

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 831979 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **831979**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.09.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.06.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.06.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **30.09.1982 PCT/SE1982/000304**
Internationell ansökan - International
application

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

06.10.1981 SE 8105887-7

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Johansson, Erland, Hövägen 19, Uppsala Sweden, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Johansson, Erland, Sverige, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Seos seleenin antamiseksi ihmiselle hivenaineena.

Blandning för human tillförsel av selen som spårämne.

DBS. TÄRKEÄ! 1

UUSI SELITYS OSA

08.11.83

P. Anttonen

2.6.83

(lisäykset puna kynällä merk.)

Seos seleenin antamiseksi ihmiselle hivenaineena. - Blandning för human tillförsel av selen som spårämne.

Keksinnön kohteena on seos seleenin antamiseksi hivenaineena ihmisille.

Viime aikoina on ns. hivenaineisiin, ts. aineisiin, joita ihmisorganismit ehdottomasti tarvitsevat myöskin pieninä määrinä, kohdistunut yhä suurempi huomio. Voimakkain perustein epäillään, että monet sairauksitilat johtuvat yhden tai useamman hivenaineen puutteesta. Esimerkkeinä voidaan mainita, että on aihetta epäillä, että verenpaineen kohoaminen voi aiheutua joistakin raskasmetalleista, esimerkiksi kadmiumista, joka liukenee luonnon happamoituessa. Kadmiumin aiheuttama korkea verenpaine on eläinkokeissa osoittautunut olevan normalisoidavissa seleeniyhdisteillä. Raskasmetallin kadmiumin lisääminen on eläinkokeissa osoittanut aiheuttavan endotelivaurioita. Tämän tosiasian sekä kohonneen verenpaineen ja muuttuneen verenrasvakuvion katsotaan muodostavan primääritekijät arteriosklerioosissa. Amerikkalainen tutkimus osoitti, että korkeata verenpainetta potevilla henkilöillä punasoluissa oli kaksinkertainen kadmiumpitoisuus verrattuna vertailuryhmään. Raskasmetallialtistuminen teollisuudessa sekä ravintoaineesta johtuva kadmiumin yliannostus yhdistettynä niukka-seleeniseen ravintoon yleensä voivat näin muodostaa tärkeän tekijän taudin synnyssä.

Eläinkokeet (rotta) ovat osoittaneet, että rauta (alumiini) saattaa aiheuttaa epileptisiä kohtauksia. Lisättäessä seleeniä (IV) juomaveteen ei kohtauksia synny. Epilepsiaa potevilla potilailla virtsan seleenipitoisuus on alhainen. Eräällä potilaalla plasman rauta-arvo oli voimakkaasti kohonnut, kun taas seleeni oli huomattavasti alle vertailuarvojen. Koska korkean rautapitoisuuden katsotaan voivan aiheuttaa lipidiperoksidaatiota, seleenin lisäyksen katsotaan voivan vähentää tätä häiriötilaa.

7.11.83
Terveystieteiden
osasto

mikä
rotti-
mies

Luottamus

Pitkäaikainen kokonaisparenteraalinen ravitseminen (TPN) on osoittanut, että ravinto, jolla on alhainen seleenipitoisuus, aiheuttaa lihaskipuja. Seleeniä lisättäessä tietyissä olosuhteissa, joita seuraavassa selostetaan tarkemmin, nämä kivut on poistettu täysin.

Kokeet ovat myöskin osoittaneet, että sellaiset lihassairaudet, kuten lihasdystrofia, määrittelemättömät lihaskivut ja muosiitit useissa tapauksissa ovat seleenivaikutteisia. Myöskin MS-potilaat ovat joissakin tapauksissa todenneet huomattavia parannuksia seleeniterapiassa (itseterapia).

Myöskin kokeet nivelreuman parantamiseksi antamalla seleeniä ovat antaneet mielenkiintoisia tuloksia. Näillä potilailla on seerumin kupariarvo kohonnut, kun taas seleenitaso on laskenut. Seleenerapiassa (esimerkiksi seos 3) on tällöin huomioitava, että käsittely ajallisesti ulotetaan siten, että mahdolliset metalli-ioniyliäärät ehtivät kyllästyä. Kuparilla on inhivoiva vaikutus seleeniensyymiin (GSH-Px), josta syystä aktiviteetti alussa lisääntyy hitaasti.

