



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103635103 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 12

(21) 申请号 201280033411. X

A23L 2/52 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 07. 13

A23L 1/22 (2006. 01)

(30) 优先权数据

2011/0456 2011. 07. 15 BE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/063836 2012. 07. 13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/010956 FR 2013. 01. 24

(71) 申请人 普拉昂公司

地址 比利时昂日

(72) 发明人 G·布洛泽 C·普奇 A·纳瓦罗

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 余颖

(51) Int. Cl.

A23L 1/303 (2006. 01)

A61K 9/107 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书17页

(54) 发明名称

透明的营养微乳剂的制剂

(57) 摘要

一种澄清的营养微乳剂,所述微乳剂包含水相,第一表面活性剂和第二表面活性剂;所述水相中分散至少一种脂溶性活性成分,所述第一表面活性剂选自高HLB非离子型表面活性剂和中HLB非离子型表面活性剂,所述第二表面活性剂选自HLB ≥ 25 的阴离子型表面活性剂。

1. 一种澄清的营养微乳剂,所述微乳剂包含水相,第一表面活性剂和第二表面活性剂;所述水相中分散至少一种脂溶性活性成分,所述第一表面活性剂选自高 HLB 非离子型表面活性剂和中 HLB 非离子型表面活性剂,所述第二表面活性剂选自 $HLB \geq 25$ 的阴离子型表面活性剂。

2. 如权利要求 1 所述的微乳剂,其特征在于,所述微乳剂还包含第三表面活性剂,当所述第一表面活性剂是中 HLB 非离子型表面活性剂时,所述第三表面活性剂选自高 HLB 非离子型表面活性剂,或者当所述第一表面活性剂是高 HLB 非离子型表面活性剂时,所述第三表面活性剂选自中 HLB 非离子型表面活性剂。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的微乳剂,其特征在于,所述高 HLB 的第一和 / 或第三非离子型表面活性剂选自聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯,特别是脱水山梨糖醇单十二酸酯聚(氧基-1,2-乙烷二基)和烷基多聚葡萄糖苷(APG)。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的微乳剂,其特征在于,所述中 HLB 的第一和 / 或第三非离子型表面活性剂选自脱水山梨糖醇酯,特别是脱水山梨糖醇月桂酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯二醇脱水山梨糖醇月桂酸酯、六乙二醇脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇硬脂酸酯、一油酸十甘油酯、二油酸十甘油酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇三硬脂酸酯、单脱氢山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯。

5. 如前述权利要求中任一项所述的微乳剂,其特征在于,所述第二阴离子型表面活性剂选自十二烷基硫酸钠(SDS)、醇硫酸盐、醇乙氧基硫酸盐、烷基磺酸盐和羧酸及其盐,特别是葡糖酸及其衍生物。

6. 如前述权利要求中任一项所述的微乳剂,其特征在于,所述阴离子型表面活性剂选自葡糖酸及其衍生物,例如葡糖酸钠、葡糖酸钾、葡糖酸钙和葡糖酸亚铁或者葡糖酸 δ 内脂。

7. 如前述权利要求中任一项所述的微乳剂,其特征在于,所述脂溶性活性成分是维生素,所述维生素选自维生素 D、维生素 K、维生素 A 和维生素 E。

8. 如前述权利要求中任一项所述的微乳剂,其特征在于,所述微乳剂还包含抗氧化剂,所述抗氧化剂优选选自咖啡酸、石榴植物提取物、迷迭香植物提取物、芦丁、维生素 E、多酚,优选槲皮素,及其混合物。

9. 如前述权利要求中任一项所述的微乳剂,其特征在于,所述微乳剂还包含油相。

10. 一种生产如权利要求 1 ~ 9 中任一项所述的微乳剂的方法,所述方法包括如下步骤:

- a) 将至少两种表面活性剂与至少一种脂溶性活性成分搅拌混合,直到获得均匀溶液,
- b) 将所述均匀溶液与水相搅拌混合,直到获得微乳剂。

11. 如权利要求 9 所述的方法,其特征在于,所述方法还包括用水性介质或水性介质与按需添加的其他添加剂的混合物将所述微乳剂稀释,所述水性介质例如水,如蒸馏水和 / 或食品级别水,所述其他添加剂例如正磷酸和 / 或柠檬酸。

12. 如权利要求 9 或 10 所述的方法,其特征在于,所述方法还包含抗氧化剂,所述抗氧化剂优选选自咖啡酸、石榴植物提取物、迷迭香植物提取物、芦丁、维生素 E、多酚,优选槲皮

素,及其混合物。

13. HLB $\geq$ 25 的阴离子型表面活性剂用于生产澄清的营养微乳剂的用途。

14. 如权利要求 10 所述的用途,其特征在于,所述阴离子型表面活性剂选自十二烷基硫酸钠(SDS)、醇硫酸盐、醇乙氧基硫酸盐、烷基磺酸盐和羧酸及其盐,特别是葡糖酸及其衍生物。

15. 如权利要求 10 所述的用途,其特征在于,所述阴离子型表面活性剂选自葡糖酸及其衍生物,例如葡糖酸钠、葡糖酸钾、葡糖酸钙和葡糖酸亚铁或者葡糖酸 δ 内脂。15. 一种澄清的营养饮料,所述饮料包含如权利要求 1 ~ 8 中任一项所述的微乳剂。

16. 如权利要求 14 所述的澄清的营养饮料,其特征在于,所述饮料包含抗氧化剂。

17. 如权利要求 15 所述的澄清的营养饮料,其特征在于,所述抗氧化剂优选选自咖啡酸、石榴植物提取物、迷迭香植物提取物、芦丁、维生素 E、多酚,优选槲皮素,及其混合物。

透明的营养微乳剂的制剂

[0001] 本发明涉及微乳剂领域。

[0002] 微乳剂是前沿技术,并且在诸多领域(如美容学和药理学)已经发展了多年。目前这种新方法对食品领域的影响还非常小,所述方法控制不良并且有使消费者害怕的倾向。然而,所述微乳剂方法在某些非常特殊的情况下逐渐开始出现在食品市场中,所述情况例如保护调味剂以防止其挥发或控制其扩散,或者透明饮料制剂。

[0003] 微乳剂是两个不混溶相的各向同性分散体,所述两个相中一个是水相和另一个是有机相。通常,微乳剂包含次要分散相和主要连续相。当所述分散相是亲脂性时,所述微乳剂称为“水包油”(O/W),相反地,如果所述连续相是亲脂性,其是“油包水”(W/O)微乳剂。

