

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 970298 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **970298**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**A61K 31/202**

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **24.05.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.01.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.01.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **24.05.1996** PCT/GB1996/001265  
Internationell ansökan - International  
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

25.05.1995 GB 9510636

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Scotia Holdings Plc,** Efamol House, Woodbridge Meadows Guildford, Surrey GU1 1BA, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Stordy, Barbara Jacqueline,** Surrey GU3 1NA, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Berggren Oy Ab,** Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

**DHA:n käyttö farmaseuttisena koostumuksena**

**Användning av DHA som farmaceutisk komposition**

## DHA:n käyttö farmaseuttisena koostumuksena – Användning av DHA som farmaceutisk komposition

### Tausta

- 5 Dysleksia on merkittävä ongelma ihmisen kehityksessä. Se on häiriö, joka ilmenee vaikeutena oppia lukemaan huolimatta tavanomaisesta opetuksesta, riittävästä älystä ja sosio-kulttuurisista mahdollisuuksista ja johtuu perustavaa laatua olevista kognitiivisista puutteista.

- 10 Dysleksia on neljästä viiteen kertaan yleisempää pojilla kuin tytöillä, yleisempää lapsilla, joilla on atooppinen ekseema ja astma, kuin niillä, joilla ei näitä sairauksia ole, ja myös yleisempää rikollisilla kuin lainkuuliaisilla henkilöillä. Se liittyy aivojen normaalin epäsymmetrian puutteeseen, joka on osoitettavissa nykyaikaisilla aivojen kuvantamismenetelmillä ja myös funktionaalisilla testeillä. Sen tiedetään olevan häiriö, jolla on elimellinen perusta.

### 15 Tämänhetkinen työ

Dokosaheksaeenihappo (DHA) on tärkeä verkkokalvon, hermokudoksen ja aivojen aineosa, ja nyt on tutkittu, esiintyykö lukemishäiriöisillä henkilöillä poikkeavuuksia ravintoaineiden, joiden tiedetään olevan tärkeitä aivotoininnalle, erityisesti DHA:n, saannissa. Ensimmäinen tutkimus, jossa tarkasteltavana oli 33 lukemishäiriöistä lasta ja 48 verrokkiä, koski äidin raskaudenaikaista ruokavaliota. Äideille annettiin laaja kyselylomake, joka koski erityisesti alfa-linoleenihapon (ALA) tasoja ruokavaliassa ja ALA:n ja linoleenihapon (LA) välistä suhdetta. (ALA muuttuu DHA:ksi kehossa ja tätä muuttumista saattaa estää runsas LA:n saanti). LA:n ja ALA:n metaboliareitit on esitetty kuviossa 1. Tutkimus osoitti, että lukemishäiriöisten lasten äideillä oli merkittävästi todennäköisemmin ollut raskauden aikana ruokavalio, jossa ALA:LA-suhde oli matala.

Toisessa tutkimuksessa keskityttiin erityisesti DHA:ta itseään sisältävien ruokien, erityisesti kalan ja erilaisten lihojen, saantiin. Tutkimus osoitti, että lukemishäiriöisten lasten äidit käyttivät ruokavaliota, jossa oli vähemmän DHA:ta.

- 30 Sen vuoksi päätettiin tutkia, olisiko DHA-lisästä hyötyä lukemishäiriöisille henkilöille. Tarvittiin koe, joka pystyisi nopeasti osoittamaan vaikutuksen, ja koska DHA:n tiedetään olevan erityisen tärkeää verkkokalvon sauvoille, joita tarvitaan pi-

