



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113710317 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 26

(21) 申请号 202080024937.6

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

(22) 申请日 2020.03.10

代理人 龙淳 沈央

(30) 优先权数据

2019-065393 2019.03.29 JP

(51) Int. Cl.

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.09.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2020/010232 2020.03.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/203086 JA 2020.10.08

(71) 申请人 国立大学法人香川大学

地址 日本香川县

(72) 发明人 南野哲男 尾崎太郎 吉原明秀

何森健

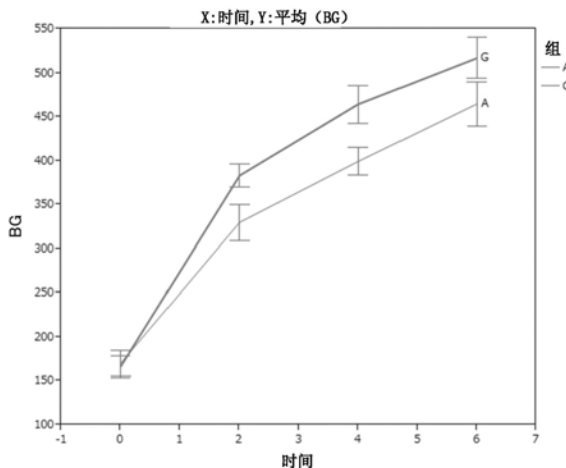
权利要求书2页 说明书20页 附图11页

(54) 发明名称

含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖而成的腹膜透析液的渗透压调节剂

(57) 摘要

本发明要解决的技术问题在于：提供仅通过配合，即使用于长期治疗也能够抑制血糖值上升，还能够抑制感染症的经过改良的含有葡萄糖的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂。本发明的构成如下：一种渗透压调节剂，其特征在于，在含有D-葡萄糖的渗透压调节剂中，作为用于抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、并且用于抑制感染症的添加剂，配合有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖；配合在腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂中使用；一种腹膜透析法，其特征在于，使用含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的有效量的透析液，抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升，并且抑制感染症。



1. 一种渗透压调节剂,其特征在于,
在含有D-葡萄糖的渗透压调节剂中,
配合有用于抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、用于抑制感染症的添加剂。
2. 如权利要求1所述的渗透压调节剂,其中,
所述添加剂为稀少糖,该稀少糖为D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖。
3. 如权利要求1或2所述的渗透压调节剂,其中,
配合在腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂中使用。
4. 一种腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂,其特征在于,
含有权利要求1~3中任一项所述的渗透压调节剂,
抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症。
5. 如权利要求4所述的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂,其中,
还含有D-葡萄糖和电解质。
6. 如权利要求5所述的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂,其中,
D-葡萄糖浓度为1000~4500mg/dl。
7. 如权利要求6所述的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂,其中,
腹膜透析液中的所述D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的浓度相对于D-葡萄糖为0.1重量%以上。
8. 如权利要求4~7中任一项所述的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂,其中,
整体含有0.1~10重量%的浓度的糖类。
9. 一种渗透压调节方法,其中,
包括将D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖向需要调节渗透压的患者给药的工序,抑制该患者由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症。
10. 权利要求1~3中任一项所述的渗透压调节剂在用于制造腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂中的用途,其中,
所述腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症。
11. D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖在用于制造腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂中的用途,其中,
所述腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂是接近于细胞外液组成的电解质溶液,抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症。
12. 如权利要求10或11所述的用途,其中,
还含有D-葡萄糖和电解质。
13. 一种腹膜透析法,其特征在于,
使用含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的有效量的透析液,
抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症。
14. 如权利要求13所述的腹膜透析法,其中,
向腹腔内植入导管的肾疾病患者的腹膜中,经由该导管注入含有D-阿洛糖和/或D-阿

洛酮糖的有效量的透析液。

15. 如权利要求13或14所述的腹膜透析法,其中,
透析液中的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的浓度为D-葡萄糖的0.1重量%以上。

16. 如权利要求13~15中任一项所述的腹膜透析法,其中,
透析液中还含有D-葡萄糖和电解质。

17. 如权利要求16所述的腹膜透析法,其中,
D-葡萄糖浓度为1000~4500mg/dl。

18. 如权利要求17所述的腹膜透析法,其中,
向腹腔内植入导管的肾疾病患者的腹膜,经由该导管注入含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的有效量和生理浓度的D-葡萄糖的透析液,接下来注入含有高浓度的D-葡萄糖的透析液。

19. 如权利要求18所述的腹膜透析法,其中,
D-葡萄糖的生理浓度为0.08~0.16重量%,D-葡萄糖的高浓度为1000~4500mg/dl。

含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖而成的腹膜透析液的渗透压调节剂

技术领域

[0001] 本发明涉及腹膜透析液的渗透压调节剂。更详细而言,涉及含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的渗透压调节剂、渗透压调节方法、以及含有上述调节剂的腹膜透析液、和用于制造这些的上述调节剂的用途。

