

# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96106859

A61K 31/502 (2006.01)

※申請日期：96年02月27日

※IPC分類：A61P 3/06 (2006.01)

## 一、發明名稱：

(中) DHA及ARA於製備用於減少三酸甘油酯含量之組成物上之用途

(英) Use of DHA and ARA in the preparation of a composition for reducing triglyceride levels

## 二、申請人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 必治妥施貴寶公司

(英) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中) 1. 克利斯多佛 克蘭

(英) 1. KLEIN, CHRISTOPHER A.

地 址：(中) 美國新澤西州普林斯頓普林斯頓路二〇六號郵政信箱四〇〇〇號

(英) P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

2. 姓 名：(中) 可尼爾研究基金公司

(英) CORNELL RESEARCH FOUNDATION, INC.

代表人：(中) 1. 李查 卡忽

(英) 1. CAHOON, RICHARD S.

地 址：(中) 美國紐約州伊夕卡頌伍德大道二十號一〇五室

(英) 20 Thornwood Drive, Suite 105, Ithaca, NY 14850, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

## 三、發明人：(共 6 人)

1. 姓 名：(中) 寨娜 朱尼

(英) JOUNI, ZEINA

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 傑 布雷納

(英) BRENNAN, J. THOMAS

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

3.姓 名：(中) 傑士華 安東尼  
(英) ANTHONY, JOSHUA C.  
國 籍：(中) 美國  
(英) U.S.A.

4.姓 名：(中) 安 卓 謝  
(英) HSIEH, ANDREA TSENG  
國 籍：(中) 美國  
(英) U.S.A.

5.姓 名：(中) 史帝芬 路沙  
(英) RUMSEY, STEVEN CHARLES  
國 籍：(中) 美國  
(英) U.S.A.

6.姓 名：(中) 狄波瑞 雪德  
(英) SCHADE, DEBORAH A.  
國 籍：(中) 美國  
(英) U.S.A.

#### 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/02/28 ; 60/777,334 ☒ 有主張優先權

(1)

## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明大致上係關於一種預防或減少高三酸甘油酯含量之方法。

### 【先前技術】

三酸甘油酯(亦以三醯甘油(triacylglycerols)或三醯甘油酯(triacylglycerides)爲人所知)爲甘油用三個脂肪酸酯化得到之甘油酯。它們爲植物油及動物脂肪之主要構成物。三酸甘油酯在代謝反應中扮演著能量來源之重要角色，因爲它們所含之能量爲醣類及蛋白質所含能量之兩倍以上。於人類腸道中，三酸甘油酯藉由脂肪酶及膽汁分泌的幫助被分解成甘油及脂肪酸。然後甘油分子及脂肪酸會被移到血管中。此等片斷在血液中再重組成三酸甘油酯且成爲脂質蛋白的結構成份。多種組織可從三酸甘油酯中釋出游離的脂肪酸且將其當作能量來源。脂肪細胞亦可合成及儲存三酸甘油酯。除了水以外，身體脂肪組織之主體即爲三酸甘油酯之形式。當身體需要脂肪酸作爲能量來源時，激素升糖素會發出信號，促使激素-敏感性脂肪酶分解三酸甘油酯而釋出游離的脂肪酸。

然而於人體，血液中三酸甘油酯過高與動脈硬化相關，且延伸來說，會增加心臟病及中風，以及糖尿病、胰臟炎、慢性腎臟病、及特定的原發性高血脂症之風險。雖然關聯性的本質尚不清楚，不過高三酸甘油酯亦與肥胖有關

(2)

。此外，高三酸甘油酯亦與憂鬱、兩極失調及其他感情失調有關。參考 Glueck, C.J. 等人，Hypocholesterolemia and Affective Disorders, Am. J. Med. Sci. 308(4): 218-225 (1994)。

雖然高三酸甘油酯含量及此等疾病及失調間之確切關係尚在研究中，不過多數專家皆建議宜採取踏實的步驟以減少三酸甘油酯含量。證據亦顯示持續的有氧活動可降低血液中三酸甘油酯量。此外， $\omega$ -3脂肪酸如二十二碳六烯酸(DHA)及二十碳五烯酸(EPA)已被指出可以降低成人之三酸甘油酯量。例如，美國心臟協會就建議成人每天攝食2到4克 DHA 及 EPA 以降低三酸甘油酯量。

研究已指出動脈血管內脂肪的累積係從兒童期開始且很容易導致高血膽固醇及高三酸甘油酯含量。亦有漸多的證據顯示成人的膽固醇含量係由生命中極早期(甚至於嬰兒時期)便開始運作之因子所影響。Owen, C. G. 等人，Infant Feeding and Blood Cholesterol: A Study in Adolescents and a Systematic Review, Pediatr. 110(3): 597-608 (2002)。舉例來說，低出生體重、餵食奶粉及長期餵食母乳都與高成人膽固醇量有關。出處同上。