meänäköön, sitä päätettiin kokeilla verkkokalvon alhaisiin DHA-tasoihin dysleksiassa osoitettuna näön sopeutumisella pimeään. Kokeeseen otettiin mukaan kymmenen lukemishäiriöistä aikuista (4 naista ja 6 miestä) ja kymmenen vertailuhenkilöä (6 naista ja 4 miestä). He olivat kaikki nuoria aikuisia, joiden ikä vaihteli 18 - 26 vuoteen. Pimeään mukautuminen testattiin käyttämällä erästä standardilaitetta, Friedman Visual Field Analyseriä, joka oli säädetty pimeään mukautumistoimintaan. Toinen silmä peitettiin, kirkas valo kohdistettiin toiseen silmään verkkokalvon vaalentamiseksi ja huone pimennettiin. Pimeään mukautumisen mittaukset suoritettiin yhden minuutin väliajoin arvioimalla hyvin lyhyiden valonvälähdysten, jotka juuri ja juuri voitiin havaita, voimakkuus. Mittauksia jatkettiin, kunnes lisämukautumista ei enää havaittu.

Koska pimeään mukautumiseen voivat vaikuttaa eräät tunnetut ravintoaineet, A- ja C-vitamiinit, riboflaviini, nikotiinihappo, tiamiini ja sinkki mukaanluettuina, kaikkia koehenkilöitä pyydettiin pitämään huolellisesti kirjaa 7 päivän ajan syödystä ruuasta ja tulokset analysoitiin ruokavalion analysointiohjelmalla, COMPEAT 4:llä. Vertailuhenkilöiden ja lukemishäiriöisten ryhmän välillä ei todettu mitään eroja näissä ravintoaineissa.

Molempien ryhmien tulokset on esitetty kuviossa 2, joka esittää keskiarvot ja standardipoikkeamat. Pimeään mukautuminen on lukemishäiriöisillä jokaisena mittaushetkenä heikompi kuin verrokeilla ja erot näiden kahden ryhmän välillä ovat tilastollisesti merkitseviä ( $p < 0,05$ ).

Sen vuoksi kokeiltiin DHA:n vaikutusta pimeään mukautumiseen. Viidelle (5) lukemishäiriöiselle ja viidelle (5) verrokeille annettiin yhden kuukauden ajan 4 kapselia päivässä kalaöljyä, joka sisälsi 120 mg DHA:ta per kapseli, ilman A- tai D-vitamiinia. Sitten pimeään mukautuminen testattiin uudelleen.

Neljällä verrokeista DHA:lla ei ollut mitään vaikutusta pimeään mukautumiseen, vaikka yhdellä henkilöllä mukautuminen parani selvästi. Sitä vastoin lukemishäiriöisillä henkilöillä, kuten kuviossa 3 on esitetty, DHA paransi yhdenmukaisesti ja merkittävästi pimeään mukautumista ( $p < 0,041$ ).

Sen jälkeen DHA-lisiin, joita on annettu lukemishäiriöisille lapsille, on todettu liittyvän selvää lukemiskyvyn ja käyttäytymisen paranemista. Nämä raportit perustuvat tällä hetkellä kertomuksiin ja ovat subjektiivisia, mutta virallisemmin valvottuja tutkimuksia on valmisteilla.

## Keksintö

Keksintö koskee dysleksian tai hämäräsokeuden tai pimeään mukautumisen hoitamista lukemishäiriöisillä tai normaaleilla henkilöillä antamalla heille DHA:ta tai jotakin sen esiasteena toimivaa n-3-EFA:a ja erityisesti se koskee:

- 5 1. menetelmää mainittujen tilojen hoitamiseksi antamalla DHA:ta tai jotakin sen esiastetta lapsille ja aikuisille, joilla esiintyy näitä tiloja;
2. menetelmää näiden tilojen ehkäisemiseksi antamalla DHA:ta tai jotakin sen esiastetta naisille raskauden aikana ja lapsille ensimmäisenä ikävuotena.

- 10 Keksintö koskee myös menetelmää lääkkeen, joka on tarkoitettu käytettäväksi edellä mainitun dysleksian tai hämäräsokeuden tai pimeään mukautumisen hoitamiseen ja jossa käytetään DHA:ta tai jotakin sen esiastetta, valmistamiseksi.