背景技术

[0002] 作为对肾衰竭疾病的患者有效的治疗法之一,有腹膜透析法。腹膜透析法通过将透析液在腹腔内贮存一定时间,透过腹膜使体内的废物移动到透析液内,并将其废弃到体外从而进行透析。腹膜透析液中,为了除去体内的水分,需要施加比血液高的渗透压。因此,现在由多家公司市售的腹膜透析液中作为渗透压剂配合有D-葡萄糖(葡萄糖)。

[0003] 但是,作为渗透压剂配合葡萄糖时,存在由此引起的各种问题。例如,有与透析液的pH调节相关的问题。现行的腹膜透析液中,抑制高压蒸气灭菌时透析液中的葡萄糖的分解从而维持其稳定性,因此,需要将透析液调节至酸性侧,但是,将频繁注入腹腔内的液体制成酸性的方式,因对腹腔或腹膜中皮细胞的刺激性而并不优选。在添加小苏打来使溶液中性化的方式中,必须克服电解质平衡破坏、以及细菌感染可能性增大等问题。

[0004] 并且,通过透析液的灭菌处理,葡萄糖变性物(glucose degradation products、GDP)会增加、或者在透析液的贮存中葡萄糖与氨基酸反应生成被称为晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products、AGE)的反应性强的化合物。这些化合物促进蛋白质的分子间交联,因此在长期使用该透析液时,腹膜硬化、肥厚化,腹膜硬化症等的腹膜劣化成为问题。

[0005] 针对该问题,专利文献1中,作为抑制蛋白质的交联反应、或使结合解离的物质,公开了添加有还原剂或抗氧化剂(硫代硫酸或连二亚硫酸的钠或钾盐)的含葡萄糖的腹膜透析液。

[0006] 另外,还有与葡萄糖向患者体内的吸收相关的问题。在现有的含葡萄糖的透析液的情况下,即使配合添加剂等而抑制了蛋白质的交联反应,仍有大量的葡萄糖被吸收到体内。如上述,在腹膜透析中,为了除去体液中所含的过剩的水分,利用体液与透析液的渗透压差,因此需要使腹膜透析用透析液的渗透压维持比患者的血浆的渗透压为高渗,在腹膜透析用透析液中,还添加用于使渗透压成为高渗的溶质、即渗透压调节剂。

[0007] 作为该渗透压调节剂,现在,如上述那样一般使用D-葡萄糖。作为渗透压调节剂包含在腹膜透析用透析液中的溶质,以与体液所含的老废代谢产物、典型而言 Na^+ 离子、 Cl^- 离子等电解质、尿素、肌酸酐等溶质透过腹膜向腹膜透析用透析液中扩散的机制完全相同的机制,透过腹膜向体液中扩散。

[0008] 如上所述,在作为腹膜透析用透析液的渗透压调节剂使用D-葡萄糖的情况下,因腹膜透析导致葡萄糖向体内持续进行吸收。这种因腹膜透析导致的高卡路里的糖摄取,在患者的肥胖、糖质·脂质代谢异常、向动脉硬化的进展、糖尿病患者的血统维持的问题、并

发症的进展等各种方面,潜在的危险较大。

[0009] 针对该问题,已提出作为渗透压剂使用除葡萄糖以外的物质。例如,专利文献2中,将海藻糖用作渗透压剂。但是,由于长期使用时的生物体安全性的确认不充分等理由,尚未能实用化。另外,还提出了作为渗透压剂含有氨基糖、L-抗坏血酸的物质(专利文献3),但是这些物质有时在加压灭菌等时分解、或其它成分反应等而产生褐变物质等,在腹膜透析液的保存稳定性方面存在问题,因而希望能够开发出使用更优异的渗透压剂的腹膜透析液。