Suomi kuten myöskin Ruotsi kuuluu seleenipuutealueeseen. Kuolleisuus sydän-valtimosairauksiin Suomessa on maailman korkeimpia. Altistuminen raskasmetalleihin, esimerkiksi kadmiumiin (tupakointi, ravintoaineet), ruokatavat voivat tällöin alentaa seleenin pitoisuutta verihytaleissa. Sydäninfarktipotilaissa GSH-Px-arvot verihytaleissa ovat alemmat. Tämä oli jossain määrin odotettavissa, koska verihytaleet ovat ihmiskehon seleenipitoisin osa. Tämä johtaa ajatukseen, että myöskin sydäninfarkti jossain määrin voi johtua seleenipuutteesta.

Eräs seleenipuutteen syistä saattaa olla luonnon yhä lisääntyvä happamoituminen, joka merkitsee sitä, että ravintoaineet, jotka normaalisti tuovat kehoon seleeniä käyttökelpoisessa muodossa, esimerkiksi Se(IV) muodossa tai seleenimetioniinin muodossa, köyhtyvät. Edellä mainittiin, että happamoituminen

poistettu
KHD:88
2.1.87

aiheuttaa köyhtymistä, mutta jotkut tutkimukset osoittavat myöskin, että seleenin hyväksikäyttö vähenee "rikkikilpailun" johdosta.

Ureamiapotilailla hivenainesisältö veressä on muuttunut johtuen mm. heikentyneestä munuaistoiminnasta, mutta myöskin esimerkiksi laitteiden (kadmium, alumiini) aiheuttamasta kontaminaatiosta dialyysikäsitelystä. Näissä potilasryhmissä on todettu ylikuolleisuutta sydän-valtimosairauksissa. Hivenainelisäyksen ennen dialyysiä ja sen jälkeen pitäisi vähentää kehon mineraalin epätasapainoa ureamiapotilaissa.

Epidemiologiset kokeet ovat osoittaneet, että seleeniutealueet korreloivat käänteisesti tiettyjen syöpämuotojen, esimerkiksi rintasyöpä, mahalaukku-, colon- ja rektumsyövän kanssa. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että seleeniyhdisteillä (Na_2SeO_3 , seleenimetioniini) on suojavaikutus selektoivia syöpäkarsinogeenisia, colon-karsinogeenisia ja maksakarsinogeenisia yhdisteitä vastaan. Myöskin karsinogeenien mutageeniset kokeet ovat osoittaneet, että seleeni vähentää voimakkaasti mutageenista aktiivisuutta. On näin ollen todennäköistä, että ruokavalion on sisällettävä tietty pitoisuus seleeniyhdisteitä, jotta ihminen saavuttaisi syöpäsuojan. Suoja voi olla eri tasoinen: 1) suoja nukleotidiperoksiedeja vastaan, 2) metallionien epätasapainon estäminen, 3) infekti- ja immunitteittipuolustuksen tehostaminen, 4) mikrosomaalisen myrkyntöpoiston edistäminen, 5) antioksidanttisuoja lipidiperoksiedeja vastaan, 6) radikaalimodulaattori. Päivittäisen annoksen on näin oltava korkeampi kuin RDA:n suosittama arvo 50 - 200 μg Se/päivä. Syöpää suojaavan tehon saavuttamiseksi on annoksen oltava 200 - 350 μg Se/päivä.

Eri syöpämuotojen hoito sytostaattikalla, esimerkiksi adriamysiinillä, antaa voimakkaita sivuvaikutuksia, mm. voimakkaan sydänmyrkytyksen. Koska seleeniyhdisteillä (Na_2SeO_3 , seleenimetioniini) on suotuisa vaikutus tiettyihin lihassairauksiin, seleenilatautuminen ennen sytostaattikäsittelyä (myöskin

J. Kätketty
Kätketty
2.1.87

yhdistettynä sädehoitoon) ja sen jälkeen todennäköisesti vähentää joitakin niitä epäkohtia, joita sytostaattikäsittely aiheuttaa. Koska seleenipuute vaikuttaa mikrosomaaliseen toimintaan, korotettu seleenitaso aiheuttaa lisäksi sen, että solumyrkkyjen toksinen vaikutus vähenee.