- 15 Vaikka DHA on avainasemassa oleva rasvahappo sekä verkkokalvossa että aivoissa, myös linoleenihaposta johdetut n-6-rasvahapot (kuvio 1) ovat tärkeitä näissä kudoksissa. Koska DHA ja eikosapentaeenihappo (EPA) (joka tavallisesti liittyy DHA:han kalaöljyissä) voi joissakin tapauksissa estää LA:n muuttumista gammalinoleenihapoksi (GLA), saattaa joissakin tilanteissa olla tarkoituksenmukaista antaa DHA:n kanssa LA-lisiä tai edullisesti GLA-lisiä, dihomogammalinoleenihappolisiä (DGLA) tai arakidonihappolisiä (AA) näiden tärkeiden rasvahappojen loppuunkulumisen ehkäisemiseksi. Saattaa myös olla asianmukaista antaa muita välttämättömiä n-3-rasva-happoja, kuten alfa-linoleenihappoa, steariinihappoa (SA) tai EPA:a pikemminkin niiden erityisominaisuuksien vuoksi kuin DHA:n esiasteina.
- 20

- 25 Näitä rasvahappoja voidaan antaa missä tahansa sopivassa muodossa, joka voi nostaa DHA- ja/tai muiden rasvahappojen tasoja veressä. Sopivia muotoja ovat vapaat rasvahapot; niiden suolat, litiumsuolat mukaanluettuina; esterit; 1,3-propaanidiolin ja muiden diolien diesterit; amidit; alkoholit; tri-, di- ja monoglyseridit; fosfolipidit, kuten fosfatidyylikoliini tai fosfatidyylietanoliini; tai mitkä tahansa muut farmaseuttisesti hyväksyttävät yhdistelmämuodot.

- 30 Rasvahapot eivät ole myrkyllisiä ja niinpä niitä voidaan antaa 1 mg:n - 100 g:n päivännoksina, edullisesti 20 mg - 10 g ja erittäin edullisesti 50 mg - 2 g päivässä. Niitä voidaan antaa suun kautta, enteraalisesti, parenteraalisesti tai ulkonaisesti minä tahansa sopivana formulaationa, mukaanlukien kapselit, pastillit, tabletit, jauheet, emulsiot, suspensiot, öljyt, voiteet, lotionit, laastarit, liposomit, galaktosomit tai mitkä tahansa alaan perehtyneiden tuntemat muodot.

Edullista on DHA:n käyttö sellaisenaan. DHA:n suhde n-6-happoihin, kun niitä on läsnä, voi valmisteissa olla 1:100 - 100:1, edullisesti 5:1 - 1:5 ja erittäin edullisesti 3:1 - 1:3.

### Esimerkit

5 Seuraavat valmisteet ja niiden käyttö havainnollistavat keksintöä esimerkkeinä.

1. Käytettäväksi dysleksian hoitamiseen pehmeitä gelatiinikapseleita tai kovia gelatiinikapseleita tai pastilleja tai tabletteja tai muita lääke- tai ravintoannosmuotoja, jotka sisältävät 100 mg DHA:ta ja valinnaisesti 100 mg GLA:ta, 100 mg AA:ta ja/tai 100 mg EPA:ta, ennaltaehkäisevään käyttöön naisille raskauden aikana tai pikkulapsille tai käytettäväksi lapsille tai aikuisille, joilla on diagnosoitu dysleksia, annettavaksi 20 mg - 10 g annoksena DHA:ta päivässä.

2. Edellä mainitulla tavalla käytettäväksi tarkoitettuja rakeita tai jauheita, jotka on valmistettu käyttäen akaasiakumia, gelatiinia, tärkkelystä tai muuta sopivaa materiaalia ja jotka sisältävät grammaa kohti 50 mg DHA:ta ja valinnaisesti 50 mg DGLA:ta, 50 mg AA:ta ja/tai 50 mg SA:ta.

3. Öljyjä, jotka on tarkoitettu käytettäväksi edellä kuvatulla tavalla salaattiöljyinä tai sisällytettäväksi mihin tahansa sopivaan ruoka-aineeseen ja jotka sisältävät 5 paino-% DHA:ta ja valinnaisesti 10 paino-% GLA:ta, 5 paino-% AA:ta ja 5 paino-% EPA:ta.

