

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 922582 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **922582**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.06.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.06.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.12.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
05.06.1991 GB 9112052

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Efamol Holdings PLC, Efamol House, Woodbridge Meadow Guildford, Surrey GU1 1BA, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Horrobin, David Frederick, Guildford, Surrey GU1 1BA, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 •Buck, Alfred Colin, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Rasvahappokäsittely
Fettsyrabehandling

Rasvahappohoito - Fettsyrabehandling

Tämä keksintö kohdistuu rasvahappohoitoihin, ja erityisesti
 5 virtsan kalsiumerityksen vähentämiseen ja erityisemmin osteoporoosin hoitoon.

Polytyydyttymättömien rasvahappojen pääsarjan konversiorei-
 tit kehossa ovat seuraavassa taulukossa 1 esitetyt:

10

Taulukko 1

<u>n-6</u>		<u>n-3</u>
18:2 delta-9,12 (linoleenihappo)		18:3 delta-9,12,15 (alfa-linoleenihappo)
	delta-6-desaturaatio	
18:3 delta-6,9,12 (gamma-linoleenihappo)	↓	18:4 delta-6,9,12,15 (stearidoninihappo)
	piteneminen	
20:3 delta-8,11,14 (dihomo-gamma-linoleenihappo)	↓	20:4 delta-8,11,14,17
	delta-5-desaturaatio	
20:4 delta-5,8,11,14 (arakidonihappo)	↓	20:5 delta-5,8,11,14,17 ('eikosapentaeenihappo')
	piteneminen	
22:4 delta-7,10,13,16 (adreenihappo)	↓	22:5 delta-7,10,13,16,19
	delta-4-desaturaatio	
22:5 delta-4,7,10,13,16	↓	22:6 delta-
4,7,10,13,16,19		

35

('didekosaheksa-
eenihappo')

Edellä mainitut reitit eivät ole tavallisesti reversiibe-
5 leitä eivätkä ihmisessä n-3- ja n-6-sarjojen hapot ole kes-
kenäänmuutettavia.

Happoja, jotka ovat kaikki luonnossa cis-konfiguraatiossa,
nimitetään systemaattisesti vastaavan oktadekaani-, eiko-
10 saani- tai dokosaanihapon johdannaisiksi esim. delta-9,12-
oktadekadieeenihappo tai delta-4,7,10,13,16,19-dokosaheksa-
eenihappo, mutta lukuisat numeeriset nimitykset, kuten vas-
taavasti 18:2 n-6 tai 22:6 n-3 ovat sopivia. Alkukirjaimia
kuten esimerkiksi EPA 20:5 n-3-hapon osalta (eicosapentae-
15 noic acid) tai DHA 22:6 n-3:n osalta (docosahexaenoic acid)
käytetään myös mutteivät ne toimi silloin kun on olemassa
ketjultaan saman pituiset ja tyydyttymättömyystasolta sa-
manlaiset n-3- ja n-6-hapot kuten esimerkiksi 22:5-happojen
yhteydessä. Triviaalinimet, joita käytetään enemmän tai
20 vähemmän yleisesti, ovat n-6-sarjassa esitetyt. n-3-sarjas-
ta vain 18:3 n-3:lla on yleisesti käytetty triviaalinimi,
alfa-linoleenihappo, vaikkakin stearidonihappo on tulossa
käyttöön 18:4 n-3-hapon osalta ja nimiä eikosapentaeenihap-
po ja dokosaheksaneenihappo käytetään myös sellaisenaan.
25 Linoleenihapon isomeeri karakterisoitiin aiemmin kuin gam-
ma-linoleenihappo ja siihen viitataan kirjallisuudessa yk-
sinkertaisesti nimellä linoleenihappo, erityisesti varhai-
semmassa kirjallisuudessa se on alfa-happo.

30 Kalsiumin erityis, selitys ja kokeet

Kalsiumin erittyminen ihmisen ja eläinten virtsasta on eri-
tyisen merkittävää vähintään kahdesta syystä:

1. Kalsiumin korkeat tasot virtsassa voivat johtaa presipi-
35 toituneiden kalsiumsuolojen kiteisiin, mikä johtaa munuais-
ja virtsatiekivien kehittymiseen sekä munuaisten, virtsa-
teiden ja rakon siitä johtuvaan vaurioitumiseen.

