(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102813252 A
(43)申请公布日 2012.12.12

(21)申请号 201210189306.7

(22)申请日 2012.06.07

(30)优先权数据
10-2011-0055137 2011.06.08 KR
10-2012-0054734 2012.05.23 KR

(71)申请人 E.S. 生物技术有限公司
地址 韩国忠清南道天安市

(72)发明人 韩秉勋 金正洹 赵诚准 崔惠玉
金正焕 金武刚 朴一权 李升焕

(74)专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理有限公司 11291
代理人 李中奎

(51)Int.Cl.
A23L 2/00(2006.01)
A23L 2/52(2006.01)
A23L 1/30(2006.01)
A23L 1/164(2006.01)
A23L 1/16(2006.01)
A23L 1/10(2006.01)
A23G 3/48(2006.01)
A21D 13/00(2006.01)
A61K 36/81(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61K 31/12(2006.01)
A61K 31/23(2006.01)
A61K 31/231(2006.01)

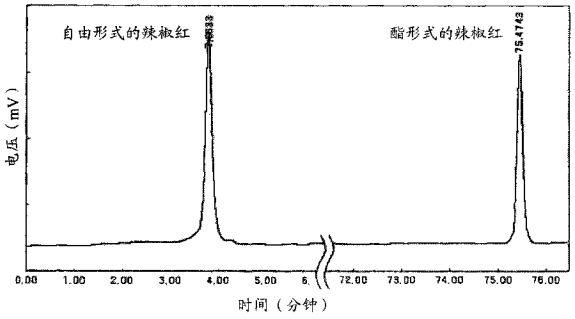
权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 3 页

(54)发明名称

包括辣椒红及其脂肪酰基酯的功能食品和药物组合物

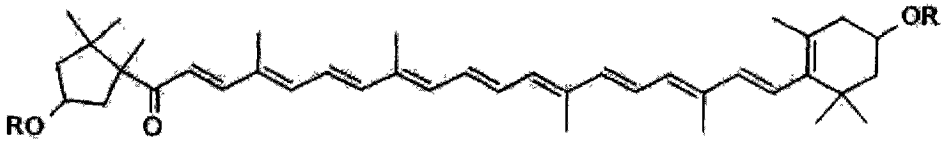
(57)摘要

本发明公开了用于抗肥胖的包括具有抗脂肪生成活性的辣椒红及其脂肪酰基酯的功能食品和药物组合物。本发明的一个或多个实施方式描述了辣椒红和/或辣椒红的脂肪酰基酯的抑制前脂肪细胞分化为脂肪细胞和脂肪细胞中的脂肪累积的新用途。本发明的一个或多个实施方式基于以下发现:在例如红辣椒、青红椒和柿子椒等的一些天然材料中含有的辣椒红通过抑制前脂肪细胞分化成脂肪细胞和脂肪细胞中的脂肪沉积而具有抗脂肪生成活性。因此,这些发现提供了功能食品和药物组合物,其中辣椒红和包括辣椒红的任一天然材料的提取物包括在所述功能食品和所述药物组合物中,以提供肥胖的预防和/或治疗效果。



CN 102813252 A

1. 一种产品，所述产品包括用于防止或抑制肥胖的功能食品或药品，所述产品包括一种组合物，所述组合物包括以下物质中的至少一种：辣椒红；辣椒红的脂肪酰基酯；和含有所述辣椒红、所述辣椒红的脂肪酰基酯或所述辣椒红和所述辣椒红的脂肪酰基酯的混合物的天然材料的提取物，所述辣椒红、所述辣椒红的脂肪酰基酯由式 1 表示：



[式 1]

其中 R 表示氢、月桂酰基、亚麻酰基、肉豆蔻酰基或者棕榈酰基。

2. 根据权利要求 1 所述的产品，其中，所述产品包括所述功能食品。

3. 根据权利要求 1 所述的产品，其中，所述产品包括所述药品。

4. 根据权利要求 1 所述的产品，其中，所述产品包括所述天然材料的提取物，且所述天然材料选自由红辣椒、青红椒和柿子椒组成的组中的至少一种。

5. 根据权利要求 1 所述的产品，其中，所述组合物包括含有所述辣椒红的所述天然材料的提取物，并且在所述天然材料中含有的所述辣椒红为酯化形式。

6. 根据权利要求 1 所述的产品，其中，所述产品为饮料或糖果产品。

7. 根据权利要求 1 所述的产品，其中，所述产品为谷粒、麦片、面包或面条。

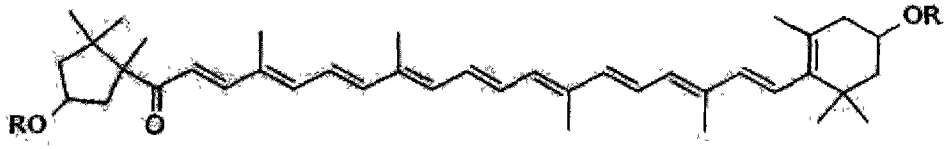
8. 根据权利要求 1 所述的产品，其中，所述产品为药品，所述药品还包括药学上可接受的载体。

9. 根据权利要求 2 所述的产品，其中，所述组合物为即释类型或受控释放类型的剂型。

10. 根据权利要求 1 所述的产品，其中，所述辣椒红是从韩国辣椒酱或韩国泡菜中分离出的。

11. 如权利要求 1 所述的产品，其中，所述辣椒红是化学合成的辣椒红。

12. 一种用于抑制对象中的脂肪细胞生成和累积的方法，所述方法包括：将一组合物给药至对象，所述组合物包括以下物质中的至少一种：由式 1 表示的辣椒红、辣椒红的脂肪酰基酯和含有所述辣椒红、所述辣椒红的脂肪酰基酯或所述辣椒红和所述辣椒红的脂肪酰基酯的组合物的天然材料的提取物，



[式 1]

其中 R 表示氢、月桂酰基、亚麻酰基、肉豆蔻酰基或者棕榈酰基。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中，所述组合物被包含在功能食品中。

14. 根据权利要求 12 所述的方法，其中，所述组合物为药物组合物，所述药物组合物还包括药学上可接受的载体。

15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中，所述药物组合物基本上由辣椒红、辣椒红的脂肪酰基酯、所述天然材料的提取物中的至少一种物质和所述药学上可接受的载体组成。