如此一來，由於成年期之膽固醇及三酸甘油酯含量可能是受到嬰兒期及兒童期多種因子影響，因此較有利地宜於嬰兒期維持正常的三酸甘油酯含量。於嬰兒期維持正常的三酸甘油酯含量可有效地減少成年期高三酸甘油酯含量之風險且預防多種疾病及失調之發生。

(3)

然而降低兒童之三酸甘油酯含量之建議與成年人之建議截然不同。舉例來說，美國小兒科學會之營養委員會建議如果有如下情形，兒童宜進行膽固醇及三酸甘油酯之篩檢：(1)父母或祖父母有人於55歲或55歲以前罹患動脈硬化，(2)父母或祖父母有人於55歲或55歲以前心臟病發作或者顯示出動脈疾病之其他徵罩，或(3)父母有人血膽固醇含量高於240。

然而，不論家族病史如何，生理健康及正常之小於2歲之嬰兒及孩童都不應採用低-脂肪或低-膽固醇飲食。脂肪及膽固醇對於年幼兒童的正常生長及發展極重要且剝奪他們適當份量之此等物質會很危險。

所以，提供一種無需調整嬰兒飲食性攝取脂肪、升血糖食物或含膽固醇食物即能減少嬰兒三酸甘油酯含量之組成物會很有益處。此外，提供一種含有此等組成物之嬰兒配方食品或營養補充品以減少三酸甘油酯含量但不危及此等需求也很有益處。

### 【發明內容】

簡要地，本發明係關於一種減少個體三酸甘油酯含量之新穎方法。該個體可為嬰兒或兒童。該方法包含把治療有效量之 DHA 或 ARA(單獨或彼此組合地)投予給該個體。本發明亦關於一種於個體預防高三酸甘油酯含量之新穎方法。

於本發明所能達到的多種優點中包括於嬰兒期預防或

(4)

減少三酸甘油酯含量以減少兒童時期、青春期的成年期得到三酸甘油酯-相關疾病或失調之可能性。

較佳具體例之詳細說明

現在將詳細參考本發明之具體例，其一或多個實施例顯示如下。各實施例係用來解釋本發明，而非限制本發明。事實上對熟悉此技術者而言極明顯地，可在不逾越本發明之範疇或悖離本發明之精神的情況下對本發明進行不同的修改及變更。舉例來說，於一具體例某部份顯示或說明之特性可用於另一具體例而產生再一具體例。

所以，本發明意圖將此等修改及變更涵括於後附申請專利範圍及其均等物之範圍內。本發明之其他目標、特性及態樣係揭示在如下詳細說明中或基於如下詳細說明即顯明可知。熟悉此技術之人士應瞭解此等討論僅為示範性具體例之描述，且並非意圖用以限制本發明之較廣態樣。

在此使用時，術語“減少”意指令三酸甘油酯之含量降低或縮減。

術語“預防”意指透過某些動作用來終止或阻撓疾病、失調、疾病或病況之症狀。

術語“治療有效量”係指足以改善或矯治該疾病、失調、該疾病或病況之症狀的含量。

術語“嬰兒”係指小於約1歲之出生後人類。

術語“兒童”係指介於約1歲到12歲之間的人類。於某些具體例中，兒童係在約1到6歲間。於某些具體例中，兒

(5)

童係在約7到12歲間。

在此使用時，術語“嬰兒配方食品”意指可作為母乳替代品且能滿足嬰兒營養需求之組成物。在美國，嬰兒配方食品之內容物係由聯邦法規21 C.F.R.第100、106及107款來規範。此等規定界定了多種主營養素、維生素類、礦物質類及其它成份含量以力求達到母乳所激發之營養效果及其它特性。

根據本發明，本案發明者已發現一種減少嬰兒三酸甘油酯含量之新穎方法，其包含把治療有效量之二十二碳六烯酸(DHA)及二十碳四烯酸(ARA)投予給個體。事實上，本發明已顯示投予0.33% DHA 及0.67% ARA(以總脂肪酸之百分率表示)可降低三酸甘油酯量多達約39%。此外，投予1.00% DHA 及0.67% ARA 可降低三酸甘油酯量多達約24%。

DHA 及 ARA 為長鏈聚不飽和脂肪酸(LCPUFA)，其早已顯示出能有益於嬰兒的健康及成長。更明確地，DHA 及 ARA 已顯示出能支持嬰兒腦、眼睛及神經的發育及維護。Birch, E.等人，A Randomized Controlled Trial of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation of Formula in Term Infants after Weaning at 6 Weeks of Age, Am. J. Clin. Nutr. 75:570-580 (2002)。Clandinin, M.等人，Growth and Development of Preterm Infants Fed Infant Formulas Containing Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid, J. Pediatr. 146(4):461-8(2005)。餵食

(6)

母乳之嬰兒的 DHA 及 ARA 典型地從母乳得到。然而，以嬰兒配方食品餵養的嬰兒則必需把 DHA 及 ARA 加到飲食內。

雖然已知 DHA 及 ARA 有益於嬰兒腦、眼睛及神經的發育，不過以往並不知道 DHA 及 ARA 對於嬰兒的三酸甘油酯含量具有任何功效。於本發明發現之 DHA 及 ARA 對於嬰兒三酸甘油酯含量的正面效用係令人訝異且無法預知的。

