



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I837080 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：106137949

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl. : A61K36/81 (2006.01)

A23L5/00 (2016.01)

A61P9/14 (2006.01)

A61P39/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/11/02 歐洲專利局

16196794.8

(71)申請人：英商普羅維斯天然產物有限公司 (英國) PROVEXIS NATURAL PRODUCTS
LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：瑞德斯托夫 丹尼爾 RAEDERSTORFF, DANIEL (FR)；理查 那沙里 RICHARD,
NATHALIE (FR)；慕斯勒 伯納德 MUSSLER, BERND (DE)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

CN 102271697A

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：2 共 25 頁

(54)名稱

防護空氣污染之不良影響的水溶性蕃茄萃取物

(57)摘要

本發明是關於含有一水溶性蕃茄萃取物(WSTE)的組成物，其可用於在一暴露於微粒空氣污染或在暴露於微粒空氣污染風險下的個體中維持心血管健康、使發展出心血管健康問題之風險降低，或者使既有的心血管健康問題惡化的可能性減低。

The present invention relates to compositions comprising a water soluble tomato extract (WSTE) which may be used in maintaining cardiovascular health, lessening the risk of developing cardiovascular health problems, or reducing the likelihood of worsening an existing cardiovascular health problem in a subject exposed, or is at risk of exposure, to particulate air pollution.



I837080

【發明摘要】

【中文發明名稱】

防護空氣汙染之不良影響的水溶性蕃茄萃取物

【英文發明名稱】

WATER SOLUBLE TOMATO EXTRACT PROTECTS AGAINST ADVERSE EFFECTS OF AIR POLLUTION

【中文】

本發明是關於含有一水溶性蕃茄萃取物(WSTE)的組成物，其可用於在一暴露於微粒空氣汙染或在暴露於微粒空氣汙染風險下的個體中維持心血管健康、使發展出心血管健康問題之風險降低，或者使既有的心血管健康問題惡化的可能性減低。

【英文】

The present invention relates to compositions comprising a water soluble tomato extract (WSTE) which may be used in maintaining cardiovascular health, lessening the risk of developing cardiovascular health problems, or reducing the likelihood of worsening an existing cardiovascular health problem in a subject exposed, or is at risk of exposure, to particulate air pollution.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】
(無)

【特徵化學式】
(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

防護空氣污染之不良影響的水溶性蕃茄萃取物

【英文發明名稱】

WATER SOLUBLE TOMATO EXTRACT
PROTECTS AGAINST ADVERSE EFFECTS OF AIR
POLLUTION

【技術領域】

【0001】發明領域

本發明是關於一水溶性蕃茄萃取物(「WSTE」)在防護人體心血管系統免於空氣污染的不良影響上的用途。

【先前技術】

【0002】發明背景

空氣污染有許多形式。一種常見類型的污染被稱為「微粒空氣污染」，其含有呈下列形式的污染，煙灰、氣體以及其他呈微小粒子形式的物質，該物質被稱為「可吸入微粒物質」。可吸入微粒物質是由大小來進行分類，諸如低於10或2.5微米的空氣動力直徑(分別為PM₁₀或PM_{2.5})，或諸如奈米粒子(低於100 nm的直徑，或PM_{0.1})。這些粒子通常來自於車輛排放，特別是柴油燃料，或來自於柴油-動力的機器。

【0003】已被顯示的是，微粒物質能夠進入血流中並誘發細胞毒性與發炎性反應，而且已有認知到暴露於柴油排放與心血管疾病之間的關聯。然而，仍尚未徹底瞭解如何達成的確切機制。參見Solomon et al 2013 *J. Thromb*

Haemost 11: 325-34 ; Tabor et al 2016 *Particle and Fibre Toxicology* 13:6 DOI 10.1186/s12989-016-0116-x ; Lucking et al 2008 *European Heart J* 29: 3043-3051 ; 以及 Hunter et al 2014 *Particle and Fibre Technology* 11:62 DOI 10.1186/s12989-014-0062-4 。

【0004】空氣汙染是微粒物質(PM)與氣體組分的混合物。許多研究顯示暴露於PM空氣汙染對心血管健康具有不良影響(Miller et al. 2012, Pope et al. 2015)。血小板活性/反應性與所提升的心血管疾病(特別是血栓形成)風險有關，並且亦會導致動脈粥狀硬化的發生。血小板活性/反應性會由許多因子所提升，特別是空氣汙染。因此，PM已被顯示會透過提升血小板活化來促進動脈血栓形成以及動脈粥狀硬化。

