棕榈酸酯、卡瓦提取物、圣约翰草(金属桃、贯叶连翘、淫羊藿)、槲黄素提取物、双氢表雄酮和吲哚-3-甲醇;

[0536] 类胡萝卜素,其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、黄体素、番茄红素、玉米黄质、隐黄质(例如β-隐黄质(crytoxanthin))、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(ciolerythrin)、及其含有羟基或羧基的成员的酯;

[0537] 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;钙化醇(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);

[0538] 植物化学物质,其包括植物雌激素,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;

[0539] 脂溶性药物,其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);以及油溶性酸类和醇类,例如酒石酸、乳酸(lactylic acid)、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。

[0540] i.含多不饱和脂肪酸(PUFA)的活性成分

[0541] 所述浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)中所含的非极性化合物的示例为含脂肪酸的化合物,例如含非极性活性成分多不饱和脂肪酸(PUFA)的非极性成分。脂肪酸是指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一个碳-碳双键的脂肪酸。PUFA(特别是必需脂肪酸)可用作膳食补充剂。

[0542] 可以使用不同的命名法来描述脂肪酸分子。脂质命名法(lipid nomenclature)(例如18:3ω-3)表示脂肪酸中的碳链长度、双键数量以及第一个碳-碳双键沿着碳链的位置。利用此命名法,每个碳根据其相对于链 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,以此类推。分子中的最后一个碳(离羧基最远的)始终标记为ω(或者omega或n)。首先在脂肪酸的脂质命名中列出碳数和双键数,以冒号隔开。例如,命名"18:ω-3"表示该分子具有十八(18)个碳和三(3)个双键。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18:3ω-3(或者18:3omega-3;或18:3n-3)描述具有十八(18)个碳和三(3)个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。

[0543] 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)。

[0544] 某些PUFA被称为必需脂肪酸,因为它们是生物过程和包括人类在内的哺乳动物所需的,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(第6,870,077号美国专利;Covington(2004)American Family Physician 70(1):133-140)。必需PUFA是ω-3(ω3;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,其具有两个或更多个被单个亚甲基分隔的顺式双键。ω-3脂肪酸的示例为α-亚麻酸(α-亚麻酸;ALA;18:3ω3)(短链脂肪酸);十八碳四烯酸(18:4ω3)(短链脂肪酸);二十碳五稀酸(EPA;20:5ω3);二十二碳六稀酸(DHA;22:6ω3);二十碳四烯酸(24:4ω3);二十二碳五烯酸(DPA,鲡鱼酸;22:5ω3);16:3ω3;24:5ω3和二十四碳六烯酸(24:6ω3)。较长链的ω-3脂肪酸可以由ALA(短链ω-3脂肪酸)合成。ω-6脂肪酸的示例为亚油酸(18:2ω6)(短链脂肪酸);γ-亚麻酸(GLA;18:3ω6);二高-γ-亚麻酸(DGLA;20:3ω6);二十碳二烯酸(20:2ω6);花生四烯酸(AA;20:4ω6);二十二碳二烯酸(22:2ω6);肾上腺酸(22:4ω6);以及二十二碳五烯酸(22:5ω6)。

[0545] 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(参见,例如,Ross等人,(2007)Lipids in Health and Disease 6:21and Lands(1992)FASEB J. 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(参见,例如,Ross等人,(2007)Lipids in Health and Disease 6:21;Lands(1992)FASEB J.6(8):2530;和第6,870,077号美国专利)。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(参见,例如,Ross等人,(2007)Lipids in Health and Disease 6:21;Lands(1992)FASEB J.6(8):2530;第6,870,077号美国专利;以及Covington(2004)American Family Physician 70(1):133-140)。

[0546] ω-9脂肪酸是非必需PUFA。ω-9脂肪酸的示例为:油酸(其为单不饱和的)(18:1ω9);二十碳烯酸(20:1ω9);二十碳三烯酸(Mead acid)(20:3ω9);芥酸(22:1ω9);和神经酸(24:1ω9)。

[0547] 共轭脂肪酸是具有两个或更多个共轭双键的PUFA。共轭脂肪酸可用作营养补充剂。共轭脂肪酸的示例为:共轭亚油酸(CLA),例如18:2ω7、18:2ω6;共轭亚麻酸,例如18:3ω6、18:3ω5;以及其它共轭脂肪酸,例如18:3ω3、18:4ω3和20:5ω6。

[0548] (a)ω-3脂肪酸化合物

[0549] 可用于所提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)中的含PUFA的非极性化合物的示例为:包含一种或多种非极性活性成分ω-3(ω3;n-3)脂肪酸的非极性化合物(例如含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);以及含ALA脂肪酸的化合物,例如亚麻籽油。

[0550] 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愉快的味道。所述成分及其相对浓度以及制备所述浓缩物的方法影响含DHA/EPA的浓缩物的期望性质。例如,用于制备本文提供的浓缩物的成分和方法使DHA/EPA组合物的“鱼腥”味和/或味道最小化并提高它们随着时间推移的稳定性。例如,所述浓缩物中的化合物可以具有低氧化,影响这些期望性质。

[0551] (1)DHA/EPA

[0552] 可用于所提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)中的包含一种或多种ω-3脂肪酸的非极性化合物的示例为包含DHA和/或EPA的化合物,例如海洋油(例如鱼油、磷虾油和藻油)。可以使用任何包含DHA和/或EPA的油。在一个实例中,所述非极性化合物包含10%或约10%至40%或约40%的DHA。在另一实例中,所述非极性化合物包含25%或约25%至45%或约45%的DHA。在另一实例中,所述非极性化合物包含以重量计(w/w)至少60%或约60%的DHA,例如以重量计(w/w)至少65%或约65%、至少70%或约70%、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。在另一实例中,所述非极性化合物包含以重量计(w/w)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。在另一实例中,所述非极性化合物包含不超过10%或约10%的EPA,或者小于10%或约10%的EPA。在另一实例中,所述非极性化合物包含DHA和EPA,例如,DHA占非极性化合物重量的至少20%或约20%,并且EPA占非极性化合物重量的不超过13%或约13%(例如占非极性化合物重量的10%或约10%)。在另一实例中,所述非极性化合物包含占非极性化合物的至少35%或约35%的DHA,以及占非极性化合物的不超过13%或约13%(例如不超过非极性化合物的10%或约10%)的EPA。在另一实例中,所述非极性化合物包含DHA和EPA,例如,DHA占非极性化合物的至少70%或约70%,并且EPA占非极性化合物的不超过13%或约13%(例如占非极性化合物的不超过10%或约10%)。在一个实例中,所述非极性化合物包含DHA和EPA,例如,DHA和EPA总计占非极性化合物的至少30%或约30%。在另一实例中,所述非极性化合物包含DHA和EPA,例

如,DHA和EPA总计占非极性化合物的至少61％或约61％。

[0553] (i)鱼油

[0554] 可用于所提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)中的含PUFA的非极性化合物的示例为源自鱼的油,其包含DHA、EPA 或DHA和EPA二者。特别地,冷水性海鱼类是ω-3脂肪酸的已知来源(第4,670,285号美国专利)。可以从许多商业来源中的任一个来源获得包含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。

[0555] 鱼油通常提取自鱼组织,例如冷冻鱼组织。例如,鱼油可以是无味的鱼油,例如鱼肝油,其从鱼(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处理,从而使其味道变成中性,例如,第WO 00/23545和WO 2004/098311号国际公布中所述的。在一个实例中,这些鱼油通过使氧化降至最低的工艺从冷冻鱼组织分离。这样的无味鱼油的示例为以商标名Denomega™销售的鱼油(Borregaard Ingredients,Sarpsborg,Norway;由Denomega Nutritional Oils AS,Boulder,CO分销)。通常,无味鱼油(例如鱼肝油)包含为或约为25％至35％的ω-3脂肪酸,例如34％的ω-3脂肪酸。在一个实例中,所述鱼油(例如Denomega™ 100油)包含13％或约13％的DHA和13％或约13％的EPA。

[0556] 可在所提供的浓缩物中包含的鱼油的示例还有包含大量的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或至少约85％的DHA(通常为大于85％的DHA)和至少或至少约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。

[0557] 可用作所提供的浓缩物中的非极性化合物的包含大量的ω-3脂肪酸的鱼油的示例为ω-3鱼油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(16:1ω7)棕榈油酸、0.1％的(18:0)硬脂酸、0.6％的(18:1ω9)油酸、0.1％的(18:1ω7)油酸、0.3％的(18:2ω6)亚油酸、0.2％的(18:3ω3)亚麻酸、0.2％的(18:4ω3)十八碳四烯酸、0.1％的(20:1ω9)二十 烷酸、0.1％的(20:2ω6)二十碳二烯酸、0.2％的(20:3ω6)二十碳三烯酸、2.4％的(20:4ω6)花生四烯酸、0.6％的(20:4ω3)花生四烯酸、0.1％的(22:1ω11)芥酸、0.6％的(21:5ω3)二十一碳五烯酸(uncosapentaenoic acid)、0.5％的(22:4ω6)二十二碳四烯酸、5.4％的(22:5ω6)二十二碳五烯酸、3.6％的(22:5ω3)二十二碳五烯酸和0.9％的其它脂肪酸。

[0558] 可用于所提供的浓缩物中的包含大量的ω-3脂肪酸的鱼油的示例还有Omega Concentrate 85DHATG Ultra(03C Nutraceuticals AS,Oslo,Norway),其包含大于85％的DHA(C22:6n-3)和大于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)中的多脂鱼物种中分离的。此鱼油如下生成: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非极性化合物。所述鱼油的示例还有由03C Nutraceuticals,AS制备的其它鱼油,以及由Jedwards,International,Inc提供的其它鱼

油。

[0559] 任何包含DHA和/或EPA的鱼油可以在所提供的浓缩物中用作非极性化合物。可以在所提供的组合物中包含的鱼油的示例为Eterna™ Omegasource™ Oil(由Hormel Foods Specialty Products Division,Austin,Minnesota提供),其包含至少30%的ω-3脂肪酸(DHA、EPA和ALA),是无臭味(odorless)的,几乎没有胆固醇且味道平淡。此鱼油包含约28%的DHA和EPA,通常17%的EPA和11%的DHA,并且额外地包含4.5%的ω-6脂肪酸。可以在所提供的组合物中包含的鱼油的示例还有Omega30TG Food Grade(Non-GMO)MEG-3™ Fish Oil(由Ocean Nutrition Canada,Dartmouth,Nova Scotia,Canada提供);符合犹太教教规的鱼油(kosher fish oil),其包含约30%的DHA/EPA;和Marinol C-38(由Lipid Nutrition B.V.,Channahon,IL提供),其包含约52%的ω-3脂肪酸,其包括至少38%的DHA/EPA,更具体地,其包含约22%的EPA和14%的DHA。鱼油的示例还有Marinol D-40(由Lipid Nutrition B.V.,Channahon,IL提供),其包含约40%的DHA和7%的EPA;ω-3鱼油70TG,其包含61重量%的DHA/EPA;由GC Rieber Oils(Kristiansund,Norway)销售的鱼油,其包含30%或65%的DHA;由Ocean Nutrition Canada(Dartmouth, Nova Scotia)销售的ONC TG鱼油;OmevitalTM 30%MP Gold,即包含30%DHA/EPA的鱼油(Cognis,Monheim am Rhein,North Rhine-Westphalia,Germany);和包含60%DHA的鱼油(由FINA LLC,Cincinnati,OH销售)。所述鱼油的示例还有按照第WO 2007/080515号国际公布制备的磷虾油。

[0560] (ii)藻油

[0561] 可以在所提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)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))的非极性化合物的示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(第5,397,591号、第5,407,957号、第5,492,938号和第5,711,983号美国专利)。源于微藻的油类的示例为在第5,397,591号、第5,407,957号、第5,492,938号和第5,711,983号美国专利以及第2007/0166411号美国公布中披露的油(以及按照其中所述方法制备的油),其包括DHASCO®和DHASCO-S® (Martek Biosciences Corporation)。

[0562] 例如,第5,397,591号美国专利尤其描述了源自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,其包含约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%至20%的肉豆蔻酸;20%至25%的棕榈酸;10%至15%的油酸;30%至40%的DHA和0%至10%的其它甘油三酯)。第5,407,957号美国专利尤其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)大于约90%的甘油三酯、至少35%的DHA,在一个实例中,其包含15%至20%的肉豆蔻酸、20%至25%的棕榈酸、10%至15%的油酸、40%至45%的DHA和0%至5%的其它油。第5,492,938号美国专利尤其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%至35%的DHA且不含EPA),在一个实例中,其包含多于70%的甘油三酯(其具有:15%至20%的肉豆蔻酸;20%至25%的棕榈酸;10%至15%的油酸;30%至40%的DHA;0%至10% 的其它甘油三酯)。第5,711,983号美国专利尤其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%至35%的DHA

且不含EPA,在一个实例中,其包含多于70％的甘油三酯(其具有:15％至20％的肉豆蔻酸;20％至25％的棕榈酸;10％至15％的油酸;30％至40％的DHA和0％至10％的其它甘油三酯)。

[0563] 适合的微藻油的示例还有在例如第6,977,166号美国专利和第US2004/0072330号美国公布中披露的那些微藻油。任何包含DHA和任选地包含EPA的源于海洋涡鞭毛藻(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;和Martek DHA™-S(由Martek Biosciences Corporation,Columbia,MD提供),源于海藻裂殖壶菌属(Schizochytrium sp.),其包含不少于35％的DHA和16.1％的(22:5ω6)二十二碳五烯酸、1.3％的(20:5ω3)二十碳五烯酸、0.6％的(20:4ω6)花生四稀酸、1.6％的(18:2ω6)亚油酸、16.9％的(18:1ω9)油酸和19.8％的其它脂肪酸。

[0564] (2)亚麻籽油-ω3(ALA)

[0565] 用于所提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)中的包含ω-3的非极性化合物的示例还有亚麻籽油(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示例为源自亚麻(Linum usitatissimum L.)的亚麻籽油。适用于本文提供的浓缩物的亚麻籽油的示例包括由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C18:3α-亚麻酸,并且还包含其它脂肪酸,例如3％至8％的C16:0棕榈酸、2％至8％的C18:0硬脂酸、11％至24％的C18:1油酸、11％至24％的C18:2亚油酸和0％至3％的其它脂肪酸。适合的亚麻籽油的示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。例如,亚麻籽油可包含至少或至少约50％、至少或至少约65％或者至少或至少约70％的α-亚麻酸。包含多于65％亚麻酸含量(以总脂肪酸含量计)、例如70％至80％或70％至75％的亚麻籽的示例为第6,870,077号美国专利中描述的亚麻籽。

[0566] (b)ω-6化合物

[0567] 用于所提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和纳米乳液浓缩物)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(Oenothera biennis))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脂肪酸的油均可用于所提供的组合物中。

[0568] 包含ω-6的非极性化合物的示例为包含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(Oenothera biennis))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,而且特别提出,其具有抗炎效应(Fan和Chapkin(1998)J.Nutr.128(9):1411-1414)。在一个实例中,所述非极性化合物包含至少或至少约22重量％的GLA,例如以重量计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。

[0569] 琉璃苣(Borago officinalis)也被称为“七瓣莲(starflower)”,是种子包含大量

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示例为由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C18:3γ-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。其它包含GLA的油也可用作非极性化合物。

[0570] (c)锯叶棕提取物

[0571] 用于所提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)中的非极性化合物的示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(2002)Acad.Clin.136:42-53;以及Gordon和Shaughnessy(2003)Comp.Alt.Med.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浓缩物中。可用于所提供的浓缩物中的锯叶棕提取物的示例为商购自Natural Medicinals,Inc.(Felda,FL的锯叶棕亲脂性提取物(Saw Palmetto,Lipophilic Extract)。此锯叶棕亲脂性提取物是经二氧化碳提取的,并且在一个实例中含有: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%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。

[0572] (d)共轭亚油酸(CLA)

[0573] 可用于所提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)中的PUFA非极性化合物的示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更多个共轭双键的PUFA。共轭脂肪酸可用作营养补充剂。包含共轭脂肪酸的活性成分的示例为这样的化合物,其包含共轭亚油酸(CLA),例如18:2ω7、18:2ω6;共轭亚麻酸,例如18:3ω6、18:3ω5;以及其它共轭脂肪酸,例如18:3ω3、18:4ω3和20:5ω6。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,CLA化合物包含不同CLA异构体(例如C18:2CLA 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的示例为商购自Sanmark,LTD(大连,辽宁省,中国;产品代码 01057-A80)的CLA(70%)。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。另一示例性CLA化合物是包含74.5%CLA的CLA(Clarinol® CLA,Stepan Lipid Nutrition,Maywood,NJ)。可以使用其它包含CLA的化合物。

[0574] ii.辅酶Q化合物

[0575] 非极性化合物的示例为包含非极性活性成分辅酶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。

[0576] 辅酶Q可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。

[0577] 可用于所提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)中的包含辅酶Q的非极性化合物的示例为包含辅酶Q10(也称为CoQ10、泛醌、泛癸利酮、泛醇和维生素Q10)的非极性化合物,即,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浓缩物中用作活性成分的辅酶Q物质的示例。

[0578] 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被用作膳食补充剂和用于疾病(例如癌症和心脏病)的 治疗。然而,CoQ10表现出相对较差的生物利用度。

[0579] 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浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)中。可使用的CoQ10化合物的示例为含有大于98%或大于约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浓缩物中。

[0580] iii.含植物化学成分的非极性化合物

[0581] 在所提供的组合物中的包含非极性活性成分的非极性化合物的示例为含植物化学成分的化合物,例如植物甾醇(植物甾醇类),植物雌激素,例如染料木黄酮和黄豆苷元、黄酮类(例如异黄酮(例如大豆异黄酮))、植物抗毒素(例如白藜芦醇(3,5,4'-三羟基均二苯乙烯))和红三叶草提取物。

[0582] 通常,向组合物添加的含植物化学成分的化合物的量使得当在饮料中稀释时,一份饮料提供0.5mg或约0.5mg至10mg或约10mg、通常1mg或约1mg至10mg或约10mg、1mg或约1mg至5mg或约5mg(例如0.5mg或约0.5mg、1mg或约1mg、2mg或约2mg、3mg或约3mg、4mg或约4mg、5mg或约5mg、6mg或约6mg、7mg或约7mg、8mg或约8mg、9mg或约9mg、或10mg或约10mg)的含植物化学成分的化合物/份饮料(例如8盎司饮料)。

[0583] (a)植物甾醇

[0584] 在所提供的组合物中包含活性成分的含植物化学成分的化合物的示例为植物甾醇(植物甾醇类)。植物甾醇类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),报道了每日两份各含有0.4克植物甾醇类(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，植物甾醇类被用于营养补充剂中。

[0585] 向组合物添加的植物甾醇非极性化合物的量使得当在饮料中稀释时，一份饮料提供的100mg或约100mg至1000mg或约1000mg、通常100mg或约100mg至500mg或约500mg、100mg或约100mg至800mg或约800mg、300mg或约300mg至500mg或约500mg、300mg或约300mg至约800mg或约800mg、500mg或约500mg至1000mg或约1000mg(例如100mg或约100mg、200mg或约200mg、300mg或约300mg、400mg或约400mg、500mg或约500mg、600mg或约600mg、700mg或约700mg、800mg或约800mg、900mg或约900mg、或1000mg或约1000mg)的植物甾醇/份饮料(例如8盎司饮料)。

[0586] 任何含植物甾醇的化合物可用作所提供的组合物中的活性成分。可用作所提供的组合物中的活性成分的含植物甾醇的化合物的示例为包含植物甾醇类的化合物，例如以名称CardioAid™销售的、由B&D Nutrition分销的且由ADM Natural Health and Nutrition, Decatur,IL生产的化合物。此化合物包括按照现行食品GMP生产的kosher、pareve和halal认证的植物甾醇类。所述甾醇类为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％的植物甾醇类，其可以包括高达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0mg/g至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。

[0587] (b)白藜芦醇

[0588] 用作所提供的组合物中的活性成分的含化学成分的化合物的示例为白藜芦醇。白藜芦醇或反式-白藜芦醇(反式-3,5,4'-三羟基均二苯乙烯)是由多种植物(例如日本虎杖)天然产生的植物抗毒素，并且还在葡萄、多种浆果(包括桑葚、蓝莓、覆盆子和蔓越橘)的皮和籽中以及在坚果中发现。此多酚化合物可用作抗氧化剂，并且额外地有助于癌症预防和心血管疾病的降低。

[0589] 任何含白藜芦醇的化合物可用作所提供的组合物中的活性成分。可 用作所提供的组合物中的活性成分的含白藜芦醇的化合物示例为包含反式-白藜芦醇的化合物，例如以名称ReserveNature™销售的(由Jiaherb,西安,中国销售的)化合物。此化合物包含源于植物学来源虎杖(Polygonum cuspidatum,日本虎杖)的反式-白藜芦醇。此白藜芦醇化合物包含最低98.5％的反式-白藜芦醇，并且不包含大黄素。测试所述化合物，其对微生物(例如沙门氏菌、大肠杆菌和酵母和霉菌)显阴性。

[0590] iv.含类胡萝卜素的化合物

[0591] 用作所提供的组合物中的活性成分的非极性化合物的例示为含类胡萝卜素的化合物，例如类胡萝卜素，其包括烃(胡萝卜素)及烃的氧化衍生物、醇衍生物(叶黄素)，例如，β-胡萝卜素、混合型类胡萝卜素复合物、黄体素、玉米黄质、隐黄质(例如β-隐黄质)、番茄红素、β-胡萝卜素、混合型类胡萝卜素复合物、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)、及其含有羟基或羧基的成员的酯。类胡萝卜素是有效的自由基清除剂或抗氧化剂，并且能够增强脊椎动物免疫系统。

[0592] 通常，含类胡萝卜素的化合物以下述浓度范围用于所提供的组合物中：饮料组合

物的0％或约0％至10％或约10％、通常0％或约0％至5％或约5％，例如，为或约为1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％或10％(w/w)。

[0593] (a)胡萝卜素

[0594] 用作所提供的饮料组合物中的活性成分的含类胡萝卜素的化合物的示例为胡萝卜素，例如α-胡萝卜素、β-胡萝卜素和番茄红素。任何含胡萝卜素的化合物可用作所提供的组合物中的活性成分。可用作所提供的化合物中的活性成分的含胡萝卜素的化合物的示例为番茄红素，由Zhejiang Medicine CO.,LTD,Xinchang Pharmaceutical Factory,新昌，中国销售，即，包含不少于70％的所有E-番茄红素、不多于23％的5-Z-番茄红素和不多于9％的相关物质的紫色或红色晶体粉末。

[0595] (b)叶黄素

[0596] 可用作所提供的组合物中的活性成分的含类胡萝卜素的化合物的示例为叶黄素，例如新黄质、紫黄质、α-隐黄质和β-隐黄质、黄体素和玉米黄质。叶黄质(xanthophylls)或叶黄素(phylloxanthins)是通常为黄色颜料的含氧的类胡萝卜素。任何含胡萝卜素的化合物可用作所提供的组合物中的活性成分。可用作所提供的组合物中的活性成分的含胡萝卜素的化合物的示例为黄体素和玉米黄质，以名称Xanmax®-80(黄体素晶体)由Katra Phytochem(India)Private Limited,Bangalore,India销售，其包含80％黄体素和4.5％玉米黄质。

[0597] v.含微量营养素的化合物

[0598] 用作所提供的组合物中的活性成分的非极性化合物的示例为含微量营养素的化合物，例如：维生素，其包括维生素A、B、C、D、E和K，以及具有与维生素A、B、C、D、E或K类似的作用的相应维生素原和维生素衍生物；以及α硫辛酸(维生素B_{14})、巴拉圭茶、人参和银杏。

[0599] (a)维生素

[0600] 用作所提供的组合物中的活性成分的维生素的示例为脂溶性维生素，例如维生素A、B、C、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、B、C、D、E或K类似的作用的酯)，例如视黄醇(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，例如维生素A棕榈酸酯；维生素B，例如硫胺素(维生素B1)、核黄素(维生素B2)、烟酸(维生素B3)、泛酸(维生素B5)、吡哆醇(维生素B6)、生物素(维生素B7)、叶酸或叶酸盐(维生素B9)、以及氰钴维生素、钴胺素、或钴胺素的还原形式(维生素B12)；钙化醇(维生素D)及其药学可接受的衍生物(例如胆钙化醇(维生素D3))，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)。

[0601] 任何维生素可用作所提供的组合物中的活性成分。可用作所提供的组合物中的活性成分的维生素的示例为维生素A棕榈酸酯，例如包含1.7mIU/g的维生素A棕榈酸酯，由DSM Nutritional Products,Inc.,Belvidere,NJ生产并由Stauber Performance Ingredients,Inc.,Fullerton,CA分销；维生素D3，例如在玉米油中的包含约1mIU/g的维生素D3，由DSM Nutritional Products,Inc.,Belvidere,NJ生产并由Stauber Performance Ingredients,Inc.,Fullerton,CA分销；维生素B12；维生素B1；维生素B3；维生素B5；和维生素B6。

[0602] 通常，维生素非极性活性成分以下述浓度范围包含在所提供的组合物中：饮料组

合物的0.0001％或约0.0001％至1％或约1％，更通常0.001％或约0.001％至0.1％或约0.1％，例如为或约为0.0001％、0.0005％、0.0008％、0.0009％、0.001％、0.002％、0.003％、0.004％、0.005％、0.01％、0.02％、0.03％、0.04％、0.05％、0.1％、0.5％或1％(w/w)。通常向饮料组合物添加的维生素非极性活性成分的量使得一份饮料提供与饮食参考摄入量相当的量的维生素。例如，添加维生素A使得一份饮料在每份中提供10微克(mcg)或约10mcg至2000mcg或约2000mcg，例如20mcg或约20mcg至900mcg或约900mcg，更通常40mcg或约40mcg至400mcg或约400mcg的维生素A，例如每份提供40mcg或约40mcg至200mcg或约200mcg，或100mcg或约100mcg至400mcg或约400mcg，100mcg或约100mcg至300mcg或约300mcg的维生素A。例如，所述饮料组合物在每份中可以包含40mcg或约40mcg、50mcg或约50mcg、60mcg或约60mcg、70mcg或约70mcg、80mcg或约80mcg、90mcg或约90mcg、100mcg或约100mcg、110mcg或约110mcg、120mcg或约120mcg、130mcg或约130mcg、140mcg或约140mcg、150mcg或约150mcg、200mcg或约200mcg、250mcg或约250mcg、300mcg或约300mcg、350mcg或约350mcg、或400mcg或约400mcg的维生素A。在另一实例中，添加维生素D3使得一份饮料在每份中提供100国际单位(IU)或约100IU至2000IU或约2000IU，例如100IU或约100IU至1000IU或约1000IU，更通常400IU或约400IU至800IU或约800IU，例如每份提供400IU或约400IU至600IU或约600IU，或 500IU或约500IU至800IU或约800IU，或600IU或约600IU至800IU或约800IU。例如，所述饮料组合物在每份中可以包含400IU或约400IU、450IU或约450IU、500IU或约500IU、550IU或约550IU、600IU或约600IU、650IU或约650IU、700IU或约700IU、750IU或约750IU、或800IU或约800IU维生素D3。在另一实例中，添加维生素B12使得一份饮料组合物在每份中提供为或约为1mcg至12mcg，例如1mcg或约1mcg、2mcg或约2mcg、2.4mcg或约2.4mcg、3mcg或约3mcg、4mcg或约4mcg、5mcg或约5mcg、6mcg或约6mcg、8mcg或约8mcg、10mcg或约10mcg、或12mcg或约12mcg的维生素B12。在另一实例中，添加维生素B1使得一份饮料组合物在每份中提供为或约为0.2mg至14mg，例如0.2mg或约0.2mg、0.3mg或约0.3mg、0.4mg或约0.4mg、0.5mg或约0.5mg、0.6mg或约0.6mg、0.7mg或约0.7mg、0.8mg或约0.8mg、0.9mg或约0.9mg、1.0mg或约1.0mg、1.1mg或约1.1mg、1.2mg或约1.2mg、1.3mg或约1.3mg、或1.4mg或约1.4mg的维生素B1。在另一实例中，添加维生素B3使得一份饮料组合物在每份中提供为或约为2mg至18mg，例如2mg或约2mg、3mg或约3mg、4mg或约4mg、5mg或约5mg、6mg或约6mg、7mg或约7mg、8mg或约8mg、9mg或约9mg、10mg或约10mg、11mg或约11mg、12mg或约12mg、13mg或约13mg、14mg或约14mg、15mg或约15mg、16mg或约16mg、17mg或约17mg、或18mg或约18mg的维生素B3。在另一实例中，添加维生素B5使得一份饮料组合物在每份中提供为或约为1.7mg至7mg，例如1.7mg或约1.7mg、1.8mg或约1.8mg、1.9mg或约1.9mg、2mg或约2mg、3mg或约3mg、4mg或约4mg、5mg或约5mg、6mg或约6mg、或7mg或约7mg的维生素B5。在另一实例中，添加维生素B6使得一份饮料组合物在每份中提供为或约为0.1mg至2.0mg，例如0.1mg或约0.1mg、0.2mg或约0.2mg、0.3mg或约0.3mg、0.4mg或约0.4mg、0.5mg或约0.5mg、0.6mg或约0.6mg、0.7mg或约0.7mg、0.8mg或约0.8mg、0.9mg或约0.9mg、1.0mg或约1.0mg、1.1mg或约1.1mg、1.2mg或约1.2mg、1.3mg或约1.3mg、1.4mg或约1.4mg、1.5mg或约1.5mg、1.6mg或 约1.6mg、1.7mg或约1.7mg、1.8mg或约1.8mg、1.9mg或约1.9mg、或2.0mg或约2.0mg的维生素B6。

[0603] (b)α-硫辛酸(维生素B_{14})

[0604] α-硫辛酸活性成分包括由NutriChem Resources Company(Walnut,CA)和Zhejiang Medicines&Health Products Import&Export Co.,Ltd(杭州,中国)销售的α-硫辛酸,以及其它的α-硫辛酸。通常,α-硫辛酸以下述浓度范围用于所提供的组合物中:饮料组合物的0%或约0%至10%或约10%、通常0%或约0%至5%或约5%,例如,为或约为1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%(w/w)。

[0605] c.非极性溶剂

[0606] 本文提供的预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物可以还包含非极性溶剂,例如油。除非所述极性活性成分之外,所述组合物中还可以包含非极性溶剂,并且所述非极性溶剂可以用于溶解所述非极性活性成分。例如,所述溶剂可以为不包含非极性活性成分的油。当在所述组合物中包含非极性溶剂时,其通常用于溶解非极性化合物,然后与其它成分混合,例如然后与其它油相成分混合。例如,使用非极性溶剂可以减小晶体粒度和/或提高包含经稀释的浓缩物的水性液体稀释组合物的澄清度。可以用于所提供的浓缩物中的非极性溶剂的示例为油(除包含非极性活性成分的非极性化合物之外),例如维生素E油、亚麻籽油、CLA、玻璃苣油、米糠油、D-柠蒙烯、芥花油、玉米油、MCT油和燕麦油。还可以使用其它油。适用于本文提供的浓缩物的非极性溶剂的示例包括维生素E油,例如由ADM Natural Health and Nutrition以名称Novatol™5-67维生素E(D-α-生育酚;产品代码410217;Decatur,IL)销售的维生素E油,其包含至少67.2%生育酚和约32.8%的大豆油。另一示例性油包括亚麻籽油溶剂,例如来自Sanmark LLC(Greensboro,NC;Sanmark Limited,大连,辽宁省,中国)的亚麻籽油,其包含不少于(NLT)50%的C18:3α-亚麻酸。

