

發明專利說明書 200400041

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92117503

※ 申請日期：92.5.19

※IPC 分類：A61K35/48 = A61P29/02

壹、發明名稱：(中文/英文)

由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用 / Use of a Preparation Produced from Electrolyte-Enriched Plant Embryos

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

歐克帆研發股份有限公司 / ÖKOPHARM FORSCHUNGS- und ENTWICKLUNGS-GMBH

代表人：(中文/英文) 1. 彼得·柯思勒 / PETER KÖSSLER

2. 挪伯特·福賀斯 / NOBERT FUCHS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

奧地利安德堡 A-5580 幕玄街 29 號 / Moosham 29, A-5580 Unternberg, AT

國籍：(中文/英文) 奧地利 / Austria

參、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 挪伯特·福賀斯 / NOBERT FUCHS

2. 彼得·柯思勒 / PETER KÖSSLER

住居所地址：(中文/英文)

1. 奧地利瑪力亞法市 A-5571 布魯克多夫街 135 號 / Bruckdorf 135, A-5571
Mariapfarr, Austria
2. 奧地利瑪力亞法市 A-5571 布魯克多夫街 135 號 / Bruckdorf 135, A-5571
Mariapfarr, Austria

國 籍：(中文/英文)

1. 奧地利 / Austria
2. 奧地利 / Austria

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎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. 奧地利 2002/06/07 A 872/2002

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種由富含電解質植物胚芽製得之調劑之新用途。

【先前技術】

雖然規律的食用水果、蔬菜及粗食品對健康及免疫系統具有正面幫助係毋需爭論的事實，但在臨床化驗及干涉研究中卻顯示頻繁的攝取個別分離的維他命導致相反結果。

目前已知適量複合之微量營養元素組合物係對呈 HIV 陽性反應的病人之免疫系統具有正面幫助，特別是有助於提高 T 幫手細胞與 T 抑制細胞之商數比例〔N. Fuchs et al.: WMW 1996; 145:483-493. I. Guth et al.: J. f. Ortho Med. 5; 4 (1997) 325-348〕。

相反的，個別營養物質的單獨攝取，例如抗氧化 β 胡蘿蔔素，其將導致提升肺癌機率及增高抽煙的死亡率〔ATBC Study: New England Journal of Medicine 1994; 15: 1029-1035〕。另一研究顯示在攝取分離合成維他命 E 後會有提高中風的風險。

因此，化學工廠製的維他命並非總是如同取自水果及蔬菜的維生物質般具有正面效果。

“化學合成”及“天然”維他命對人體具有不同效用的基本原因係在於人體細胞新陳代謝的複雜性。基於生物化學，迄今已知約有 50,000 種不同的新陳代謝反應。各種反應皆需特定之維他命、微量元素或任何其它維生物質，以達到其極佳狀態。為了維持健康，人體因而並非僅需個別之維他命，而是需要能相互支援及再生之數種維生物質〔維他命、微量元素、必需性脂肪酸及所謂的二級植物性物質〕。如同經證實之數種飲食研究所述，人體的新陳代謝，特別是對免疫系統而言，其需要細

胞酵素活化物、相互再生抗氧化系統、高度不飽和脂肪酸及腸道結締組織的調節物之複雜交互作用，該高度不飽和脂肪酸並可供細胞生物性膜的再生。

植物及人體細胞新陳代謝的比較研究證實蛋白質、脂肪及醣類的新陳代謝存在某些主要相似物。不同於人體細胞，植物細胞能經由光合成反應而內生性的合成有機還原性等價物〔equivalents〕，例如維他命，其需求係隨著成長及再生而增加〔A. E. Harmuth-Hoene, A. E. Bognar et al.: Der Einfluss der Keimung auf den Nährwert von Weizen, Mungbohnen und Kichererbsen, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 1987, 185; 286-393〕。因此，發芽的穀物細胞之抗氧化維他命的內生性合成效能提升係可做為一生化表現，以代表對還氧性保健及再生過程領域之需求增高。在數個測試組之領域中，其係可使發芽穀物種子富含必需性微量礦物元素〔J. Lintschinger, N. Fuchs et al.: Uptake of various trace elements during germination of wheat, buckwheat and quinoa; Plant Foods for Human Nutrition 50: 223-237, 1997〕。因此，必需性微量元素之適度補充有助於增加形成有機維他命之酵素合成效能，及提升有機鍵結微量元素的含量〔J. Lintschinger, N. Fuchs et al.: Selenium Enriched Sprouts. A Raw Material for Fortified Cereal-Based Diets; J. of Agricultural and Food Chemistry, 2000: 48, 11: 5326-5368〕。

