

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101292020 B

(45) 授权公告日 2013. 02. 20

(21) 申请号 200680039104. 7

A61K 31/202 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 08. 25

A61P 3/02 (2006. 01)

B01D 15/08 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/712, 029 2005. 08. 26 US

(56) 对比文件

US 4681768 B, 1987. 07. 21, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 04. 21

CA 2136018 C, 2005. 02. 01, 说明书第 6 页倒

数第 1 段至第 7 页倒数第 1 段, 第 9 页表 3, 第 16 页表 4, 第 21 页表 6.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2006/004059 2006. 08. 25

CN 85107676 A, 1986. 06. 10, 全文.

(87) PCT申请的公布数据

W02007/088421 EN 2007. 08. 09

US 4874629 A, 1989. 10. 17, 说明书第 4 栏倒

数第 1 段及第 9 栏表 1.

(73) 专利权人 加拿大海洋营养食品有限公司

地址 加拿大新斯科舍

US 4298622 A, 1981. 11. 03, 说明书第 2 栏第

1-4 行.

CN 1434849 A, 2003. 08. 06, 全文.

(72) 发明人 W·王

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 刘文君 张广育

(51) Int. Cl.

C11B 3/10 (2006. 01)

A23D 9/00 (2006. 01)

A23D 9/02 (2006. 01)

A23L 1/30 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 38 页

(54) 发明名称

一种从丙三醇油中去除固醇和其他化合物的方法

(57) 摘要

一种从三酸甘油酯油中去除固醇的方法, 所述固醇特别是胆固醇, 所述三酸甘油酯油优选是一种海产三酸甘油酯油, 所述方法包括将一种油与一种吸附剂接触, 所述吸附剂特别是 TRISYL™、粘土或它们的混合物, 将所述混合物加热到大约 100℃ 至大约 210℃, 优选 100℃ 至 210℃, 优选 150℃ 至 170℃, 优选的持续时间是大于 1 分钟并且任选地在小于 133 帕 (优选小于 1.33 帕) 的压力下。

1. 一种制备一种组合物的方法,所述方法包括:
 - a. 将一种海产油与基于所述油的重量的 5-7wt.% 的活性粘土接触以提供一种混合物;
 - b. 将所述混合物加热到 150℃ 至 200℃ ;和
 - c. 从所述混合物去除所述活性粘土,以提供所述组合物,其中每克所述组合物包含少于 2.0 毫克胆固醇或其酯。
2. 根据权利要求 1 的方法,其中所述加热至少进行 1 分钟。
3. 根据权利要求 1 的方法,其中所述加热至少进行 20 分钟。
4. 根据权利要求 1 的方法,其中所述混合物加热到 150℃ 至 170℃。
5. 根据权利要求 1 的方法,其中在与所述活性粘土接触之前加热所述油。
6. 根据权利要求 1 的方法,其中所述加热步骤在小于或等于 1 托进行。
7. 根据权利要求 1 的方法,其中所述加热步骤在小于或等于 0.01 托进行。
8. 根据权利要求 1 的方法,其中在所述加热步骤之前、之中或之后混合所述混合物。
9. 根据权利要求 1 的方法,其中所述油包括一种鱼油。
10. 根据权利要求 1 的方法,其中所述油包括一种大西洋鱼油、太平洋鱼油、地中海鱼油、或它们的组合。
11. 根据权利要求 10 的方法,其中所述大西洋鱼油包括大西洋鳕鱼油、大西洋鲱鱼油、大西洋鲭鱼油、大西洋油鲱鱼油、或它们的组合。
12. 根据权利要求 1 的方法,其中所述油包括轻压榨鱼油、碱处理的鱼油、热处理的鱼油、或它们的组合。
13. 根据权利要求 1 的方法,其中所述油包括鲭鱼油、鳀油、黑鲈油、大比目鱼油、四鳍旗鱼油、梭鱼油、鳕鱼油、油鲱鱼油、沙丁鱼油、鲱鱼油、毛鳞鱼油、鲑油或它们的组合。
14. 根据权利要求 1 的方法,其中所述油包括一种植物油、动物油或微生物油。
15. 根据权利要求 1 的方法,其中所述油包括一种粗制油、一种半精炼油、一种精炼油或一种再酯化油。
16. 根据权利要求 1 的方法,其中所述油包括一种所含 EPA 与 DHA 的 wt.% 比例是 18:12 的鱼油。
17. 一种组合物,包括:

半精炼海产油,其中每克所述组合物包含少于 2 毫克胆固醇或其酯,并且具有 25 至 10 的对甲氧基苯胺值,所述对甲氧基苯胺值通过 I S06885:1998 确定,所述组合物通过权利要求 1 的方法制备。
18. 根据权利要求 17 的组合物,其中所述油包括一种鱼油。
19. 根据权利要求 17 的组合物,其中所述油包括大西洋鱼油、太平洋鱼油、地中海鱼油、或它们的组合。
20. 根据权利要求 19 的组合物,其中所述大西洋鱼油包括为大西洋鳕鱼油、大西洋鲱鱼油、大西洋鲭鱼油、大西洋油鲱鱼油、或它们的组合。
21. 根据权利要求 17 的组合物,其中所述油包括轻压榨鱼油、碱处理的鱼油、热处理的鱼油、或它们的组合。
22. 根据权利要求 17 的组合物,其中所述油包括鲭鱼油、鳀油、黑鲈油、大比目鱼油、四鳍旗鱼油、梭鱼油、鳕鱼油、油鲱鱼油、沙丁鱼油、鲱鱼油、毛鳞鱼油、鲑油或它们的组合。

23. 根据权利要求 17 的组合物,其中所述油包括一种所含 EPA 与 DHA 的 wt.% 比例是 18:12 的鱼油。

24. 根据权利要求 17 的组合物,其中每克所述组合物中包含从 1.1 到 0.9 毫克的胆固醇。

25. 根据权利要求 17 的组合物,其中每克所述组合物中包含 1.0 毫克的胆固醇。

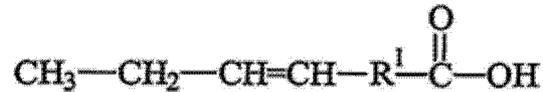
26. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包括小于或等于 18 的 Gardner 颜色,所述 Gardner 颜色通过 ASTM D 1544 确定。

27. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包括小于或等于 7 的 Gardner 颜色,所述 Gardner 颜色通过 ASTM D 1544 确定。

28. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包括小于或等于 5 的 Gardner 颜色,所述 Gardner 颜色通过 ASTM D 1544 确定。

29. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包含一种或多种 ω -3 脂肪酸或其残基。

30. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包含具有下式的一种脂肪酸:



其中 R^1 是一个 C_3 至 C_{40} 烷基或者烯基。

31. 根据权利要求 17 的组合物,其中所述组合物包含亚麻酸、十八碳四烯酸、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)、二十二碳五烯酸(DPA)、或者它们的残基、酯或混合物。

32. 根据权利要求 17 的组合物,其中每克所述组合物进一步包含从 0 至 700 毫克的 DHA。

33. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包含从 10 至 16wt.% 的 DHA。

34. 根据权利要求 17 的组合物,其中每克所述组合物进一步包含从 0 至 700 毫克的 EPA。

35. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包含从 14 至 20wt.% 的 EPA。

36. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包含 wt.% 比例为 0:70 至 70:0 的 EPA 与 DHA。

37. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包含 wt.% 比例为 5:25、60:0.3 或 0.8:60 的 EPA 与 DHA。

38. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包含 wt.% 比例为 18:12 的 EPA 与 DHA。

39. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包含少于或等于 5wt.% 的反式脂肪酸。

40. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包含少于或等于 2wt.% 的反式脂肪酸。

41. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包含多于或等于 97wt.% 的三酸甘油酯。

42. 根据权利要求 17 的组合物,进一步包含少于或等于 2wt.% 的单酸甘油酯或双酸甘油酯。

43. 一种营养补充剂,包含根据权利要求 17-42 任一项的组合物。

44. 一种药物制剂,包含根据权利要求 17-42 任一项的组合物和一种药学上可接受的载体。

45. 一种递送装置,包含根据权利要求 17-42 任一项的组合物。

46. 一种微胶囊,包含根据权利要求 17-42 任一项的组合物。

47. 一种食品,包含根据权利要求 17-42 任一项的组合物。

一种从丙三醇油中去除固醇和其他化合物的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2005 年 8 月 26 日提交的申请号为 No. 60/712, 029 的美国临时申请作为优先权基础, 通过引用的方式将该申请的全文纳入本文。

技术领域

[0003] 所公开的主题涉及从油(例如海产油)中去除和/或减少化合物的方法并且涉及通过该公开的方法制备的油。本文也公开对油进行脱色的方法。

背景技术

[0004] 例如 ω -3 脂肪酸的多不饱和脂肪酸(PUFA)对日常生活和机能是极其重要的。例如,像顺-5, 8, 11, 14, 17-二十碳五烯酸(EPA)和顺-4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸(DHA)的 ω -3 脂肪酸对降低血清三酸甘油酯的作用已经被很好地证实。现在也知道这些化合物具有其他的心脏保护作用。参见例如 Dyrberg, et al., In: ω -3 Fatty Acids: Prevention and Treatment of Vascular Disease. Kris tensen, et al., eds., Bi & Gi, Publ, Verona-Springer-Verlag, London, pp. 217-26, 1995; 0 ' Keefe and Harris, Am. J. Cardiology 2000, 85:1239-41; Radack et al., " The effects of low doses of omega-3 fatty acid supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: a randomized controlled trial. " Arch. Intern. Med. 1991, 151:1173-1180。实际上,美国心脏病协会(American Heart Association)也报道 ω -3 脂肪酸可以减少发生心血管疾病和心脏病的危险。PUFA 的其他益处与炎症、神经退行性疾病(neurogenerative disease)的预防和/或治疗,以及认知的发育有关。参见例如 Sugano, Michihiro, " Balanced intake of polyunsaturated fatty acids for health benefits. " J. Oleo Sci. 2001, 50(5):305-311。

[0005] 许多多不饱和脂肪酸(包括 ω -3 脂肪酸)的主要来源是鱼油。饮食中富含鱼油已知对心脏病、癌症、关节炎、变态反应症和其他慢性疾病很有好处。(参见例如 The American Heart Association, Scientific Statement, " Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease, " November 2002; Appel et al., " Does supplementation of diet with ' fish oil ' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. " Arch. Intern. Med. 1993, 153(12):1429-1438; GISSI-Prevenzione Investigators. " Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. " Lancet 1999, 354:447-455。)

[0006] 一些鱼油可能包含对于一个特定的目的来说不希望有的化合物。因此,为了从鱼油中去除和/或减少不希望的化合物已经尝试过各种方法。例如,已尝试通过蒸馏减少鱼油中的胆固醇,但是这些方法通常需要极端的温度和压力。而且,蒸馏会产生黑油(dark oil)并且可能对所述鱼油的口味产生不利的影响。而且,工业规模的蒸馏的成本很高并且

产率常常很低。也尝试了涉及化学萃取和 / 或转换的其他方法,但是试剂的花费和化学萃取剂、溶剂和反应物的污染可能成为问题。

[0007] 考虑到与从鱼油中去除不希望的化合物相关的问题,本领域需要的是从油中去除和 / 或减少各种化合物的方法。也需要通过这些方法制备的油(例如,各种不希望的化合物水平减少的油)。本文公开的主题满足这些要求和其他的需求。

发明内容

[0008] 根据所公开的材料、化合物、组合物、物品和方法的目的,如本文中体现的和详细描述,所公开的主题在一方面涉及组合物和制备和使用所述组合物的方法。在另一个方面,所公开的主题涉及从例如海产油等组合物中去除化合物(例如固醇)的方法。在另外一方面,所公开的主题涉及对组合物进行脱色的方法。再者,所公开的主题涉及通过本文公开的方法制备的组合物。

[0009] 其他的优点有一部分将在说明书以下部分给出,有一部分可以从本说明书中明显地看出,或者可以从下述方面的实施中得知。通过在随附的权利要求中具体指出的要素和组合,可实现并完成下述的优点。必须清楚的是前面一般性的描述和后面的详细描述都仅仅作为实例和解释,而不是限制。

具体实施方式

[0010] 通过参考后面的所公开的主题的具体方面的详细描述和其中包含的实施例可以更容易地理解本文描述的材料、化合物、组合物、物品和方法。

[0011] 在公开和描述本发明的材料、化合物、组合物、物品和方法之前,需要知道下面描述的方面并不限于具体的合成方法或者具体的试剂,因为它们理所当然地可以有变化。也必须知道本文使用的术语仅仅是为了描述具体的方面,并非意在进行限制。

[0012] 而且,在本说明书的通篇中参考了各种出版物。这些出版物的公开内容全文通过引用的方式被纳入到本申请中以更全面地描述所公开的主题所属的技术领域的当前状况。所公开的参考文献中包含的并且在引用该参考文献的句子中讨论的材料也通过引用的方式被逐个地和具体地纳入到本文中。

[0013] 一般性定义

[0014] 在本说明书和后面的权利要求中将提到多个术语,所述术语将被限定为具有如下的意义:

[0015] 在本申请的说明书和权利要求书中,词语“包括”和所述词语的其他形式,例如“含有”和“包含”,是指包括但不限于,并且不意欲排除例如其他添加剂、组分、整数或步骤。

[0016] 本说明书和随附的权利要求中使用的单数形式“一”、“一种”和“该”可以包括复数的指代物,除非在上下文中有另外清楚地指出。因此,例如提及“一种化合物”包括两种或多种这样的化合物的混合物,提及“一种吸附剂”包括两种或多种这样的吸附剂的混合物,提及“该油”包括两种或多种这样的油的混合物,等等。

[0017] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或者情况可能发生也可能不发生,并且该描述包括所述事件或者情况发生的实例和不发生的实例。

[0018] 在本文中的范围可以表示为从“大约”一个具体值和 / 或至“大约”另一个具体值。

当表达这样一个范围的时候,另一方面包括从所述的一个具体值和 / 或至所述的另一个具体值。相似地,当通过使用前缀“大约”表示一个值的近似的时候,应该理解所述具体值形成另外一个方面。也应理解,所述范围的每个端点在与另外一个端点关联和独立于所述另外一个端点的时候都是有意义的。还应理解,本文公开了多个值,并且除了每个值的本身以外本文也公开了“大约”的所述具体值。例如,如果公开“10”这个值,那么“大约 10”也被公开。还应理解,当一个值被公开为“小于或等于”所述值的时候,也公开了“大于或者等于所述值,”以及两个值之间可能的范围,这是熟练的技术人员可以理解的。例如,如果公开“10”这个值,那么“小于或者等于 10”以及“大于或者等于 10”也被公开。还应理解,在本申请中数据以许多不同的类型提供,并且这些数据表示终点和起始点以及这些数据点的任意的组合的范围。例如,如果公开了一个具体的数据点“10”和一个具体的数据点“15”,应该理解大于、大于或等于、小于、小于或等于以及等于 10 和 15,以及 10 和 15 之间也认为被公开。还应理解,在两个具体单位之间的每个单位也被公开。例如,如果公开了 10 和 15,那么 11、12、13 和 14 也被公开。

[0019] 在本说明书和总结的权利要求中,提到一个组合物中一个特定组分的重量份,则表示该重量份所描述的组合物中,该组分和任何其他组分的重量关系。因此,在一个包含 2 份重量的组分 X 和 5 份重量的组分 Y 的复合物中,X 和 Y 以 2:5 的重量比存在,并且不管所述复合物中是否还包含其他的组分都是这个比例。