[0607] 当在本文提供的预乳液浓缩物中存在时,所述非极性溶剂通常占所 述预乳液浓缩物重量的少于或约50%(w/w),例如所述浓缩物重量的少于或约45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%或更少(w/w)。

[0608] 当在本文提供的液体纳米乳液浓缩物中存在时,所述非极性溶剂通常占所述预乳液浓缩物重量的少于或约15%(w/w),例如所述浓缩物重量的少于或约15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更少(w/w)。

[0609] d.防腐剂和消毒剂

[0610] 本文提供的浓缩物(例如预乳液浓缩物或液体纳米乳液浓缩物)可以还包含一种或多种防腐剂(防腐剂)和/或消毒剂。可以包含所述防腐剂或消毒剂以改善所述浓缩物以及通过稀释所述浓缩物而制备的组合物随时间的稳定性。可以添加防腐剂以使所述成分防腐,例如以防止所述成分(例如非极性活性成分,诸如含ω-3的化合物,如DHA)的氧化。防腐剂,别是食品和饮料防腐剂是公知的。任何已知的防腐剂均可用于所提供的浓缩物中。可用于所提供的浓缩物的防腐剂的示例为:油溶性防腐剂,例如苄醇、苯甲酸苄酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯;和抗氧化剂,例如维生素E、维生素A棕榈酸酯和β-胡萝卜素。通常,选择对人类食用(例如在食品和饮料中)而言是安全的防腐剂,例如GRAS认证和/或Kosher认证的防腐剂,例如苄醇。

[0611] 所述防腐剂通常占所述预乳液浓缩物或液体浓缩物重量的少于1%、少于约1%、1%或约1%(w/w),或者占所述浓缩物重量的0.1%或约0.1%至1%或约1%(w/w),例如占所述浓缩物重量的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)。

[0612] e.极性溶剂

[0613] 所述液体纳米乳液浓缩物和液体稀释组合物(即,饮料)还包含极性溶剂。极性溶剂是本领域公知的。溶剂的极性通常指示哪种化合物溶于所述溶剂中,以及哪种其他溶剂/液体与所述溶剂是相混溶的。一般而言,极性化合物与非极性溶剂相比更易于溶解于水和其它极性溶剂中。极性溶剂更可能与水及其它溶剂和液体相混溶。

[0614] 溶剂的极性可以通过根据公知的方法(参见,例如,Przybitek,"High Purity Solvent Guide,"Burdick and Jackson Laboratories,Inc.,1980)测量多种不同的参数,例如通过测定溶剂的性质(例如介电常数、偶极矩或极性指数)而评估。例如,极性溶剂通常具有高的介电常数,通常大于或约15的介电常数(参见,例如,Lowery等人,"Mechanism and Theory in Organic Chemistry,"Harper Collins Publishers,第三版,1987,p.177),例如为或约为15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、40、45、50、55、60、65、70、75、8085、90或大于90。例如,水的介电常数在20℃为或约为80.10。极性溶剂通常具有高的极性指数,通常大于或约3(参见,例如,Snyder,"Classification of the solvent properties of common liquids"(1974)J.Chromatog.A 92:223-230),例如为或约为3、4、5、6、7、8或9或大于9。极性溶剂通常具有大的偶极矩,通常大于或约1.4拜耳,例如为或约为1.4拜耳、1.5拜耳、1.6拜耳、1.7拜耳、1.8拜耳、1.9拜耳、2.0拜耳、2.1拜耳、2.2拜耳、2.3拜耳、2.4拜耳、2.5拜耳、2.6拜耳、3.0拜耳、3.5拜耳、4拜耳或大于4拜耳(参见,例如,"CRC Handbook of Chemistry and Physics,"Lide,ed.,第82版,CRC Press,2001,p.15(14)-15(18))。评估溶剂极性的其它方法是本领域已知的,包括但不限于Kosower Z标度(Kosower,"An introduction to physical organic chemistry,"Wiley,1969,p.293)、供体数和供体受体标度(Gutmann,"Solvent effects on the reactivities of organometallic compounds"(1976)Coord.Chem.Rev.18:225-255)、和Hildebrand溶解度参数(参见,例如,Giddings等人,"High pressure gas chromatography of nonvolatile species.Compressed gas is used to cause migration of intractable solutes"(1968)Science 162:67-73)。

[0615] 极性溶剂包括极性质子溶剂和极性非质子溶剂。极性质子溶剂(例如,水、甲醇、乙醇)含有与电负性原子相连的氢原子,以使所述氢具有类质子特性和/或所述氢与电负性原子之间的键被极化。另一方面,极性 非质子溶剂(例如,丙酮、乙腈)通常不含有正极化氢原子。

[0616] 所提供的组合物中的极性溶剂通常是极性质子溶剂,其包括但不限于水;醇类,例如含有两个羟基的二元醇(例如二醇类,例如1,2-丙二醇、乙二醇、四甘醇、三甘醇、1.3-丙二醇)、含有三个羟基的三元醇(例如,甘油、丁-1,2,3-三醇、戊-1,3,5-三醇、2-氨基-2-羟基甲基-丙-1,3-二醇)、一元醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇和叔丁醇)及其他醇类;以及酸类,例如乙酸和甲酸。其它极性溶剂包括但不限于丙酮、乙腈、乙酸丁酯、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二氧己环、乙酸乙酯、四氢呋喃和六甲基磷酰三胺。通常,所述极性溶剂是水,或是通常含有两个或更多个羟基的醇,例如三元醇或二元醇,例如但不限于甘油和丙二醇。极性溶剂还包含小分子量聚乙二醇(PEG),例如分子量不多于600kDa或约600kDa、例如为或约为200kDa至600kDa、通常不多于400kDa或约400kDa、例如不多于200kDa的PEG。

[0617] 在一个实例中，所述极性溶剂的介电常数大于15或约15，通常为20或约20至80或约80，例如为或约为80.1。在另一实例中，所述极性溶剂的极性指数为3或约3至9或约9。在另一实例中，所述极性溶剂的偶极矩为1.5至3，通常为1.8或约1.8至2.8，例如1.85(对于溶剂的介电常数，参见，例如，Landolt-Bornstein,New Series IV/17,“Static Dielectric Constants of Pure Liquids and Binary Liquid Mixtures,”Springer,2008;和“CRC Handbook of Chemistry and Physics,”Lide,ed.,第82版,CRC Press,2001;对于溶剂的偶极矩，参见，例如，“CRC Handbook of Chemistry and Physics,”Lide,ed.,第82版,CRC Press,2001;以及对于溶剂的极性指数，参见，例如，Snyder,“Classification of the solvent properties of common liquids,”J.Chromatography A,92:223-230,1974)。

[0618] 当存在(例如存在于液体纳米乳液浓缩物中)时，所述极性溶剂的量通常以高浓度存在，例如极性溶剂的总量以液体浓缩物重量的百分比(%)计(重量%)可以为例如所述液体浓缩物重量的45％或约45％至80％或约80％，例如45％至50％、45％至55％、45％至60％、45％至65％、45％至70％、45％至75％、50％至55％、50％至60％、50％至65％、50％至70％、50％至75％、50％至80％、55％至60％、55％至65％、55％至70％、55％ 至75％、55％至80％、60％至65％、60％至70％、60％至75％、60％至80％、65％至70％、65％至75％、65％至80％、70％至75％、70％至80％以及75％至80％。在所述液体纳米乳液浓缩物中的极性溶剂的示例性浓度为或约为所述浓缩物的50％、52％、55％、58％、60％、62％、65％、68％、70％、72％和76％(w/w)。

[0619] 在所提供的用于制备液体纳米乳液浓缩物的方法中，向水相添加极性溶剂。在一个实例中，所述极性溶剂是水，例如纯化水，诸如在将其添加到浓缩物配方之前例如通过炭过滤器、离子交换、逆渗透、UV消毒和/或使用过滤器(例如50微米至100微米的过滤器)的过滤而纯化的水。通常，当使用过滤器时，其是终端(end point of use)过滤器，其在水于所提供的过程中到达槽之前将水过滤。或者，可以向浓缩物中添加先前过滤的水。

[0620] f.助表面活性剂(乳化剂)

[0621] 所述浓缩物(例如预乳液浓缩物和液体纳米乳液浓缩物)还可以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。用于所提供的浓缩物的助表面活性剂的示例为磷脂，例如磷脂酰胆碱。其它示例性助表面活性剂包括非离子表面活性剂，例如糖衍生表面活性剂，其包括糖和糖衍生物的脂肪酸酯;以及源于PEG的表面活性剂，例如，甾醇的PEG衍生物、脂溶性维生素的PEG衍生物和PEG-脱水山梨糖醇脂肪酸酯。

[0622] 当存在(例如存在于液体纳米乳液浓缩物中)时，所述助表面活性剂的量通常以少于或少于约10％、通常少于或少于约5％的浓度存在，例如，所述助表面活性剂的总量以所述液体浓缩物重量的百分比(%)计(重量%)可以为例如所述液体浓缩物的少于或少于约10％，例如少于或约5％、4.5％、4％、3.5％、3.15％、3％、2.5％、2％、1.75％、1.5％、1.25％、1％、0.75％、0.5％、0.25％、0.15％或更少。

[0623] i.磷脂

[0624] 可用于所提供的组合物的助表面活性剂的示例为磷脂。磷脂是两亲性脂类分子，通常包含分子一端的疏水性基团和分子另一端的亲水性基团。许多磷脂可用作所提供的组

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)。可用作所提供的组合物中的表面活性剂的磷脂的示例为由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;合成磷脂、PEG-基化的磷脂和磷脂混合物。可用作所提供的组合物中的助表面活性剂的磷脂酰胆碱的示例为以名称Lipoid S100由Lipoid,LLC销售的磷脂酰胆碱组合物，其源于大豆提取物，并且含有大于95％或大于约95％的磷脂酰胆碱。

[0625] ii.糖衍生表面活性剂

[0626] 示例性糖衍生表面活性剂包括但不限于被酯化成不同长度(例如，其包含不同数量的碳)的脂肪酸的糖脂肪酸酯，其包括蔗糖、葡萄糖、麦芽糖及其它糖的脂肪酸酯。所述脂肪酸通常具有长8至28个碳的碳链，并且通常为8至20个碳、或8至18个碳或者12至18个碳，例如但不限于硬脂酸(18个碳)、油酸(18个碳)、棕榈酸(16个碳)、肉豆蔻酸(14个碳)和月桂酸(12个碳)。通常，所述糖酯表面活性剂是蔗糖酯表面活性剂，通常是蔗糖脂肪酸酯表面活性剂。

[0627] iii.PEG衍生的表面活性剂

[0628] 示例性PEG衍生的表面活性剂包括但不限于甾醇(例如胆固醇和谷甾醇)的PEG衍生物(包括，例如，在第6,632,443号美国专利中披露的任何PEG衍生物)；脂溶性维生素的PEG衍生物，例如，维生素A(例如视黄醇)或维生素D(例如，维生素D1-D5)的一些形式；以及PEG-脱 水山梨糖醇脂肪酸酯，例如聚山梨酯，其包括聚氧化乙烯(20)脱水山梨糖醇但油酸酯(还称为聚山梨酯80)和聚山梨酯80的类似物(例如同系物)，例如聚山梨酯20(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯)、聚山梨酯40(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)和聚山梨酯60(聚氧乙烯(20)聚山梨糖醇单硬脂酸酯)；和硬脂酸衍生物，例如聚乙二醇400二硬脂酸酯(PEG 400DS)，例如由Stepan Lipid Nutrition(Maywood,NJ)销售的PEG 400DS。

[0629] iv.蔗糖脂肪酸酯表面活性剂

[0630] 蔗糖脂肪酸酯(SFAE)表面活性剂包括一种或多种蔗糖脂肪酸酯，其为在亲水性部分中含有蔗糖且在疏水性部分中含有脂肪酸的非离子表面活性剂。所述蔗糖脂肪酸酯可以由公知的方法(参见，例如，第3,480,616号、第3,644,333号、第3,714,144号、第4,710,567号、第4,898,935号、第4,996,309号、第4,995,911号、第5,011,922号和第5,017,697号美国专利，以及第WO 2007/082149号国际专利公布)制备，通常在第2012-0016026号美国公布中描述的酯化反应中制备。

[0631] 由于蔗糖含有8个羟基(OH)基团，因此酯化反应可以使蔗糖分子与一个脂肪酸分子连接，或可以使其与多个脂肪酸分子连接，产生不同长度的酯化，例如单-、二-、三-和聚-(高达八-)脂肪酸酯，但主要为单-、二-和/或三-酯。酯化的程度可以取决于酯化条件。可以使用单一类型的脂肪酸，或多种脂肪酸(例如具有不同连长度的脂肪酸、支化和直链脂肪酸和/或饱和或不饱和脂肪酸)来进行酯化反应。使用单一脂肪酸的酯化反应可以产生单一的酯，并且通常由一种反应产生多于一种酯的形式，例如单-、二-、三-和/或聚-酯。单-、二-、三-和/或聚-酯的相对量可以取决于反应条件。

[0632] 所述蔗糖脂肪酸酯的脂肪酸可以是任何脂肪酸，并且可以包含4至28个碳原子，通常8至28个碳原子，并且通常8至25个碳原子，例如8至18个碳原子，例如8、9、10、11、12、13、14、15、16、17和18个碳原子。脂肪酸可以是合成的或天然存在的，并且包括直链和支链脂肪酸。所述脂肪酸包括但不限于肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、己 酸、癸酸(或癸烷酸)、月桂酸、辛酸和壬酸(壬烷酸)。

[0633] 因此，所述蔗糖脂肪酸酯表面活性剂包括蔗糖单酯、二酯、三酯和聚酯，及其混合物，并通常包括蔗糖单酯。所述蔗糖脂肪酸酯表面活性剂包括单一脂肪酸酯，并且还包括脂肪酸酯的均匀混合物(包括具有不同长度的脂肪酸碳链的成员和/或具有不同酯化程度的成员)。例如，所述蔗糖脂肪酸酯表面活性剂包括单酯、二酯、三酯和/或聚酯的混合物。所述糖酯表面活性剂还包括蔗糖脂肪酸酯类似物和均聚物及其混合物。

[0634] 通常，蔗糖脂肪酸酯(包括蔗糖脂肪酸酯的混合物)可以具有不同的HLB值，例如HLB值为1或约1至20或约20。蔗糖脂肪酸酯的HLB酯通常取决于酯化程度(例如在不同酯的混合物中的平均酯化程度)。通常，酯化程度(例如平均程度)越低，所述蔗糖脂肪酸酯或其混合物的HLB值越高。示例性蔗糖脂肪酸酯包括蔗糖二硬脂酸酯(HLB＝3)、蔗糖二硬脂酸酯/单硬脂酸酯(HLB 12)、蔗糖二棕榈酸酯(HLB＝7.4)、蔗糖单硬脂酸酯(HLB＝15)、蔗糖单棕榈酸酯(HLB>10)、蔗糖单月桂酸酯(HLB 15)。通常，所提供的浓缩物中的蔗糖脂肪酸酯表面活性剂的HLB值为13或约13至20或约20，例如为或约为13、14、15、16、17、18、19或20，并且通常为13或约13至18或约18，例如但不限于为或约为15、16和17的HLB值，例如包含蔗糖单棕榈酸酯、蔗糖单月桂酸酯和蔗糖单硬脂酸酯的蔗糖酯表面活性剂。

[0635] 所述糖酯表面活性剂包括蔗糖酯混合物，例如，其包含特定量(例如以重量计的百分比)的蔗糖单酯的蔗糖酯混合物。示例性表面活性剂包含具有至少或至少约50重量％(w/w)单酯的蔗糖酯混合物，例如至少或至少约50重量％、51重量％、52重量％、53重量％、54重量％、55重量％、56重量％、57重量％、58重量％、59重量％、60重量％、61重量％、62重量％、63重量％、64重量％、65重量％、66重量％、67重量％、68重量％、69重量％、70重量％、71重量％、72重量％、73重量％、74重量％、75重量％、76重量％、77重量％、78重量％、79重量％、80重量％、81重量％、82重量％、83重量％、84重量％、85重量％、86重量％、87重量％、88重量％、89重量％、90重量％、91重量％、92重量％、93重量％、94重量％、95重量％、96重量％、97重量％、98重量％、99重 量％或100重量％(w/w)蔗糖单酯，并通常至少或约60重量％或至少或约70重量％(w/w)的单酯。

[0636] 蔗糖脂肪酸酯表面活性剂包括蔗糖脂肪酸单酯，例如蔗糖单辛酸酯、蔗糖单癸酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单肉豆蔻酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单壬酸酯、蔗糖单十一烷酸酯、蔗糖单十三烷酸酯、蔗糖单十五烷酸酯和蔗糖单十七烷酸酯。蔗糖脂肪酸酯还包括不同百分比的单酯、二酯、三酯和聚酯的混合物，例如但不限于具有为或约为72％单酯、23％二酯、5％三酯和0聚酯的混合物；具有为或约为61％单酯、30％二酯、7％三酯和2％聚酯的混合物；和具有为或约为52％单酯、36％二酯、10％三酯和2％聚酯的混合物。

[0637] 蔗糖脂肪酸酯表面活性剂包括以商标名DK Ester®销售的由日本的Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co.,Ltd生产的(其在一些实例中可以根据第4,898,935号、第4,996,309号、第4,995,911号、第5,011,922号和第5,017,697号美国专利所述的方法制备)以及由

Montello Inc.,Tulsa,OK分销的蔗糖脂肪酸酯,例如以商标名DK Ester®销售的F-160和F-140等级的酯;以及以商标名SURFHOPE® SE PHARMA由Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation销售的、由Mitsubishi Chemical Performance Polymers,Inc分销的蔗糖酯。这些蔗糖脂肪酸酯是具有不同酯化程度的酯的混合物。所述蔗糖脂肪酸酯还包含Ryoto糖酯,其为由Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation销售的、由Mitsubishi Chemical Performance Polymers,Inc分销的食品级酯。其它示例性蔗糖脂肪酸酯表面活性剂在Youan等人,(2003)AAPS PharmaSci 5(2):Article 22(1-9)和Okamoto等人,(2005)Biol.Pharm.Bull.28(9):1689-1694中描述。

[0638] g.乳化稳定剂(助乳化剂)

[0639] 所提供的液体浓缩物可以还包含一种或多种乳化稳定剂(助乳化剂),其可用于使液体纳米乳液浓缩物和/或包含经稀释的浓缩物的水性组合物稳定。例如,所述乳化稳定剂可以提高液体浓缩物的粘度。例如在评价初始浓缩物之后,特别是如果初始浓缩物的油相和水相(或由稀释初始浓缩物产生的水性液体稀释组合物)似乎要分离的情况下,在配制期间添加一种或多种乳化稳定剂。所述乳化稳定剂的添加可以防止油相和水相的分离。

[0640] 可用于所提供的组合物的乳化稳定剂的示例为包含树胶(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。此类乳化稳定剂的示例包括以商标名 SALADIZER®销售的得自TIC Gums,Inc.(Belcamp,MD)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。示例性乳化稳定剂包括改性食物淀粉。这些包括以名称Tic Pretested® Ticamulsion A-2010Powder销售的得自TIC Gums,Inc.(Belcamp,MD)的改性阿拉伯树胶。包含酯树胶其它示例性乳化稳定剂为例如以名称Tic Pretested®Ester Gum 8BG销售的得自TIC Gums,Inc.(Belcamp,MD)的乳化稳定剂,或以Ester Gum 8BG销售的得自Hercules/Pinova(Brunswick,GA)的乳化稳定剂。由Ingredion,Inc(Westchester,IL)以商标名CAPSUL®、FIRMTEX®、THERMFLO®、THERMTEX®和TEXTRA®等销售的其它乳化稳定剂可包含在本文提供的组合物中。类似的树胶的其它混合物也可用作乳化稳定剂。

[0641] 所述乳化稳定剂可以在形成液体浓缩物和组合物期间被添加到水性、油相或水相和油相二者中。在一个实例中,乳化稳定剂以使其占所述液体浓缩物的少于1%或约1%w/w的浓度添加到水相中。在另一实例中,添加乳化稳定剂以使最终浓度为所述液体浓缩物的大于1%,例如为或约为1.5%w/w。在一个实例中,添加乳化稳定剂以使最终浓度为所述液体浓缩物的0.1%或约0.1%至1%或约1%,例如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%w/w。在一个实例中,向油相添加乳化稳定剂,以使其占所述浓缩物重量的少于0.1%或约0.1%,例如0.01%或约0.01%至0.1%或约0.1%,例如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%或0.1%(w/w)。在一个实例中,向水相和油相例如以在上文列出的油相和水相浓度范围内的浓度添加乳化稳定剂。在一个此类实 例中,所述乳化稳定剂占所述液体浓缩物重量的少于1%,例如

0.01％或约0.01％至1％或约1％(w/w)的乳化稳定剂，例如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％(w/w)所述乳化稳定剂(例如Ticamulsion)可以更高的浓度(包括5重量％、10重量％、15重量％、18重量％、20重量％或25重量％或更多)添加。

[0642] h.香精

[0643] 本文提供的液体纳米乳液浓缩物和组合物还可以包含一种或多种香精或调味剂，例如，可向所述浓缩物和/或包含经稀释的浓缩物的所述水性液体稀释组合物(例如包含所述浓缩物的食品和饮料产品)增添风味的任何化合物。多种香精是公知的。可以向所述浓缩物添加任何香精，例如由Mission Flavors(Foothill Ranch,CA)销售的任何香精。可使用的香精的示例为任何水果香精，例如番石榴、奇异果、桃、芒果、番木瓜、菠萝、香蕉、草莓、覆盆子、蓝莓、橙、葡萄柚、橘、柠檬、青柠和柠檬-青柠；可乐香精、茶香精、咖啡香精、巧克力香精、乳香精、根啤和桦啤香精、水杨酸甲酯(冬青油、甜桦油)、柑橘油及其它香精。通常，所述香精对于人类食用是安全和/或期望的，例如GRAS或Kosher认证的香精。可用于本文提供的浓缩物和组合物的示例性调味剂是柠檬油，例如由Mission Flavors(Foothill Ranch,CA)销售的柠檬油，和由Florida Chemical(Winter Haven,FL)销售的D-柠蒙烯(例如99％GRAS认证的D-柠蒙烯)。可以使用所提供的方法在将油相和水相合并之后向所述纳米乳液浓缩物添加香精。或者，可以直接向水相和/或油相添加香精。

[0644] i.pH调节剂

[0645] 可以向所提供的液体纳米乳液浓缩物，通常根据所提供的方法向在将水相和油相合并之后形成的乳液添加一种或多种pH调节剂。特别地，所述pH调节剂可以用于含水的组合物中。或者，所述pH调节剂可以实现期望的pH的适当浓度添加到油相和/或水相。通常，添加pH调节剂以将所述浓缩物的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调节剂对人类食用而言是安全的，例如GRAS认证的。所述pH调节剂可以是柠檬酸。适用于本文提供的浓缩物的示例性pH调节剂包括由Mitsubishi Chemical(Dublin,OH)销售的柠檬酸。另一示例性pH调节剂是磷酸，例如由Univar销售的Food Grade 80％Phosphoric Acid。

[0646] 通常，向所提供的液体浓缩物添加的pH调节剂的浓度为所述液体浓缩物重量的少于5％或约5％，例如少于或约4％、3.5％、3％、2.5％、2％、1.5％、1％、0.9％、0.8％、0.7％、0.6％、0.5％、0.4％、0.3％、0.2％、0.1％或更少。

[0647] j.可溶性纤维

[0648] 本文提供的液体纳米乳液浓缩物可以包含可溶性纤维。可溶性纤维包括在结肠中易于发酵的任何可溶性膳食，通常是植物类膳食纤维，例如来自豆类、蔬菜类(例如西兰花和胡萝卜)、根用蔬菜类(例如马铃薯、甘薯和洋葱)、燕麦、黑麦、苡欧鼠尾草、大麦和水果(例如西梅、李子、浆果、香蕉、苹果和梨)的可溶性纤维。通常，可溶性膳食纤维包含非淀粉多糖，例如阿糖基木聚糖、维生素、右旋糖酐、菊粉、β-葡聚糖、果寡糖、寡糖和多糖。可溶性纤维包括但不限于果寡糖，例如菊粉(例如在菊苣、洋姜、大丽花、大蒜、韭菜和洋葱中发现

的菊粉)、果聚糖和水溶性大豆纤维。可溶性纤维的示例为菊粉,例如Oliggo-Fiber Instant Inulin(Fibruline® Instant)(由Cosucra-Groupe Warcoing SA,Belgium提供,由Gillco Products,San Marcos,CA销售),其包含菊苣菊粉。

[0649] k.额外成分

[0650] 本文提供的饮料组合物(例如液体稀释组合物和供直接食用的组合物(例如单份配剂))可以额外地包含其它成分。例如,本文提供的饮料组合物可以包含一种或多种活性成分。饮料组合物可以额外地包含稳定剂 (即,稳定体系)和饮料基质。饮料组合物可以额外地包含甜味剂。

[0651] i.活性成分

[0652] 本文提供的饮料组合物可以包含一种或多种额外的活性成分。所述饮料组合物(例如供直接食用的组合物,诸如单份配剂)可以包含含有活性成分的非极性化合物,或可以包含额外的活性成分,或可以包含上述二者。活性成分包括例如当递送至个体或当给予于样品时可以诱导、促进或增强一种或多种作用的任何化合物,所述作用例如拟交感神经作用、刺激作用、血管收缩、充血减轻(例如支气管充血减轻或鼻部充血减轻)、增加的能量、耐力、情绪提升、食欲抑制和/或体重减轻。额外的活性成分包括但不限于生物碱,例如咖啡因、昔奈福林和γ-氨基丁酸(GABA)衍生物,例如,4-氨基-3-苯基丁酸(即,phenibut)、植物提取物(特别是具有医药作用和草药作用的那些)及其任意组合。通常,额外的活性成分是食品准许的,即可食用的活性成分或可摄取的活性成分,例如对供人类食用而言是安全的和/或经准许的活性成分。

[0653] 通常,本文提供的饮料组合物包含至少一种活性成分(即,至少一种含有非极性活性成分的非极性化合物)或额外的活性成分。通常,当在饮料组合物中稀释时,在所提供的饮料组合物中包含的额外的活性成分的总量为所述饮料组合物重量的少于30%或约30%,通常少于20%或约20%,例如少于30%、25%、20%、15%、10%、5%、4.5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.1%。

[0654] (a)生物碱

[0655] 用于所提供的饮料组合物的额外的活性成分的示例为生物碱,例如任何可食用或食品准许的生物碱。合适的生物碱的示例为咖啡因和昔奈福林。适用于包含在所提供的饮料组合物中的生物碱是设计选择且完全在本领域技术人员范围内的物质。

[0656] 生物碱的量取决于期望或意欲的剂量和特定的化合物。通常,生物碱(例如咖啡因)包含在所提供的饮料组合物中的量为或约为所述组合物重量的0.01%至10%,例如所述饮料组合物重量的为或约为0.01%至9%、 为或约为0.01%至为或约为8%、为或约为0.01%至为或约为7%、为或约为0.01%至为或约为6%、为或约为0.01%至为或约为5%、为或约为0.01%至为或约为4%、为或约为0.1%至为或约为3%、为或约为0.1%至为或约为6%、为或约为0.1%至为或约为5%、为或约为0.1%至为或约为4%、为或约为0.1%至为或约为3%、为或约为0.1%至为或约为2%、为或约为0.1%至为或约为1%、为或约为0.5%至为或约为7%、为或约为0.5%至为或约为6%、为或约为0.5%至为或约为5%、为或约为0.5%至为或约为4%、为或约为0.5%至为或约为3%、为或约为0.5%至为或约为2%、为或约为0.5%至为或约为1%、为或约为1%至为或约为7%、为或约为1%至为或约为6%、为或约为1%至为或约为5%、为或约为1%至为或约为4%、为或约为1%至为或约为3%、为或约

为1％至为或约为2％、为或约为2％至为或约为7％、为或约为2％至为或约为5％、为或约为2％至为或约为4％、为或约为3％至为或约为7％、为或约为3％至为或约为5％、为或约为4％至为或约为7％、为或约为6％至为或约为7％、为或约为5％至为或约为7％、或者为或约为5％至为或约为6％。在一些实例中，用于所提供的饮料组合物的生物碱的量为所述饮料组合物重量的少于7％或约7％，通常少于5％或约5％，例如为或约为0.01％、0.02％、0.03％、0.04％、0.05％、0.06％、0.07％、0.08％、0.09％、0.1％、0.2％、0.3％、0.4％、0.5％、0.6％、0.7％、0.8％、0.9％、1.0％、1.1％、1.2％、1.3％、1.4％、1.5％、1.6％、1.7％、1.8％、1.9％、2.0％、2.1％、2.2％、2.3％、2.4％、2.5％、2.6％、2.7％、2.8％、2.9％、3.0％、3.1％、3.2％、3.3％、3.4％、3.5％、3.6％、3.7％、3.8％、3.9％、4％、4.1％、4.2％、4.3％、4.4％、4.5％、4.6％、4.7％、4.8％、4.9％、5％、5.1％、5.2％、5.3％、5.4％、5.5％、5.6％、5.7％、5.8％、5.9％、6％、6.2％、6.5％、6.7％或7％。

[0657] 所述生物碱活性成分包括以无水咖啡因形式添加的咖啡因，例如由Pacific Rainbow International,Inc.,City of Industry,CA销售的Caffeine Anhydrous粉末(白色晶体粉末)，其为含无水咖啡因的白色晶体粉末。生物碱(例如咖啡因)在组合物中的量可以为所述组合物重量的为或约为0％至为或约为50％，并且通常为所述组合物重量的为或约为0％至为或约为25％，例如为或约为0％至为或约为10％，或者为或约为0％至为或 约为5％，例如为或约为0％、0.01％、0.015％、0.02％、0.025％、0.03％、0.035％、0.04％、0.05％、0.06％、0.07％、0.08％、0.09％、0.1％、0.15％、0.2％、0.3％、0.4％、0.5％、0.6％、0.7％、0.8％、0.9％、1％1.5％、2％、2.5％、3％、3.5％、4％、4.5％、5％、6％、7％、8％、9％或10％，例如为或约为0％至为或约为3％，例如所述组合物重量的为或约为0％至2％，例如为或约为2％，或为所述组合物重量的少于5％，例如所述组合物重量的为或约为5％、4％、3％、2％或1％，或更少。在一个实例中，所述组合物包含为或约为2重量％的咖啡因。在另一实例中，所述组合物在每mL或每份(例如4mL份)组合物中包含为或约为1mg至为或约为500mg咖啡因，例如在每份组合物(例如每4mL组合物)中为或约为200毫克(mg)、150mg、125mg、100mg、80mg、75mg、50mg或25mg咖啡因。