如歐盟專利第 0,770,324A 號所述，植物種子浸於電解質溶液進行發芽過程係可用以製備富含電解質的胚芽。

【發明內容】

本發明之主要目的係提供一種由富含電解質植物胚芽製得之調劑之新用途。

因此，本發明之目的係在於一種由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其用以製備一醫藥調劑，以供使非免疫抑制型患者能增生 T 淋巴細胞。經證實該調劑對免疫抑制性患者及非免疫抑制性患者之細胞免疫病理價值具有正面效果。然而，在本發明之領域中，經證實不同於免疫抑制性患者之治療常造成 T 幫手細胞 / T 抑制細胞之商數的增高〔參照歐盟專利第 0,799,578A 號〕，非免疫抑制性患者之上述商數係反向發展，亦即增加 T 抑制細胞。

因此，在本發明之較佳實施通常考量具 CD3+ 專一性之免疫細胞的增生，特別是具 CD3+/CD4+ 專一性之免疫細胞〔幫手細胞〕、具 CD3-/CD16,56+ 專一性之免疫細胞〔自然殺手細胞〕、具 CD4+/CD45RA+ 專一性之免疫細胞〔未經抗原刺激的 T 細胞 (naive cell)〕及具 CD3+/CD8+ 專一性之免疫細胞〔抑制細胞〕。

通常，免疫系統的再生經證實係由於使用本發明，特別是，免疫系統的防禦能力改善及敏捷度提升。

再者，經證實本發明由富含電解質植物胚芽製得之調劑係可用以製備一醫藥調劑，以供降低血中膽固醇含量〔亦即促使血中膽固醇的減少〕。

再者，該型式之調劑亦適用於製備一醫藥調劑，以供減少血中低密度脂蛋白〔LDL〕濃度〔亦即促使血中低密度脂蛋白濃度的減少〕。

本發明之使用經證實特別適用於老人病領域，其可藉由實施例之醫療研究結果加以證實。

根據本發明，該醫藥調劑較佳係以食品形式應用，以儘可能簡單的預防性使用於目標患者。

由於本發明之研究結果，本發明亦關於富含電解質胚芽調劑

之使用，其用以製備一醫藥調劑，以供預防動脈硬化、心肌梗塞及/或中風。

為達此目的，藉由本發明之使用係可專一性的影響細胞免疫反應，而非體液免疫反應。再者，本發明富含電解質胚芽調劑之給藥並不會在血液化學上顯著影響紅血球數〔紅血球、血紅素等〕及血小板數〔除膽固醇及低密度脂蛋白外〕。甚至連臨床因數，例如體重、體溫、心跳、血壓及 ECG 皆未受影響。

本發明使用之富含電解質胚芽較佳係為歐盟專利第 0,770,324A 號揭示之胚芽及歐盟專利第 0,799,578A 號揭示之複合調劑。

在較佳實施例中，本發明之胚芽應具有一種或數種電解質內含物，其較佳係鋅、鐵、鉀、鎂、銅、錳、鋇、硒、鉬、鉻、砷、鈇及/或鈷之離子，相較於習用發芽種子〔亦即利用一般自來水處理者〕，本發明之含量係可增加至少 10%至 20%，較佳係增加至少 1.5 至 3 倍，特別是增加至少 5 至 10 倍。

習用種子發芽過程常將種子置於蒸餾水或自來水中進行發芽，但常用造成大量營養相關成份的流失。該營養流失係由於植物種子本身的新陳代謝及膨脹媒介水份的原理，其原因係不同於休眠狀態〔種子〕，該胚芽的外皮事實上亦影響電解質的流失，因而造成胚芽之額外電解質流失。

再者，經證實本發明使用之富含電解質胚芽不但具有高濃度之礦物質，且由於礦物質的提升亦常改善組成成份，例如提升維他命含量。

本發明之胚芽製備之較佳方式係將發芽種子使用於一電解質溶液中，及該胚芽係在一適當溫度及一段足夠時間下於該電解質溶液中進行培育，以便使該胚芽富含電解質。

當使用一電解質溶液時，相較於習用發芽溶液〔自來水或蒸

餾水或滅菌水〕，該溶液係含有增高之離子濃度，發芽過程造成的電解質損失係可利用一電解質流由該發芽溶液流入該胚芽而加以補足，甚至提升。因此，相較於種子之電解質含量，該胚芽甚至部份具有增高之電解質含量。

藉由電解質溶液，一水溶液添加或富含一種或數種電解質將以下列實施例詳細說明。

該電解質溶液之離子濃度係高於習用自來水之離子濃度至少 10%至 20%；該電解質溶液之離子濃度在鐵及/或銅及/或錳及/或鋁及/或鎳及/或鋰及/或鉬之離子方面相較於習用自來水之離子濃度較佳係增加至少 2 倍，特別是增加至少 5 倍。