[0020] 一个组分的重量百分数(wt. %),除非特别地说明之外,是基于包含所述组分的制剂或组合物的总重量。

[0021] 接下来将详细叙述所公开的材料、化合物、组合物、物品和方法的具体方面,它们的实例在随附的实施例中说明。

[0022] 材料和组合物

[0023] 本文公开的材料、化合物、组合物和组分可以被用于所公开的方法和组合物,可以与所公开的方法和组合物联合使用,可以用于制备所公开的方法和组合物,或者是所公开的方法和组合物的产品。本文公开了这些材料和其他的材料,并且应该理解当公开这些材料的组合物、亚类、相互作用、组等的时候,虽然这些化合物的各个单独的和共同的组合和排列没有被明确地具体提及,但是它们都在本文中被具体地考虑和记载。例如,如果公开一个化合物并且讨论了可对该化合物的多个组分或残基进行的多种修饰,那么除非特别说明之外,可能的各个和每种组合和排列都被具体地考虑在内。因此,如果公开了一类组分 A、B 和 C 以及一类组分 D、E 和 F,并且公开了一个结合组合物 A-D 的实例,那么即使没有逐个地叙述,每种组合物都被单独地和共同地考虑。因此,在这个实例中,通过公开 A、B 和 C ;D、E 和 F ;以及 A-D 实例组合, A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E 和 C-F 组合中的每个都被具体地考虑并且应该被认为是公开的。同样,它们的任何的亚类或组合也被具体地考虑和公开。因此,通过公开 A、B 和 C ;D、E 和 F ;以及 A-D 实例组合,例如亚组 A-E、B-F 和 C-E 被具体地考虑并且可认为被公开。这个概念适应于这个公开的所有的方面,包括但不限于制备和使用本公开的组合物中的步骤。因此,如果有可以进行的各种其他步骤,那么应该理解每个这些其他步骤都可与所公开的方法任何具体方面或者方面的组合一起实施,并且每个这些组合都被具体地考虑并且应该被认为是公开的。

[0024] 在一个方面,本文公开的组合物是油。在许多实例中,所述组合物来自于海产油。

本文使用的海产油是指从海洋生物中分离的油。例如,海产油可以从鱼类,乌贼、墨鱼和/或章鱼等软体动物(Mollusca),磷虾等甲壳动物(Crustacea)以及海豹和鲸等海洋哺乳动物中分离的油。合适的海产油的具体实例包括但不限于大西洋鱼油、太平洋鱼油、地中海鱼油、轻压榨鱼油(light pressed fishoil)、碱处理的鱼油、热处理的鱼油、轻和重褐色鱼油、鲔鱼油(tuna oil)、鲣油(bonito oil)、黑鲈油(sea bass oil)、大比目鱼油(halibut oil)、四鳍旗鱼油(spearfish oil)、梭鱼油(barracuda oil)、鳕鱼油(cod oil)、油鲱鱼油(menhaden oil)、沙丁鱼油(sardine oil)、鲱鱼油(pilchard oil)、鲱鱼油(anchovy oil)、毛鳞鱼(capelin oil)、大西洋鳕鱼(Atlantic cod oil)、大西洋鲱鱼油(Atlantic herring oil)、大西洋鲭鱼油(Atlantic mackerel oil)、大西洋油鲱鱼油(Atlantic menhaden oil)、鲑油(salmonids oil)、鲨鱼油(shark oil)、乌贼油(squid oil)、章鱼油(octopus oil)、磷虾油(krill oil)、海豹油(seal oil)、鲸油(whale oil)等等,包括它们的混合物和组合物。任何海产油和海产油的组合物都可以被应用于所公开的组合物和方法中。在其他的实例中,所述组合物可以从蔬菜和植物、动物和微生物中分离的油以及食用油。合适的油的进一步的实例包括来自本文公开的这些来源的粗制油以及来自这些来源的半精炼的(也被称为碱提炼的)和精炼的油。再者,所公开的组合物和方法可以使用包含再酯化的三酸甘油酯。而且,可以使用这些油的任何组合。

[0025] 可以通过本文描述的方法制备所公开的组合物。例如,所公开的方法可以被用来减少和/或去除油中的各种化合物以提供所公开的组合物。作为一个具体的实例,所公开的组合物可以是根据所公开的方法处理的并且与原来的油相比固醇等化合物水平降低的油。在其他实例中,所公开的组合物可以是根据本公开的方法处理的植物油、动物油、微生物油、食用油、粗制油、半精炼油、精炼油和/或再酯化油,这些油与最初的油相比,固醇等化合物的水平降低。

[0026] 固醇的水平

[0027] 在许多实例中,所公开的组合物与初始油相比所含的固醇(例如胆固醇)的水平降低。初始油的意思是进行根据本文公开的方法处理之前的任何的油。一种合适的初始油可以是本文公开的任何的油,例如从海洋生物、植物、动物、微生物分离的油、食用油,以及粗制油和经过半精炼、精炼和/或再酯化的那些油。

[0028] 与一种初始油相比,在本公开的组合物中水平降低的或者从本公开的组合物中去除的固醇可以是胆固醇(例如游离胆固醇和酯化胆固醇)和植物甾醇。

[0029] 在具体的实例中,所公开的组合物每克可以包含少于或等于大约 6.0 毫克的固醇。而且,所公开的组合物每克可以包含少于或等于大约 5.9、5.8、5.7、5.6、5.5、5.4、5.3、5.2、5.1、5.0、4.9、4.8、4.7、4.6、4.5、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1 或 0.0 毫克的固醇,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和/或下限。在其他实例中,所公开的组合物每克可以包含少于大约 2.5,更特别地少于大约 2.0 毫克的固醇。

[0030] 在进一步的实例中,所公开的组合物每克可以包含从大约 6.0 到大约 1.0、从大约 6.0 到大约 0.8、从大约 6.0 到大约 0.6、从大约 6.0 到大约 0.4、从大约 6.0 到大约 0.2、从大约 6.0 到大约 0.0、从大约 5.8 到大约 1.0、从大约 5.8 到大约 0.8、从大约 5.8 到大约 0.6、

大约 2.4、从大约 3.8 到大约 2.2、从大约 3.6 到大约 3.0、从大约 3.6 到大约 2.8、从大约 3.6 到大约 2.6、从大约 3.6 到大约 2.4、从大约 3.6 到大约 2.2、从大约 3.4 到大约 3.0、从大约 3.4 到大约 2.8、从大约 3.4 到大约 2.6、从大约 3.4 到大约 2.4、从大约 3.4 到大约 2.2、从大约 3.2 到大约 3.0、从大约 3.2 到大约 2.8、从大约 3.2 到大约 2.6、从大约 3.2 到大约 2.4、从大约 3.2 到大约 2.2、从大约 3.0 到大约 2.8、从大约 3.0 到大约 2.6、从大约 3.0 到大约 2.4 或从大约 3.0 到大约 2.2 毫克的固醇。

[0033] 在一个具体的实例中,固醇在所公开的组合物中的量可以是每克所述组合物中从大约 1.2 到大约 0.8、从大约 1.1 到大约 0.9 或大约 1.0 毫克。

[0034] 颜色

[0035] 所公开的组合物还可以比所述粗制油的颜色浅,甚至比经过一种脱色程序处理的粗制油的颜色浅。可以通过其 Gardner 颜色限定所公开的组合物和粗制油的颜色。Gardner 颜色的颜色量度是基于从表示最亮的 1 至表示最暗的 18 的玻璃标准色度。Gardner 颜色测量是广泛已知的并且可以使用被称为比色器的仪器获得,例如来自 Tintometer Ltd. (United Kingdom) 的 Comparator 3000。测定所公开的组合物的 Gardner 颜色的方法在 ASTM D 1544 中公开;所述方法可以从 ASTM International 获得并且它的全部内容通过引用的方式纳入本文。

[0036] 在一些具体的实例中,所公开的组合物可以具有小于或者等于大约 18 的 Gardner 颜色。在其他实例中,本文公开的组合物可以具有小于或等于 ASTM D 1544 确定的大约 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 或 1 的 Gardner 颜色,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。

[0037] 在所公开的组合物其他实例中,所述 Gardner 颜色可以是 ASTM D 1544 确定的从大约 18 到大约 1、从大约 17 到大约 1、从大约 16 到大约 1、从大约 15 到大约 1、从大约 14 到大约 1、从大约 13 到大约 1、从大约 12 到大约 1、从大约 11 到大约 1、从大约 10 到大约 1、从大约 9 到大约 1、从大约 8 到大约 1、从大约 7 到大约 1、从大约 6 到大约 1、从大约 5 到大约 1、从大约 4 到大约 1、从大约 3 到大约 1、从大约 2 到大约 1、从大约 18 到大约 2、从大约 17 到大约 2、从大约 16 到大约 2、从大约 15 到大约 2、从大约 14 到大约 2、从大约 13 到大约 2、从大约 12 到大约 2、从大约 11 到大约 2、从大约 10 到大约 2、从大约 9 到大约 2、从大约 8 到大约 2、从大约 7 到大约 2、从大约 6 到大约 2、从大约 5 到大约 2、从大约 4 到大约 2、从大约 3 到大约 2、从大约 18 到大约 3、从大约 17 到大约 3、从大约 16 到大约 3、从大约 15 到大约 3、从大约 14 到大约 3、从大约 13 到大约 3、从大约 12 到大约 3、从大约 11 到大约 3、从大约 10 到大约 3、从大约 9 到大约 3、从大约 8 到大约 3、从大约 7 到大约 3、从大约 6 到大约 3、从大约 5 到大约 3、从大约 4 到大约 3、从大约 18 到大约 4、从大约 17 到大约 4、从大约 16 到大约 4、从大约 15 到大约 4、从大约 14 到大约 4、从大约 13 到大约 4、从大约 12 到大约 4、从大约 11 到大约 4、从大约 10 到大约 4、从大约 9 到大约 4、从大约 8 到大约 4、从大约 7 到大约 4、从大约 6 到大约 4、从大约 5 到大约 4、从大约 18 到大约 5、从大约 17 到大约 5、从大约 16 到大约 5、从大约 15 到大约 5、从大约 14 到大约 5、从大约 13 到大约 5、从大约 12 到大约 5、从大约 11 到大约 5、从大约 10 到大约 5、从大约 9 到大约 5、从大约 8 到大约 5、从大约 7 到大约 5、从大约 6 到大约 5、从大约 18 到大约 6、从大约 17 到大约 6、从大约 16 到大约 6、从大约 15 到大约 6、从大约 14 到大约 6、从大约 13 到大约 6、从大约 12 到大

约 6、从大约 11 到大约 6、从大约 10 到大约 6、从大约 9 到大约 6、从大约 8 到大约 6、从大约 7 到大约 6、从大约 18 到大约 7、从大约 17 到大约 7、从大约 16 到大约 7、从大约 15 到大约 7、从大约 14 到大约 7、从大约 13 到大约 7、从大约 12 到大约 7、从大约 11 到大约 7、从大约 10 到大约 7、从大约 9 到大约 7、从大约 8 到大约 7、从大约 18 到大约 8、从大约 17 到大约 8、从大约 16 到大约 8、从大约 15 到大约 8、从大约 14 到大约 8、从大约 13 到大约 8、从大约 12 到大约 8、从大约 11 到大约 8、从大约 10 到大约 8、从大约 9 到大约 8、从大约 18 到大约 9、从大约 17 到大约 9、从大约 16 到大约 9、从大约 15 到大约 9、从大约 14 到大约 9、从大约 13 到大约 9、从大约 12 到大约 9、从大约 11 到大约 9、从大约 10 到大约 9、从大约 18 到大约 10、从大约 17 到大约 10、从大约 16 到大约 10、从大约 15 到大约 10、从大约 14 到大约 10、从大约 13 到大约 10、从大约 12 到大约 10、从大约 11 到大约 10、从大约 18 到大约 11、从大约 17 到大约 11、从大约 16 到大约 11、从大约 15 到大约 11、从大约 14 到大约 11、从大约 13 到大约 11、从大约 12 到大约 11、从大约 18 到大约 12、从大约 17 到大约 12、从大约 16 到大约 12、从大约 15 到大约 12、从大约 14 到大约 12、从大约 13 到大约 12、从大约 18 到大约 13、从大约 17 到大约 13、从大约 16 到大约 13、从大约 15 到大约 13、从大约 14 到大约 13、从大约 18 到大约 14、从大约 17 到大约 14、从大约 16 到大约 14、从大约 15 到大约 14、从大约 18 到大约 15、从大约 17 到大约 15、从大约 16 到大约 15、从大约 18 到大约 16、从大约 17 到大约 16 或从大约 18 到大约 17。

[0038] 脂肪酸

[0039] 所公开的组合物可以包含一种或多种脂肪酸。“脂肪酸”是指一种具有至少 8 个碳原子的羧酸。“脂肪酸”也指包含一个脂肪酸的残基。本文使用的术语“残基”指一个部分，所述部分是所指定的化学物质在一个具体的反应方案或者后续的制剂或化学产物中的形成产物，不管所述部分是否是真正从所指定的化学物质中获得。例如，一个“不饱和脂肪酸残基”指当不饱和脂肪酸参与一个具体反应的时候得到的部分（例如，所述残基可以是一个不饱和脂肪酰基 $\text{RCO}-$ 或不饱和酰氧基 $\text{RCOO}-$ ，其中 R 是一个不饱和链）。在这种情况下，所述不饱和脂肪酸残基“衍生自”所述不饱和脂肪酸。应该理解，这个部分可以通过与所指定的不饱和脂肪酸之外的物质反应得到，例如通过与不饱和脂肪酸氯化物、酯或酐的反应。

[0040] 在某些实例中，可以存在于所公开的组合物的脂肪酸及其残基可以包含至少 8 个、至少 10 个、至少 12 个、至少 14 个、至少 16 个、至少 18 个或至少 20 个碳原子。在一些其他的实例中，所述脂肪酸或其残基可以包含大约 8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个、14 个、15 个、16 个、17 个、18 个、19 个、20 个、21 个、22 个、23 个、24 个、25 个、26 个、27 个、28 个、29 个、30 个、31 个、32 个、33 个、34 个、35 个、36 个、37 个、38 个、39 个、40 个、41 个、42 个、43 个、44 个或 45 个碳原子，其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。再在另外的实例中，所述脂肪酸及其残基可以包含具有一定范围的碳原子的脂肪酸及其残基的混合物。例如，所述脂肪酸及其残基可以包含从大约 8 个到大约 40 个、从大约 10 个到大约 38 个、从大约 12 个到大约 36 个、从大约 14 个到大约 34 个、从大约 16 个到大约 32 个、从大约 18 个到大约 30 或从大约 20 个到大约 28 个碳原子。

[0041] 可存在于所公开的组合物中的脂肪酸及其残基可以是饱和的、非饱和的脂肪酸，或者饱和的和非饱和的脂肪酸的混合物。“饱和的”是指所述分子或残基不包含碳-碳双键或三键。“非饱和”是指所述分子或残基包含至少一个碳-碳双键或三键。所公开的组合物

也可以被处理以形成一种特定的脂肪酸混合物(例如仅含有饱和脂肪酸、仅含有非饱和脂肪酸、饱和与非饱和脂肪酸的混合物或者是一定链长度或链长度范围的脂肪酸混合物)。

[0042] 在许多实例中,所公开的组合物可以来自于海产油、植物油或者动物油,并且包含各种脂肪酸及其残基,它们的实例在本文中公开。应该注意,任何的这种油可以被应用在所公开的组合物和方法中。也必须考虑,虽然一种特定的脂肪酸可能在提取一种具体的组合物的粗制油中不存在,但是这样的一种脂肪酸可以在任何时间(例如在本文公开的方法之前、过程中或之后)加入所述组合物中。