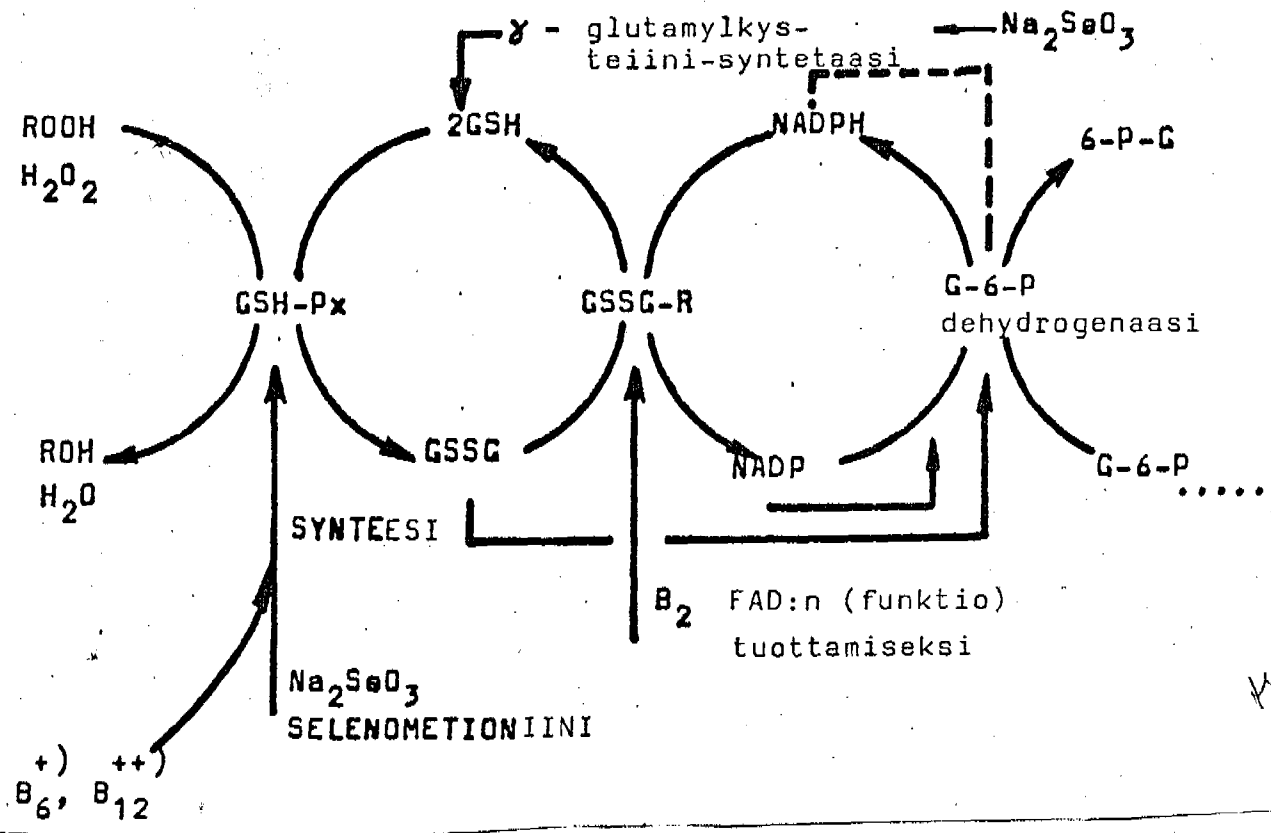
Diabeteskataraktipotilaita on menestyksellä käsitelty seleenillä + vitamiinilla E. Eläinkokeet ovat tällöin osoittaneet, että selenometioniinia on pidettävä parempana kuin natriumseleniittiä kataraktikäsittelyssä. Seleenuutteen oletetaan lisäävän lipidiperoksidatiota ja näin ollen lisäävän pigmentointia. Seleenerapialla suoritettut kokeet kataraktipotilailla Ruotsissa ovat antaneet positiivisia tuloksia.