【0005】並非所有的血小板抗凝集劑皆透過相同的路徑來作用，抗凝集劑也不會對所有的凝集刺激起反應。例如，氯吡格雷(clopidogrel)(一種用於動脈粥狀硬化的心血管併發症之次級預防的抗血小板藥品)能夠抑制腺苷5'-二磷酸(ADP)-誘發的血小板凝集，但無法抑制由膠原蛋白或凝血酶所誘發的血小板凝集(參見Weber et al 1999 *British J Pharmacology* 126: 415-420)。除了生理機制(諸如在氧自由基-誘發的凝集中可觀察到的機制)，PM可透過物理性機制來刺激血小板凝集。

【0006】沒有茄紅素的水溶性蕃茄萃取物已被描

述；參見，例如WO2010/049707；WO10/049709，以及WO99/55350(皆由Provexis Natural Products, Ltd所申請)。它們在註冊商標FRUITFLOW與FRUITFLOW 2下皆可商業上得自於DSM Nutritional Products(瑞士)。它們已被描述為具有抗血小板凝集能力，其如此假定是由於在該等萃取物中存在有核苷與其他活性劑，諸如腺苷、包括漂木酸之咖啡酸衍生物，以及諸如芸香苷與槲皮素-3,4-醣苷之類黃酮。

【0007】 能夠有助於改善微粒空氣污染的影響之安全、有效的營養製劑、食品或食品補充物、營養製劑或藥物將是所欲擁有的。

【發明內容】

【0008】 發明概要

依據本發明，已被發現的是，一水溶性蕃茄萃取物能夠防護心血管系統免於由暴露於微粒空氣污染所引起的不良影響。因此，本發明涉及水溶性蕃茄萃取物(WSTE)在維持健康的心血管系統，和/或預防與空氣污染微粒物質的交互作用所引起之血小板凝集上的用途。

【0009】 依據本發明的第一個方面，提供一種包含一水溶性蕃茄萃取物的組成物，該組成物供用於在一暴露於微粒空氣污染或在暴露於微粒空氣污染風險下的個體中維持心血管健康、使發展出心血管健康問題之風險降低，或者使既有的心血管健康問題惡化的可能性減低。

【0010】 依據本發明的另一個方面，提供一種在一暴

露於微粒空氣汙染或在暴露於微粒空氣汙染風險下的個體中維持心血管健康、使發展出心血管健康問題之風險降低，或者使既有的心血管健康問題惡化的可能性減低之方法，其包含在暴露於空氣汙染微粒物質之前，或伴隨著暴露於空氣汙染微粒物質，投予一保護量的一水溶性蕃茄萃取物。

【0011】本發明的另一個方面提供WSTE在製備一藥物、營養製劑、食品補充物或食品上的用途，該藥物、營養製劑、食品補充物或食品是供用於在一暴露於微粒空氣汙染或在暴露於微粒空氣汙染風險下的個體中維持心血管健康、使發展出心血管健康問題之風險降低，或者使既有的心血管健康問題惡化的可能性減低。

【0012】本發明的另一個方面提供一種劑型，其包含一藥物、營養製劑、食品補充物或食品，其含有用於防護微粒空氣汙染之不良影響的一有效量的WSTE。

【0013】發明人相信WSTE對於維持心血管健康是有效的，因為，如下所述，WSTE使在一暴露於微粒空氣汙染的個體中的血小板凝集風險減低或最小化。因此，依據本發明的另一個方面，本發明提供一種使在一暴露於微粒空氣汙染的個體中的血小板凝集風險減低或最小化之方法，其包含在暴露於微粒空氣汙染之前，或在暴露於微粒空氣汙染的期間，對該個體投予一有效量的WSTE。