2. Kalsiumia tarvitaan normaaliin luunlujuuteen ja kalsiumin menettäminen virtsassa voi vaikuttaa luiden heikkene-
miseen ja osteoporoosin, joka on suuri lääketieteellinen
ongelma, kehittymiseen.

5

Olemme äskettäin keksineet uuden ja turvallisen keinon kal-
siumin erittymisen vähentämiseksi antamalla gamma-linolee-
nihappoa (GLA). Kuten edellä selostettiin, GLA on linolee-
nihapon, joka on ruokavalion pääasiallinen oleellinen ras-
10 vahappo, ensimmäinen metaboliitti. Entsyymi delta-6-satu-
raasi muuttaa linoleenihapon GLA:ksi. Kuitenkin tämä vai-
he on hidas ja määrä on rajoittunut jopa normaalissa kehos-
sa joten tuloksena on etuja GLA:ta suoraan annettaessa.

15 Seuraavassa selostuksessa prosentit ovat painoprosentteja,
jollei muuta ole mainittu.

Kalsiumin erityis lisääntyy sokeritautisissa ihmisissä ja
eläimissä joten sokeritautisten eläinten käytöllä saadaan
20 aikaan käyttökelpoinen malli kalsiumin erityksen tutkimi-
seen. Kokeissa käytettiin 16 aikuista rottaa, joiden paino
oli alueella 140-160 grammaa (kaikki uroksia). Ne jaettiin
kahteen kahdeksan ryhmään ja niitä käsiteltiin seuraavasti.

25 i. Syötettiin normaalilla laboratorioruoalla yhden vikkon
ajan. Viikon kuluttua jokainen eläin pantiin metaboliseen
häkkiin 24 tunniksi, kaikki niiden virtsa kerättiin ja
virtsan kalsimpitoisuus mitattiin atomiabsorptiospektofoto-
metrialla.

30

ii. Syötettiin laboratorioruoalla, jota täydennettiin 10 %
saflooriöljyä (kahdeksan eläintä) tai helokkiöljyllä (kah-
deksan eläintä) kaksi viikkoa. Jälleen 24 tunnin aikajakson
kuluttua mitattiin virtsan kalsiumpitoisuus.

35

iii. Sitten eläimiä käsiteltiin streptozotoksiinilla, kemi-
kaalilla, joka vahingoittaa haimassa olevia Langerhansin
saarekkeita ja joka tekee eläimen diabeettiseksi. Kahden
viikon kuluttua, jonka aikana eläimet saivat edelleen joko

saflooriöljyä tai helokkiöljyä, mitattiin kahden kymmenen neljän tunnin virtsan kalsiumeritys.

Helokkiöljy (EPO) ja saflooriöljy (SFO) ovat hyvin samanlaisia ollen poikkeuksellisen rikkaita oleellisista rasvapoista, mutta ne eroavat yhdessä tärkeässä suhteessa. Saflooriöljy sisältää noin 82 % linoleenihappoa muttei GLA:ta. Helokkiöljy sisältää noin 72 % linoleenihappoa ja 9 % GLA:ta. Täten saflooriöljyn ja helokkiöljyn välisten erojen voidaan katsoa johtuvan GLA:sta.

Tulokset on esitetty taulukossa (24 tunnin kalsium, mmoolia, keskiarvo \pm SD).

	Pelkkä ruoka	Ruoka + öljy	Diabetes, ruoka + öljy
15 saflooriöljyryhmä	19,6 \pm 4,3	19,9 \pm 3,7	79,2 \pm 17,4
20 helokkiöljyryhmä	20,2 \pm 3,4	12,3 \pm 2,3	31,1 \pm 8,4

Tulokset osoittavat selvästi, että saflooriöljy ei vaikuta diabeettisten eläinten kalsiumin eritykseen ja että odotetusti diabetes tuotti hyvin oleellisen kalsiumin erityksen nousun. Helokkiöljy vähensi jopa diabeettisissa eläimissä kalsiumin eritystä. Lisäksi vaikka kalsiumin erityys nousi esidiabeettisissa eläimissä helokkir ryhmässä kun ne tehtiin diabeettiseksi, tämä nousu oli pienempi kuin saflooriryhmässä.

Suoritettiin lisätutkimus omega-6- ja omega-3-rasvahappojen vaikutuksen rottien munuaiskalsinoitumiseen tutkimiseksi. Tässä kokeessa käytettiin n eläimen aikuisten rottien ryhmiä jaettuna kuten seuraavaksi on esitetty yksityiskohtaisesti:

i. Syötettiin normaalilla laboratorioruoalla 24 päivää. Munuaiskudoksen kalsiumpitoisuus tutkittiin tapettaessa 24 päivänä.

ii. Syötettiin laboratorioruoalla 24 päivää ja annettiin kalsiumglukonaattia i.p. (intraperitoneaalinen injektio) päivinä 15-24. Määritykset tehtiin kuten kohdassa i).

5 iii. Syötettiin laboratorioruoalla, joka sisältää 1 % helokkiöljyä 24 päivää, ja annettiin kalsiumglukonaattia i.p. (intraperitoneaalinen injektio) päivinä 15-24. Määritykset tehtiin kuten kohdassa i).

10 iv. Syötettiin laboratorioruoalla, joka sisältää 1 % helokkiöljyä / 1 % kylmän veden merikalaöljyä, joka sisältää 118 % helokkiöljyä ja 18 % DHA:ta, 24 päivää, ja annettiin kalsiumglukonaattia i.p. (intraperitoneaalinen injektio) päivinä 15-24. Määritykset tehtiin kuten kohdassa i).

15

Tutkimuksen tulokset on lueteltu seuraavassa:

	Munuaiskudoksen kalsium mg/g, 24 vrk
verrokki (n=6)	74,0 ± 5,4
20 verrokki + Ca-glukonaatti	938 ± 581
1 % helokkiöljy + Ca- glukonaatti (n = 6)	350 ± 125
1 % helokkiöljy / 1 % kala- öljy + Ca-glukonaatti (n = 6)	321 ± 161

25

Voidaan nähdä, että sekä helokkiöljyllä ja helokkiöljy/kalanöljyllä on kyky vähentää munuaiskudoksen kalsiumtasoja merkittävästi jopa kalsiumtasojen eksaggregaation jälkeen, joka seuraa jatkuvia kalsiumglukonaatin i.p.-injektioita.

30 Helokkiöljy/kalaöljykombinaation vaikutus on suurempi kuin helokkiöljyn yksinään.

Lisätutkimuksessa tutkittiin sekä helokkiöljyn että helokkiöljy/kalaöljyn vaikutuksia hyperkalsiurian yhteydessä, joka indusoitiin injektoimalla streptozotoksiinia rottiin. Streptozotoksiinin vaikutus on selostettu aiemmin. Tässä kokeessa käytettiin aikuisia rottia ja ne jaettiin kahteen ryhmään, kuten seuraavaksi yksityiskohtaisesti selostetaan.

35

i) Standardilla laboratorioruoalla 18 päivää syötetyt.

ii) Streptozotoksiinilla päivänä nolla injektoidut ja standardilla laboratorioruoalla 18 päivää syötetyt.

5

iii) Streptozotoksiinilla päivänä nolla injektoidut ja standardilla laboratorioruoalla, johon on lisätty 1 % helokkiöljyä, 18 päivää syötetyt.

10 iv) Streptozotoksiinilla päivänä nolla injektoidut ja standardilla laboratorioruoalla, johon on lisätty 1 % helokkiöljyä / 1 % kalaöljyä, 18 päivää syötetyt.

15 Virtsan kalsiumeritys mitattiin peruslinjana ja tulokset muutettiin kalsium:kreatiniinisuhteiksi, jotka on lueteltu seuraavaksi.

	Peruslinja	18. päivä
verrokki (n=6)	0,30 ± 0,32	0,69 ± 0,32
20 verrokki + STZ (n=6)	0,99 ± 1,05	3,61 ± 1,11
STZ+helokkiöljy (n=6)	0,28 ± 0,26	2,24 ± 1,50
STZ+helokkiöljy/kalaöljy (n=6)	0,67 ± 0,70	1,35 ± 1,19

25 Nämä tulokset osoittavat, että sekä helokkiöljy yksinään että helokkiöljy/kalaöljy vähensivät hyperkalsiuriaa, joka havaittiin päivänä 18, mutta viimeksi mainitun vaikutus oli huomattavasti suurempi.

30 Näiden tutkimusten tuloksena tutkimme potilaita, joissa on sekä suuri virtsan kalsiumeritys (hyperkalsiureemisen peruslinjan kalsium > 6,5 mmoolia/l) että normaali virtsan kalsiumeritys (normokalsiurinen) joista kaikki olivat kokeneet uusiutuvaa virtsan kalsiumia sisältävien kivien muodostumista. Normaaliensa yksilöiden ryhmä sisällytettiin verrokeiksi.

35

Koska aiemmista eläintiedoista tiedettiin, että omega-6- ja omega-3-rasvahappojen kombinaatiolla on optimaalinen vaikutus vähennettäessä virtsan kalsiumeritystä, kaikille

ryhmille annattiin ensin plaseboöljykapseleita joka päivä 4 viikon ajan, minkä jälkeen annettiin 8 kapselia päivässä helokkiöljyn ja kylmän veden merikalaöljyn yhdistelmää, mikä tuotti 872 mg GLA:ta, 159 mg EPA ja 106 mg DHA:ta joka päivä. Sitten 24 tunnin virtsan kalsiumpitoisuusmittaukset suoritettiin peruslinjassa 4 viikon plasebon jälkeen ja 4 viikon aktiivisen hoidon jälkeen ja verrattiin. Tulokset on esitetty seuraavassa:

10	Peruslinja	24 tunnin virtsan kalsiumin keskiarvo			
		Plasebo 4 viikkoa	Aktiiviset 4 viikkoa	Mahdollisuus Plasebo/aktiivinen ero	
15	hyperkalsiuriset kivenmuodostajat (n=15)	9,23 ± 2,91	8,77 ± 2,86	6,74 ± 1,99	<0,05
20	normokalsiuriset kivenmuodostajat (n=15)	4,31 ± 1,39	4,86 ± 2,39	3,68 ± 1,91	ns
	normaalit verrokkit (n=15)	3,55 ± 2,11	3,83 ± 2,14	2,60 ± 1,25	<0,05

25

On ilmeistä, että helokkiöljyn ja kalaöljyn yhdistelmä voi vähentää merkittävästi virtsan kalsiumeritystä kun taas plasebon antaminen ei. Vaikutus on huomattavin hyperkalsiuriinisissa kivenmuodostajissa. Sitä on läsnä myös normaaleissa verrokeissa ja läsnä muttei merkittävästi normokalsiurisissa kivenmuodostajissa. Viimeisessä ryhmässä esiintyisi luultavasti suuressa joukossa potilaita merkittävä vaikutus.

30

35

Edellä olevaan perustuen keksinnön eräänä kohteena on GLA:n ja/tai sen välittömästi ja nopeasti tuottaman metaboliitin DGLA käyttäminen lääkkeen valmistamiseksi, joka on tarkoitettu virtsan kalsiumerityksen vähentämiseen.

40

Vaihtoehtoisesti keksinnön katsotaan olevan menetelmä virtsan kalsiumerityksen vähentämiseksi, jolloin tehokas GLA:n tai DGLA:n päivittäisannos annetaan missä tahansa sopivassa muodossa eläimille tai ihmisille, jotka kärsivät tällaisesta erityksestä tai joilla on tällaisen erityksen liial-

lisen erityksen riski, jolloin haluttu tulos on munuaiskivien muodostumisen, nefrokalsinoosin ja osteoporoosin estäminen.

- 5 Toisissa kohteissa, joko GLA:n ja/tai DGLA:n käytössä lääkkeiden valmistukseen tai edellä kuvattuun hoitoon, keksintö käsittää vastaavasti osteoporoosin hoidon tai estämisen ja tai nefrokalsinoosin ja/tai munuaiskivien hoitamisen tai estämisen joko eläimissä tai ihmisissä.

10

Kuten mainittiin GLA muuttuu kehossa hyvin nopeasti dihomogamma-linoleenihapoksi (DGLA) ja DGLA:lla on samanlainen vaikutus kuin GLA:lla.