16. 根据权利要求 12 所述的方法，其中，所述对象为肥胖的人。

17. 根据权利要求 12 所述的方法，其中，所述给药为肠胃外给药。

18. 根据权利要求 12 所述的方法，其中，所述辣椒红是化学合成的或从食物中分离出的辣椒红。

包括辣椒红及其脂肪酰基酯的功能食品和药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用和优先权声明

[0002] 本申请要求 2011 年 6 月 8 日递交的第 10-2011-0055137 号韩国专利申请和 2012 年 5 月 23 日递交的第 10-2012-0054734 号韩国专利申请的优先权，所述韩国专利申请的全部公开内容以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及辣椒红及其脂肪酰基酯的用于抑制前脂肪细胞分化为脂肪细胞以及脂肪细胞中的甘油三酸酯累积的新功能。

背景技术

[0004] 相关技术说明

[0005] 肥胖是因脂肪细胞中的脂肪过度累积而产生的，不再仅仅被简单地视为美观问题，现在成为与很多代谢紊乱有关联的严重的健康威胁问题，所述代谢紊乱包括糖尿病、高血压、乳腺癌、结肠癌、心血管疾病、脑血管疾病等。

[0006] 据报道，与不肥胖的人相比，肥胖的人患糖尿病和高血压的风险分别增大 10 倍和 4 倍。

[0007] 据估计，在西方国家中，总人口的 40％到 50％超重或者肥胖。在韩国，由于饮食生活变得越来越西化，肥胖不仅是成人的健康问题，甚至也是孩子的健康问题，并且显示出儿童肥胖的发生率呈快速增长的趋势。因此，当前迫切需要建立用于预防和改善肥胖的一些策略。

[0008] 辣椒素是红辣椒的少量的辣味成分，通过具有对前脂肪细胞 (3T3-L1 细胞) 分化为脂肪细胞的抑制活性，其已被描述为有效的抗脂肪生成物质。辣味素的化学结构已被证实为由异癸烯酸和香兰素胺部分组成的酰胺型组分。

[0009] 同时，“辣椒红”作为红辣椒 (pungent pepper)、青红椒、柿子椒等中的类胡萝卜素红色素，已知具有抗氧化活性，但是以前的科技论文或专利文献未对以上的抗脂肪生成活性进行描述。

发明内容

[0010] 本发明的一方面是提供一种用来证实辣椒红或辣椒红的脂肪酰基酯对 3T3-L1 细胞的脂肪形成的抑制活性的方法。

[0011] 本发明的另一方面是提供一种含有辣椒红或辣椒红的脂肪酰基酯的抗脂肪生成的功能食品。

[0012] 本发明的另一方面是提供一种用于治疗或预防肥胖的药物组合物，该药物组合物包括辣椒红或辣椒红的脂肪酰基酯。

[0013] 为了实现上述方面的一方面或多个方面，本发明的一个或多个实施方式提供了一种具有抗肥胖活性的功能食品组合物，该功能食品组合物包括辣椒红或辣椒红的脂肪酰基

酯或者含有辣椒红或辣椒红的脂肪酰基酯的任何天然材料的提取物。

[0014] 本发明还提供了一种用于治疗或预防肥胖的药物组合物，该药物组合物包括辣椒红或辣椒红的脂肪酰基酯或者含有辣椒红或辣椒红的脂肪酰基酯的任何天然材料的提取物。

[0015] 此外，本发明提供了一种在辣椒红、辣椒红的脂肪酰基酯或包括辣椒红或辣椒红的脂肪酰基酯的任何天然材料的提取物的存在下，抑制前脂肪细胞分化为脂肪细胞以及脂肪细胞中的三酸甘油酯累积的方法。

[0016] 根据本发明的实施方式的食品和 / 或药物组合物可以有效防止、抑制和 / 或治疗肥胖。

[0017] 在本发明的食品和 / 或药物组合物包括自由形式的辣椒红的情况下，这样的自由形式的辣椒红被较容易地吸收进入脂肪细胞和 / 或前脂肪细胞并且因此可以直接与脂肪细胞和 / 或前脂肪细胞反应以呈现快速的效果。

[0018] 当发明的食品和 / 或药物组合物包括酯化形式的辣椒红时，通过胃肠道 (GI 通道) 中的作为脂肪酶或胆固醇酯酶的酶，酯键被水解成自由形式并且随后被吸收进入胃肠道，因此，上述成分的血液浓度曲线没有快速地改变，因此可以提供长期的作用。此外，辣椒红的脂肪酰基酯为稳定的并且产生的假象 (artifact) 的量比自由形式的辣椒红小。

[0019] 辣椒红以化学稳定的酯化形式存在于例如红辣椒的天然材料中。因此，即使当红辣椒等包括在作为韩国传统食品 (比如“韩国泡菜 (kimchi)”或“韩国辣椒酱 (kochujang)”(也被称为“gochujang”)) 的发酵食品中时，辣椒红的初始抗脂肪生成活性可以被保留。另一方面，我们发现，在六个月长的发酵期间，抗脂肪生成的辣椒素成分的约 35％或更多被破坏。

[0020] 辣椒红的抗脂肪生成活性远优于辣椒素的抗脂肪生成活性，且相对于辣椒素的 IC_{50}- 值，其具有较低的 IC_{50}- 值，且辣椒红即使在更高的浓度下也不具有局部刺激性或辣味。

[0021] 辣椒红或包括辣椒红的任何天然物质的提取物抑制前脂肪细胞分化成脂肪细胞且还抑制脂肪细胞中的脂肪累积。

附图说明

[0022] 通过结合附图的以下详细描述，将更清楚地理解本发明的上文所述的目的、特征和优点以及其他的目的、特征和优点，其中 :

[0023] 图 1 示出酯化形式的辣椒红的 H-MNR 结果 ;

[0024] 图 2 示出自由形式的辣椒红的 H-MNR 结果 ;

[0025] 图 3 示意出纯化的辣椒红和酯化形式的辣椒红的 HPLC 图形。两种化合物示出了色谱单峰。

具体实施方式

[0026] 下文将参照附图更全面地描述本发明的实施方式，附图中示出了示例性设施方式。本文中所用的术语“和 / 或”包括一个或者多个相关列举项的任一组合和所有组合。当时，例如为“至少一个”的表述在成员列表之前时，其修饰整个列表的成员而不是列表的单

个成员。

[0027] 本发明的一个或者多个实施方式描述了辣椒红和 / 或辣椒红的脂肪酰基酯用来抑制前脂肪细胞分化为脂肪细胞以及脂肪细胞中的脂肪累积的新用途。

[0028] 更具体而言，本发明的一个或者多个实施方式基于以下发现：在例如红辣椒 (red pepper)、青红椒 (paprika)、柿子椒等一些天然物质中含有的辣椒红通过抑制前脂肪细胞分化成脂肪细胞和脂肪细胞中的脂肪累积而具有抗脂肪生成活性，因此，这些发现提供了功能食品和药物组合物，其中辣椒红和含有辣椒红的任何天然物质的提取物包括在所述功能食品和药品组合物中，以提供预防和 / 或治疗肥胖的效果。