[0004] 微乳剂的真实优点在于它的高热力学稳定性,这是由于分散相活性成分的约束性(confinement)造成的,所述分散相在非常小的聚集体(称为胶束)的内部。为了生成胶束,需要加入足够量的表面活性剂,表面活性剂处于所述油相和极性水相之间的界面上。当所述表面活性剂的浓度增加并且超过临界胶束浓度(CMC)时,所述表面活性剂自体组织成不稳定的结构域,称为胶束,所述分散相躲避在胶束中。然后是微乳剂。所述表面活性剂分子的化学特性会决定其是 O/W 微乳剂或 W/O 微乳剂的方向(direction)。

[0005] 微乳剂和简单乳剂的区别在于其热力学稳定性,这意味着微乳剂在透明性或胶束系统方面都不会随着时间而降解。微乳剂是透明的,因为所述分散相的液滴尺寸小于 100nm。这种透明性是微乳剂用于食品领域的最重要的特点。简而言之,微乳剂是热力学稳定的,并且有透明的特性。

[0006] 考虑到乳剂不是热力学稳定的并且因此并不必需是透明的,因此在食品领域(特别是营养饮料的生产领域)通常不推荐乳剂。事实上,在乳剂期间形成的颗粒直径大于 100nm。将脂溶性活性成分掺入到乳剂中可能会得到某种乳剂,所述乳剂中的活性成分会有随着时间降解的风险。出于这个原因,不推荐在食品领域中使用乳剂。

[0007] 能通过富含营养物(如维生素或抗氧化剂)的微乳剂制剂(它们被生物体容易且直接地吸收)将微乳剂给予人和牲畜或竞争动物(competition animal)。富含脂溶性活性成分(如维生素)的微乳剂的最简单商品化形式是有营养价值的透明饮料制剂。

[0008] 更特别地,本发明涉及澄清的营养微乳剂,所述微乳剂包含水相(所述水相中分散至少一种脂溶性活性成分),第一表面活性剂(所述第一表面活性剂选自高 HLB 非离子型表面活性剂和中 HLB 非离子型表面活性剂);和第二表面活性剂。

[0009] 例如从文献 US20070087104 了解到澄清的营养微乳剂。通过将脂溶性活性成分(如维生素、抗氧化剂和/或调味剂)结合到微乳剂中,以将这种微乳剂用于食品和饮料中。其包含三元表面活性剂系统,所述三元表面活性剂系统包含高 HLB 表面活性剂、中 HLB 表面活性剂和低 HLB 表面活性剂。所用的表面活性剂选自非离子型表面活性剂和阴离子型表面活性剂。

[0010] 形成传统的微乳剂需要严格的操作条件(如高压下的均匀化)、不可忽略量的表面活性剂,或加入共溶剂例如乙醇或丙二醇,其能造成没有味道的最终产物。另外,与这些缺点相关的成本也较高(substantial)。

[0011] 在较不严格的条件下,在没有共溶剂和具有较低剂量的表面活性剂的情况下,获得如文献 US20070087104 所述的澄清的营养微乳剂。然而,这个文献讲述了必须使用低 HLB 表面活性剂,所述低 HLB 表面活性剂能与脂溶性活性成分形成油相,从而降低所述微乳剂的表面活性剂总含量和促进形成微乳剂的步骤。另外,如文献 US20070087104 所述的微乳剂当接受周围热环境时,所述微乳剂是不稳定的。在其运送和 / 或存储过程中或者当其放置于市场中时,例如包含在饮料中的所述微乳剂容易并且经常受到其周围环境温度增加的影响。在这种循环(运送和 / 或存储和 / 或置于市场)中,重要地是能避免严格温度条件从而保持所述微乳剂中包含的活性成分的稳定性。因而,所述微乳剂的稳定性和由此的保存期限对于在食品领域中以经济可行的方式、商业化和工业化应用微乳剂是重要的,其中食品领域的利润率比(例如)化妆品工业有更多的限制。

[0012] 通常,对富含微乳剂形式的脂溶性活性成分的饮料进行公路运输涉及使用冷冻卡车,在工业规模中不能忽视相关的成本和环境影响。另外,在工业场所或仓库中保存(存储)这种富含饮料同样需要预防措施,从而保护所述产品免于受到环境温度增加的影响(例如由于长时间将产品暴露于日光造成的)。目前,控制这种富含饮料的暴露温度是防止产品变得不稳定和影响公共健康的重要因素。实际上,所述微乳剂的不稳定性会造成食物产品几乎没有食欲的外观,并且还会促进活性成分的降解,所述活性成分不再受到保护,并且因此可能被水中存在的氧化剂降解。

[0013] 在本发明意义上的术语“HLB”理解成对表面活性剂的亲水性和疏水性(或亲脂性)关系的经验性表述。更确切地说,表面活性剂的亲水性-疏水性平衡(HLB)表示了要讨论的表面活性剂的特性。如果 HLB 平衡高(亲水性特性),表面活性剂因而对水具有更高的亲和性,而相反地,当其 HLB 值低时,表面活性剂对水具有更低的亲和性(亲脂性或疏水性特性)。

[0014] 对表面活性剂 HLB 值的测定视要讨论的表面活性剂的类型而定。因此根据其特性有两种测量方法,一种对非离子型表面活性剂而言,而另一种是对阴离子型表面活性剂而言。

[0015] 第一计算方法使得能对任意等级(scale)的非离子型聚乙氧基化表面活性剂进行定义。所述计算方法可以如下所示:

[0016] $HLB=20 \times M_h/M$

[0017] 能够计算非离子型表面活性剂 HLB 值的经验公式包含某种比率,所述比率是要讨论的非离子型表面活性剂的亲水性基团的分子量(M_h)乘以 20(非离子型表面活性剂的乙氧基化基团 $[-CH_2-CH_2-O-]_n$ 的摩尔质量)与要讨论的表面活性剂分子量(M)之间的比率。

[0018] 因而从这个经验公式开始,定义任意等级,并且所述任意等级有 2~20 的 HLB 值。HLB 值为 0 对应完全亲脂性表面活性剂,而 HLB 值为 20 对应完全亲水性表面活性剂。因此根据这个经验性确定的等级对非离子型表面活性剂进行分类。因此对低 HLB、中 HLB 和高 HLB 的非离子型表面活性剂进行了区分。低 HLB 表面活性剂的 HLB 值是 0~6。中 HLB 表面活性剂的 HLB 值是 6~14,并且高 HLB 表面活性剂的 HLB 值是 14~20。