Keksinnön tarkoituksena on näin ollen aikaansaada keino, jolla kehoon lisätään seleeniä sellaisessa muodossa, että keho pystyy sen käyttämään hyväksi hivenaineena. Tätä tarkoitusta varten keksintö kohdistuu seokseen seleenin antamiseksi ihmiselle hivenaineena mutta myöskin kehon mineraalitalanteen epätason normalisoimiseksi.

Tämä seos tunnetaan siitä, että se sisältää seleeni(IV)-yhdistettä tai sellaista yhdistettä yhdistettynä selenometioniinin sellaisen määrän, joka vastaa 50 - 500 µg seleeniä, vitamiinia E 10 - 100 mg, vitamiinia B₂ 1 - 5 mg, vitamiinia B₆ 2 - 10 mg ja vitamiinia B₁₂ 1 - 5 µg. Tämän seoksen koostumuksen johdosta keho absorboi Se(IV) ja selenometioniinin.

Hivenaineseoksen optimaalisen vaikutusasteen saavuttamiseksi on välttämätöntä varmistautua alla määriteltyjen vitamiinien läsnäolosta koska ruokavalinta, maladsorptio ja ikämuutokset ratkaisevassa määrin voivat huonontaa absorptiota, synteesiä ja vaikutusta. Seuraavassa periaatepiirustuksessa on osoitettu, miten B-vitamiinit osallistuvat biokemialliseen reaktioon ja tästä syystä ne ovat välttämättömiä seleenin transformaatioissa, mm. glutathioniperoksidaasissa.

*30.11.1954
Tehnikan
osasto
Z*

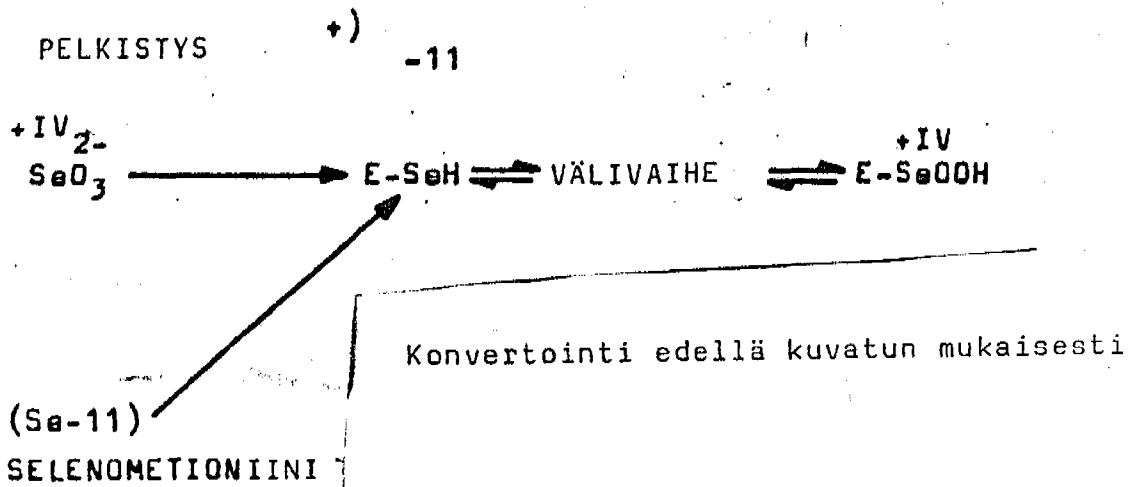


Kunneko

- +) Vitamiinia B₆ tarvitaan selenokysteiinin synteessissä GSH-PX:ssä
- ++) Vitamiinia B₁₂ tarvitaan metylointiprosessiin selenometioniinin muuttamiseksi selenokysteiiniksi.

Lyhennykset

- ROOH = rasvahappoperoksidi
- ROH = rasvahappoalkoholi
- FAD = flaviiniadeniinidinukleotidi
- GSH = glutationi (red)
- GSSG = glutationidisulfidi(ox)
- GSSG-R = glutationireduktaasi



E = entsyymiradikaali

- +) Tässä on korostettava, että C-vitamiinin läsnäolo kvantitatiivisesti muuttaa seleniitin (seleenidioksidi) elementtäriseksi seleeniksi, joka on biologisesti inaktiivinen.