4. Vaahdokkeita, vaahtoja, kermamaisia valmisteita, hyytelömäisiä vaahtoja tai muita nestemäisiä tai puolinnostemäisiä valmisteita, jotka ovat tarkoitettuja käytettäväksi edellä kuvatulla tavalla ravintoaineina ja jotka sisältävät 2 paino-% DHA:ta ja valinnaisesti 2 paino-% GLA:ta, 2 paino-% AA:ta, 2 paino-% DGLA:ta, 2 paino-% SA:ta ja 2 paino-% EPA:ta.

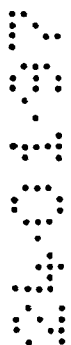
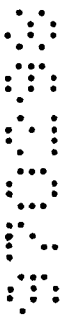
5. Emulsiovoiteita, voiteita, lotionoja, shampoita, laastareita, puikkoja, pessaareita, peräpuikkoja tai mitä tahansa muita annosmuotoja, jotka ovat tarkoitettuja käytettäväksi edellä kuvatulla tavalla ulkonaisesti ja joissa tehoaine on öljy, joka sisältää 3 % DHA:ta ja valinnaisesti 5 paino-% DGLA:ta, 2 paino-% AA:ta ja 3 paino-% EPA:ta.

6 - 10. Valmisteita, jotka ovat kuten kohdissa 1 - 5, mutta joissa tehoaineina ovat DHA ja mikä tahansa (tai useampi kuin yksi) n-6-EFA, joka on valittu GLA:n,

DGLA:n ja AA:n joukosta, ja/tai mikä tahansa (tai useampi kuin yksi) n-3-EFA, joka on valittu SA:n, 20:4n-3:n tai EPA:n joukosta.

11 - 15. Valmisteita, jotka ovat kuten kohdissa 1 - 5, mutta joissa tehoaineina ovat DHA ja joko GLA tai DGLA n-6-sarjasta ja/tai EPA n-3-sarjasta.