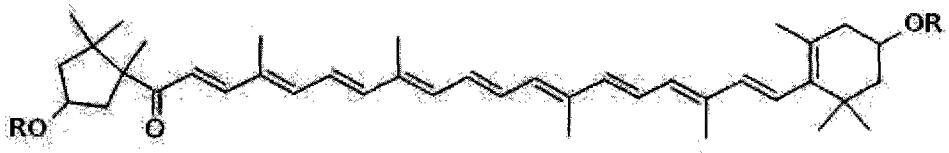
[0029] 术语“功能食品”定义为这样的食品：至少一种现有成分已被改变和 / 或至少一种新成分已添加到食品中以具有新功能或改善的功能。例如，可以在量、结构等方面改变成分。例如，功能食品可以包括加工过的食品或用添加剂强化的食品。

[0030] 在韩国，红辣椒为传统的辛辣的植物性食品，且韩国总消耗的超过 90％用来制备传统的发酵食品，比如“韩国泡菜 (kimchi)”和“韩国辣椒酱 (kochujang)”。本发明人已经发现，在“韩国辣椒酱”的发酵过程中，酯化形式的辣椒红完好存在，而不发生任何化学变化，然而，抗脂肪生成的辣椒素成分在该发酵过程中显示出大量分解。基于该发现，本发明人认为，“辣椒酱”的抗脂肪生成活性更多地归功于辣椒红成分，而非辣椒素或辣椒素代谢产物。而且，发明人发现，辣椒 (hot pepper) 或“韩国辣椒酱”中含有的辣椒红的脂肪酰基酯的抗脂肪生成活性在所述的酯化的辣椒红被皂化时，显示出高度增强的抗脂肪生成活性。

[0031] 本发明的实施方式的功能食品和 / 或药物组合物可包括作为活性成分的通过以下式 1 表示的辣椒红或者辣椒红的脂肪酰基酯。

[0032]

[式 1]



[0033] 其中 R 表示氢、月桂酰基、亚麻酰基、肉豆蔻酰基或者棕榈酰基。

[0034] 辣椒红可以化学合成或者从含有辣椒红的例如红辣椒、青红椒 (paprika)、柿子椒等的天然物质中分离出来。可替换地，辣椒红可以从例如麻辣红辣椒酱、(“韩国辣椒酱”)、韩国泡菜等的发酵食品中获取。

[0035] 酯化形式的辣椒红的皂化可产生自由形式的辣椒红和例如包含 26.5％的月桂酸、48.3％的肉豆蔻酸、17.6％的棕榈酸和 7.5％的亚麻油酸的脂肪酸混合物 (参见 M.Isabel Minguez-Mosquera,Changes in carotenoid esterification during the fruit ripening of capsicum annuum Cv.Bola, J.Agric.Food Chem.,1994 年,42,640-644)。当酯化形式的辣椒红被口服给至动物时，其因消化酶的水解作用而转化成自由形式的辣椒红并接着在胃肠 (GI) 道中被吸收。

[0036] 用于合成、分离、提纯和制备辣椒红以及酯化形式的辣椒红的方法可以不特别地受限制。对于从天然物质中纯分离辣椒红，可以执行包括以下步骤的惯常方法来从天然

物质中分离出上述的化学上纯态的辣椒红组分：精细粉碎经干燥的天然物质；利用各种装置，用足量的有机溶剂通过各种提取步骤进行提取；使该提取物经受溶剂分提；接着，最后经历硅胶柱层析分离。

[0037] 本发明的实施方式的功能食品和/或药物组合物可包括酯形式的辣椒红（例如，辣椒红的脂肪酰基酯）和/或自由形式的辣椒红以及可选地具有和上述组分的功效相同或者相似功效的其他成分。例如，如果功能食品或者药物组合物包含作为活性成分的麻辣红辣椒酱提取物，则酱提取物基本上含有辣椒红、金雀异黄素、大豆黄酮、辣椒素等。因此，由于功能食品或者药物组合物中包含辣椒红和具有和辣椒红相同或者相似功效的其他活性成分，故可以获得较强的抗肥胖效果。

[0038] 出于本发明的组合物的施用，该组合物还可以被制备成包括除上述活性成分之外的至少一种药学上可接受的载体。

[0039] 药学上可接受的载体可包括例如生理盐水、消毒水、林格氏溶液、缓冲盐水、葡萄糖溶液、麦芽糊精溶液、甘油、乙醇或者至少一种上述物质的混合物，但不限于此。可选地，还可以将例如抗氧化剂、缓冲溶液、抑菌剂等其他典型添加剂添加到该组合物。此外，还可以添加稀释剂、分散剂、表面活性剂、粘合剂和润滑剂以制备剂型，即，例如：水性溶液、悬浮液和乳液等的注射剂型，药丸，胶囊，颗粒或片剂。

[0040] 此外，现有技术中适合使用的任何常规方法或在公开文献中记录的方法（例如“Remington's Pharmaceutical Science”，Mack 出版公司 (Mack Publishing Company)，伊斯顿，宾夕法尼亚州，第 18 期，1990 年）可以被应用以基于不同的疾病或各种活性成分而制备剂型。

[0041] 本发明的组合物可以用于非肠道给药（例如，静脉注射 (IV)、皮下注射、腹腔内注射 (IP) 或局部应用）或者可以口服给药，并且根据各种参数，例如病人的体重、年龄、性别、健康状况或饮食，给药时间，给药方法，排泄率，疾病的严重程度等，服药量可以确定在较宽的范围内。对于根据本发明的实施方式的任一天然材料的提取物（下文称为“天然提取物”），日剂量可从 10mg/kg 到 1000mg/kg 之间，以及例如，可从 10mg/kg 到 100mg/kg 之间，同时辣椒红可从 0.01mg/kg 到 10mg/kg 之间以及例如从 0.01mg/kg 到 1mg/kg 之间。此外，每天合适地给药上述材料一次到多次。

[0042] 本发明的组合物可以被单独施用，或者，兼用外科、放射治疗、激素治疗、化疗和/或生物反应调节剂的使用，以便抑制和/或治疗肥胖。

[0043] 根据本发明的实施方式的辣椒红或辣椒红的脂肪酰基酯和含有辣椒红或辣椒红的脂肪酰基酯的天然提取物可以添加到现有的功能食品中以便抑制和/或预防肥胖。在辣椒红或含有辣椒红的天然物质的提取物被用作食品添加剂的情况下，其他食品或食品成分也可通过常规方法结合上述材料使用。活性成分的掺量可以根据活性成分的用途（预防、抑制或补救）而合适地确定。然而，当上述活性成分被应用于健康和卫生用途或用于生理控制的长期用药时，给药量可以小于上述范围。由于辣椒红和含有辣椒红的天然物质的提取物在生物安全方面没有问题，则活性成分的用量可以比上述限定的范围大。

[0044] 食品的种类和/或类型不特别地受限制。可含有上述材料的食品的示例可包括肉、香肠、面包、巧克力、糖果、零食、甜点、比萨、方便面、其他面条、口香糖、包括冰淇淋的奶制品、各种汤、饮品、茶、饮料和酒精饮料、复合维生素等，并基本包括现有技术已知的所有

功能食品。

[0045] 根据本发明的实施方式的保健饮料组合物类似于常见饮料还可包括作为额外的成分的多种调料或天然碳水化合物。

[0046] 这样的天然碳水化合物可例如包括：如葡萄糖、果糖等的单糖；如麦芽糖、蔗糖等的双糖；如糊精、环糊精等的多糖；例如木糖醇、山梨醇、赤藓糖醇等的糖醇；诸如此类。甜味剂可包括例如：比如奇异果甜蛋白、甜叶菊提取物等的天然甜味剂；或如糖精、阿斯巴甜等的合成甜味剂。

[0047] 天然碳水化合物的含量的范围可以约为：100ml 的本发明的组合物中含有 0.01g 到 0.04g（例如 0.02g 到 0.03g）的天然碳水化合物。

[0048] 除了上述材料以外，根据本发明的实施方式的本发明的组合物还可以包括不同的营养素、维生素、电解质、香精、着色剂、果胶酸和果胶酸盐、海藻酸和海藻酸盐、有机酸、保护胶体的增稠剂、pH 值调节剂、稳定剂、防腐剂、甘油、酒精、用于碳酸饮料（所谓的“起泡饮料”）的碳化剂等。根据本发明的实施方式，本发明的组合物还可包括用来制备果蔬饮料的天然果汁、果汁饮料和 / 或水果泥。

[0049] 上述成分可以独立（单独）使用或作为这些成分的混合物使用。这些添加剂的比率不是关键，但是，可以在以下范围内确定：100 重量份的本发明的组合物中有 0.01 重量份到 0.1 重量份之间的添加剂。

[0050] 同时，本发明的实施方式可提供一种用于抑制脂肪细胞的分化和脂肪细胞中的甘油三酸酯累积的方法，其中，通过式 1 表示的辣椒红和 / 或所述辣椒红的脂肪酰基酯或含有所述辣椒红和 / 或所述辣椒红的脂肪酰基酯的天然提取物与脂肪细胞和 / 或脂肪细胞的前脂肪细胞反应。

[0051] 在下文中，结合示例和对比例将更详细地描述本发明的实施方式以更详细地理解本发明。然而，本领域的技术人员可以理解，这样的实施方式被提供用于例证目的并且不限制待保护的主题，所述待保护的主题由权利要求书所限定。

[0052] 示例

[0053] 示例 1：制备红辣椒的乙酸乙酯提取物

[0054] 将 50L 的乙酸乙酯与 10kg 的红辣椒粉末混合，然后使该混合物在沸水浴中回流 3 小时。重复 3 次抽提。在冷却之后，所处理的混合物被过滤并且滤液被真空浓缩以获得 1.53kg 的红辣椒提取物。

[0055] 示例 2：在乙酸乙酯中制备青红椒提取物

[0056] 将 50L 的乙酸乙酯与 10kg 的干燥青红椒粉末混合，将该混合物在沸水浴中回流 3 小时。重复 3 次抽提。在冷却之后，所处理的混合物被过滤并且滤液被真空浓缩以给出 825.2g 的青红椒提取物。

[0057] 示例 3：在乙酸乙酯中制备柿子椒提取物

[0058] 将 50L 的乙酸乙酯与 10kg 的干燥的柿子椒粉末混合，使该混合物在沸水浴中回流 3 小时。重复 3 次抽提。在冷却之后，所处理的混合物被过滤并且滤液被浓缩以给出 784.3g 的柿子椒提取物。

[0059] 示例 4：在乙酸乙酯中制备麻辣红辣椒酱提取物

[0060] 将发酵 3 个月以上的 10kg 的麻辣红辣椒酱（传统的韩国食物名称；“Kochujang”）

被冻干以去除水分，因此制备 7kg 的冻干产品。然后，将 50L 的乙酸乙酯混合到上述产品中并且使该混合物在沸水浴中回流 3 小时。重复抽提 3 次。在冷却后，所处理的混合物被过滤并且滤液被真空浓缩以获得 1.28kg 的麻辣红辣椒酱提取物。

[0061] 示例 5：从乙酸乙酯中的红辣椒提取物制备含有辣椒红且不含辣椒素的提取物

[0062] 将 1.5kg 的红辣椒提取物溶解在 7L 的正己烷中，随后与 7L 的 0.1N 的碱性溶液混合在分液漏斗中并在分液漏斗中进行非常大力的摇晃以通过碱洗来去除辣椒素。重复碱洗过程五次。辣椒素的完全去除可通过对正己烷层进行 HPLC（高效液相色谱法）分析来确认。

[0063] 用于辣椒素分析的 HPLC 条件：柱：C8 反相柱 (Agilent Eclipse XDB-C8，150×4.6mm，5μm)；展开剂：甲醇：水＝ 4 ： 6；流速：1ml/min；辣椒素的保留时间：18.59 分钟；检测：230nm 的 UV 吸收。

[0064] 用 0.5N 的盐酸洗涤正己烷层以去除过量的碱，用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤产生的正己烷层以去除过量的氯化氢，通过混合足够量的无水硫酸钠，含有辣椒红的正己烷层脱水。过滤并真空蒸发含有辣椒红的脱水正己烷层，以产出 1.27kg 的含有辣椒红且不含辣椒素的提取物。