Köten alivaatimuksista ilmenee, seoksella voipolla tietty koostumus, kun sitä on tarkoitus käyttää farmaseuttisiin tarkoituksiin. Keksinnön tarkoitus on myöskin ehkäistä seleeni-
 vajausta, jolloin keksinnön mukainen seos syötetään kehon ravintoaineen lisäaineena ja sillä on edullisesti vaatimuksesta 2 ilmenevä koostumus.

Vaatimuksista ilmenevät määrät tarkoittavat päiväannoksia normaalipainoisille aikuisille, josta syystä tietty modifiointi päivämäärissä on ajateltavissa ja myöskin suositeltavaa. Määrien määrittelyjä on näin lähinnä pidettävä osoituksena seoksissa olevien aineiden keskinäisistä suhteista.

Minkä kokeet Kokeet ovat edelleen osoittaneet, että keksinnön mukainen seos on sopiva haavojen parannusapuna inflammatorisissa tiloissa, ts. vahvistamaan kehon luonnollista puolustuskykyä ihotulehduksissa, kirurgisissa toimenpiteissä, mikro-organismitulehduksissa, virusshyökkäyksissä jne.

tekninen
käsitys

Paljon on vielä selvitettävänä koskien niitä tarkkoja mekanismeja, jotka liittyvät Se(IV):än ja selenometioniiniin, mutta tähän mennessä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että seleenillä on erinomaisen suuri merkitys hivenaineena kehossa ja nämä tutkimukset ovat myös osoittaneet, että sen merkitys ulottuu moniin muihin kehon toimintoihin, mm. entsyymituotantoon sekä entsyymien vaikutukseen.

Selityksen mukaisten seleeniyhdisteiden tarkoitus muihin järjestelmiin on erityisen tärkeä, mm. suolistokasvustossa. Joukko mikro-organismeja tarvitsevat seleeniyhdisteitä tiettyjen seleeniensyymien synteesissä. Seos on ratkaiseva esimerkiksi tiolaasin, joka sisältää aktiivisena ryhmänä selenometioniinia, synteesissä.

Tiettyt mikro-organismit tarvitsevat seleeniyhdistettä sytokrom b_5 :n täyden tehon saamiseksi respiraatioketjussa. Seoksen lisäämisellä saadaan optimaalinen vaikutusaste ja näin metaboliittisiirto mikro-organismeista helpottuu. Seleenyhdisteiden väike johtaa toiseen metaboliittituotteeseen suolistokasvustossa olevista mikro-organismeista. Tämän tarkoitus tulee selvemäksi, kun otetaan huomioon, että suolistokasvuston mikro-organismit painavat suurin piirtein yhtä paljon kuin maksa.

Lopuksi on korostettava, että keksintö ei rajoitu ainoastaan tässä kuvattuihin koostumuksiin, vaan voidaan luonnollisesti ajatella täydennyksiä muilla hivenaineilla, jolloin luonnollisesti on huolehdittava siitä, että ne ovat yhteensopivia seokseen sisältyvien muiden aineiden kanssa. Mm. on ajateltavissa lisäyksiä metalli-ionitasapainon helpottamiseksi metalli-ioneista riippuvaisissa entsyymeissä, jolloin esimerkkinä voidaan mainita mangaani, kromi, magnesium ja sinkki.

Seuraavassa esitettyjä esimerkkejä tablettien koostumuksesta, on pidettävä keksinnön havainnollistamisena ja niitä ei missään tapauksessa saa pitää sitä rajoittavina.

obs!
bois-
tettu
10/10/77
S. J. A.

Ravintolisä

Esimerkki 1

Natriumseleniitti ($\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)	50 μg (Se(IV))
Vitamiini E (α -tokoferyyliasettaatti)	10 mg
Vitamiini B ₂ (natriumriboflaviini-fosfaatti)	2 mg
Vitamiini B ₆ (pyridoksiinikloridi)	2 mg
Vitamiini B ₁₂ (syanikobolamiini)	1 μg
Täyteainetta, esim. magnesiumstearaatti	

← kth:n erimeä
Kifon
100 mg

Annostus: 1 tabletti/päivä. Lapsi, aikuinen

Esimerkki 2

Natriumseleniitti ($\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)	25 μg Se
Selenometioniini	25 μg Se
Vitamiini E	10 mg
Vitamiini B ₂	2 mg
Vitamiini B ₆	2 mg
Vitamiini B ₁₂	1 μg
Täyteainetta, esim. magnesiumstearaatti	