[0019] 第二种计算方法基于戴维斯(Davies)方法,并且考虑了要讨论的阴离子型表面活性剂的亲水性和亲脂性基团的数目。这种计算方法使得能对任意等级的阴离子型表面活性剂进行定义。

[0020] $HLB=7+\sum \text{亲水性基团数目}(+)+\sum \text{亲脂性基团数目}(-)$

[0021] 表 1 显示了对多种亲水性和亲脂性基团的不同 HLB 值。

[0022] 表 1

[0023]

亲水性基团	HLB 值
-OSO ₃ Na	38.7
-CO ₂ K	21.1
-CO ₂ Na	19.1
磺酸盐	11
酯(脱水山梨糖醇环(SORBITAN RING))	6.8
酯(游离)	2.4
-CO ₂ H	2.1
-OH(游离)	1.9
-O-	1.3
-OH(脱水山梨糖醇环)	0.5
-(CH ₂ -CH ₂ -O)-	0.33

[0024]

亲脂性基团	HLB 值
-CH-, -CH ₂ -, -CH ₃ , =CH-	0.475

[0025] 这种方法使得能相对于任意值(本文中是 7,其被认为是中性的)进行比较来对阴离子型表面活性剂分类。亲水性基团对要讨论的公式有正的贡献,而亲脂性基团有负的贡献。因此,这两种贡献影响阴离子型表面活性剂的 HLB 值。例如考虑 SDS,其亲水性基团多于亲脂性基团。这意味着 SDS 有高 HLB 值($HLB_{SDS}=40$),并且其在水中比在油中更容易溶解。

[0026] 最终,非离子型表面活性剂或阴离子型表面活性剂的 HLB 值能够指示表面活性剂在水中或油中的溶解性,并且因此确定所述乳剂的方向(油包水或者水包油)。出于这个原因,高 HLB 非离子型表面活性剂对水有更高的亲和性,并且会因此在水中比在油中更容易溶解,相反地低 HLB 表面活性剂在油中更容易溶解。在水中比在油中更容易溶解的表面活性剂会影响“水包油”乳剂的方向,而对在油中比在水中更容易溶解的表面活性剂则相反。这种机制对根据“戴维斯(Davies)”方法分类的阴离子型表面活性剂是相似的。

[0027] 本发明意义上的术语“澄清的营养微乳剂”理解成要加入到饮料中或加入到任何

其他水相中的基于浓缩水性的微乳剂、饮料或者水相。

[0028] 因此术语“富含脂溶性活性成分的饮料”理解成包含微乳剂的饮料,所述饮料可用于消费,并有上述稳定性条件。这种饮料能是药物维生素饮料,饮料如汽水饮料、柠檬水、水、果汁、或汤或调味汁,或者任意其他的部分液体和水性的食品如乳制品。

[0029] 本发明意义上的术语“稳定的”微乳剂或“稳定性”微乳剂理解成具有化学稳定性和物理或热力学稳定性微乳剂。

[0030] 本发明意义上的术语微乳剂的“化学稳定性”定义为所述微乳剂中所含的活性成分对降解(特别是氧化)具有抗性。因此所述化学稳定性能由分析方法来证明,所述方法例如下文所述的与 UV 检测器偶联的 HPLC 色谱。

[0031] 本发明意义上的微乳剂的“物理稳定性”或“热力学稳定性”由其光学澄清性来测定。分散溶液的光学澄清性用裸眼来评价。当胶束尺寸小于 100nm(对应可见光的波长)时,它们对于裸眼就不再可见。那时,微乳剂是光学上澄清的,并且因此对裸眼是透明的。根据本发明的光学澄清性用等级 1~4 来评价。分类为等级 4 的要讨论的溶液被定义为不透明溶液,分类为 3 的溶液具有乳白色混浊,分类为 2 的溶液具有轻微混浊,而分类为 1 的溶液是澄清的,也就是说可以看穿溶液,而不会注意到颗粒或残留物。所述物理或热力学稳定性也能通过如下文所述的准弹性光散射(DLS, 法文缩写 DDL)方法来测量。

[0032] 因此,热力学稳定的微乳剂通常是透明的,因为微乳剂中所含的胶束的胶束尺寸小于 100nm。所述胶束的尺寸由胶束壁的所谓的“天然曲率”决定。这种天然曲率视所述表面活性剂系统的亲水性部分和亲脂性部分的尺寸(实际上的流体动力学体积)的比率而定,并且受到所述系统中存在的表面活性剂的影响。

[0033] 本发明的目的是通过提供稳定微乳剂来改进现有技术的缺陷,所述稳定微乳剂在其运输和/或存储和/或置于市场中时能耐受周围环境温度的增加。事实上,即使是当本发明所述的微乳剂接受周围环境温度的增加时,其也展现了与所述微乳剂相关的脂溶性活性成分的化学稳定性以及所述制剂的物理稳定性。因此所开发的微乳剂与已知的微乳剂相比有更长的保存期限,并且同时使得在运输和/或存储或置于市场中时减少了所述微乳剂的保存成本。

[0034] 为了解决这个问题,本发明提供了上述微乳剂,其中所述第二表面活性剂选自 $\text{HLB} \geq 25$ 的阴离子型表面活性剂。

[0035] 本发明意义上“ $\text{HLB} \geq 25$ 的阴离子型表面活性剂”也理解为优选 $\text{HLB} \geq 26$ 的阴离子型表面活性剂,更优选 $\text{HLB} \geq 27$, 优选 $\text{HLB} \geq 28$, 优选 $\text{HLB} \geq 29$, 更优选 $\text{HLB} \geq 30$, 优选 $\text{HLB} \geq 31$ 和更优选 $\text{HLB} \geq 32$ 。

[0036] 本发明范围内,令人惊讶地是显示加入这种 HLB 值 ≥ 25 的阴离子型表面活性剂使得能够获得澄清和(化学和热力学)稳定的微乳剂,所述微乳剂能耐受周围环境温度的增加。

[0037] 事实上,存在所述阴离子型表面活性剂增加了高 HLB 或中 HLB 非离子型表面活性剂的胶束壁的天然曲率,并且因此还促进微乳剂中胶束尺寸的下降。更精确地,所述阴离子型表面活性剂导致形成伸长形式的胶束,所述胶束具有易于溶解大量脂溶性活性成分的趋势。

[0038] 令人惊讶地是,存在阴离子型表面活性剂使得所述胶束的直径减少到 3nm,而不影

响所形成的微乳剂和所结合的脂溶性活性成分的（化学和热力学）稳定性。因此表面活性剂系统的组成是重要的，因为其决定了所述胶束的尺寸，脂溶性活性成分要溶解的在所述胶束中。