- 15 Kuten jäljempänä lisäksi selostetaan, GLA:ta tai DGLA:ta voidaan käyttää missä tahansa sopivassa muodossa mukaan lukien muttei niihin rajoittuen triglyseridi, diglyseridi, monoglyseridi, vapaa rasvahappo, mikä tahansa sopiva esteri, mikä tahansa sopiva suola mukaan lukien, litium-, natrium-, kalium-, kalsium-, sinkki-, magnesium- tai muu suola, fosfolipidi, amidi tai mikä tahansa muu farmakologisesti hyväksyttävä muoto.
- 20

- Edullinen annosalue on 0,01-1000 mg/kg/vrk, edullisemmin 25 0,5-50 mg/kg/vrk, hyvin edullisesti 2-30 mg/kg/vrk GLA:ta tai DGLA:ta ja lääkkeet valmistetaan helposti yksikköannosmuotoon annettavaksi tällaisina määrinä (70 kg painava aikuinen ihminen). Kalsiumsuolat ovat erityisen sopivia osteoporoosin hoitoon, koska ne saavat aikaan kalsiumia samassa ajassa kuin vähentävät kalsiumin eritystä. Ne eivät 30 ole kuitenkaan sopiva potilaiden hoitamiseen, joilla on munuaiskiviä, jolloin kalsiuminvälittämistä potilaalle tulee vähentää.

- 35 GLA:ta tai DGLA:ta voidaan käyttää yhdessä n-6- tai n-3-ryhmän oleellisten rasvahappojen kanssa mukaan lukien esimerkiksi arakidonihappo, alfa-linoleenihappo, eikosapentaeenihappo tai dokosaheksaeenihappo samanlaisina annoksina. Erityisesti ihmisen kalsiumerityksen osalta GLA yhdistet-

tynä helokkiöljyyn ja/tai DHA:n on edullista ja tuottaa erityisen edullisia vaikutuksia.

Antoreitit

5 Oraaliset, parenteraaliset (ihonalaiset, lihaksensisäiset, suonensisäiset tai mitkä tahansa sopivat reitit), enteraaliset, tooppiset antotavat sopivien GLA:ta sisältävien voiteiden, salvojen, pesunesteiden, laastareiden jne, vaginaalisten tai rektaalisten, muodossa ovat sopivia antoreittejä.
10 jä.

Olennaisten rasvahappojen johdannaiset

Kuten edellä osoitetaan, happoja voidaan käyttää sellaiseenaan tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä ja fysikaalisesti
15 ekvivalenttisina johdannaisina, kuten esimerkiksi jäljempänä on esitetty yksityiskohtaisesti GLA:n ja DGLA:n osalta ja mihin tahansa hapoista tehty viittaus on otettava mukaan kuuluvana viittauksena happoihin, kun ne ovat tällaisten johdannaisten muodossa. Ekvivalenttisuus esitetään ottona
20 tässä viitattuun reittiin, minkä todistaa vaikutukset, jotka vastaavat happojen itsensä vaikutuksia tai niiden luonnollisten estereiden vaikutuksia. Täten käyttökelpoisten johdannaisten epäsuora identifiointi on se, että niillä on hapon itsensä arvokas vaikutus kehossa mutta konversio voidaan osoittaa suoraan veressä, kehon rasvassa tai muussa
25 kudoksessa olevien konsentraatioiden kaasukromatografia-analyysillä standarditekniikoilla, esimerkiksi, Pelic et al:n tekniikoilla, sivu 23 "Analysis of Lipids and Lipoproteins" Ed Perkins, American Oil Chemists Society, Champaign, Illinois, USA:
30

Yleisesti menetelmä sopii siihen, että plasmanäytteet (1 ml) uutetaan kloroformi:metanolilla (2:1). Uute suodatetaan natriumsulfaatin läpi, haihdutetaan kuiviin ja otetaan 0,5
35 ml kloroformi:metanoliin. Lipidifraktiot erotetaan ohutkerroskromatografialla tai piidioksidigeelilevyillä. Fosfolipidifraktio, joka otetaan heijastamaan oleellisia rasvahappopitoisuuksia erittäin herkästi, metyloidaan käyttämällä booritrifluoridimetanolia. Saadut rasvahappojen metyylyies-

terit erotetaan ja mitataan käyttämällä Hewlett-Packard 5880 kaasukromatografiaa, jossa on 1,829 m kolonni, joka on pakattu 10 % silaarilla kromosorbissa WAW 106/230. Kantoaainekaasu on helium (30 ml/min). Uunin lämpötila ohjelmoidaan nousemaan 165 °C:sta 190 °C:een 2 °C minuutissa. Detektorilämpötila on 200 °C ja injektorilämpötila on 200 °C. Retentioaikoja ja huippualueita lasketaan automaattisesti Hewlett-Packard Level 4 -integraattorilla. Huiput identifioidaan vertaamalla standardeihin rasvahappometyyli-estereihin.