於本發明某些具體例中，該個體為需要減少三酸甘油酯含量或預防高三酸甘油酯含量的個體。於此具體例中，該個體可為具有高三酸甘油酯含量之風險的個體或者為已具有高三酸甘油酯含量之個體。該個體可能是由於基因性易染病體質、遺傳性疾病、飲食、疾病或失調等而有此風險。舉例來說，該個體可能具有動脈硬化、心臟病、糖尿病、胰臟炎、慢性腎臟病、特定的原發性高血脂症、肥胖、憂鬱、兩極失調或其他情感性失調之風險。於另一實例中，該個體可能是因為父母或祖父母有人在 55 歲或不到 55 歲即罹患動脈硬化、父母或祖父母有人在 55 歲或不到 55 歲即心臟病發作或顯示出動脈疾病之其他症狀，或者父母親有人血膽固醇超過 240 而有此風險。

於本發明中，DHA 及 ARA 的投予形式並不重要，只要能把治療有效量投予給個體即可。於某些具體例中，該 DHA 及 ARA 係透過錠劑、片劑、囊劑、膜衣錠、粒狀膠囊、膠囊、油滴或囊袋投予給個體。於另一具體例中，該

DHA 及 ARA 係添加到食品或飲料中食用。該食品或飲料可為兒童營養品如較大嬰兒配方食品、成長奶水或奶粉或者該產品可為嬰兒營養品如嬰兒配方食品。

於一具體例中，用於本發明之嬰兒配方食品具有完整的營養且含有適當類型及含量的脂質、醣類、蛋白質類、維生素類及礦物質類。該脂質或脂肪量典型地在約3到約7 g/100仟卡間不等。該蛋白質量典型地在約1到約5 g/100仟卡間不等。該醣類量典型地在約8到約12 g/100仟卡間不等。蛋白質源可為任何此技術所用的蛋白質，如無脂牛奶、乳清蛋白質、酪蛋白、大豆蛋白質、水解蛋白質、胺基酸等。醣類源可為任何此技術所用的醣類，如乳糖、葡萄糖、玉米糖漿固體、麥芽糊精、蔗糖、澱粉、米漿固體等。脂質源可為任何此技術所用的脂質，如植物油如棕櫚油、菜籽油、玉米油、大豆油、棕櫚液油、椰子油、中等鏈長三甘油酯油、高油酸葵花油、高油酸紅花子油等。

方便地，可採用市售的嬰兒配方食品。如，可於Enfalac、Enfamil®、Enfamil® 早產兒配方食品、Enfamil® 含鐵配方、Lactofree®、Nutramigen®、Pregestimil®，及ProSobee®(來自 Mead Johnson & Company, 艾凡士惟(Evansville)，印地安納州，美國)補充適當量的 DHA 或 ARA(單獨或彼此組合)且用以實施本發明之方法。此外，Enfamil® LIPIL®(其含有有效量 DHA 及 ARA)為市售產品且可用於本發明。

本發明方法需要求(單獨或彼此組合方式)要投予 DHA

(8)

或 ARA。於此具體例中，該 ARA：DHA 的重量比典型地為約 1：3 到約 9：1。於本發明一具體例中，該比例為約 1：2 到約 4：1。於再一具體例中，該比例為約 2：3 到約 2：1。於一特定具體例中，該比例為約 2：1。於本發明另一特定具體例中，該比例為約 1：1.5。於其他具體例中，該比例為約 1：1.3。於再一具體例中，該比例為約 1：1.9。於一特定具體例中，該比例為約 1.5：1。於更一具體例中，該比例為約 1.47：1。

於本發明特定具體例中，該 DHA 量為脂肪酸類重量之約 0.0% 到 1.0 % 之間。因此，於特定具體例中，單獨使用 ARA 即可減少三酸甘油酯含量。

該 DHA 量可為約 0.32 重量%。於某些具體例中，該 DHA 量可為約 0.33 重量%。於另一具體例中，該 DHA 量可為約 0.64 重量%。於另一具體例中，該 DHA 量可為約 0.67 重量%。於再一具體例中，該 DHA 量可為約 0.96 重量%。於更一具體例中，該 DHA 量可為約 1.00 重量%。

於本發明具體例中，該 ARA 量為脂肪酸類重量之約 0.0% 到約 0.67% 之間。因此，於本發明特定具體例中，單獨使用 DHA 即可減少三酸甘油酯含量。於另一具體例中，該 ARA 量可為約 0.67 重量%。於另一具體例中，該 ARA 量可為約 0.5 重量%。於再一具體例中，該 DHA 量可為約 0.47 重量% 到 0.48 重量% 之間。

於本發明具體例中，該 DHA 的有效量典型地為每天每公斤體重約 3 mg 到每天每公斤體重約 150 mg。於本發

(9)