[0658] 包含生物碱的其它示例性成分包括草药提取物、医药提取物以及来自植物和药物的化合物。下文实施例10描述了额外的示例性活性成分。

[0659] ii.稳定剂

[0660] 本文提供的组合物包含一种或多种稳定剂或稳定体系。稳定剂包括用于使所述饮料组合物中的非极性化合物稳定的任何化合物。稳定剂或稳定体系可以有助于保留所述组合物的一种或多种期望性质，例如外观、味道或香味。本文提供的包含非极性化合物和稳定剂或稳定体系的组合物可以将所述饮料组合物的一种或多种期望性质在配制后保留一段时间，例如为或约为1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天，为或约为1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、12周、18周、24周或36周，为或约为1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月、12个月、18个月、24个月或36个月，或者为或约为1年、2年、3年或4年。所述稳定剂包括但不限于碳酸盐和碳酸氢盐、酸、抗氧化剂及其任意组合。通常，所述稳定剂或稳定体系是食品准许的，即可食用的稳定剂或可摄取的稳定剂，例如对供人类食用而言是安全的和/或经准许的稳定剂。

[0661] 通常，所述饮料组合物包含多于一种的稳定剂。通常，在所提供的 饮料组合物中

包含的稳定剂的总量为所述饮料组合物重量的少于20％或约20％，通常少于10％或约10％，例如少于20％、15％、10％、5％、4.5％、4％、3.5％、3％、2.5％、2％、1.5％、1％、0.5％或0.1％。

[0662] (a)碳酸氢盐或碳酸盐

[0663] 用于所提供的饮料组合物中的稳定剂的示例为碳酸氢盐或碳酸盐，例如任何可食用的或食品准许的碳酸氢盐或碳酸盐。合适的碳酸氢盐和碳酸盐的实例包括碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸镁、碳酸锌及其任意组合。在一些实例中，所述碳酸盐或碳酸氢盐是碳酸饮料，例如苏打水、加味苏打水、碳酸水或碳酸果蔬汁。或者，所述饮料可以通过添加二氧化碳而充二氧化碳。为了用于所提供的饮料组合物而选择合适的碳酸氢盐和碳酸盐在本领域技术人员的范围内。

[0664] 通常，用于所提供的饮料组合物的碳酸氢盐或碳酸盐的量为或约为所述组合物重量的0.01％至7％，例如所述饮料组合物重量的为或约为0.01％至为或约为6％、为或约为0.01％至为或约为5％、为或约为0.01％至为或约为4％、为或约为0.01％至为或约为3％、为或约为0.01％至为或约为2％、为或约为0.01％至为或约为1％、为或约为0.1％至为或约为7％、为或约为0.1％至为或约为6％、为或约为0.1％至为或约为5％、为或约为0.1％至为或约为4％、为或约为0.1％至为或约为3％、为或约为0.1％至为或约为2％、为或约为0.1％至为或约为1％、为或约为0.5％至为或约为7％、为或约为0.5％至为或约为6％、为或约为0.5％至为或约为5％、为或约为0.5％至为或约为4％、为或约为0.5％至为或约为3％、为或约为0.5％至为或约为2％、为或约为0.5％至为或约为1％、为或约为1％至为或约为7％、为或约为1％至为或约为6％、为或约为1％至为或约为5％、为或约为1％至为或约为4％、为或约为1％至为或约为3％、为或约为1％至为或约为2％、为或约为2％至为或约为7％、为或约为2％至为或约为5％、为或约为2％至为或约为4％、为或约为3％至为或约为7％、为或约为3％至为或约为5％、为或约为4％至为或约为7％、为或约为6％至为或约为7％、为或约为5％至为或约为7％、或者为或约为5％至为或约为6％。在一些实例中，用于所提供的饮料组合物的碳酸氢盐 或碳酸盐的量为所述饮料组合物重量的少于7％或约7％，通常少于5％或约5％，例如为或约为0.01％、0.02％、0.03％、0.04％、0.05％、0.06％、0.07％、0.08％、0.09％、0.1％、0.2％、0.3％、0.4％、0.5％、0.6％、0.7％、0.8％、0.9％、1.0％、1.1％、1.2％、1.3％、1.4％、1.5％、1.6％、1.7％、1.8％、1.9％、2.0％、2.1％、2.2％、2.3％、2.4％、2.5％、2.6％、2.7％、2.8％、2.9％、3.0％、3.1％、3.2％、3.3％、3.4％、3.5％、3.6％、3.7％、3.8％、3.9％、4％、4.1％、4.2％、4.3％、4.4％、4.5％、4.6％、4.7％、4.8％、4.9％、5％、5.1％、5.2％、5.3％、5.4％、5.5％、5.6％、5.7％、5.8％、5.9％、6％、6.2％、6.5％、6.7％或7％。

[0665] (b)酸

[0666] 在一个实例中，用于所述饮料组合物的稳定剂包含一种或多种酸，例如向所述饮料组合物添加的可以降低所述组合物的pH的任何化合物。所述酸可以为例如可食用的、可摄取的或食品准许的酸。适用于所提供的饮料组合物的酸的示例为柠檬酸、磷酸、己二酸、抗坏血酸、乳酸、苹果酸、富马酸、葡糖酸、琥珀酸、酒石酸和马来酸及其任意组合。在一个实例中，所述酸是柠檬酸。

[0667] 通常，向所提供的饮料组合物中添加的酸的量为或约为所述组合物重量的0.01％

至5%，例如所述饮料组合物重量的为或约为0.01%至为或约为4%、为或约为0.01%至为或约为3%、为或约为0.01%至为或约为2%为或约为0.01%至为或约为1%、为或约为0.1%至为或约为5%、为或约为0.1%至为或约为4%、为或约为0.1%至为或约为3%、为或约为0.1%至为或约为2%、为或约为0.1%至为或约为1%、为或约为0.5%至为或约为5%、为或约为0.5%至为或约为4%、为或约为0.5%至为或约为3%、为或约为0.5%至为或约为2%、为或约为0.5%至为或约为1%、为或约为1%至为或约为5%、为或约为1%至为或约为4%、为或约为1%至为或约为3%、为或约为1%至为或约为2%、为或约为2%至为或约为5%、为或约为2%至为或约为4%、为或约为2%至为或约为3%、为或约为3%至为或约为5%、为或约为3%至为或约为4%、或者为或约为4%至为或约为5%。在一些实例中，向所提供的饮料组合物添加的酸的量 为所述饮料组合物重量的少于5%或约5%，通常少于4%或约4%，例如为或约为0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%或5%。

[0668] (c)抗氧化剂

[0669] 在一个实例中，用于饮料组合物的稳定剂包含抗氧化剂，例如能够抑制其它分子的氧化的分子。抗氧化剂包括清除自由基的分子。合适的抗氧化剂包括用作膳食补充剂中的成分的那些。所述抗氧化剂可以为天然抗氧化剂或合成抗氧化剂。

[0670] 抗氧化剂的实例包括但不限于：激素、类胡萝卜素、类胡萝卜素萜类化合物、非类胡萝卜素萜类化合物、类黄酮、类黄酮多酚(例如，生物类黄酮)、黄酮醇、黄酮、酚类、多酚类、酚的酯类、多元酚的酯类、非类黄酮酚类、异硫氰酸酯(盐)、维生素和维生素辅因子(例如维生素A、维生素C、维生素E、维生素E磷酸酯)和泛醌(泛癸利酮、辅酶Q、辅酶Q10)、抗坏血酸、柠檬酸、迷迭香油、矿物(例如矿物硒和锰)、褪黑激素、α-胡萝卜素、β-胡萝卜素、番茄红素、黄体素、玉米黄质素(zeanthin)、crypoxanthin、白藜芦醇、丁子香酚、槲黄素、儿茶素、棉酚、橙皮素、姜黄素、阿魏酸、百里酚、羟基酪醇、姜黄、百里香、橄榄油、硫辛酸、谷胱甘肽、gulamine、草酸、生育酚衍生化合物，二-α-生育磷酸酯、生育三烯酚、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、乙二胺四乙酸、叔丁基氢醌、乙酸、果胶、生育三烯酚、生育酚、辅酶Q10(CoQ10)、玉米黄质、虾青素、角黄素、皂甙、柠檬苦素、山奈酚、杨梅酮、异鼠李素、原花青素、槲皮素、芦丁、木犀草素、芹菜素、柑橘黄酮、橙皮素、柚皮素、圣草酚、黄烷-3-醇类(例如花青素)、没食子儿茶素、表儿茶素及其没食子酸酯形式，表棓儿茶素以及其没食子酸酯形式、茶黄素及其没食子酸酯形式、茶红素、异黄酮植物雌激素、染料木黄酮、黄豆苷元、 黄豆黄素、花色苷、氰化物质(cyaniding)、飞燕草色素、二甲花翠素、花葵素和芍药花青素。在一个实例中，抗氧化剂是维生素C。在另一实例中，抗氧化剂是含辅酶Q的化合物，例如泛醌(泛癸利酮、辅酶Q、辅酶Q10)。

[0671] 通常，向所提供的饮料组合物添加的抗氧化剂的量为所述饮料组合物重量的为或约为0.01%至为或约为3%，例如、为或约为0.01%至为或约为2.5%、为或约为0.01%至为或约为2%、为或约为0.01%至为或约为1.5%、为或约为0.01%至为或约为1%、为或约为

0.01%至为或约为0.5%、为或约为0.05%至为或约为3%、为或约为0.05%至为或约为2.5%、为或约为0.05%至为或约为2%、为或约为0.05%至为或约为1.5%、为或约为0.05%至为或约为1%、为或约为0.05%至为或约为0.5%、为或约为0.1%至为或约为3%、为或约为0.1%至为或约为2.5%、为或约为0.1%至为或约为2%、为或约为0.1%至为或约为1.5%、为或约为0.1%至为或约为1%、为或约为0.1%至为或约为0.5%、为或约为0.5%至为或约为3%、为或约为0.5%至为或约为2.5%、为或约为0.5%至为或约为2%、为或约为0.5%至为或约为1.5%、为或约为0.5%至为或约为1%、为或约为1%至为或约为3%、为或约为1%至为或约为2.5%、为或约为1%至为或约为2%、为或约为1%至为或约为1.5%、为或约为1.5%至为或约为3%、为或约为1.5%至为或约为2.5%、为或约为1.5%至为或约为2%、为或约为2%至为或约为3%、为或约为2%至为或约为2.5%、为或约为2.5%至为或约为3%。在一些实例中，向所提供的饮料组合物添加的抗氧化剂的量为所述饮料组合物重量的少于5%或约5%，通常少于3%或约2%，例如为或约为0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%或3.0%。

[0672] iii.饮料基质

[0673] 本文提供的饮料组合物包含饮料基质。所述饮料基质可以包括但不 限于极性溶剂，例如水(例如过滤的水)；果蔬汁，例如果汁、蔬菜汁或浆果汁，例如果蔬汁混合物、果蔬汁粉、果蔬汁浓缩物、果蔬汁提取物、果蔬汁原浆、奶；水果香精或调味剂，例如天然和合成的香精，例如水果香精、植物香精、辛香料(spice flavors)、其它香料；碳酸饮料，例如苏打水、加味苏打水、碳酸水、碳酸果蔬汁或其它碳酸饮料；或其任意组合。

[0674] 通常，饮料组合物中的大量(即，大的重量%)是饮料基质。通常，在所提供的饮料组合物中包含的饮料基质的量为所述饮料组合物的多于55%或约55%，通常多于75%或约75%，例如为或约为55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、90.5%、91%、91.5%、92%、92.5%、93%、93.5%、94%、94.5%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。

[0675] (a)水

[0676] 用于所提供的饮料组合物的饮料的示例为极性溶剂，例如水。在一个实例中，所述水是纯化水，例如在将其添加到饮料组合物之前例如通过炭过滤器、离子交换、逆渗透、UV消毒和/或使用过滤器(例如50微米至100微米的过滤器)的过滤而纯化的水。通常，当使用过滤器时，其是终端过滤器，其在水于所提供的过程中到达槽之前将水过滤。或者，可以向所述饮料组合物添加先前过滤的水。

[0677] 通常，本文提供的饮料组合物中的大量(即，大的重量%)的饮料基质是极性溶剂，例如水。通常，在所提供的饮料组合物中包含的水的量为所述饮料组合物的多于55%或约55%，通常多于75%或约75%，例如55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、90.5%、91%、91.5%、92%、92.5%、93%、93.5%、94%、94.5%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、

97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、 99.7%、99.8%或99.9%。

[0678] (b)果蔬汁或果蔬汁浓缩物

[0679] 在一个实例中，在所提供的饮料组合物中包含的饮料基质还包含一种或多种果蔬汁，例如果蔬汁混合物、果蔬汁粉、果蔬汁浓缩物、果蔬汁提取物、果蔬汁原浆、奶及其任意组合。任何果蔬汁或果蔬汁组合可以添加到饮料组合物中，例如任何果汁、蔬菜汁或浆果汁。多种不同的果汁、蔬菜汁和/或浆果汁可以在饮料组合物中组合以产生具有期望的风味的饮料组合物。合适的果蔬汁来源的实例包括梅子、李子、枣椰子、红醋栗、无花果、葡萄、葡萄(raisin)、蔓越莓、菠萝、桃、香蕉、苹果、梨、番石榴、杏、萨斯卡通莓、蓝莓、普兰斯浆果、草原浆果、桑、接骨木莓、巴巴多斯樱桃(针叶樱桃)、北美稠李、椰子、橄榄、覆盆子、草莓、越橘、罗甘莓、露莓、波森莓、奇异果、樱桃、黑莓、柑橘、沙棘、百香果、黑刺李、花楸、醋栗、石榴、柿子、芒果、大黄、番木瓜、荔枝、柠檬、橙、青柠、橘、柑桔和葡萄柚。适于包含在所提供的饮料组合物中的多种额外和供替代的果蔬汁完全在本领域技术人员的范围内。

[0680] 通常，向所提供的饮料组合物添加的果蔬汁的量为所述饮料组合物重量的少于5%或约5%，通常少于3%或约3%，例如为或约为0.0%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%或5.0%。

[0681] (c)香精

[0682] 在一个实例中，在所提供的饮料组合物中包含的饮料基质还包含一种或多种香精或调味剂，例如用于向所述饮料组合物(包括饮料和配剂)增添风味的任何化合物。所述香精或调味剂可以为例如天然或合成的香精、水果香精、植物香精、辛香料、其它香精及其混合物。多种香精是公知的。可以向所述饮料组合物添加任何香精，例如由Mission Flavors(Foothill Ranch,CA)或Creative Flavor Concepts(Irvine,CA)销售的任何香精。可以使用的香精的示例为水果香精，其包括柑橘类香精及其它水果香精，例如番石榴、奇异果、桃、芒果、番木瓜、菠萝、香蕉、草莓、覆盆子、蓝莓、橙、椰子、葡萄柚、橘、蜜桔、橘柚、柚、苹果、葡萄、樱桃、番茄、百香果、杏、柠檬、青柠和柠檬-青柠；蔬菜香精，例如胡萝卜；植物香精，例如可可香精和茶香精；辛香料，例如桂皮、丁香、肉桂、胡椒、姜、香草香料(vanilla spice)、小豆蔻、胡荽、根啤、桦啤、黄樟和人参；咖啡香精，例如咖啡、拿铁和卡布奇诺；薄荷香精；巧克力香精，例如巧克力和软糖；乳香精；香草香精；奶油糖香精；坚果香精，例如扁桃仁、花生及其它坚果；水杨酸甲酯(冬青油、甜桦油)；柑橘油，及其它香精。

[0683] 通常，所述香精对于人类食用是安全和/或期望的，例如GRAS或Kosher认证的香精。可用于所述组合物的调味剂的示例为石榴葡萄(代码FO233)、混合浆果(代码F3090)、桃子芒果(代码FO079)和柑橘(代码F4721)，所有均由Creative Flavor Concepts(Irvine,CA)销售；桃(PH-147)、香草(CA-158)、樱桃(CH-172)和混合浆果(MB-106)，均由Mission Flavors and Fragrances,Inc.(Foothill Ranch,CA)销售；黑莓(代码125-00875)，由

Cargill销售;以及任何本领域技术人员显而易见的其它合适的香精或调味剂。

[0684] 通常,向所提供的饮料组合物添加的香料或调味剂的浓度为所述饮料组合物重量的少于5%或约5%,通常少于3%或约3%,例如为或约为0.0%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%或5.0%。

[0685] (d)碳酸饮料

[0686] 在一个实例中,在所提供的饮料组合物中包含的饮料基质还包含一种或多种碳酸饮料,例如苏打水、碳酸水、碳酸果蔬汁、加味苏打水或其任意组合。任何碳酸饮料可以添加到所述饮料组合物,例如任何苏打水、碳酸水或碳酸果蔬汁。多种不同的苏打水、碳酸水和碳酸果蔬汁可以在饮料组合物中组合以产生具有期望的风味的饮料组合物。适于用于所提供的饮料组合物的多种额外和供替代的碳酸饮料完全在本领域技术人员的范围内。

[0687] 通常,当所述饮料基质包含碳酸饮料(例如苏打水、加味苏打水、碳酸水或碳酸果蔬汁)时,所述碳酸饮料用于替代极性溶剂。因此,本文提供的饮料组合物中的大量(即,大的重量%)的饮料基质是碳酸饮料。通常,在所提供的饮料组合物中包含的碳酸饮料的量为所述饮料组合物的多于55%或约55%,通常多于75%或约75%,例如55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、90.5%、91%、91.5%、92%、92.5%、93%、93.5%、94%、94.5%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。

[0688] iv.甜味剂

[0689] 在一个实例中,一种或多种甜味剂可以实现期望水平的甜味的适当浓度添加到所述饮料组合物。甜味剂是公知的。通常,所述甜味剂对于人类食用是安全和/或期望的,例如GRAS或Kosher认证的甜味剂。可用于所提供的饮料组合物的示例性甜味剂为三氯蔗糖,例如由Changzhou Tianhua Imports&Exports Co.,Ltd制造的、由Ausvita销售的Sucralose FCC VI Grade;甜叶菊,例如由MiniStar International Inc.销售的Stevia Leaf Powder Extract(产品代码STE091);和由Nutra Food Ingredients销售的Xylitol。可用于所提供的饮料组合物的额外的甜味剂包括但不限于蔗糖、乳糖、果糖、乙酰舒泛盐、阿司帕坦、糖精、甜叶 菊、甜菊苷及其组合。

[0690] v.pH调节剂

[0691] 在一个实例中,一种或多种pH调节剂可以实现期望的pH的适当浓度添加到所述饮料组合物。通常,添加pH调节剂以将所述饮料组合物的pH调节到2.0或约2.0至4.0或约4.0的范围内,例如pH为3.8。可以使用所述多种pH调节剂中的一种或多种。通常,所述pH调节剂对人类食用而言是安全的,例如GRAS认证的。pH调节剂的示例为磷酸,例如由Univar销售的Food Grade 80%Phosphoric Acid。

[0692] 通常,向所提供的饮料组合物(包括饮料和配剂)添加的pH调节剂的浓度为所述饮

料组合物重量的少于3％或约3％，通常少于1.5％或约1.5％，例如为或约为0.01％、0.02％、0.03％、0.04％、0.05％、0.06％、0.07％、0.08％、0.09％、0.1％、0.2％、0.3％、0.4％、0.5％、0.6％、0.7％、0.8％、0.9％、1.0％、1.1％、1.2％、1.3％、1.4％、1.5％、1.6％、1.7％、1.8％、1.9％、2.0％、2.1％、2.11％、2.12％、2.13％、2.14％、2.1415％、2.15％、2.16％、2.17％、2.18％、2.19％、2.2％、2.3％、2.4％、2.5％、2.6％、2.7％、2.8％、2.9％或3.0％。

[0693] vi.消泡剂

[0694] 在一个实例中，当根据所提供的方法添加稳定剂和/或稳定体系时向所提供的浓缩物添加消泡剂。通常，向所提供的饮料组合物滴加所述消泡剂以防止气泡形成。任何消泡剂均可用于所提供的浓缩物中。可以添加的消泡剂的示例为由Tramfloc Inc,Forney,TX销售的Tramfloc 1147，其包含聚二甲基硅氧烷液体和无定形二氧化硅的乳液。

[0695] E.制备包含含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物的产品的示例性方法

[0696] 本文提供了制备包含含有高二聚体的水溶性维生素E衍生物混合物(例如TPGS组合物)的产品(例如供人类食用的产品，诸如食品和饮料产品，特别是含水的食品和饮料产品)的方法。例如，描述了制备本文提供 的浓缩物的方法。下文描述用于所述方法及所述方法的一般步骤的设备。所述方法包括实验室生产工艺，其用于制备少量的产品。所述方法包括放大生产工艺，其用于制备大批量的产品。可以将任何实验室工艺按比例放大以使用放大工艺进行该方法。任何所提供的产品可以使用放大工艺或实验室工艺制备。本文提供的浓缩物和液体稀释组合物可以按照第8,282,977号美国专利以及第2009-0297491号和第2012-0016026号美国公布中提供的方法制备。

[0697] 1.用于所述方法的设备

[0698] 在所提供的制备所述产品的方法的各种步骤中使用的设备包括，例如，用于混合水相和油相以及所述产品的容器；天平；混合器，例如标准混合器和匀化器；加热装置和冷却装置，例如水套槽、加热板、水浴和制冷器(冷却器)(包括循环冷却器)；输送设备，例如输送装置(例如泵、管和卫生配件)；球阀；纯化器，例如过滤器(例如碳过滤器、离子交换设备、逆渗透设备、终端过滤器和终产品过滤器)；评价装置，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，其包括批量和生产工艺。

[0699] a.天平

[0700] 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称量所述成分的量。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。

[0701] 可以使用多种熟知的可商购的天平中的任一种来称量所述成分。天平的选择可取决于许多因素，其包括所制备的产品的质量(例如批量)和所称量的成分。在一个实例中，多种天平用于称量所述产品的各种成分。通常，相对较大量程(即，重量)的天平用于制备较大批量的产品，而相对较小量程的天平用于制备较小批量的产品。

[0702] 用于称量使用所提供的方法的成分的天平的示例为Toledo Scale(型号GD13x/USA)；Sartorius Basic Analytical Scale(型号BA110S)，其为基础系列的分析天平，量程为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，量程为2000g并且分辨率为1g。

[0703] b.纯化器

[0704] 纯化器(例如过滤器)用于所提供的方法以在所述成分添加到所述产品之前从所述成分和/或从所述产品去除杂质,或者在所述成分添加到所述产品的相之前从所述成分和/或从所述产品的相去除杂质。例如,向所述水相添加的水通常是纯化水。在一个实例中,在将水(例如城市用水)加入到水相之前,可以使用一种或多种纯化器(例如碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和/或终端过滤器)来过滤所述水(例如城市用水)。例如,所述水可以经过滤以从水中去除杂质,例如沉积物。

[0705] 可用于所提供的方法中的纯化器包括过滤器,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去除杂质的过滤器)。碳过滤通常用于水纯化,并且特别有效地滤除氯、沉积物、挥发性有机化合物及其它杂质。通常,由碳过滤器过滤的颗粒为约0.5微米至约50微米。其它过滤器是公知的,并且可以用于所提供的方法。

[0706] 所述纯化器还包括逆渗透纯化器,其利用机械压力来纯化液体,例如水。在一个实例中,所述压力迫使水穿过半透膜来去除杂质。

[0707] 所述纯化器还包括交换纯化器,例如离子交换纯化器。离子交换纯化器可以利用树脂床(例如沸石树脂床),用其它阳离子(例如钠阳离子和钾阳离子)来置换盐(例如阳离子,诸如镁和钙)。此类纯化器可以购自例如Aquapure Filters(Clarkston,MI)。

[0708] 在另一实例中,纯化器是终产品过滤器(例如100微米过滤器,产品号BPEM 100-5GP;FSI,Michigan City,IN)。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。其它过滤器也是公知的,并且可以用于所提供的方法。

[0709] c.容器

[0710] 一种或多种(通常两种或更多种)容器可以用于所述方法已容纳所提供的产品的成分,例如在混合和/或加热或冷却期间。所述容器可以是槽, 例如水套槽;锅;和/或烧杯,例如Pyrex®烧杯。分开的容器(例如油相槽和水相槽)可以用于在水相和油相合并之前混合和加热所述两相的成分。在一些实例中,使用额外的容器(例如容纳槽和/或包装槽)来容纳和/或包装所述产品和/或用于向所述产品添加/混合额外成分。

[0711] 许多溶剂可用来混合成分。通常,在使用之前以及在多次使用之间,按照已知的操作(例如使用下文所述的清洁操作)对所述溶剂进行清洁,例如冲洗、用肥皂洗和/或消毒。

[0712] 在实验室工艺中,所述容器可以是例如实验室容器(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。

[0713] 在放大生产工艺中,所述容器是槽,例如水相槽、油相槽以及容纳/包装槽。通常,所述槽装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/或匀化器。在一个实例中,所述槽还装配有加热装置和/或冷却装置。例如,所述槽可以是水套槽。通过水套控制水套槽的温度,以在例如混合期间加热内容物。

[0714] 可用于所提供的方法的槽的示例为水套槽,例如,Overly 550加仑水套槽(型号10576501G),其具有550加仑容量并通常用作水相槽;Schweitzers 450加仑槽(型号#5214-C),其具有450加仑容量并通常用作油相槽;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用作水相槽或油相槽。其它槽是公知的,并且可用于所提供的方法以混合所述产品,例如所述产品的相。

[0715] d.混合器

[0716] 混合器用于所述方法以掺合、混合和/或乳化所述产品和/或所述产品的成分、混

合物和/或相。在一些实例中，所述混合器用于使所述成分和/或混合物保持循环以保持所述混合物的温度、粘度和/或其它参数。合适的混合器包括但不限于标准混合器，例如可用于例如在加热所述成分的混合物的同时混合所述成分并保持均匀混合物的标准混合器。所述标准混合器的示例为LIGHTNIN®混合器(LIGHTNIN,Rochester,NY)，例如型号XJC117和ND-2。在一个实例中，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 实例是由IKA®销售的混合器，例如顶置式(overhead)IKA®混合器。示例性IKA®混合物包括型号RW-14Basic和RE-16S，其为可用于混合成分的实验室搅拌器。在一些实例中，将所述混合器与容器(例如槽)附接，例如通过固定或夹在所述槽上(例如在所述槽的顶部)。在另一实例中，将所述混合器置于用于混合的容器中。

[0717] 所述混合器可以为匀化器，其可以用于例如使混合物乳化，即形成乳液。所述匀化器可以用于在合并所述相之后混合所述组合物的相(例如油相和水相)，从而形成乳液。所述匀化器使固体高剪切地分散，并且使不混溶的液体在高剪切率下乳化。合适的匀化器包括但不限于高剪切匀化器，例如由Arde Barinco,Inc.(Norwood,NJ)销售的逆向匀化器。示例性Arde Barinco,Inc.逆向匀化器为型号CJ-50(3600rpm混合器，具有6英寸的转子直径、5575ft/分钟的桨尖速率、33英寸的浸没深度(emersion depth)以及在底部和顶部的六个单独的开口，其将所述液体集中入六个室内，减小表面体积并产生剪切效应)；以及型号CJ-4E(具有风冷式电动机(fan-cooled motor)的10,000rpm混合器，最佳用于1加仑至5加仑的批量，具有1.875英寸的转子直径、4920rpm的桨尖速率和16英寸的浸没深度)。其它匀化器还包括例如由Arde Barinco Inc.销售的其它逆向匀化器的其他匀化器。

[0718] 在一个实例中，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)将所述匀化器附接在所述容器(例如槽)的顶部。另一实例中，将所述匀化器置于所述容器中。Arde Barinco逆相匀化器包括轴流式叶轮，其根据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。所述逆向匀化器通常装配有可调节挡板，可以例如在混合期间(例如乳化期间)的不同时间调节所述挡板以控制混合类型。

[0719] 其它混合器是公知的，并且可以用于所提供的方法。可用于所提供的方法的合适的混合器的示例为：匀化器、在线混合器(inline mixers)、带式混合器、犁式混合器、桨叶式混合器、Forberg®混合器、输送机、袋式停留罐(bag dumps)和压缩机、V-搅拌器、刀式混合器、双顶锥混合 物、连续式混合器、流速式混合器(speedflow mixers)、间歇式混合器、双带式搅拌器、具有切碎机的桨叶式和带式混合器、犁式搅拌器、涡旋混合器、流化Forberg型混合器、空气混合器、主动式混合器、被动式混合器、顶部进入式混合器、侧面进入式混合器、静态混合器、固定进入式混合器、便携式混合器(例如，直接传动和齿轮传动)、卫生混合器(sanitary mixers)、滚筒混合器、散装容器(IBC)混合器、实验室搅拌器、变速混合器、碾面机(dough mixer)、立式混合器、螺旋式混合器、双臂式混合器、分叉混合器、双螺旋式混合器、所有的搅拌器、搅拌式混合器、Banbury®混合器、橡胶混合器、Blondheim

混合器、搅动式混合器、锥形混合器、连续式混合器、分散混合器、盘式混合器、乳化混合器、Hobart®混合器、液化混合器、Littleford混合器、肉混合器、犁式混合器、Mix-Muller®混合器、立式螺旋混合器(例如Nauta混合器)、Oakes混合器、行星式混合器、打浆机(pony mixers)、卧筒式混合器(pug mixers)、Ross混合器、旋转式混合器、Sigma混合器、单臂式混合器、搬运式混合器、滚动式混合器(tumble mixers)、真空混合器、Turbolizer混合器、双筒混合器、V型混合器、锯齿形混合器、侧臂混合器、手持式混合器、搅拌棒、搅拌子、磁力搅拌器、顶置式混合器(例如,机械和/或电动顶置式混合器),以及本领域技术人员已知的任何混合器。

[0720] e.加热/冷却设备

[0721] 可用于所述方法的设备包括加热设备和冷却设备。加热设备和冷却设备可用于例如在生成所述产品的同时控制所述成分及其组合的温度。

[0722] 可用于所提供的方法的加热设备式能够将所述混合物加热到45℃或约45℃至85℃或约85℃的加热设备,例如加热到为或约为45℃、46℃、47℃、48℃、49℃、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℃或85℃。通常,所述加热设备用于将所述混合物加热到为或约为60℃的温度。

[0723] 所述加热设备可以是水套,例如在水套槽上的水套,其可以例如受 控制面板控制以例如调节所述槽的内容物的温度。其他合适的加热设备可以是可浸渍在所述槽内的浸入式和/或半浸入式加热器,例如12KW或13KW的卫生加热器,其包括食品级加热器,通常同时进行混合,并且通常当需要较高温度时(例如当需要大于60℃或约60℃、或者大于80℃或约80℃的温度时)。加热设备还包括炉子(例如丙烷炉)和加热板(例如Thermolyne®加热板(例如型号846925和SP46615))。