通常，進行發芽之適當溫度係依該種子之種類而變化。原則上，上述習用技術之各種種子之發芽溫度亦可應用於本發明之方法。該溫度範圍較佳係介於 10 至 50°C，特別是介於 20 至 30 °C。

使胚芽具有足夠電解質含量之所需時間同樣亦因胚芽的種類而有所差異，亦與該胚芽之電解質數值有關。再者，上述習用技術之發芽過程亦可做為某類種子之先導值。因此發芽較佳係進行約 12 小時至 120 小時，特別是約 60 小時至 100 小時。

通常，熟悉該項技術者可利用簡單的實驗測試各系統及某類種子而輕易的極佳化該發芽溫度及發芽時間，以明確定義該發芽溫度及發芽時間係低於或高於上述之先導值。

本發明之胚芽較佳包含常見蔬菜食品之胚芽，特別是豆科植物及穀類種子之胚芽。因此，較佳之胚芽係小麥、蕎麥、藜麥〔quinoa〕、綠豆、葫蘆巴〔fenugreek〕、小蘿蔔、紫花苜蓿、玉米、南瓜、胡桃、黑麥、大麥、稻米、紅豆、豌豆、小米、棕櫚、燕麥、鷹嘴豆、水芹、亞麻子、扁豆、芥菜、芝麻、大豆、向日葵、莧菜之胚芽及其混合物。

該電解質溶液係包含：鋅及/或鐵及/或鉀及/或鎂之離子在 1 毫克/升以上，較佳係 10 毫克/升以上，特別是 50 毫克/升以上；銅及/或錳及/或鋁及/或鋰之離子在 0.5 毫克/升以上，較佳係 5 毫克/升以上，特別是 25 毫克/升以上；及硒及/或鉬及/或鉻及/或砷及/或釩及/或鈷之離子在 0.1 毫克/升以上，較佳係 1 毫克/升以上，特別是 5 毫克/升以上；同時，該電解質溶液之離子濃度係與自來水之離子濃度之間至少有一種離子相差至少 10%至 20%。

該電解質溶液較佳係至少包含銅離子 0.5 毫克/升及/或鋅離子 1 毫克/升及/或鈷離子 0.1 毫克/升，較佳至少包含鉬離子 0.1 毫克/升及/或鋰離子 0.5 毫克/升及/或硒離子 1 毫克/升及/或釩離子 1 毫克/升。

在製備後，該富含電解質之胚芽係依使用目的進行水洗、乾燥及選擇進一步加工，以便販賣。特別是，本發明之胚芽係加工成碾碎片狀、咀嚼錠、膠囊或液體形式之新鮮食品、麵包、烘焙品、湯或快餐類食品或食品添加劑。

根據本發明之使用，該胚芽較佳係組合使用微量營養物：較佳之微量營養物係聚不飽和脂肪酸、天然類胡蘿蔔混合物、胚芽抽出物、天然花青素混合物、天然生育酚及托可三烯醇〔tocotrienol〕混合物、維他命及輔酶、必需性及非必需性胺基酸、礦物質，及上述微量營養物之混合物。

本發明之另一目的在於使用於非治療性領域。

【實施方式】

本發明將以下列實施例詳細說明，然其並非用以限制本發明之範圍。

第一實施例：將具富含電解質胚芽調劑之微量營養物濃縮劑使用於老年人之免疫調節的醫學報告

說明：

養老院的居住者的營養補給，其包含免疫系統作用的調查。

測試藥物治療：

基於乾燥處理之富含電解質胚芽，特別是小麥胚芽，其具有高含量的內生性維他命、必需性脂肪酸及微量營養元素複合物，本試驗之領域係使用一飲食食品“PMN”微量營養物濃縮劑〔“免疫穩定因子”ISF[®]整合性微量營養物濃縮劑 PMN[®]生命力有限公司 / 奧地利〕及安慰劑：其係添加四種調味劑之可懸浮粉末〔蕃茄、大蒜-帶殼蘆筍、蔬菜、蘑菇〕。以溶於熱水的湯液形式進行三個月的每日給藥。