Annostus: 1 tabletti/päivä. Lapsi, aikuinen

pariskattu

Terapia

Esimerkki 1

Natriumseleniitti ($\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)	200 μg Se
Vitamiini E (α -tokoferyyliasettaatti)	100 mg
Vitamiini B ₂ (natriumriboflaviini-fosfaatti)	2 mg
Vitamiini B ₆ (pyridoksiinikloridi)	2 mg
Vitamiini B ₁₂ (syanikobolamiini)	1 μg
Täyteainetta, esim. magnesiumstearaatti	

Annostus: 1 - 2 tablettia/päivä ja tarve: 500 μg Se/päivä ei saa ylittää turhaan pitempiaikaisessa terapiassa.

←
pariskattu
2.1.87
KHO

Terapia

Feb 1 1987

Esimerkki 2 Natriumseleniitti ($\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)	100 μg Se
Selenometioniini	100 μg Se
Vitamiini E	100 mg
Vitamiini B ₂	2 mg
Vitamiini B ₆	2 mg
Vitamiini B ₁₂	1 μg
Täyteainetta, esim. magnesiumstearaatti	

Annostus: 1 - 2 tablettia/päivä ja tarve: 500 μg Se/päivä
ei saa ylittää turhaan pitempiaikaisessa tera-
piassa.

} poistett
2.1.85

Jos epäillään pahanlaatuista anemiaa tai leukemiaa (leukemialista tilaa), vitamiini B₁₂ jätetään pois seoksesta ja sitä lisätään tarpeen mukaan erityisten määräysten mukaisesti.

Tabletteja on otettava ruokailun yhteydessä optimaalisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Suuria määriä mehua (vitamiini C) on vältettävä tabletin oton yhteydessä. Mehu juodaan tabletin resorption jälkeen.

Esimerkki 3

Kokeet seleeniseoksen kanssa koskien biosaatavuutta ja metalli-ionikontrollia käyttäen mallina verisoluja.

Keksinnön mukaista seosta kokeiltiin ihmisiin kahden kuukauden aikana. Tällöin lisättiin 200 μg seleeniä (natriumseleniittiä), 100 mg vitamiinia E sekä vitamiineja B₂, B₆ ja B₁₂ päivittäin. Tällöin kohosi verihiutaleiden seleenipitoisuus, joka osoittaa, että seoksen seleeni on biologisesti käytettävissä. Samalla verihiutaleissa rautapitoisuus aleni. Kuvassa 1 on esitetty seleenilisäyksen vaikutus verihiutaleissa tämän kokeen aikana. Kohonneen rautapitoisuuden katsotaan edistävän vapaiden radikaalien muodostusta, jotka muodostuvat peroksidien ja raudan läsnäollessa. Antioksidanttien, kuten esimerkiksi vitamiinin E, GSH-Px:n, GSH:n ja muiden, puutteen katsotaan

mihin
?

2

vähentävän membraanisuoja, jolloin metalli-ionit voivat vaikuttaa katalyyttisesti ja vapauttaa reaktiivisia, tarkemmin määrittelemättömiä radikaaleja, esimerkiksi OH^- . Koe osoittaa näin ollen, että seoksella on kyky suojata membraania ja sytosolia. Rinnakkain trombosyyttien tutkimusten kanssa tutkittiin myöskin neutrofiilisiä granulosyyttejä. Näissä seleenipitoisuus kohosi vielä korkeampaan arvoon kuin trombosyytteissä, kun taas sinkkipitoisuus aleni jonkin verran. Tämä havainto on tärkeä, koska eläinkokeet ovat osoittaneet, että seleenipuute vähentää granulosyyttien kykyä fagosytoida *Candida albicans*-organismia.

Koe osoittaa, että keksinnön mukainen seos imeytyy verisoluihin, punasoluihin, verihiutaleisiin ja neutrofiilisiin granulosyytteihin. Samalla kokeet osoittavat, että rautaa ja sinkkiä säädetään, millä on suuri arvo sekä normaalissa lisäystoiminnassa että sairastiloissa.



Missing part



Missing part

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI

CH

DE

28 11 222

DK

FR

GB

1444 024

NO

SE

US

39 28 578

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus