



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0101964
(43) 공개일자 2019년09월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/81 (2006.01) *A23L 33/105* (2016.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 36/81 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2019-7015838

(22) 출원일자(국제) 2017년11월02일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년05월31일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/077993

(87) 국제공개번호 WO 2018/083137
국제공개일자 2018년05월11일

(30) 우선권주장
16196794.8 2016년11월02일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
프로벡시스 내추럴 프로덕츠 리미티드
영국 알쥐1 1에이지 베크셔 리딩 블라그레이브 스트리트 2

(72) 발명자
머슬러 베른트
스위스 4303 카이저라우스트 워미스빅 576 패튼트 디파트먼트 디에스엠 뉴트리셔널 프로덕츠 엘티디 래더스토프 다니엘
스위스 4303 카이저라우스트 워미스빅 576 패튼트 디파트먼트 디에스엠 뉴트리셔널 프로덕츠 엘티디 리처드 나탈리
스위스 4303 카이저라우스트 워미스빅 576 패튼트 디파트먼트 디에스엠 뉴트리셔널 프로덕츠 엘티디

(74) 대리인
석혜선, 김용인

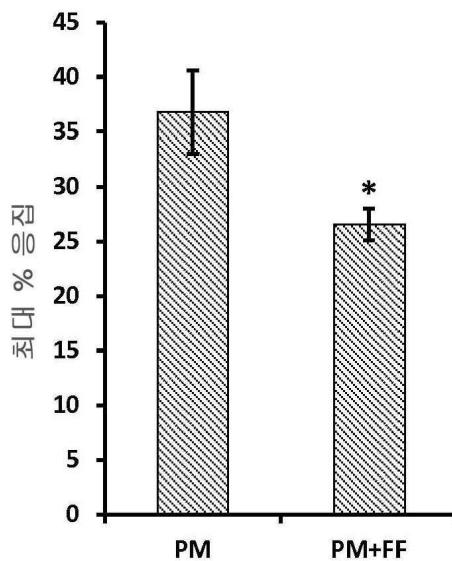
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 대기 오염의 악영향을 막는 수용성 토마토 추출물

(57) 요 약

본 발명은 미립자 대기 오염에 노출되었거나 노출될 위험이 있는 대상에서 심혈관 건강을 유지, 심혈관 건강 문제를 발생시키는 위험을 경감 또는 기존 심혈관 건강 문제를 악화시킬 가능성을 감소시키는데 사용될 수 있는 수용성 토마토 추출물(WSTE)을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 9/00 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/326 (2013.01)
A23V 2250/2116 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

미립자 대기 오염에 노출되었거나 노출될 위험이 있는 대상에서 심혈관 건강을 유지, 심혈관 건강 문제를 발생시키는 위험을 경감 또는 기존 심혈관 건강 문제를 악화시킬 가능성을 감소시키는데 사용하기 위한 수용성 토마토 추출물(water soluble tomato extract(WSTE))을 포함하는 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

의약, 건강기능식품, 식품 보조제 또는 식품의 형태로 사용하기 위한 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

인간 대상에서 사용하기 위한 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

인간 대상은 건강한 사람인 조성물.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

인간 대상은 기존 심혈관 질환을 가진 사람인 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

대상은 화산 배출가스, 먼지 폭풍, 산불, 초원 화재에 의한 연기, 자동차 배출가스, 제조 배출가스 또는 흡연의 결과로 형성되는 미립자 대기 오염에 노출되거나 노출될 위험이 있는 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

WSTE는

(i) 실질적으로 라이코펜이 없고;

(ii) 실질적으로 열 안정성이 있으며; 및

(iii) 혈소판 응집을 방지하는 활성을 가지며 1000 달톤 미만의 분자량을 갖는 수용성 화합물을 포함하는 토마토 추출물을 포함하는 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

WSTE는 다음으로 부터 선택된 혈소판 응집을 예방하는 활성을 갖는 수용성 화합물의 일부 또는 각각을 포함하는 조성물:

(a) 글리코실화 폐놀산 또는 폐놀 에스터, 또는 이의 유도체;

- (b) 글리코실화 플라보노이드; 및
- (c) 뉴클레오사이드.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,

WSTE 성분은 <0.8 AU의 갈변 지수, 4.0-4.3의 pH 및 1.15-1.20의 밀도를 갖는 조성물.

청구항 10

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,

WSTE 성분은 <1% 당을 함유하고 WSTE가 유도되고 분말 형태인 균질 토마토의 시작 믹스에 함유되는 혈소판 응집을 예방하기 위한 활성을 갖는 >95%의 수용성 화합물을 함유하는 농축 수용액인 조성물.

청구항 11

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,

WSTE 성분은 <1% 당을 함유하고 WSTE가 유도되고 분말 형태인 균질 토마토의 시작 믹스에 함유되는 혈소판 응집을 예방하기 위한 활성을 갖는 >95%의 수용성 화합물을 함유하는 조성물.

청구항 12

제 1 항 또는 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물은 미립자 대기 오염에 노출된 대상에서 혈소판 응집의 위험을 감소 또는 최소화하기에 충분한 양의 WSTE를 포함하는 조성물.

청구항 13

미립자 대기 오염의 악영향을 막기 위한 유효량의 수용성 토마토 추출물(WSTE)을 함유하는 의약, 건강기능식품, 식품 보조제 또는 식품을 포함하는 제형.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

25-300mg의 WSTE를 포함하는 제형.

청구항 15

미립자 물질 대기 오염에 노출되기 전에 또는 노출과 동시에 보호량의 수용성 토마토 추출물("WSTE")을 사람에게 투여하는 단계를 포함하여 미립자 대기 오염에 노출되었거나 노출될 위험이 있는 대상에서 심혈관 건강을 유지, 심혈관 건강 문제를 발생시키는 위험을 경감 또는 기존 심혈관 건강 문제를 악화시킬 가능성을 감소시키는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신체의 심혈관계에 대한 대기 오염의 악영향을 막기 위한 수용성 토마토 추출물("WSTE")의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 대기 오염은 많은 형태로 나타난다. 일반적인 유형의 오염은 "미립자 대기 오염"이라고 불리며, 이는 그을음, 가스 및 "호흡성 미립자 물질"이라고 하는 작은 입자 형태의 다른 물질 형태의 오염을 함유한다. 호흡성 미립자 물질은 10 또는 2.5 마이크론 미만 공기역학적 직경(각각 PM_{10} 또는 $PM_{2.5}$) 또는 나노입자(100nm 직경 미만 또는 $PM_{0.1}$)와 같이 크기별로 분류된다. 이런 입자는 대개 자동차 배출가스, 특히 디젤 연료 또는 디젤 동력 기계로부터

터 발생한다.

[0003] 미립자 물질은 혈류에 유입되어 세포 독성 및 염증 반응을 유도할 수 있으며 디젤 배출가스에 대한 노출 및 심혈관 질환 사이에 인정된 연관성이 존재한다는 것이 입증되었다. 그러나 이것이 어떻게 수행되는지에 대한 실제 메커니즘은 아직 완전히 이해되지 않았다. 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; 및 Hunter et al 2014 *Particle and Fibre Technology* 11:62 DOI 10.1186/s12989-014-0062-4 참조.

[0004] 대기 오염은 미립자 물질(PM)과 기체 성분의 혼합물이다. 수많은 연구는 PM 대기 오염에 대한 노출이 심혈관 건강에 악영향을 미친다는 것을 나타낸다(Miller et al. 2012, Pope et al. 2015). 혈소판 활성/반응성은 심혈관 질환 특히 혈전증의 위험 증가와 관련이 있으며 또한 죽상동맥경화증의 발병에 기여할 것이다. 혈소판 활성/반응성은 여러 요인 특히 대기 오염에 의해 증가될 수 있다. 따라서, PM은 증가된 혈소판 활성화를 통해 동맥 혈전증 및 죽상동맥경화증을 촉진시키는 것으로 나타났다.

[0005] 모든 혈소판 항 응집제가 동일한 경로를 통해 작용하는 것은 아니며 항 응집제가 모든 응집 자극에 반응하는 것도 아니다. 예를 들어, 클로피드로겔(죽상동맥경화증의 심혈관계 합병증의 2차 예방에 사용되는 항 혈소판 약제)은 아데노신 5'-다이포스페이트(ADP)-유도 혈소판 응집을 억제할 수 있지만 콜라겐이나 트롬빈에 의한 혈소판 응집을 억제할 수는 없다. (Weber et al, 1999 *British J Pharmacology* 126: 415-420 참조). PM은 생리학적 메커니즘(산소 라디칼-유도 응집에서 보이는 메커니즘과 같은) 이외에 물리적 메커니즘을 통해 혈소판 응집을 자극할 수 있다.

[0006] 라이코펜이 없는 수용성 토마토 추출물이 기술되어 있다; 예를 들어 WO2010/049707; WO10/049709 및 WO99/55350(모두 Provexis Natural Products, Ltd에 의함) 참조. 이들은 DSM Nutritional Products, Switzerland로부터 등록 상표 FRUITFLOW 및 FRUITFLOW 2로 구입 가능하다. 이들은 항-혈소판 응집 능력을 갖는 것으로 기술되어 있으며, 이는 아데노신, 클로로겐산을 포함하는 카페산 유도체, 및 루틴 및 케르세틴-3,4-글리코시드와 같은 플라보노이드와 같은 추출물 중에 뉴클레오사이드 및 다른 활성제의 존재로 때문인 것으로 추정된다.

[0007] 미립자 대기 오염의 영향을 개선하는데 도움이 될 수 있는 안전하고 효과적인 건강기능식품(nutraceutical), 식품 또는 식품 보충제, 건강기능식품 또는 의약을 갖는 것이 바람직하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명에 따르면, 수용성 토마토 추출물은 미립자 대기 오염에 대한 노출에 의해 초래되는 악영향으로부터 심혈관계를 보호할 수 있음이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명은 건강한 심혈관계 시스템의 유지 및/또는 대기 오염 미립자 물질과의 상호 작용에 의해 초래되는 혈소판 응집을 방지하기 위한 수용성 토마토 추출물(WSTE)의 용도에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 제 1 양태에 따르면, 미립자 대기 오염에 노출되었거나 노출될 위험이 있는 대상에서 심혈관 건강을 유지, 심혈관 건강 문제를 발생시키는 위험을 경감 또는 기존 심혈관 건강 문제를 악화시킬 가능성을 감소시키는데 사용하기 위한 수용성 토마토 추출물을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0010] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 대기 오염 미립자 물질에 노출되기 전에 또는 노출과 동시에 보호량의 수용성 토마토 추출물을 투여하는 단계를 포함하여 미립자 대기 오염에 노출되었거나 노출될 위험이 있는 대상에서 심혈관 건강을 유지, 심혈관 건강 문제를 발생시키는 위험을 경감 또는 기존 심혈관 건강 문제를 악화시킬 가능성을 감소시키는 방법을 제공된다.

[0011] 본 발명의 다른 양태는 미립자 대기 오염에 노출되었거나 노출될 위험이 있는 대상에서 심혈관 건강을 유지, 심혈관 건강 문제를 발생시키는 위험을 경감 또는 기존 심혈관 건강 문제를 악화시킬 가능성을 감소시키는데 사용하기 위한 의약, 건강기능식품, 식품 보충제 또는 식품의 제조에서 WSTE의 용도를 제공한다.

[0012] 본 발명의 다른 양태는 미립자 대기 오염의 악영향을 막기 위한 유효량의 WSTE를 포함하는 의약, 건강기능식품,

식품 보조제 또는 식품을 포함하는 제형을 제공한다.

[0013] 본 발명자들은 이하에서 논의된 바와 같이, WSTE가 심혈관 건강을 유지하는데 효과적이라고 믿는데 이는 WSTE는 미립자 대기 오염에 노출된 대상에서 혈소판 응집의 위험을 감소시키거나 최소화하기 때문이다. 따라서, 본 발명의 다른 양태에 따르면, 미립자 대기 오염에 노출되기 이전 또는 노출 동안 유효량의 WSTE를 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 미립자 대기 오염에 노출된 대상에서 혈소판 응집의 위험을 감소 또는 최소화시키는 방법이 제공된다.

발명의 효과

[0014] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 미립자 물질에 의해 야기된 응집의 양(최대 % 응집)에 대한 FRUITFLOW의 영향을 도시한다. 세부 사항은 실시예에 있다.

도 2는 미립자 물질 및 ADP(아데노신 디이포스페이트)에 의해 야기된 응집의 양(최대 % 응집)에 대한 FRUITFLOW의 영향을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

[0017] 명세서와 청구항에서 사용된 바와 같이, 다음 정의가 적용된다:

[0018] 수용성 토마토 추출물("WSTE"): 본 발명에 사용된 WSTE는 하기 특성을 갖는다:

● 실온, 즉 25°C에서 수용성이다. 바람직한 실시태양에서, 추출물은 또한 더 낮은 온도에서도 용해될 수 있다 (비록 보다 긴 시간 동안 추가 교반이 필요할 수 있지만, 예를 들어 15°C, 10°C 또는 심지어 4°C 정도의 낮은 온도). WSTE는 실질적으로 라이코펜을 함유하지 않거나 단지 무시할만한 양의 라이코펜을 함유한다(건조 중량으로 0.5% 미만, 바람직하게는 건조 중량으로 0.1% 미만).

● 수 불용성 미립자 물질이 실질적으로 없다(즉, 건조 중량 기준으로 0.1% 미만, 바람직하게는 미립자 물질의 건조 중량 기준으로 0.01% 미만).

● 액체 또는 건조 형태일 수 있다. 건조 추출물 FRUITFLOW 2와 같은 일부 형태에서, 설탕이 제거되었고 추출물은 농축되었다.

[0022] 미립자 대기 오염: 이것은 나노입자로 분류되거나 PM_{2.5} 이하의 입자 크기를 갖는 입자를 포함하는 대기 오염이다. 이러한 크기의 입자는 화산 배출가스, 먼지 폭풍, 산불, 초원 화재에 의한 연기 등의 "자연적 원인"의 결과 이거나 자동차 배출가스, 제조 배출가스 또는 흡연을 포함하는 기타 활동과 같은 인간 활동의 결과일 수 있다.