“PMN”代表全部分子營養物〔Pan Molecular Nutrients〕，其表示該營養複合物相對於維他命及微量元素的合成組合物係較為完整。

試驗程序：

篩選時期

所有因數之血液抽取

二個月的營養補充

第 8 周時施打流行性感冒疫苗

一個月的營養補充

所有因數之血液抽取

持續進行二個月

目標量：

I) 免疫學

1) 由 FACS 取得淋巴細胞之表型

2) 測試淋巴細胞之功能〔IL-2、IL-2R〕

淋巴細胞的試管內可活化性

3) 在施打流行性疫苗後的抗體定量

安全因數：

I) 實驗室

II) 臨床因數

III) 非預期作用之記錄

該主要目的最重要係在於與典型藥物相關之因數的收集，藉此評估該測試物質對免疫系統之效用。由於對一微量營養物調劑進行評估，且其係屬一每日營養物添加形式，因此儘可能尋找具有相同因子營養物分佈狀態之病患族群進行評估。由於所有參與試驗者使用相同餐廳，因此一養老院的居民模式必然不會影響結果。

該測試物質對免疫系統之效用係藉由考量細胞免疫及體液免疫之因數而進行評估。該效用包含：由 FACS 取得淋巴細胞之表型、T 淋巴細胞之的試管內活化〔包含 IL-2、IL-2R〕，及在本試驗期間施打流行性疫苗後的抗體定量檢定。

病患群之描述：

招募的病患包含兩性，其係居住在老人中心至少 3 個月。由病患或其受託人取得同意試驗之書面證明。

106 位病患隨機排列。54 位為實驗組，52 位為對照組。

實驗組：45 名女性、9 名男性

對照組：44 名女性、8 名男性

病患平均年紀在實驗組為 85 歲〔62 歲至 98 歲〕，及在對照組為 85.5 歲〔65 歲至 98 歲〕。該年紀及性別的分佈符合該老年族群的人口統計研究。該分佈模式在關於病患的“各步驟

分析”、年紀及性別上並未有顯著變化。病患至少需在 80% 的治療天數中食用至少 50% 的測試調劑。因此，該實驗組係包含 40 位〔32 名女性及 8 名男性〕及該對照組係包含 42 位〔35 名女性及 7 名男性〕。

I) 目標因數：

1) 白血球表型：

利用一標準化 FACS 方法及優良實驗操作進行。

檢測該表面標誌物 CD2+/CD3-、CD2+/CD3+、CD3+、CD3+/CD4+、CD3+CD8+、CD3-/CD16,56+、CD3+/CD16,56+、CD19、CD3+/HLA-DR+、CD4/CD45RA+、CD4+/CD45RO+、CD8+/CD38+。該個別子群可藉由淋巴細胞的表面標誌物加以說明及定量。淋巴細胞係一種白血球。在試驗開始及結束時之採血期間係採得該淋巴細胞並加以評估。

白血球：

當比較實驗組及對照組之最初值時並無發現白血球之顯著差異〔 $p=0.468$ 〕。

在比較該實驗組內及對照組內之變化的統計評估顯示該實驗組具有顯著性〔 $p=0.03$ 〕。

就醫療觀點而言，白血球的增生可能顯示受到感染。比較該白血球單獨因數以及由血液沈降、CRP、退熱藥/抗生素及發燒天數的記錄所取得之結果並組合上述所有因數，其係可推論該實驗組的白血球增生結果並非因感染增高事件所造成。

淋巴細胞：

淋巴細胞最初值之比較係不顯著〔 $p=0.989$ 〕。

比較實驗組/對照組之試驗開始/結束之間的變化取得一顯著性〔 $p=0.034$ 〕，其顯示實驗組具有淋巴細胞增生現象。

比對其它取得因數，該測試物質之作用係基於醫療血液學的

假設觀點。其證實由所有可取得之資料〔如上所述〕之組合所做的臨床判斷證實並未存在其它原因〔感染等〕。

該淋巴細胞代表該免疫反應。其差別係存在於 T 淋巴細胞及 B 淋巴細胞之間。T 淋巴細胞代表細胞免疫，而 B 淋巴細胞係代表體液免疫〔免疫球蛋白的產生〕。在先前研究中〔參照先前技術〕，其係可觀察到該測試物質對細胞免疫的效用。淋巴細胞可藉由 FACS 調查方式判斷亞型。

B 淋巴細胞：

該表面標誌物 CD-19 係代表 B 淋巴細胞之數量。

該實驗組〔 $p=0.216$ 〕及對照組〔 $p=0.509$ 〕皆未在試驗過程中發現任何變化。

比較該實驗組/對照組之試驗過程所作之評估並未顯示任何顯著性〔 $p=0.856$ 〕。

由於 B 淋巴細胞係可生產免疫球蛋白之細胞，因此其評估係結合由電泳取得之實驗資料：

在總蛋白質數量及個別評估亞群〔Alb、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β 及 γ 球蛋白〕中皆未存在醫學可解釋的變化。