[0043] 不饱和脂肪酸

[0044] 可以存在于所公开的组合物中的不饱和脂肪酸及其残基包含至少一个不饱和键(即一个碳-碳双键或三键)。在一个实例中,所述不饱和脂肪酸及其残基可以包含至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个或至少8个碳-碳双键、三键或它们的任意组合。在另一个实例中,所述不饱和脂肪酸或其残基可以包含1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个不饱和键,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和/或下限。

[0045] 单烯酸(monoene acid)和残基

[0046] 在一个方面,所述不饱和脂肪酸或其残基可以包含一个碳-碳双键(即一个单烯酸或残基)。可以存在于所公开的组合物的不饱和脂肪酸及其残基的实例包括但不限于如下的表1中列出的。

[0047] 表1:单烯的实例

[0048]

脂肪酸或残基链中的碳原子总数目	双键起始处的碳编号(“c”表示顺式双键;“t”表示反式双键)
10	4c
12	4c
14	4c 和 9c
16	3t、4c、5t、6c、6t、9c (棕榈油酸) 和 11c
18	3t、5c、5t、6c (岩芹酸)、6t、9c (油酸)、10c、11c (顺异油酸)、11t (异油酸) 和 13c
20	5c、9c (鳕烯酸)、11c、13c 和 15c
22	5c、11c (鲸蜡烯酸)、13c (芥酸) 和 15c
24	15c (鲨肝酸、神经酸)
26	9c 和 17c (西门木烯酸)
28	9c、19c (卅烯酸 (lumequic))
30	21c

[0049] 多烯酸和残基(亚甲基中断)

[0050] 在其他实例中,所述不饱和脂肪酸及其残基可以包含至少两个不饱和键(例如多烯酸或残基)。在某些实例中,所述不饱和脂肪酸及其残基可以包含至少一对亚甲基中断的不饱和键。“亚甲基中断的不饱和键”是指一个碳-碳双键或三键与另一个碳-碳双键或三键被至少一个亚甲基基团(即 CH_2) 间隔开。包含至少一对亚甲基中断的不饱和键的不饱和脂肪酸的具体实例包括但不限于:来自于 9, 12, 15-16:3 的 n-1 家族;来自于 9, 12, 15-17:3, 15:3, 17:3, 17:4, 20:4 的 n-2 家族;来自于 9, 12, 15-18:3,

15:2, 15:3, 15:4, 16:3, 16:4, 18:3(α -亚麻酸), 18:4, 18:5, 20:2, 20:3, 20:4; 20:5(EPA), 21:5, 22:3, 22:5(DPA), 22:6(DHA), 24:3, 24:4, 24:5, 24:6, 26:5, 26:6, 28:7, 30:5 的 n-3 家族; 来自于 9, 12-16:2, 16:2, 16:3, 18:2, 18:3 的 n-4 家族; 来自于 9, 12-17:2, 15:2, 17:2, 17:3, 19:2, 19:4, 20:3, 20:4, 21:4, 21:5 的 n-5 家族; 来自于 9, 12-18:2, 15:2, 16:2, 18:2(亚油酸), 18:3(γ -亚麻酸); 20:2, 20:3, 20:4(花生四烯酸), 22:2, 22:3, 22:4(肾上腺酸), 22:5, 24:2, 24:4, 25:2, 26:2, 30:4 的 n-6 家族; 来自于 9-16:1, 15:2, 16:2, 17:2, 18:2, 19:2 的 n-7 家族; 来自于 9-17:1, 15:2, 16:2, 17:2, 18:2, 19:2 的 n-8 家族; 来自于 9-18:1, 17:2, 18:2, 20:2, 20:3, 22:3, 22:4 的 n-9 家族; n-11 家族 19:2; n-12 家族 20:2。

[0051] 在上一段(和本文通篇)中, 鉴别化合物时首先指出“n-x 家族”, 其中 x 是所述脂肪酸中第一双键开始的位置。所述编号方案由所述脂肪酸的末端开始, 例如其中末端的 CH_3 基团被指定为位置 1。从这个意义上说, n-3 家族将是一个本文所述的 ω -3 脂肪酸。下一个数字表明所述脂肪酸中碳原子的总数。第三个数字位于冒号之后, 表示在所述脂肪酸中的双键总数。因此, 例如在 n-1 家族中 16:3 是指一个具有 3 个双键的 16 碳长的脂肪酸, 每个由亚甲基间隔开, 其中第一双键开始于位置 1, 即所述脂肪酸的末端。在另一个实例中, 在 n-6 家族中 18:3 指具有起始于位置 6 (即从所述脂肪酸的末端开始的第六个碳) 的亚甲基间隔的 3 个双键的 18 碳长的脂肪酸, 等等。

[0052] 一些其他实例是包含至少一对由多于一个亚甲基基团中断的不饱和键的脂肪酸及其残基。这些酸及其残基的合适的实例包括但不限于下表 2 中列出的。

[0053] 表 2: 具有若干个亚甲基单元中断的双键的多烯酸和残基的实例

脂肪酸或残基链中的碳原子总数目	双键起始处的碳编号 (“c” 表示顺式双键; “t” 表示反式双键)
[0054] 18	5、9 5、11 2t、9、12 3t、9、12 5t、9、12 5、9、12 5、11、14 3t、9、12、15 5、9、12、15
20	5、11 5、13

	7、11 7、13 5、11、14 7、11、14 5、11、14、17
[0055] 22	5、11 5、13 7、13 7、15 7、17 9、13 9、15

[0056] 多烯酸和残基(共轭)

[0057] 可以存在于所公开的组合物中的不饱和脂肪酸及其残基的其他的实例有那些包含至少一个共轭的不饱和键的物质。“共轭的不饱和键”是指至少一对碳-碳双键和/或三键连接在一块,它们之间没有亚甲基(CH₂)基团(例如 -CH=CH-CH=CH-)。包含共轭不饱和键的不饱和脂肪酸的具体实例包括但不限于如下表 3 中列出的。

[0058] 表 3 :共轭的多烯酸和残基的实例

脂肪酸或残基链中的碳原子总数目	双键起始处的碳编号(“c”表示顺式双键;“t”表示反式双键)
10	2t、4t、6c 2c、4t、6t 3t、5t、7c 3c、5t、7t
12	3、5、7、9、11
14	3、5、7、9、11
18	10t、12t 8c、10t、12t (兰花酸) 8t、10t、12c (金盏酸)

[0060]

	8t、10t、12t 9t、11t、13c (梓树酸) 9c、11t、13t (α-桐酸) 9c、11t、13c (石榴酸) 9t、11t、13t (β-桐酸) 9c、11t、13t、15c (α-十八烷四烯酸) 9t、11t、13t、15t (β-十八烷四烯酸)
--	---

[0061] ω-3 脂肪酸

[0062] 在许多实例中,所公开的组合物可以包含一种或多种 ω-3 脂肪酸或者一种其残基。ω-3 脂肪酸是一种包含 CH₃-CH₂-CH=CH- 作为其末端的不饱和脂肪酸。可以存在于所公开的组合物中的 ω-3 脂肪酸的具体实例包括但不限于亚麻酸(18:3 ω 3)、十八碳四烯酸(18:4 ω 3)、二十碳五烯酸(20:5 ω 3) (EPA)、二十二碳六烯酸(22:6 ω 3) (DHA)、二十二碳五烯酸(22:5 ω 3) (DPA)、包括它们的残基、衍生物和混合物。

[0063] 在其他的实例中,所述不饱和脂肪酸或其残基可以来自于一种包含如下通式的化合物:

[0064]



[0065] 其中 R¹ 是一个包含至少一个双键的 C₃ 至 C₄₀ 烷基或者烯基。本文使用的所述术语“烷”或“烷基”是一种饱和烃基。本文使用的术语“烯烃”或“烯基”是包含至少一个碳-碳双键的烃基。例如 (AB)C=C(CD) 等不对称结构意欲包括 E 和 Z 两种异构体(顺式和反式)。这可以在本文中存在不对称烯烃的结构式中推定,或者可以通过键符号 C=C 明确地指出。在进一步的实例中, R¹ 可以是一个 C₅-C₃₈, C₆-C₃₆, C₈-C₃₄, C₁₀-C₃₂, C₁₂-C₃₀, C₁₄-C₂₈, C₁₆-C₂₆, 或者 C₁₈-C₂₄ 烯基。在另一个实例中,烯基 R¹ 可以具有从 2 个到 6 个、从 3 个到 6 个、从 4 个到 6 个或者从 5 个到 6 个双键。再者,所述烯基 R¹ 可以具有 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个双键,其中任何的所述的值可以形成一个合适的上限或下限。

[0066] 不饱和脂肪酸实例

[0067] 可以在所公开的组合物中存在的不饱和脂肪酸和由其衍生的残基的一些具体实例可以包括但不限于亚油酸、亚麻酸、γ-亚麻酸、花生四烯酸、蜂蜜酸(mead acid)、十八碳四烯酸、α-桐酸、桐酸、皮诺敛酸(pinolenic acid)、二十二碳二烯酸(docosadienic acid)、二十二碳四烯酸、二十二碳五烯酸、二十二碳六烯酸、十八碳二烯酸、十八碳三烯酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸或者它们的任意组合。在一个方面,所述不饱和脂肪酸残基可以来自于二十碳五烯酸 20:5 ω 3(EPA)、二十二碳六烯酸 22:6 ω 3(DHA)、二十二碳五烯酸 22:5 ω 3(DPA) 和它们的任意组合。

[0068] DHA/EPA 的量

[0069] 如上文提到的,所公开的许多组合物可以包含 ω -3 脂肪酸 EPA 和 DHA 或者它们的一种残基。每种所述不饱和脂肪酸或残基在每克所公开的组合物中的量可以从大约 0 至大约 700 毫克。在其他的实例中,每克组合物中 DHA 和 / 或 EPA 的每一种的量可以是大约 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690 或 700 毫克,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。

[0070] 在其他的实例中,每克所述组合物中 DHA 和 / 或 EPA 的每一种的量可以从大约 50 到大约 700、从大约 100 到大约 700、从大约 150 到大约 700、从大约 200 到大约 700、从大约 250 到大约 700、从大约 300 到大约 700、从大约 350 到大约 700、从大约 400 到大约 700、从大约 450 到大约 700、从大约 500 到大约 700、从大约 550 到大约 700、从大约 600 到大约 700、从大约 650 到大约 700、从大约 0 到大约 650、从大约 50 到大约 650、从大约 100 到大约 650、从大约 150 到大约 650、从大约 200 到大约 650、从大约 250 到大约 650、从大约 300 到大约 650、从大约 350 到大约 650、从大约 400 到大约 650、从大约 450 到大约 650、从大约 500 到大约 650、从大约 550 到大约 650、从大约 600 到大约 650、从大约 0 到大约 600、从大约 50 到大约 600、从大约 100 到大约 600、从大约 150 到大约 600、从大约 200 到大约 600、从大约 250 到大约 600、从大约 300 到大约 600、从大约 350 到大约 600、从大约 400 到大约 600、从大约 450 到大约 600、从大约 500 到大约 600、从大约 550 到大约 600、从大约 0 到大约 550、从大约 50 到大约 550、从大约 100 到大约 550、从大约 150 到大约 550、从大约 200 到大约 550、从大约 250 到大约 550、从大约 300 到大约 550、从大约 350 到大约 550、从大约 400 到大约 550、从大约 450 到大约 550、从大约 500 到大约 550、从大约 0 到大约 500、从大约 50 到大约 500、从大约 100 到大约 500、从大约 150 到大约 500、从大约 200 到大约 500、从大约 250 到大约 500、从大约 300 到大约 500、从大约 350 到大约 500、从大约 400 到大约 500、从大约 450 到大约 500、从大约 0 到大约 450、从大约 50 到大约 450、从大约 100 到大约 450、从大约 150 到大约 450、从大约 200 到大约 450、从大约 250 到大约 450、从大约 300 到大约 450、从大约 350 到大约 450、从大约 400 到大约 450、从大约 0 到大约 400、从大约 50 到大约 400、从大约 100 到大约 400、从大约 150 到大约 400、从大约 200 到大约 400、从大约 250 到大约 400、从大约 300 到大约 400、从大约 350 到大约 400、从大约 0 到大约 350、从大约 50 到大约 350、从大约 100 到大约 350、从大约 150 到大约 350、从大约 200 到大约 350、从大约 250 到大约 350、从大约 300 到大约 350、从大约 0 到大约 300、从大约 50 到大约 300、从大约 100 到大约 300、从大约 150 到大约 300、从大约 200 到大约 300、从大约 250 到大约 300、从大约 0 到大约 250、从大约 50 到大约 250、从大约 100 到大约 250、从大约 150 到大约 250、从大约 200 到大约 250、从大约 0 到大约 200、从大约 50 到大约 200、从大约 100 到大约 200、从大约 150 到大约 200、从大约 0 到大约 150、从大约 50 到大约 150、从大约 100 到大约 150、从大约 0 到大约 100、从大约 50 到大约 100、从大约 0 到大约 50 毫克。

[0071] 可以存在于所公开的组合物中的 EPA 和 DHA 的量也可以以重量 % (wt. %) 描述。例如,基于所述组合物的总重量,所公开的组合物可以包含从大约 0 至大约 70wt. % 的 EPA 和 / 或 DHA。在其他实例中,基于所述组合物的总重量,所公开组合物可以包含大约 0、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、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69 或 70wt. %，其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。

[0072] 在进一步的实例中，基于所述组合物的总重量，DHA 和 / 或 EPA 在本所开的组合物中的量可以从大约 5 到大约 70、从大约 10 到大约 70、从大约 15 到大约 70、从大约 20 到大约 70、从大约 25 到大约 70、从大约 30 到大约 70、从大约 35 到大约 70、从大约 40 到大约 70、从大约 45 到大约 70、从大约 50 到大约 70、从大约 55 到大约 70、从大约 60 到大约 70、从大约 65 到大约 70、从大约 0 到大约 65、从大约 5 到大约 65、从大约 10 到大约 65、从大约 15 到大约 65、从大约 20 到大约 65、从大约 25 到大约 65、从大约 30 到大约 65、从大约 35 到大约 65、从大约 40 到大约 65、从大约 45 到大约 65、从大约 50 到大约 65、从大约 55 到大约 65、从大约 60 到大约 65、从大约 0 到大约 60、从大约 5 到大约 60、从大约 10 到大约 60、从大约 15 到大约 60、从大约 20 到大约 60、从大约 25 到大约 60、从大约 30 到大约 60、从大约 35 到大约 60、从大约 40 到大约 60、从大约 45 到大约 60、从大约 50 到大约 60、从大约 55 到大约 60、从大约 0 到大约 55、从大约 5 到大约 55、从大约 10 到大约 55、从大约 15 到大约 55、从大约 20 到大约 55、从大约 25 到大约 55、从大约 30 到大约 55、从大约 35 到大约 55、从大约 40 到大约 55、从大约 45 到大约 55、从大约 50 到大约 55、从大约 0 到大约 50、从大约 5 到大约 50、从大约 10 到大约 50、从大约 15 到大约 50、从大约 20 到大约 50、从大约 25 到大约 50、从大约 30 到大约 50、从大约 35 到大约 50、从大约 40 到大约 50、从大约 45 到大约 50、从大约 0 到大约 45、从大约 5 到大约 45、从大约 10 到大约 45、从大约 15 到大约 45、从大约 20 到大约 45、从大约 25 到大约 45、从大约 30 到大约 45、从大约 35 到大约 45、从大约 40 到大约 45、从大约 0 到大约 40、从大约 5 到大约 40、从大约 10 到大约 40、从大约 15 到大约 40、从大约 20 到大约 40、从大约 25 到大约 40、从大约 30 到大约 40、从大约 35 到大约 40、从大约 0 到大约 35、从大约 5 到大约 35、从大约 10 到大约 35、从大约 15 到大约 35、从大约 20 到大约 35、从大约 25 到大约 35、从大约 30 到大约 35、从大约 0 到大约 30、从大约 5 到大约 30、从大约 10 到大约 30、从大约 15 到大约 30、从大约 20 到大约 30、从大约 25 到大约 30、从大约 0 到大约 25、从大约 5 到大约 25、从大约 10 到大约 25、从大约 15 到大约 25、从大约 20 到大约 25、从大约 0 到大约 20、从大约 5 到大约 20、从大约 10 到大约 20、从大约 15 到大约 20、从大约 0 到大约 15、从大约 5 到大约 15、从大约 10 到大约 15、从大约 0 到大约 10、从大约 5 到大约 10、从大约 0 到大约 5wt. %。在某些其他的具体实例中，基于所述组合物的总重量，DHA 和 / 或 EPA 在所公开的组合物中的量可以是大约 0.3、5、12、18、25 或 60wt. %，其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。