[0724] 所述冷却设备可以是任何可冷却所述成分及其组合(例如迅速冷却和/或在混合所述成分的同时冷却)的设备。通常,冷却设备能够将所述混合物冷却到25℃或约25℃至45℃或约45℃的温度,例如冷却到为或约为25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、31℃、32℃、33℃、34℃、35℃、36℃、37℃、38℃、39℃、40℃、41℃、42℃、43℃、44℃或45℃。在一些实例中,所述冷却设备可以将所述混合物冷却到30℃或约30℃至35℃或约35℃的温度。通常,所述冷却是迅速冷却。例如,所述产品可以在15分钟或约15分钟至2小时或约2小时内被冷却到30℃或约30℃至35℃或约35℃的温度,例如在30分钟或约30分钟至60分钟或约60分钟之内,例如在为或约为0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分钟之内。在示例性方法中,所述产品可以在30分钟或约30分钟至约60分钟或约60分钟之内被冷却到30℃或约30℃至35℃或约35℃的温度。

[0725] 适用于所述方法的冷却设备包括制冷器,例如循环冷却器。可以远程地或通过在冷却器中安装的槽将所述冷却设备附接到所述容器,以重复地使流体从所述槽通过所述制冷器并循环回所述容器,从而迅速冷却并保持所述混合物在混合期间的温度。可以与所述槽附接并用于所提供的方法的冷却设备的示例为开环式制冷器和闭环式制冷器,例如由

Turmoil(West Swanzey,NH)销售的那些,例如型号OC-1000RO。合适的冷却设备还包括水浴和冰浴,例如将容器例如在均质化期间置于其中的水浴和/或冰浴。其它冷却设备是本领域技术人员公知的,并且可以用于 所提供的方法。

[0726] f.输送装置

[0727] 输送装置可用于所提供的方法以将液体从一个容器输送至另一个容器。输送装置可用于所述方法以合并所述相并形成乳液。例如,输送装置可以用于将水相从水相容器输送至油相容器,或将油相从油相容器输送至水相容器。输送装置包括,例如,输送泵及相关附件(例如配件),其包括球阀、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),例如与输送泵附接的食品级输送管,例如食品级Sani-Tech® STHT-R-HD Braid-Reinforced Heavy Duty Silicone Hose。合适的输送泵包括Teel Pump(型号2P377B;Granger,Inc.,Lake Forrest IL),其为自吸泵,具有2HP的额定功率、60Hz的电压、208-230/460AC、3450rpm的速率;以及其它泵,例如Granger,Inc.的自吸泵。输送装置还可以包括用于例如通过倾倒、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容器中的设备。

[0728] g.评价设备

[0729] 评价设备包括可用于评价所述产品和/或所述产品的相的性质(例如所述产品的温度、pH、澄清度、颜色、活性、气味和/或味道)的设备。合适的评价设备包括pH计和温度计,例如由Hanna Instruments(型号HI 8314;Ann Arbor,MI)销售的pH计和温度计,其可以用于测量产品的温度和pH。温度计还可以包括温度探头,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Cooper-Atkins数字式防水温度探头(型号#DPP400W)。所述产品可以经评价和分析以核实所述活性成分的量并核实所述产品满足工业标准,例如核实所述产品不含有高于可接受水平的水平的微生物和重金属。通常,这些测试通过将产品的样品送到商业测试机构(如下文第2(g)部分所述)。

[0730] 2.制备组合物的一般方法

[0731] 通常,可用于制备本文所提供的浓缩物的方法通过下述进行:生成油相和生成水相(对于液体纳米乳液浓缩物)以及合并(例如使用输送装置)并混合所述相以形成乳液。所述油相和水相通常在单独的容器中生成。所述容器可以为例如槽。所述水相的生成和所述油相的生成可以同时地或以任何顺序相继地进行。通常,这两相均被加热到期望的温度,然后合并所述相。例如,所述相可以被加热到60℃,然后合并所述相。所提供的方法可以包括额外的步骤。在一些实例中,所述额外的步骤包括评价所述产品的性质,添加额外成分(例如矫味剂)、包装和/或过滤。

[0732] 所提供的方法可以利用实验室生产工艺(对于小批量)来进行,或者利用放大生产工艺(对于较大批量)来进行。所提供的产品中的每一种可利用实验室工艺制备,或可利用放大工艺制备。在一个实例中,在首先利用实验室工艺制备所述产品,然后将所述方法按比例放大以制备较大量的产品。

[0733] 可以在工作台、柜台、桌子或任何其他合适的表面上进行所述实验室工艺。通常,实验室工艺用于制备与放大工艺制备的乳液相比具有相对较小体积的乳液。例如,可以使用实验室工艺制备小于1L或约1L、或小于1加仑或约1加仑,例如小于或约500mL,例如小于或约1000mL、900mL、800mL、700mL、600mL、500mL、450mL、400mL、350mL、300mL、250mL、200mL、

150mL、100mL、或50mL或更小的体积。

[0734] 对于实验室工艺，设备可以是足够紧凑的，以在工作台或其他类似表面上使用，并且可以是足够紧凑的，以由使用所述方法的技术人员移动(例如提升)。例如，所述容器(例如水相容器、油相容器、容纳容器和包装容器)可以是实验室容器。示例性实验室容器包括例如烧瓶、烧杯、小瓶、测量容器、瓶和/或其它实验室容器。在一些实例中，在所述实验室工艺中的容器是Pyrex®烧杯。

[0735] 通常，用于所提供的方法的实验室工艺的混合器是能够用于实验室容器的混合器。可用于实验室容器的混合器包括标准混合器，例如手持式混合器、搅拌棒、搅拌子、磁力混合器和顶置式混合器(包括，机械和/或电动顶置式混合器)，以及适用于所述实验室容器的任何其它混合器。示例性标准混合器包括由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，其是实验搅拌器并可用于混合成分以例如生成油相和水相。合适的实验室混合器还包括匀化器，例如逆向匀化器。示例性逆向匀化器是Arde Barinco逆向匀化器，型号CJ-4E，其可用于乳化所述相。

[0736] 通常，所述加热设备和冷却设备是可用于实验室容器的那些，例如所述容器可以置于其中(或其上)的加热板、冰浴和/或水浴，例如用于迅速冷却。可用于实验室工艺的评价装置(例如温度计和/或pH计)通常能够置于所述实验室容器中。

[0737] 对于实验室工艺，通过手动地，例如通过倾倒、吸液和/或其它手动输送装置来进行合并油相和水相。

[0738] 所述方法的放大生产工艺通常用于制备相对较大体积的产品，例如大于1L或约1L、或大于1加仑(gal)或约1加仑的体积。例如，使用所述放大生产工艺可以制备大于或约0.5L，例如大于或约0.5L、1L或2L，或大于或约1gal、2gal、3gal、4gal、5gal、6gal、7gal、8gal、9gal、10gal、11gal、12gal、13gal、14gal、15gal、16gal、17gal、18gal、19gal、20gal、21gal、22gal、23gal、24gal、25gal、26gal、27gal、28gal、29gal、30gal、40gal、50gal、60gal、70gal、80gal、90gal、100gal、150gal、200gal、250gal、300gal、350gal、400gal、450gal、500gal、550gal、600gal、650gal、700gal、800gal、900gal、或1000gal或更大的体积。

[0739] 通常，用于所述放大工艺的设备与较大体积的批次(批量)相兼容。例如，用于所述放大工艺的容器可以为槽，例如水套槽，其装配有可用作加热设备以在油相和水相生成期间加热油相成分和水相成分的水套。所述水套通常经由控制面板控制。所述输送装置可以包括与所述槽附接或连接所述槽的装置，例如输送泵及相关配件，例如球阀和与所述槽附接的管。用于放大工艺的混合器可以是标准混合器，例如安装式混合器，例如LIGHTNIN®混合器，诸如型号XJC117(固定安装式齿轮驱动高流量混合器)和ND2。.

[0740] 在开始所述方法之前，可以对任何水套油相槽和水套水相槽上的水 套管线排气(bled)。随后可以开启水套开关以将水套的压力保持为20psi或约20psi至40psi或约40psi(磅/平方英寸)。如果水套中的压力在所述方法期间降至低于20psi，则可以在清除所述管线的同时对该管线排气并检查气泡。

[0741] a.水相成分

[0742] 所述水相包含一种或多种极性溶剂，例如水、二醇类(例如丙二醇)和糖醇类(例如

甘油)，并在一些实例中包含其它水相成分。通常，水相成分是液体纳米乳液浓缩物的亲水性和/或两亲性成分。例如，油类和其他亲脂性成分通常不添加到水相中。某些成分例如具有疏水性和亲水性部分的成分(例如表面活性剂和助表面活性剂)可以添加到油相或水相中，或添加到油相和水相中。示例性水相成分包括但不限于极性溶剂，例如水(通常是过滤水)、丙二醇、甘油和其它二醇类；乳化稳定剂；pH调节剂，例如磷酸和/或柠檬酸；香精；表面活性剂；助表面活性剂，例如磷脂酰胆碱和蔗糖脂肪酸酯；以及防腐剂。

[0743] 所述水相成分可以同时地和/或以特定顺序相继地添加到水相中。在一个实例中，首先添加一种或多种水相成分并加热，然后添加其它成分。在一个实例中，当水相成分包含极性溶剂和乳化稳定剂时，这些成分以下列顺序相继添加：1)极性溶剂，和2)乳化稳定剂。在一个实例中，当水相成分包含水和乳化稳定剂时，这些成分以下列顺序相继添加：1)水，和2)乳化稳定剂。在另一实例中，当水相成分包含表面活性剂、极性溶剂(例如水)和乳化稳定剂时，这些成分以下列顺序相继添加到水相容器中：1)表面活性剂；2)极性溶剂(例如水)，和3)乳化稳定剂。或者，所述水相成分可以任何其它顺序添加。通常，当水相包含表面活性剂时，特别当表面活性剂是在室温下呈固体的表面活性剂(例如生育酚聚乙二醇琥珀酸酯表面活性剂)时，所述表面活性剂是向所述水相容器添加的第一种水相成分。通常，当所述水相成分包含乳化稳定剂时，所述乳化稳定剂是向所述水相容器添加的最后一种成分。

[0744] b.水相产生

[0745] 为产生水相，向水相容器添加适当量的水相成分。水相容器可以包括槽，例如水套槽，例如但不限于Overly 550加仑水套槽，或本文所述的任何其它槽。在向水相容器添加之前测量(即称重)所述水相成分的量，或在水相容器中测量该量。在一个实例中，通过在添加到水相容器之前于天平(例如本文所述的天平中的一种或多种；根据所述成分的期望量来选择天平)上称重所述成分来测量所述水相成分。通常，基于最终产品中所述成分的期望浓度(例如，重量比(w/w)、摩尔浓度(M)，体积/重量(v/w)或体积比(v/v))来计算水相成分的适当量。

[0746] 水相成分可以包括水，通常包括纯化水。在一个实例中，使用一种或多种纯化器(例如本文所述的纯化器)纯化未纯化的水(例如城市用水)以去除杂质，然后添加到水相容器中。在另一实例中，通过使未纯化的水(例如城市用水)以下列顺序经过下列纯化器(通常相继地)而纯化：碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和终端过滤器(例如100微米终端过滤器)。

[0747] 通常，在水相容器中添加、混合和/或加热所述水相成分。所述水相容器可以是水相槽，例如水套槽，例如本文所述的槽之一(例如Overly 550加仑水套槽)。在一个实例中，将成分加热到45℃或约45℃至85℃或约85℃的温度，例如加热到为或约为45℃、46℃、47℃、48℃、49℃、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℃或85℃。在一个实例中，例如通过调节水套槽上的温度或使用另一加热设备将所述水相成分加热到60℃或约60℃的温度。

[0748] 可以使用标准混合器、匀化器或任何其它合适的混合器(例如但不限于本文所述的混合器)来进行混合。示例性混合器包括标准混合器，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)和匀化器(例如Arde Barinco逆向匀化器(例如,型号CJ-4E)。可以将混合器与水相容器的顶部附接,例如与所述槽附接,诸如安装在所述槽的顶部上。

[0749] 水相成分可以同时地或以任何顺序相继地添加到水相中。通常,水(例如纯化水)在添加其它水相成分之前添加。在一个实例中,在水相槽中混合和/或加热所述成分中的一种或多种成分,然后添加其它水相成分。

[0750] 在本文提供的示例性方法中,通过在水相容器中将水(例如纯化水)与防腐剂合并来生成水相。然后使用混合器(例如匀化器,诸如Arde Barinco逆向匀化器(例如型号CJ-4E),通常使用"逆向"设置)混合所述水相。所述匀化器可以与所述水相容器的顶部附接。然后将水相混合物加热到期望的温度,例如加热到60℃或约60℃的温度。在水相成分混合达到期望的温度(例如60℃或约60℃)之后,向水相添加乳化稳定剂,例如SALADIZER®商标的乳化稳定剂(黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物)。然后例如使用匀化器混合所述水相混合物,直至所述成分大部分分散。然后,在60℃或约60℃的温度下向所述水相槽添加额外的水相成分。然后使用混合器(例如标准水相混合器,诸如Lightnin®混合器(例如型号XJC117))混合所述混合物,直至所述成分分散。通常,将所述加热保持于60℃或约60℃的温度。通常,将所述成分混合,直至合并,并且保持于期望的温度(例如60℃或约60℃),直至与油相合并。

[0751] c.油相成分

[0752] 所述油相包含水溶性维生素E衍生物表面活性剂(例如TPGS)、非极性化合物(例如包含非极性活性成分的非极性化合物),并在一些实例中还包含其它的油相成分。通常,油相成分包含液体纳米乳液浓缩物的一种或多种亲脂性和/或两亲性成分。油相成分通常不包含水性成分或亲水性成分。某些成分例如具有疏水性和亲水性部分的成分(例如表面活性剂和助表面活性剂)可以添加到油相或水相中,或添加到油相和水相中。用于所提供的浓缩物的油相的成分的示例为非极性化合物,例如非极性活性成分,其包括本文提供的任何非极性活性成分;乳化稳定剂、pH调节剂(例如磷酸和/或柠檬酸);表面活性剂;助表面活性剂,例如磷脂酰胆碱和/或蔗糖脂肪酸酯;防腐剂,以及油(例如非极性溶剂)和其它油相成分。

[0753] 油相成分可以同时地和/或相继地(例如以任何顺序或以特定顺序)添加到油相中。在一个实例中,首先添加一种或多种油相成分并加热,然后添加其它成分。在一个实例中,当所述油相成分包含表面活性剂、防腐剂、溶剂、助表面活性剂和非极性化合物时,这些成分以下列顺序相继地添加:1)表面活性剂;2)防腐剂;3)溶剂;4)助表面活性剂;5)非极性化合物;以及6)乳化稳定剂。在另一实例中,当所述油相包含表面活性剂、防腐剂和非极性化合物时,所述成分以下列顺序相继地添加:1)表面活性剂;2)防腐剂;和3)非极性化合物。在另一实例中,当所述油相包含表面活性剂、防腐剂、非极性化合物和乳化稳定剂时,所述成分以下列顺序相继地添加:1)表面活性剂;2)防腐剂;3)非极性化合物;以及4)乳化稳定剂。或者,所述油相成分可以不同的顺序(例如任何顺序)添加。可以同时添加两种或更多种油相成分。

[0754] 通常,当油相包含表面活性剂时,特别当表面活性剂是在室温下呈固体的表面活性剂(例如生育酚聚乙二醇琥珀酸酯表面活性剂)时,所述表面活性剂是向所述油相容器添

加的第一种油相成分。通常，当所述油相成分包含乳化稳定剂时，所述乳化稳定剂是向所述油相容器添加的最后一种成分。通常，所述非极性化合物是向所述油相容器添加的最后一种成分，或在添加所述乳化稳定剂(其为向所述油相容器添加的最后一种成分)之前即刻添加。

[0755] d.油相产生

[0756] 为产生油相，向油相容器添加适量的油相成分。油相容器可以包括槽，例如水套槽，例如但不限于Royal 190Gallon水套槽，或本文所述的任何其它槽。在向油相容器添加之前测量(即称重)所述油相成分的量，或在油相容器中称重/测量该量。在一个实例中，通过在添加到油相容器之前于天平(例如本文所述的天平中的一种或多种；根据所述成分的期望量来选择天平)上称重所述成分来测量所述油相成分。通常，基于最终产品中所述成分的期望浓度(例如，重量比(w/w)、摩尔浓度(M)，体积/重量(v/w)或体积比(v/v))来计算油相成分的适当量。

[0757] 通常，在油相容器中添加、混合和/或加热所述油相成分。可以使用 标准混合器或其它混合器(例如但不限于本文所述的混合器，诸如 Lightnin®混合器(例如，型号XJC117，固定安装式齿轮驱动高流量混合器))来进行混合所述油相成分。使用加热设备(例如本文所述的那些，通常使用在水套槽上的水套)来进行加热所述油相成分。在一个实例中，将所述成分加热到45℃或约45℃至85℃或约85℃的温度，例如加热到为或约为45℃、46℃、47℃、48℃、49℃、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℃或85℃。在一个实例中，例如通过调节水套槽上的温度将所述油相成分加热到60℃或约60℃的温度。

[0758] 所述油相成分可以同时地或以任何顺序相继地添加到油相容器中。在一个实例中，将添加、混合和/或加热所述成分中的一种或多种成分，然后向所述容器添加其它成分。

[0759] 在本文提供的示例性方法中，所述油相通过在油相容器中合并诸如脂肪酸的油(例如椰油)和兴奋剂(例如可可碱)而生成。然后，通过调节水套槽上的温度将所述油相加热到期望的温度(例如加热到60℃或约60℃的温度)，直至溶解。在油相成分的混合物达到期望的温度(例如60℃或约60℃)之后，向所述油相添加表面活性剂，例如TPGS，诸如本文所述的TPGS组合物。在一些实例中，在生成油相期间混合所述油相成分(例如使用本文提供的混合器)。通常，将所述油相成分混合，直至合并，并且保持于期望的温度(例如60℃或约60℃)，然后与所述水相合并。

[0760] e.合并相

[0761] 在生成所述油相和水相之后，所述相可以例如通过使用输送装置而合并，并且混合(例如均质化)以形成乳液。在一个实例中，将所述油相从油相容器输送至水相容器。在另一个实例中，将所述水相从水相容器输送至油相容器。在另一实例中，将所述油相和水相输送至另一容器，例如乳化容器。

[0762] 输送装置可以包括上述的用于将一个容器的内容物输送至另一个容 器的任何装置。例如，合适的输送装置包括输送泵及相关设备(例如但不限于卫生配件、管和/或球阀的组合)；手动输送装置，例如倾倒和/或吸液装置；以及本领域技术人员已知的任何其它合适的输送装置。通常，所述相在输送期间保持清洁(例如保持无菌)。可以例如通过具有卫生配

件的输送装置和/或通过在无菌环境中合并所述相来保持所述相无菌。在一个实例中，所述输送装置包括输送泵(例如Teel pump(型号2P377B;Granger,Inc.))、卫生配件、输送管(例如食品级的管，诸如由Sani-Tech West销售的那些)和球阀(其与所述槽附接并连接所述槽)。

[0763] 与相的合并同时和/或在相的合并之后，混合器(例如匀化器(例如逆向匀化器))可以用于乳化水相和油相。在一个实例中，开启匀化器(例如安装在一个槽上的匀化器)，打开球阀，并开启输送泵以实施一个槽的内容物向另一个槽的输送，例如将油相槽内容物输送至水相槽。随着相合并，其可以由匀化器混合以形成乳液。可以例如通过调节挡板(例如将挡板进一步移入/移出所述混合物)来调节匀化器在槽中的位置，从而实现并维持乳液。通常，通过以足以形成乳液的速率操作混合器(例如匀化器)来均质化(即乳化)所述相。在一个实例中，以1000rpm或约1000rpm至1500rpm或约1500rpm的速率操作所述匀化器。通常持续混合，直至所述相合并(通常在乳液中)。

[0764] f.冷却

[0765] 可以在混合期间和/或混合之后将乳液冷却以例如通过防止氧化或将氧化降至最低来促进稳定性和乳化。所述冷却可以是迅速冷却，并且可以使用一种或多种冷却设备(例如本文所述的任何冷却设备或本领域技术人员已知的任何冷却设备)来进行。适用于所述方法的冷却设备包括冷却器以及水浴和冰浴。示例性冷却设备是循环冷却器，例如由Turmoil(Model No.OC-1000RO;West Swanzey,NH)销售的那些。当冷却设备是循环冷却器时，来自包含合并的油相和水相的容器的流体通过所述冷却器被循环，通常在混合的同时，并且随后返回至所述容器，以迅速冷却和保持所述混合物在混合期间的温度。通常，将所述相混合和冷却，直至所述相被乳化，并且乳化的温度达到25℃或约25℃至43℃或约43℃，通常30℃或约30℃至35℃或约35℃。例如，所述乳化可以被冷却至为或约为25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、31℃、32℃、33℃、34℃、35℃、36℃、37℃、38℃、39℃、40℃、41℃、42℃或43℃的温度。通常，当所述冷却为迅速冷却时，可以在少于2小时或约2小时内，通常在少于1小时或约1小时内达到所述温度。例如，可以在30分钟或约30分钟至60分钟或约60分钟内，例如在为或约为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，将所述乳化冷却至期望的温度，例如25℃或约25℃至43℃或约43℃。

[0766] 可以在额外的步骤(例如添加额外成分和/或评价所述产品)之前或之后进行冷却。在一个实例中，在添加额外成分(例如矫味剂和/或pH调节剂)之后进行冷却。

[0767] g.过滤、添加、评价和包装

[0768] 在合并所述油相和水相以形成混合物(即乳液)之后，可以进行一个或多个额外的步骤以调整、评价、分析和/或包装所述产品。通常，向所述乳液添加矫味剂，例如调味剂(例如赋予水果风味(例如桃风味)或其它风味(例如凤梨椰子(pina colada)风味的调味剂)和甜味剂(例如蔗糖)。可以添加其它成分，例如掩蔽剂(例如NAT掩蔽剂)和pH调节剂(例如酸，诸如但不限于柠檬酸)。所述pH调节剂可以用于将乳液的pH调节到例如2或约2至5或约5的pH，例如调节到2或约2至3.5或约3.5。因此，所提供的产品的pH通常为2或约2至5或约5，例如2或约2至3.5或约3.5，例如pH为或约为2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、

3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9或5。

[0769] 在添加额外成分之前和/或之后，可以例如通过测量pH和/或温度来评价产品。使用诸如本文所述的设备的设备来进行测量。在一个实例中，基于通过评价所述产品而获得的信息来添加额外成分(例如pH调节剂)。可以分析和评价所述产品以核实和/或测定所述产品的其它性质，例如核实所述产品包含适当量的活性成分和其它成分。例如，可以评价产品以核实微生物和重金属(例如砷、镉、汞、铅等)的水平在基于食品和饮料标准的可接受的范围内。在一个实例中，可接受的微生物水平为不多于1,000cfu/g微生物(例如酵母、细菌、霉菌和其它微生物)并对大肠杆菌和沙门氏菌显阴性。在另一实例中，可接受的重金属水平为不超过10ppm的重金属，并且不超过0.2ppm的铅和2ppm的砷。当对于特定的量和/或性质存在标准时，通过根据美国药典(USP)和/或AOAC(美国化学家分析学会)标准的测试来核实所述量/性质。可以根据这些标准通过将所述产品的样品送至商业测试机构(例如Eurofins U.S.(Des Moines,IA)或Advanced Botanical Consulting&Testing,Inc.(Tustin,CA)，或根据这些标准进行测试的任何其它机构)，从而分析所述样品。

[0770] 例如，通常根据USP标准核实一些活性成分(例如无水咖啡因、吡啶甲酸铬和维生素B12)的量。还通常根据USP标准核实所述组合物的密度和pH以及微生物(例如酵母、霉菌、大肠杆菌和沙门氏菌)的水平。可以根据AOAC标准，例如通过气相色谱法(GC)、气相液相色谱法(GLC)或其它脂肪酸分析法(profiling method)，从而核实脂肪酸(例如椰油)的量。使用电感耦合等离子质谱法(ICP-MS)，或通过将用于测试的组合物的样品送至测试机构(例如Eurofins U.S.(Des Moines,IA)或Advanced Botanical Consulting&Testing,Inc.(Tustin,CA)，或进行此类测试的任何其它机构)，从而测试重金属(例如铅和砷)的水平。另外，傅里叶变换红外光谱法(FTIR)通常用于获得产品的指纹以核实除了期望的成分之外，没有其它化合物存在于所述产品中。

[0771] 乳化可以在使用前例如使用本文所述的任何纯化装置或任何其它合适的纯化装置来纯化(例如过滤)。在蒸发的情况下可以添加水，以使产品达到合适的体积。HPLC、GC、GLC、FTIR和ICP-MS可以根据公知的方法进行(参见，例如，Analytical Chemistry:An Introduction,第六版,Douglas A.Skoog等人，(1994)，22章(FTIR)和27章(GC/GLC,HPLC)以及第6,265,717号美国专利(ICP-MS))。

[0772] 在评价、纯化和/或添加所有成分之后，可以将所述产品包装在例如 用于储存的大容器中或用于给予的较小容器(例如瓶或安瓿)中(如下文所述)。可以使用输送装置(例如本文所述的输送装置，其包括上述输送泵和配件)，或通过手动输送，将所述产品输送至包装容器。例如，可以通过使用食品级的管(Sani-Tech® STHT-R-HD编织增强型重型硅酮管;Sani-Tech West)来输送所述混合物，从而将所述产品包装以用于在容器中储存，所述容器为例如手提包，诸如275加仑手提包(例如具有修整的CageTote tank IBC的275加仑的瓶子，产品编号REN275;Qualserv Enterprises,Inc.(www.qualservcontainer.com))。在输送之后，将手提包闭合并密封，例如用束带扎紧。

[0773] h.清洁设备

[0774] 可以在使用前，且通常在使用后清洁用于所提供的方法的设备。例如，所述方法包括在水槽中清洁所有设备和/或冲洗所述容器(例如槽)和管线。可以通过填充热水、用肥皂

和水清洗、用水冲洗来清洁所述槽。可以在从所述容器排出水之前检查所述水的pH。可以通过添加pH调节剂(例如苏打灰、柠檬酸和/或H_3PO_4)将所述水调节到期望的pH,例如调节到6至9的pH。在从所述容器排出水之后,可以例如用异丙醇(IPA)消毒所述槽,并使其变干。

[0775] F.实施例

[0776] 实施例1

[0777] 制备TPGS组合物的方法

[0778] 根据以下一般操作由维生素E琥珀酸酯合成d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS 1000)。

[0779] 将聚乙二醇(PEG)1000(168.7kg)添加到包含1430L甲苯的反应烧瓶中,然后添加71.5kg维生素E(α-生育酚酸)琥珀酸酯和2.86kg对甲苯磺酸。将反应混合物加热至110℃至112℃并回流高达6.5小时,通过共沸蒸馏去除酯化反应期间形成的水。当形成期望量的TPGS单体和TPGS二聚体(由高效液相色谱法(HPLC)和薄层色谱法(TLC)指示)时,终止反应,产生以下表1所示的TPGS组合物。表1中的每一TPGS组合 物通过在不同时点终止反应而形成,并包含多种量的TPGS单体和TPGS二聚体。TPGS组合物的剩余部分由未反应的原料(例如维生素E和PEG)组成。通过将反应混合物冷却至室温来终止反应,然后用25L的10%$NaHCO_3$溶液清洗。将溶液搅拌10分钟,并在搅拌之后,使其分层。去除有机(甲苯)层,添加6kg活性碳(炭),并将溶液加热到55℃至60℃,并在此温度下保持1小时。然后将溶液冷却至室温,通过10kg Celite® Hyflo®过滤助剂(Sigma Aldrich,St.Louis,MO)来过滤,然后用100L甲苯清洗。通过低于60℃的真空蒸馏来去除甲苯以浓缩过滤的甲苯溶液。添加水(140L)以去除痕量的甲苯,然后经由低于60℃的真空蒸馏来去除以获得约180kg的包含TPGS单体和TPGS二聚体的混合物的粗制α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯组合物以及未反应的PEG 1000和α-生育酚。

[0780] 表1.反应期间形成的TPGS单体和TPGS二聚体的量

[0781]

TPGS 组合物	单体(%)	二聚体 (%)	总计 (%单体和%二聚体)
1	43.90	53.90	97.80
2	42.80	48.80	91.60
3	40.95	53.15	94.10
4	43.52	49.80	93.32
5	55.88	29.27	85.15
6	52.92	33.70	86.62
7	42.76	51.10	93.86
8	40.39	54.90	95.29
9	57.70	40.40	98.10
10	39.35	35.56	74.91
11	60.00	38.10	98.10

[0782] 对粗制TPGS组合物进行一系列提取。可以将粗制TPGS组合物(约180kg)溶解在360L甲醇中,然后添加540L环己烷。将溶液搅拌,随后使其分层。将环己烷层去除,并向剩余的甲醇层添加额外的540L环己烷。将溶液搅拌,随后使其分层。将环己烷层再次去除,并向剩余的甲醇层添加额外的540L环己烷。将溶液再次搅拌,并使其分层。将环己烷层去除,并

用额外的270L甲醇进一步稀释剩余的甲醇层。添加活性炭(18kg)，并将溶液加热到55℃至60℃，并在该温度保持1小时。然后，将溶液冷却至室温，通过30kgCelite® Hyflo®过滤助剂过滤，并用100L甲醇清洗。使甲醇溶液经过微米过滤器，然后经由低于60℃的 真空蒸馏浓缩以获得约98kg至102kg的TPGS组合物。然后通过在55℃用氮气吹扫2小时来去除所有痕量的溶剂，以获得约98kg至102kg的纯化TPGS组合物，其包含TPGS单体和TPGS二聚体。

[0783] 经制备以包含高的二聚体浓度且用于以下实施例的一个典型批次的TPGS具有以下组分：

[0784] TPGS单体:48％

[0785] TPGS二聚体:51％

[0786] 维生素E:0.42％

[0787] 维生素E琥珀酸酯:0.46％.