考量代表體液免疫的所有因數組合後，該實驗組/對照組皆未發生與血液學/免疫學相關的變化。

細胞免疫：

T 淋巴細胞之數量係可由該表面標誌物 CD2+/CD3+、CD2+/CD3- 及 CD3+ 加以檢測。亦可額外使用化學分離法〔fractionation〕分成“幫手細胞”〔CD3+/CD4+〕、“抑制細胞”〔CD3+/CD8+〕、“自然殺手細胞”〔CD3-/CD16, 56+〕、“活化 T 淋巴細胞”〔CD3+/HLA-DR+〕及“細胞毒素 T 淋巴細胞”〔CD8+/CD38+〕，以更確實的揭示細胞免疫。

T 淋巴細胞：

通常係利用 CD3+ 定義 T 淋巴細胞。由於在免疫學中，細胞形式不僅可利用單一標誌物加以檢測，且亦可利用標誌物的組合加以檢測，因此可利用 CD2+/CD3+ 代表該 T 淋巴細胞的數量，以儘可能取得較精確之數值。

在上述二種淋巴細胞數據中未觀察到有任何顯著差異存在於該最初值中。

CD3+

在試驗過程中觀察到該實驗組具有一顯著增加〔 $p=0.004$ 〕。在該實驗組/對照組之比較中亦同樣顯著的有利於該實驗組〔 $p=0.023$ 〕。

CD2+/CD3+

該實驗組亦具有一顯著增加〔 $p=0.011$ 〕，及觀察到在該實驗組/對照組之比較中存在一顯著性〔 $p=0.037$ 〕。

藉由二組族群之 T 淋巴細胞及統計顯著性的確實定義，其結論係該測試物質可造成該細胞之變化。

幫手細胞 CD3+/CD4+

由試驗過程中的顯著性〔 $p=0.014$ 〕及實驗組/對照組比較之顯著性〔 $p=0.093$ 〕來看，該實驗組之效能同樣對該亞群有效。

抑制細胞 CD3+/CD8+

在該實驗組中觀察到一顯著性的增加〔 $p=0.003$ 〕。在實驗組/對照組間之比較則不具有顯著性〔 $p=0.061$ 〕。

CD4+/CD8+ 之比例

該試驗期間，該實驗組之值〔 $p=0.019$ 〕係顯著降低。在實驗組/對照組間之比較則未觀察到任何顯著差異〔 $p=0.979$ 〕。

自然殺手細胞 CD3-/CD16, 56+

在該實驗組中觀察到該細胞的顯著增加〔 $p=0.026$ 〕。該實驗組/對照組間之比較則具有 0.509 之 p 值，因此不具顯著性。

活化形態之 T 淋巴細胞 CD3+/HLA-DR+

該類細胞代表 T 淋巴細胞因內在或外在刺激物質而轉變成活化形態之部份。在試驗過程或實驗組/對照組間之直接比較皆未顯示存在顯著性。

細胞毒素 T 淋巴細胞 CD8+/CD38+

該實驗組〔 $p < 0.001$ 〕及對照組〔 $p = 0.002$ 〕皆具有顯著增加。該實驗組/對照組間之比較則在不具顯著差異的範圍內。

“老人”免疫系統的代表性 T 淋巴細胞標誌物

該試驗物質對老人免疫系統的影響係利用下列二因數分別進行評估。

“未經抗原刺激的 T 淋巴細胞〔naive cell〕”CD4+CD45RA+

當比較該實驗組/對照組時，其係觀察到一顯著性〔 $p = 0.032$ 〕有利於該實驗組。該實驗組內的增加係存在一 p 值 0.026。

具有“記憶能力”之細胞 CD45RO+

該實驗組存在一增加值〔 $p = 0.037$ 〕，但該實驗組/對照組間未存在顯著差異。

2) 淋巴細胞活性：

為測試淋巴細胞活性，由各患者取得之足量細胞材料係於試驗開始及結束時利用 -70°C 進行急速冷凍。所有樣本係根據標準實驗規範〔good laboratory practice〕之指導進行取得下列因數：

可活化之淋巴細胞數量；

白間質 2〔interleukin-2〕之受器數量；及

白間質 2〔IL-2〕。

可活化之淋巴細胞數量

確實檢測各案例中之 3000 個淋巴細胞。該資料係相關於人體內可供活化之細胞之百分比。該實驗組/對照組皆觀察到一顯著增加〔 $p < 0.001$ 〕。該實驗組/對照組間之比較的 p 值則為 0.095。

白間質 2 之受器數量

檢測每 100 個細胞的白間質 2 受器平均數量。該實驗組/對照組之試驗過程皆發現小於 0.001 之 p 值。但該實驗組/對照組之比較並未得到任何顯著性〔 $p = 0.488$ 〕。