[0039] 一方面，如果所述胶束尺寸太大（直径大于 100nm），它们会散射可见光，并且产品会是不透明的（热力学上不稳定的），而另一方面，如果胶束太小（直径小于约 3nm），它们结合到脂溶性物质中的能力会受限，同样造成混浊或不稳定的系统。

[0040] 已经发现高 HLB 或中 HLB 非离子型表面活性剂与所述阴离子型表面活性剂的协同相互作用。所述阴离子型表面活性剂具有负电荷，其水解时具有大的流体动力学体积，和较小体积的疏水性基团。因此所述表面活性剂是梨形，其主体由所述水合阴离子基团组成，其尾部由疏水链组成。向存在低 HLB 非离子型表面活性剂的溶液中加入所述阴离子型表面活性剂会降低所要讨论的非离子型表面活性剂的天然曲率，并且因此形成与已知微乳剂相比甚至更稳定的微乳剂。另外由于温度对阴离子基团的水合影响较小，因此存在所述阴离子型表面活性剂使得能保证所形成的微乳剂在周围环境温度增加的情况下有更好的稳定性。

[0041] 还应考虑到存在阴离子型表面活性剂对所结合的亲脂性活性成分的化学稳定性没有贡献。出于这个原因，特别令人惊讶和值得注意地是能保留所形成的微乳剂和所结合的活性成分的（化学和物理）稳定性。

[0042] 另外，整体令人惊讶地是与现有技术，特别是文献 US20070087104 中的讲述不同，发现了可能获得特别稳定和透明的微乳剂，所述微乳剂使用两种高 HLB 的表面活性剂或者使用一种中 HLB 表面活性剂和一种高 HLB 表面活性剂，而没有使用载体油、丙酮或低 HLB（值 0 ~ 6）表面活性剂。

[0043] 存在能够包含聚环氧乙烷 (PEO) 的高 HLB 非离子型表面活性剂使得在微乳剂中形成渗透阻隔。本发明所述微乳剂中存在的高 HLB 非离子型表面活性剂因而使得将氧气进入胶束的扩散减慢和将所述微乳剂中包含的活性成分的氧化降低。因此，保留了所述活性成分的随时间推移的化学稳定性。

[0044] 微乳剂中存在的中 HLB 非离子型表面活性剂也使得将胶束壁的天然曲率进行调节，从而将其溶解活性成分的能力增加。在存在所述阴离子型表面活性剂的情况下促进了这种影响，所述阴离子型表面活性剂具有负电荷和疏水性基团。事实上，存在的阴离子型表面活性剂显著地促进了胶束壁的天然曲率的增加，并且因此使得所述胶束的尺寸减小到 3nm。

[0045] 优选地，根据本发明的微乳剂还包含第三表面活性剂，当所述第一表面活性剂是中 HLB 非离子型表面活性剂时，所述第三表面活性剂选自高 HLB 非离子型表面活性剂，或者当所述第一表面活性剂是高 HLB 非离子型表面活性剂时，所述第三表面活性剂选自中 HLB 非离子型表面活性剂。

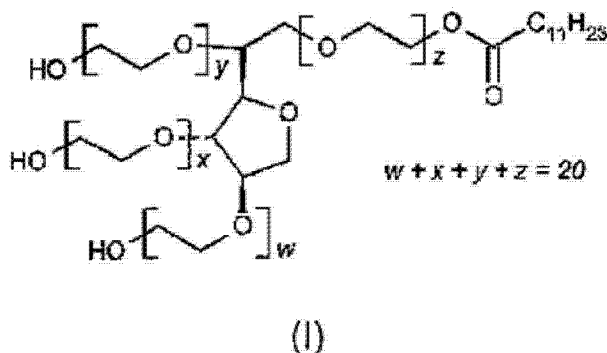
[0046] 因此，所述微乳剂因而可包含三种表面活性剂：高 HLB 非离子型表面活性剂、中 HLB 非离子型表面活性剂和 $HLB \geq 25$ 阴离子型表面活性剂。

[0047] 因此，在存在 $HLB \geq 25$ 的阴离子型表面活性剂的情况下，包含两种表面活性剂的二元系统或者包含三种表面活性剂的三元系统包含高 HLB 和 / 或中 HLB 表面活性剂的合理的混合物。所述表面活性剂的混合物因此形成了特征在于不同的表面活性剂之间的协同性的系统，导致形成能达到 3nm 的胶束，同时确保所结合的脂溶性活性成分的良好溶解能

力。

[0048] 在特定实施方式中,本发明所述微乳剂表征为所述高 HLB 的第一和 / 或第三非离子型表面活性剂选自聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯,特别是脱水山梨糖醇单十二酸酯聚(氧基-1,2-乙烷二基)(吐温 20 (Tween20)或聚山梨酯 20 (Polysorbate20)) 和烷基多聚葡萄糖苷 (APG)。吐温 20 或聚山梨酯 20 是食品级别(特别是欧洲标准)的低粘度黄色液体,并且有下式 (I) 的结构:

[0049]



[0050] 吐温 20 或聚山梨酯 20 的 HLB 是 16.7。因此,当微乳剂包含所述高 HLB 非离子型表面活性剂和阴离子型表面活性剂时,认为吐温 20 是主要的表面活性剂(70 ~ 95 重量%),而认为所述阴离子型表面活性剂是助表面活性剂(5 ~ 30 重量%)。将吐温 20 描述为主要的表面活性剂,因为其与阴离子型表面活性剂相比占有较大的数量,并且因而对水包油乳剂的方向起作用。

[0051] 在包含中 HLB 非离子型表面活性剂和阴离子型表面活性剂的二元系统中,则所述中 HLB 非离子型表面活性剂是要讨论的微乳剂中的主要表面活性剂,而所述阴离子型表面活性剂是要讨论的微乳剂中的助表面活性剂。

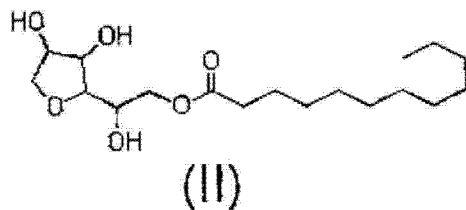
[0052] 在包含高 HLB 和中 HLB 非离子型表面活性剂和 $HLB \geq 25$ 的阴离子型表面活性剂的三元系统中,主要的表面活性剂是高 HLB 非离子型表面活性剂,因为其以较大的数量存在(对水包油乳剂的方向起作用),而助表面活性剂是中 HLB 非离子型表面活性剂和阴离子型表面活性剂,其主要是调整胶束壁的天然曲率的作用。