【圖式簡單說明】

【0014】圖1顯示FRUITFLOW在由微粒物質所誘發

的凝集量(最大%凝集)上的影響。詳細內容在實施例中。

【0015】圖 2 顯示 FRUITFLOW 在由微粒物質與 ADP(腺苷二磷酸)所誘發的凝集量(最大%凝集)上的影響。

【實施方式】

定義

【0016】如同在說明書與申請專利範圍中所使用的，下列定義適用：

【0017】水溶性蕃茄萃取物(“WSTE”)：在本發明中所使用的 WTSE 具有下列性質：

- 它在室溫下，亦即於 25°C 下，是水溶性的。在較佳具體例中，該萃取物在較低溫度下亦為可溶性的(諸如 15°C、10°C 或甚至低至 4°C，雖然可能需要更多的攪拌歷時較長的一段時間)。該 WSTE 實質上不含有茄紅素，或僅含有可忽略的量之茄紅素(以乾重計低於 0.5%，較佳地以乾重計低於 0.1%)。
- 實質上沒有水不溶性微粒物質(亦即以微粒物質的乾重計低於 0.1%，較佳地以微粒物質的乾重計低於 0.01%)。
- 它可為液體或乾燥形式。在一些形式中(諸如在乾燥萃取物 FRUITFLOW 2 中)，糖已被移除，並且該萃取物已被濃縮。

【0018】微粒空氣汙染：此為含有被分類為奈米粒子

或具有PM2.5或以下粒徑的粒子之空氣汙染。這些大小的粒子可以是“天然來源”所致，諸如火山噴發、沙塵暴、森林火災、來自草原火災的煙霧以及類似之物，或者人類活動所致，諸如汽車排放、製造業排放或其他活動，包括抽煙。

【0019】心血管健康：此術語被定義為與非所欲的血小板凝集有關的病況，諸如：動脈粥狀硬化、心肌梗塞、中風、血栓形成、周邊動脈疾病，或減少的腦血流，並且亦包括糖尿病(第1型或第2型)及其相關的心血管問題。

【0020】健康的人-為了本發明的目的，健康的人尚未被診斷出帶有、亦未被察覺帶有任何與非所欲的血小板凝集有關的心血管健康問題、動脈粥狀硬化、心肌梗塞、中風、血栓形成、周邊動脈疾病、減少的腦血流，或者糖尿病(第1型或第2型)。

較佳的組成物

【0021】較佳的WSTE包含一蕃茄萃取物，該蕃茄萃取物實質上沒有茄紅素，實質上耐熱的，並且包含水溶性化合物，該等水溶性化合物具有用來預防血小板凝集的活性，並且具有低於1000道耳頓的分子量。

【0022】較佳地，該WSTE包含選自於含有下列之群組的具有用於預防血小板凝集之活性的水性化合物中的一者、多者或每一者：

- (a) 醣化酚酸或酚酯，或其衍生物；
- (b) 醣化類黃酮；以及

(c) 核苷。

【0023】較佳的是，依據本發明所使用的WSTE是在WO2010/049707中所描述的蕃茄萃取物。較佳地，該WSTE是依據在WO2010/049707中所描述的方法而製得。例如，在一些具體例中，該WSTE可依據在WO2010/049707的圖2或4中所描述的方法而製得。

【0024】在一個具體例中，該WSTE是一呈一糖漿形式的液體。

【0025】一較佳的萃取物具有<0.8AU的褐變指數、4.0-4.3的pH以及1.15-1.20的密度，並且可由下列步驟來製備：

- (a) 製備經均質化之蕃茄的一初始混合物；
- (b) 將一水溶性部分與果實固形物分離開來；
- (c) 過濾該水溶性部分，以使該萃取物實質上沒有茄紅素；以及
- (d) 使用一蒸發器來濃縮在過濾滲透物中具有用於預防血小板凝集之活性的水溶性化合物。

【0026】在另一個具體例中，可從該萃取物中移除糖。較佳的是，該萃取物含有<1%的糖，並含有>95%的具有用於預防血小板凝集之活性的水溶性化合物，該等水溶性化合物被含在經均質化之蕃茄的一初始混合物中，該WSTE是衍生自該初始混合物。該等萃取物可呈經濃縮之水溶液的形式，或較佳地呈粉末形式。在一個最佳具體例中，該萃取物可由下列步驟而製得：

- (a) 製備經均質化之蕃茄果實的一初始混合物，其中該初始混合物的pH沒有超過pH5.5，該初始混合物的保持溫度沒有超過35℃，並且將該初始混合物以水予以稀釋，使其含有低於33%的固形物；
- (b) 藉由一操作程序來將一水溶性部分與果實固形物分離開來，該操作程序沒有使該部分的溫度提升至高於60℃；
- (c) 過濾該水溶性部分；
- (d) 將游離糖自該經過濾的水溶性部分中移除；以及
- (e) 藉由一操作程序來濃縮具有用於預防血小板凝集之活性的水溶性化合物，該操作程序沒有使該部分的溫度提升至高於60℃；