[0788] 其它典型的批次包含：

[0789] TPGS单体:46.09％至43.15％w/w

[0790] TPGS二聚体:39.07％至50.28％w/w

[0791] 其它:高达约3％至3.2％w/w

[0792] 例如，用于以下实施例11的批次包含：

[0793] TPGS单体:46.55％至48.72％w/w

[0794] TPGS二聚体:46.88％至47.33％w/w

[0795] 其它:高达约3.95％至6.55％w/w

[0796] 实施例2

[0797] 由浊度分析评价含TPGS的组合物的澄清度

[0798] 通过浊度分析来评价上文制备的TPGS组合物的澄清度。将TPGS组合物1-11配制成1g浓缩物，各自溶解于8盎司水中。然后，通过使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。评价结果示于以下表2中。

[0799] 使用下列步骤将以上表1中列出的11种TPGS组合物中的每一种稀释于水(根据所提供的方法而纯化的)中。

[0800] 通过将Pyrex®烧杯置于Thermolyne加热板(型号#846925)上而在该烧杯中加热8盎司水，直至水达到49.8℃。然后，向热水添加TPGS组合物浓缩物，并用搅拌棒搅拌，直至分散。将所得水性TPGS组合物冷却至室温(约25℃)。向琥珀色玻璃的有螺旋盖的小瓶(Alcon)添加冷却的 水性TPGS组合物以进行评价。

[0801] 将包含水性TPGS组合物的小瓶送至ACZ Laboratories,Inc.(Steamboat Springs,CO)以使用比浊计进行浊度分析。以比浊法浊度单位(NTU)的形式列出结果，并在以下表2中指出。

[0802] 表2.水性TPGS组合物的浊度(NTU)

[0803]

TPGS组合物	单体 (%)	二聚体 (%)	总计 (%单体和%二聚体)	浊度(NTU)
1	43.90	53.90	97.80	8
2	42.80	48.80	91.60	8.2
3	40.95	53.15	94.10	10
4	43.52	49.80	93.32	10
5	55.88	29.27	85.15	14
6	52.92	33.70	86.62	14
7	42.76	51.10	93.86	18.5
8	40.39	54.90	95.29	39.4
9	57.70	40.40	98.10	71
10	39.35	35.56	74.91	80
11	60.00	38.10	98.10	80

[0804] 实施例3

[0805] 含水溶性维生素E衍生物混合物的液体纳米乳液浓缩物

[0806] 以下表3至49示出用于制备包含以上实施例1所示的TPGS组合物的液体纳米乳液浓缩物的成分。使用实验室工艺，根据所提供的方法制备所述浓缩物。所述浓缩物包含3.5重量％至25.75重量％的一种或多种包含一种或多种非极性活性成分的非极性化合物。所述表指出在每1mL份的产品包含的每一成分的量(以mg计)以及每批次的每一成分的重量百分比(重量％)和量(g)。标记为“相”的列指示每一成分添加到所述制备工艺的哪一相。“水”指示在产生水相期间添加的特定成分，“油”指示在产生油相期间添加的成分，以及“乳液/香精”指示在将水相和油相混合(如此实施例在下文进一步详述的)期间或之后添加的成分。

[0807] 用于纳米乳液浓缩物的成分包括：

[0808] 如以上实施例1中所述的那样制备的TPGS；

[0809] 乳化稳定剂，其是黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物(以产品名SALADIZER®销售，可得自TIC Gums,Inc.(Belcamp,MD))；改性阿拉伯树胶，以名称Tic Pretested® Ticamulsion® A-2010Powder(Tic Gums, Inc.,Belcamp,MD)销售；或酯树胶，以名称Ester Gum 8BG由Pinova/Hercules,Brunswick,GA销售(其制备方法描述于第6,455,512号美国专利)；

[0810] 天然(GRAS认证的)防腐剂，苄醇；

[0811] 助表面活性剂，其为蔗糖脂肪酸酯(以商标名DK Ester®销售，由日本的Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co.,Ltd生产)或以名称Lecithin Ultralec® P(ADM Co.,Decatur,IL)销售的磷脂表面活性剂；

[0812] 柠檬酸，pH调节剂；

[0813] 可溶性纤维，菊粉，以Oliggo-Fiber Instant Inulin(Fibruline® Instant)销售(由Cosucra-Groupe Warcoing SA,Belgium提供，由Gillco Products,San Marcos,CA销售)；

[0814] 一种或多种非极性化合物，其包含：

[0815] 鱼油,其包括Ocean Nutrition Canada Limited(Nova Scotia,MA)的Omega 30TG Food Grade(Non-GMO)MEG-3™ Fish Oil,即包含约30%的非极性活性成分DHA和EPA的鱼油;Marinol C-38(由Lipid Nutrition B.V.,Channahon,IL提供),其包含约52%的ω-3脂肪酸,其包含至少38%的DHA/EPA,更具体地包含约22%的EPA和14%的DHA;Marinol D-40(由Lipid Nutrition B.V.,Channahon,IL提供),其包含约40%的DHA和7%的EPA;ω-3鱼油70TG,其是61重量%的DHA/EPA;包含30%或65%的DHA的鱼油,由GC Rieber oils(Kristiansund,Norway)销售;ONC TG鱼油,由Ocean Nutrition Canada(Dartmouth,Nova Scotia)销售;OmevitalTM 30%MP Gold,其包含30%DHA/EPA的鱼油(Cognis,Monheim am Rhein,North Rhine-Westphalia,Germany);和包含60%DHA的鱼油(由FINA LLC,Cincinnati,OH销售);

[0816] 亚麻籽油,由Sanmark LLC,Greensboro,NC(Sanmark Limited,大连,辽宁省,中国)提供,其包含不少于(NLT)50%的C18:3α-亚麻酸且还包含其它脂肪酸,例如3%至8%的C16:0棕榈酸、2%至8%的C18:0硬脂酸、11%至24%的C18:1油酸、11%至24%的C18:2亚油酸和0%至3%的其它脂肪酸;

[0817] 油溶性维生素,其包含α-生育酚乙酸酯、维生素A棕榈酸酯(200 mcg/g或400mcg/天)、维生素A(1.7mIU/g)和维生素D3;

[0818] 共轭亚油酸(CLA),其包含74.5%CLA(Clarinol® CLA,Stepan Lipid Nutrition,Maywood,NJ);

[0819] 藻油,其包括Martek DHA™-S(由Martek Biosciences Corporation,Columbia,MD提供),源于海藻裂殖壶菌属,其包含不少于35%的DHA和16.1%的(22:5ω6)二十二碳五烯酸、1.3%的(20:5ω3)二十碳五烯酸、0.6%的(20:4ω6)花生四稀酸、1.6%的(18:2ω6)亚油酸、16.9%的(18:1ω9)油酸和19.8%的其它脂肪酸;以及V-Pure藻油,其包含DHA/EPA;

[0820] 游离脂肪酸,其包含Omega 21%DHA和24%DHA/EPA;

[0821] 大豆油,其包含脂肪酸α-亚麻酸(C-18:3;7-10%);亚油酸(C-18:2;51%);油酸(C-18:1;23%);硬脂酸(4%);和棕榈酸(10%);以及

[0822] 可可油,其包含多不饱和脂肪酸亚油酸和油酸;

[0823] 以及极性溶剂,其包括水(其是纯化的城市用水,如以下所述的那样纯化)、甘油和1,2-丙二醇。

[0824] 标记有*的成分以指定量过量来添加,从而确保最终组合物包含规定量的此成分。

[0825] 表3至49中列出的浓缩物的澄清度如以上实施例2中所述的那样进行测试,其中将1g浓缩物稀释于8盎司水中。包含3.5%至5.7%非极性化合物的浓缩物表现出2NTU至4NTU的浊度值;包含6%至9%非极性化合物的浓缩物表现出3NTU至6NTU的浊度值;包含10%非极性化合物的浓缩物表现出6NTU至8NTU的浊度值;包含12.8%非极性化合物的浓缩物表现出8NTU至12NTU的浊度值;包含14.25%非极性化合物的浓缩物表现出10NTU至24NTU的浊度值;以及包含25.75%非极性化合物的浓缩物表现出20NTU至24NTU的浊度值。

[0826] 表3.包含3.5%鱼油(5%过量(overage))的液体纳米乳液浓缩物

[0827]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1408.76	水	70.436	211.31
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.18
鱼油 70TG (61%)* (非极性化合物)	70	油	3.5	10.50

[0828]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.5	1.50
TPGS	504.0	油	25.2	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0233	0.07
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.28	0.84
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0829] 表4.包含4%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0830]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1398.76	水	69.937	209.81
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.18
Marinol D-40 鱼油* (非极性化合物)	80	油	4	12.00
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.00	油	0.5	1.50
TPGS	504.0	油	25.2	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0233	0.07
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.28	0.84
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0831] 表5.包含4.25%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0832]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1393.76	水	69.687	209.06
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.18
Marinol C-38 鱼油* (非极性化合物)	85	油	4.25	12.75
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.5	1.50
TPGS	504.0	油	25.2	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0233	0.07

[0833]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.28	0.84
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0834] 表6.包含5%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0835]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1308.76	水	65.438	196.314
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.2
Omega 30 TG 鱼油* (非极性化合物)	100	油	5.00	15.0
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	504.0	油	25.20	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.066
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.8400
总计	**1930.00**		**96.500**	**289.5**

[0836] 表7.包含5%亚麻籽油的液体纳米乳液浓缩物

[0837]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1375.00	水	68.749	171.88
SFAE (DK ESTER F-160) (助表面活性剂)	52.00	水	2.600	6.50
Sanmark Flax 油 (50% ALA) (非极性化合物)	100	油	5.000	12.50
苄醇 (防腐剂)	10.000	油	0.500	1.25
TPGS	168	油	8.400	21.00
SFAE (DK ESTER F-160) (助表面活性剂)	284	油	14.199	35.50
柠檬酸 (pH 调节剂)	11.00	乳液/香精	0.552	1.38
总计	**2000.00**		**100.000**	**250.00**

[0838] 表8.包含5%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[0839]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1320.30	水	66.02	198.05
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.0005	0.01500
GC Rieber 鱼油(65% DHA) (非极性化合物)	100	油	5.00	15.00
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.50
TPGS	564.0	油	28.20	84.60
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.28	0.84
总计	**2000.00**		**100.000**	**300.00**

[0840] 表9.包含5%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[0841]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1375.75	水	68.79	3439.33
SALADIZER® (乳化稳定剂)	3.400	水	0.170	8.50
Omega 30 TG 鱼油 (非极性化合物)	100	油	5.00	250.00
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	25.00
TPGS	504.0	油	25.20	1260.00
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.27	油	0.064	3.18
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.280	14.00
总计	**2000.00**		**100.000**	**5000.00**

[0842] 表10.包含5%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[0843]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
Glycerin (极性溶剂)	1386.00	水	69.30	346.50

[0844]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
Omega 30 TG 鱼油 (非极性化合物)	100	油	5.00	25.00
苄醇 (防腐剂)	10.000	油	0.50	2.50
TPGS	504.0	油	25.20	126.00
总计	**2000.00**		**100.000**	**500.00**

[0845] 表11.包含5%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[0846]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1349.73	水	67.49	371.18
SALADIZER® (乳化稳定剂)	3.400	水	0.171	0.94
Omega 30 TG 鱼油 (非极性化合物)	100	油	5.00	27.50
苄醇 (防腐剂)	10.000		0.50	2.75
Lecithin Ultralec-P	26.000	油	1.30	7.15
TPGS	504.0	油	25.20	138.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.27	油	0.064	0.35
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.280	1.54
总计	**2000.00**		**100.000**	**550.00**

[0847] 表12.包含5%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[0848]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
丙二醇 (极性溶剂)	1386.00	水	69.30	346.50
Omega 30 TG 鱼油 (非极性化合物)	100	油	5.000	25.00
苄醇 (防腐剂)	10.000	油	0.50	2.50
TPGS	504.0	油	25.20	126.00
总计	**2000.00**		**100.000**	**500.00**

[0849] 表13.包含5.5%α-生育酚乙酸酯的液体纳米乳液浓缩物

[0850]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1371.97	水	68.60	342.99
α-生育酚乙酸酯 (非极性化合物)	110	油	5.50	27.50
苄醇 (防腐剂)	10.000	油	0.50	2.50
TPGS	504.0	油	25.20	126.00
柠檬酸 (pH 调节剂)	4.03	乳液/香精	0.20	1.01
总计	**2000.00**		**100.000**	**500.00**

[0851] 表14.包含5.65％CLA和0.02％维生素A棕榈酸酯的液体纳米乳液浓缩物

[0852]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1326.33	水	66.32	198.95
SALADIZER® (乳化稳定剂)	3.400	水	0.170	0.51
Clarinol® CLA (74.5% CLA) (非极性化合物)	113	油	5.65	16.95
维生素 A 棕榈酸酯 (200 mcg/g)	0.400	油	0.02	0.06
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.50
TPGS	540.0	油	27.00	81.00
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.27	油	0.063	0.19
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.280	0.84
总计	**2000.00**		**100.000**	**300.00**

[0853] 表15.包含5.65％CLA和0.02％维生素A棕榈酸酯的液体纳米乳液浓缩物

[0854]

成分	mg /1mL份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1362.33	水	68.12	340.58
SALADIZER® (乳化稳定剂)	3.400	水	0.170	0.85
Clarinol® CLA (74.5% CLA) (非极性化合物)	113	油	5.65	28.25
维生素 A 棕榈酸酯 (200 mcg/g)	0.400	油	0.02	0.10
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	2.50
TPGS	504.0	油	25.20	126.00
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.27	油	0.064	0.32
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.280	1.40
总计	**2000.00**		**100.000**	**500.00**

[0855] 表16.包含6.25%藻油的液体纳米乳液浓缩物

[0856]

成分	mg /1mL份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1349.73	水	67.69	270.75
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.060	0.24
Martek -S 藻油(非极性化合物)	125	油	6.25	25.00
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	2.00
TPGS	504.0	油	25.20	100.8
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.02	0.09
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.280	1.12
总计	**2000.00**		**100.000**	**400.00**

[0857] 表17.包含6.35%维生素A(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0858]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1351.76	水	67.59	337.94
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.060	0.30
维生素 A(1,700,000 IU/g)* (非极性化合物)	127	油	6.35	31.75
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	2.50
TPGS	504.0	油	25.20	126.00
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.02	0.11
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.280	1.40
总计	**2000.00**		**100.000**	**500.00**

[0859] 表18.包含7.8%鱼油(5%过量)和2.5%大豆油的液体纳米乳液浓缩物

[0860]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1272.76	水	63.64	190.91
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.060	0.18
Marinol D-40 鱼油* (非极性化合物)	156	油	7.80	23.40
大豆油 (非极性化合物)	50.000	油	2.50	7.50
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.50
TPGS	504.0	油	25.20	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.023	0.07
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.280	0.84
总计	**2000.00**		**100.000**	**300.00**

[0861] 表19.包含游离脂肪酸(2.5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0862]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1313.76	水	65.69	197.06
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.060	0.18
Omega 21% DHA (24% DHA/EPA)作为 FFA* (非极性化合物)	165	油	8.25	24.75
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.00	油	0.50	1.50
TPGS	504.0	油	25.20	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.02	0.07
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.280	0.84
总计	**2000.00**		**100.000**	**300.00**

[0863] 表20.包含8.25%椰油的液体纳米乳液浓缩物

[0864]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1255.30	水	62.77	188.30
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.005	0.015
椰油 (非极性化合物)	165	油	8.25	24.75
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.50
TPGS	564.0	油	28.20	84.60
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.28	0.84
总计	**2000.00**		**100.000**	**300.00**

[0865] 表21.包含8.5%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0866]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1308.76	水	65.44	196.31
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.060	0.18
Omega 30 TG 鱼油* (非极性化合物)	170	油	8.50	25.50
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.50
TPGS	504.0	油	25.20	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.02	0.07
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.280	0.84
总计	**2000.00**		**100.000**	**300.00**

[0867] 表22.包含9%藻油的液体纳米乳液浓缩物

[0868]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1298.74	水	64.94	519.50
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.060	0.48
Martek –S 藻油 (非极性化合物)	180	油	9.00	72.0
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	4.00
TPGS	504.0	油	25.20	201.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.022	0.18
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.280	2.24
总计	**2000.00**		**100.000**	**800.00**

[0869] 表23.包含9%藻油的液体纳米乳液浓缩物

[0870]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1298.76	水	64.94	194.81
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.060	0.18
Martek 藻油(40% DHA/EPA) (非极性化合物)	180	油	9.00	27.00
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.50
TPGS	504.0	油	25.20	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.02	0.07
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.280	0.84
总计	**2000.00**		**100.000**	**300.00**

[0871] 表24.包含9%藻油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0872]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1298.76	水	64.938	194.81415
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.2
Martek 藻油(35% DHA/EPA)* (非极性化合物)	180	油	9.00	27.0
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	504.0	油	25.20	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.066
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.8400
总计	**2000.00**		**100.000**	**300.00**

[0873] 表25.包含10.5%亚麻籽油的液体纳米乳液浓缩物

[0874]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1265.00	水	63.250	158.125
SFAE (DK ESTER F-160) (助表面活性剂)	52.000	水	2.60	6.5
Sanmark Flax 油 (50% ALA) (非极性化合物)	210	油	10.50	26.3
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.3
TPGS	168	油	8.4000	21.000
SFAE (DK ESTER F-160) (助表面活性剂)	284	油	14.2000	35.500
柠檬酸 (pH 调节剂)	11.00	乳液/香精	0.5500	1.3750
总计	**2000.00**		**100.000**	**250**

[0875] 表26.包含10%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[0876]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1278.76	水	63.938	511.504
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.5
Omega 30 TG 鱼油 (非极性化合物)	200	油	10.00	80.0
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	4.0
TPGS	504.0	油	25.20	201.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.176
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	2.2400
总计	**2000.00**		**100.000**	**800**

[0877] 表27.包含10.25%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[0878]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1215.30	水	60.765	425.355
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.01	0.0350
GC Rieber 鱼油 (30% DHA 混合物) (非极性化合物)	205	油	10.25	71.8
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	3.5
TPGS	564.0	油	28.20	197.40
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	1.9600
总计	**2000.00**		**100.000**	**700**

[0879] 表28.包含10.25%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0880]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1215.30	水	60.765	182.295
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.01	0.0150
GC Rieber 鱼油 (65% DHA)* (非极性化合物)	205	油	10.25	30.8
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	564.0	油	28.20	84.60
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.8400
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0881] 表29.包含10.25%亚麻籽油和0.25%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[0882]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1268.76	水	63.438	317.19
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.3
Omega 30TG 鱼油 (非极性化合物)	5	油	0.25	1.3
Sanmark Flax 油(50% ALA) (非极性化合物)	205	油	10.25	51.3
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	2.5
TPGS	504.0	油	25.20	126.00
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.110
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	1.4000
总计	**2000.00**		**100.000**	**500**

[0883] 表30.包含10.5%藻油(5%过量)和0.0011%维生素D3的液体纳米乳液浓缩物

[0884]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1268.74	水	63.437	507.496
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.5
Martek -S 藻油 (5% 过量) (非极性化合物)	210	油	10.50	84.0
维生素 D3	0.0210	油	0.0011	0.0084
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	4.0
TPGS	504.0	油	25.20	201.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.176
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	2.2400
总计	**2000.00**		**100.000**	**800**

[0885] 表31.包含10.5%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0886]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1268.76	水	63.438	190.314
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.2
Omega 30 TG 鱼油* (非极性化合物)	210	油	10.50	31.5
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	504.0	油	25.20	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.066
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.8400
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0887] 表32.包含10.5%藻油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0888]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1268.76	水	63.438	190.31415
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.2
V-pure 藻油* (非极性化合物)	210	油	10.50	31.5
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	504.0	油	25.20	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.066
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.8400
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0889] 表33.包含10.5%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[0890]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1210.30	水	60.515	181.545
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.01	0.0150
GC Rieber 鱼油 (65% DHA) (非极性化合物)	210	油	10.50	31.5
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	564.0	油	28.20	84.60
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.84
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0891] 表34.包含10.5%维生素D3的液体纳米乳液浓缩物

[0892]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1172.76	水	58.638	175.914
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.2
维生素 D3 (非极性化合物)	210	油	10.50	31.5
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	600.0	油	30.00	90.00
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.066
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.0220	0.066
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0893] 表35.包含10.5%维生素D3(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0894]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1072.76	水	53.638	160.914
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.2
维生素 D3* (非极性化合物)	210	油	10.50	31.5
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	700.0	油	35.00	105.00
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.066
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.8400
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0895] 表36.包含10.5%亚麻籽油的液体纳米乳液浓缩物

[0896]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1265.00	水	63.250	158.125
SFAE (DK ESTER F-160) (助表面活性剂)	52.000	水	2.60	6.5
Sanmark Flax 油 (50% ALA) (非极性化合物)	210	油	10.50	26.3
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.3
TPGS	168	油	8.4000	21.000
SFAE (DK ESTER F-160) (助表面活性剂)	284	油	14.2000	35.500
柠檬酸 (pH 调节剂)	11.00	乳液/香精	0.5500	1.3750
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0897] 表37.包含10.75%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0898]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1263.76	水	63.188	884.632
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.8
Cognis Omevital 鱼油* (非极性化合物)	215	油	10.75	150.5
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	7.0
TPGS	504.0	油	25.20	352.80
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.308
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	3.9200
总计	**2000.00**		**100.000**	**1400**

[0899] 表38.包含11％鱼油(5％过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0900]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1382.76	水	69.138	345.69
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.3
Omega 30 TG 鱼油* (非极性化合物)	220	油	11.00	55.0
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	2.5
TPGS	380.0	油	19.00	95.00
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.110
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	1.4000
总计	**2000.00**		**100.000**	**500**

[0901] 表39.包含12％鱼油(5％过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0902]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1238.76	水	61.938	495.504
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.5
Omega 30 TG 鱼油* (非极性化合物)	240	油	12.00	96.0
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	4.0
TPGS	504.0	油	25.20	201.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.176
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	2.2400
总计	**2000.00**		**100.000**	**800**

[0903] 表40.包含12.25%游离脂肪酸(2.5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0904]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1233.76	水	61.688	185.064
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.2
Omega 21% DHA 作为 FFA* (非极性化合物)	245	油	12.25	36.8
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	504.0	油	25.20	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.066
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.8400
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0905] 表41.包含12.8%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0906]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1164.30	水	58.215	174.645
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.01	0.0150
ONC 鱼油* (非极性化合物)	256	油	12.80	38.4
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	564.0	油	28.20	84.60
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.8400
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0907] 表42.包含12.8%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0908]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水	1164.3	水	58.215	174.645
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.01	0.0150
Omega 30TG 鱼油* (非极性化合物)	256	油	12.80	38.4
苄醇 (防腐剂)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	564.0	油	28.20	84.60
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.8400
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0909] 表43.包含13%鱼油和维生素D3(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0910]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1217.92	水	60.896	182.688
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06	0.2
Omega 30 TG 鱼油 (非极性化合物)	260	油	13.00	39.0
维生素 D3(1,000,000 IU/g; 800 mcg)* (非极性化合物	0.8400	油	0.0420	0.12600
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	504.0	油	25.20	75.60
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220	0.066
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.8400
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0911] 表44.包含14%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0912]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1140.30	水	57.015	171.045
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.01	0.0150
GC Rieber 鱼油 (65% DHA 混合物)* (非极性化合物)	280	油	14.00	42.0
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
TPGS	564.0	油	28.20	84.60
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	0.8400
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0913] 表45.包含14.25%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0914]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1135.30	水	56.765	681.18
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.01	0.0600
GC Rieber 鱼油 (30% DHA 混合物)* (非极性化合物)	285	油	14.25	171.0
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	6.0
TPGS	564.0	油	28.20	338.40
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800	3.3600
总计	**2000.00**		**100.000**	**1200**

[0915] 表46.包含15％CLA(5％过量)和维生素A棕榈酸酯(5％过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0916]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1042.71	水	52.136	260.6775
Ticamulsion® A-2010 (乳化稳定剂)	20.000	水	1.00	5.0
Clarinol CLA (74.5% CLA)* (非极性化合物)	420	油	21.00	105.0
维生素 A 棕榈酸酯 (400mcg/day)* (非极性化合物)	0.84	油	0.04	0.2100
Ester Gum 8BG (乳化稳定剂)	1.25	油	0.06	0.3
苄醇 (防腐剂)	10.000	油	0.50	2.5
菊粉	40.5	水	2.03	10.13
SFAE (第一部分助表面活性剂)	93.2	水	4.66	23.30
SFAE (第二部分助表面活性剂)	62.9	水	3.15	15.73

[0917]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
SFAE (助表面活性剂)	25.0	油	1.25	6.25
TPGS	210.0	油	10.50	52.50
Ticamulsion® A-2010 (乳化稳定剂)	10	油	0.5000	2.500
柠檬酸 (pH 调节剂)	63.60	乳液/香精	3.1800	15.9000
总计	**2000.00**		**100.000**	**500**

[0918] 表47.包含21％鱼油(5％过量)和维生素A棕榈酸酯(5％过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0919]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1042.71	水	52.136	260.6775
Ticamulsion® A-2010 (乳化稳定剂)	20.000	水	1.00	5.0
FINA 鱼油 (60% DHA)* (非极性化合物)	420	油	21.00	105.0
维生素 A 棕榈酸酯 (400mcg/天)*	0.84	油	0.04	0.2100
Ester Gum 8BG (乳化稳定剂)	1.25	油	0.06	0.3
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	2.5
菊粉	40.5	水	2.03	10.13
SFAE (第一部分助表面活性剂)	93.2	水	4.66	23.30
SFAE (第二部分助表面活性剂)	62.9	水	3.15	15.73
SFAE (助表面活性剂)	25.0	油	1.25	6.25
TPGS	210.0	油	10.50	52.50
Ticamulsion® A-2010 (乳化稳定剂)	10	油	0.5000	2.500

[0920]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
柠檬酸 (pH 调节剂)	63.60	乳液/香精	3.1800	15.9000
总计	**2000.00**		**100.000**	**500**

[0921] 表48.包含21％鱼油(5％过量)和维生素A棕榈酸酯(5％过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0922]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	1042.71	水	52.136	260.6775
Ticamulsion® A-2010 (乳化稳定剂)	20.000	水	1.00	5.0
Martek 鱼油 (35% DHA)* (非极性化合物)	420	油	21.00	105.0
维生素 A 棕榈酸酯 (400mcg/天)* (非极性化合物)	0.84	油	0.04	0.2100
Ester Gum 8BG (乳化稳定剂)	1.25	油	0.06	0.3
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	2.5
菊粉	40.5	水	2.03	10.13
SFAE (第一部分助表面活性剂)	93.2	水	4.66	23.30
SFAE (第二部分助表面活性剂)	62.9	水	3.15	15.73
SFAE (助表面活性剂)	25.0	油	1.25	6.25
TPGS	210.0	油	10.50	52.50
Ticamulsion® A-2010 (乳化稳定剂)	10	油	0.5000	2.500
柠檬酸 (pH 调节剂)	63.60	乳液/香精	3.1800	15.9000
总计	**2000.00**		**100.000**	**500**

[0923] 表49.包含25.75％鱼油(5％过量)和维生素A棕榈酸酯(5％过量)的液体纳米乳液浓缩物

[0924]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	947.71	水	47.386	142.1565
Ticamulsion® A-2010 (乳化稳定剂)	20.000	水	1.00	3.0
Stepan 鱼油 (40% DHA/EPA)* (非极性化合物)	515	油	25.75	77.3
维生素 A 棕榈酸酯 (400mcg/天)* (非极性化合物)	0.84	油	0.04	0.1260
Ester Gum 8BG (乳化稳定剂)	1.25	油	0.06	0.2
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50	1.5
菊粉	40.5	水	2.03	6.08
SFAE (第一部分助表面活性剂)	93.2	水	4.66	13.98
SFAE (第二部分助表面活性剂)	62.9	水	3.15	9.44
SFAE (助表面活性剂)	25.0	油	1.25	3.75
TPGS	210.0	油	10.50	31.50
Ticamulsion® A-2010 (乳化稳定剂)	10	油	0.5000	1.500
柠檬酸 (pH 调节剂)	63.60	乳液/香精	3.1800	9.5400
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0925] 使用以下所述的方法来制备上述浓缩物。在向适当的相添加之前，如上所述，使用Sartorius Basic Analytical Scale(型号BA110S)、OHAUS Scale(型号CS2000)或Toledo Scale(型号GD13x/USA)称出正确量的每一成分(如表3中所示)。在容器中称重液体成分，同时在袋中称重干燥成分。

[0926] 水相的产生：

[0927] 在1500mL Pyrex烧杯中制备水相。适当量的城市用水通过使所述水以下述顺序相继地经过下述纯化器而纯化：碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和100微米终端过滤器。使水(以上表3至49中所示的量)最终通过UV消毒器，然后对其测量并添加到烧杯。然后关闭控制所述泵和UV消毒器的开关。

[0928] 将包含水(或其它极性溶剂)的烧杯置于Thermolyne加热板(型号SP46615)上。将

Arde Barinco逆向匀化器(型号CJ-4E;Arde Barinco,Inc.,Norwood,NJ)浸入水中,并使用“向前”设置以30rpm的速率开启。然后,使用Thermolyne Hotplate将水相加热到60℃,同时以30rpm缓慢地混合。然后,将Arde Barinco升起并切换至“逆向”设置以产生涡旋。

[0929] 在60℃向水相烧杯添加指定量的乳化稳定剂和其它“水相”成分。在60℃持续混合,直至乳化稳定剂大部分分散于水相中,并直至水相易于与油相合并。用pH计和温度计(Hanna Instruments,型号HI 8314)来测量温度。

[0930] 油相的产生:

[0931] 在1500mL Pyrex烧杯中制备油相。将指定量的根据以上实施例1所述的方法制备的TPGS组合物和苄醇添加到油相烧杯,并使用Thermolyne加热板加热至60℃,同时用IKA Mixer(型号RE16S1)混合。在TPGS和苄醇溶解之后,添加指定量的非极性化合物和其它“油相”成分,并用IKA Mixer在60℃混合,直至易于与水相合并。用pH计和温度计(Hanna Instruments,型号HI 8314)来测量温度。

[0932] 合并水相和油相

[0933] 一旦制备得到水相和邮箱并在60℃,则在水相烧杯中以30rpm的“向前”设置开启Arde Barinco匀化器,并将油相通过缓慢且连续地从上倾倒而输送至水相烧杯。以30rpm使用匀化器持续混合,直至所述相合并。

[0934] 将所述成分混合并在水浴中冷却,直至混合达到50℃。然后添加指定量的pH调节剂,并使用“向前”的Arde Barinco混合器以30rpm将混合物连续混合,并进一步冷却至30℃。然后,混合物通过100微米至200微米过滤器过滤。添加额外的水以用于在所述工艺期间发生的任何蒸发。用pH计和温度计(Hanna Instruments,型号HI 8314)来测量温度和pH。测量每一混合物的pH以确认其为2.60至3.20。

[0935] 分析和包装

[0936] 分析所得的浓缩物以核实存在规定量的活性成分和其它成分,以及微生物和重金属的水平符合标准(如本文所述的)。Eurofins U.S.(Des Moines,IA)的USP标准测试核实所述产品包含不超过1,000cfu/g的微生物,并对大肠杆菌和沙门氏菌显阴性;Eurofins U.S.的ICP/MS测试核实所述产品包含不超过10ppm的重金属、不超过0.2ppm的铅和不超过2ppm的砷。傅立叶变换红外光谱法(FTIR)用于获得所述产品的指纹,其随后与高效液相色谱法(HPLC)标准进行比较,以核实在所述产品中不存在除期望的成分之外的其它化合物。

[0937] 实施例4

[0938] 预乳液浓缩物

[0939] 根据以下所述的方法制备预乳液浓缩物,并且所述成分在表50至52中详述。所述预乳液浓缩物包含浓缩物重量的40.02%至69.02%的一种或多种非极性化合物(包括非极性活性成分和以上实施例1制备的TPGS)。

[0940] 预乳液浓缩物包含根据以上实施例1制备的TPGS;苄醇(天然防腐剂);和一种或多种非极性化合物,其包含含有30%或65%DHA的鱼油(由GC Rieber oils;Kristiansund,Norway销售)、维生素A棕榈酸酯(400mcg/天)和含有74.5%CLA的共轭亚油酸(CLA)(Clarinol® CLA,Stepan Lipid Nutrition,Maywood,NJ)。一些预乳液浓缩物额外地包含为蔗糖脂肪酸酯的助表面活性剂(以商标名DK Ester®销售,由日本的Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co.,Ltd生产)。

[0941] 根据所提供的方法使用实验室工艺制备表50至52列出的每一种预乳液浓缩物。或者通过按比例放大实验室工艺来制备每一种预乳液组合物，从而使用所提供的方法的放大生产工艺来制备预乳液组合物，例如制备较大批量的预乳液组合物。因此，在表50至52中的每一种预乳液浓缩物还可以使用放大工艺由所提供的方法制备。