[0073] 所述 DHA 和 EPA 在所公开的组合物中的量也可以以 EPA 与 DHA 的 wt. % 比描述。例如，EPA 与 DHA 在所公开的组合物中的 wt. % 比可以是大约 18:12(即基于所述组合物的总重量，大约 18wt. % 的 EPA 比大约 12wt. % 的 DHA)。可以存在于所公开的组合物中的 EPA 与 DHA 的其他的 wt. % 比包括但不限于大约 5:25、大约 60:0.3 和大约 0.8:60。所公开的组合物中 EPA 与 DHA 的 wt. % 比还可以是大约 0:70、5:70、10:70、15:70、20:70、25:70、30:70、70:30、70:25、70:20、70:15、70:10、70:5、70:0、0:65、5:65、10:65、15:65、20:65、25:65、30:65、35:65、65:35、65:30、65:25、65:20、65:15、65:10、65:5、65:0、0:60、5:60、10:60、15:60、

20:60、25:60、30:60、35:60、40:60、60:40、60:35、60:30、60:25、60:20、60:15、60:10、60:5、60:0、0:55、5:55、10:55、15:55、20:55、25:55、30:55、35:55、40:55、45:55、55:45、55:40、55:35、55:30、55:25、55:20、55:15、55:10、55:5、55:0、0:50、5:50、10:50、15:50、20:50、25:50、30:50、35:50、40:50、45:50、50:50、50:45、50:40、50:35、50:30、50:25、50:20、50:15、50:10、50:5、50:0、0:45、5:45、10:45、15:45、20:45、25:45、30:45、35:45、40:45、45:45、45:40、45:35、45:30、45:25、45:20、45:15、45:10、45:5、45:0、0:40、5:40、10:40、15:40、20:40、25:40、30:40、35:40、40:40、40:35、40:30、40:25、40:20、40:15、40:10、40:5、40:0、0:35、5:35、10:35、15:35、20:35、25:35、30:35、35:35、35:30、35:25、35:20、35:15、35:10、35:5、35:0、0:30、5:30、10:30、15:30、20:30、25:30、30:30、30:25、30:20、30:15、30:10、30:5、30:0、0:25、5:25、10:25、15:25、20:25、25:25、25:20、25:15、25:10、25:5、25:0、0:20、5:20、10:20、15:20、20:20、20:15、20:10、20:5、20:0、0:15、5:15、10:15、15:15、15:10、15:5、15:0、0:10、5:10、10:10、10:5、10:0、0:5、5:5 或 5:0。

[0074] 其他脂肪酸

[0075] 可以存在于所公开的组合物中的其他脂肪酸及其残基的实例包括但不限于饱和脂肪酸癸酸(C 10)、月桂酸(C12)、肉豆蔻酸(C14)、棕榈酸(C16)、十七烷酸(C17)、硬脂酸(C18)、花生酸(C20)、箭树酸(C22)、木蜡酸(C24)、蜡酸(C26)、褐霉酸(C28) 和蜂花酸(C30),包括它们的分支衍生物和取代衍生物。

[0076] 可以存在于所公开的组合物中的不饱和脂肪酸的其他实例包括但不限于丙二烯(allenic) 酸和炔酸,例如 C14:2, 4, 5;C18:5, 6 (十八碳 -5, 6- 二烯酸, laballenic); 5, 6, 16 (十八碳 -5, 6- 反 -16- 三烯酸, lamallenic); C18:6a (十八碳 -6- 炔酸, tarinic); 9a; 9a, 11t (西门木炔酸, ximenynic); 9a, 11a; 9a, 11a, 13c (bolekic); 9a, 11a, 13a, 15e, 8a, 10t (反 10- 十七碳 -8- 炔酸, pyruolic) 9c, 12a (还阳参油酸, crepenynic acid); 9c, 12a, 14c (脱氢还阳参油酸, dehydrocrepenynic acid); 6a, 9c, 12c; 6a, 9c, 12c, 15c, 8a, 11c, 14c 和对应的 Δ 17e 衍生物、8-OH 衍生物和 Δ 17e、8-OH 衍生物。支链酸,特别是异链酸(iso-acid)和反异链酸(anteiso acid)、多甲基支链酸、基于叶绿醇的酸(例如植烷酸、降植烷酸)、呋喃酸(furanoid acid),包括衍生自它们的残基,也是可存在于所公开的组合物中的适合的脂肪酸。仍然进一步的脂肪酸及其残基包括但不限于环形酸,例如环丙烷脂肪酸、环丙烯酸(例如乳酸杆菌酸)、苹婆酸(sterulic)、锦葵酸(malvalic)、9, 10- 亚甲基 - 十八碳 -9- 烯 -17- 炔酸(sterculynic)、2 羟基苹婆酸(2-hydroxysterulic)、环戊烯甲酸(aleprolic), 环戊烯丙酸(alepramic)、环戊烯戊酸(aleprestic)、环戊烯壬酸(aleprylic alepric)、副大风子油酸(hydnocarpic)、大风子油酸(chaulmoogric hormelic)、manaic、大风子烯酸(gorlic)、oncobic、环戊烯酸和环己基链烷酸。羟酸,特别是紫御醇酸(Butolic)、蓖麻油酸、异蓖酸、12- 羟基十八碳 -9, 15- 二烯酸(densipolic)、14- 羟基 - 顺 -11- 二十烯酸(lesquerolic) 和金霉酸(auriolic) 也是适合存在于所公开的组合物中的脂肪酸。环氧酸,特别是环氧 C18:1 和 C18:2 和呋喃酸是适合存在于所公开的组合物中的脂肪酸的进一步的实例。

[0077] 反式脂肪酸

[0078] 在其他的实例中,所述公开的组合物还可以包含各种量的反式脂肪酸。反式脂肪酸是不饱和脂肪酸,其中至少一个双键是反式双键。基于所述组合物的总重量,反式脂肪酸

在所公开的组合物中的量可以少于或等于大约 5wt. %。在其他的实例中,基于所述组合物的总重量,所述反式脂肪酸的量可以少于或等于大约 5.0、4.9、4.8、4.7、4.6、4.5、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2 或 0.1wt. %,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。反式脂肪酸的量也可以是大约 0wt. %。

[0079] 在进一步的实例中,基于所述组合物的总重量,所公开的组合物可以包含从大约 5.0 到大约 0.0、从大约 4.5 到大约 0.0、从大约 4.0 到大约 0.0、从大约 3.5 到大约 0.0、从大约 3.0 到大约 0.0、从大约 2.5 到大约 0.0、从大约 2.0 到大约 0.0、从大约 1.5 到大约 0.0、从大约 1.0 到大约 0.0、从大约 0.5 到大约 0.0、从大约 5.0 到大约 0.5、从大约 4.5 到大约 0.5、从大约 4.0 到大约 0.5、从大约 3.5 到大约 0.5、从大约 3.0 到大约 0.5、从大约 2.5 到大约 0.5、从大约 2.0 到大约 0.5、从大约 1.5 到大约 0.5、从大约 1.0 到大约 0.5、从大约 5.0 到大约 1.0、从大约 4.5 到大约 1.0、从大约 4.0 到大约 1.0、从大约 3.5 到大约 1.0、从大约 3.0 到大约 1.0、从大约 2.5 到大约 1.0、从大约 2.0 到大约 1.0、从大约 1.5 到大约 1.0、从大约 5.0 到大约 2.0、从大约 4.5 到大约 2.0、从大约 4.0 到大约 2.0、从大约 3.5 到大约 2.0、从大约 3.0 到大约 2.0、从大约 2.5 到大约 2.0、从大约 5.0 到大约 2.5、从大约 4.5 到大约 2.5、从大约 4.0 到大约 2.5、从大约 3.5 到大约 2.5、从大约 3.0 到大约 2.5、从大约 5.0 到大约 3.0、从大约 4.5 到大约 3.0、从大约 4.0 到大约 3.0、从大约 3.5 到大约 3.0、从大约 5.0 到大约 3.5、从大约 4.5 到大约 3.5、从大约 4.0 到大约 3.5、从大约 5.0 到大约 4.0、从大约 4.5 到大约 4.0、从大约 5.0 到大约 4.5, wt. % 的反式脂肪酸。

[0080] 氧化的脂肪酸

[0081] 所公开的组合物也可以包含低水平的氧化的脂肪酸和 / 或醛。例如,许多含有不饱和脂肪的油可以氧化并且降解,产生例如己醛的易挥发醛和非挥发性的氧化的脂肪酸部分,所述氧化的脂肪酸部分成为所述组合物的一部分。与其他的海产油相比,本文公开的组合物中这种氧化的脂肪酸和 / 或醛的水平降低。

[0082] 在一种油中的所述醛和氧化的脂肪酸的量可以通过把所述油与对甲氧基苯胺反应并确定所述对甲氧基苯胺值。所述对甲氧基苯胺值被限定为 1 克油在 100mL 的溶剂中的反应产生的溶液的吸光度(在 350nm)的 100 倍。可以通过熟知的方法确定对甲氧基苯胺值,所述方法例如 ISO 方法编号 6885:1998 中描述的方法,所述 6885:1998 可以从 International Organization for Standardization 获得;这个方法的全文通过引用的方式纳入本文中。

[0083] 粗制海产油的通常的对甲氧基苯胺值可以是大约 20。然而,本文公开的组合物可以具有小于或等于大约 25 的对甲氧基苯胺值。在其他的实例中,所述公开的组合物可以具有小于或等于大约 25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 的通过 ISO 6885:1998 确定的对甲氧基苯胺值,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。

[0084] 在所公开的组合物其他实例中,通过 ISO 6885:1998 确定的对甲氧基苯胺值可以是大约 25 到大约 1、从大约 24 到大约 1、从大约 23 到大约 1、从大约 22 到大约 1、从大约 21 到大约 1、从大约 20 到大约 1、从大约 19 到大约 1、从大约 18 到大约 1、从大约 17 到

大约 10、从大约 20 到大约 10、从大约 19 到大约 10、从大约 18 到大约 10、从大约 17 到大约 10、从大约 16 到大约 10、从大约 15 到大约 10、从大约 14 到大约 10、从大约 13 到大约 10、从大约 12 到大约 10、从大约 11 到大约 10、从大约 25 到大约 11、从大约 24 到大约 11、从大约 23 到大约 11、从大约 22 到大约 11、从大约 21 到大约 11、从大约 20 到大约 11、从大约 19 到大约 11、从大约 18 到大约 11、从大约 17 到大约 11、从大约 16 到大约 11、从大约 15 到大约 11、从大约 14 到大约 11、从大约 13 到大约 11、从大约 12 到大约 11、从大约 25 到大约 12、从大约 24 到大约 12、从大约 23 到大约 12、从大约 22 到大约 12、从大约 21 到大约 12、从大约 20 到大约 12、从大约 19 到大约 12、从大约 18 到大约 12、从大约 17 到大约 12、从大约 16 到大约 12、从大约 15 到大约 12、从大约 14 到大约 12、从大约 13 到大约 12、从大约 25 到大约 13、从大约 24 到大约 13、从大约 23 到大约 13、从大约 22 到大约 13、从大约 21 到大约 13、从大约 20 到大约 13、从大约 19 到大约 13、从大约 18 到大约 13、从大约 17 到大约 13、从大约 16 到大约 13、从大约 15 到大约 13、从大约 14 到大约 13、从大约 25 到大约 14、从大约 24 到大约 14、从大约 23 到大约 14、从大约 22 到大约 14、从大约 21 到大约 14、从大约 20 到大约 14、从大约 19 到大约 14、从大约 18 到大约 14、从大约 17 到大约 14、从大约 16 到大约 14、从大约 15 到大约 14、从大约 25 到大约 15、从大约 24 到大约 15、从大约 23 到大约 15、从大约 22 到大约 15、从大约 21 到大约 15、从大约 20 到大约 15、从大约 19 到大约 15、从大约 18 到大约 15、从大约 17 到大约 15、从大约 16 到大约 15、从大约 25 到大约 16、从大约 24 到大约 16、从大约 23 到大约 16、从大约 22 到大约 16、从大约 21 到大约 16、从大约 20 到大约 16、从大约 19 到大约 16、从大约 18 到大约 16、从大约 17 到大约 16、从大约 25 到大约 17、从大约 24 到大约 17、从大约 23 到大约 17、从大约 22 到大约 17、从大约 21 到大约 17、从大约 20 到大约 17、从大约 19 到大约 17、从大约 18 到大约 17、从大约 25 到大约 18、从大约 24 到大约 18、从大约 23 到大约 18、从大约 22 到大约 18、从大约 21 到大约 18、从大约 20 到大约 18、从大约 19 到大约 18、从大约 25 到大约 19、从大约 24 到大约 19、从大约 23 到大约 19、从大约 22 到大约 19、从大约 21 到大约 19、从大约 20 到大约 19、从大约 25 到大约 20、从大约 24 到大约 20、从大约 23 到大约 20、从大约 22 到大约 20、从大约 21 到大约 20、从大约 25 到大约 21、从大约 24 到大约 21、从大约 23 到大约 21、从大约 22 到大约 21、从大约 25 到大约 22、从大约 24 到大约 22、从大约 23 到大约 22、从大约 25 到大约 23、从大约 24 到大约 23 或从大约 25 到大约 24。

[0085] 单酸、双酸和三酸甘油酯的水平

[0086] 所公开的组合物还可以包含高水平的三酸甘油酯。三酸甘油酯是脂肪酸(例如本文公开的)和三官能醇形成的酯,所述三官能醇即 1, 2, 3- 丙三醇,也称为甘油。在许多实例中,基于所述组合物的总重量,所公开的组合物可以包含大于或等于大约 97wt. % 的三酸甘油酯。在其他的实例中,基于所述组合物的总重量,所公开的组合物可以包含大约 97. 5、98. 0、98. 5、99. 0、99. 5、99. 7、99. 9 或 100wt. % 的三酸甘油酯,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。在其他的实例中,基于所述组合物的总重量,所公开的组合物可以包含从大约 97. 0 到大约 100. 0、从大约 97. 5 到大约 100. 0、从大约 98. 0 到大约 100. 0、从大约 98. 5 到大约 100. 0、从大约 99. 0 到大约 100. 0、从大约 99. 5 到大约 100. 0、从大约 99. 7 到大约 100. 0、从大约 99. 9 到大约 100. 0、从大约 97. 0 到大约 99. 9、从大约 97. 5 到大约 99. 9、从大约 98. 0 到大约 99. 9、从大约 98. 5 到大约 99. 9、从大约 99. 0 到大约 99. 9、从