[0053] 另外,由于大多数的活性成分对氧化敏感,因此将氧气进入所述胶束的扩散减慢对所述胶束的壁是有利的。因而需要存在包含聚环氧乙烷(PEO)的高 HLB 非离子型表面活性剂,使得进一步降低脂溶性活性成分发生氧化的风险。

[0054] 优选本发明所述微乳剂表征为所述中 HLB 的第一和 / 或第三非离子型表面活性剂选自脱水山梨糖醇酯,特别是脱水山梨糖醇月桂酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯二醇脱水山梨糖醇月桂酸酯、六乙二醇脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇硬脂酸酯、一油酸十甘油酯、二油酸十甘油酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇三硬脂酸酯、单脱氢山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯和脱水山梨糖醇月桂酸酯(司盘(Span)20)。

[0055] 司盘 20 的 HLB 是 8.6,并且以特别粘稠的黄橙色液体的形式出售。司盘 20 的结构如式 (II) 所示:

[0056]



[0057] 当微乳剂仅包含中 HLB 表面活性剂和 $HLB \geq 25$ 的阴离子型表面活性剂时,所述中 HLB 表面活性剂是主要的表面活性剂,其对所述乳剂的方向起作用,而所述阴离子型表面活性剂是助表面活性剂。还应考虑到与中 HLB 非离子型表面活性剂相比,所述 $HLB \geq 25$ 的阴离子型表面活性剂以较小的数量存在,并且由于涉及味道和脂溶性活性成分化学稳定性的原因,其不能以较大的数量存在。

[0058] 根据本发明的一个优选实施方式,第二 $HLB \geq 25$ 的阴离子型表面活性剂选自十二烷基硫酸钠 (SDS 或 SLS)、醇硫酸盐、醇乙氧基硫酸盐 (alcohol ethoxysulfate)、烷基磺酸盐和羧酸及其盐,特别是葡糖酸及其衍生物。

[0059] 在一个特别优选的实施方式中,根据本发明的微乳剂表征为脂溶性活性成分是维生素,所述维生素选自维生素 D、维生素 K、维生素 A 和维生素 E。

[0060] 能将至少一种维生素结合到所述微乳剂的优势是能够形成营养饮料的制剂。例如营养饮料中存在维生素使得以简单的方式摄取维生素。由于其能够预防生物体中缺乏维生素的可能性,所以这种摄取对人体或动物体是重要的。数年来,营养学家已经观察到人类的维生素 D 缺乏,并且因此开始关注特别是维生素 D 的缺乏。维生素 D 以多种形式存在,最熟知的形式是维生素 D₂ 或麦角钙化甾醇 (其是植物来源并且在大部分食品中存在),和维生素 D₃ 或胆钙化甾醇 (其是动物来源并且由皮肤接受太阳 UV 射线时合成)。

[0061] 维生素 D 是脂溶性维生素,其由生物体自身合成。然而,在阳光非常少的国家,在某些季节,会发生维生素 D 缺乏。在孩童或青少年中,这会表现为佝偻病,而在成人中其造成骨质疏松。事实上,维生素 D 的主要作用是促进将钙固定在骨中,使得骨生长和固化。另外,已知其能促进钙和磷的小肠吸收。在本文范围内,例如将维生素 D 掺入到微乳剂中显示出有很高的价值。

[0062] 另外,在特定实施方式中,根据本发明的微乳剂还包含抗氧化剂,所述抗氧化剂优选选自咖啡酸、石榴植物提取物、迷迭香植物提取物、芦丁、维生素 E、多酚,优选槲皮素,及其混合物。

[0063] 根据本发明,存在抗氧化剂使得脂溶性活性成分的氧化风险进一步降低,并且因此赋予所述微乳剂增加的化学稳定性。

[0064] 优选地,根据本发明的微乳剂还可同样地进一步包含油相,尽管事实上这并不是必需的,但是这能够促进微乳剂的利用过程。当加入相对于所述微乳剂的最终体积而言少量的脂溶性活性成分时,在油运载相 (优选丙三醇油酸酯) 中的预先稀释使得将加入量的精度提高,并且使得所述微乳剂的再现性提高,特别是当通过工业装置以工业数量制备时,在所述工业装置中有时对于非常小规模精确性是有待改进的。

[0065] 在所附权利要求中指示了根据本发明的微乳剂的其他实施方式。

[0066] 本发明也涉及生产根据本发明所得的微乳剂的方法。用于生产微乳剂的方法包括

如下步骤：

[0067] a) 将至少两种表面活性剂与至少一种脂溶性活性成分搅拌混合，直到获得均匀溶液，和

[0068] b) 将所述均匀溶液与水相搅拌混合，直到获得微乳剂。

[0069] 因此，根据本发明的生产过程允许使用并不复杂的装置和特别简化的实施方法。另外，在实施生产所述微乳剂的方法中，在环境温度进行与生产装置维护相关的处理从生态和经济的角度显著减少了这些限制。

[0070] 如所述方法中可看到的，根据本发明，所有表面活性剂同时加入到脂溶性活性成分中以形成均匀溶液，然后将所述均匀溶液与水相混合。因此所述方法非常简单并且不需要严格的温度控制或复杂的装置。

[0071] 根据本发明的一个优选实施方式，生产方法还包括用水性介质或水性介质与按需添加的其他添加剂的混合物将所述微乳剂稀释，以形成富含脂溶性活性成分的营养饮料，所述水性介质例如水，如蒸馏水和 / 或食品级别水，所述其他添加剂例如正磷酸和 / 或柠檬酸。

[0072] 优选地，根据本发明的方法还包括加入抗氧化剂，所述抗氧化剂优选选自咖啡酸、石榴植物提取物、迷迭香植物提取物、芦丁、维生素 E、多酚，优选槲皮素，及其混合物。

[0073] 将脂溶性活性成分限制在胶束中使得能够将有抗氧化特性的分子加入到所述胶束中或加入到其周围。因此咖啡酸、石榴植物提取物、迷迭香植物提取物、芦丁、维生素 E、多酚，优选槲皮素，及其混合物使得结合到微乳剂中的活性成分（特别是维生素 D3）的化学稳定性显著提高。尽管本发明并不以任何方式与这种机制的精确性相关联，但是由于抗氧化剂造成的维生素 D 的极好的稳定性毫无疑问与维生素 D 和抗氧化剂被限制在胶束中或其表面上这一事实相关。因此，抗氧化剂的相对浓度在胶束核的区域比较高，而不是在水相中比较高。