明一具體例中，該含量係從每天每公斤體重約 6 mg 到每天每公斤體重約 100 mg 之間。於另一具體例中，該份量係從每天每公斤體重約 15 mg 到每天每公斤體重約 60 mg 之間。

於本發明具體例中 ARA 之有效量典型地為每天每公斤體重約 5 mg 到每天每公斤體重約 150 mg 之間。於本發明一具體例中，該份量為每天每公斤體重約 10 mg 到每天每公斤體重約 120 mg 間不等。於另一具體例中，該份量為每天每公斤體重約 15 mg 到每天每公斤體重約 90 mg 間不等。於再一具體例中，該份量為每天每公斤體重約 20 mg 到每天每公斤體重約 60 mg 間不等。

本發明嬰兒配方食品中 DHA 量典型地為約 2 mg/100 仟卡(kcal)到約 100 mg/100仟卡間不等。於另一具體例中，該 DHA 量為約 5 mg/100 kcal 到約 75 mg/100 kcal 間不等。於再一具體例中，該 DHA 量為約 15 mg/100 kcal 到約 60 mg/100 kcal 間不等。

本發明嬰兒配方食品中 ARA 量一典型地為約 4 mg/100仟卡(kcal)到約 100 mg/100仟卡間不等。於另一具體例中，該 ARA 量為約 10 mg/100 kcal 到約 67 mg/100 kcal 間不等。於再一具體例中，該 ARA 量係約 20 mg/100 kcal 到約 50 mg/100 kcal 間不等。於一特定具體例中，該 ARA 量係約 25 mg/100 kcal 到約 40 mg/100 kcal 間不等。於一具體例中中，該 ARA 量為約 30 mg/100 kcal。

用於本發明之已補充含有 DHA 及 ARA 之油類的嬰兒

(10)

配方食品可採用此技術習知的標準技藝製備。舉例來說，可用等量的 DHA 及 ARA 替代常用於嬰兒配方食品之油類(如高油酸葵花油)。

該 ARA 及 DHA 源可為此技術任何習知的來源如海產油、魚油、單細胞油、蛋黃脂質、腦脂質等。該 DHA 及 ARA 可為天然形式，惟其餘 LCPUFA 源必需不會對嬰兒產生任何實質的不良影響。另一選擇地，可採用精煉形式的 DHA 及 ARA。

於一具體例中，該 LCPUFA 源含有二十碳五烯酸(EPA)。於另一具體例中，該 LCPUFA 源基本上不含 EPA。舉例來說，於一具體例中，在此所用之嬰兒配方食品含有少於約 20 mg/100 kcal EPA;於另一具體例中，含有少於約 10 mg/100 kcal EPA;於再一具體例中，含有少於約 5 mg/100 kcal EPA;於一特定具體例中，則基本上不含 EPA。

如美國專利第 5,374,657 號、第 5,550,156 號及第 5,397,591 號之教示般，DHA 及 ARA 源可為單細胞油類，該等專利案之揭示全部併此以為參考。

於本發明一具體例中，從嬰兒出生開始到嬰兒一歲左右的飲食內皆補充有 DHA 或 ARA(單獨或彼此組合)。於一特定具體例中，該嬰兒可為早產兒。於本發明另一具體例中，從嬰兒出生開始到嬰兒兩歲左右的飲食內皆補充有 DHA 或 ARA(單獨或彼此組合)。於其他具體例中，個體終身飲食內皆補充有 DHA 或 ARA(單獨或彼此組合)。故

(11)

而，於特定具體例中，該個體可為兒童、青少年或成人。

於一具體例中，本發明之個體為介於1歲到6歲間之兒童。於其他具體例中，本發明之個體為介於7歲到12歲間之兒童。於特定具體例中，把DHA投予給1到12歲間之兒童可有效減少三酸甘油酯含量。於其他具體例中，把DHA及ARA投予給1到12歲間之兒童可有效減少三酸甘油酯含量。

於本發明，補充DHA或ARA(單獨或彼此組合)可有效治療或預防動脈硬化、心臟病、糖尿病、胰臟炎、慢性腎臟病、特定的原發性高血脂症、肥胖、憂鬱、兩極失調或其他情感性失調疾病。

雖然無意用此理論或任何理論加以束縛，不過本發明之作用機制可能涵蓋了增加富含三酸甘油酯之脂蛋白類(乳糜微粒及極低密度脂蛋白)的清除作用、減少富含三酸甘油酯之脂蛋白類之合成、增加三酸甘油酯的利用、活化過氧化微粒體增植物-激活型受體，及/或增加肌肉細胞及肝細胞內脂肪酸之 $\beta$ -氧化作用。

雖然 $\omega$ -3脂肪酸如DHA及EPA早已被指出能減少成人之三酸甘油酯含量，不過此等LCPUFAs不曾被建議用於減少嬰兒之三酸甘油酯含量。此外，本發明係採用DHA或ARA之特殊組合(單獨或彼此組合)以減少嬰兒之三酸甘油酯含量。