白間質 2

該值代表一因數。其係可檢測在受刺激下產生的白間質 2 為試驗開始時之倍數為何。該實驗組係發現 0.054 之 p 值。該對照組則為 0.045 之 p 值。該實驗組/對照組之比較顯示 0.102 之 p 值。



3) 在施打流行性感感冒疫苗後之抗體定量

在施打流行性感感冒疫苗一個月後，檢測該血清中用以抵抗加里多里尼亞株〔Caledonia〕、巴拿馬株〔Panama〕及 Yamanashi 株之抗體。

抗加里多里尼亞株之抗體

該實驗組/對照組皆有顯著增加〔 $p < 0.001$ 〕。該實驗組/對照組之差異係落於不具顯著差異之範圍〔 $p = 0.745$ 〕。

抗 Yamanashi 株之抗體

除了該實驗組/對照組的顯著增加〔 $p < 0.001$ 〕外，並在該對照組觀察到顯著性〔 $p = 0.042$ 〕。

抗巴拿馬株之抗體

由於該對照組的最初值存在一顯著性〔 $p = 0.007$ 〕，因此該

因數的評估僅能判定為一有限程度。

所有蒐集之免疫因數的簡要評估

該試驗經科學證實的事實將於下述與該結果進行比較。

由過去幾年完成的調查可知，該免疫反應係隨著年齡增加而降低。特別是，對 T 淋巴細胞的部分而言更是如此。

由本試驗之 T 淋巴細胞取得該細胞免疫的分析結果，其顯示實驗組會顯著的增加該細胞〔CD3+， $p=0.032$ ；CD2+/CD3+， $p=0.037$ 〕。總淋巴細胞數量亦同樣顯著的增加〔 $p=0.034$ 〕。

該淋巴細胞之無性增生及成熟過程皆隨著年齡增加而降低。該未成熟細胞/成熟細胞之比例係傾向轉變至未成熟形式。該抑制淋肥細胞/幫手淋巴細胞之平衡狀態係傾向轉變至幫手淋巴細胞。

該實驗組之研究結果證實 CD3+/CD4+〔幫手淋巴細胞， $p=0.014$ 〕及 CD3+/CD8+〔 $p=0.003$ 〕具有顯著的增加。該 T4/T8 之 0.019 的比例減少變化顯示該抑制淋巴細胞之相對增生。相反的，該對照組則未觀察到任何顯著性。

再者，已知除了抑制淋巴細胞隨年紀增加而降低外，其亦顯示了細胞毒素能力的減弱。

當評估本發明取得資料中的 CD8+/CD38+之細胞毒素 T 細胞時，該實驗組/對照組皆有增加現象〔實驗組： $p<0.001$ ；對照組： $p=0.002$ 〕。該實驗組/對照組間之差異並不顯著〔 $p=0.089$ 〕，然而該實驗組顯示了較顯著的成長。該“自然殺手細胞”〔CD3-/CD16,56+〕在該實驗組中具有顯著的增加〔 $p=0.026$ 〕。

未經抗原刺激的 T 細胞〔CD45RA+〕及記憶 T 細胞〔CD45RO+〕在生長期間係可增加記憶能力。其係關於減少該老

化免疫系統的防禦能力〔vigilance〕。在該試測結束時，該實驗組的未經抗原刺激 T 細胞係顯著高於該對照組〔 $p=0.032$ 〕。

在上述文獻資料中提及表型之變化會導致淋巴細胞的功能隨著年紀而減低。在抗體刺激後的增生傾向變少係等同於檢測到較低之細胞毒素量。

在本試驗中，除了試管內的刺激外，亦觀察到該白間質 2〔IL-2〕的表現及白間質 2 的量增加。由於該免疫系統易遭受到極複雜的影響及反應，因此可在上述蒐集因數中發現極大的標準差〔standard deviations〕。

在該研究結束時，可活化細胞百分比之中間值在該實驗組中係為 32%〔2 至 61〕，在該對照組中則為 26%〔10 至 52〕。每細胞之白間質 2r〔IL-2r〕的評估顯示在該實驗組中具有一中間值 7378〔2622 至 28659〕，在該對照組中則具有一中間值 5884〔2927 至 30732〕。每 1000 個細胞的白間質 2 量之增加亦顯示極高的標準差〔0.012〕，因而在該實驗組/對照組間不具有顯著性。

當總結上述所有因數時，該實驗組對表型淋巴細胞在細胞免疫反應的細胞增生方面之變化係具有正面效用。若該活性因數〔IL-2、IL-2r〕基於該可活化淋巴細胞之數量進行評估，則顯示有利於該實驗組之一變化值。