大约 99.5 到大约 99.9、从大约 99.7 到大约 99.9、从大约 97.0 到大约 99.7、从大约 97.5 到大约 99.7、从大约 98.0 到大约 99.7、从大约 98.5 到大约 99.7、从大约 99.0 到大约 99.7、从大约 99.5 到大约 99.7、从大约 97.0 到大约 99.5、从大约 97.5 到大约 99.5、从大约 98.0 到大约 99.5、从大约 98.5 到大约 99.5、从大约 99.0 到大约 99.5、从大约 97.0 到大约 99.0、从大约 97.5 到大约 99.0、从大约 98.0 到大约 99.0、从大约 98.5 到大约 99.0、从大约 97.0 到大约 98.5、从大约 97.5 到大约 98.5、从大约 98.0 到大约 98.5、从大约 97.0 到大约 98.0、从大约 97.5 到大约 98.0、从大约 97.0 到大约 97.5wt. % 的三酸甘油酯。

[0087] 而且,基于所述组合物的总重量,所公开的组合物可以包含少于或等于大约 2wt. % 的双酸和 / 或单酸甘油酯。例如,基于所述组合物的总重量,所公开的组合物可以包含少于或等于大约 1.5、1.0、0.5 或 0.0wt. % 的双酸和 / 或单酸甘油酯,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。在一个具体的实例中,所公开的组合物可以包含 0.0wt. % 的单酸甘油酯。

[0088] 制备方法

[0089] 可以通过本文公开的方法制备所公开的组合物。即所公开的方法可用于从油(例如海产油、植物油和动物油)中减少和 / 或去除化合物(例如固醇),形成所公开的组合物。在一方面,所公开的方法包含把油与一种吸附剂接触以提供一种混合物,把所述混合物加热到从大约 100°C 到大约 210°C 并且从所述混合物去除所述吸附剂,以提供所公开的组合物。在一个具体的实例中,本文公开的是一种制备低胆固醇组合物的方法,所述方法是通过把油与一种吸附剂接触以提供一种混合物,把所述混合物加热到从大约 100°C 到大约 210°C 并且从所述混合物去除所述吸附剂。这些公开的方法可用于提供一种低胆固醇组合物,其中,所述组合物每克包含例如少于约 2.0 毫克胆固醇。

[0090] 如指出的,所产生的组合物可以包含水平减少的固醇等化合物,如上文描述的。而且,所产生的组合物可以包含上文描述的 EPA/DHA 水平、Gardner 颜色、对甲氧基苯胺值、反式脂肪酸水平和 / 或单酸、双酸和三酸甘油酯的水平。

[0091] 吸附剂

[0092] 在所公开的方法中,所述吸附剂可以是二氧化硅、粘土、碳或者它们的混合物。合适的二氧化硅的实例可以是 TRYSIL™,它可以从 Grace Davison(Columbia Maryland) 获得。合适的粘土的实例可以是 Grade F-160 活性粘土,它可以从 Englehardt Corporation(Jackson, Mississippi) 制造的产品获得。

[0093] 在某些所公开的方法的实例中,所述吸附剂可以是二氧化硅和粘土的组合物。合适的组合物可以包含大约 1:1 的重量比的二氧化硅和粘土。在其他的实例中,所述吸附剂可以包含大约 1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1 或 10:1 的重量比的二氧化硅和粘土。

[0094] 在所公开的方法中,基于所述油的重量,使用的吸附剂的量可以是小于或等于大约 20wt. %。例如,基于所述油的重量,使用所述吸附剂的量可以是大约 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1wt. %,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。在其他的实例中,基于所述油的重量,使用所述吸附剂的量可以是大约 20 到大约 2、从大约 18 到大约 2、从大约 16 到大约 2、从大约 14 到大约 2、从大约 12 到大约 2、从大约 10 到大约 2、从大约 8 到大约 2、从大约 6 到大约 2、从大约 4 到大约 2、从大约

20 到大约 4、从大约 18 到大约 4、从大约 16 到大约 4、从大约 14 到大约 4、从大约 12 到大约 4、从大约 10 到大约 4、从大约 8 到大约 4、从大约 6 到大约 4、从大约 20 到大约 6、从大约 18 到大约 6、从大约 16 到大约 6、从大约 14 到大约 6、从大约 12 到大约 6、从大约 10 到大约 6、从大约 8 到大约 6、从大约 20 到大约 8、从大约 18 到大约 8、从大约 16 到大约 8、从大约 14 到大约 8、从大约 12 到大约 8、从大约 10 到大约 8、从大约 20 到大约 10、从大约 18 到大约 10、从大约 16 到大约 10、从大约 14 到大约 10、从大约 12 到大约 10、从大约 20 到大约 12、从大约 18 到大约 12、从大约 16 到大约 12、从大约 14 到大约 12、从大约 20 到大约 14、从大约 18 到大约 14、从大约 16 到大约 14、从大约 20 到大约 16、从大约 18 到大约 16 或者从大约 20 到大约 18wt. %。

[0095] 而且,可以使用的吸附剂与油的比例可以是大约 20:100、19:100、18:100、17:100、16:100、15:100、14:100、13:100、12:100、11:100、1:10、9:100、8:100、7:100、6:100、5:100、4:100、3:100、2:100 或 1:100。当所述吸附剂是二氧化硅和粘土的组合物的时候,可以使用的二氧化硅和粘土与油的单个比例可以是大约 1:10、9:100、8:100、7:100、6:100、5:100、4:100、3:100、2:100 或 1:100。而且,当所述吸附剂是二氧化硅和粘土的组合物的时候,基于油的重量,二者每种可以使用的量是大约 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1wt. %,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。在几个实例中,从大约 3 至大约 7wt. % (例如,或者从大约 5 至大约 7wt. %) 的所述吸附剂与所述油接触。

[0096] 混合

[0097] 可以用本领域已知的任何方法把所述吸附剂和油混合。“混合”并非意指一种特定的混合结果,例如溶解任何组分至特定水平或者形成特定的组合物,例如同质混合物,但是可以产生这种混合物并且可以通过混合溶解某些组分。最好是剧烈的混合。混合可以手工进行或者通过一个机械混合装置进行,所述装置例如但不限于静态混合器、磁力搅拌器、振荡器、旋转器或旋转装置。混合也可以通过在混合物中加压气体或产生气泡或者通过声处理进行。

[0098] 所述油和吸附剂的混合可以进行至少 1 分钟。混合也可以进行至少 1、5、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100 分钟,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。而且,所述混合物可以在加热步骤之前、之中或之后进行混合。

[0099] 温度

[0100] 加热所述吸附剂和油的混合物可以在各种不同温度下进行,但是,所述方法通常可以在升高的温度下进行。精确的升高温度可依赖于具体的油和其用量、具体的吸附剂和其用量、所述油与所述吸附剂的比例、具体的压力、选择等等。进行所公开的方法的合适的温度包括但不限于从大约 100 到大约 210°C、从大约 110 到大约 200°C、从大约 120 到大约 190°C、从大约 130 到大约 180°C、从大约 140 到大约 170°C 或从大约 150 到大约 160°C。在其他的实例中,所述混合物可以被加热到大约 100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、

167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209 或 210℃,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。

[0101] 在其他的实例中,可以把所述混合物加热到从大约 100 到大约 210、从大约 110 到大约 210、从大约 120 到大约 210、从大约 130 到大约 210、从大约 140 到大约 210、从大约 150 到大约 210、从大约 160 到大约 210、从大约 170 到大约 210、从大约 180 到大约 210、从大约 190 到大约 210、从大约 200 到大约 210、从大约 100 到大约 200、从大约 110 到大约 200、从大约 120 到大约 200、从大约 130 到大约 200、从大约 140 到大约 200、从大约 150 到大约 200、从大约 160 到大约 200、从大约 170 到大约 200、从大约 180 到大约 200、从大约 190 到大约 200、从大约 100 到大约 190、从大约 110 到大约 190、从大约 130 到大约 190、从大约 140 到大约 190、从大约 150 到大约 190、从大约 160 到大约 190、从大约 170 到大约 190、从大约 180 到大约 190、从大约 100 到大约 180、从大约 110 到大约 180、从大约 120 到大约 180、从大约 140 到大约 180、从大约 150 到大约 180、从大约 160 到大约 180、从大约 170 到大约 180、从大约 100 到大约 170、从大约 110 到大约 170、从大约 120 到大约 170、从大约 130 到大约 170、从大约 150 到大约 170、从大约 160 到大约 170、从大约 100 到大约 160、从大约 110 到大约 160、从大约 120 到大约 160、从大约 130 到大约 160、从大约 140 到大约 160、从大约 100 到大约 150、从大约 110 到大约 150、从大约 120 到大约 150、从大约 130 到大约 150、从大约 140 到大约 150、从大约 100 到大约 140、从大约 110 到大约 140、从大约 120 到大约 140、从大约 130 到大约 140、从大约 100 到大约 130、从大约 110 到大约 130、从大约 120 到大约 130、从大约 100 到大约 120、从大约 110 到大约 120 或者从大约 100 到大约 110℃。在某些具体的实例中,所述混合物被加热到从大约 140 至大约 180℃,或者更具体地,从大约 180 至大约 190℃或从大约 150 至大约 170℃。

[0102] 也考虑在与所述吸附剂接触之前加热所述油。这样的一种预加热步骤可以在本文描述的任何温度和温度范围下进行。

[0103] 加热所述混合物和 / 或预加热所述油可以在一段时间内发生,例如持续至少 1、10、20、30、40、50 或 60 分钟。在某些实例中,所述加热步骤持续从大约 10 到大约 20、从大约 20 到大约 30、从大约 10 到大约 30 或从大约 30 到大约 60 分钟。而且,在加热后,可以冷却所述混合物从大约 30 至大约 60 分钟。

[0104] 压力

[0105] 在所公开的方法中,所述加热步骤可以在减压的条件下进行。一个合适的压力可以小于或等于大约 1 托或者小于或等于大约 0.1 托。在其他的实例中,所述加热步骤可以在小于或等于大约 1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、0.03、0.02 或 0.01 的压力下进行,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和 / 或下限。

[0106] 分离

[0107] 在加热所述混合物之后,可以从所述混合物中除去所述吸附剂。可以通过本领域中已知的任何方法去除所述吸附剂。例如,可以通过过滤、离心或者其他类似的方法去除所述吸附剂。通过加热具有所述吸附剂的所述油并且通过去除所述吸附剂产生的组合物可以包含减少量的胆固醇(例如,每克油中少于或等于大约 6mg 的胆固醇)、小于或等于大

约 25mg 的对甲氧基苯胺、小于或等于大约 18 的 Gardner 颜色、每克组合物从大约 0 至大约 700 毫克的 DHA 和 / 或 EPA (或者从 0:70 至 70:0 的 EPA :DHA wt. % 比率)、少于或等于大约 5wt. % 的反式脂肪酸和 / 或多于或等于大约 97wt. % 的三酸甘油酯。获得的所述组合物包括不含胆固醇的产物。所述方法也可用作脱色方法,具有双重目的,即减少油中的胆固醇和减弱油的颜色。

[0108] 补充剂

[0109] 本文还公开了包含本文公开的组合物的营养补充剂。营养补充剂是可以被施予一个受试者或者被一个受试者服用以提供、补充或增加营养物(例如维生素、矿物质、必须微量元素、氨基酸、肽、核酸、寡核苷酸、脂质、胆固醇、类固醇(steroid)、碳水化合物等等)的任何化合物或组合物。在一方面,本文公开的是包含任何的本文公开的化合物的营养补充剂。例如,一种营养补充剂包括一种包含海产油的组合物,其中所述组合物含有每克油中少于或等于大约 6mg 的胆固醇、小于或等于大约 25 的对甲氧基苯胺、小于或等于大约 18 的 Gardner 颜色、每克的组合物从大约 0 至大约 700 毫克的 DHA 和 / 或 EPA (或者从 0:70 至 70:0 的 EPA :DHA wt. % 比例)、少于或等于大约 5wt. % 的反式脂肪酸和 / 或多于或等于大约 97wt. % 的三酸甘油酯。

[0110] 所述营养补充剂可以包含任意量的本文公开的组合物,但是其包含的通常的量将由为一个受试者提供所需剂量的一种油或特定的脂肪酸(例如 EPA 和 / 或 DHA)确定。在所述营养补充剂中所需化合物的精确量对每位受试者都会不同,依赖于所述受试者的种类、年龄、体重和整体状态、要治疗的任何饮食缺陷的严重程度、具体的给药途径等等。因此,不可能为每种营养补充剂规定一个精确的量。然而,本领域的普通技术人员仅仅使用本文教导的常规实验就可以确定合适的量。

[0111] 所述营养补充剂也可以包含其他营养成分,例如维生素其他微量元素、矿物质等等。而且,所述营养补充剂可以包含其他成分,例如防腐剂、杀菌剂、抗氧化剂、螯合剂、增稠剂、调味剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂或粘合剂。

[0112] 所述营养补充剂通常口服并且可以是适合于口服给药的任何的形式。例如,营养补充剂通常为片剂、凝胶药丸、胶囊、液体、囊剂或糖浆的形式。

[0113] 药物制剂

[0114] 文还公开了包含本文公开的组合物的药物制剂。一种合适的药物制剂可以包含所公开的任何组合物和一种药学上可接受的载体。例如,药物制剂可以包括含有一种油(例如海产油)的组合物,其中所述组合物每克油中含有少于或等于大约 6mg 的胆固醇、小于或等于 25 的对甲氧基苯胺、小于或等于 18 的 Gardner 颜色、每克组合物从大约 0 至大约 700 毫克的 DHA 和 / 或 EPA (或者从 0:70 至 70:0 的 EPA :DHA wt. % 比率)、少于或等于大约 5wt. % 的反式脂肪酸和 / 或多于或等于大约 97wt. % 的三酸甘油酯,以及一种药学上可接受的载体。所公开的药物制剂可以被应用于治疗或者预防。

[0115] “药学上可接受的”是指是一种原料没有生物学的或其他的不良反应,即可以被施予一个受试者而不引起任何不良的生物学效应并且不与含有它的药物制剂所包含的任何其他组分以一种有害的形式相互作用。所述载体的选择自然要使活性成分降解最小化,并且使在所述受试者中的有害的副作用最小化,这是本领域的技术人员清楚已知的。

[0116] 药物载体是本领域的技术人员已知的。最典型的是对人施药的标准载体,包括

溶液,例如无菌水、盐和生理 pH 的缓冲溶液。合适的载体及其制剂记载于 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005, 该文献中教导的载体和药物制剂以引用的方式纳入本文。通常,合适量的一种药学上可接受的盐被应用于所述制剂中以使所述制剂具有等渗性。药学上可接受的载体的实例包括但不限于盐溶液、林格溶液(Ringer's solution)和葡萄糖溶液。所述溶液的 pH 可以从大约 5 至大约 8 (例如从大约 7 至大约 7.5)。其他载体包括缓释制剂,例如包含所公开的组合物的固体疏水聚合体的半透性基质,所述的基质是具有一定形状的物质,所述形状例如膜、脂质体、微粒或微胶囊。本领域的技术人员显而易见的是,根据例如给药途径和给予的组合物浓度,某些载体可能是更优选的。根据本领域的技术人员使用的标准方法,可以给予其他化合物。

[0117] 药物制剂除了包含本文公开的化合物之外,可以包含其他载体,以及增稠剂、稀释剂、缓冲剂、防腐剂、表面活性剂等等。药物制剂还可以包括一种或多种其他活性成分,例如抗微生物剂、抗炎剂、麻醉剂等等。

[0118] 根据希望局部治疗还是全身治疗以及治疗的面积,可以以许多种途径把所述药物制剂进行施药。施药可以通过局部(包括眼、阴道、直肠、鼻内)、口服、吸入或肠胃外,所述肠胃外例如静脉滴注、皮下注射、腹膜内注射或肌肉注射。可以通过静脉内、腹膜内、肌肉、皮下、腔内或经皮的施药方式给予所公开的化合物。

[0119] 用于肠胃外给药的制剂包括无菌水溶液或非水溶液、悬浮液和乳液。非水溶剂的实例有丙二醇、聚乙二醇、橄榄油等植物油、海产油和例如油酸乙酯的可注射有机酯。水性载体包括水、乙醇/水溶液和乳液或悬浮液,包括盐溶液和缓冲介质。肠胃外载体包括氯化钠溶液、林格葡萄糖(Ringer's dextrose)、葡萄糖和氯化钠、乳酸格林式液(lactated Ringer's)和不挥发油。静脉内载体包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(例如基于格林葡萄糖溶液)等等。也可以存在防腐剂和和其他添加剂,例如抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂和惰性气体等等。

[0120] 用于局部施药的药物制剂可以包括软膏、洗液、霜剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。常规的药物载体、水剂、粉末或油基质、增稠剂等等都可能是需要的。

[0121] 用于口服的药物制剂包括但不限于粉末或颗粒、水或非水介质的悬浮液或溶液、胶囊、囊剂或片剂。增稠剂、调味剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂或结合剂可能是需要的。

[0122] 一些制剂组合物可能形成药学上可接受的酸或碱加成盐被施药,所述盐是通过与盐酸、氢溴酸、高氯酸、硝酸、硫氰酸、硫酸和磷酸等无机酸和甲酸、乙酸、丙酸、羟乙酸、乳酸、丙酮酸、乙二酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸和延胡索酸等有机酸反应,或者通过例如氢氧化钠、氢氧化铵、氢氧化钾等无机碱和单-、双-、三烷基和芳基胺和取代的乙醇胺等有机碱反应获得。

[0123] 给药装置

[0124] 可以把本文所述的任何组合物引入给药装置中。给药装置的实例包括但不限于微胶囊、微球体、纳米球或纳米颗粒、脂质体、囊泡体(nosome)、纳米红色体(nanoerythroosome)、固体脂质纳米颗粒、凝胶剂、凝胶胶囊、片剂、洗液、霜剂、喷雾剂、乳剂或粉末。适合于非口服施药的给药装置的其他实例包括肺球(pulmosphere)。本文使用的具体给药装置的实例在下文中描述。

[0125] 所公开的化合物可引入脂质体中。本领域的技术人员已知,脂质体通常来自于磷脂或其他脂类物质。脂质体由单层或多层水合的液晶形成,所述液晶分散在一种水性介质中。可以使用任何可以形成脂质体的无毒、生理上可接受并且可代谢的脂质。脂质体形式的所公开的组合物除了本文公开的组合物之外,可以包含稳定剂、防腐剂、辅料等等。合适的脂质的实例是磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂),既可以是天然的也可以是合成的。形成脂质体的方法是本领域已知的。见例如 Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, p. 33 et seq., 1976, 该文献中教导的脂质体及其制备以引用的方式纳入本文。

[0126] 在其他实例中,所述脂质体可以是阳离子脂质体(例如 DOTMA、POPE、DC 胆固醇)或阴离子脂质体。如果希望,脂质体可以进一步包含蛋白以促进对特定细胞的定位。包含一种化合物和一种阳离子脂质体的组合物的施药可以给予至进入靶器官的血液中,也可以被吸入呼吸道以靶向呼吸道的细胞。关于脂质体,见例如 Brigham et al., *Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol.* 1989, 1:95-100; Felgner et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1987, 84:7413-7; 和美国专利 4,897,355, 这些文献中教导的脂质体以引用的方式纳入本文。作为一个实例,给药可以通过使用市售的脂质体制剂以及利用本领域中的标准方法开发的其他脂质体实现,所述市售的脂质体制剂例如 LIPOFECTIN、LIPOFECTAMINE (GIBCO-BRL, Inc., Gaithersburg, MD)、SUPERFECT (Qiagen, Inc. Hilden, Germany) 和 TRANSFECTAM (Promega Biotec, Inc., Madison, WI)。还可以使用设计成以特定速率或剂量扩散化合物或从脂质体递送化合物的脂质体。

[0127] 如本文描述的,囊泡体是可以用于递送所公开的组合物的给药装置。囊泡体是包括非离子型表面活性剂的多层囊泡或单层囊泡。溶质的水溶液被表面活性剂大分子组织而成的双层包围。与脂质体类似,囊泡体被应用于靶向递送例如抗癌药,包括氨甲喋呤(methotrexate)、阿霉素(doxorubicin)和免疫佐剂。它们通常被认为不同于装运体(transfersome),即由两性的碳水化合物和含氨基的聚合物制备的囊泡(例如壳聚糖)。

[0128] 如本文描述的,纳米红色体是可以被用来递送所公开的组合物的给药装置。纳米红色体是把红细胞用限定孔大小的滤膜透析制备的纳米小囊泡。可以把具有不同阵列的生物学活性分子装载到这些小囊泡中,所述生物学活性分子包括蛋白和本文公开的组合物。它们通常作为像博来霉素(bleomycin)、放线菌素 D (actinomycin D) 这类的抗肿瘤药的理想载体,但是也被应用于类固醇、其他的脂质等等。

[0129] 人工红细胞是可以被用于递送所公开的组合物的又一种给药装置。可以通过界面聚合法和复合物乳化法制备人工红细胞。通常,所述“细胞”壁由聚邻苯二甲酰 L-赖氨酸聚合体/聚苯乙烯制得,并且所述核心由来自绵羊溶血产物的血红蛋白溶液制得。装载血红蛋白的微球体通常具有从大约 1 至大约 10 μ m 的大小。它们的大小、柔韧性和携带氧的能力与红细胞类似。

[0130] 固体脂质纳米颗粒是可用于递送所公开的组合物的又一种给药装置。固体脂质纳米颗粒是分散在一种水性表面活性剂溶液中的纳米颗粒。它们由被单层磷脂包被的固相疏水核心组成,并且通常通过高压匀浆技术制备。免疫调节复合体(ISCOM)是固体脂质纳米颗粒的实例。它们是似笼子的 40nm 超分子组合,由磷脂、胆固醇和疏水抗原组成,并且最常被用作免疫佐剂。例如,ISCOM 被应用于延长皮下注射的环孢菌素的血浆水平。

[0131] 微球体和微胶囊是可用于送递所公开的组合物和物的再一种给药装置。与脂质体给药系统不同,微球体和微胶囊通常不具有水性核心而是具有固相聚合体基质或膜。通过受控的聚合体沉淀、可溶聚合体的化学交联和两个单体的界面聚合或高压匀浆技术获得这些给药装置。通过从所述颗粒的侵蚀或扩散,被包裹的化合物逐渐地从贮藏所释放出来。已经成功开发了短效肽(例如像亮丙瑞林(leuporelin)和曲普瑞林(triptorelin)这样的 LHRH 激动剂)的制剂。聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)微球体目前以月和三个月剂量形式被应用于治疗晚期前列腺癌、子宫内膜异位和其他激素应答病症。使用一种溶剂萃取/蒸发方法,把醋酸亮丙瑞林(Leuprolide,一种 LHRH 超激动剂)引入各种 PLGA 基质中。如描述的,所有这些给药装置都可以与所公开的组合物同时使用。

[0132] 肺球是可以在本文中应用的给药装置的其他实例。肺球是具有低密度(小于大约 0.1g/mL)的中空多孔颗粒。肺球通常具有优良的再分散性并且通常通过超临界流体浓缩技术制备。与特定的基质(例如碳水化合物、人血清白蛋白等)的共喷雾干燥可以提高蛋白和肽(例如胰岛素)和肺部送递的其他生物分子的稳定性。这种类型的送递也可以用微乳剂和液体乳剂实现,它们是不需要大量机械能输入而自发形成的超微、薄、透明的水包油(o/w)乳剂。在这种技术中,可以在一个温度下制备一种乳剂,所述温度必须高于所述系统的相转移温度。在升高的温度下,所述乳剂是油包水(w/o)型,并且当它被冷却到所述相转移温度,这个乳剂转换成 o/w。因为它们的内相非常小,所以它们非常稳定并且被应用于持续地释放类固醇和疫苗。脂质乳剂包含一种中性脂质核心(即三酸甘油酯),使用像卵磷脂甘油三酯和 miglyol 酯的表面活性剂,所述核心被单层两性脂质(即磷脂)稳定。它们适合于被动的和主动的靶向作用。

[0133] 有正在研发中的其他口服送递系统,所述系统是基于渗透压调节、pH 调节、溶胀调节、改变的密度和飘浮系统(altered density and floating system)、黏膜黏附性等。现在使用的或正在研发的这些制剂和根据疾病的昼夜节律施药的时间延迟性制剂可以被应用于送递所公开的组合物。

[0134] 微胶囊

[0135] 在本文公开的一方面中,所公开的组合物可引入微胶囊中。例如,所述微胶囊可以包含初级微胶囊和公开的组合物团聚体,其中每个初级微胶囊具有一个初级的壳,其中所公开的组合物被包裹在所述初级壳中,其中所述的团聚体被包裹在一个外壳中。这些微胶囊在本文中也称为“多核心微胶囊”。

[0136] 在另一方面,本文公开的是包含本文公开的一种组合物、一种初级壳和一个二级壳的微胶囊,其中所述初级壳包裹所公开的组合物,并且所述二级壳包裹加载物质和初级壳。这些微胶囊在本文中被称为“单核心微胶囊”。

[0137] 任选地,其他的加载物质可以与所公开的组合物同时被包裹。这些其他的加载物质可以是任何的不能完全溶解于水性基质中的物质。在一方面,所述加载物质是一种固体、一种疏水性液体或者一种固体和一种疏水性液体的混合物。在另一方面,所述加载物质可以包含一种动物脂、一种油、一种液体、一种药物(例如小分子)、一种生物学活性物质、一种营养补充剂(例如维生素)、一种调味化合物或者它们的混合物。油的实例包括但不限于动物油(例如鱼油、海洋哺乳动物油等等)、植物油(例如芸苔或油菜籽)、矿物油、它们的衍生物或者它们的混合物。所述加载物质可以是一种纯化的或者部分纯化的油类物质,例如一

种脂肪酸、一种三酸甘油酯或它的酯、或者它们的混合物。在另一方面,所述加载物质可以是一种类胡萝卜素(例如番茄红素)、一种饱感剂、一种调味化合物、一种药物(例如一种不溶于水的药物)、一种颗粒、一种农业化学品(例如除草剂、杀虫剂、肥料)、或者一种水产养殖成分(例如饲料、色素)。

[0138] 在一方面,所述加载物质可用是上文公开的一种 ω -3 脂肪酸,包括它的衍生物。许多类型的 ω -3 脂肪酸的衍生物是本领域中熟知的。合适的衍生物的实例包括但不限于酯,例如植物甾醇酯、支链或直链 C_1 - C_{30} 烷基酯、支链或直链 C_2 - C_{30} 烯基酯、或支链或直链 C_3 - C_{30} 环烷基酯(如植物甾醇酯和 C_1 - C_6 烷基酯)。油的来源可以是水生有机体(例如鲚、毛鳞鱼、大西洋真鲷鱼、大西洋鲱鱼、大西洋鲭鱼、大西洋油鲱鱼(Atlantic menhaden)、鲑鱼、沙丁鱼、鲨鱼、金枪鱼等)和植物(例如亚麻、蔬菜等)和微生物(例如真菌和藻类)。

[0139] 在一方面,所述加载物质可以包含一种抗氧化剂。抗氧化剂的实例包括但不限于维生素 E、CoQ₁₀、生育酚、更极性的抗氧化剂的脂溶性衍生物,例如抗坏血酸脂肪酸盐(如抗坏血酸棕榈酸盐)、植物提取物(例如迷迭香、鼠尾草(sage)和牛至(oregano)油)、藻类提取物和合成抗氧化剂(例如BHT、TBHQ、乙氧喹、没食子酸烷基酯(alkyl gallate)、对苯二酚、生育三烯酚)。

[0140] 许多不同的聚合体可以被用来产生所述单核心和多核心微胶囊的壳层。这些聚合体的实例包括但不限于蛋白、聚磷酸盐(酯)、多糖或者它们的混合物。在另一方面,用于制备所述单核心和多核心微胶囊的壳材料进一步可包含A型明胶、B型明胶、聚磷酸盐(酯)、阿拉伯树胶、海藻酸盐、壳多糖、角叉菜胶、果胶、淀粉、变性淀粉、 α -乳白蛋白、 β -乳球蛋白、卵白蛋白、聚山梨糖(polysorbition)、麦芽糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、芸苔蛋白、白蛋白、壳多糖、多乳酸化合物、乳酸-羟乙酸共聚物、衍生壳多糖、壳聚糖、聚赖氨酸、各种的无机-有机复合物,或者它们任何的混合物。还考虑到可以使用这些聚合体的衍生物。在另一方面,所述聚合体可以是犹太教明胶、非犹太教明胶、伊斯兰教明胶或非伊斯兰教明胶。

[0141] 在一方面,在单核心和多核心的微胶囊中的一个或多个壳层包含具有小于50的Bloom值的明胶。这种明胶在本文中称为“低Bloom明胶”。所述Bloom值描述6.67%溶液在10°C下凝聚18小时形成的凝胶强度。在一方面,所述低Bloom明胶具有一个小于40、小于30、小于20或小于10的Bloom值。在另一方面,所述明胶具有一个45、40、35、30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1或0的Bloom值,其中所述的任何值可以形成一个合适的上限和/或下限。在另一方面,所述低Bloom明胶在所述多核心微胶囊的初级壳和外壳两者中都存在。在一方面,所述低Bloom明胶是A型明胶。在另一方面,所述低Bloom明胶是Kenney & Ross Ltd., R. R. #3Shelburne, NS Canada制造的A型明胶。在另一方面,具有0的Bloom值的明胶在所述多核心微胶囊的初级壳和外壳两者中都存在。

[0142] 用于制备所述单核心或多核心微胶囊的壳的材料可以由两种不同类型的聚合体的混合物制成的双组分系统。例如,所述材料可以在所述聚合体组分之间的复合凝聚层。通过两种电荷相反的聚合体之间的相互作用引起复合凝聚。在一方面,用于产生所述单核心和多核心微胶囊的壳材料由(1)低Bloom明胶和(2)B型明胶、聚磷酸盐(酯)、阿拉伯树胶、海藻酸盐、壳聚糖、角叉菜胶、果胶、羧甲基纤维素、乳清蛋白、大豆蛋白、芸苔蛋白、白蛋白或它们的混合物组成。不同的聚合体的摩尔比可以不同。例如,低Bloom明胶与其

他聚合体组分的摩尔比可以从 1:5 到 15:1。例如,当使用低 Bloom 明胶和聚磷酸盐(酯)的时候,低 Bloom 明胶与聚磷酸盐(酯)的摩尔比可以从大约 8:1 到大约 12:1;当使用低 Bloom 明胶和 B 型明胶的时候,所述摩尔比为 2:1 到 1:2;当使用低 Bloom 明胶和海藻酸盐的时候,所述摩尔比为 3:1 到 8:1。

[0143] 在所述壳材料(例如初级壳或外壳)中可以包括加工助剂。由于各种原因会用到加工助剂。例如,它们可以被应用于促进所述初级微胶囊的团聚、稳定所述乳剂系统、提高所述外壳的性质、控制微胶囊的尺寸和/或作为抗氧化剂。在一方面,所述加工助剂可以是乳化剂、脂肪酸、脂质、蜡、微生物细胞(例如酵母细胞系)、粘土或无机化合物(例如碳酸钙)。虽然不想受理论的限制,但是这些加工助剂可以提高所述微胶囊的屏障性质。在一方面,在所述壳材料中可以加入一种或多种抗氧化剂。抗氧化剂性质在加工的过程中(例如在凝聚和/或喷雾干燥过程中)和在它们形成之后的微胶囊中(即延长贮存期限等)都是有用的。优选地,可以使用发挥大量功能的少数加工助剂。在一方面,所述抗氧化剂可以是酚化合物、植物提取液或含硫氨基酸。在一方面,抗坏血酸(或其盐,例如抗坏血酸钠或抗坏血酸钾)可以被应用于促进所述初级微胶囊的凝聚、控制微胶囊的尺寸并且作为抗氧化剂。被应用的所述抗氧化剂的量可以是大约 100ppm 至大约 12,000ppm 或者从大约 1,000ppm 至大约 5,000ppm。也可以使用例如像金属螯合剂的其他加工助剂。例如,可以使用乙二胺四乙酸来结合金属离子,所述金属离子可降低所加载物质的催化氧化。

[0144] 在一方面,所述初级微胶囊(初级壳)具有的平均直径为大约 40nm 到大约 10 μm 、0.1 μm 到大约 10 μm 、1 μm 到大约 10 μm 、1 μm 到大约 8 μm 、1 μm 到大约 6 μm 、1 μm 到大约 4 μm 或 1 μm 到大约 2 μm 或 1 μm 。在另一方面,所述多核心微胶囊具有的平均直径可以从大约 1 μm 到大约 2000 μm 、20 μm 到大约 1000 μm 、从大约 20 μm 到大约 100 μm 或从大约 30 μm 到大约 80 μm 。在另一方面,所述单核心微胶囊具有一个从 1 μm 至 2,000 μm 的外径。

[0145] 本文描述的微胶囊通常具有高有效负载和结构强度的组合。例如,加载物质的有效负载可以是所述单核心或多核心微胶囊重量的 20% 至 90%、50% 至 70%,或者 60%。

[0146] 在一方面,在美国专利申请公布文本 2003/0193102(其全文通过引用的方式纳入本文)中公开的方法可以被应用于包裹所公开的组合物。还考虑到,在所述单核心或多核心微胶囊的外壳之外可以添加一层或多层另外的壳层。在一方面,在国际公布文本 WO 2004/041251A1(其全文被通过引用的方式纳入本文)中描述的技术可以被应用于为所述单核心和多核心微胶囊添加另外的壳层。

[0147] 靶向送递

[0148] 可以通过抗体、受体或受体配体把所公开的组合物靶向到一种特定的细胞类型,例如胰岛细胞。如下的参考文献是利用这种技术靶向特定组织的实例(Senter et al., Bioconjugate Chem. 1991, 2:447-51; Bagshawe, Br. J. Cancer 1989, 60:275-81; Bagshawe et al., Br. J. Cancer 1988, 58:700-3; Senter et al., Bioconjugate Chem 1993, 4:3-9; Battelli et al., Cancer Immunol. Immunother. 1992, 35:421-5; Pietersz and McKenzie, Immunolog. Rev. 1992, 129:57-80; Roffler et al., Biochem. Pharmacol. 1991, 42:2062-5)。这些技术可以被应用于各种其他的特定细胞类型。

[0149] 食品

[0150] 本文还公开了包含任何的所公开的组合物食品。“食品”是指可以被一个受试者食用(例如吃、喝或吞咽)的任何物品。在一方面,所述微胶囊可以被用作一种食品的营养补充剂。例如,所述微胶囊和乳剂中可以加入维生素、 ω -3 脂肪酸和其他对健康有益的化合物。在一方面,所述食品是烘烤食品、糊剂、肉产品、冰冻乳制品、乳制品、乳酪制品、蛋制品、调味品、汤粉、快餐食品、坚果制品、植物蛋白制品、硬蜜饯、软蜜饯、家禽制品、加工的果汁、砂糖(例如白糖或红糖)、调味剂、肉汁、糖浆、营养棒、饮料、干饮料粉、果酱或果冻、鱼制品或宠物食品。在另一方面,所述食品是面包、玉蜀黍饼、谷类食品、香肠、鸡肉、冰淇淋、酸乳酪、奶、色拉调味汁、米糠、果汁、干饮料粉、卷、饼干、饼、果饼或蛋糕。

[0151] 使用方法

[0152] 所公开的组合物还有广泛的应用。例如,所公开的组合物(包含所述营养补充剂、药物制剂、送递装置和食品)可以被用作脂肪酸(例如 PUFA 样 ω -3 脂肪酸)的来源、降低三酸甘油酯并且影响糖尿病相关的生物化学指标。

[0153] 在一个具体的实例中,本文公开了通过对一个受试者给予有效量的一种本文公开组合物以补充 ω -3 脂肪酸的方法,其中所述组合物包含一种 ω -3 脂肪酸。在另一个实例中,本文公开的是通过对一个受试者给予有效量的一种本文公开的组合物,降低其胆固醇水平、三酸甘油酯水平或者它们的组合的方法。

[0154] 在所公开的方法中,所述组合物可以是本文公开的任何组合物。而且,所公开的组合物可以单独使用或者与某种其他组分联合使用。例如,所公开的组合物可以以本文公开的营养补充剂的任何形式在所公开的方法中应用。在另一个实例中,所公开的组合物可以以本文公开的药物制剂的任何形式被应用于所公开的方法中。在再一个实例中,所公开的组合物可以被引入本文公开的任何送递装置中,或者被引入本文公开的任意的食品中以及应用于所公开的方法中。

[0155] 本文也考虑通过给予各种形式的所公开的组合物以实现本文公开的方法。例如,可以把本文公开的任何食品与任何所述药物制剂一起给药。在另一个实例中,可以把本文公开的任何营养补充剂与微胶囊一起给药。在再一个实例中,可以把本文公开的任何送递装置和营养补充剂与任何药物制剂一起给药,等等。

[0156] 剂量

[0157] 当在上述的方法或其他治疗中使用的时候或者在本文公开的营养补充剂、药物制剂、送递装置或食品中使用的时候,一种所公开的组合物“有效剂量”的使用可以是纯的形式或者以药学上可接受的盐的形式(只要此形式存在),并且可以有或者没有药学上可接受的辅药、载体或其他添加剂。

[0158] 对于任何特定的受试者,所述具体的有效剂量水平将依赖于各种因素,包括治疗的病症和所述病症的严重程度;使用的所述具体组合物的种类和活性;患者的年龄、体重和整体状态、性别和饮食;给药时间;给药途径;使用的具体组合物的排泄速率;所述治疗持续的时间;与使用的具体组合物组合或同时服用的药物;以及所述医学领域熟知的类似因素。例如,本领域的技术人员应该知晓,所述组合物的起始剂量水平要低于能够获得理想治疗效果的剂量水平,并且逐步地增加剂量直到获得理想的效果。如果希望,可以把有效日剂量为了施药的目的分成多个剂量。因此,单个剂量的组合物可以包含这样的量或者所述量的约数以组成所述日剂量。

[0159] 在有任何禁忌症的情况下,个体医师或受试者可以调整所述剂量。剂量可以变化并且在一天或几天时间内可以以一个或多个剂量服药。可以在文献中找到指定类型的药物产品的合适建议剂量。

[0160] 给药和送递

[0161] 在一方面,本文公开了一种送递装置向一个受试者给予一种公开的组合物中的用途。而且,公开了把一种公开的组合物向一个受试者送递的方法,所述方法是通过向所述受试者给予任何本文公开的营养补充剂、药物制剂、给药装置和 / 或食品。

[0162] 所公开的组合物(包括营养补充剂、微胶囊、送递装置和药物制剂)可以被口服、肠胃外(例如静脉内)、肌内注射、腹膜内注射、经皮给药、体外给药、局部给药等等,包括局部鼻内施药或吸入施药。本文使用的“局部鼻内施药”意思是通过一个或两个鼻孔把所述组合物送递至鼻和鼻道,并且给药过程可以包含通过喷雾机制或滴加机制,或者通过核酸或载体的雾化来送递。所述组合物的吸入施药可以通过喷雾或滴加机制经过鼻或口送递给药。给药也可以通过插管法直接对所述呼吸系统(例如肺)的任何区域进行。

[0163] 实施例

[0164] 如下的实施例是对根据所公开的主题的方法和结果的说明。这些实施例并不是意欲包含本文公开的主题的所有方面,而是对代表性的方法和结果举例说明。这些实施例并不是意欲排除那些对本领域的技术人员显而易见的本发明的等同替代和变化形式。

[0165] 虽然本发明人已经努力确保数字(例如量、温度等)的准确性,但是必须说明存在某些错误和偏差。除非另外指出,份为重量份、温度是 $^{\circ}\text{C}$ 或环境温度,压力是在或接近大气压。有大量的条件的变化和组合,例如组分浓度、温度、压力和其他可以被应用于优化所描述的工艺中获得的产品纯度和产量的反应范围和条件。将仅需要合理的和常规的实验进行这些工艺条件的优化。

[0166] 本文公开的某些材料、化合物、组合物和组分通过市售得到或者可以使用本领域技术人员普遍已知的技术很容易地合成。例如,用于制备所公开的组合物的起始材料和试剂或者可以通过商业供应商获得,所述供应商例如 Ocean Nutrition Canada, Ltd. (Dartmouth, Canada)、Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.)、Acros Organics (Morris Plains, N. J.)、Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.) 或 Sigma (St. Louis, Mo.), 或者可以通过本领域技术人员已知的方法制备,所述制备依照例如 Fieser and Fieser' s Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd' s Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March' s Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); 和 Larock' s Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) 的参考文献中给出的步骤。

[0167] 实施例 1

[0168] 下面的实施例使用 TRISYLTM、TRISYLTM/ 粘土组合物和仅粘土以去除 TG 18/12 中的胆固醇。TG 18/12 是一种含有大约 18wt. %EPA 和大约 12wt. %DHA 的三酸甘油酯海产油。这些实施例使用粗制的 TG 18/12, 批号 #3929, 起始油的胆固醇水平是 6.5mg/g。不同的 TG 18/12 粗制油可具有不同的胆固醇含量。本文公开的去掉胆固醇的条件可以对不同的油进

行调整。例如,粗制 TG 18/12,批号 #2755,含 4.3mg/g 的胆固醇,并且因此可以使用较温和的处理把胆固醇水平降到 1mg/g 之下。

[0169] 吸附剂

[0170] TRISYL™ 首先在 80℃ 下测试去除胆固醇,并且显示出比粘土更好的效果。然而,TRISYL™ 并不能很好地去掉颜色。一种 TRISYL™/粘土组合被测试去除胆固醇以及脱色。在 180℃ 下,TRISYL™/粘土(1:1)在海产油中的量达到 10% 或更高(最高至 20%),所述胆固醇水平可以被降低至 1mg/g 之下(例如 0.15mg/g)。使用 5-6% 的 TRISYL™/粘土,在 180℃ 下,胆固醇被减少至从 1.0 至 2.0mg/g。

[0171] 在高温下,粘土显示了更显著地去除胆固醇的效果。在 80℃ 下,3% 的粘土去除 TG 18/12(批号 #3929) 中大约 15% 的胆固醇,而在 180℃ 下,3% 的粘土去除所述油中 60% 以上的胆固醇。在 190℃ 下,在所述鱼油中使用 6% 的粘土 10-20 分钟将胆固醇减少到 0.5 至 0.8mg/g。虽然大部分的处理都测试了 20 分钟,但是似乎 10 分钟的处理就足够产生不含胆固醇的油。对于较温和的条件,可以增加处理时间以获得不含胆固醇的组合物。

[0172] 颜色

[0173] 在真空下的高温处理不会使所述油的颜色变深。经过所述处理的油的颜色比经过正常的脱色步骤(3% 的粘土,80℃)后的油颜色浅。虽然不想受理论的限制,但是本发明人相信改善颜色的一个原因是更大量的粘土被应用在所述脱胆固醇步骤中。

[0174] 对甲氧基苯胺值

[0175] 粗制 TG1 8/12(批号 #3929) 油具有 20 的对甲氧基苯胺值。使用 3% 粘土和 80℃ 的正常的脱色把该值降低至 12。在高温下用粘土和 TRISYL™ 处理的油样品具有更低的对甲氧基苯胺值(例如从 3 至 7)(见表 4)。

[0176] 表 4. 处理对对甲氧基苯胺值和胆固醇含量的影响

[0177]

样品信息	胆固醇 (mg/g)	对甲氧基苯胺
TG18/12,批号 #3929,粗制油(表示为“3929 粗制油”)	6.55	20.46
粘土 :3929 粗制油 3:100,80℃,60min	5.45	12.44
粘土 :Tri syl:3929 粗制油 7:7:100,180℃,20min	0.68	3.89
粘土 :Tri syl:3929 粗制油 1:1:10,180℃,20min	0.15	4.19
粘土 :Tri syl:3929 粗制油 6:6:100,180℃,20min	0.91	3.60
粘土 :3929 粗制油 7:100,180℃,20min	0.69	5.42
粘土 :3929 粗制油 6:100,190℃,20min	0.76	5.82
粘土 :3929 粗制油 5:100,200℃,20min	1.16	6.64
粘土 :3929 粗制未加工油 6:100,200℃,10min	0.45	5.98

粘土 :3929 粗制油 6:100, 210℃, 20min	0.18	7.14
粘土 :3929 粗制油 6:100, 190-200℃, 20min	0.45	6.93

[0178] EPA 和 DHA

[0179] 高温可以破坏 EPA 和 DHA,特别是存在吸收剂的情况下。随着温度和时间增加, EPA 和 DHA 的损失也增加(见表 5)。使用所公开的方法的无胆固醇的油(例如 <1mg/g)中损失大约 6 至 7wt.% 的 EPA 和 8 至 9wt.% 的 DHA。为了尽可能减少 EPA 和 DHA 的损失,可以使用更短的处理时间。

[0180] 表 5. 处理对 EPA、DHA 和胆固醇含量的影响

[0181]

样品信息	胆固醇 (mg/g)	EPA (mg/g)	DHA (mg/g)
3929 粗制油	6.55	168.48	117.85
粘土: 3929 粗制油 7:100, 180℃, 20min	0.69	157.07	108.29
粘土: 3929 粗制油 6:100, 190℃, 20min	0.76	157.38	108.01
粘土: 3929 粗制油 5:100, 200℃, 20min	1.16	157.09	108.45
粘土: 3929 粗制油 6:100, 200℃, 10min	0.45	153.85	105.10
粘土: 3929 粗制油 6:100, 190-200℃, 20min	0.45	152.49	103.07

[0182]

粘土: 3929 粗制油 6:100, 210℃, 20min	0.18	123.39	78.97
---------------------------------	------	--------	-------

[0183] 脂质类

[0184] 起始 TG 18/12 (批号 #3929)油含有超过 98wt.% 的三酸甘油酯和少量的双酸甘油酯。经过所公开的处理之后,没有出现三酸甘油酯的降解。双酸甘油酯含量被所述处理降低。TRISYL™ 和粘土可以吸收化合物(例如极性脂质)以及杂质。

[0185] 表 6. 处理对三酸、双酸和单酸甘油酯含量(分别为 TG、DG 和 MG)的影响

[0186]

样品信息	TG (%)	DG (%)	MG (%)
3929 粗制油	98.6	1.4	0.0
粘土 :3929 粗制油 1:1:10, 180℃, 20min	100	0.0	0.0
粘土 :3929 粗制油 6:100, 200℃, 10min	99.0	1.0	0.0
粘土 :3929 粗制油 6:100, 190-200℃, 20min	99.2	0.8	0.0

[0187] 表 7. 粘土和 TRISYL™ 的去除胆固醇的作用

[0188]