本發明亦關於DHA或ARA(單獨或彼此組合)於製備用於減少三酸甘油酯含量之組成物或藥劑上之用途。於此

(12)

具體例中，該 DHA 或 ARA(單獨或彼此組合)可用來製備用於任何人類或動物個體以減少三酸甘油酯含量之藥劑。舉例來說，該藥劑可用於家畜、畜養動物、動物園之動物、運動用動物或寵物，如狗、馬、貓、牛等來減少三酸甘油酯含量。於某些具體例中，該動物為需要降低三酸甘油酯含量之動物。

如下實施例係在說明本發明不同的具體例。熟悉此技術之人士在考量於此揭示之本發明說明書內容或具體施行之後，即明顯可知包含於在此所述之申請專利範圍內之其他具體例。本案申請人認為本說明書及實施例應僅視為舉例用，且本發明之範疇及精神應由實施例後方之申請專利範圍來界定。除非另有說明，否則於此等實施例中之所有百分率都是以重量為基礎來提供。

## 【實施方式】

### 實施例 1

此實施例係顯示無 DHA、中等 DHA 含量及高 DHA 含量對於 2 到 12 週齡之足月狒狒之血清三酸甘油酯濃度的影響。

方法

動物

所有的動物處理係在聖安東尼市(San Antonio, TX)之西南生物醫學研究所(Southwest Foundation for

Biomedical Research, SFBR)進行。動物處理步驟已獲 SFBR 及康乃爾大學研究用動物照顧及應用委員會 (IACUC)核准。動物的特性概述於表 1。

表 1. 狒狒新生兒特性

| 動物數目        | 14                 |
|-------------|--------------------|
| 性別          | 10 隻雌性，4 隻雄性       |
| 分娩時懷孕日數 (d) | $181.8 \pm 6.2$    |
| 出生體重 (g)    | $860.3 \pm 150.8$  |
| 12 週時體重 (g) | $1519.1 \pm 280.7$ |
| 增重 (g)      | $658.8 \pm 190.4$  |

14 隻懷孕的狒狒在妊娠約 182 天同時分娩。在出生後 24 小時內把新生兒轉到育嬰室且隨機分配到三個飲食組中之一組。動物係養育在隔離的新生兒保育器內，等到 2 週大以後再移到進出管制之育嬰室內個別的不銹鋼籠中。房間溫度係維持在 76°F 到 82°F 間，12 小時光/暗循環。他們係以一種實驗性配方食品餵養到 12 週大為止。

#### 飲食

動物被指定到如下三種實驗性配方食品之一組，且其 LCPUFA 濃度示於下表 2。

表 2. 配方食品 LCPUFA 組成

|                  | C | L         | L3        |
|------------------|---|-----------|-----------|
| DHA(%, w/w)      | 0 | 0.42±0.02 | 1.13±0.04 |
| DHA(mg/100 kcal) | 0 | 21.3±1.0  | 62.8±1.9  |
| ARA(%, w/w)      | 0 | 0.77±0.02 | 0.71±0.01 |
| ARA(mg/100 kcal) | 0 | 39.4±0.9  | 39.2±0.7  |

目標濃度係設定成各小格所示且飲食係過量調製以涵蓋分析性及製造性變異及/或儲存期間可能的損失。對照組(C)及 L 組(中等 DHA 含量配方食品)分別來自市售的人類嬰兒配方食品 Enfamil®及 Enfamil LIPIL®。配方食品 L3組具有同樣濃度之 ARA 且其目標為三倍的 DHA 濃度。

配方食品係由 Mead-Johnson & Company(艾凡士惟, IN)以立即可食之形式提供。各飲食係密封在罐中且以兩種不同顏色的標記標示以隱瞞研究者。每天於 7:00、10:00、13:00 及 16:00 提供 1 盎司配方食品給動物, 一天共餵食 4 次且最初 2 晚還多餵食一餐。從第 3 天開始, 每天提供新生兒 4 盎司食物;當新生兒吃光全部食物時, 每日供應量再增加 2 盎司。在最初 7-10 天係用人工餵食新生兒直到嬰兒能獨立進食為止。

#### 血液採樣

血液係在 7:00 到 8:30 間在禁食動物的大腿作靜脈穿刺而取得。新生兒體重低於 1 kg 時取 1 ml 血液樣本;動物體重在 1 到 1.5 kg 間時, 則抽取 1.5 ml 血液。在 6 週齡及 12