相反的，在體液免疫方面並未確認到任何變化。該 B 淋巴細胞之數量並未任何明顯傾向於該實驗組或對照組。對免疫球蛋白分析而言，亦是如此。

在檢測流行性感胃抗體定量的分析方面，該對照組係對該“Yamanashi”株之病毒具有顯著增加。由於一開始即存在顯著差異，因此未對“巴拿馬”株之病毒進行評估。該實驗組及對照組在“加里多尼亞”株之病毒方面則無顯著性。

由血液學的觀點而言，可證實該測試物質對該老年人的細胞免疫系統具有正面效用。

總評估：

紅血球數的評估亦用以做為生命品質評估之因數。其理由係血中含氧量的增加將促使認知能力的提升。本測試結果之紅血球數變化的修正係可行的，然而並不保證落於此數量中。

安全因數：

I] 實驗室因數：

血液量：

取得足量淋巴細胞對免疫分析係必需的。個別因數之描敘係於“免疫學”章節探討。

血小板：

該實驗組及對照組皆未察覺到任何變化。試驗開始及結束時的中間值及平均值係落於正常範圍中。

紅血球數：

紅血球

未發現顯著性。所有確定數值係在該標準正常範圍內。

血紅素

在該實驗組/對照組間及試驗時期之中皆不具顯著差異性。該實驗組之中間值及平均值仍屬穩定。該對照組之中間值係在 13.1 至 12.8 之間作變化。同樣的，平均值係落於 12.94 至 12.73 之間。

紅血球容積 [hematocrit]

在試驗期間，於對照組發現該值顯著降低 [$p=0.002$]。

紅血球平均體積 [MCV, mean corpuscular volume]

實驗組及對照組皆出現該值顯著降低 [$p<0.001$]。該降低在對照組係較明確。

紅血球血紅素平均值 [MCH, mean corpuscular hemoglobin]

不具顯著性。該實驗組的中間值在試驗前 [28.9] 及試驗後 [28.85] 皆極為穩定。在該對照組中，其係由 29.4 改變至 28.5。

紅血球紅血素平均濃度 [MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration]

該實驗組 / 對照組皆在測試期間發現顯著增加 [分別為 $p=0.025$ 及 $p=0.003$]。

鐵質

由於與血紅素的合成相關，因此該因數係併入該紅血球數之評估中。其係測量游離鐵程度。在該實驗組中，於該測試期間係觀察到顯著的降低 [$p=0.075$]。

膽紅素 [bilirubin]

由於該值與紅血球數相近，因此亦加以記錄該值。在該實驗組中係觀察到該值顯著降低 [$p=0.017$]。

該紅血球數之現有因數的總評估：

血紅素、紅血球容積及紅血球平均體積 [MCV] 在該對照組中係部份顯著降低。該實驗組的鐵質係近乎顯著的降低。由所有確定之發現所做的總結而言，該測試物質對紅血球數係明顯具有正面效果。

血液化學：

鐵質及膽紅素已列於上述之“紅血球數”章節。因此，此處僅指出具有顯著變化的其他因數。該其他因數可由描述性的生物測定報告取得。

肌胺酸酐〔creatinine〕

該對照組顯示該因數顯著的減少〔 $p=0.006$ 〕。

 γ -穀胺醯轉移酶〔GGT, γ -glutamyl transferase〕

在該實驗組發現顯著增加〔 $p=0.049$ 〕。

乳酸脫氫酵素〔LDH, lactate dehydrogenase〕

該對照組顯示顯著的上升〔 $p=0.01$ 〕。

膽固醇〔cholesterol〕

該實驗組顯示顯著的降低〔 $p=0.002$ 〕。

低密度脂蛋白〔LDL, low-density lipoproteins〕

在該實驗組係評估到該因數的降低〔 $p<0.001$ 〕。

白蛋白〔albumin〕

在該實驗組係有降低現象〔 $p=0.005$ 〕。

 α -2-球蛋白〔 α -2-globulin〕

在該實驗組及對照組皆發現顯著降低〔分別為 $p=0.018$ 及 $p=0.026$ 〕。

血液沈澱**沈澱 1 小時後**

在該實驗組及對照組皆記錄到顯著降低〔分別為 $p=0.044$ 及 $p=0.012$ 〕。

沈澱 2 小時後

同樣的，在該對照組記錄到顯著降低〔 $p=0.027$ 〕。該實驗組則不顯著〔 $p=0.09$ 〕。

由醫學觀點解讀安全資料：

值得注意的是膽固醇及低密度脂蛋白〔LDL〕在該實驗組中顯示降低。該低密度脂蛋白的增加係被視為動脈硬化疾病的內生性風險因子。因此，該因數的改善可解讀為對患者有利。由於其他顯著變化因數〔肌胺酸酐、 γ -穀胺醯轉移酶、白蛋白、 α -2-球蛋白、乳酸脫氫酵素〕與臨床相關因數間缺乏一致性的傾向，因此無法由其他顯著變化因數得到結論。