[0074] 在所附权利要求中指示了生产本发明所述微乳剂方法的其他实施方式。

[0075] 本发明还涉及 $HLB \geq 25$ 的阴离子型表面活性剂在生产澄清的营养微乳剂中的用途。

[0076] 优选地，根据本发明，所述阴离子型表面活性剂选自十二烷基硫酸钠（SDS 或 SLS）、醇硫酸盐、醇乙氧基硫酸盐（alcohol ethoxysulfate）、烷基磺酸盐和羧酸及其盐，特别是葡糖酸及其衍生物。

[0077] 在所附权利要求中指示了其他形式的用途。

[0078] 本发明还涉及包含根据本发明所得的微乳剂的澄清的营养饮料。

[0079] 优选地，根据本发明的饮料包含抗氧化剂，所述抗氧化剂优选选自槲皮素、咖啡酸、石榴植物提取物、迷迭香植物提取物、及其混合物。

[0080] 在所附权利要求中指示了包含微乳剂的其他形式的澄清的营养饮料。

[0081] 以非限定性例子的方式给出的下面描述以及参照所述例子清晰地显示了本发明的其他特性、细节和优势。

[0082] 根据本发明，首先通过将下列物质同时混合来制备二元微乳剂：

[0083] a) 70 重量 % ~ 0.98 重量 % 的吐温 20，

[0084] b) 0.02 重量 % ~ 0.30 重量 % 的 SDS，

[0085] c) 0.002 重量 % ~ 0.02 重量 % 的维生素 D, 和

[0086] d) 0.002 重量 % ~ 0.02 重量 % 的槲皮素

[0087] 直到获得均匀溶液。

[0088] 然后将所述均匀溶液搅拌混合 (优选持续 1 小时), 从而获得根据二元系统的微乳剂。

[0089] 根据本发明的一个优选实施方式, 也能通过三元系统表面活性剂的方式获得微乳剂。在本发明的这种优选实施方式中, 制备所述微乳剂包括将下列物质同时混合:

[0090] a) 70 重量 % ~ 0.95 重量 % 的吐温 20,

[0091] b) 0.05 重量 % ~ 0.30 重量 % 的司盘 20,

[0092] c) 0.01 重量 % ~ 0.20 重量 % 的 SDS,

[0093] d) 0.002 重量 % ~ 0.02 重量 % 的维生素 D, 和

[0094] e) 0.002 重量 % ~ 0.02 重量 % 的槲皮素

[0095] 直到获得均匀溶液, 然后将所述溶液搅拌 (优选持续 1 小时), 从而制备包含三元系统表面活性剂的微乳剂。

[0096] 根据本发明的制备微乳剂的方法使得能够避免使用昂贵和严格的技术, 所述技术需要加热或高压下均匀化的步骤。由于将表面活性剂与至少一种活性成分同时混合就足够了, 而不需要使用昂贵的空调条件, 所以生产所开发的微乳剂是简单并且经济上可行的。

[0097] 因此, 在至少二元系统中 $HLB \geq 25$ 阴离子型表面活性剂的用途对于制备清澈和营养微乳剂是必不可少, 所述微乳剂能耐受周围环境温度的增加, 并且与已知的微乳剂相比, 其保存期限因而增加。优选地, 所述 $HLB \geq 25$ 的阴离子型表面活性剂优选是葡糖酸及其衍生物, 例如葡糖酸钠、葡糖酸钾、葡糖酸钙和葡糖酸亚铁或者葡糖酸 δ 内脂。

[0098] 在下述实施例和对比例中详述根据本发明的其他微乳剂制剂。

[0099] 在本发明范围内, 所开发的微乳剂能用于食品领域, 例如生产清澈和营养饮料。事实上所述微乳剂是透明的 (光学清澈的), 并且所述胶束尺寸小于 100nm, 其适合于预先已结合维生素的营养饮料制剂。这种类型的营养饮料还推荐给运动员或进行常规体育运动的个人。身体活动造成人体必需元素 (维生素, 矿物质等) 的损失。出于这个原因, 这种微乳剂允许例如为进行体育运动的人补充在剧烈身体运动中随汗损失的维生素。

[0100] 当形成微乳剂时, 需要能够控制数种因素, 例如所述微乳剂中结合的一种或多种活性成分的存在和降解速率, 和溶液的透明性 (光学清澈性), 所述透明性通过胶束尺寸来评价。

[0101] 能够通过称为 "高效液相色谱" (HPLC) 的分析测量技术来实现监测反应介质中是否存在预先结合到微乳剂中的活性成分。所述技术是基于混合物的各个组分在柱的固定相和将其洗脱的流动相之间亲和性的差异。事实上这种亲和性差异是由于制剂中各个分子的极性值有大有小所造成的。因此各个组分在柱中有各自的停留时间, 并且根据色谱图库能够对其进行定性识别。另外, 通过制备给定分子在不同已知浓度下的校准线 (其遵守比尔-朗伯 (Beer-Lambert) 定律), 可以以定量方式对混合物的组分进行分析, 即使其是以 ppm 或百万分之一级别的浓度引入的。

[0102] 用于这些分析的 HPLC 设备是具有 Zorbax C18 柱和 DAD 检测器 (二极管阵列 UV 检测器) 的安捷伦 (Agilent) 1100 系列。对各个分析而言, 柱的温度保持相同, 即 30°C, 流速

保持恒定在 1ml/ 分钟,并且注射体积总是 50 μ l。由操作者决定的参数是洗脱液特性(在本发明情况中是甲醇 / 水比例)、分析时间(根据要检测组分的停留时间),和因此要选定的方法。

[0103] 与预先结合到微乳剂中的活性成分的化学稳定性相关联的降解(老化)速率也通过 HPLC 来评价。这种老化测试能确定对结合到微乳剂中的活性成分进行保护的最有效的抗氧化剂,并且因此使得能够进一步增加其保存期限。

[0104] 各种老化测试在塑料瓶(1.5 升 Charmoise 水瓶类型)中进行。样品首先配制成 100g 溶液,然后稀释 5 倍或 6 倍,以在瓶中获得约 500 或 600ml 的总体积。因此在溶液上有持久的氧气流,使得能够进行抗氧化剂效力的测试。如此制成的瓶整体置于日光和环境温度下存储。