週齡時會評估血清臨床化學特性。在第2、4、8、10及12週齡時對以乙烯二胺四醋酸(EDTA)鉀微量採血管收集之全血進行白血球測量。

#### 臨床化學特性及白血球測量

所有樣本係在西南生物醫學研究所之臨床病理實驗室分析。所評估的變數有葡萄糖、血尿素氮值(BUN)、肌酐、總蛋白質、白蛋白、球蛋白、白蛋白/球蛋白比值(A/G比)、膽固醇、血清麩胺酸-丙酮酸轉胺酶(SGPT)、血清麩胺酸-草乙酸轉胺酶(SGOT)、鹼性磷酸酶、鈉、鉀、氯化物、二氧化碳、陰離子間隙、 $\gamma$ -麩胺醯基轉移酶(GGT)、乳酸去氫酶(LDH)、肌酸磷酸激酶(CPK)、總膽紅素、直接膽紅素、鈣、磷及三酸甘油酯。分析係使用 Beckman Synchron CX5EC(Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA)進行。測定細節如前所述。CBC 參數有白血球(WBC)計數、血小板計數、平均血小板體積(MPV)、噬中性球、淋巴球、單核球、噬酸性球及噬鹼性球。紅血球參數明顯地與DHA/ARA 含量相關且為另一個報告的主題。測量值係使用 Coulter MAXM 自動載入裝置(Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA)測定。

#### 統計分析

數據係以平均值 $\pm$ SD 表示。生化數據之統計分析係使用重覆測量 ANOVA，以飲食處理(C、L、L3)作為組間因

子及年齡作為組內因子來進行。白血球數據係使用隨機係數迴歸模式評估以檢驗飲食隨著時間變化之系統性影響。分析係使用適於視窗 9.1 版之 SAS(SAS Institute, Cary, NC)進行，表示之顯著性  $p < 0.05$ 。

## 結果

### 臨床化學

第 1 圖顯示由於嬰兒配方食品不同而明顯受到影響之兩種參數的結果。於 6 週時，可見到血漿三酸甘油酯數據 (TG) 因飲食性 LCPUFAs 存在而有顯著差異 (第 1 圖)。TG 值顯著受到飲食影響；C 組含量高於含有 LCPUFA 之兩組 ( $p = 0.03$ )。對照組之平均 TG 值為  $71.8 \pm 23.3$  而食用 LCPUFA 組之動物分別為  $43.7 \pm 13.5$  (L 組) 及  $54.7 \pm 20.2$  (L3 組)。在 6 週齡到 12 週齡之間則沒有偵測到改變。表 3 總結出於 6 週齡及 12 週齡得到之生化數據。

表 3. 狒狒新生兒個體發生之臨床化學參數(平均值±SD, 範圍)

| 參數(單位)       | 6週                     | 12週                    |
|--------------|------------------------|------------------------|
| 葡萄糖(mg/dl)   | 56.4±14.4, 36-68       | 76.5±15.6, 63-112      |
| 肌酐(mg/dl)    | 0.6±0.1, 0.3-0.7       | 0.5±0.1, 0.3-0.7       |
| 總蛋白質(g/dl)   | 6.0±0.5, 5.6-6.3       | 5.2±0.3, 4.8-5.2       |
| 膽紅素(g/dl)    | 2.3±0.3, 1.9-2.6       | 1.7±0.3, 1.2-1.9       |
| A/G 比        | 1.5±0.3, 1.3-1.9       | 2.1±0.4, 1.7-3.1       |
| SGOT(U/l)    | 39.8±9.5, 34-44        | 31.7±5.2, 29-43        |
| 鉀(mEq/l)     | 4.9±0.4, 4.3-5         | 3.7±0.7, 2.9-5.5       |
| 二氧化碳(mEq/l)  | 18.4±2.5, 17.22        | 22.9±2.1, 19-26        |
| 陰離子間隙(mEq/l) | 18.8±2.3, 16.3-21.9    | 10.1±2.8, 7.4-12.5     |
| LDH(U/l)     | 288.2±53.3, 235-390    | 251.1±39.7, 225-330    |
| 總膽紅素(mg/dl)  | 0.6±0.1, 0.5-0.7       | 0.4±0.1, 0.3-0.4       |
| BUN(mg/dl)   | 8.7±2.1, 6-8           | 8.6±2.2, 7-10          |
| BUN/肌酐比      | 14.7±3.5, 8.6-14       | 19.0±5.1, 14-25        |
| 白蛋白(g/dl)    | 3.6±0.1, 3.4-3.7       | 3.5±0.2, 3.2-3.7       |
| 膽固醇(mg/dl)   | 94.6±14.7, 92-123      | 95.0±15.7, 72-124      |
| SGPT(U/l)    | 25.5±10.4, 15-21       | 27.6±8.9, 17-29        |
| 鹼性磷酸酶(U/l)   | 1304.5±191.3, 981-1552 | 1264.0±234.6, 849-1782 |
| 鈉(mEq/l)     | 144.2±2.0, 142-146     | 144.5±1.5, 144-147     |
| 氯化物(mEq/l)   | 111.9±1.9, 109-112     | 115.4±1.8, 114-118     |
| GGT(U/l)     | 70.5±15.7, 43-99       | 65.5±144.4, 42-84      |
| 直接膽紅素(mg/dl) | 0.1±0.1, 0.1-0.2       | 0.1±0.0, 0.1-0.2       |
| CPK(U/l)     | 186.8±64.7, 96-323     | 445.3±212.2, 273-885   |
| 磷(mg/dl)     | 7.6±0.7, 7.8-8         | 7.8±0.7, 6.4-9.1       |