[0942] 使用以下一般步骤来进行制备预乳液组合物的实验室工艺。在每一个别的表中提供了每一预乳液组合物的其它细节。

[0943] 对于以下表50至52中列出的每一种预乳液组合物，使用Toledo Scale(型号GD13x/USA)、Sartorius Basic Analytical Scale(型号BA110S)或OHAUS Scale(型号CS2000)称重指定量的每一成分。天平的选择取决于被称重的每一成分的重量。

[0944] 以指定的量(g/批次)向容器(Pyrex®烧杯)添加初始成分(除了非极性化合物之外的所有成分)，并使用标准混合器(IKA®型号RE-161S，其为与实验室工艺相兼容的顶置式混合器(实验室搅拌器))混合。当混合时，使用加热设备(其为加热板(Thermolyne hot Plate型号#SP46615))加热所述成分以达到60℃的温度。

[0945] 一旦这些初始成分溶解(例如形成均匀混合物)并且达到期望的温度(例如60℃)，添加非极性化合物。然后通过将逆向匀化器(Arde Barinco,Inc.;型号CJ-4E)置于容器(烧瓶)中并以850rpm至1200rpm开启来使所述成分均质化。使用匀化器持续混合，同时使用加热板保持温度。例如通过将挡板进一步移入/移出所述成分混合物来调节匀化器上的挡板以实现并保持乳液。在60℃使所述混合物均质化，直至其变得均匀。

[0946] 除非另外指出，当所述成分包括表面活性剂、防腐剂以及一种或多种非极性活性成分时，这些成分以下述顺序相继地添加:1)表面活性剂;2)防腐剂;和3)非极性化合物。当所述成分包括表面活性剂、防腐剂、溶剂以及一种或多种非极性活性成分时，这些成分以下述顺序相继地添加:1)表面活性剂;2)防腐剂;3)溶剂;和4)非极性化合物。使用加热板加热所述成分，直至温度达到60℃。使用温度计(温度探头(型号#DPP400W,Cooper-Atkins))来评价(测量)混合成分的温度。

[0947] 然后使用100微米终端过滤器来过滤组合物，并通过填装入一个或 多个储存容器(例如塑料瓶或5加仑提桶)而包装(输送)，其中将其冷却至室温(约25℃)。或者，可以将混合物包装在衬袋箱型储存容器中。混合物在室温变成固体，具有蜡样稠度。因此，表50至52中每一种预乳液浓度在室温下为半固体或固体，具有蜡样稠度，并当加热(例如加热至60℃)时变成液体。

[0948] 在表50至52中标记有*的成分以指定量过量来添加，从而确保最终组合物包含规定量的此成分。

[0949] 表50至52中列出的浓缩物的澄清度如以上实施例2中所述的那样进行测试，其中将1g浓缩物稀释于8盎司水中。包含40％至50％非极性化合物的浓缩物表现出32NTU至45NTU的浊度，并且包含68％非极性化合物的浓缩物表现出约60NTU的浊度值。

[0950] 表50.包含40.02％鱼油的预乳液浓缩物

[0951]

成分	相	组合物的重量%	g/批次
TPGS	油	59.48	59.48
苄醇 (防腐剂/天然香精)	油	0.50	0.50
GC Rieber 鱼油 (65% DHA 混合物) (非极性化合物)	油	40.02	40.02
总计		**100.00**	**100.00**

[0952] 表51.包含40.02%鱼油的预乳液浓缩物

[0953]

成分	相	组合物的重量%	g/批次
TPGS	油	59.48	59.48
苄醇 (防腐剂/天然香精)	油	0.50	0.50
GC Rieber 鱼油 (30% DHA 混合物) (非极性化合物)	油	40.02	40.02
总计		**100.00**	**100.00**

[0954] 表52.包含68%CLA(5%过量)和维生素A棕榈酸酯(5%过量)的预乳液浓缩物

[0955]

成分	mg /1mL 份	Phase	组合物的重量%	g/批次
Clarinol CLA* (非极性化合物)	1380	油	68.98	206.9
维生素 A 棕榈酸酯 (400 mcg/天)* (非极性化合物)	0.84	油	0.04	0.1260
苄醇 (防腐剂)	10.000	油	0.50	1.5
SFAE (助表面活性剂)	79.5	油	3.98	11.93
TPGS	530.0	油	26.50	79.50
总计	**2000.00**		**100.000**	**300**

[0956] 实施例5

[0957] 预乳液浓缩物

[0958] 以下表53至60示出在以下所述的多种不同的预乳液浓缩物中包含的成分。根据所提供的方法制备预乳液浓缩物。每一种预乳液浓缩物包含一种或多种含有一种或多种非极性活性成分的非极性化合物。如以上实施例1所述的那样制备的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)表面活性剂用于每一预乳液浓缩物中。

[0959] 在一些预乳液浓缩物(如果指出的话),溶剂用作所述预乳液浓缩物中的成分。在

一些预乳液浓缩物中，所述溶剂为维生素E油，例如由ADM Natural Health and Nutrition (Decatur,IL)以名称Novatol™ 5-67维生素E销售的(D-α-生育酚;ADM产品代码410217)。这种油包含至少67.2％生育酚和约32.8％大豆油。可以使用供替代或额外的溶剂(例如，亚麻籽油溶剂，诸如源于Sanmark LLC(Greensboro,NC;Sanmark Limited,大连,辽宁省,中国)的亚麻籽油(其包含不少于(NLT)50％的C18:3α-亚麻酸))来可替代地制备与这些实施例中示出的预乳液浓缩物相似的预乳液浓缩物。

[0960] A.制备预乳液浓缩物的方法

[0961] 根据所提供的方法使用实验室工艺制备实施例5B至5H列出的每一种预乳液浓缩物。或者通过按比例放大实验室工艺来制备每一种预乳液组合物，从而使用所提供的方法的放大生产工艺来制备预乳液组合物，例如制备较大批量的以下实施例中的预乳液组合物。因此，在实施例5B至5H中的每一种预乳液浓缩物还可以使用放大工艺由所提供的方法制备。

[0962] 使用以下一般步骤来进行制备实施例5B至5H的预乳液组合物的实验室工艺。在每一个别的实施例中提供了每一预乳液组合物的其它细节。

[0963] 对于以下实施例5B至5H中列出的每一种预乳液组合物，使用Toledo Scale(型号GD13x/USA)、Sartorius Basic Analytical Scale(型号BA110S)或OHAUS Scale(型号CS2000)称重指定量的每一成分。天平的选择取决于被称重的每一成分的重量。

[0964] 以指定的量(g/批次)向容器(Pyrex®烧杯)添加初始成分(除了非极性活性成分之外的所有成分)，并使用标准混合器(IKA®型号RE-161S，其为与实验室工艺相兼容的顶置式混合器(实验室搅拌器))混合。当混合时，使用加热设备(其为加热板(Thermolyne hot Plate型号#SP46615))加热所述成分以达到60℃的温度。

[0965] 一旦这些初始成分溶解(例如形成均匀混合物)并且达到期望的温度(例如60℃)，添加非极性活性成分。然后通过将逆向匀化器(Arde Barinco,Inc.;型号CJ-4E)置于容器(烧瓶)中并以850rpm至1200rpm开启来使所述成分均质化。使用匀化器持续混合，同时使用加热板保持温度。例如通过将挡板进一步移入/移出所述成分混合物来调节匀化器上的挡板以实现并保持乳液。在60℃使所述混合物均质化，直至其变得均匀。

[0966] 除非另外指出，当所述成分包括表面活性剂、防腐剂以及一种或多种非极性活性成分时，这些成分以下述顺序相继地添加:1)表面活性剂;2)防腐剂;和3)非极性成分。当所述成分包括表面活性剂、防腐剂、溶剂以及一种或多种非极性活性成分时，这些成分以下述顺序相继地添加:1)表面活性剂;2)防腐剂;3)溶剂;和4)非极性活性成分。使用加热板加热所述成分，直至温度达到60℃。使用温度计(温度探头(型 号#DPP400W,Cooper-Atkins))来评价(测量)混合成分的温度。

[0967] 然后使用100微米终端过滤器来过滤组合物，并通过填装入一个或多个储存容器(例如塑料瓶或5加仑提桶)而包装(输送)，其中将其冷却至室温(约25℃)。或者，可以将混合物包装在衬袋箱型储存容器中。混合物在室温变成固体，具有蜡样稠度。因此，实施例5B至5H中每一种预乳液浓度在室温下为半固体或固体，具有蜡样稠度，并当加热(例如加热至60℃)时变成液体。

[0968] B.具有含DHA和EPA的非极性化合物的预乳液浓缩物

[0969] 以下表52和54示出包含浓缩物重量的10％至30％的鱼油或藻油非极性化合物和

69.5％至89.5％的TPGS的预乳液浓缩物的细节。鱼油或藻油非极性化合物包含非极性活性成分ω-3多不饱和脂肪酸DHA和/或EPA。使用以上实施例5A中概述的一般操作制备这些预乳液浓缩物。表53和54中的每一预乳液浓缩物使用在以上实施例1中描述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)以及苄醇(天然(GRAS认证的)防腐剂)。

[0970] 1.包含鱼油非极性化合物的预乳液浓缩物

[0971] 表53示出在包含鱼油非极性化合物的多种预乳液浓缩物中包含的成分,所述鱼油非极性化合物包含不同量的非极性活性成分ω-3多不饱和脂肪酸DHA和EPA。使用以上实施例5A中概述的一般操作制备这些预乳液浓缩物。表53所示的每一预乳液浓缩物使用两种不同的鱼油非极性活性成分之一。第一种鱼油是包含约13％的DHA和约13％的EPA的鱼油,例如以Denomega™ 100销售的鱼油。第二种鱼油是包含约70％(74％)的DHA和约10％(9.3％)的EPA的鱼油,例如以Omega-3Fish Oil EE(O3C Nutraceuticals,由Jedwards International Inc.,Quincy,MA提供)销售的鱼油。可以任何批量(包括100g和150g的批量)来制备这些预乳液浓缩物,并为0.5mL份量。

[0972] 表53.包含鱼油的预乳液浓缩物

[0973]

成分	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)
鱼油 (非极性化合物)	10	10	20	30
TPGS	89.5	79.5	79.5	69.5
苄醇 (防腐剂)	0.5	0.5	0.5	0.5
维生素 E 油 (非极性溶剂)	0	10	0	0
总计	**100**	**100**	**100**	**100**

[0974] 2.包含藻油非极性化合物的预乳液浓缩物

[0975] 表54示出在包含藻油非极性化合物的多种预乳液浓缩物中包含的成分,所述藻油非极性化合物包含35％的非极性活性成分ω-3多不饱和脂肪酸DHA。使用以上实施例5A中概述的一般操作制备这些预乳液浓缩物。可以任何批量(包括100g、150g和280g的批量)来制备这些预乳液浓缩物,并为0.5mL份量。

[0976] 表54.包含藻油的预乳液浓缩物

[0977]

成分	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)
藻油 (非极性化合物)	10	10	20	30
TPGS	89.5	79.5	79.5	69.5
苄醇 (防腐剂)	0.5	0.5	0.5	0.5
维生素 E 油 (非极性溶剂)	0	10	0	0
总计	**100**	**100**	**100**	**100**

[0978] C.具有含ALA的非极性化合物的预乳液浓缩物

[0979] 以下表55示出包含浓缩物重量的10％至30％的亚麻籽油非极性化合物和69.5％至89.5％的TPGS的预乳液浓缩物的细节。所述亚麻籽油包含不少于(NLT)50％的C18:3α-亚麻酸(例如由Sanmark LLC,Greensboro,NC;Sanmark Limited,大连,辽宁省,中国,销售的亚麻籽油)。使用以上实施例5A中概述的一般操作制备这些预乳液浓缩物。表55中的每一预乳液浓缩物使用在以上实施例1中描述的生育酚聚乙二醇 琥珀酸酯(TPGS)以及苄醇(天然(GRAS认证的)防腐剂)。可以任何批量(包括150g的批量)来制备这些预乳液浓缩物,并为0.5mL份量。

[0980] 表55.包含亚麻籽油的预乳液浓缩物

[0981]

成分	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)
亚麻籽油 (非极性化合物)	10	10	20	30
TPGS	89.5	79.5	79.5	69.5
苄醇 (防腐剂)	0.5	0.5	0.5	0.5
维生素 E 油 (非极性溶剂)	0	10	0	0
总计	**100**	**100**	**100**	**100**

[0982] D.具有含GLA的非极性化合物的预乳液浓缩物

[0983] 以下表56示出包含浓缩物重量的10％至30％的玻璃苣油非极性化合物和69.5％至89.5％的TPGS的预乳液浓缩物的细节。所述玻璃苣油包含不少于(NLT)22％的非极性活性成分ω-6脂肪酸C18:3γ-亚麻酸(GLA)(例如由Sanmark LLC,Greensboro,NC;Sanmark Limited,大连,辽宁省,中国,销售的玻璃苣油)。所述玻璃苣油化合物是通过压榨琉璃苣的种子并从中分离油而得到的。使用以上实施例5A中概述的一般方法制备这些预乳液浓缩物。表56中的每一预乳液浓缩物使用在以上实施例1中描述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)以及苄醇(天然(GRAS认证的)防腐剂)。可以任何批量(包括150g的批量)来制备这些预乳液浓缩物,并为0.5mL份量。

[0984] 表56.包含玻璃苣油的预乳液浓缩物

[0985]

成分	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)
玻璃苣油 (非极性化合物)	10	10	20	30
TPGS	89.5	79.5	79.5	69.5
苄醇 (防腐剂)	0.5	0.5	0.5	0.5
维生素 E 油 (非极性溶剂)	0	10	0	0
总计	**100**	**100**	**100**	**100**

[0986] E.具有含脂肪酸的非极性化合物的预乳液浓缩物

[0987] 以下表57示出包含浓缩物重量的10％至30％的锯叶棕亲脂性提取物非极性化合物和69.5％至89.5％的TPGS的预乳液浓缩物的细节。所述锯叶棕亲脂性提取物包含：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)和0.42％的植物甾醇(包括0.42％的-谷甾醇、0.09％的菜油甾醇和0.03％的豆甾醇)(例如由Natural Medicinals,Inc.,Felda,FL销售的提取物)。使用以上实施例5A中概述的一般操作制备这些预乳液浓缩物。表57中的每一预乳液浓缩物使用在以上实施例1中描述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)以及苄醇(天然(GRAS认证的)防腐剂)。可以任何批量(包括150g的批量)来制备这些预乳液浓缩物，并为0.5mL份量。

[0988] 表57.包含锯叶棕提取物的预乳液浓缩物

[0989]

成分	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)
锯叶棕提取物 (非极性化合物)	10	10	20	30
TPGS	89.5	79.5	79.5	69.5
苄醇 (防腐剂)	0.5	0.5	0.5	0.5
维生素 E 油 (非极性溶剂)	0	10	0	0
总计	**100**	**100**	**100**	**100**

[0990] F.具有含CLA的非极性化合物的预乳液浓缩物

[0991] 以下表58示出包含浓缩物重量的10％至30％的非极性化合物共轭亚油酸(CLA)和69.5％至89.5％的TPGS的预乳液浓缩物的细节。所述CLA化合物包含70％CLA(例如由Sanmark,LTD;大连,辽宁省,中国,销售的CLA化合物;产品代码01057-A80)。使用以上实施例5A中概述的一般操作制备这些预乳液浓缩物。表58中的每一预乳液浓缩物使用在以上实施例1中描述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)以及苄醇(天然(GRAS认证的)防腐剂)。可以任何批量(包括150g的批量)来制备这些预 乳液浓缩物，并为0.5mL份量。

[0992] 表58.含有含CLA的化合物的预乳液浓缩物

[0993]

成分	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)	重量% (浓缩物的)
CLA (70%) (非极性化合物)	10	10	20	30
TPGS	89.5	79.5	79.5	69.5
苄醇 (防腐剂)	0.5	0.5	0.5	0.5
维生素 E 油 (非极性溶剂)	0	10	0	0
总计	**100**	**100**	**100**	**100**

[0994] G.具有含辅酶Q的非极性化合物的预乳液浓缩物

[0995] 以下表59示出包含浓缩物重量的10％至31.5％的非极性成分辅酶Q10和68％至87％的TPGS的预乳液浓缩物的细节。辅酶Q10(CoQ10)化合物包含大于98％的泛癸利酮(泛醌)，例如以名称Kaneka Q10™销售的CoQ10化合物(USP Ubidicarenone;Kaneka Nutrients,L.P.,Pasadena,TX)。使用以上实施例5A中概述的一般操作制备这些预乳液浓缩物。表59中的每一预乳液浓缩物使用在以上实施例1中描述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)以及苄醇(天然(GRAS认证的)防腐剂)。可以任何批量(包括150g、250g、500g、1584g、2112g和3000g的批量)来制备这些预乳液浓缩物，并为0.5mL、0.6mL或0.8mL份量。表59中的每一成分的量以预乳液浓缩物总重量的重量％形式列出。

[0996] 表59.包含辅酶Q10的预乳液浓缩物

[0997]

成分	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%
CoQ10 (泛癸利酮) (非极性化合物)	10	12.5	16.7	22	30	31.5
TPGS	79.5	87.0	82.8	77.5	69.5	68.0
苄醇 (防腐剂)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
维生素 E 油 (非极性溶剂)	10	0	0	0	0	0
总计	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

[0998] H.具有含植物甾醇的非极性化合物的预乳液浓缩物

[0999] 以下表60示出包含浓缩物重量的5％至50％的含植物甾醇的非极性成分和49.5％至79.5％的TPGS的预乳液浓缩物的细节。所述含植物甾醇的化合物包括kosher、pareve和halal认证的植物甾醇类，其包含最低95％的植物甾醇类，例如以名称CardioAid™销售的化合物(由B&D Nutrition分销;由ADM Natural Health and Nutrition;Decatur,IL生产)。

[1000] 表60中示出的某些预乳液浓缩物包含一种或多种额外的非极性化合物，例如共轭亚油酸(CLA)化合物，其包含80％的CLA(例如由Sanmark,LTD;大连,辽宁省,中国，销售的;产品代码01057-A80);红花油，其为高亚油酸红花油，其包含5％至10％的C:16棕榈酸、1％至3％的C:18硬脂酸、12％至18％的18:1油酸、70％至80％的C18:2亚油酸和少于1％的C18:3亚麻酸(例如由Jedwards,International,Inc.,Quincy,MA销售);和/或锯叶棕提取物，其

为锯叶棕亲脂性提取物，其包含：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)和0.42％的植物甾醇(包括0.42％的β-谷甾醇、0.09％的菜油甾醇和0.03％的豆甾醇)(例如由Natural Medicinals, Inc.,Felda,FL销售的)。可以通过包含一种或多种其它的额外非极性化合物(例如CoQ10、鱼油、藻油、玻璃苣油和/或另一非极性化合物(例如本文所述的任何非极性化合物))来制备与表60所示的预乳液浓缩物相似的其它预乳液浓缩物。

[1001] 表60中的每一预乳液浓缩物使用在以上实施例1中描述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)以及苄醇(天然(GRAS认证的)防腐剂)。可以任何批量(包括100g和150g的批量)来制备这些预乳液浓缩物，并为0.5mL或1mL份量。表60中的每一成分的量以预乳液浓缩物总重量的重量％形式列出。

[1002] 使用具有以下调整的以上实施例5A中概述的一般操作制备这些预乳液浓缩物。所述初始浓缩物(如果指出的话)以下列顺序相继地添加到容器(Pyrex®烧杯)：1)任何溶剂和额外的非极性化合物，以任何顺序；2)防腐剂；3)含植物甾醇的非极性活性成分。然后使用标准混合器将这些成分混合，并加热，直至温度达到约82.2℃，并且所述层粉溶解(约1小时)。

[1003] 在初始成分溶解之后，将混合物在没有冷却的情况下通过100微米过滤器过滤。然后向混合物添加表面活性剂(TPGS，根据以上实施例1示出的方法制备)，并使用逆向匀化器以850rpm至1200rpm使所述混合物均质化。使用匀化器持续混合，同时使用加热板将温度保持为约60℃至约82.2℃。例如通过将挡板进一步移入/移出所述成分混合物来调节匀化器上的挡板以实现并保持乳液。继续均质化，直至表面活性剂溶解。为了评价，使用作为温度计的温度探头(型号#DPP400W,Cooper-Atkins)来测量所述成分的温度。在所有成分溶解之后，将混合物通过100微米过滤器过滤(在冷却之前)。向容器(Pyrex®烧瓶)添加过滤的混合物，然后包装。混合物在室温变成固体，具有蜡样稠度。因此，表60中的每一种预乳液浓度在室温下为半固体或固体，具有蜡样稠度，并当加热(例如加热至60℃)时变成液体。

[1004] 表60.包含植物甾醇的预乳液浓缩物

[1005]

成分	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%
植物甾醇(NLT95%)(非极性化合物)	5	5	10	10	10.5	10.5	10.5
锯叶棕提取物(非极性化合物)	0	0	0	0	5	1	1
CLA (NLT 80%)(非极性化合物)	0	45	0	40	0	34	0
红花油(非极性化合物)	0	0	0	0	0	0	34
TPGS	49.5	49.5	79.5	49.5	54	54	54
苄醇(防腐剂)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
维生素 E 油(非极性溶剂)	0	0	10	0	0	0	0
亚麻籽油(非极性溶剂)	45	0	0	0	30	0	0
总计	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

[1006] 实施例6

[1007] 具有作为极性溶剂的水的液体纳米乳液浓缩物

[1008] 以下表61至72示出在以下所述的多种不同的液体纳米乳液浓缩物中包含的成分。根据所提供的方法制备液体纳米乳液浓缩物。每一液体纳米乳液浓缩物包含一种或多种非极性化合物(包含一种或多种非极性活性成分)、作为极性溶剂的水以及如以上实施例1所述的那样制备的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)表面活性剂。

[1009] 使用以下实施例6A概述的一般步骤制备这些浓缩物。表61至72中的每个表示出每一成分的以(总浓缩物的)重量计的百分比,并且在“相”列中示出每一成分添加到水相(“水”)、油相(“油”)或稍后添加到通过乳化油相和水相而形成的乳液(“乳液”)。表61至72中的每一液体纳米乳液浓缩物使用以上实施例1所述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。

[1010] A.具有含PUFA的非极性化合物的液体纳米乳液浓缩物

[1011] 表61至66示出含有含多不饱和脂肪酸(PUFA)的非极性化合物的液体纳米乳液浓缩物的细节。所述PUFA非极性活性成分包括ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、共轭脂肪酸和其它脂肪酸。表61至66中示出的每一纳米乳液浓缩物包含鱼油、藻油、维生素油或亚麻籽油非极性化合物(包含非极性活性成分ω-3多不饱和脂肪酸DHA、EPA和/或ALA)。

[1012] 1.含ω-3的非极性化合物

[1013] 以下表61和63示出包含浓缩物重量的5%至12%的鱼油、藻油、维生素油或亚麻籽油非极性化合物和17.75%至25.2%的TPGS的液体纳米乳液浓缩物的细节。所述鱼油、藻油和亚麻籽油非极性化合物包含非极性活性成分ω-3多不饱和脂肪酸DHA、EPA和/或ALA。使用以上实施例6A中概述的一般程序制备这些液体纳米乳液浓缩物。在表61至63中的每一液体纳米乳液浓缩物使用以上实施例1所述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS);苄醇,天然(GRAS认证的)防腐剂;乳化稳定剂,其为黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物(例如

SALADIZER®商标的得自TIC Gums,Inc.;Belcamp,MD的乳化稳定剂);柠檬酸;以及在添加到水相槽 之前根据所提供的方法相继地经过下列纯化器而纯化的水(其为纯化的城市用水):碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和终端过滤器(例如100微米终端过滤器)。

[1014] a.包含鱼油非极性化合物的液体纳米乳液浓缩物

[1015] 表61示出在包含鱼油非极性化合物的多种液体纳米乳液浓缩物中包含的成分,所述鱼油非极性化合物包含不同量的非极性活性成分ω-3多不饱和脂肪酸DHA和EPA。使用以上实施例6A中概述的一般操作制备这些液体纳米乳液浓缩物。表61示出的每一液体纳米乳液浓缩物使用三种不同的鱼油非极性活性成分之一:包含约13%的DHA和约13%的EPA的鱼油,例如以Denomega™ 100销售的鱼油;包含约70%的DHA和约10%的EPA的鱼油,例如以Omega-3Fish Oil EE(O3C Nutraceuticals,由Jedwards International Inc.,Quincy,MA提供)销售的鱼油;或包含约30%的非极性活性成分DHA和EPA的鱼油(以名称Omega 30TG Food Grade(Non-GMO)MEG-3™ Fish Oil由Ocean Nutrition Canada Limited,Nova Scotia,MA销售的)。可以任何批量(包括250g和500g的批量)来制备表61中示出的液体纳米乳液浓缩物,并为2mL份量。

[1016] 表61.具有鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[1017]

成分	相	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%
鱼油 (非极性化合物)	油	5	5	8.5	9	10	12
水	水	74.25	68.79	65.44	64.94	68.79	61.94
乳化稳定剂	水	0.34	0.17	0.06	0.06	0.17	0.06
TPGS	油	18	25.2	25.5	25.20	20.2	25.20
乳化稳定剂	油	0.064	0.064	0.022	0.022	0.064	0.0220
苄醇 (防腐剂)	油	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
D-柠蒙烯 (香精)	乳液	0.525	0	0	0	0	0
柠檬油 (香精)	乳液	0.37	0	0	0	0	0
磷脂酰胆碱 (助表面活性剂)	油	0.67	0	0	0	0	0
柠檬酸 (pH 调节剂)	乳液	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
总计		**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**

[1018] b.包含藻油非极性化合物的液体纳米乳液浓缩物

[1019] 表62示出在包含藻油非极性化合物的多种液体纳米乳液浓缩物中包含的成分,所述藻油非极性化合物包含不同量的非极性活性成分ω-3多不饱和脂肪酸DHA和/或EPA。使用以上实施例6A中概述的一般操作制备这些液体纳米乳液浓缩物。表62中示出的每一液体纳米乳液浓缩物使用两种不同的藻油非极性化合物之一:包含35%的非极性活性成分DHA

的藻油，或包含约40％DHA的藻油，例如源于微藻类的油，例如以V Pure® DHA40％Standard TAG Oil销售的。以使非极性活性成分构成最终浓缩物重量的3.5％、5％或10％(w/w)的量来添加所述非极性化合物。可以任何批量(包括150g、200g、300g和500g的批量)来制备表62中示出的液体纳米乳液浓缩物，并为2mL份量。

[1020] 表62.具有藻油的液体纳米乳液浓缩物

[1021]

成分	相	重量%	重量%	重量%	重量%
藻油 (非极性化合物)	油	5	5	10	10.5
水	水	75.8165	68.7865	63.938	63.438
乳化稳定剂	水	0.34	0.17	0.06	0.06
TPGS	油	18	25.2	25.2	25.2
乳化稳定剂	油	0.0635	0.0635	0.022	0.0220
苄醇 (防腐剂)	油	0.5	0.5	0.5	0.5
柠檬酸 (pH 调节剂)	乳液	0.28	0.28	0.28	0.28
总计		**100**	**100**	**100**	**100**

[1022] c.亚麻籽油非极性化合物

[1023] 表63是粗话在包含亚麻籽油非极性化合物的多种液体纳米乳液浓缩物中包含的成分，所述亚麻籽油非极性化合物包含不少于(NLT)50％的非极性活性成分C18:3α-亚麻油(例如由Sanmark LLC,Greensboro,NC;Sanmark Limited,大连,辽宁省,中国，销售的亚麻籽油)。使用以上实施例6A中概述的一般操作制备这些液体纳米乳液浓缩物。以使非极性活性成分构成最终浓缩物重量的5％、10％或10.5％(w/w)的量来添加所述亚麻籽油。可以任何批量(包括250g和500g的批量)来制备表63中 示出的液体纳米乳液浓缩物，并为2mL份量。

[1024] 表63.具有亚麻籽油的液体纳米乳液浓缩物

[1025]

成分	相	重量%	重量%	重量%	重量%
亚麻籽油(50%ALA)(非极性化合物)	油	5	5	10	10.5
水	水	71.74	68.7865	68.7865	63.438
乳化稳定剂	水	0.06	0.17	0.17	0.06
TPGS	油	17.75	25.2	20.2	25.2
乳化稳定剂	油	0.34	0.0635	0.0635	0.0220
苄醇(防腐剂)	油	0.50	0.50	0.50	0.50
柠檬酸(pH 调节剂)	乳液	0.19	0.28	0.28	0.28
维生素 E 油(非极性溶剂)	油	3.75	0	0	0
磷脂酰胆碱(助表面活性剂)	油	0.6690	0	0	0
总计		**100**	**100**	**100**	**100**

[1026] 2.含ω-6的非极性化合物

[1027] 以下表64示出包含浓缩物重量的5％至10％的玻璃苣油非极性化合物和17.75％至25.2％的TPGS的液体纳米乳液浓缩物的细节。所述玻璃苣油非极性化合物是通过压榨琉璃苣的种子并从中分离油而得到的,其包含不少于(NLT)22％的非极性活性成分C18:3γ-亚麻酸(GLA),即ω-6脂肪酸。示例性玻璃苣油由Sanmark LLC,Greensboro,NC(Sanmark Limited,大连,辽宁省,中国)销售。使用以上实施例6A中概述的一般操作制备这些液体纳米乳液浓缩物。在表64中的每一液体纳米乳液浓缩物使用以上实施例1所述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS);苄醇,天然(GRAS认证的)防腐剂;乳化稳定剂,其为黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物(例如SALADIZER®商标的得自TIC Gums,Inc.;Belcamp,MD的乳化稳定剂);柠檬酸;以及在添加到水相槽之前根据所提供的方法相继地经过下列纯化器而纯化的水(其为纯化的城市用水):碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和终端过滤器(例如100微米终端过滤器)。可以任何批量(包括250g和500g的批量)来制备表64中示出的液体纳米乳液浓缩物,并为2mL份量。

[1028] 表64.具有玻璃苣油的液体纳米乳液浓缩物

[1029]

成分	相	重量%	重量%	重量%
玻璃苣油(22% GLA) (非极性化合物)	油	5	5	10
水	水	71.74	68.7865	68.7865
乳化稳定剂	水	0.06	0.17	0.17
TPGS	油	17.75	25.2	20.2
乳化稳定剂	油	0.34	0.0635	0.0635
苄醇 (防腐剂)	油	0.50	0.50	0.50
柠檬酸 (pH 调节剂)	乳液	0.19	0.28	0.28
维生素 E 油 (非极性溶剂)	油	3.75	0	0
磷脂酰胆碱 (助表面活性剂)	油	0.6690	0	0
总计		**100**	**100**	**100**

[1030] 3.含CLA的非极性化合物

[1031] 以下表65示出包含所述浓缩物重量的5％至10％的含共轭亚油酸(CLA)的化合物(其包含80％的非极性活性成分CLA,例如由Sanmark,LTD(大连,辽宁省,中国;产品代码01057-A80)销售的CLA)的液体纳米乳液浓缩物的细节。使用以上实施例6A中概述的一般操作制备这些液体纳米乳液浓缩物。在表65中的每一液体纳米乳液浓缩物使用以上实施例1所述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS);苄醇,天然(GRAS认证的)防腐剂;乳化稳定剂,其为黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物(例如 SALADIZER®商标的得自TIC Gums,Inc.;Belcamp,MD的乳化稳定剂);柠檬酸;以及在添加到水相槽之前根据所提供的方法相继地经过下列纯化器而纯化的水(其为纯化的城市用水):碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和终端过滤器(例如100微米终端过滤器)。可以任何批量(包括250g和500g的批量)来制备表65中示出的液体纳米乳液浓缩物,并为2mL份量。

[1032] 表65.具有含CLA的化合物的液体纳米乳液浓缩物

[1033]

成分	相	重量%	重量%	重量%
CLA 化合物(80%CLA) (非极性化合物)	油	5	5	10
水	水	71.74	68.7865	68.7865
乳化稳定剂	水	0.06	0.17	0.17
TPGS	油	17.75	25.2	20.2
乳化稳定剂	油	0.34	0.0635	0.0635
苄醇 (防腐剂)	油	0.50	0.50	0.50
柠檬酸 (pH 调节剂)	乳液	0.19	0.28	0.28
维生素 E 油 (非极性溶剂)	油	3.75	0	0
磷脂酰胆碱 (助表面活性剂)	油	0.6690	0	0
总计		**100**	**100**	**100**

[1034] 4.含脂肪酸的非极性化合物

[1035] 以下表66示出包含所述浓缩物重量的5%至10%的锯叶棕提取物非极性化合物的液体纳米乳液浓缩物的细节,所述锯叶棕提取物非极性化合物包含约90%的非极性活性成分脂肪酸,其包括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%的亚麻酸和0.42%的植物甾醇(包括0.42%的β-谷甾醇、0.09%的菜油甾醇和0.03%的豆甾醇)。示例性锯叶棕提取物是可商购自Natural Medicinals,Inc.(Felda,FL)的Saw Palmetto,Lipophilic Extract。

[1036] 使用以上实施例6A中概述的一般操作制备表66所示的液体纳米乳液浓缩物。在表66中的每一液体纳米乳液浓缩物使用以上实施例1所述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS);苄醇,天然(GRAS认证的)防腐剂;乳化稳定剂,其为黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物(例如SALADIZER® 商标的得自TIC Gums,Inc.;Belcamp,MD的乳化稳定剂);柠檬酸;以及在添加到水相槽之前根据所提供的方法相继地经过下列纯化器而纯化的水(其为纯化的城市用水):碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和终端过滤器(例如100微米终端过滤器)。可以任何批量(包括250g和 500g的批量)来制备表66中示出的液体纳米乳液浓缩物,并为2mL份量。

[1037] 表66.具有锯叶棕提取物的液体纳米乳液浓缩物

[1038]

成分	相	重量%	重量%	重量%
锯叶棕提取物(90%脂肪酸) (非极性化合物)	油	5	5	10
水	水	71.74	68.7865	68.7865
乳化稳定剂	水	0.06	0.17	0.17
TPGS	油	17.75	25.2	20.2
乳化稳定剂	油	0.34	0.0635	0.0635
苄醇 (防腐剂)	油	0.50	0.50	0.50
柠檬酸 (pH 调节剂)	乳液	0.19	0.28	0.28
维生素 E 油 (非极性溶剂)	油	3.75	0	0
磷脂酰胆碱 (助表面活性剂)	油	0.6690	0	0
总计		**100**	**100**	**100**

[1039] C.含辅酶Q的非极性化合物

[1040] 以下表67示出包含所述浓缩物重量的5％至5.25％的含辅酶Q 10(CoQ10)的化合物(其包含大于98％的泛癸利酮(泛醌),例如以名称Kaneka Q10™(USP Ubidecarenone)由Kaneka Nutrients,L.P.,Pasadena,TX销售的CoQ10化合物)的液体纳米乳液浓缩物的细节。使用以上实施例6A中概述的一般操作制备这些液体纳米乳液浓缩物。在表67中的每一液体纳米乳液浓缩物使用以上实施例1所述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS);苄醇,天然(GRAS认证的)防腐剂;乳化稳定剂,其为黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物(例如SALADIZER®商标的得自TIC Gums,Inc.;Belcamp,MD的乳化稳定剂);柠檬酸;以及在添加到水相槽之前根据所提供的方法相继地经过下列纯化器而纯化的水(其为纯化的城市用水):碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和终端过滤器(例如100微米终端过滤器)。可以任何批量(包括500g和650g的批量)来制备表67中示出的液体纳米乳液浓缩物,并为2mL份量。

[1041] 表67.具有CoQ10的液体纳米乳液浓缩物

[1042]

成分	相	重量%	重量%
CoQ10 (非极性化合物)	油	5	5.25
水	水	71.74	64.24
乳化稳定剂	水	0.06	0.34
TPGS	油	17.75	25.00
乳化稳定剂	油	0.34	0.06
苄醇 (防腐剂)	油	0.50	0.50
柠檬酸 (pH 调节剂)	乳液	0.19	0.19
维生素 E 油 (非极性溶剂)	油	3.75	3.75
磷脂酰胆碱 (助表面活性剂)	油	0.6690	0.6690
总计		**100**	**100**

[1043] D.含植物甾醇的非极性化合物

[1044] 以下表68示出包含所述浓缩物重量的5.25%的含植物甾醇的化合物的液体纳米乳液浓缩物的细节,所述含植物甾醇的化合物包括kosher、pareve和halal认证的植物甾醇类,其按照当前的食品GMP制备并包含最低95%的植物甾醇类,例如以名称CardioAid™销售的化合物(由B&D Nutrition分销且由ADM Natural Health and Nutrition(Decatur,IL)生产)。使用以上实施例6A中概述的一般操作制备此液体纳米乳液浓缩物。在表68中的液体纳米乳液浓缩物使用以上实施例1所述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS);苄醇,天然(GRAS认证的)防腐剂;乳化稳定剂,其为黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物(例如SALADIZER®商标的得自TIC Gums,Inc.;Belcamp,MD的乳化稳定剂);柠檬酸;以及在添加到水相槽之前根据所提供的方法相继地经过下列纯化器而纯化的水(其为纯化的城市用水):碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和终端过滤器(例如100微米终端过滤器)。可以任何批量(包括250g的批量)来制备表68中示出的液体纳米乳液浓缩物,并为2mL份量。

[1045] 表68.具有含植物甾醇的化合物的液体纳米乳液浓缩物

[1046]

成分	相	重量%
植物甾醇 (非极性化合物)	油	5.25
水	水	68.29
乳化稳定剂	水	0.17
TPGS	油	20.00
苄醇 (防腐剂)	油	0.50
磷酸 (pH 调节剂)	乳液	0.40
亚麻籽油 (非极性溶剂)	油	5.25
磷脂酰胆碱 (助表面活性剂)	油	0.15
总计		**100**

[1047] E.含维生素D3的非极性化合物

[1048] 以下表69示出包含所述浓缩物重量的10.50％的非极性活性成分维生素D3(100,000IU)(例如由DSM Nutritional Products(Parsippany,NJ)销售的维生素D3)的液体纳米乳液浓缩物的细节。使用以上实施例6A中概述的一般操作制备此液体纳米乳液浓缩物。在表69中的液体纳米乳液浓缩物使用以上实施例1所述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS);苄醇,天然(GRAS认证的)防腐剂;乳化稳定剂,其为黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物(例如SALADIZER®商标的得自TIC Gums,Inc.;Belcamp,MD的乳化稳定剂);柠檬酸;以及在添加到水相槽之前根据所提供的方法相继地经过下列纯化器而纯化的水(其为纯化的城市用水):碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和终端过滤器(例如100微米终端过滤器)。可以任何批量(包括7500g的批量)来制备表69中示出的液体纳米乳液浓缩物,并为2mL份量。

[1049] 表69.具有维生素D3的液体纳米乳液浓缩物

[1050]

成分	相	重量%
维生素 D3 (非极性化合物)	油	10.50
水	水	63.438
乳化稳定剂	水	0.06
TPGS	油	25.20
乳化稳定剂	油	0.022
苄醇 (防腐剂)	油	0.50
柠檬酸 (pH 调节剂)	乳液	0.28
总计		**100**

[1051] F.含白藜芦醇的非极性化合物

[1052] 以下表70示出包含所述浓缩物重量的4.4%的非极性活性成分白藜芦醇的液体纳米乳液浓缩物的细节。所述白藜芦醇是包含反式-白藜芦醇的白藜芦醇，例如以名称ReserveNature™(Jiaherb,陕西,中国)销售的白藜芦醇，其包含源于植物学来源虎杖的反式-白藜芦醇。使用以上实施例6A中概述的一般操作制备此液体纳米乳液浓缩物。以最终浓缩物重量的4.4%的量添加所述白藜芦醇非极性活性成分，由此所述浓缩物包含4%的白藜芦醇。在表70中的液体纳米乳液浓缩物使用以上实施例1所述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)；苄醇，天然(GRAS认证的)防腐剂；乳化稳定剂，其为黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物(例如SALADIZER® 商标的得自TIC Gums,Inc.;Belcamp,MD的乳化稳定剂)；柠檬酸；以及在添加到水相槽之前根据所提供的方法相继地经过下列纯化器而纯化的水(其为纯化的城市用水)：碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和终端过滤器(例如100微米终端过滤器)。可以任何批量(包括500g的批量)来制备表70中示出的液体纳米乳液浓缩物，并为2mL份量。

[1053] 表70.具有维生素D3的液体纳米乳液浓缩物

[1054]

成分	相	重量%
反式-白藜芦醇(98%) (非极性化合物)	油	4.40
水	水	60.00
乳化稳定剂	水	0.34
TPGS	油	25.00
乳化稳定剂	油	0.06
苄醇 (防腐剂)	油	0.50
柠檬酸 (pH 调节剂)	乳液	0.19
米糠油	油	9.507
总计		**100**

[1055] G.具有多种非极性活性成分的液体纳米乳液浓缩物

[1056] 以下表71和72示出包含两种或更多种非极性化合物(各自包含一种或多种非极性活性成分，例如多不饱和脂肪酸(PUFA)(例如ω-3脂肪酸和ω-6脂肪酸)、辅酶Q10和维生素)的液体纳米乳液浓缩物的细节。使用以上实施例6A概述的一般步骤制备这些浓缩物。在表71和72中的每一液体纳米乳液浓缩物使用以上实施例1所述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)；苄醇，天然(GRAS认证的)防腐剂；乳化稳定剂，其为黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物(例如SALADIZER®商标的得自TIC Gums,Inc.;Belcamp,MD的乳化稳定剂)；柠檬酸；以及在添加到水相槽之前根据所提供的方法相继地经过下列纯化器而纯化的水(其为纯化的城市用水)：碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器和终端过滤器(例如100微米终端过滤器)。

[1057] 所述液体纳米乳液浓缩物包含下述非极性化合物(包含非极性活性成分)中的两种或更多种：玻璃苣油化合物，其通过压榨琉璃苣的种子并从中分离油而得到的，其包含不

少于(NLT)22％的非极性活性成分C18:3γ-亚麻酸(GLA)，例如由Sanmark LLC,Greensboro,NC(Sanmark Limited,大连,辽宁省,中国)销售的玻璃苣油;亚麻籽油化合物，其包含不少于(NLT)55％的非极性活性成分C18:3α-亚麻酸，例如以Fresh Flax Oil(Barleans Organic Oils,LLC,Ferndale,WA)销售的亚麻籽油;鱼油，其包 含约30％的非极性活性成分DHA和EPA(例如以名称30TG Food Grade(Non-GMO)MEG-3™ Fish Oil由Ocean Nutrition Canada Limited,Nova Scotia,MA销售的);含辅酶Q的非极性化合物，其包含大于98％的泛癸利酮(泛醌)，例如以名称Kaneka Q10™(USP Ubidecarenone)由Kaneka Nutrients,L.P.(Pasadena,TX)销售的;维生素D3和维生素A棕榈酸酯，例如由DSM Nutritional Products(Parsippany,NJ)销售的那些;以及维生素E油，其包含至少67.2％生育酚和约32.8％大豆油，例如由ADM Natural Health and Nutrition(Decatur,IL)以名称Novatol™5-67维生素E销售的维生素E油(D-α-生育酚;ADM产品代码410217)。

[1058] 1.为女性配制的液体纳米乳液浓缩物

[1059] 表71示出在250g批次(2mL份量)的液体纳米乳液浓缩物中包含的成分，其包括非极性化合物(包含非极性活性成分ω-3脂肪酸(例如，EPA、DHA、GLA和ALA)、ω-6脂肪酸、辅酶Q10以及维生素D3和E)。以所述最终浓缩物重量的4.55％(w/w)的量添加玻璃苣油，由此所述浓缩物包含1.0％的GLA;以所述最终浓缩物重量的2.4％(w/w)的量添加亚麻籽油，由此所述浓缩物包含1.2％的ALA;以所述最终浓缩物重量的0.2％的量添加鱼油，由此所述浓缩物包含0.06％的EPA+DHA;以构成所述最终浓缩物重量的0.5％(w/w)的量添加CoQ10;以及以对应于女性的膳食参考摄入量(DRI)的量添加维生素D3和E。

[1060] 表71.为女性配制的液体纳米乳液浓缩物

[1061]

成分	相	重量%
玻璃苣油(22% GLA) (非极性化合物)	油	4.55
亚麻籽油(50% ALA) (非极性化合物)	油	2.40
鱼油(30% DHA + EPA) (非极性化合物)	油	0.20
CoQ10 (98%泛癸利酮) (非极性化合物)	油	0.50
维生素 E 油 (非极性化合物)	油	0.75
维生素 D3 (非极性化合物)	油	5.0×10^{-6}
水	水	65.538

[1062]

成分	相	重量%
乳化稳定剂	水	0.06
TPGS	油	25.20
乳化稳定剂	油	0.0220
苄醇 (防腐剂)	油	0.50
柠檬酸 (pH 调节剂)	乳液	0.2800
总计		**100**

[1063] 2.为儿童配制的液体纳米乳液浓缩物

[1064] 表72示出在250g批次(2mL份量)的液体纳米乳液浓缩物中包含的成分,其包括非极性化合物(包含非极性活性成分ω-3脂肪酸(例如,EPA、DHA、GLA和ALA)以及维生素A、D3和E)。以所述最终浓缩物重量的4.2%(w/w)的量添加亚麻籽油,由此所述浓缩物包含2.1%的ALA;以所述最终浓缩物重量的0.2%的量添加鱼油,由此所述浓缩物包含0.06%的EPA+DHA;以及以对应于儿童的膳食参考摄入量(DRI)的量添加维生素A、D3和E。

[1065] 表72.为儿童配制的液体纳米乳液浓缩物

[1066]

成分	相	重量%
亚麻籽油(50% ALA) (非极性化合物)	油	4.20
鱼油(30% DHA + EPA) (非极性化合物)	油	0.20
维生素 E 油 (非极性化合物)	油	1.50
维生素 D3 (非极性化合物)	油	0.04
维生素 A 棕榈酸酯 (非极性化合物)	油	0.14
水	水	67.858
乳化稳定剂	水	0.06
TPGS	油	25.20
乳化稳定剂	油	0.220
苄醇 (防腐剂)	油	0.50
柠檬酸 (pH 调节剂)	乳液	0.280
总计		**100**

[1067] H.具有TPGS和SFAE表面活性剂的液体纳米乳液浓缩物

[1068] 以下表73示出包含非极性化合物(其包含非极性活性成分,例如多不饱和脂肪酸(PUFA)(例如ω-3脂肪酸和ω-6脂肪酸)和维生素以及蔗糖脂肪酸酯(SFAE)和TPGS表面活性剂的混合物)的液体纳米乳液浓缩物的细节。所述含PUFA的非极性化合物是共轭亚油酸(CLA)油,其包含约80%CLA(例如以名称Clarinol G-80由Lipid Nutrition B.V.,

Channahon,IL销售的),并且含维生素的非极性化合物是维生素A棕榈酸酯,其包含1.7mIU/g维生素A,例如由DSM Nutritional Products,Inc.(Belvidere,NJ)生产且经由Stauber Performance Ingredients,Inc.(Fullerton,CA)分销的。TPGS是根据以上实施例1所述的方法制备的TPGS,并且示例性SFAE是以Ryoto Sugar Ester S-1760(Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation,Tokyo,Japan)销售的。所述液体纳米乳液浓缩物还包含额外成分,其包括:可溶性纤维,例如菊苣菊粉(例如由Oliggo-Fiber Instant Inulin(Fibruline® Instant)销售、由Cosucra Groupe(Warcoing,Belgium)生产且经由Gillco Products Inc.(San Marcos,CA)分销的);乳化稳定剂,其包括改性阿拉伯树胶以及酯树胶(例如分别为Tic Pretested® Ticamulsion A-2010Powder(TIC Gums,Inc.,Belcamp,MD)和Ester Gum8BG(Pinova/Hercules,Brunswick,GA));苄醇,是天然(GRAS认证的)防腐剂的防腐剂;消泡剂,例如Tramfloc 1147(Tramfloc Inc,Forney,TX);以及在添加到水相槽之前以下列顺序相继地经过下列纯化器而纯化的水(其为城市用水):碳过滤器、离子交换纯化器、逆渗透纯化器、UV消毒器和终端过滤器(例如100微米终端过滤器)。

[1069] 可以使用以下描述的一般操作来制备这些浓缩物。

[1070] 使用所提供的方法的实验室工艺来制备液体纳米乳液浓缩物。为了制备更大批量,可以将实验室工艺按比例放大以如本文所述使用所提供的方法的放大生产工艺制备浓缩物。

[1071] 使用以下步骤进行用于制备所述浓缩物的实验室工艺:

[1072] 为制备所述浓缩物,使用Sartorius Basic Analytical Scale(Model BA110S)或CTS 6000Scale(Model CTS-6000)称量指定量的每一成分。天 平的选择取决于特定成分的重量。

[1073] 为生成水相,向水相槽(例如Pyrex®烧杯)以指定量(g/批次)添加水相成分(由表中的“相”列的“水”指出的),并使用逆向匀化器(例如Arde Barinco,Inc.,Model CJ-4E)混合。在混合期间,使用作为加热设备的加热板(例如Thermolyne加热板,型号#SP46615,Barnstead International,Dubuque,IA)将水相成分加热,直至所述成分达到期望的温度60℃。在初始步骤中,将水添加到水相容器中并加热至60℃,同时按照向前以30rpm缓慢混合。随后,将匀化器提起,切换至逆向模式,并下降回水中,从而以20rpm至30rpm的速率产生涡旋,然后添加额外的水相成分。将水相成分相继地以下列顺序添加到水相槽中:1)Ticamulsion®稳定剂;2)消泡剂;3)第一部分表面活性剂;4)第二部分表面活性剂;和5)可溶性纤维,并进行混合物,同时加热至60℃的温度,将该温度保持,直至与油相合并。在添加所有水相成分之后,将匀化器提起,切换至向前模式,并下降回水相槽中,从而以30rpm的速率进行混合。在合并和乳化水相和油相之前,保持水相的温度和混合速率。使用温度计(例如,温度探头,型号#DPP400W,Cooper-Atkins)来评价(测量)水相的温度。所述水相成分包括极性溶剂(水)和额外的水相成分(如果指出的话)。

[1074] 将油相成分(由表中“相”列的“油”指出的)相继地以下列顺序添加到油相槽(Pyrex®烧杯):1)TPGS表面活性剂;2)防腐剂;3)酯树胶乳化稳定剂;4)维生素非极性活性成分,并加热至60℃的温度,然后添加5)非极性活性成分;6)SFAE表面活性剂;和7)Ticamulsion®稳定剂。使用标准混合器(例如IKA®型号RE-161S,其为与实验室工艺相

兼容的顶置式混合器(实验室搅拌器))混合所述组合物。

[1075] 随着混合油相成分,其使用作为加热设备的加热板(例如Thermolyne加热板,型号#SP46615,Barnstead International,Dubuque,IA)而被加热至期望的温度60℃,并通常在此温度下混合,直至成分溶解,并在于水相混合之前保持于此温度。使用温度计(例如,温度探头,型号#DPP400W,Cooper-Atkins)来评价(测量)油相的温度。

[1076] 在这两相达到适当的温度(60℃)且油相组分溶解之后,合并并且乳化所述相。使用逆向匀化器(例如Arde Barinco,Inc.,Model CJ-4E)实施乳 化。逆向匀化器(其用于混合水相成分)可以保持于30rpm以在乳化步骤期间进行混合。当用匀化器以此速率进行混合时,通过将油相从油相槽倾倒入水相槽而将其输送至水相槽。使用匀化器以30rpm持续混合。

[1077] 在合并并且乳化水相和邮箱(由相列中的“乳液”指出的)之后添加pH调节剂(例如柠檬酸),同时用逆向匀化器(例如Arde Barinco,Inc.,Model CJ-4E)混合。使用pH计和温度计(例如Hanna Instruments,model HI 8314)测量乳液的pH。使用适当量的诸如柠檬酸的pH调节剂(在表中指出的量)调节pH,直至乳液达到2.0至3.0的pH。

[1078] 作为最终步骤,在热-填充入包装容器之前,使用200微米至1000微米终端过滤器过滤浓缩物。

[1079] 以下表73示出用于制备320g批次(2mL份量)的液体纳米乳液浓缩物的成分。在表中的“相”列中还指出每一成分添加到水相(“水”)、油相(“油”)或稍后添加到在乳化步骤中合并油相和水相之后形成的乳液(“乳液”)。以所述最终浓缩物重量的21%的量添加CLA油非极性化合物,由此所述浓缩物包含15%的非极性活性成分CLA;以使得所述纳米乳液浓缩物在每克浓缩物中包含400微克(mcg)维生素A的量添加维生素A棕榈酸酯;以及如上所述向水相添加消泡剂(每升大约1滴)。

[1080] 表73.具有表面活性剂混合物的液体纳米乳液浓缩物

[1081]

成分	相	重量%
CLA 油(80% CLA) (非极性化合物)	油	21.00
维生素 A 棕榈酸酯 (非极性化合物)	油	0.04
菊苣菊粉 (可溶性纤维)	水	2.03
阿拉伯树胶 (乳化稳定剂)	水	1.00
SFAE (第一部分表面活性剂)	水	4.66
SFAE (第二部分表面活性剂)	水	3.15
水	水	52.136
SFAE (表面活性剂)	油	1.25
TPGS	油	10.50

[1082]

成分	相	重量%
酯树胶 (乳化稳定剂)	油	0.06
阿拉伯树胶 (乳化稳定剂)	油	0.50
苄醇 (防腐剂)	油	0.50
柠檬酸 (pH 调节剂)	乳液	3.18
总计		**100**

[1083] 实施例7

[1084] 具有其它极性溶剂的液体纳米乳液浓缩物

[1085] 以下表74和75示出在以下所述的多种不同的液体纳米乳液浓缩物中包含的成分。根据所提供的方法制备液体纳米乳液浓缩物。每一液体纳米乳液浓缩物包含一种或多种非极性化合物(包含一种或多种非极性活性成分)、作为极性溶剂的甘油或1,2-丙二醇以及如以上实施例1所述的那样制备的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)表面活性剂。

[1086] 使用以上实施例6A概述的一般步骤制备这些浓缩物。表74和75中的每个表示出每一成分的以(总浓缩物的)重量计的百分比,并且在“相”列中示出每一成分添加到极性溶剂相(“水”)、油相(“油”)或稍后添加到通过乳化油相和极性溶剂相而形成的乳液(“乳液”)。表74和75中的每一液体纳米乳液浓缩物使用以上实施例1所述的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。

[1087] A.具有含PUFA的非极性化合物的液体纳米乳液浓缩物

[1088] 表74示出含有含多不饱和脂肪酸(PUFA)的非极性化合物的液体纳米乳液浓缩物的细节。所述PUFA非极性活性成分包括ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、共轭脂肪酸和其它脂肪酸。表74中示出的每一液体纳米乳液浓缩物包含:亚麻籽油化合物(例如,包含不少于(NLT)55%的非极性活性成分C18:3α-亚麻酸的亚麻籽油化合物,例如以Fresh Flax Oil(Barleans Organic Oils,LLC,Ferndale,WA)销售的亚麻籽油)、玻璃苣油(例如通过压榨琉璃苣的种子并从中分离油而得到的玻璃苣油化合物,其包含不少于(NLT)22%的非极性活性成分C18:3γ-亚麻酸(GLA),例如由Sanmark LLC,Greensboro,NC(Sanmark Limited,大连,辽宁省,中国)销售的玻璃苣油)、CLA油(例如包含80%的非极性活性成分CLA的含共轭亚油酸(CLA)的化合物,例如以商标名Tonalin® (Cognis Corporation,Cincinnati,OH)销售的CLA化合物,其包含(w/w)1.7%的C16:0棕榈酸、2.6%的C:18硬脂酸、13.00%的C18:1C9油酸、0.20%的C18:2C9C12亚油酸和81.00%的共轭亚油酸(CLA)(其包含39.70%的共轭C9,T11异构体和39.50%的共轭T10,C12异构体));或鱼油(例如包含约30%非极性活性成分DHA和EPA的鱼油(以名称Omega 30TG Food Grade(Non-GMO)MEG-3™ Fish Oil由Ocean Nutrition Canada Limited,Nova Scotia,MA销售的)),即,包含非极性活性成分ω-3和ω-6多不饱和脂肪酸DHA、EPA、GLA和/或ALA的非极性化合物。所述极性溶剂是甘油或1,2-丙二醇。

[1089] 表74.具有PUFA和甘油或1,2-丙二醇极性溶剂的液体纳米乳液浓缩物

[1090]

成分	相	重量%	重量%	重量%	重量%
亚麻籽油(55% ALA) (非极性化合物)	油	5	0	0	0
玻璃苣油(22% GLA) (非极性化合物)	油	0	5	0	0
CLA 油 (非极性化合物)	油	0	0	5	0
鱼油 (非极性化合物)	油	0	0	0	5
甘油或 1,2-丙二醇 (极性溶剂)	水	69.3	69.3	69.3	69.3
TPGS	油	25.2	25.2	25.2	25.2
苄醇 (防腐剂)	油	0.5	0.5	0.5	0.5
总计		**100**	**100**	**100**	**100**

[1091] B.具有含辅酶Q10的非极性化合物的液体纳米乳液浓缩物

[1092] 表75示出使用以上实施例6A概述的一般操作制备的液体纳米乳液浓缩物的细节，所述液体纳米乳液浓缩物各自包含含有辅酶Q的非极性化合物。在这些浓缩物中的每一浓缩物中的非极性化合物是含辅酶Q10(CoQ10)的化合物，其包含大于98％的泛癸利酮(泛醌)，例如以名称Kaneka Q10™(USP Ubidecarenone)由Kaneka Nutrients,L.P.(Pasadena,TX)销售的。以所述最终浓缩物重量的5.25％(w/w)的量添加CoQ10化合物。除了所述非极性化合物、TPGS表面活性剂和苄醇防腐剂之外，表75中的浓缩物还包含非极性溶剂(维生素E油，其包含至少67.2％的生育酚和约32.8％的大豆油(例如由ADM Natural Health and Nutrition(Decatur,IL)以名称Novatol™ 5-67Vitamin E(D-α-生育酚;ADM产品代码410217)销售的))，以及磷脂酰胆碱助表面活性剂(其源于大豆提取物并包含大于95％的磷脂酰胆碱(例如以商标名S-100由Lipoid,LLC(Newark,NJ)销售的))。所述极性溶剂为甘油或1,2-丙二醇。

[1093] 表75.具有CoQ10和甘油或1,2-丙二醇极性溶剂的液体纳米乳液浓缩物

[1094]

成分	相	重量%
CoQ10 (非极性化合物)	油	5.25
甘油或 1,2-丙二醇 (极性溶剂)	水	72.08
TPGS	油	17.75
维生素 E 油 (非极性溶剂)	油	3.75
磷脂酰胆碱 (助表面活性剂)	油	0.669
苄醇 (防腐剂)	油	0.5
总计		**100**

[1095] 实施例8

[1096] 液体稀释组合物

[1097] 在此实施例中,制备使用以上实施例3至7中所述的包含各种含非极性活性成分的非极性化合物的液体纳米乳液浓缩物的加味水(液体稀释组合物/饮料组合物)。每种所述水包含碳酸氢盐、柠檬酸和/或维生素C(抗坏血酸)作为用于非极性活性成分的稳定体系。根据以下一般实验室方法制备液体稀释组合物。

[1098] 将水、果蔬汁(如果包括的话)、非极性活性成分和维生素C(如果包括的话)添加到Pyrex烧杯,并使用标准混合器(例如IKA®型号RE-16 1S,其是与实验室工艺相兼容的顶置式混合物(实验室搅拌器))进行混合,直至溶解。添加消泡剂(例如Tramfloc 1147,由Tramfloc Inc,Forney,TX销 售的)和碳酸氢钾或碳酸氢钠,并将溶液混合且使用加热板(例如Thermolyne加热板,型号#SP46615,Barnstead International,Dubuque,Iowa)加热至80℃。添加甜味剂和香精,同时混合并保持80℃的温度。最后,一起添加柠檬酸、磷酸和消泡剂,同时混合,并且将溶液热填充到容器中并密封。将容器冷却至30℃并在室温下储存。每种加味水的最终pH为约3.80。

[1099] 表76至79中示出的加味水可以制备成任何香精或香精的组合,并包括以下成分:果蔬汁浓缩物,例如樱桃和蓝莓(例如由Shoreline Fruit(Traverse City,MI)和Schare and Associates(Long Beach,NY)销售的);果蔬汁提取物,例如蔓越莓汁提取物;香精,例如石榴葡萄、混合浆果、桃子芒果、柑橘、桃、香草、樱桃、混合浆果、天然黑莓和香蕉(例如由Creative Flavor Concepts(Irvine,CA)、Mission Flavors and Fragrances,Inc.(Foothill Ranch,CA)和Cargill销售);FCC VI等级的三氯蔗糖(例如由Changzhou Tianhua Imports&Exports Co.,Ltd生产并由Ausvita销售的);食品级80%磷酸(例如由Univar销售的);消泡剂(例如Tramfloc 1147,由Tramfloc Inc,Forney,TX销售);以及在添加到水相槽之前以下列顺序相继地经过下列纯化器而纯化的水(其为城市用水):炭过滤器、颗粒过滤器、水软化器、逆渗透纯化器、UV消毒器和终端过滤器(例如50微米终端过滤器)。

[1100] A.包含碳酸氢钾和柠檬酸的加味水

[1101] 以下表76示出的加味水在每份中包含1g至4g(0.424重量%至1.695重量%)的碳

酸氢钾和244.6mg至5.2446g(0.104重量%至2.222重量%)的柠檬酸。每一加味水包含根据以上实施例3至7制备的液体纳米乳液浓缩物中的任意一种或多种。示例性浓缩物包含维生素D3浓缩物、鱼油浓缩物、亚麻籽油浓缩物、白藜芦醇浓缩物、辅酶Q10浓缩物和根据以上实施例3至7制备的任何其它浓缩物。所述浓缩物可以任何组合形式添加。表76示出加味水的成分,其包括0.498重量%、0.894重量%、1.055重量%和3.818重量%的液体纳米乳液浓缩物。