[0023] 심혈관 건강: 이 용어는 죽상동맥경화증, 심근경색, 뇌졸중, 혈전증, 말초 동맥 질환 또는 뇌 혈류 감소와 같은 원치 않는 혈소판 응집과 관련된 상태로 정의되며 당뇨병(유형 1 또는 유형 2) 및 이의 관련된 심혈관 문제를 포함한다.

[0024] 건강한 사람 - 본 발명의 목적을 위해, 건강한 사람은 원치 않는 혈소판 응집, 죽상동맥경화증, 심근경색, 뇌졸중, 혈전증, 말초 동맥 질환, 뇌 혈류 감소 또는 당뇨병(유형 1 또는 유형 2)과 관련된 임의의 심혈관 건강 문제가 있는 것으로 진단되지 않았고 인식하고 있지 않다.

바람직한 조성물

[0026] 바람직한 WSTE는 실질적으로 라이코펜이 없고, 실질적으로 열 안정성이 있으며 혈소판 응집을 방지하는 활성을 가지며 1000 달톤 미만의 분자량을 갖는 수용성 화합물을 포함하는 토마토 추출물을 포함한다.

[0027] 바람직하게는, WSTE는 다음을 포함하는 그룹에서 선택된 혈소판 응집을 예방하는 활성을 갖는 수용성 화합물의 일부 또는 각각을 포함한다:

[0028] (a) 글리코실화 폐놀산 또는 폐놀 에스터, 또는 이의 유도체;

- [0029] (b) 글리코실화 플라보노이드; 및
- [0030] (c) 뉴클레오사이드.
- [0031] 본 발명에 따라 사용되는 WSTE는 WO2010/049707에 기술된 토마토 추출물인 것이 바람직하다. 바람직하게는 WSTE는 WO2010/049707에 기술된 방법에 따라 제조된다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, WSTE는 WO2010/049707의 도 2 또는 4에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0032] 한 실시태양에서, WSTE는 시럽 형태의 액체이다.
- [0033] 바람직한 추출물은 <0.8 AU의 갈변 지수, 4.0 내지 4.3의 pH 및 1.15 내지 1.20의 밀도를 가지며 다음의 단계에 의해 제조될 수 있다:
- [0034] (a) 균질화 토마토의 시작 믹스를 준비하는 단계;
- [0035] (b) 과일 고체로부터 수용성 분획을 분리하는 단계;
- [0036] (c) 실질적으로 라이코펜이 없는 추출물을 만들기 위해 수용성 분획을 여과하는 단계; 및
- [0037] (d) 증발기를 사용하여 여과 투과물에서 혈소판 응집을 예방하는 활성을 갖는 수용성 화합물을 농축하는 단계.
- [0038] 다른 실시태양에서, 당은 추출물로부터 제거될 수 있다. 이런 추출물은 <1% 당을 함유하고 WSTE가 유도되는 균질 토마토의 시작 믹스에 함유되는 혈소판 응집을 예방하기 위한 활성을 갖는 >95%의 수용성 화합물을 함유하는 것이 바람직하다. 이런 추출물은 농축 수용액 형태 또는 바람직하게는 분말 형태일 수 있다. 가장 바람직한 실시태양에서, 이런 추출물은 다음 단계에 의해 제조될 수 있다:
- [0039] (a) 균질화된 토마토 과일의 시작 믹스를 준비하는 단계, 여기서 시작 믹스의 pH는 pH 5.5를 초과하지 않고, 시작 믹스의 유지 온도는 35°C를 초과하지 않고 시작 믹스는 물로 희석되어 33% 미만의 고형물을 포함한다;
- [0040] (b) 분획의 온도를 60°C 초과로 상승시키지 않는 절차에 의해 과일 고형물로부터 수용성 분획을 분리하는 단계;
- [0041] (c) 수용성 분획을 여과하는 단계;
- [0042] (d) 여과된 수용성 분획으로부터 유리 당을 제거하는 단계; 및
- [0043] (e) 분획의 온도를 60°C 초과로 상승시키지 않는 절차에 의해 혈소판 응집을 예방하는 활성을 갖는 수용성 화합물을 농축하는 단계;
- [0044] 단계(e)에 이어서, 추출물은 <1% 당을 함유하고 시작 믹스에 함유되는 혈소판 응집을 예방하기 위한 활성을 갖는 >95%의 수용성 화합물을 함유하는 농축 수용액일 수 있다. 이런 수용액은 추가로 탈수되어 분말을 형성할 수 있다.
- [0045] 일부 실시태양에서, WSTE는 인간 건강에 유익한 다른 분자를 함유하는 조성물로 제공될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 또한 질산염 또는 산화 질소의 전구체를 함유할 수 있다. 질산염은 바람직하게는 식이 질산염 공급원(예를 들어 순전히 예를 들어, 근대, 샐러드용 채소, 시금치, 대황, 떨기 또는 양상추의 수용성 추출물)이다. 조성물은 또한 엽산 또는 이의 대사산물(예를 들어, 5-메톡시테트라하이드로폴레이트 또는 테트라하이드로폴레이트)을 포함할 수 있다. 엽산 또는 이의 대사산물 및/또는 질산염을 포함하는 본 발명에 따른 용도에 바람직한 조성물은 WO2014/102546에 기술된다.
- [0046] WSTE 치료로부터 이익을 얻는 대상은 바람직하게는 인간 대상이다. 본 발명자들은 건강한 사람 및 이미 존재하는 심혈관 질환이 있는 사람이 미립자 대기 오염에 노출될 위험이 있는 경우 WSTE를 복용하는 것이 유익할 수 있다는 것을 발견하였다.
- [0047] 건강한 사람에서 사용
- [0048] 일부 실시태양에서 사람은 건강한 사람이다. 사람이 대기 오염에 노출되기 전에 본 발명의 WSTE를 섭취하는 바람직한 실시태양에서, 섭취는 노출 30분 내지 1시간 전에 일어난다. 특히 바람직한 실시태양에서, 섭취는 WSTE를 함유하는 식품 또는 식품 보조제가 소화되었고 WSTE 활성 성분이 최적 수준으로 순환계에 들어 갔는지를 확인하기 위해 노출 적어도 2시간 또는 적어도 3시간 전에 일어난다. 대기 오염이 지속된 사건(즉, 대기 오염이 하루 이상으로 지속된다)으로 일어나는 지역에서, WSTE는 첫 번째 사건 이전에 그리고 적어도 대기 오염 사건 중에 매일 복용해야 한다. 다른 실시태양에서, WSTE는 대기 오염 사건이 일어나기 쉬운 1년의 일부 동안 적어도

매일 복용된다.

- [0049] 본 발명의 다른 실시태양은 미립자 대기 오염에 대한 노출 이전 또는 노출 동안 유효량의 WSTE를 노출 위험이 있는 사람에게 투여하는 단계를 포함하여 미립자 대기 오염에 노출된 사람에서 건강한 혈류를 유지시키거나 또는 혈소판 응집의 위험을 최소화하는 방법이다.
- [0050] 본 발명의 다른 양태에서, 위험에 처한 사람은 일반적으로 양호한 심혈관 건강을 누리는데, 즉 심혈관 건강과 관련된 알려진 문제점을 가지고 있지 않다.
- [0051] 본 발명의 다른 실시태양은 미립자 물질 유형의 대기 오염에 대한 노출 위험이 있는 건강한 혈류를 비 치료적으로 유지시키는 WSTE의 용도이다. 비 치료적 결과의 예는 피부 관리 문제, 특히 주름살이나 피부 경화로 인한 늙어 보일 위험의 감소 및/또는 양호한 혈액 순환으로 인한 일반적인 웰빙 및 에너지 균형 유지를 포함한다.
- [0052] 본 발명의 WSTE의 다른 용도는 다음을 포함한다:
- [0053] 대기 오염의 존재하에서 건강한 혈소판 기능 유지;
- [0054] 대기 오염의 존재하에서 건강한 혈액 순환과 혈류 유지;
- [0055] 대기 오염의 존재하에서 죽상동맥경화증 또는 혈전증과 같은 불리한 심혈관 질환의 위험 감소;
- [0056] 미립자 물질에 노출될 때 심혈관 질환의 심각성 감소; 및
- [0057] 대기 오염 환경에서 심혈관 및 호흡기 질환의 위험 감소.
- [0058] 이미 심혈관 질환이 있는 사람에서 사용
- [0059] WSTE가 아데노신 다이포스페이트(ADP) 및 PM 모두의 존재하에 상승 작용하는 항-혈소판 응집 효과를 나타내는 것으로 놀랍게도 밝혀졌다. 혈소판에 저장된 천연 혈소판 효현제인 ADP는 혈소판 활성화시 방출되며; 혈소판 응집의 강한 개시를 유도한다. PM은 또한 일반적으로 혈소판 응집을 강하게 유도하며, 또한 ADP에 의해 유도된 혈소판 응집을 더욱 촉진시킨다. ADP + PM의 조합은 ADP 또는 PM 단독으로 유도된 개별 혈소판 활성화 반응의 합보다 강한 혈소판 활성화 반응을 유도한다. 실시예에서보다 상세히 나타낸 바와 같이, WSTE가 대기 오염에 존재하는 PM에 의해 유도된 혈소판 활성을 억제한다는 것을 발견하였으며, 놀랍게도 PM의 존재에 의해 촉진될 때 ADP 유도 혈소판 응집을 또한 억제한다.
- [0060] 따라서, 본 발명의 WSTE는, 원한다면, 심혈관 건강 문제 또는 당뇨병의 병력이 있고 따라서 순환 혈액 중에 ADP 가 존재하고 미립자 대기 오염에 노출될 위험이 있는 사람의 집단에도 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 다른 실시태양은 미립자 대기 오염에 대한 노출 이전 또는 노출 동안 유효량의 WSTE를 노출 위험이 있는 사람에게 투여하는 단계를 포함하여 심혈관 건강 문제의 병력을 가지며 미립자 대기 오염에 노출되거나 미립자 대기 오염에 노출될 위험이 있는 사람에서 심혈관 건강을 유지시키는 방법이다.
- [0061] 본 발명의 다른 양태는 대기 오염, 바람직하게는 미립자 물질 대기 오염의 유해한 심혈관 영향으로부터 사용자를 보호하기 위한 WSTE의 용도이다. 이런 대기 오염에 노출되었거나 이런 대기 오염에 노출될 위험이 있는 사람은 WSTE를 섭취하여 대기 오염과 관련된 심혈관 질환으로부터 자신을 보호할 수 있다.