[0105] 对在形成微乳剂过程中生成的胶束尺寸的测量是通过准弹性(动态)光散射(DLS, 法文缩写 DDL)设备来实现,从而确证所述微乳剂是否包含胶束和 / 或油滴(其尺寸小于 100nm)。因此这种技术使得可以对用于描述所制成的溶液(微乳剂、乳剂或亚微米分散体)的准确术语有更精确的概念。测量在于将光束传送到样品,所述样品包含于玻璃隔室中。根据溶液中所含的物体尺寸和浓度,光束以不同强度的散射。小尺寸颗粒以非常小的程度散射光,而大物体以非常大的程度散射光。因此,设备的检测范围从纳米延伸到 1 μ m。必须稀释样品从而避免结果偏移。胶束在溶液中会以两种方式互相作用,这两种方式是互相排斥或互相吸引。在两种情况下,都会得到某些结构的物体,其诱导了散射分布的改变。溶液越浓缩,存在的胶束相互作用现象就越多。因此,为了获得尽可能正确的尺寸分布,必需将样品稀释。

[0106] 事实上,设备测量光散射系数,所述光散射系数随着时间变化,而不直接随着物体的表观直径而变化。分析中,颗粒由于布朗运动的驱动而在溶液中移动。出于这个原因,测量随着时间变化而进行,并且测量了动态光散射。为了将颗粒尺寸与扩散系数联系起来,软件使用斯托克斯 - 爱因斯坦定律,所述定律假设颗粒是球形并且分子运动是平移。

[0107] 斯托克斯 - 爱因斯坦定律 : $D = (k * T) / (6 * \pi * \eta * R)$

[0108] D: 扩散系数(由设备测量)

[0109] k: 玻尔兹曼常数

[0110] T: 介质的温度

[0111] η : 连续相(本文是水)的动态粘度

[0112] R: 颗粒(或胶束)的半径

[0113] 本研究范围内使用的设备是玛尔文仪器公司(Malvern Instruments)的 Zetasizer nano 系列,所述设备在 173° 的固定散射角度进行分析。所述测量通过 DTS nano 软件来进行,所述软件以两种不同的形式提供结果:

[0114] • 累计方法,所述方法生成表观直径和多分散指数(PDI)的 Z 平均。这是最正确的结果,并且因此这是在有单一群体的尺寸分布的情况下要考虑的方法。PDI 指示了所讨论的群体是否是宽的,即是说非常分散或微细。PDI 值越小,群体越窄。

[0115] • 分布分析,所述分析通过有偏离趋势的算法的方式来提供。为了避免这种偏离,对软件进行校正,所述校正对结果稍微产生偏差。然而,发现这种分布分析非常有优势,因为其不仅能确定样品中存在的群体数目,而且还能确定随着物体表观直径变化的散射强度

值。

[0116] 在各次分析前,必需确保样品优选通过尼龙 0.22 μm 类型的过滤器来过滤,从而避免存在粉尘,粉尘会产生测量假象,即产生新的大物体群体。

[0117] 实施例 1 显示了二元表面活性剂系统,所述系统包含吐温 20 或聚山梨酯 20(高 HLB 非离子型表面活性剂)、SDS(阴离子型表面活性剂, $\text{HLB} \geq 25$) 和维生素 D3 作为脂溶性活性成分。

[0118] 实施例 1

[0119]

产物	量 (g)	重量%
水	597.53	99.57
吐温 20	2.00	0.33
SDS	0.51	0.08
维生素 D3	0.07	0.01
总	600.11	100.00

[0120]

DLS	$\approx 10\text{nm}$
-----	-----------------------

[0121] 吐温 20 或聚山梨酯 20 作为主要的表面活性剂,因为其是加入的最大量 (2g) 的表面活性剂。然后 SDS 表示助表面活性剂 (0.51g),并且使得能对胶束的曲率进行调整。还应考虑到 SDS 是 HLB 值为 40 的阴离子型表面活性剂。

[0122] 微乳剂中存在 SDS 使得能实现由 DLS 得到的约 3nm 的胶束尺寸。这清晰地显示了所得溶液是微乳剂,并且因此是热力学稳定的。

[0123] 本发明的微乳剂通过下述方法生成:将吐温 20 或聚山梨酯 20、SDS 和维生素 D3 搅拌混合 1 小时,直到获得均匀溶液。然后在用磁力搅拌棒搅拌条件下向均匀溶液中加入水,直到获得微乳剂。最终,所述微乳剂在蒸馏水中稀释 6 倍。

[0124] 实施例 2 显示了二元表面活性剂系统,所述系统包含司盘 20(中 HLB 非离子型表面活性剂)、SDS(阴离子型表面活性剂)和维生素 D3(活性成分)。

[0125] 本发明的微乳剂通过如下方式产生:首先将蒸馏水与 SDS 混合以形成第一混合物。然后通过将司盘 20 和维生素 D3 混合来生成第二混合物。将两种混合物(通过搅拌器的方式)搅拌直到所述 SDS 和维生素 D3 完全溶解以生成均匀溶液。当所述混合物中包含的产物完全溶解时,仍然在搅拌条件下,将所述包含蒸馏水和 SDS 的第一混合物逐渐加入到所述第二混合物中。在均匀溶液中存在司盘 20 和 SDS 的情况下,有时需要加热所述溶液(例如在约 100 $^{\circ}\text{C}$ 的温度加热),从而激活反应动力学。

[0126] 实施例 2

[0127]

产物	量 (g)	重量%
水	97.49	82.96
司盘 20	0.99	0.84
SDS	18.99	16.16
维生素 D3	0.05	0.04
总	117.52	100

[0128] 实施例 3 显示了三元系统,所述系统包含吐温 20、司盘 20、SDS 和维生素 D3。

[0129] 以与实施例 2 相同的方式生产本实施例的微乳剂。

[0130] 由 DLS 获得的胶束尺寸增加到 14.03nm,其对应热力学稳定的微乳剂。

[0131] 实施例 3

[0132]

产物	重量 (g)	重量%
吐温 20	1.95	0.33
司盘 20	0.41	0.07
维生素 D3	0.05	0.01
SDS	0.18	0.03
去矿物质水	595.31	99.57
总	597.90	100.00

[0133]

DLS
14.03nm

[0134] 实施例 4 显示了三元系统,所述系统包含吐温 20、司盘 20、SDS、维生素 D 和槲皮素,所述槲皮素在微乳剂中用作抗氧化剂。

[0135] 生成本实施例所述微乳剂的方法与实施例 2 中所述方法相同。

[0136] 实施例 4

[0137]

产物	量 (g)	重量%
水	595.00	99.15

吐温 20	3.72	0.62
司盘 20	0.65	0.11
SDS	0.65	0.11
槲皮素	0.03	0.005
维生素 D3	0.05	0.008
总	600.1	100.00

[0138]