[0065] 示例 6：从乙酸乙酯中的青红椒提取物制备不含辣椒素酯且含辣椒红的提取物

[0066] 通过与示例 5 所描述的步骤相同的步骤，处理青红椒的乙酸乙酯提取物 (800g)，以获得 536.3g 的不含辣椒素酯且含辣椒红的提取物。

[0067] 示例 7：从乙酸乙酯中的柿子椒提取物制备不含辣椒素酯且含辣椒红的提取物

[0068] 通过与示例 5 所描述的步骤相同的步骤，处理柿子椒的乙酸乙酯提取物 (700g)，以获得 487.7g 的不含辣椒素酯且含辣椒红的提取物。

[0069] 示例 8：从乙酸乙酯中的麻辣红辣椒酱提取物制备不含辣椒素且含辣椒红的提取物

[0070] 通过与示例 5 所描述的步骤相同的步骤，处理麻辣红辣椒酱的乙酸乙酯提取物 (1.2kg)，以获得 753.4g 的不含辣椒素且含辣椒红的提取物。

[0071] 示例 9：从含有辣椒红的提取物纯化分离出酯化形式的辣椒红

[0072] 将 1kg 的油状液体的不含辣椒素的辣椒红馏分（示例 5）溶解在 30L 的无水乙醇中，且与催化量的甲醇钠混合均匀，并在室温下搅拌一会儿以执行酯交换反应。在完成酯交换反应之后，通过添加等摩尔量的乙酸并真空蒸发，甲醇钠催化剂钝化，以获取辣椒红的脂肪酰基酯、脂肪酸乙酯和甘油的 1.03g 的深红色油状混合物（甘油三酸酯将被酯交换成脂肪酸的乙酯，然而，在该酯交换条件下，辣椒红的脂肪酰基酯将不被破坏，参照：T.Philip，W.W.Nawar 和 F.J.Francis，The nature of fatty acids and capsanthin esters in paprika，Journal of Food Science.，1971，36，98-100）。

[0073] 用正己烷构造硅胶 (2kg) 柱，且该硅胶 (2kg) 柱载有含辣椒红的脂肪酰基酯和脂肪酸乙酯的混合物的酯交换产物 (1kg) 的正己烷溶液，且被利用正己烷全面洗脱以完全去除脂肪酸乙酯，接着该洗脱溶剂从正己烷改变为 20 ： 1 的正己烷：乙酸乙酯的混合溶剂，以获取 8.75g 的辣椒红脂肪酰基酯，该辣椒红脂肪酰基酯在 TLC（薄层色谱法）上为单一点。

[0074] 将 8.75g 的辣椒红脂肪酰基酯溶解在正己烷中，在 4℃下获取 1.54g 的深红色非晶态粉末。

[0075] 在 500MHz 核磁共振 (NMR) 上的 $CDCl_3$- 溶剂中获得所述深红色非晶态粉末的 PMR(质子磁性共振)- 频谱，且其频谱分布确认辣椒红脂肪酰基酯 (图 1)。

[0076] 示例 10 :通过酯化形式的辣椒红的皂化来分离出自由形式的辣椒红

[0077] 在氮气置换下，在 1 小时期间，通过在 65℃的水浴中温热，5ml 乙醇中的酯化形式的辣椒红 (1.0g) 被 20mL 的乙醇中的 0.1N 的 NaOH 皂化。在冷却之后，真空蒸发反应混合物以获取深红色辣椒红和脂肪酸的钠盐的混合残余物。用 20mL 的乙酸乙酯萃取深红色残余物三次以去除作为不可溶残余物的脂肪酸钠盐和过量的碱。蒸发自由辣椒红的乙酸乙酯溶液以获取 420mg 的作为非晶态残余物的自由形式的辣椒红和一些类胡萝卜素杂质。

[0078] 在二氯甲烷中获取 280mg 的深红色结晶粉末 (针状)。

[0079] 在 500MHz 核磁共振 (NMR) 上获得在 $CDCl_3$- 溶剂中的所述深红色晶态粉末 (针状结晶) 的 PMR(质子磁性共振)- 频谱，且其频谱分布确认自由形式的辣椒红 (图 2)。

[0080] 自由辣椒红的质子 NMR 频谱与参考文献中出现的 PMR 数据完全重叠 (参照 : Ruttimann, A. 等，Helv.Chim.Acta 1983，vol.66，Fasc.7，p1939-1960)。

[0081] 自由形式的辣椒红和酯化形式的辣椒红通过 HPLC 的色谱单峰确定 (图 3)。

[0082] HPLC 分析条件 :柱 :ODS-120A 柱 (TOSOH，色谱柱，150×4.6mm，5μm) ;展开剂 : 乙腈 : 2- 丙醇 : 乙酸乙酯 (8 : 1 : 1) ;展开剂的流速 :0.8ml/min ;自由形式的辣椒红的保留时间，7.60 分钟 ;酯化形式的辣椒红的保留时间 :75.47 分钟 ;检测，480nm 的 UV 吸收。

[0083] 示例 11 :通过使用 3T3-L1 细胞确认辣椒红对脂肪细胞分化和脂肪细胞中的三酸甘油酯累积的抑制活性

[0084] 3T3-L1 小鼠胚胎成纤维细胞根据 singh 的方法 (singh R，Testosterone inhibits adipogenic differentiation in 3T3-L1 cells :Nuclear translocation of androgen receptor complex with β-catenin and T-cell factor 4 may bypass canonical WNT signaling to down-regulate adipogenic transcription factors，Endocrinology，2006 年，第 147 卷，141 页到 154 页) 培养。

[0085] 通过韩国细胞株银行提供的 3T3-L1 细胞被培养在 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 培养基上，该培养基包括 10％的小牛血清和 1％的青霉素 - 链霉素混合物。当它们达到融合时，再持续培养 2 天到 3 天。在下文中，该培养基被新鲜的 DMEM 培养基替换，该新鲜的 DMEM 培养基有含 10％的胎牛血清、1.7μM 的胰岛素、0.5mM 的 3- 异丁基 -1- 甲基黄嘌呤 (IBMX) 和 1μM 的地塞米松，随后继续培养 8 天。为了评估辣椒红对脂肪细胞分化和脂肪细胞中的三酸甘油酯推积的抑制活性，对辣椒素 (σ) 和 / 或金雀异黄素 (σ) 进行阳性对照试验。

[0086] 在这方面，辣椒素和金雀异黄素已知作为抗脂肪生成物质，在红辣椒和发酵的大豆砖 (soybean brick)(或麦芽 ;所谓的“meju”) 中分别含有辣椒素和金雀异黄素。

[0087] 1) 辣椒红对脂肪细胞分化的抑制测试

[0088] 将小鼠胚胎的 3T3-L1 细胞放在具有含 10％的 BCS(小牛血清) 的 DMEM 的 12 孔培养板中，且在 5％的 CO_2 气氛下、37℃下培养以使细胞增殖，直到出现融合阶段为止。再继续培养 2 天，将确保克隆扩增。用分化培养基替代该培养基，该分化培养基由 DMEM、10％的 FPS(胎牛血清)、1.7μM 的胰岛素、0.5mM 的 IBMX、1μM 的地塞米松和 DMSO(二甲基亚砜) 中的变化量的辣椒红 (分化培养基中的 DMSO 的最终浓度保持低于 0.1％) 组成，再培养分

化培养基 3 天以引发细胞分化。去除培养基并用 PBS 洗涤该培养基，通过用 10％的甲醛培养 1 小时，细胞固定在孔表面上，且接着用 PBS 洗涤。用油红 O 溶液对分化细胞染色 2 小时。利用显微观察计染成红色的脂肪细胞的数量。

[0089] 辣椒红和脂肪细胞分化的其他参考化合物的百分之五十浓度（IC_{50}-值）通过对油红 O 染色的细胞进行显微计数而确定，如下：对于自由形式的辣椒红，IC_{50}-值为 4.49μM；对于酯化形式的辣椒红，IC_{50}-值为 75.43μM；对于辣椒素，IC_{50}-值为 3.39μM；对于金雀异黄素，IC_{50}-值为 28.10μM；以及对于岩藻黄素，IC_{50}-值为 79.11μM。

[0090] 2) 辣椒红对脂肪细胞中的三酸甘油酯累积的抑制活性的测定。

[0091] 为了测定脂肪细胞中累积的三酸甘油酯的量，采用 Negal 的油红 O 染色方法 (Negrel R, Culture of adipose precursor cell and cells of clonal lines from animal white adipose tissue, in adipose tissue protocols. G. Ailhaud(ed). Humana press inc., Totowa, NJ, 2001, 225-237)。在融合阶段之后，在 12 孔培养板上培养前脂肪细胞（3T3-L1 细胞）额外 2 天，以引发克隆增殖。该培养基被用分化培养基替代，该分化培养基含有在 DMSO 中的不同浓度的辣椒红溶液（该分化培养基中的 DMSO 的最终浓度保持低于 0.1％），且再培养该分化培养基 8 天以引发脂质淀积。通过抽吸取出培养基并用 PBS 洗涤。通过用 500μl 的 10％的甲醛溶液培养 1 小时，细胞固定在培养基孔的表面上。在去除甲醛后，用 PBS 洗涤细胞，且通过用油红 O 培养 2 小时而被染色。在通过抽吸而两次去除油红 O 溶液后，用 PBS 洗涤细胞，且接着通过用 1ml 的异丙醇培养 10 分钟而提取出脂肪细胞中的油红 O。通过 ELISA 酶标仪中的 510nm 吸收来测定异丙醇中的油红 O 含量。

[0092] 辣椒红和脂肪细胞中的三酸甘油酯累积的其他参考化合物的百分之五十浓度（IC_{50}-值）是通过对油红 O 染色的细胞进行显微计数而确定的，如下：对于自由形式的辣椒红，IC_{50}-值为 1.31μM；对于酯化形式的辣椒红，IC_{50}-值为 55.24μM；对于辣椒素，IC_{50}-值为 32.65μM；对于金雀异黄素，IC_{50}-值为 58.75μM；以及对于岩藻黄素，IC_{50}-值为 54.81μM。

[0093] 示例 12：辣椒红的肠道吸收

[0094] 实验 1：使用雄性大白鼠来分析辣椒红的肠胃吸收。在 50(±5)％的恒湿下和 25(±1)℃的恒温下且以 12 小时的间隔进行亮和暗的遮光控制下，使动物适应。随意地提供食物供给和水供给。

[0095] 将大豆油中的自由形式的辣椒红（15mg/kg 体重）口服给药至组 1 的动物，接着从所述动物收集 4ml 的时程 (time-course) 血液样本至 EDTA 管中并用离心机分离 (3000rmp, 10 分钟）以获得 1ml 的血浆样本。将 1ml 的 1％的 BHT 在乙醇中的溶液和 2ml 的正己烷混合至所述血浆样本中，大力地摇晃且在 2000rmp 下进行离心分离 5 分钟以获得正己烷层，以用于在示例 10 中出现的 HPLC 条件下的 HPLC 分析 (M. A. Grashorn, Quantification of carotenoids in chicken plasma after feeding free of esterified lutein and capsanthin using high-performance liquid chromatography and liquid chromatography-mass spectrometry analysis, Poultry science, 2003, 82, 395-401, Hideo E, Carotenoids in human blood plasma after ingesting paprika juice)。

[0096] 以和自由形式的辣椒红的剂量等摩尔的剂量，将辣椒红的脂肪酰基酯口服给药至组 2 的动物。以和组 1 的实验的方式相同的方式，进行血液的时程收集以及进一步处理。

[0097] 实验 2 :以和实验 1 的方式相同的方式,将辣椒红(自由形式)和酯化形式的辣椒红给药至动物,除了以下之外 :在 7 天中每天给药 1 次以及在第 7 天收集时程血液样本。

[0098] 如通过 HPLC 进行的血液分析的结果,发现,不论哪种口服给药的辣椒红分子,血液中仅出现自由形式的辣椒红,未检测出酯化形式的辣椒红。这些结果表明,在通过例如为脂肪酶或胆固醇酯酶的一些消化酶对酯化形式的辣椒红酶法水解后,仅自由形式的辣椒红可以在肠胃道中被吸收。

[0099] 如表 1 中和表 2 中所示,当自由形式的辣椒红被口服给药时,血浆中的辣椒红浓度快速上升,而无任何迟滞期,然而,与自由形式的辣椒红给药对比,当酯化形式的辣椒红被口服给药时,辣椒红浓度曲线显示出一些迟滞期且血液浓度低得多。

[0100] [表 1]

[0101]

在单独给药之后的采血时间	辣椒红在血液中的含量(mV×sec)	
	自由形式的辣椒红的给药	酯化形式的辣椒红的给药
1 小时之后	未检测到	4.18
2 小时之后	132.53	25.36

[0102] [表 2]

[0103]

在 7 天的给药期间中最后给药之后的采血时间	辣椒红在血液中的含量(mV×sec)	
	自由形式的辣椒红的给药	酯化形式的辣椒红的给药
0 小时之后	未检测到	未检测到
0.5 小时之后	8.11	未检测到
1 小时之后	100.13	47.65
2 小时之后	147.24	67.75
4 小时之后	224.17	87.47

[0104] 示例 13 :含有辣椒红的饮料的制备

[0105] 在适度添加少量水、从大豆提取的卵磷脂和任一合适的添加剂(即调味品)至作为抗脂肪生成剂的辣椒红中之后,使该混合物在高速下经受均化作用以形成乳液。根据用于制备饮料的任一常用的方法,该乳液产品作为单剂量被装入褐色的瓶体,随后进行氮气置换并且在 105℃加热 1 小时以杀菌,由此制备饮料产品。

[0106] 示例 14 :含有辣椒红的胶囊的制备

[0107] 在将作为抗脂肪生成剂的辣椒红和土豆淀粉等混合以制备均匀稀释的粉末之后,根据任一常规的方法制备胶囊。

[0108] 示例 15 :含有辣椒红的药片的制备

[0109] 在将作为抗脂肪生成剂的辣椒红和适量的稀释剂和用于药片成形的其它赋形剂均匀混合之后，使该混合物根据任一常规的方法经受压片，由此制备药片。

[0110] 尽管已结合附带示例和实验示例在上文描述了本发明的实施方式，然而本领域的技术人员可以理解，基于上述说明书和权利要求书，各种改动和变型是可行的，而不违背本发明的范围和精神。

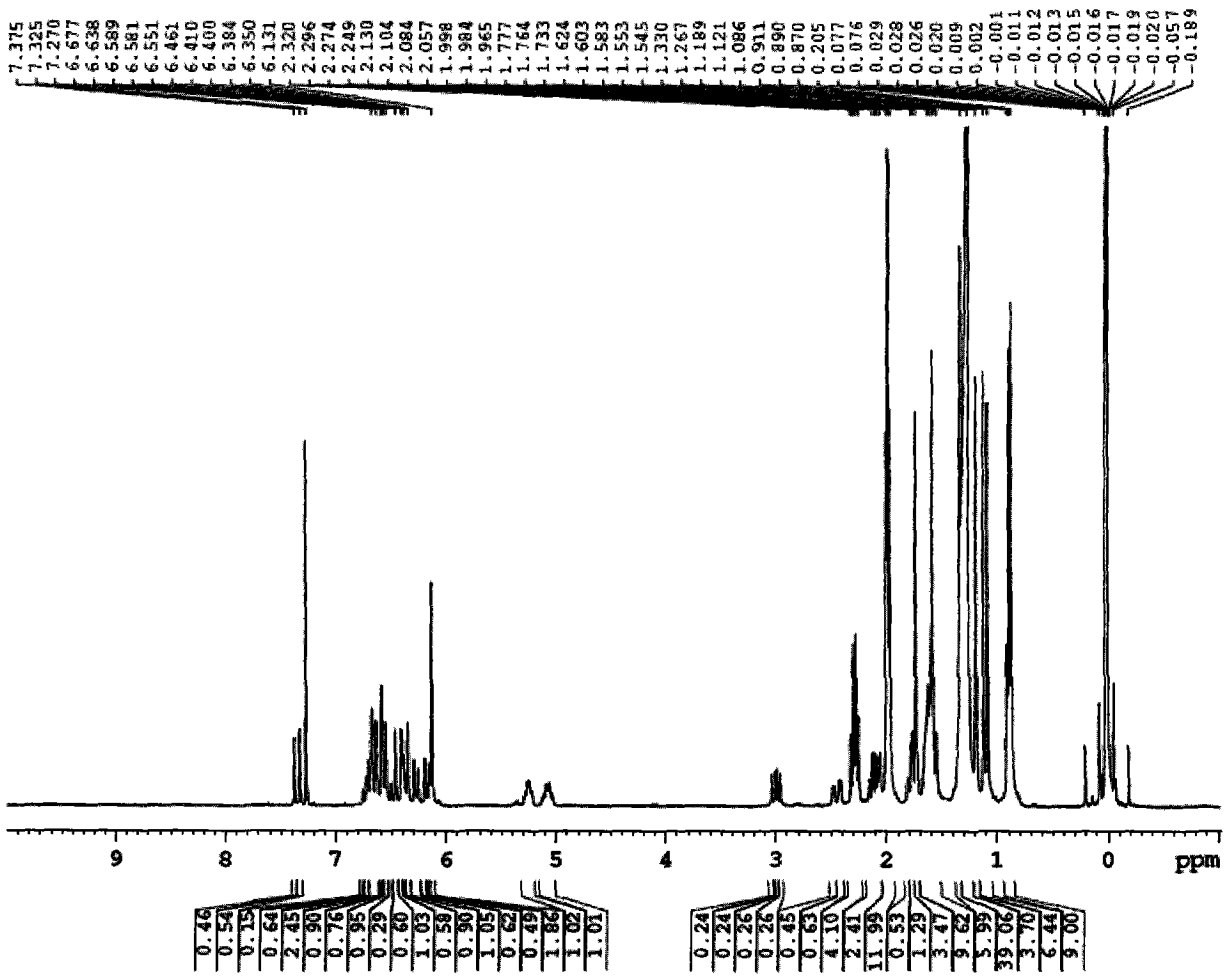

7.375
7.325
7.270
6.677
6.638
6.589
6.581
6.551
6.461
6.410
6.400
6.384
6.350
6.131
2.320
2.296
2.274
2.249
2.130
2.104
2.084
2.057
1.998
1.984
1.965
1.777
1.764
1.733
1.624
1.603
1.583
1.553
1.545
1.330
1.267
1.189
1.121
1.086
0.911
0.890
0.870
0.205
0.077
0.076
0.029
0.028
0.026
0.020
0.009
0.002
-0.001
-0.011
-0.012
-0.013
-0.015
-0.016
-0.017
-0.019
-0.020
-0.057
-0.189
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm
0.46
0.54
0.15
0.64
2.45
0.90
0.76
0.95
0.29
0.20
1.03
0.58
0.90
1.05
0.62
0.49
1.86
1.02
1.01
0.24
0.24
0.26
0.26
0.45
0.63
4.10
2.41
11.99
0.53
1.29
3.41
9.62
5.95
39.06
3.70
6.44
9.00