[1102] 表76.具有碳酸氢钾和柠檬酸的加味水

[1103]

成分	重量%	重量%	重量%	重量%

[1104]

水	92.03-98.09	92.03-98.09	92.03-98.09	92.03-98.09
果蔬汁浓缩物	0-0.759	0-0.759	0-0.759	0-0.759
液体纳米乳液浓缩物	0.498	0.894	1.055	3.818
维生素 B12 (非极性化合物)	0-0.00000102	0-0.00000102	0-0.00000102	0-0.00000102
香精	0.100-0.29	0.100-0.29	0.100-0.29	0.100-0.29
碳酸氢钾 (稳定剂)	0.424-1.695	0.424-1.695	0.424-1.695	0.424-1.695
磷酸 (pH 调节剂)	0.440-1.093	0.440-1.093	0.440-1.093	0.440-1.093
柠檬酸 (稳定剂)	0.104-2.222	0.104-2.222	0.104-2.222	0.104-2.222
三氯蔗糖 (甜味剂)	0.008-0.081	0.008-0.081	0.008-0.081	0.008-0.081
总计	**100**	**100**	**100**	**100**

[1105] B.包含碳酸氢钾、柠檬酸和维生素C的加味水

[1106] 以下表77中示出的加味水在每份中包含3g至4g(1.271重量%至1.695重量%)的碳酸氢钾、2.2446g至2.4446g(0.951重量%至1.036重量%)的柠檬酸和0.12g至0.125g(0.051重量%至0.053重量%)的维生素C。每一加味水包含根据以上实施例3至7制备的液体纳米乳液浓缩物中的任意一种或多种。示例性浓缩物包含维生素D3浓缩物、鱼油浓缩物、亚麻籽油浓缩物、白藜芦醇浓缩物、辅酶Q10浓缩物和根据以上实施例3至7制备的任何其它浓缩物。所述浓缩物可以任何组合形式添加。表77示出加味水的成分,其包括0.498重量%、0.894重量%、1.055重量%和3.436重量%的液体纳米乳液浓缩物。

[1107] 表77.具有碳酸氢钾、柠檬酸和维生素C的加味水

[1108]

成分	重量%	重量%	重量%	重量%
水	93.105-96.34	93.105-96.34	93.105-96.34	93.105-96.34
果蔬汁浓缩物	0-0.305	0-0.305	0-0.305	0-0.305
液体纳米乳液浓缩物	0.498	0.894	1.055	3.436
维生素 B12 (非极性化合物)	0-0.00000102	0-0.00000102	0-0.00000102	0-0.00000102
香精	0.086-0.44	0.086-0.44	0.086-0.44	0.086-0.44
碳酸氢钾 (稳定剂)	1.271-1.695	1.271-1.695	1.271-1.695	1.271-1.695
磷酸 (pH 调节剂)	0.440-0.886	0.440-0.886	0.440-0.886	0.440-0.886
柠檬酸	0.951-1.036	0.951-1.036	0.951-1.036	0.951-1.036

[1109]

成分	重量%	重量%	重量%	重量%
(稳定剂)				
维生素 C (抗坏血酸) (稳定剂/非极性化合物)	0.051-0.053	0.051-0.053	0.051-0.053	0.051-0.053
三氯蔗糖 (甜味剂)	0.010-0.015	0.010-0.015	0.010-0.015	0.010-0.015
总计	**100**	**100**	**100**	**100**

[1110] C.包含甜味剂的加味水

[1111] 在此实施例中，根据以上实施例5A的方法制备加味水，其包含源于鱼油的ω-3多不饱和脂肪酸、维生素D3、维生素B1、维生素B3、维生素B5、维生素B6、维生素B12、巴拉圭茶、人参和/或银杏。所述水的每一种水包含碳酸氢盐和柠檬酸作为用于非极性活性成分和甜味剂的稳定体系。所述甜味剂是三氯蔗糖、木糖醇(例如由Nutra Food Ingredients销售的)和/或甜叶菊叶粉末提取物(例如由MiniStar International Inc.销售的(产品代码STE091))。每一加味水包含根据以上实施例3至7制备的液体纳米乳液浓缩物中的任意一种或多种。示例性浓缩物包含维生素D3浓缩物、鱼油浓缩物、亚麻籽油浓缩物、白藜芦醇浓缩物、辅酶Q10浓缩物和根据以上实施例3至7制备的任何其它浓缩物。所述浓缩物可以任何组合形式添加。加味水中的额外成分包括额外的非极性化合物(包含非极性活性成分)、碳酸氢钾、柠檬酸、香精和水的任何组合物。以下表78和79示出包含三氯蔗糖、木糖醇和/或甜叶菊作为甜味剂的示例性加味水的成分。

[1112] 表78.包含三氯蔗糖的加味水

[1113]

成分	g/批次	mg/份	百分比(以重量计)
水	490.17232	464683.3574	98.034
维生素 D3 浓缩物(100,000 IU/g)(非极性活性成分)	0.01097	10.4	0.002
鱼油浓缩物(ω-3, 2% EPA DHA) (非极性活性成分)	2.10970	2000.0	0.422
巴拉圭茶 8%(非极性活性成分)	0.02110	20.0	0.004
银杏 24/6(非极性活性成分)	0.0158228	15.0	0.003
人参(7% HPLC, 韩国红人参 (JIA Herb)(非极性活性成分)	0.03165	30.0	0.006
维生素 B1 (硫胺素) +5%(非极性活性成分)	0.00068	0.64	0.00014
维生素 B3 (盐酸/烟酰胺) +5%(非极性活性成分)	0.00886	8.4	0.002
维生素 B5 (泛酸) +5%(非极性活性成分)	0.00559	5.3	0.001
维生素 B6 +5%(非极性活性成分)	0.00148	1.4	0.0003
维生素 B12 +>5%(非极性活性成分)	0.00000274	0.0026	0.0000005
香精	0.70992	673.0	0.142
三氯蔗糖(甜味剂)	0.08175	77.5	0.016
柠檬酸(稳定剂)	3.34916	3175.0	0.6698
碳酸氢钾 (稳定剂)	3.48101	3300.0	0.696
总计	**500**	**474000**	**100**

[1114] 表79.包含甜叶菊和木糖醇的加味水

[1115]

成分	g/批次	mg/份	百分比(以重量计)
水	291.10914	459952.4574	97.036
维生素 D3 浓缩物(100,000 IU/g)(非极性活性成分)	0.00658	10.4	0.002
鱼油浓缩物(ω-3, 2% EPA DHA) (非极性活性成分)	1.26582	2000.0	0.422
巴拉圭茶 8%(非极性活性成分)	0.01266	20.0	0.004
银杏 24/6(非极性活性成分)	0.0094937	15.0	0.003

[1116]

维生素 B1 (硫胺素) +5% (非极性活性成分)	0.00041	0.64	0.00014
维生素 B3 (盐酸/烟酰胺) +5% (非极性活性成分)	0.00532	8.4	0.002
维生素 B5 (泛酸) +5% (非极性活性成分)	0.00335	5.3	0.001
维生素 B6 +5% (非极性活性成分)	0.00089	1.4	0.0003
维生素 B12 +>5% (非极性活性成分)	0.0000016	0.0026	0.0000005
香精	0.23203	366.6	0.077
甜叶菊叶粉末提取物(甜味剂)	0.05114	137.0	0.017
木糖醇(甜味剂)	3.20506	80.8	1.068
柠檬酸(稳定剂)	2.00949	3175.0	0.6698
碳酸氢钾(稳定剂)	2.08861	3300.0	0.696
总计	**300**	**474000**	**100**

[1117] 实施例9

[1118] 包含鱼油和含有高二聚体的TPGS的液体纳米乳液浓缩物的制备和比较

[1119] 制备这样的液体纳米乳液浓缩物,其包含10重量%、15重量%或20重量%的鱼油、包含非极性活性成分的非极性化合物以及以上实施例1所述的TPGS组合物。为了比较,还制备了这样的液体纳米乳液浓缩物,其包含10重量%、15重量%或20重量%的鱼油和商购的TPGS组合物(约86%的TPGS单体和约11%的TPGS二聚体;Eastman Chemical Company,Kingsport,TN)。根据以上实施例3中所述的方法制备液体纳米乳液浓缩物。

[1120] 下表指出每1mL份的液体纳米乳液浓缩物包含的每一成分的量(以mg计)和所述组成的重量百分比(重量%)。标记为“相”的列指示每一成分添加到所述制备工艺(以上实施例3所述)的哪一相。“水”指示在产生水相期间添加的特定成分,“油”指示在产生油相期间添加的成分,以及“乳液/香精”指示在将水相和油相混合期间或之后添加的成分。

[1121] 所述液体纳米乳液浓缩物包含下列成分:TPGS,如以上实施例1所述的那样制备的或商购的TPGS组合物(由约86%的TPGS单体和约11%的TPGS二聚体构成(Eastman Chemical Company,Kingsport,TN));乳化稳定剂,其是黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物,以产品名SALADIZER® 销售,商购自TIC Gums,Inc.(Belcamp,MD);天然(GRAS认证的)防腐剂苄醇;柠檬酸,即pH调节剂;非极性化合物,即,包含2%EPA和DHA的鱼油,以ONC TG鱼油形式由Ocean Nutrition Canada(Dartmouth,Nova Scotia)销售;以及极性溶剂,即,如上文所述的那样纯化的水(其为纯化的城市用水)。

[1122] 以下表80至82示出用于制备包含10重量%、15重量或20重量%的非极性化合物鱼油的液体纳米乳液浓缩物的成分和量。

[1123] 表80.包含10%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[1124]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%
水 (极性溶剂)	1220.30	水	61.015
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.01
ONC 鱼油 (非极性化合物)	200	油	10.00
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50
TPGS	564.0	油	28.20
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800
总计	**2000.00**		**100.000**

[1125] 表81.包含15%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[1126]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%
水 (极性溶剂)	1120.30	水	56.015
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.01
ONC 鱼油 (非极性化合物)	300	油	15.00
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50
TPGS	564.0	油	28.20
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800
总计	**2000.00**		**100.000**

[1127] 表82.包含20%鱼油的液体纳米乳液浓缩物

[1128]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%
水 (极性溶剂)	1184.30	水	59.215
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.01
ONC 鱼油 (非极性化合物)	400	油	20.00
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50
TPGS	400.0	油	20.00
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800
总计	**2000.00**		**100.000**

[1129] 测定包含浓缩物(其包含根据以上实施例1制备的含高的二聚体(约51％)的TPGS组合物)的每一组合物的澄清度,并与包含从Eastman Chemical Company商购的标准TPGS组合物(含低的二聚体)的浓缩物的澄清度进行比较。通过使用比浊计的浊度分析来评价每一浓缩物的澄清度。使用以下步骤制备浓缩物以进行分析。

[1130] 通过将Pyrex®烧杯置于Thermolyne加热板(型号#846925)上而在该烧杯中加热8盎司水,直至水达到49.8℃。然后,向热水添加浓缩物,并用搅拌棒搅拌,直至分散。将所得水性组合物冷却至室温(约25℃)。向琥珀色玻璃的有螺旋盖的小瓶(Alcon)添加冷却的水性组合物以进行评价。将包含水性组合物的小瓶送至ACZ Laboratories,Inc.(Steamboat Springs,CO)以使用比浊计进行浊度分析。以比浊法浊度单位(NTU)的形式列出分析的结果,并在以下表83至85中指出。

[1131] 表83.包含10％鱼油的水性组合物的浊度(NTU)

[1132]

组合物	浊度(NTU)
TPGS(实施例1)+10％鱼油	12.1
TPGS(Eastman)+10％鱼油	76.8

[1133] 表84.包含15％鱼油的水性组合物的浊度(NTU)

[1134]

组合物	浊度(NTU)
TPGS(实施例1)+15％鱼油	38.5
TPGS(Eastman)+15％鱼油	233

[1135] 表85.包含20％鱼油的水性组合物的浊度(NTU)

[1136]

组合物	浊度(NTU)
TPGS(实施例1)+15％鱼油	718
TPGS(Eastman)+15％鱼油	1000

[1137] 如数据所证明，与包含使用商购的TPGS(即，包含较高量的TPGS单体和较低量的TPGS二聚体的TPGS组合物)制备的液体纳米乳液浓缩物的组合物相比，包含由含有高二聚体的TPGS组合物(如实施例1所述的那样制备，即，包含较高量的TPGS二聚体和较低量的TPGS单体的TPGS组合物)制备的液体纳米乳液浓缩物的水性组合物表现出显著更低的浊度。

[1138] 实施例10

[1139] 包含活性成分和TPGS组合物的供直接摄取的加味配剂的制备

[1140] 制备供直接食用的一系列4mL加味配剂。这些包含如实施例1所述的含有高二聚体的TPGS组合物(51％的二聚体，48％的单体)、一种或多种活性成分及其它任选的成分。所述组合物意欲以单一配剂形式摄取，并可以在安瓿中提供。

[1141] 如下制备示例性制剂。通过添加水、山梨酸钾、苯甲酸钠、SALADIZER®、甘油和菊粉来制备水相，然后加热至160°F。通过添加燕麦油、苄醇、TEA(三乙醇胺)和对羟基苯甲酸甲酯(任选的)，在160°F溶解磷脂酰胆碱或卵磷脂，然后添加TPGS，随后添加聚乙二醇400二硬脂酸酯(PEG 400 DS)，从而制备油相。然后，使用均质化Arde Barinco剪切将油相添加到水相。若需要，添加香精、三氯蔗糖或其它甜味剂和颜料。然后将制剂热填充到容器(例如安瓿)中，并冷却。

[1142] 以下表85至91示出示例性成分和在每4mL份中每一成分的量(以mg计)以及每批次中每一成分的重量百分比(重量％)和量(g)。标记为“相”的列指示每一成分添加到所述制备工艺(上述的)的哪一相。“水”指示在产生水相期间添加的特定成分，“油”指示在产生油相期间添加的成分，以及“乳液/香精”指示在将水相和油相混合期间或之后添加的成分。

[1143] 使用以下成分制备加味配剂：

[1144] TPGS，如以上实施例1中所述的那样制备的；

[1145] 乳化稳定剂，其为黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物，以商品名SALADIZER®销售，购自TIC Gums,Inc.(Belcamp,MD)；

[1146] 一种或多种防腐剂，其包括天然(GRAS认证的)防腐剂苄醇、山梨酸钾、苯甲酸钠、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯；

[1147] pH调节剂，柠檬酸；

[1148] 一种或多种机型溶剂，其包括甘油和水；

[1149] 一种或多种非极性溶剂，其包括维生素E油(Novatol 5-67；项目号#410217；ADM Co.,Decatur,IL)和燕麦油；

[1150] 一种或多种助表面活性剂，其包括三乙醇胺(TEA)和磷脂助表面活性剂(卵磷脂)，以名称LecithinUltralec® P(ADM Co.,Decatur,IL)销售的；

[1151] 可溶性纤维，菊粉，以Oliggo-Fiber Instant Inulin(Fibruline® Instant)销售(由Cosucra-Groupe Warcoing SA,Belgium提供，由Gillco Products,San Marcos,CA销售)；

[1152] 聚合物，聚乙二醇400二硬脂酸酯(PEG 400DS)，由Stepan Lipid Nutrition,Maywood,NJ销售的；

[1153] 一种或多种调味剂，其包括桃(PH-147)和香草(VA-158)，由Mission Flavors and

Fragrances,Inc.(Foothill Ranch,CA)销售的；

[1154] 甜味剂,三氯蔗糖；

[1155] 一种或多种额外的活性成分,其包括咖啡因、盐酸昔奈福林(>95％)以及4-氨基-3-苯基丁酸(用于兴奋组合物),以及茶氨酸、刺桐提取物和褪黑素(用于镇定组合物)；以及

[1156] 一种或多种非极性化合物,其包括以下中的一种或多种：

[1157] 鱼油,其包含2％的EPA和DHA,以ONC TG鱼油形式由Ocean Nutrition Canada(Dartmouth,Nova Scotia)销售；

[1158] 辅酶Q10(CoQ10)化合物,其包含大于98％的泛癸利酮(泛醌),例如以名称Kaneka Q10™销售的(USP Ubidicarenone;Kaneka Nutrients,L.P.,Pasadena,TX)；以及

[1159] 绿茶提取物,其包含60％EGCG(表焙儿茶素没食子酸酯)(由Guilin Layn Natural Ingredients Corp.,桂林,中国,销售)。

[1160] 表85.包含5％CoQ10的加味配剂

[1161]

成分	mg /4 mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	2657.112	水	66.4278	332.139
甘油 (极性溶剂)	300	水	7.5	37.5
山梨酸钾 (防腐剂)	2	水	0.05	0.25
苯甲酸钠 (防腐剂)	2	水	0.05	0.25
SALADIZER® (乳化稳定剂)	10	水	0.25	1.25
菊粉 (可溶性纤维)	150	水	3.75	18.75
CoQ10 (非极性化合物)	200	油	5	25
TPGS	70	油	1.75	8.75
维生素 E 油 (非极性溶剂)	200	油	5	25
苄醇 (防腐剂/消毒剂)	20	油	0.5	2.5
PEG 400 DS (聚合物)	90	油	2.25	11.25
卵磷脂 (助表面活性剂)	100	油	2.5	12.5
柠檬酸 (pH 调节剂)	50	乳液/香精	1.25	6.25
三氯蔗糖 (甜味剂)	106.668	乳液/香精	2.6667	13.3335
桃 (调味剂)	22.22	乳液/香精	0.5555	2.7775
香草 (调味剂)	18	乳液/香精	0.45	2.25
总计	**4000.00**		**100.000**	**550**

[1162] 表86.包含15％鱼油的加味配剂

[1163]

成分	mg /4 mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	2549.612	水	63.7403	318.70
甘油 (极性溶剂)	200	水	5	25
山梨酸钾 (防腐剂)	2	水	0.05	0.25
苯甲酸钠 (防腐剂)	2	水	0.05	0.25
SALADIZER® (乳化稳定剂)	10	水	0.25	1.25
菊粉 (可溶性纤维)	150	水	3.75	18.75
鱼油(EPA/DHA) (非极性化合物)	600	油	15	75
TPGS	70	油	1.75	8.75
苄醇 (防腐剂/消毒剂)	20	油	0.5	2.5
PEG 400 DS (聚合物)	90	油	2.25	11.25
卵磷脂 (助表面活性剂)	100	油	2.5	12.5
柠檬酸 (pH 调节剂)	57.5	乳液/香精	1.4375	7.1875
三氯蔗糖 (甜味剂)	106.668	乳液/香精	2.6667	13.3335
桃 (调味剂)	22.22	乳液/香精	0.5555	2.7775
香草 (调味剂)	18	乳液/香精	0.45	2.25
总计	**4000.00**		**100.000**	**550**

[1164] 表87.包含4.5％咖啡因的加味配剂

[1165]

成分	mg /4 mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	2871.612	水	71.7903	358.9515
甘油 (极性溶剂)	100	水	2.5	12.5
山梨酸钾 (防腐剂)	2	水	0.05	0.25
苯甲酸钠 (防腐剂)	2	水	0.05	0.25
SALADIZER® (乳化稳定剂)	10	水	0.25	1.25
菊粉 (可溶性纤维)	150	水	3.75	18.75
咖啡因 (活性成分)	180	水	4.5	22.5
TPGS	70	油	1.75	8.75
燕麦油 (非极性溶剂)	200	油	5	25
苄醇 (防腐剂/消毒剂)	20	油	0.5	2.5
PEG 400 DS (聚合物)	90	油	2.25	11.25
卵磷脂 (助表面活性剂)	100	油	2.5	12.5
柠檬酸 (pH 调节剂)	57.5	乳液/香精	1.4375	7.1875
三氯蔗糖 (甜味剂)	106.668	乳液/香精	2.6667	13.3335
桃 (调味剂)	22.22	乳液/香精	0.5555	2.7775
香草 (调味剂)	18	乳液/香精	0.45	2.25
总计	**4000.00**		**100.000**	**550**

[1166] 表88.包含4.5%昔奈福林的加味配剂

[1167]

成分	mg /4 mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	2871.612	水	71.7903	358.9515
甘油 (极性溶剂)	100	水	2.5	12.5
山梨酸钾 (防腐剂)	2	水	0.05	0.25
苯甲酸钠 (防腐剂)	2	水	0.05	0.25
SALADIZER® (乳化稳定剂)	10	水	0.25	1.25
菊粉 (可溶性纤维)	150	水	3.75	18.75
盐酸昔奈福林(>95%) (活性成分)	180	水	4.5	22.5
TPGS	70	油	1.75	8.75
燕麦油 (非极性溶剂)	200	油	5	25
苄醇 (防腐剂/消毒剂)	20	油	0.5	2.5
PEG 400 DS (聚合物)	90	油	2.25	11.25
卵磷脂 (助表面活性剂)	100	油	2.5	12.5
柠檬酸 (pH 调节剂)	57.5	乳液/香精	1.4375	7.1875
三氯蔗糖 (甜味剂)	106.668	乳液/香精	2.6667	13.3335
桃 (调味剂)	22.22	乳液/香精	0.5555	2.7775
香草 (调味剂)	18	乳液/香精	0.45	2.25
总计	**4000.00**		**100.000**	**550**

[1168] 表89.包含15%4-氨基-3-苯基丁酸的加味配剂

[1169]

成分	mg /4 mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	2451.612	水	61.293	612.903
甘油 (极性溶剂)	100	水	2.5	25
山梨酸钾 (防腐剂)	2	水	0.05	0.5
苯甲酸钠 (防腐剂)	2	水	0.05	0.5
SALADIZER® (乳化稳定剂)	10	水	0.25	2.5
菊粉 (可溶性纤维)	150	水	3.75	37.5
4-氨基-3-苯基丁酸盐酸 (活性成分)	600	水	15	150
TPGS	70	油	1.75	17.5
燕麦油 (非极性溶剂)	200	油	5	50
苄醇 (防腐剂/消毒剂)	20	油	0.5	5
PEG 400 DS (聚合物)	90	油	2.25	22.5
卵磷脂 (助表面活性剂)	100	油	2.5	25
三乙醇胺 (助表面活性剂)	57.5	油	1.4375	14.375
三氯蔗糖 (甜味剂)	106.668	乳液/香精	2.6667	26.667
桃 (调味剂)	22.22	乳液/香精	0.5555	5.555
香草 (调味剂)	18	乳液/香精	0.45	4.5
总计	**4000.00**		**100.000**	**1100**

[1170] 表90.包含15%4-氨基-3-苯基丁酸的加味配剂

[1171]

成分	mg /4 mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	2450.612	水	61.250	612.653
甘油 (极性溶剂)	100	水	2.5	25
山梨酸钾 (防腐剂)	2	水	0.05	0.5
苯甲酸钠 (防腐剂)	2	水	0.05	0.5
SALADIZER® (乳化稳定剂)	10	水	0.25	2.5
菊粉 (可溶性纤维)	150	水	3.75	37.5
4-氨基-3-苯基丁酸盐酸 (活性成分)	600	水	15	150
TPGS	70	油	1.75	17.5
燕麦油 (非极性溶剂)	200	油	5	50
苄醇 (防腐剂/消毒剂)	20	油	0.5	5
PEG 400 DS (聚合物)	90	油	2.25	22.5
卵磷脂 (助表面活性剂)	100	油	2.5	25
三乙醇胺 (助表面活性剂)	57.5	油	1.4375	14.375
对羟基苯甲酸甲酯 (防腐剂)	1	油	0.025	0.25
对羟基苯甲酸丙酯 (防腐剂)	1	油	0.025	0.25
三氯蔗糖 (甜味剂)	106.668	乳液/香精	2.666	26.667
桃 (调味剂)	22.22	乳液/香精	0.5555	5.555
香草 (调味剂)	18	乳液/香精	0.45	4.5
总计	**4001.00**		**100.000**	**1100.275**

[1172] 表91.包含7.5%绿茶的加味配剂

[1173]

成分	mg /4 mL 份	相	组合物的重量%	g/批次
水 (极性溶剂)	2749.612	水	68.7403	343.7015
甘油 (极性溶剂)	100	水	2.5	12.5
山梨酸钾 (防腐剂)	2	水	0.05	0.25
苯甲酸钠 (防腐剂)	2	水	0.05	0.25
SALADIZER® (乳化稳定剂)	10	水	0.25	1.25
菊粉 (可溶性纤维)	150	水	3.75	18.75
绿茶 60% EGCG (活性成分)	300	水	7.5	37.5
TPGS	70	油	1.75	8.75
燕麦油 (非极性溶剂)	200	油	5	25
苄醇 (防腐剂/消毒剂)	20	油	0.5	2.5
PEG 400 DS (聚合物)	90	油	2.25	11.25
卵磷脂 (助表面活性剂)	100	油	2.5	12.5
对羟基苯甲酸甲酯 (防腐剂)	1	油	0.025	0.125
对羟基苯甲酸丙酯 (防腐剂)	1	油	0.025	0.125
柠檬酸 (pH 调节剂)	57.5	乳液/香精	1.4375	7.1875
三氯蔗糖 (甜味剂)	106.668	乳液/香精	2.6667	13.3335
桃 (调味剂)	22.22	乳液/香精	0.5555	2.7775
香草 (调味剂)	18	乳液/香精	0.45	2.25
总计	**4000.00**		**100.000**	**550**

[1174] 表92.镇定组合物

[1175]

水成分	(g)/批次	重量%
水	833.9	83.39

山梨酸钾	0.40	0.04
苯甲酸钠	0.40	0.04
Ticamulsion乳化稳定剂	5.0	0.5
SALADIZER乳化稳定剂	1.65	0.165
刺桐提取物	77.50	7.75
褪黑素	0.63	0.06
L-茶氨酸	12.50	1.25
G-磷脂酰胆碱	20.00	2.0
油成分		
维生素E TPGS	30.10	3.0
香精成分		
三氯蔗糖	4.5000	0.45
香草(VA-158)	3.6950	0.037
香蕉(BA-146)	0.4938	0.049
柠檬酸	9.26	0.926
总成分,克	1000.00	100

[1176] 实施例11

[1177] 包含非极性化合物和含有高二聚体的TPGS的液体纳米乳液浓缩物的制备和比较

[1178] 制备这样的液体纳米乳液浓缩物,其包含维生素D3、藻油或鱼油以及以上实施例1所述的TPGS组合物。为了比较,还制备了这样的液体纳米乳液浓缩物,其包含维生素D3、藻油或鱼油和商购的TPGS组合物(约86%的TPGS单体和约11%的TPGS二聚体;Eastman Chemical Company,Kingsport,TN)。根据以上实施例3中所述的方法制备液体纳米乳液浓缩物。

[1179] 以下表93至95指出每1mL份的液体纳米乳液浓缩物包含的每一成分的量(以mg计)和重量百分比(重量%)。标记为"相"的列指示每一成分添加到所述制备工艺(以上实施例3所述)的哪一相。"水"指示在产生水相期间添加的特定成分,"油"指示在产生油相期间添加的成分,以及"乳液/香精"指示在将水相和油相混合期间或之后添加的成分。

[1180] 所述液体纳米乳液浓缩物包含下列成分:TPGS,如以上实施例1所述的那样制备的,或为了比较而商购的TPGS组合物(Eastman Chemical Company,Kingsport,TN)(包含约86%的TPGS单体和约11%的TPGS二聚体);乳化稳定剂,其是黄原胶、瓜儿胶和藻酸钠的混合物,以产品名 SALADIZER®销售,商购自TIC Gums,Inc.(Belcamp,MD);天然(GRAS认证的)防腐剂苄醇;柠檬酸,即pH调节剂;包含非极性活性成分的非极性化合物,所述非极性活性成分为包含3%EPA和DHA的鱼油,以ONC TG鱼油形式由Ocean Nutrition Canada(Dartmouth,Nova Scotia)销售;包含40%DHA的藻油,以Martek DHA™-S销售(由Martek Biosciences Corporation,Columbia,MD提供);或维生素D3(100,000IU),由DSM Nutritional Products(Parsippany,NJ)销售;以及极性溶剂,即,如上文所述的那样纯化的水(其为纯化的城市用水)。

[1181] 表93.包含12.8%鱼油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[1182]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%
水 (极性溶剂)	1164.30	水	58.215
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.100	水	0.01
ONC 鱼油 (非极性化合物)	265	油	12.80
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50
TPGS	564.0	油	28.20
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800
总计	**2000.00**		**100.000**

[1183] 表94.包含9%藻油(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[1184]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%
水 (极性溶剂)	1298.76	水	64.938
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06
藻油 (非极性化合物)	180	油	9.00
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50
TPGS	504.0	油	25.20
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800

[1185]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%
总计	**2000.00**		**100.000**

[1186] 表95.包含10.5%维生素D3(5%过量)的液体纳米乳液浓缩物

[1187]

成分	mg /1mL 份	相	组合物的重量%
水 (极性溶剂)	1268.76	水	63.438
SALADIZER® (乳化稳定剂)	1.200	水	0.06
维生素 D3 (非极性化合物)	210	油	10.50
苄醇 (防腐剂/天然香精)	10.000	油	0.50
TPGS	504.0	油	25.20
SALADIZER® (乳化稳定剂)	0.44	油	0.0220
柠檬酸 (pH 调节剂)	5.60	乳液/香精	0.2800
总计	**2000.00**		**100.000**

[1188] 评估包含每一浓缩物的每一组合物的澄清度。通过使用比浊计的浊度分析来评价每一浓缩物的澄清度。通过将Pyrex®烧杯置于Thermolyne加热板(型号#846925)上而在该烧杯中加热8盎司水,直至水达到49.8℃,从而制备浓缩物以进行分析。然后,向热水添加浓缩物,并用搅拌棒搅拌,直至分散。将所得水性组合物冷却至室温(约25℃)。向琥珀色玻璃的有螺旋盖的小瓶(Alcon)添加冷却的水性组合物以进行评价。对于使用比浊计的浊度分析,由ACZ Laboratories,Inc.(Steamboat Springs,CO)进行评价。以比浊法浊度单位(NTU)的形式列出分析的结果,并在以下表96至98中指出。

[1189] 表96.包含12.8%鱼油的水性组合物的浊度(NTU)

[1190]

组合物	浊度(NTU)
TPGS(实施例1)+12.8%鱼油	11.8
TPGS(Eastman)+12.8%鱼油	116

[1191] 表97.包含9%藻油的水性组合物的浊度(NTU)

[1192]

组合物	浊度(NTU)
TPGS(实施例1)+9%藻油	19.5
TPGS(Eastman)+9%藻油	66.2

[1193] 表98.包含10.5%维生素D3的水性组合物的浊度(NTU)

[1194]

组合物	浊度(NTU)
TPGS(实施例1)+10.5%维生素D3	12.2
TPGS(Eastman)+10.5%维生素D3	75.8

[1195] 数据证明,与包含使用可商购TPGS(即,包含较高量的TPGS单体和较低量的TPGS二聚体的TPGS组合物)制备的液体纳米乳液浓缩物的组合物相比,包含如实施例1所述的那样制备的含有高二聚体的TPGS组合物的纳米乳液浓缩物表现出显著更低的浊度。

[1196] 由于所述调整对于本领域技术人员会是显而易见的,因此本发明旨在仅由随附的权利要求的范围限制。