透明度	稀释前	稀释后	加热后
实施例 4	2	1	1

[0139] 在存在槲皮素的情况下,微乳剂随着时间的推移在化学上更加稳定,因为槲皮素的存在进一步将氧气进入胶束的扩散减慢。

[0140] 在微乳剂稀释前、微乳剂稀释后和微乳剂加热后评价所开发的微乳剂的透明度。当微乳剂接受周围环境温度增加时,发现微乳剂仍然透明 (1),并且因此保留了其化学和热力学稳定性。

[0141] 实施例 5 显示了三元系统,所述系统包含吐温 20、司盘 20、SDS 和维生素 A (活性成分)。

[0142] 实施例 5

[0143]

产物	量 (g)	重量%
水	389.80	97.37
吐温 20	7.85	1.96
司盘 20	1.64	0.41
SDS	0.72	0.18
维生素 A	0.31	0.08
总	400.32	100.00

[0144] 通过如下方式生产本实施例的微乳剂:将包含水和 SDS 的第一混合物以及包含司盘 20、吐温 20 和维生素 A 的第二混合物单独制备。然后将所述两种混合物搅拌直到一方面 SDS 完全溶解,另一方面维生素 A 完全溶解。当所述产物完全溶解后,仍然在(通过搅拌器的方式)搅拌的条件下,将所述第一混合物加入到所述第二混合物中,直到获得微乳剂。

[0145] 实施例 6 显示了微乳剂的组成,所述微乳剂包含吐温 20、司盘 20、SDS、维生素 A 和

芦丁（抗氧化剂）。

[0146] 实施例 6

[0147]

产物	量 (g)	重量%
水	391.90	97.33
吐温 20	7.82	1.94
司盘 20	1.63	0.40
SDS	0.70	0.17
维生素 A	0.20	0.05
芦丁	0.41	0.10
总	402.65	100.00

[0148] 除了第二混合物还包含芦丁以外，生成本实施例的微乳剂的方法与实施例 5 所述的方法相同。

[0149] 实施例 7 也显示了如实施例 6 中的三元系统，除了用槲皮素取代芦丁以外。另外，生成本实施例的微乳剂的方法与实施例 6 中所述的方法相同。

[0150] 实施例 7

[0151]

产物	量 (g)	重量%
水	389.20	97.35
吐温 20	7.84	1.96
司盘 20	1.63	0.41
SDS	0.70	0.18
维生素 A	0.20	0.05
槲皮素	0.20	0.05
总	399.78	100.00

[0152] 实施例 8 显示了微乳剂的组成，所述微乳剂包含三元系统（吐温 20、司盘 20 和 SDS），并且存在维生素 E 作为脂溶性活性成分。

[0153] 本实施例的微乳剂通过如下方式生产：制备包含水和 SDS 的第一混合物以及包含司盘 20、吐温 20 和维生素 E 的第二混合物。然后将所述混合物（通过搅拌器的方式）搅拌，

直到 SDS 和维生素 E 完全溶解。当所述产物完全溶解后,仍然在搅拌条件下,将第一混合物加入到第二混合物中。最终,所得的混合物在 100℃ 加热,以获得澄清的微乳剂,从而所述微乳剂是热力学稳定的。

[0154] 实施例 8

[0155]

产物	量 (g)	重量%
水	595	99.15
吐温 20	3.76	0.63

[0156]

司盘 20	0.74	0.12
SDS	0.49	0.08
维生素 E	0.11	0.02
总	600.10	100.00

[0157] 实施例 9 显示了微乳剂的组成,所述微乳剂包含吐温 20、司盘 20、葡糖酸和维生素 D。在本实施例中,在所述实施例条件下部分“去质子化”的葡糖酸是阴离子型表面活性剂,因而其在微乳剂中起与 SDS 相同的作用。应该注意到葡糖酸的 HLB 值是 33.2。

[0158] 本实施例的微乳剂通过如下方式产生:制备包含水和葡糖酸的第一混合物以及包含司盘 20、吐温 20 和维生素 D 的第二混合物。然后将所述混合物(通过搅拌器)分别搅拌,直到所述葡糖酸和维生素 D 完全溶解。当所述产物完全溶解时,仍然在搅拌条件下,将第一混合物加入到第二混合物中。最终,所述混合物能在 100℃ 加热以获得甚至更澄清的微乳剂。

[0159] 实施例 9

[0160]

产物	量 (g)	重量%
水	595.004	99.16
吐温 20	3.848	0.64
司盘 20	0.350	0.058
葡糖酸	0.811	0.135
维生素 D3	0.051	0.008
总	600.064	100.00

[0161] 对比例 1 显示了包含二元表面活性剂系统的已知微乳剂的组成,所述二元表面活性剂系统包含吐温 20 作为主要的表面活性剂和司盘 20 作为助表面活性剂。

[0162] 生产所述微乳剂的方法以与实施例 1 所述的微乳剂组成相同的方法来进行。

[0163] 在生产所述微乳剂过程中形成的胶束尺寸通过 DLS 来测量,并且所述尺寸是 10 ~ 50nm。

[0164] 还考虑到根据本发明的微乳剂中存在阴离子型表面活性剂(特别是 SDS)使得能够形成微乳剂,所述微乳剂与已知的微乳剂(例如包含吐温 20 和司盘 20 的二元系统)相反,其能耐受周围环境温度的增加。

[0165] 对比例 1

[0166]

产物	量 (g)	重量%
水	589.96	98.32
吐温 20	8.51	1.42
司盘 20	1.50	0.25
维生素 D3	0.05	0.01
总	600.03	100.00

[0167]

DLS	10-50nm
-----	---------

[0168] 对比例 2 显示了包含吐温 20、司盘 20、槲皮素和维生素 D 的已知微乳剂的组成。

[0169] 所述已知微乳剂的透明度在稀释前升高到 3,并且稀释后在 1 ~ 2 之间。因此,当进行稀释时,所得的微乳剂是透明的。然而,所述已知微乳剂不耐受周围环境温度的增加,因为加热后透明度是 4,其对应不透明的溶液。

[0170] 对比例 2

[0171]

产物	量 (g)	重量%
水	594.97	99.15
吐温 20	4.25	0.71
司盘 20	0.75	0.12
槲皮素	0.03	0.005
维生素 D3	0.05	0.008

总	600.05	100.00
---	--------	--------

[0172]

透明度	稀释前	稀释后	加热后
对比例 2	3	1-2	4

[0173] 显然,本发明不以任何方式局限在上述实施方式中,并且在不偏离所附权利要求的范围内可以进行改良。