以往，不曾有人報導過新生兒狒狒之血漿 GGT、LDH、總膽紅素、直接膽紅素、CPK、鈣、磷及三酸甘油酯之測量值。此等參數之文獻數據平均值與目前的數據很類似。第12週之血漿葡萄糖、A/G 比及二氧化碳之平均值較第

(18)

6週數據升高。12週齡時之肌酐、總蛋白質、膽紅素、SGOT、鉀、陰離子間隙、LDH及總膽紅素數據之平均值則較6週齡時顯著減少。這兩個時間點間之BUN、BUN/肌酐比、白蛋白、膽固醇、SGPT、鹼性磷酸激酶、鈉、氯化物、GGT、直接膽紅素、CPK及磷的含量則沒有可偵測到的變化。

#### 白血球測量值

白血球測量值的補充係示於表4。

表4. 狒狒新生兒個體發生之白血球參數(平均值±SD)

|                        | 年齡(週數)   |           |           |           |           |
|------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 參數(單位)                 | 2        | 4         | 8         | 10        | 12        |
| 噬鹼性球(%)                | 0.97±2.6 | 0.49±0.98 | 0.25±0.44 | 0.30±0.47 | 0.09±0.13 |
| 單核球(%)                 | 24. ±1.6 | 2.2±1.4   | 4.6±2.6   | 4.4±1.8   | 4.5±1.3   |
| 血小板計數( $\times 10^3$ ) | 416±133  | 350±141   | 314±88    | 286±78    | 362±99    |
| WBC( $\times 10^3$ )   | 6.9±1.4  | 9.00±1.9  | 8.8±2.0   | 8.5±2.2   | 5.2±1.7   |
| MPV(fl)                | 8.5±0.7  | 8.7±0.7   | 8.6±0.8   | 8.8±0.9   | 7.7±0.6   |
| 噬中性球(%)                | 39±20    | 40±12     | 28±10     | 20±7      | 34±9      |
| 淋巴球(%)                 | 54±19    | 54±10     | 65±10     | 73±9      | 60±9      |
| 噬酸性球(%)                | 1.4±1.1  | 1.8±1.0   | 2.4±1.2   | 1.4±0.6   | 1.0±0.5   |

雖然飲食性DHA及ARA會造成RBC、血紅素、血容比及RDW改變，但是卻沒有發現到LCPUFA會對白血球參數造成影響。可以見到噬鹼性球及單核球有年齡相關的改變。噬鹼性球的百分率數值顯著降低。不過在出生後最早的12週期間狒狒新生兒體內的單核球則增加了約45%。

討論

於本發明中，攝食 LCPUFA 會顯著地影響狒狒新生兒之血漿三酸甘油酯測量值。相較於攝取不含 LCPUFA 之配方食品之對照組，餵食 LCPUFA 之新生兒之三酸甘油酯顯著地減低了。

血漿臨床化學參數(葡萄糖、肌酐、總蛋白質、球蛋白、A/G 比、SGOT、鉀、二氧化碳及陰離子間隙)之縱向改變係涵蓋在狒狒已發表之範圍內。漸減之 LDH 及總膽紅素數據則不曾見於狒狒之相關報告。此減少現象與人類嬰兒的改變一致且可能暗示著肝臟成熟作用。健康的人類嬰兒於出生後到12週齡期間血糖及二氧化碳量會提高，此與目前的發現相符。雖然狒狒的白蛋白值沒有改變，但是可觀察到血漿球蛋白減少，因此使得第12週時的白蛋白/球蛋白比(A/G 比)較第6週更高，與人類新生兒類似。

此等數據與目前得到之參考值作比較所得到的結果，絕大部份顯示：正常健康的足月狒狒與人類嬰兒之血液發生型式有一致的變化趨勢。在出生後最初數週期間，可發現到噬鹼性球明顯減少，而單核球之百分率卻升高了。

此為第一份檢驗攝食 DHA 及 ARA 對於狒狒新生兒之生化及白血球參數之影響的研究。其評估於2週齡到12週齡期間增加飲食性 LCPUFA 含量的影響。相較於攝食不含 LCPUFA 之配方食品之對照組，攝食 0.33% DHA/0.67% ARA 及 1.00%DHA/0.67% ARA 明顯地影響三酸甘油酯含量。沒有任何一組的數據係落在此年齡群組之正常範圍之外。總括來說，白血球數據與已確立之狒狒嬰兒的參考範圍

類似且與人類出生後發育所觀察到的變化趨勢一致。

於此專利說明書所引用之所有參考資料，包括但不限於所有文章、公告、專利、專利申請案、演講、教科書、報告、手稿、小冊、書籍、網貼、雜誌、期刊等，全部併入本專利說明書中以爲參考。在此對此等參考資料的討論僅係概述作者的論點且並非同意任一參考資料構成本發明之先前技術。本案申請人保留挑戰引用資料之正確性及恰當性之權利。