图 1

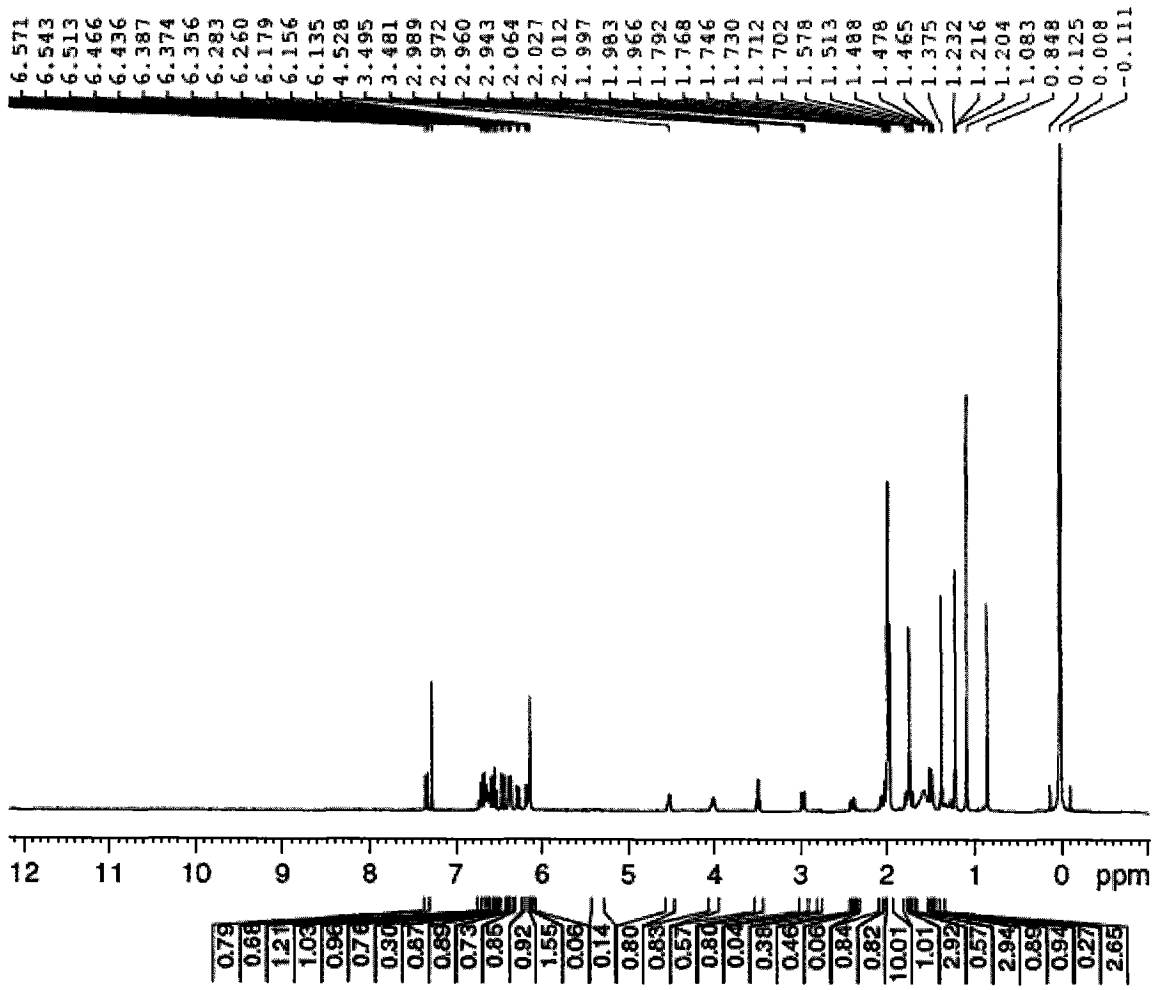

6.571
6.543
6.513
6.466
6.436
6.387
6.374
6.356
6.283
6.260
6.179
6.156
6.135
4.528
3.495
3.481
2.989
2.972
2.960
2.943
2.064
2.027
2.012
1.997
1.983
1.966
1.792
1.768
1.746
1.730
1.712
1.702
1.578
1.513
1.488
1.478
1.465
1.375
1.232
1.216
1.204
1.083
0.848
0.125
0.008
-0.111
12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 ppm
0.79 0.68 1.21 1.03 0.96 0.76 0.30 0.87 0.89 0.73 0.85 0.92 1.55 0.06 0.14 0.80 0.83 0.57 0.80 0.04 0.38 0.46 0.06 0.84 0.82 10.01 1.01 2.92 0.57 2.94 0.89 0.94 0.27 2.65

图 2

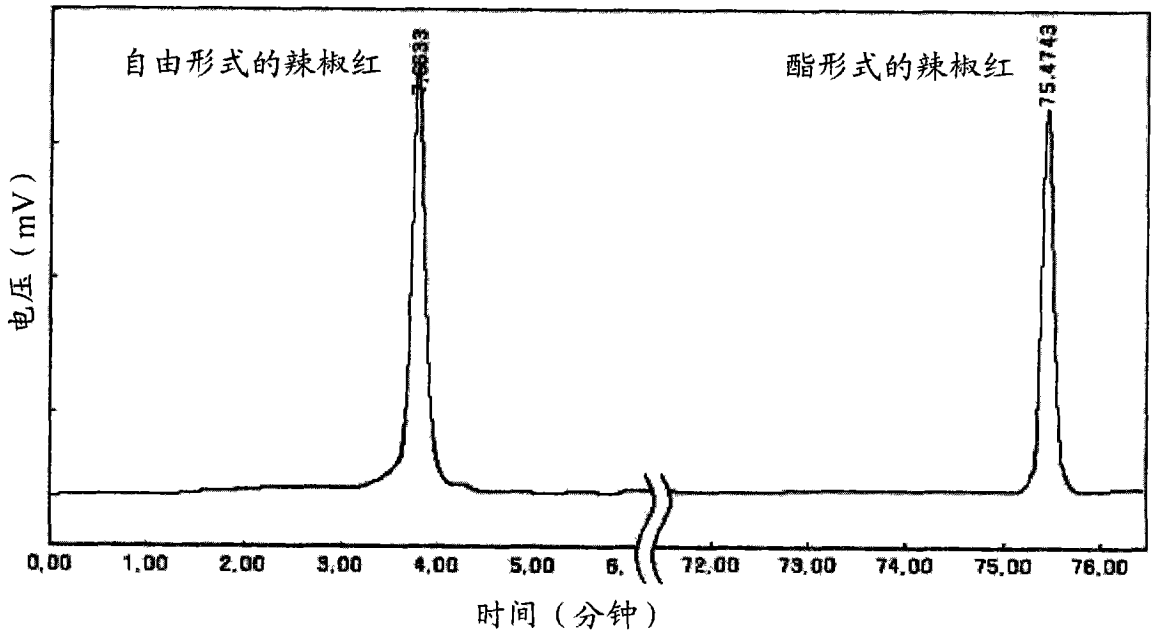

自由形式的辣椒红
酯形式的辣椒红
75.4743
电压（mV）
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
72.00
73.00
74.00
75.00
76.00
时间（分钟）

图 3