样品信息	胆固醇 (mg/g)
TG18/12, 批号#4381, 粗制油 (表示为“4381粗制油”)	4.25
Trisyl: 4381 粗制油 1:10, 80℃, 60min	2.81
粘土: 4381 粗制油 1:1:10, 80℃, 50min, 180℃, 10min	0.73
重复胆固醇分析	0.71
3929 粗制油	6.34
粘土: Trisyl: 3929 粗制油 1:1:10, 180℃, 20min	0.71
重复胆固醇分析	0.70
4381 粗制油	4.30
Trisyl: 4381 粗制油 1:10, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.88
粘土: Trisyl: 4381 粗制油 1:1:10, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	0.21
粘土: 4381 粗制油 1:10, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	0.09
重复分析	0.08
粘土: Trisyl: 3604 粗制油 1:1:10, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	0.84
Trisyl: 3604 粗制油 1:20, 180℃, 40min (>80℃, ~45min)	1.88
3929 粗制油	6.50
粘土: Trisyl: 3929 粗制油 1:1:20, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.80
粘土: Trisyl: 3929 粗制油 1:1:10, 130℃, 20min (>80℃, ~45min)	2.44
粘土: Trisyl: 3929 粗制油 3:3:100, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.00
3929 粗制油, A 瓶	6.55
粘土: Trisyl: 3929 粗制油(A 瓶)3:3:100, 180℃, 20min(>80℃, ~45min)	1.89
粘土: Trisyl: 3929 粗制油(A 瓶)1:1:20, 130℃, 40min(>80℃, ~60min)	2.52
粘土: 3929 粗制油 (A 瓶) 1:20, 180℃, 20min (>80℃, ~50min)	1.22
粘土: Trisyl: 3929 粗制油 (A 瓶) 油 7:7:100, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	0.68

[0189]

粘土: Trisyl: 3929 粗制油(A瓶)1: 1: 10, 160℃, 20min(>80℃, ~45min)	1.18
粘土: Trisyl: 3929 粗制油(A瓶)1: 1: 10, 180℃, 20min(>80℃, ~45min)	0.15
粘土: Trisyl: 3929 粗制油(A瓶)6: 6: 100, 180℃, 20min(>80℃, ~45min)	0.91
粘土: Trisyl: 3929 粗制油(A瓶)1: 1: 10, 180℃, 10min(>80℃, ~35min)	0.59
粘土: Trisyl: 3929 粗制油(A瓶)1: 1: 20, 160℃, 20min(>80℃, ~45min)	2.04
粘土: Trisyl: 3929 粗制油(A瓶)3: 3: 100, 180℃, 20min(>80℃, ~45min)	1.07
粘土: Trisyl: 3929 粗制油(A瓶)1: 1: 10, 180℃, 20min(>80℃, ~45min)	0.34
粘土: Trisyl: 3929 粗制油(A瓶)1: 1: 20, 180℃, 20min(>80℃, ~45min)	0.74
3929 粗制油	6.40
粘土: Trisyl: 3929 粗制油 2: 3: 100, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	2.11
粘土: Trisyl: 3929 粗制油(A) 2: 3: 100, 180℃, 20min(>80℃, ~45min)	1.43
粘土: Trisyl: 3929 粗制油 1: 1: 40, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.50
粘土: Trisyl: 从上一行样品得到的油 1: 1: 40, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.06
粘土: Trisyl: 3929 粗制油 2: 3: 100, 160℃, 20min (>80℃, ~45min)	2.32
粘土: Trisyl: 从上一行样品得到的油 2: 3: 100, 160℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.93
粘土: 3929 粗制油 6: 100, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.19
粘土: 3929 粗制油 6: 100, 160℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.69
粘土: 3929 粗制油 3: 100, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	2.33
粘土: 从上一行样品得到的油 3: 100, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.51
粘土: 3929 粗制油 3: 100, 80℃, 60min	5.45
粘土: 3929 粗制油 7: 100, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	0.69
粘土: 3929 粗制油 7: 100, 170℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.37
粘土: 3929 粗制油 5: 100, 190℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.07
粘土: 3929 粗制油 6: 100, 190℃, 20min (>80℃, ~45min)	0.76
粘土: 3929 粗制油 5: 100, 200℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.16
粘土: 3929 粗制油 5: 100, 190℃, 20min (>80℃, ~45min)	1.15
粘土: 3929 粗制油 6: 100, 200℃, 10min (>80℃, ~35min)	0.45
粘土: 3929 粗制油 6: 100, 210℃, 20min (>80℃, ~45min)	0.18
粘土: 3929 粗制油 6: 100, 190-200℃, 20min (>80℃, ~45min)	0.45
TG18/12, 批号#2755, 粗制油(表示为“2755粗制油”)	4.31
粘土: 2755 粗制油 6: 100, 180℃, 20min (>80℃, ~45min)	0.73

[0190] 结果

[0191] 在中等的温度(大约 80℃)下, TRISYL™ 显示出比粘土从所述油中去除胆固醇更好的效果。TRISYL™ 和粘土组合去除所述油中多达 56wt.% 的胆固醇, 但并不能把胆固醇水平减小到低于 2mg/g。在更高的温度(例如大于大约 180℃)下, 粘土显示了去除胆固醇显著增加的效果。仅粘土或者 TRISYL™/ 粘土的组合都被发现能够去除多达 98wt.% 的胆固醇。在 180-190℃ 使用 5wt.% 的粘土的情况被发现能够把胆固醇的水平减少到 1.0-1.5mg/g。在 180-190℃ 使用 6-7wt.% 的粘土的情况被发现能够把胆固醇的水平减少到低于 1.0mg/g。

[0192] 使用这些方法失去大约 6.5% 的 EPA 和大约 8.5% 的 DHA。与所述起始油相比, 去胆固醇的样品的对甲氧基苯胺值也低。而且, 脂质类型分析发现所述处理减少了单酸甘油酯和双酸甘油酯。

[0193] 实施例 2

[0194] 在温和条件下测试七种 TG 18/12 油。它们是批号为 #3929、#2755 和 #3985 的粗制油,以及批号为 #5147、#4254 (两瓶具有不同的胆固醇含量) 和 #5139 的蒸发脱臭油。这些油在本文中分别被标记为 3929 粗制油、2755 粗制油、3985 粗制油、5147 粗制油、4254 粗制油 (A 瓶和 B 瓶) 和 5139 粗制油。

[0195] 基于前面的实验结果选择 140-160°C 的温度。使用粘土去除鱼油中的胆固醇的时候,温度可以是一个因素。表 8 显示温度对用 6% 的粘土去除胆固醇的影响。

[0196] 表 8. 温度对胆固醇去除的影响

[0197]

样品信息	胆固醇 (mg/g)
3929 粗制油	6.40
粘土 :3929 粗制油 6:100,160°C,20min	1.69
粘土 :3929 粗制油 6:100,180°C,20min	1.19
粘土 :3929 粗制油 6:100,190°C,20min	0.76
粘土 :3929 粗制油 6:100,200°C,20min	0.45
粘土 :3929 粗制油 6:100,210°C,20min	0.18

[0198] 表 9 显示在 140°C 下 20 分钟的结果。经过所述处理,所述胆固醇的水平略高于 2mg/g。对于通常的鱼油(具有 4-7mg/g 之间的胆固醇水平),经过所述处理的胆固醇含量最可能为 2.0-2.5mg/g。为了把胆固醇的水平减少到低于 2mg/g,可以增加处理时间或提高温度。

[0199] 表 9. 在大约 140°C 时胆固醇的去除

[0200]

样品信息	胆固醇 (mg/g)
2755 粗制油	5.43
粘土 :2755 粗制油 6:100,140°C,20min	2.16
粘土 :2755 粗制油 6:100,140°C,20min	2.25
粘土 :2755 粗制油 5:100,140-150°C,20min	2.14
粘土 :2755 粗制油 5:100,140°C,20min	2.25
粘土 :2755 粗制油 6:100,150°C,20min	2.05
粘土 :2755 粗制油 6:100,150°C,20min	2.10

[0201] 经过 160°C 的处理,在大部分的测试的鱼油(七种油中的六种)中胆固醇含量低于

2mg/g (见表 10)。为了防止对鱼油的破坏,选择 20 分钟的处理时间。在相对温和的条件(140-160℃),所述处理时间可以增加到 40-60 分钟,这样可以进一步减少胆固醇的水平。

[0202] 表 10. 在 160℃时用 6% 的粘土去除胆固醇

[0203]

样品信息	胆固醇 (mg/g)
3929 粗制油	6.40
粘土 :3929 粗制油 6:100,160℃,20min	1.69
2755 粗制油	5.43
粘土 :2755 粗制油 6:100,160℃,20min	1.96
5147 粗制油(经过蒸发脱臭)	5.25
粘土 :5147 粗制油 6:100,160℃,20min	1.97
4254 粗制油 A 瓶(经过蒸发脱臭)	5.06
粘土 :4254 粗制油 A 瓶 6:100,160℃,20min	1.91
4254 粗制油 B 瓶(经过蒸发脱臭)	5.55
粘土 :4254 粗制油 B 瓶 6:100,160℃,20min	1.96
5139 粗制油(经过蒸发脱臭)	5.18
粘土 :5139 粗制油 6:100,160℃,20min	1.98
3985 粗制油	7.11
粘土 :3985 粗制油 6:100,160℃,20min	2.89

[0204] 所公开的方法也作为脱色步骤,和正常的脱色过程相比所述步骤产生颜色更浅的油。高温脱色并没有对所述鱼油颜色显示负面影响。

[0205] 反式脂肪酸

[0206] 在脱胆固醇步骤之前和之后测试所述鱼油中的反式脂肪酸含量。所述油被转化成脂肪酸甲酯(FAME)并且用于反式脂肪酸的分析。EPA 乙酯标准品(均为顺式 EPA)也被转酯成 FAME 形式,以在酯基转移过程中监测产生多少的反式脂肪酸。所述结果(表 11)是根据

面积百分比得到(未定量化)。

[0207] 表 11. 在处理前后鱼油中的反式脂肪酸

[0208]

样品	反式 EPA	反式 EPA(重复)	反式 DHA	反式 DHA(重复)
3985 粗制油	1.2	1.2	1.2	1.5
经过 160℃,6% 的粘土处理	1.2	1.4	1.4	1.5
5147 粗制油(经过蒸发脱臭)	5.7	5.1	5.9	5.8
经过 160℃,6% 的粘土处理	7.4	5.9	7.6	7.1

[0209] 粗制 TG 18/12 油(批号 #3985)不含很多反式脂肪酸,而经过蒸发脱臭处理的油含有较高量的反式脂肪酸。所公开的步骤可以在蒸发脱臭之前使用。

[0210] 对于粗制油,所公开的步骤不显著地增加反式脂肪酸。但是对于所述蒸发脱臭的油,经过所公开的处理,反式脂肪酸显著地增加。虽然不想受到理论的限制,但是相信所述蒸发脱臭步骤本身会增加反式脂肪酸,并且使所述油在后面的处理中容易被破坏。

[0211] 表 12. 用粘土去除胆固醇的结果

[0212]

样品信息	胆固醇 (mg/g)
3929 粗制油	6.40
粘土 :3929 粗制油 6:100,160℃,20min	1.69
粘土 :3929 粗制油 6:100,180℃,20min	1.19
粘土 :3929 粗制油 6:100,190℃,20min	0.76
粘土 :3929 粗制油 6:100,200℃,20min	0.45
粘土 :3929 粗制油 6:100,210℃,20min	0.18
2755 粗制油	5.43
粘土 :2755 粗制油 6:100,140℃,20min	2.16
粘土 :2755 粗制油 6:100,140℃,20min	2.25
粘土 :2755 粗制油 6:100,150℃,20min	2.05
粘土 :2755 粗制油 6:100,160℃,20min	1.96

粘土 :2755 粗制油 6:100,180℃,20min	0.73
3985 粗制油, A 瓶	7.15
3985 粗制油, B 瓶	7.11
粘土 :3985 粗制油 A 瓶 6:100,140℃,20min	3.22
粘土 :3985 粗制油 A 瓶 6:100,140℃,20min	3.19
粘土 :3985 粗制油 A 瓶 6:100,160℃,20min	2.89
粘土 :3985 粗制油 B 瓶 6:100,170℃,20min	2.61
粘土 :3985 粗制油 A 瓶 6:100,170℃,20min	2.34
5147 粗制油(经过蒸发脱臭)	5.25
5147 粗制油重复	5.35
粘土 :5147 粗制油 6:100,160℃,20min	1.97
粘土 :5147 粗制油 5:100,160℃,20min	2.10
4254 粗制油 A 瓶(经过蒸发脱臭)	5.06
粘土 :4254 粗制油 A 瓶 5:100,160℃,20min	1.95
粘土 :4254 粗制油 A 瓶 6:100,160℃,20min	1.91
4254 粗制油 B 瓶(经过蒸发脱臭)	5.55
粘土 :4254 粗制油 B 瓶 6:100,160℃,20min	1.96
粘土 :4254 粗制油 B 瓶 5:100,160℃,20min	2.00
5139 粗制油(经过蒸发脱臭)	5.18
粘土 :5139 粗制油 6:100,160℃,20min	1.98
粘土 :5139 粗制油 5:100,160℃,20min	2.06

[0213] 实施例 3

[0214] 高温脱色对油质量、胆固醇减少、EPA/DHA 比例和量的改变、反式脂肪酸的变化、颜色和氧化稳定性的影响被测试。可以用普遍已知的方法测定氧化稳定性,所述方法例如活性氧方法(AOM)和氧稳定指数(OSI)。这些方法测定氧化的程度,为氧化酸败的出现点提供指示。测定氧化稳定性的合适的方法可以包括使用 Oxidation Stability Instrument(从 Omnion Inc., Rockland, MA 获得)和 Rancimat(从 Brinkman Instruments, Des Plaines, IL 获得)。这些仪器可以测定由离子的挥发性有机酸引起的电导率的变化。电导开始快速升高的点被选择作为端点(即所述氧化稳定性诱导时间)。

[0215] 经过碱提纯的 TG 油(批号 #8823)从 Mulgrave 和 Englehard 粘土获得。处理温度在 150°C。60g 油与 3g 粘土相混合。混合物被置于真空中,搅拌并加热至 150°C。在 150°C 下继续搅拌所述混合物 30 分钟。在冷却至 50°C(大约 40 分钟)之后,在真空中充氮气。然后把所述混合物通过滤纸过滤。

[0216] 表 13. 温度对胆固醇去除和油质量的影响

[0217]

样品处理	胆固醇 (mg/g)	氧化稳定性诱导时间 (h)	EPA/DHA	反式 (wt.%)	颜色 (Gardner)
8823 精制油	7.05	0.65	158/139		11.5 黄色/褐色
140°C, 30min	1.79	1.40			
140°C, 30min 两次脱色, 每次用 5%的粘土	1.57	1.20			
140°C, 45min	1.70	1.13		1.5	
140°C, 45min 两次脱色, 每次用 5%的粘土	1.15	1.20			
150°C, 30min	1.73	1.10	151/142	1.3	
150°C, 30min	1.74	1.05		1.2	
150°C, 30min 两次脱色, 每次用 5%的粘土	1.23	0.90			
150°C, 30min 两次脱色, 每次用 5%的粘土	0.83	0.85	144/137	1.8	
150°C, 45min	1.47	1.00	150/142	1.2	3.5 很浅的黄色
150°C, 45min	1.25	0.90			4.0
160°C, 30min	1.70	1.15		1.3	
160°C, 30min	1.60	0.75		1.3	
180°C, 20min	1.28	0.80		2.4	
180°C, 20min	0.63	0.55		2.4	

[0218] 所述起始油(批号 #8823)具有 7mg/g 的通常胆固醇水平。所公开的步骤可以把所述水平减少到 2.0mg/g 之下。所述温度越高或者处理时间越长,所述胆固醇水平越低。所处理的油的氧化稳定性诱导时间增加。

[0219] 对本领域技术人员显而易见的是,可对本发明中进行各种修饰或变化而不背离本发明的范围或精神。通过考虑说明书并实施本文公开的发明,本发明的其他实施方案对本领域技术人员是显而易见的。说明书和实施例意在仅作为实例看待,本发明的真正范围和将在下面的权利要求中给出。