雖然本發明之較佳具體例已使用特定術語、裝置及方法來說明，不過此等說明僅係用於展示性目的。所用之字句係描述性字句而非限制性字句。應瞭解地，熟悉此技術之人士可在不悖離本發明之精神或逾越本發明之範疇下進行多種變化及改變，本發明之範疇係以如下所述之申請專利範圍來界定。此外應瞭解地，該等不同具體例之態樣可全部或部份地彼此互換。舉例來說，雖然本發明係例示市售的無菌液體營養補充品之製法，不過還意圖包含其他應用。故而，後附申請專利範圍之精神及範疇不應受限於其內所含較佳版本之說明而已。

#### 【圖式簡單說明】

爲了促使對本發明有更徹底的瞭解，請搭配後附圖式參照以上的說明。

第1圖爲顯示補充 DHA 及 ARA 對狒狒新生兒血漿之三酸甘油酯含量的影響之圖。

**五、中文發明摘要**

發明之名稱：DHA 和 ARA 於製備用於減少三酸甘油酯含量之組成物上之用途

本發明係關於一種於嬰兒減少三酸甘油酯含量之新穎方法。該方法包含把治療有效量之 DHA 及 ARA(單獨或彼此組合地)投予給個體。

**六、英文發明摘要**

發明之名稱：

**USE OF DHA AND ARA IN THE PREPARATION OF A COMPOSITION  
FOR REDUCING TRIGLYCERIDE LEVELS**

The present invention is directed to a novel method for reducing triglyceride levels in an infant. The method comprises administration of a therapeutically effective amount of DHA and ARA, alone or in combination with one another, to the subject.

(1)

#### 十、申請專利範圍

1.一種一份量之 DHA 及 ARA 於製造用於減少嬰兒三酸甘油酯含量之組成物上之用途。

2.如申請專利範圍第1項之用途，其中該組成物中 ARA：DHA 之重量比係約 1：3 到約 9：1。

3.如申請專利範圍第1項之用途，其中該組成物中 ARA：DHA 之重量比係約 2：1。

4.如申請專利範圍第1項之用途，其中該組成物中 ARA：DHA 之重量比係約 1：1.5。

5.如申請專利範圍第1項之用途，其中該組成物內 DHA 含量為脂肪酸類重量之約 0.33% 到約 1.00% 之間。

6.如申請專利範圍第1項之用途，其中該組成物為嬰兒配方食品。

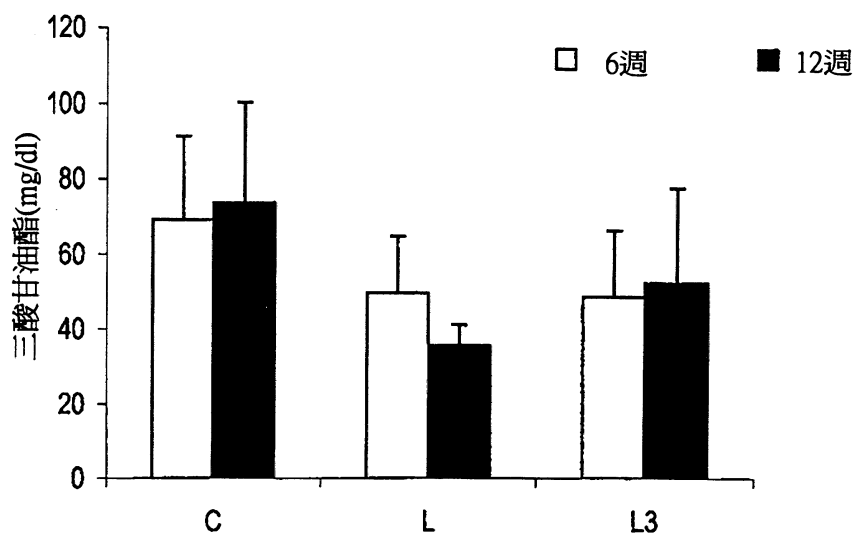
7.如申請專利範圍第6項之用途，其中該嬰兒配方中每 100 仟卡嬰兒配方食品含有約 15 mg 到約 60 mg DHA。

8.如申請專利範圍第6項之用途，其中該嬰兒配方中每 100 仟卡嬰兒配方食品含有約 25 mg 到約 40 mg ARA。

9.一種一份量之 DHA 及 ARA 於製造用於減少嬰兒三酸甘油酯含量之組成物上之用途，其中該組成物中 ARA：DHA 之重量比為約 1：1.5。

10.一種一份量之 DHA 及 ARA 於製造用於減少嬰兒三酸甘油酯含量之組成物上之用途，其中該組成物中 DHA 含量為脂肪酸類重量之約 0.33% 到 1.00% 之間。

DHA及ARA補充對狒狒新生兒血漿之  
三酸甘油酯水平之影響 (平均值  $\pm$  SD).



第1圖

七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第(1)圖

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無