II) 臨床因數

體重：

在 5 個月測試完後篩選的中間值之比較結果：

該實驗組的中間值係由 67 公斤上升至 68.5 公斤。該對照組則由 59.5 公斤降低至 57.5 公斤。

軀體質量指數〔body mass index〕：

該實驗組之中間值在試驗開始及結束時分別為 25.95 及 26.3。該對照組之中間值在觀察期完成前、後則分別為 24.4 及 24.1。因此，該實驗組及對照組之內或之間並未存在顯著性。

體溫：

該實驗組及對照組之所有確定中間值皆處於 36.2°C 至 36.3°C，其在臨床上係符合正常體溫。

心跳速度：

所有測試期間之所有平均值及中間值之醫學評估皆顯示正常頻率及非相關資料。

血壓：

舒張壓：

在所有測試期間內，該實驗組及對照組皆未顯示臨床相關的數值。

收縮壓：

如同舒張壓般，在測試過程並無變化。

心電圖〔ECG，electrocardiogram〕：

記錄標示為“病理的”：

由研究結束3個月後篩選之比較結果，該實驗組之數量由19變為15。在對照組則由22變至16。

III) 非預期性影響之記錄：

並未有任何非預期性影響之記錄。該患者之“嚴重有害事件報告”在試驗期間減少並可通過道德委員會。該實驗室及臨床取得之因數的醫學解讀並未顯示任何非預期性的影響。在檢測的老年族群中取得的最新疾病之 ICD-9 碼之篩選亦符合正常發生率及流程度。

雖然本發明已利用較佳實施例詳細揭示，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種更動與修改，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

伍、中文發明摘要：

本發明係關於一種由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其用以製備一醫藥調劑，以供增生 T 淋巴細胞、降低膽固醇及減少低密度脂蛋白。通常，免疫系統之再生經證實係由於使用本發明。特別是，免疫系統的防禦能力改善及敏捷度提升。

陸、英文發明摘要：

Described is the use of a preparation produced from electrolyte-enriched plant embryos for the production of a pharmaceutical preparation aimed at the proliferation of T-lymphocytes, the reduction of cholesterol and the reduction of LDL.

In general, rejuvenation of the immune system was shown to result from the use according to the invention. In particular, an improved vigilance and increased reactivity of the immune system were noted.

拾、申請專利範圍：

- 1、一種由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其用以製備一醫藥調劑，以供使非免疫抑制型患者能增生 T 淋巴細胞。
- 2、依申請專利範圍第 1 項所述之由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其特徵在於增生具 CD3+ 專一性之免疫細胞。
- 3、依申請專利範圍第 1 項所述之由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其特徵在於增生具 CD3+/CD4+ 專一性之免疫細胞〔幫手細胞〕。
- 4、依申請專利範圍第 1 項所述之由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其特徵在於增生具 CD3-/CD16, 56+ 專一性之免疫細胞〔自然殺手細胞〕。
- 5、依申請專利範圍第 1 項所述之由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其特徵在於增生具 CD4+/CD45RA+ 專一性之免疫細胞〔未刺抗原刺激之 T 淋巴細胞〕。
- 6、依申請專利範圍第 1 項所述之由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其特徵在於增生具 CD3+/CD8+ 專一性之免疫細胞〔抑制細胞〕。
- 7、一種由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其用以製備一醫藥調劑，以供降低血中膽固醇含量。
- 8、一種由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其用以製備一醫藥調劑，以供減少血中低密度脂蛋白濃度。
- 9、依申請專利範圍第 1、7 或 8 項所述之由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其特徵在於該醫藥調劑係使用於老年病學領域。
- 10、依申請專利範圍第 1、7 或 8 項所述之由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其特徵在於該醫藥調劑係以食品形

式使用。

- 11、依申請專利範圍第 1、7 或 8 項所述之由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其特徵在於該醫藥調劑係用以預防動脈硬化。
- 12、依申請專利範圍第 1、7 或 8 項所述之由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其特徵在於該醫藥調劑係用以預防心肌梗塞。
- 13、依申請專利範圍第 1、7 或 8 項所述之由富含電解質植物胚芽製得之調劑之使用，其特徵在於該醫藥調劑係用以預防中風。



柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

林林林