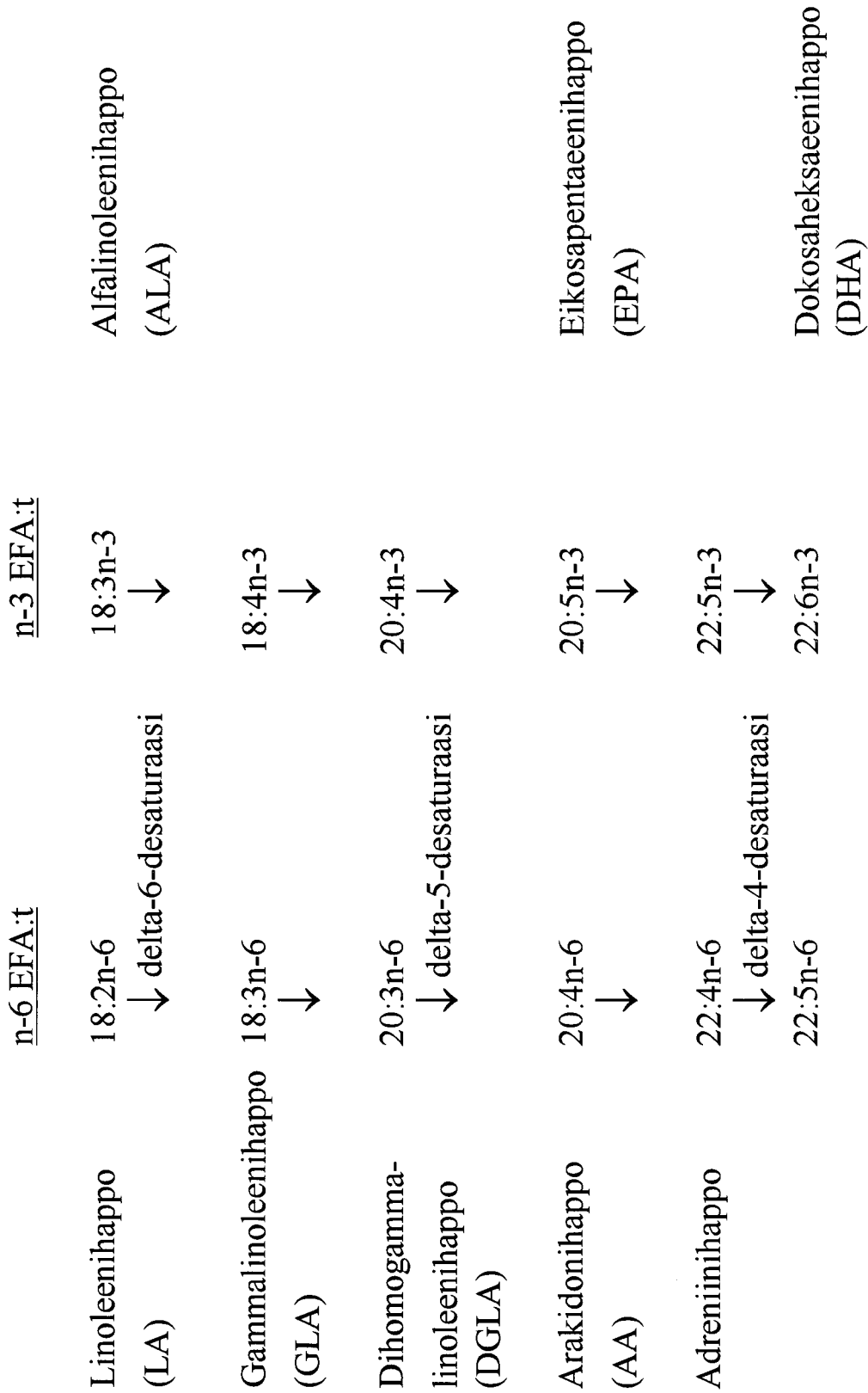
- 5 16 - 20. Valmisteita, jotka ovat kuten kohdissa 1 - 5, mutta jotka ovat tarkoitettut pimeään mukautumisen ja/tai hämäränäön yleensä parantamiseen lukemishäiriöisillä tai ei-lukemishäiriöisillä henkilöillä.