【0027】在步驟(e)之後該萃取物可為一經濃縮之水溶液，其含有<1%的糖，並含有>95%的具有用於預防血小板凝集之活性的水溶性化合物，該等水溶性化合物被含在該初始混合物中。可將該等水溶液進行脫水以進一步形成一粉末。

【0028】在一些具體例中，該WSTE可被提供於一組成物中，該組成物含有其他有益於人類健康的分子。例如，該組成物亦可含有硝酸鹽或一氧化氮的前驅物。該硝酸鹽較佳地是來自膳食硝酸鹽的來源[例如，僅供舉例，來自瑞士甜菜(swiss chard)、芝麻菜(rocket)、菠菜、大黃

(rhubarb)、草莓或萵苣的一水溶性萃取物]。該組成物亦可包含葉酸或其代謝物(例如5-甲氧基四氫葉酸鹽或四氫葉酸鹽)。包含葉酸或其代謝物和/或硝酸鹽之依據本發明而供使用的較佳組成物被描述於WO2014/102546中。

【0029】得益於WSTE處理的個體較佳地為人類個體。發明人已發現，若健康的人與帶有既有心血管病況者正在暴露於微粒空氣汙染風險下，他們可以得益於服用WSTE。

在健康的人中使用

【0030】在一些具體例中，該人是健康的人。在較佳具體例中，當該人在暴露於空氣汙染之前攝取本發明的WSTE，在暴露之前至少30分鐘至1小時進行攝取。在特別佳的具體例中，為了確保含有該WSTE的食品或食品補充物已被消化並且該WSTE活性成分已以其最佳位準進入循環系統，在暴露之前至少2或至少3小時進行攝取。在空氣汙染以持續事件發生(亦即空氣汙染持續多於一天)的區域中，該WSTE應於第一事件之前服用，並且在空氣汙染事件的期間至少每日服用。在其他具體例中，在很可能發生空氣汙染事件之一年中的部分期間，該WSTE至少每日服用。

【0031】本發明的另一個具體例是一種在一暴露於微粒空氣汙染的人中維持健康血流或使血小板凝集風險最小化的方法，其包括在暴露於微粒空氣汙染之前或在暴露於微粒空氣汙染的期間，對在暴露風險下的人投予一有效

量的WSTE。

【0032】在本發明的另一方面，在風險下的人大體而言享有良好的心血管健康，亦即不具有已知與心血管健康有關的問題。

【0033】本發明的另一個具體例是WSTE在一個暴露於微粒物質型空氣汙染風險下之健康的人中非治療性地維持健康血流的用途。非治療性結果的例子包括：減少由於皮膚護理問題，特別是皺紋或皮膚硬化，而看起來較老的風險，和/或由於良好的血液循環而維持一般健康與能量平衡。

【0034】本發明的WSTE的其他用途包括：

在空氣汙染的存在下，維持健康的血小板功能；

在空氣汙染的存在下，維持健康的血液循環與血流；

在微粒物質空氣汙染的存在下，減少不良的心血管病況之風險，諸如動脈粥狀硬化或血栓形成；

當暴露於微粒物質時，減少心血管疾病的嚴重性；以及

在空氣汙染的環境下，減少心血管與呼吸道疾病的風險。

在已經具有心血管疾病的人中使用

【0035】已意外發現的是，在腺苷二磷酸(ADP)與PM這兩者的存在下，WSTE顯示出一協同性的抗血小板凝集效用。ADP(一種儲存在血小板中之天然的血小板促效劑)在血小板活化時立刻釋放；並且它誘發血小板凝集的強效

起始作用。一般而言，**PM**亦強效地誘發血小板凝集，並且亦進一步促進由**ADP**所誘發的血小板凝集。與由**ADP**或**PM**單獨誘發之個別的血小板活化反應之總和相較之下，**ADP**加上**PM**的組合誘發出較強效的血小板反應。如在實施例中更詳細顯示的，我們發現**WSTE**抑制了存在於空氣汙染中的**PM**所誘發的血小板活性，並且意外地它亦抑制了由**PM**的存在所促進之**ADP**誘發的血小板凝集。

【0036】因此，若有所欲，本發明的**WSTE**亦可用於人之族群，該人之族群具有心血管健康問題或糖尿病病史，且因此具有**ADP**存在於其循環血液中，並且亦在暴露於微粒空氣汙染風險下。因此，本發明的另一個具體例是一種在具有心血管健康問題病史且暴露於微粒空氣汙染或在暴露於微粒空氣汙染風險下的人中維持心血管健康的方法，其包含在暴露於微粒空氣汙染之前，或在暴露於微粒空氣汙染的期間，對該人投予一有效量的**WSTE**萃取物。

【0037】本發明的另一個方面是**WSTE**在保護使用者對抗空氣汙染(較佳地微粒物質空氣汙染)之有害心血管影響上的用途。暴露於該空氣汙染或在暴露於該空氣汙染風險下的人可攝取**WSTE**，並藉此保護他/她自身對抗與空氣汙染有關的心血管問題。

【0038】本發明的另一個方面是一種減少與微粒空氣汙染所誘發之血小板凝集有關之心血管健康問題風險的方法，其包含對一在暴露於微粒空氣汙染風險下的人投予**WSTE**。

【0039】本發明的另一個方面是水溶性蕃茄萃取物供用於製備一藥品或營養製劑的用途，該藥品或營養製劑能夠於在一暴露於微粒空氣汙染或在暴露於微粒空氣汙染風險下的人中維持心血管健康、使發展出心血管健康問題之風險降低，或者使既有的心血管健康問題惡化的可能性減低。

劑量與配方

劑量：

【0040】蕃茄萃取物：較佳地，使用FRUITFLOW[®] 2(一粉末形式)，只是當該配方將為液體時，FRUITFLOW 1(一液體形式)會是較佳的。WSTE的用量應由25至300mg/天，較佳地由75至200mg/天，以及更佳地由125至175mg/天。在一些具體例中，100或150mg/天可由一個體所吃完。前述用量可以一天一次的單一劑量來服用，或部分劑量可以多於一天一次(亦即每天2或3次)來服用，使得所有的劑量被吃完。依據本發明之較佳的劑型包含25-300mg的WSTE，較佳地75-200mg的WSTE，以及更佳地125-175mg的WSTE。

【0041】給藥的時機：較佳的是在暴露於空氣汙染事件之前吃完WTSE，較佳地至少2-3小時之前，使得在該暴露之前該WTSE被適當地代謝並且可在循環系統中利用。在其他具體例中，至少在該暴露的30分鐘至1小時之前進行攝取。在空氣汙染以持續事件發生(亦即空氣汙染持續多於一天)的區域中，該WSTE應於第一事件之前服用，並且

在空氣汙染事件的期間至少每日服用。在其他具體例中，在很可能發生空氣汙染事件之一年中的部分期間，該WSTE至少每日服用。

形式

【0042】在一個具體例中，本發明的組成物可呈一營養製劑的形式。此處所用的術語“營養製劑”表示在營養與藥學領域這兩者的應用上皆有用。因此，包含WSTE的營養製劑組成物可用來作為食品與飲料的補充物，以及作為供腸道或非經腸道施用的藥學配方，其可為諸如膠囊或錠劑之固體配方，或諸如溶液或懸浮液之液體配方。

【0043】依據本發明的WSTE營養製劑組成物可進一步含有保護性水膠體(諸如樹膠、蛋白質、經改質的澱粉)、黏結劑、薄膜-形成劑、包封劑/材料、外壁/外殼材料、基質化合物、包衣、乳化劑、界面活性劑、助溶劑(油、脂肪、蠟、卵磷脂等等)、吸附劑、載體、充填劑、輔助化合物、分散劑、濕潤劑、加工助劑(溶劑)、助流劑、味覺-遮蔽劑、增重劑、膠凝劑、膠體-形成劑、抗氧化劑以及抗微生物劑。

【0044】依據本發明的營養製劑組成物可呈任何蓋侖(galenic)口服形式，其含有一適合用於投藥給人體的傳統載劑材料，例如呈固體形式，諸如(用於以下的添加劑/補充物)食品、食品預混物、強化食品、錠劑、丸劑、細顆粒、糖衣錠、膠囊以及發泡配方，諸如粉末與錠劑；或呈液體形式，諸如溶液、乳劑或懸浮液，如飲料、糊劑以及油性懸浮液。糊劑可併入至硬殼或軟殼膠囊中，其中該膠

囊的特徵在於，例如，動物-衍生的明膠、植物性蛋白質或木質磺酸鹽之基質。

【0045】若該營養製劑組成物是一藥學配方，該組成物進一步含有藥學上可接受的賦形劑、稀釋劑或佐劑。為了其配方，可使用例如在 *Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition* Williams & Wilkins, PA, USA 中所揭露的標準技術。為供口服投藥，較佳地使用錠劑與膠囊，其含有一適合的黏結劑(例如明膠或聚乙烯吡咯烷酮)、一適合的充填劑(例如乳糖或澱粉)、一適合的潤滑劑(例如硬脂酸鎂)，以及選擇性進一步含有添加劑。

【0046】在一些具體例中，可將該組成物進行配製以作為食品或飲料來食用。此種食品或飲料的實例為乳製品，包括，例如，人造奶油、塗醬、奶油、乳酪、起司、優格或乳飲料。

【0047】可使用WSTE來進行強化的食品之其他實例包括麵包、禾穀條、諸如蛋糕與餅乾之烘烤物以及馬鈴薯片或脆片。

【0048】飲料包括無酒精飲料與酒精飲料以及要被添加至飲用水與液態食品中的液劑。無酒精飲料為，例如，軟性飲料、運動飲料、果汁、檸檬水、茶以及牛奶為主的飲料。液態食品為，例如，湯以及乳製品。

【0049】可將含有WSTE的營養製劑組成物添加至一軟性飲料、一能量棒，或一糖果。

【0050】為了進一步例示說明本發明，非限制性的實

施例被呈現。

實施例

實施例1

【0051】試劑：柴油微粒物質(Industrial Forklift, SRM2975)是來自於美國國家標準技術研究所(蓋瑟士堡，MD，USA)。腺苷二磷酸(ADP)、二甲亞砜(DMSO)以及氧化鈦(IV)(TiO₂)銳鈦礦是來自於Sigma(聖路易，MO)。磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)是來自於Invitrogen(喀斯巴德，CA)。

【0052】柴油微粒物質與TiO₂的製備：將粒子懸浮於DMSO中並於一音波水浴中進行音波處理歷時5min以使凝聚作用最小化。在使用之前以適當的濃度將它們稀釋於PBS中。

【0053】血小板凝集量測：透過Safety-Multifly[®]針將來自健康的人類志願者的血液收集至Sodium Citrate S-Monovette[®]管(薩爾施泰特，寧布雷希特，德國)。富含血小板的血漿(PRP)是藉由將含檸檬酸鹽的血液於37°C下以150g進行離心歷時15 min而獲得。將PRP轉移至塑膠管中並置於37°C下。將剩餘的血液於37°C下以2000g進行離心歷時15min以獲得缺乏血小板的血漿(PPP)。血小板計數是使用一Sysmex細胞計數器(諾德施泰特，德國)來進行測定，並且使用自體的PPP來將在PRP中的血小板數目調整為 3×10^8 個血小板/mL。在刺激處理之前，於37°C下以Fruitflow[®] 2 (86µg/mL)或PBS培育PRP歷時10min。在

Fruitflow[®]的存在或不存在下，使用ADP(2.5 μ M)、柴油微粒物質(50 μ g/mL)或TiO₂(50 μ g/mL)來對PRP懸浮液進行刺激處理，並且於37°C且於攪拌條件下在一血小板凝集計(APACT 4004，Labitec，阿倫斯堡，德國)上監控血小板凝集歷時10min。將PPP用來決定基線(100%凝集)。由於粒子會影響光穿透，將具有柴油微粒物質(50 μ g/mL)或TiO₂(50 μ g/mL)的PPP分別用來作為在柴油微粒物質或TiO₂的存在下之基線。將血小板凝集量化為在凝集曲線下的面積(AUC)以及最大百分比凝集(max % aggr.)。

結果

【0054】ADP是一種儲存在血小板中之天然的血小板促效劑並且在血小板活化時立刻釋放；它誘發強效的血小板凝集之起始作用。柴油微粒物質(PM)亦強效地誘發血小板凝集。相對地，非污染性TiO₂粒子在等價的濃度下沒有誘發顯著的凝集。此外，PM進一步促進了由ADP所誘發的血小板凝集。與由ADP或PM單獨誘發之個別的血小板活化反應之總和相較之下，ADP加上PM的組合誘發較強效的血小板活化反應。

【0055】有趣地，Fruitflow[®]亦能夠抑制由PM所誘發的血小板凝集。因此，在Fruitflow[®]的存在下，在凝集曲線下的面積(AUC)由18606至13079顯著地減少了30%，並且最大百分比凝集(max % aggr.)由37%至27%顯著地減少了28%(表1與圖1)。最後，Fruitflow[®]強效地抑制由ADP與PM的組合所促進的血小板凝集。在凝集曲線下的面積

(AUC)由55622至35511顯著地減少了36%。在Fruitflow[®]的存在下，最大百分比凝集(max % aggr.)由101%至66%顯著地減少了35%(表1與圖2)

表1：Fruitflow[®]對於由空氣汙染微粒物質所誘發的血小板凝集之影響

	ADP	ADP+ FF	PM	PM+ FF	PM+ ADP	PM+ADP +FF
AUC	27953 ±4856	6656± 1246*	18606 ±2207	13079 ±683*	55622 ± 3288	35511± 4297*
Max % aggr.	54±7	18±5*	37±4	27±1*	101±7	66±8*

所有的數值為平均值±SD。ADP，腺苷二磷酸。PM，微粒物質。FF，Fruitflow[®]。AUC，在凝集曲線下的面積。Max % aggr.，最大百分比凝集。
*p<0.05 顯著地不同於沒有接受FF之對應的處理(例如ADP vs.ADP+FF、PM vs PM+FF、PM+ADP vs PM+ADP+FF)。

結論

【0056】 Fruitflow[®]抑制了存在於空氣汙染中之PM所誘發的血小板活性。此外，Fruitflow[®]亦抑制了由PM的存在所促進之ADP誘發的血小板凝集。

【0057】 因此，Fruitflow[®]使由PM所誘發的血小板活化減低，該血小板活化促進動脈血栓形成、動脈粥狀硬化，以及其他心血管疾病。在由壓力所致之已提升的血小板反應性的情況下，Fruitflow[®]會是特別有用的。此外，因此WTSE可用於帶有一諸如糖尿病或心血管疾病之既有疾病的人，蓋因在壓力病況與疾病下釋放之天然血小板促效劑(諸如ADP)所提升的血小板反應性會被空氣汙染物(諸如PM)進一步增進，且會受到Fruitflow[®]抑制，因而減低了由PM所導致的心血管事故之風險。總而言之，Fruitflow[®]

能夠減低PM在心血管系統上的有害影響。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種水溶性蕃茄萃取物(WSTE)在製備一組成物之用途，該組成物用於在一暴露於微粒空氣污染的個體中維持心血管健康、使發展出心血管健康問題之風險降低，或者使既有的心血管健康問題惡化的可能性減低，其中心血管健康問題係與非所欲的血小板凝集有關，其中該 WSTE 係由一包含下列步驟之方法製得：

- (a) 製備經均質化之蕃茄果實的一初始混合物；
- (b) 將一水溶性部分與果實固形物分離開；
- (c) 過濾該水溶性部分，以使萃取物實質上沒有茄紅素；以及
- (d) 濃縮在過濾滲透物中具有用於預防血小板凝集之活性的水溶性化合物。

【第2項】 一種水溶性蕃茄萃取物(WSTE)在製備一組成物之用途，該組成物用於在一暴露於微粒空氣污染的個體中維持心血管健康、使發展出心血管健康問題之風險降低，或者使既有的心血管健康問題惡化的可能性減低，其中心血管健康問題係與非所欲的血小板凝集有關，其中該 WSTE 係由一包含下列步驟之方法製得：

- (a) 製備經均質化之蕃茄果實的一初始混合物，其中該初始混合物的 pH 沒有超過 pH5.5，且該初始混合物的保持溫度沒有超過 35℃；
- (b) 藉由一操作程序來將一水溶性部分與果實固形物分離開，該操作程序沒有使該部分的溫度提升至高於

60°C；

(c) 過濾該水溶性部分；

(d) 將游離糖自經過濾的水溶性部分中移除；以及

(e) 藉由一操作程序來濃縮具有用於預防血小板凝集之活性的水溶性化合物，該操作程序沒有使該部分的溫度提升至高於60°C。

【第3項】 如請求項1或2的用途，其中該組成物係呈一藥品、營養製劑、食品補充物或食品之形式。

【第4項】 如請求項1或2的用途，其中該個體係一人類個體。

【第5項】 如請求項4之用途，其中該人類個體為一健康的人。

【第6項】 如請求項4之用途，其中該人類個體為一帶有一既有的心血管疾病的人。

【第7項】 如請求項1或2之用途，其中該個體暴露於微粒空氣汙染，該微粒空氣汙是由於下列所形成：火山噴發、沙塵暴、森林火災、來自草原火災的煙霧、汽車排放、製造業排放或抽煙。

【第8項】 如請求項1或2之用途，其中該WSTE包含一蕃茄萃取物，該蕃茄萃取物為：

(i) 實質上沒有茄紅素；

(ii) 實質上耐熱的；以及

(iii) 包含水溶性化合物，其具有用來預防血小板凝集的活性，並且具有低於1000道耳頓的分子量，且

其中該等具有用來預防血小板凝集之活性的水溶性化合物中的多者或每一者係選自於：

- (a) 醣化酚酸或酚酯；
- (b) 醣化類黃酮；以及
- (c) 核苷。

【第9項】 如請求項8之用途，其中該WSTE組分具有<0.8AU的褐變指數、4.0-4.3的pH以及1.15-1.20的密度。

【第10項】 如請求項8之用途，其中該WSTE組分為一經濃縮之水溶液，其含有<1%的糖，並含有>95%的具有用於預防血小板凝集之活性的該等水溶性化合物，該等水溶性化合物被含在經均質化之蕃茄的一初始混合物中，該WSTE是衍生自該初始混合物。

【第11項】 如請求項8之用途，其中該WSTE組分含有<1%的糖，並含有>95%的具有用於預防血小板凝集之活性的該等水溶性化合物，該等水溶性化合物被含在經均質化之蕃茄的一初始混合物中，該WSTE是衍生自該初始混合物，並且該初始混合物是呈粉末形式。

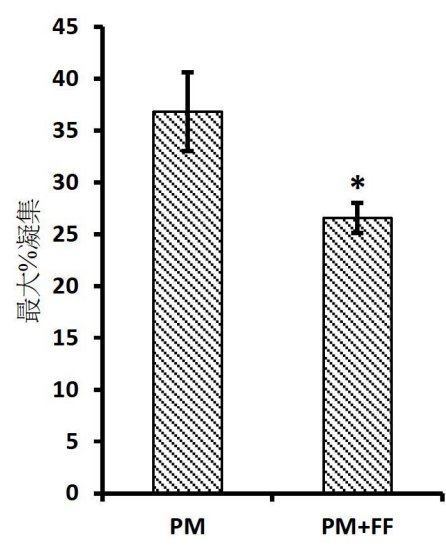
【第12項】 如請求項1或2之用途，其中該組成物包含WSTE的量足以使在該暴露於微粒空氣污染的個體中之血小板凝集風險減低或最小化。

【第13項】 如請求項1或2的用途，其中該組成物經調配為一劑型，其含有用於防護微粒空氣污染之不良影響的一有效量之水溶性蕃茄萃取物(WSTE)。

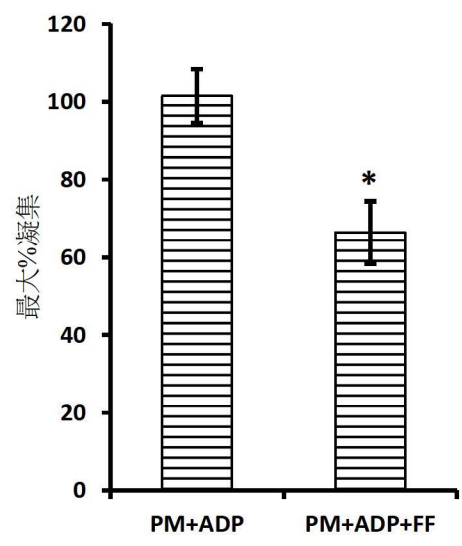
【第14項】 如請求項13的用途，其中該劑型包含

25-300mg 的 WSTE。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】