Ravintokoostumukset

Keksintöä on kuvattu pääasiassa hoitomenetelminä ja GLA:n tai DGLA:n käyttönä farmaseuttisten koostumusten valmistamiseen, mutta on ymmärrettävä, että gamma-linoleenihappoa ja muita oleellisia rasvahappoja, jotka ovat luonteeltaan ravinnon täydenteitä, voidaan sisällyttää ravintomargariniin tai muihin ruoka-aineisiin ja sellaisten on ymmärrettävä kuuluvan esitetyssä tarkoituksessa tässä selostuksessa (mukaan lukien patenttivaatimukset) termiin farmaseuttinen koostumus tai lääke.

Haluttaessa voidaan valmistaa farmaseuttisia koostumuksia keksinnössä käytettäväksi yhdistämällä luontaisia tai syntetettisiä happoja sellaisenaan tai johdannaisina sopivaan farmaseuttiseen välitysaineeseen. On kuitenkin sopivaa saattaa vähintään GLA käyttökelpoisen öljyn muotoon, jonka GLA-sisältö on suuri, mistä johtuen tässä selostuksessa viitataan "öljyihin".

Eräs öljyjen lähde, joka on yleisesti saatavissa, on he-lokkilajien siemenet, kuten *Oenothera biennis* L. ja *Oenothera lamarckiana*, niistä peräisin olevan öljytuotteen sisältäessä noin 8 % GLA:ta ja noin 72 % linoleenihappoa glyseridien muodossa yhdessä muiden glyseridien kanssa (prosentit perustuvat kokonaisrasvahappoihin).

Muita GLA-lähteitä ovat mustaherukkalajit, kuten *Borago officinalis*, joka on runsaampi lähde kuin *Oenothera*-öljy.

Ribes-lajin jäsenten siemenistä peräisin olevissa öljyissä on myös usein enemmän GLA:ta. Viimeaikaiset tutkimukset sienillä, joita voidaan viljellä fermentoimalla, lupaavat sieniöljylähdettä. Jotkin levät tuottavat myös GLA:ta ja
5 niitä voidaan kerätä tai viljellä. Synteesi on myös mahdollinen.

Öljy uutetaan siemenestä jollakin konventionaalisista uut-
tamismenetelmistä, kuten kylmäpuristuksella, ruuvipurista-
10 misella siementen osittaisen keittämisen jälkeen, tai liu-
otuspuristamisella.

Tässä raportoidussa tutkimuksessa käytetyn helokkiöljyn
tyypillisen näytteen fraktonointi metyyliestereiden muotoon
15 osoittaa seuraavat suhteet:

Palmitaatti	6,15
Stearaatti	1,5
Oleaatti	10,15
20 Linoleaatti	72,6
Gamma-linoleenaatti	8,9

Edellä mainittuja siemenöljyjuutteita voidaan käyttää sel-
laisenaan tai ne voidaan esimerkiksi haluttaessa fraktonoi-
25 da öljykoostumuksen saamiseksi, joka sisältää gamma-lino-
leeni- ja linoleenihapon triglyseridejä päärasvahappokom-
ponentteina gamma-linoleenihappopitoisuuden ollessa halut-
taessa pääosuus. Siemenöljyjuutteilla näyttää olevan DGLA:ta
stabiloiva vaikutus, jos sitä on läsnä.

30

Muiden happojen lähteet

DGLA:ta voidaan valmistaa kemiallisella synteessillä tai
sienifermentoinnilla. Ylempien n-6-happojen osalta 22:4 ja
22:5 n-6-happojen luontaiset lähteet käsittävät adrenalii-
35 nirauhaset (22:5) ja munuaiset (22:4), joita saadaan teu-
rastamoista, jotka tuottavat myös AA-lähteet.

n-3-happoja on ollut saatavissa kauan kalaöljyistä, erityi-
sesti 20:5 n-3 (EPA)- ja 22:6 n-3 (DHA)-happoja, viimeai-

koina mikrobi- ja leväfermentoinnista. Ne voidaan eristää näistä lähteistä esimerkiksi saippuomalla miedoissa ei-hapettavissa olosuhteissa mitä seuraa valmistava nestekasvukromatografia. Synteesi on vaikeaa muttei mahdotonta ja se on toinen lähde.

Farmaseuttinen esittely

Kuten edellä mainittiin lyhyesti, koostumukset ovat sopivasti muodossa, joka sopii oraaliseen, tooppiseen, parenteraaliseen tai muuta reittiä antamiseen sopivassa farmaseuttisessa välityksineessä, kuten esimerkiksi GB-patenttihakemuksessa no 1 082 624 on selostettu yksityiskohtaisesti ja johon voidaan viitata ja jotka ovat joka tapauksessa yleisesti hyvin tunnettuja mihin tahansa valmistustapaan. Täten voidaan tarvittaessa valmistaa esimerkiksi tabletteja, kapseleita, nautittavia neste- tai jauhevalmisteita sekä tooppisia valmisteita silloin, kun gamma-linoleenihappo tai muut hapot absorboidaan ihon läpi. Hydrolysoidusta Oenothera- tai muusta öljystä voidaan valmistaa injektoitavia liuoksia käyttämällä albumiinia vapaan hapon liukoisaksi tekemiseen. Emulsioita ja suoloja voidaan antaa myös infusoimalla tai injektoimalla.

Valmisteeseen sisällytetään edullisesti säilöntäainetta. Alfatokoferoli konsentraationa noin 0,1 paino-% on havaittu sopivaksi tähän tarkoitukseen ja se on eräs useista mahdollisista alalla hyvin tunnetuista stabilointiaineista mukaan lukien myös esimerkiksi askorbyylipalmitaatti ja stearaatti.

On ymmärrettävä, että kaikissa annosyksiköissä olevien aktiivisten aineiden absoluuttisen määrän ei tule ylittää sitä, mikä on sopivaa käytetylle antomäärälle ja tavalle, joskin toisaalta on edullista olla tarkoitusta vastaavaa, että haluttu antomäärä saavutetaan pienillä annoslukumäärillä. Antomäärä riippu lisäksi tarkasta halutusta farmakologisesta vaikutuksesta.

Esimerkit

Seuraavat esimerkit ovat esimerkkejä koostumuksista sekä niiden antamisesta selostettuihin tarkoituksiin.

- 5 1. 100 mg - 2000 mg GLA:ta vuorokaudessa pehmeiden tai kovien gelatiinikapseleiden tai tablettien muodossa antaminen tuottaa
- a. 40-80 mg GLA:ta kapselia kohti helokkiöljyn muodossa.
- b. 50-150 mg GLA:ta kapseita kohti purasruoho-, mustaherukka-, sieni- tai muun sopivan öljyn muodossa.
- 10 c. 100-500 mg GLA:ta kapselia kohti triglyseridi-GLA:n tai minkä tahansa sopivan GLA-suolan muodossa, kuten litium- tai kalsium- tai magnesium- tai sinkki- tai kaliumsuolojen muodossa.
- 15 2. DGLA:n antaminen annoksena 100 mg - 2000 mg vuorokaudessa edellä olevan kohdan 1c muodoissa.
3. GLA:n tai DGLA:n antaminen EPA:aan yhdistettynä, jossa on DHA:ta tai sitä ei ole, esimerkiksi 40-80 mg kapselia
- 20 kohti helokkiöljyn muodossa yhdessä 10-100 mg EPA kanssa kylmän veden merikalaöljyn kanssa.
4. GLA:n tai DGLA:n antaminen liukenevan jauheen tai kuohu-
- 25 granuloide muodossa, jotka on muodostettu mistä tahansa GLA:n sopivasta suolasta, kuten edellä kohdassa 1 c ja täyteaineista, kuten sitruunahappomonohydraatti, natriumbikarbonaatti tai muut kaksiarvoiset hapot, kuten tartaari- tai omenahappo ynnä makeutusaineet, kuten sakkaroosi tai sor-
- 30 bitoli ja makuaineet.
5. GLA:n tai DGLA:n antaminen nestemäisten helokki-, purasruoho- tai muiden sopivien öljyjen muodossa itse öljynä tai vaahdotteena tai emulsiona, joka on valmistettu sopivien
- 35 makuaineiden ja stabilointiaineiden kanssa on alan asiantuntijoiden hyvin tuntema.
6. GLA:n tai DGLA:n antaminen missä tahansa sopivassa kemiallisessa muodossa, mikrokapseloituna käyttämällä tärkke-

lystä, gelatiinia, arabikumia tai muuta sopivaa alna amat-tilaisen tuntemaa formulointia.

7. GLA:n antaminen pressaareina, peräpuikkoina, iholaasta-
5 reina tai mitä tahansa muuta sopivaa reittiä.

8. Kalsium-GLA-tabletit tai pehmeät tai kovat gelatiinikap-
selit, jotka sisältävät 500 mg kalsium-GLA:ta tulee ottaa
1-5 kertaa vuorokaudessa.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä ihmisten tai eläinten virtsan kalsiumerityksen vähentämiseksi, **tunnettu** siitä, että se käsittää GLA:n tai DGLA:n antamisen sellaisenaan tai suolana tai muuna
5 farmakologisesti hyväksyttävänä muotona, optinaalisesti EPA:aan, DHA:han tai muuhun oleellisen rasvahappoon yhdistettynä sellaisenaan tai suolana tai muussa farmakologisesti hyväksyttävässä muodossa.
- 10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä nefrokalsiinoosin ja/tai munuais kivien hoitamiseksi ja kehittymisen estämiseksi vähentämällä virtsan kalsiumeritystä.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä osteoporoosin
15 hoitamiseksi ja estämiseksi vähentämällä virtsan kalsiumeritystä.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että yhtä tai useampaa oleellista rasvahappoa annetaan kalsiumsuoloina.
20
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että oleellista rasvahappoa tai jokaista oleellista rasvahappoa annetaan annosalueella noin 0,1-1000 mg/kg/vrk, edullisesti 0,5-50 mg/kg/vrk, edullisemmin 2-30 mg/kg/vrk-
25
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että rasvahapot annetaan yksikköannosmuodossa.
- 30 7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että oleellista rasvahappoa tai jokaista oleellista rasvahappoa annetaan annosalueella noin 0,1-1000 mg/kg/vrk, edullisesti 0,5-50 mg/kg/vrk, edullisemmin 2-30 mg/kg/vrk.
- 35 8. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että oleellista rasvahappoa tai jokaista oleellista rasvahappoa annetaan annosalueella noin 0,1-1000 mg/kg/vrk, edullisesti 0,5-50 mg/kg/vrk, edullisemmin 2-30 mg/kg/vrk.

9. GLA:n tai DGLA:n **käyttö** sellaisenaan tai suolana tai muussa farmakologisesti hyväksyttävässä muodossa, optionaalisesti yhdistettynä EPA:han, DHA:han tai muuhun oleelliseen rasvahappoon sellaisenaan, suolana tai muun farmakologisesti hyväksyttävän muodon kanssa, lääkkeen valmistamiseksi ihmisten ja eläinten virtsan kalsiumerityksen vähentämiseksi.
10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen **käyttö** lääkkeen valmistamiseksi, joka on tarkoitettu nefrokalsinoosin ja/tai munuais kivien hoitoon ja kehittymisen estämiseen vähentämällä virtsan kalsiumin eritystä.
11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen **käyttö** lääkkeen valmistamiseksi, joka on tarkoitettu osteoporoosin hoitoon vähentämällä virtsan kalsiumin eritystä.
12. Jonkin patenttivaatimuksen 9-11 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että yksi tai useampi oleellisista rasvahapoista on läsnä lääkkeessä kalsiumsuolana.
13. Jonkin patenttivaatimuksen 9-12 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että lääke käsittää oleellista rasvahappoa tai jokaista oleellista rasvahappoa annosalueella noin 0,1-1000 mg/kg/vrk, edullisesti 0,5-50 mg/kg/vrk, edullisemmin 2-30 mg/kg/vrk.
14. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että lääke on yksikköannosmuodossa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

87 3905 (A61K 31/20)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