### Patenttivaatimukset

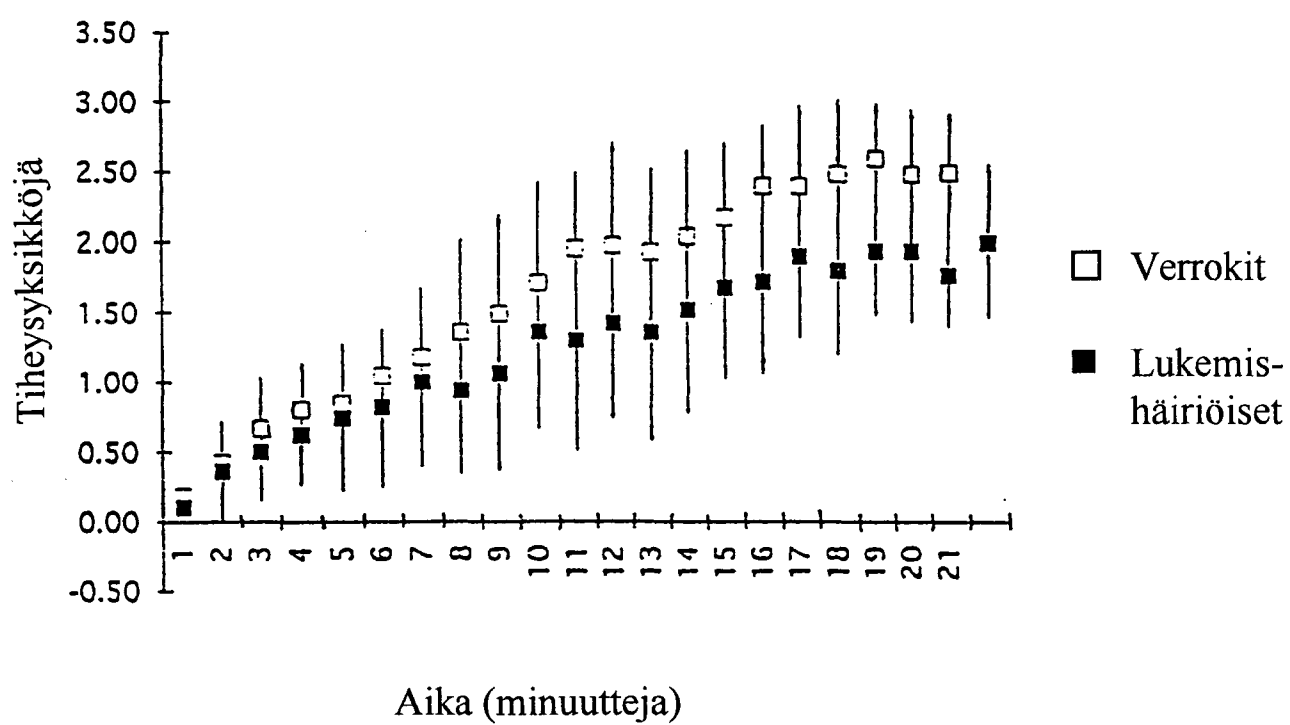
1. Menetelmä dysleksian tai hämäräsokeuden tai pimeään mukautumisen hoitamiseksi lukemishäiriöisillä tai normaaleilla henkilöillä ja menetelmä lääkkeen valmistamiseksi sellaisiin tarkoituksiin, **tunnettu** siitä, että DHA:ta annetaan/sisällytetään lääkkeeseen tehoaineena tehokkaana määränä.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että DHA:ta annetaan lapsille tai aikuisille, jotka kärsivät yhdestä tai useammasta mainitusta tilasta.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ennalta ehkäisevä menetelmä, **tunnettu** siitä, että DHA:ta annetaan naisille raskauden aikana tai pikkulapsille ensimmäisenä ikävuotena.
4. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että DHA:n lisäksi käytetään yhtä tai useampaa n-6-EFA:ta, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat linoleeni-, gammalinoleeni-, dihomogammalinoleeni- ja arakidonihappo ja/tai yhtä tai useampaa n-3-EFA:ta, jotka on johdettu ryhmästä, jonka muodostavat alfalinaloleenihappo, steariinihappo ja eikosapentaeenihappo.
5. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että DHA on kokonaan tai osaksi korvattu jollakin sen esiasteella, joka on n-3-sarjan välttämätön rasvahappo.
6. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että anto käsittää tai lääke on sovitettu käsittämään 1 mg - 100 g, edullisesti 20 mg - 10 g ja erittäin edullisesti 50 mg - 2 g per päivä DHA:ta.
7. Patenttivaatimuksen 4 tai 5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että anto käsittää tai lääke on sovitettu käsittämään rasvahappoja sellaiset määrät, että ne kaikkiaan asettuvat patenttivaatimuksessa 6 ilmoitettuihin rajoihin.
8. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että anto käsittää tai lääke on sovitettu käsittämään DHA:ta ja n-6 sarjan välttämättömiä rasvahappoja painosuhteessa 1:100 - 100:1, edullisesti 5:1 - 1:5 ja erittäin edullisesti 3:1 - 1:3.
9. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että DHA ja/tai muut välttämättömät rasvahapot ovat läsnä yhtenä tai useampana suolana, litiumsuolat mukaanlukien; estereinä; 1,3-propaanidiolin ja muiden diolien diestereinä; amideina; rasvahappoalkoholeina; mono-, di- tai triglyserideinä; fosfatidyylikoliinina; fosfatidyylietanoliiniin tai muuna fosfolipidinä; tai muuna farmaseuttisesti aktiivisena yhdistelmämuotona.

Kuvio 1



## Kuvio 2

Pimeään mukautuminen lukemishäiriöisillä verrattuna ei-lukemishäiriöisiin verrokkeihin



## Kuvio 3

Kalaöljylisän vaikutus pimeään mukautumiseen lukemishäiriöisillä