- [0062] 본 발명의 다른 양태는 미립자 대기 오염에 노출될 위험이 있는 사람에게 WSTE를 투여하는 단계를 포함하여 미립자 대기 오염 유도 혈소판 응집과 관련된 심혈관 건강 문제의 위험을 감소시키는 방법이다.
- [0063] 본 발명의 다른 양태는 미립자 대기 오염에 노출되거나 노출될 위험이 있는 사람에서 심혈관 건강을 유지하거나 심혈관 건강 문제를 일으킬 위험을 줄이거나 현존 심혈관 건강 문제를 악화시킬 가능성을 감소시킬 수 있는 의약 또는 건강기능식품을 제조하는데 사용하기 위한 수용성 토마토 추출물의 용도이다.
- [0064] 투여 및 제형
- [0065] 투여량:
- [0066] 토마토 추출물: 바람직하게는, 제제가 액체가 될 경우 FRUITFLOW 1(액체 형태)이 바람직할 수 있지만, FRUITFLOW® 2(분말 형태)가 사용된다. WSTE의 양은 25-300mg/day, 바람직하게는 75-200mg/day, 보다 바람직하게는 125-175mg/day이어야 한다. 일부 실시태양에서, 100 또는 150mg/day이 대상에 의해 소비될 수 있다. 전술한 양은 단일 하루 1회 투여량으로서 복용될 수 있거나, 또는 부분 투여는 하루에 1회 이상 (즉, 2 또는 3회/일) 복용되어 전체 투약량이 소비된다. 본 발명에 따른 바람직한 제형은 25-300mg의 WSTE, 바람직하게는

75-200mg의 WSTE, 보다 바람직하게는 125-175mg의 WSTE를 포함한다.

[0067] 투여 시기: 대기 오염 사건에 노출되기 전에, 적어도 2-3시간 전에 WSTE를 섭취하는 것이 바람직하며, 따라서 WSTE가 적절히 대사되고 노출 전에 순환계에서 이용 가능하다. 다른 실시태양에서, 섭취는 노출 30분 내지 1시간 전에 일어난다. 지속된 사건(즉, 대기 오염이 하루 이상 지속된다)으로 대기 오염이 발생하는 지역에서, WSTE는 첫 번째 사건 이전에 그리고 적어도 대기 오염 사건 중에 매일 복용해야 한다. 다른 실시태양에서, WSTE는 대기 오염 사건이 일어나기 쉬운 1년의 일부 동안 적어도 매일 복용된다.

형태

[0069] 한 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 건강기능식품의 형태일 수 있다. 본 발명에서 "건강기능식품"이란 용어는 영양학 및 약학 분야에서의 유용성을 의미한다. 따라서, WSTE를 포함하는 건강기능식품 조성물은 식품 및 음료의 보충제로서 그리고 캡슐 또는 정제와 같은 고형 제제 또는 용액 또는 혼탁액과 같은 액체 제제일 수 있는 장 또는 비경구 투여용 약학 제제로서 사용될 수 있다.

[0070] 본 발명에 따른 WSTE 건강기능식품 조성물은 (검, 단백질, 변형 전분과 같은) 보호용 하이드로콜로이드, 결합제, 필름 형성제, 캡슐화제/재료, 벽/덮개 재료, 기질 화합물, 코팅제, 유화제, 표면 활성제, 용해제(오일, 지방, 와스, 레시틴 등), 흡착제, 담체, 충전제, 공동-화합물, 분산제, 습윤제, 가공 보조제(용매), 유동제, 맷-차단제, 중량제, 겔화제, 겔-형성제, 항산화제 및 항균제를 더 함유할 수 있다.

[0071] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은, 예를 들어, (첨가제/보충제용) 식품, 식품 프리믹스, 강화 식품, 정제, 환제, 과립제, 당의정, 캡슐 및 발포 제형, 예를 들어 분말 및 정제와 같은 고체 형태 또는 용액, 유제 또는 혼탁액인 음료, 페이스트 및 유성 혼탁액과 같은 액체 형태로 신체에 투여하기에 적합한 통상적인 담체 물질을 함유하는 임의의 생약 경구 형태일 수 있다. 페이스트는 경질 또는 연질-덮개 캡슐에 혼입될 수 있으며, 이에 의해 캡슐은 예를 들어, 동물 유래 젤라틴, 식물 단백질 또는 리그닌설포네이트의 기질을 특징으로 한다.

[0072] 건강기능식품 조성물이 약학적 제제인 경우, 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제 또는 보조제를 더 함유한다. 예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition* Williams & Wilkins, PA, USA에 개시된 것과 같은 표준 기술이 이런 제제에 사용될 수 있다. 경구 투여를 위해, 적합한 결합제, 예를 들어 젤라틴 또는 폴리바이닐 피롤리돈, 적절한 충전제, 예를 들어, 락토오스 또는 전분, 적절한 윤활제, 예를 들어, 스테아르산 마그네슘 및 선택적으로 추가 첨가제를 함유하는 정제 및 캡슐을 사용하는 것이 바람직하다.

[0073] 일부 실시태양에서, 조성물은 식품 또는 음료로서 섭취하도록 제제화될 수 있다. 이런 식품 또는 음료의 예는, 예를 들어, 마가린, 스프레드, 버터, 치즈, 요구르트 또는 우유 음료를 포함하는 유제품이다.

[0074] WSTE로 강화될 수 있는 식품의 다른 예는 빵, 시리얼 바, 케이크 및 쿠키와 같은 빵집 품목, 감자 칩 또는 크리스프를 포함한다.

[0075] 음료는 음용수 및 액체 식품에 첨가 할 액체 제제뿐만 아니라 무알콜 음료 및 알코올 음료가 포함됩니다. 무알콜 음료는, 예를 들어, 청량 음료, 스포츠 음료, 과일 주스, 레모네이드, 차 및 우유 기반 음료이다. 액체 식품은, 예를 들어, 스프 및 유제품이다.

[0076] WSTE를 함유하는 건강기능식품 조성물은 청량 음료, 에너지 바 또는 캔디에 첨가될 수 있다.

[0077] 비 제한적인 실시예는 본 발명을 추가로 설명하기 위해 제시된다.

실시예

실시예 1

[0080] **시약:** 디젤 미립자 물질(Industrial Forklift, SRM2975)을 미국 국립 표준 연구소(Gaithersburg, MD, USA)로부터 입수하였다. 아데노신 다이포스페이트(ADP), 다이메틸 셀록사이드(DMSO) 및 산화 티탄(IV)(TiO_2) 아나타제는 시그마(Saint-Louis, MO)로부터 입수하였다. 인산염 완충 식염수(PBS)는 인비트로겐(Carlsbad, CA)으로부터 입수하였다.

[0081] **디젤 미립자 물질 및 TiO_2 의 제조:** 입자를 DMSO에 혼탁시키고 5분 동안 초음파 수조에서 초음파 처리하여 응집을 최소화시켰다. 이것을 사용하기 전에 PBS에서 적절한 농도로 희석시켰다.

[0082] **혈소판 응집 측정:** 건강한 사람 지원자의 혈액을 Safety-Multifly[®] 바늘을 통해 Sodium Citrate S-Monovette[®]

튜브(Sarstedt, Numbrecht, Germany)에 수집하였다. 혈소판-풍부 혈장(PRP)은 시트르산염 혈액을 150g에서 15분 동안 37°C에서 원심 분리하여 얻었다. PRP를 플라스틱 튜브에 옮기고 37°C에서 방치하였다. 잔존 혈액을 2000g에서 15분 동안 37°C에서 원심 분리하여 혈소판-부족 혈장(PPP)을 얻었다. 혈소판 수는 시스멕스 세포 계수기(Norderstedt, Germany)를 사용하여 결정하였고, PRP의 혈소판 수는 자가 PPP로 3×10^8 혈소판/mL로 조정하였다. PRP를 자극 전에 Fruitflow[®] (86 μg/mL) 또는 PBS와 함께 37°C에서 10분 동안 배양하였다. PRP 혼탁액을 Fruitflow[®]의 존재 또는 부재하에서 ADP(2.5 μM), 디젤 미립자 물질(50 μg/mL) 또는 TiO₂(50 μg/mL)로 자극하고 혈소판 응집을 혈소판 응집계(APACT 4004, Labitec, Ahrensburg, Germany)에서 37°C 10분 동안 교반하에서 관찰하였다. PPP를 사용하여 기준선을 결정하였다(100% 응집). 입자가 광 투과성에 영향을 줄 수 있음으로, 디젤 미립자 물질(50 μg/mL) 또는 TiO₂(50 μg/mL)를 갖는 PPP를 각각 디젤 미립자 물질 또는 TiO₂의 존재하에서 기준선으로 사용하였다. 혈소판 응집은 응집 곡선 하 면적(AUC) 및 최대 응집(max% aggr.)로서 정량화하였다.

[0083]

결과

[0084]

ADP는 혈소판에 저장된 천연 혈소판 효현제이며 혈소판 활성화시 방출된다; 혈소판 응집의 강한 개시를 유도한다. 디젤 미립자 물질(PM)은 또한 혈소판 응집을 강하게 유도한다. 대조적으로, 오염되지 않은 TiO₂ 입자는 동등한 농도에서 유의한 응집을 유도하지 않았다. 또한 PM은 ADP에 의해 유도된 혈소판 응집을 더욱 촉진시켰다. ADP + PM의 조합은 ADP 또는 PM 단독으로 유도된 개별 혈소판 활성화 반응의 합보다 강력한 혈소판 활성화 반응을 유도한다.

[0085]

흥미롭게도 Fruitflow[®]는 PM에 의해 유도된 혈소판 응집을 억제할 수 있었다. 따라서 응집 곡선 아래 면적(AUC)은 18606에서 13079로 30% 현저하게 감소하였고 최대 응집(최대% aggr.)은 Fruitflow[®]의 존재하에서 37%에서 27%로 28% 감소하였다(표 1 및 도 1). 마지막으로, ADP와 PM의 조합에 의해 촉진되는 혈소판 응집은 Fruitflow[®]에 의해 강력하게 억제된다. 응집 곡선 아래 면적(AUC)은 55622에서 35511로 36% 감소하였다. 최대 응집(최대% aggr.)은 Fruitflow[®]의 존재하에서 101%에서 66%로 35% 감소하였다(표 1 및 도 2).

표 1

대기 오염 물질에 의해 유도된 혈소판 응집에 대한 Fruitflow[®]의 효과

	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*

[0087]

모든 값은 평균±SD이다. ADP, 아데노신 다이포스페이트. PM, 미립자 물질. FF, Fruitflow[®]. AUC, 응집 곡선 아래 면적. 최대 % aggr., 최대% 응집

[0088]

*p<0.05는 FF를 투여받지 않은 각각의 치료(예를 들어, ADP 대 ADP+FF, PM 대 PM+FF, PM+ADP 대 PM+ADP+FF)와는 현저히 다르다.

[0089]

결론

[0090]

Fruitflow[®]는 대기 오염에 존재하는 PM에 의해 유발된 혈소판 활동을 억제한다. 또한 Fruitflow[®]는 PM의 존재에 의해 촉진될 때 ADP 유도된 혈소판 응집을 억제한다.

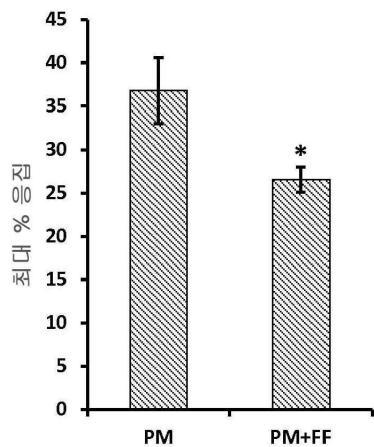
[0091]

따라서 Fruitflow[®]는 동맥 혈전증, 죽상 동맥경화증 및 기타 심혈관 질환을 촉진시키는 PM에 의해 유도되는 혈소판 활성화를 감소시킨다. Fruitflow[®]는 스트레스로 인해 이미 혈소판 반응이 상승한 경우 특히 유용할 수 있다. 또한, WTSE는 당뇨병이나 심혈관 질환과 같은 기존 질환을 가진 사람에게 사용될 수 있는데 이는 스트레스 상황에서 방출된 천연 혈소판 효현제에 의해 증가되는 혈소판 반응성과 ADP와 같은 질환은 PM과 같은 대기 오염 물질에 의해 더욱 촉진되고 Fruitflow[®]에 의해 억제되어 PM에 의해 유발된 심혈관 사건의 위험을 감소시킨다.

결론적으로, Fruitflow[®]는 심혈관계에 대한 PM의 해로운 영향을 줄일 수 있다.

도면

도면1



도면2