[0010] 现有技术文献

[0011] 专利文献

[0012] 专利文献1:日本专利第4882054号公报

[0013] 专利文献2:日本专利第3589701号公报

[0014] 专利文献3:日本特开平11-71273号公报

[0015] 专利文献4:日本专利第5330976号公报

[0016] 专利文献5:日本专利第5317055号公报

[0017] 专利文献6:日本专利第5158779号公报

[0018] 专利文献7:日本专利第4943839号公报

[0019] 专利文献8:日本专利第4724824号公报

[0020] 专利文献9:日本特开2009-269887号公报

[0021] 专利文献10:日本特开2002-17392号公报

[0022] 专利文献11:W02004/063369

[0023] 专利文献12:W02006/022239

[0024] 专利文献13:日本专利第4609845号公报

[0025] 专利文献14:日本专利第5171249号公报

[0026] 专利文献15:日本专利第5633952号公报

[0027] 专利文献16:日本专利第4888937号公报

[0028] 专利文献17:日本专利第4473980号公报

[0029] 专利文献18:日本专利第5421512号公报

[0030] 专利文献19:日本专利第4648975号公报

[0031] 专利文献20:日本专利第5997693号公报

[0032] 非专利文献

[0033] 非专利文献1:J.Ferment.Bioeng. (1998) Vol.85,p.539-541

[0034] 非专利文献2:Asia Pac.J.Clin.Nutr. (2001) Vol.10,p.233-237

[0035] 非专利文献3:Asia Pac.J.Clin.Nutr. (2004) Vol.13,S127

[0036] 非专利文献4:Biosci.Biotech.Biochem. (1993) Vol.57,p.1037-1039

发明内容

[0037] 发明要解决的技术问题

[0038] 腹膜透析具有相比于血液透析对循环系统、或生物体内部环境造成的影响少的优点。相比于血液透析,腹膜透析具有不需要机械或人的帮助、即使不用去医院也可以进行、

由于透析缓慢进行从而能够使身体状况稳定、没有低血压或透析后的不适的疲劳感、没有像血液透析那样的时间上的约束等优点,因此近年来被广泛使用。除了这样的对循环系统或生物体内部环境造成的影响少等优点之外,还有去医院的频率少、可以在家或公司进行、约束患者的时间少等优点。因此,如果能够抑制腹膜的劣化,抑制血糖值上升,并且能够长期持续进行膜透析,则能够对肾功能衰减或丧失的患者带来无法换算的利益。

[0039] 在此,本发明关于不引起腹膜障碍而能够长期连用的腹膜透析液和使用其的腹膜透析法,即,不提议作为腹膜透析液的渗透压调节剂使用D-葡萄糖以外的物质,而是提供含有D-葡萄糖的腹膜透析液的改良、以及抑制需要调节渗透压的患者由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升的渗透压调节方法,而且,本发明还提供仅通过与现在由多家公司市售的含有葡萄糖的腹膜透析液配合,即使将该腹膜透析液用于长期治疗,也能够抑制血糖值上升的含有葡萄糖的腹膜透析液的改良、以及抑制由于因腹膜透析导致的持续进行葡萄糖向体内的吸收所引起的血糖值上升的腹膜透析法。

[0040] 腹膜透析的并发症有腹膜炎、导管出口部感染・隧道感染等感染症。原因可以认为是透析液交换时的失误(未保持洁净)、从出口部的感染、导管破损或连接部变松、细菌从患者自身的肠道侵入腹腔内部等。感染使腹膜受损,使腹膜功能下降,因此还成为缩短可持续进行腹膜透析疗法的期间的原因。感染的原因菌中,最多的是金黄色葡萄球菌,其次是表皮葡萄球菌。需要患者和家属的日常护理,尚未确立有效的对策法。

[0041] 因此,本发明的目的在于开发具有感染抑制功能的腹膜透析液,通过提供具有感染抑制效果的腹膜透析液,来解决腹膜透析中的重要课题。

[0042] 用于解决技术问题的技术方案

[0043] 本发明的发明人首先着眼于稀少糖D-阿洛糖的功能。关于D-阿洛糖,已知:将其作为有效成分的、用于治疗选自急性肾衰竭和尿毒症的肾疾病的医药组合物(专利文献4);用于延缓肌萎缩侧索硬化症引起的运动障碍的发病或进行的医药品(专利文献5);血压上升抑制剂(专利文献6);以用于抑制血管新生为特征的制剂(专利文献7);T淋巴球增殖抑制剂(专利文献8)。另外,还已知稀少糖有腹膜劣化抑制作用。已发表含有选自D-阿卢糖、L-阿卢糖、D-阿洛糖、L-山梨糖、D-果糖、L-塔格糖、D-山梨糖、L-果糖和D-塔格糖中的稀少糖、并且还含有D-葡萄糖、与腹膜透析液配合使用的腹膜劣化抑制剂能够防止腹膜障碍,还能够防止因高浓度的糖引起的细胞障碍、特别是腹膜中皮细胞障碍(腹膜炎、硬化性被囊性腹膜炎、难治性迁延性腹膜炎、继发性腹膜炎等)(专利文献9)。但是尚未确认过,作为腹膜透析液的渗透压调节剂与D-葡萄糖一通配合D-阿洛糖时,是否即使因腹膜透析导致持续进行葡萄糖向体内的吸收,也能够抑制由于D-葡萄糖的吸收所引起的血糖值上升。

[0044] 认为如果在作为腹膜透析液的渗透压调节剂配合D-葡萄糖时,能够确立可抑制作为由此引起的长期腹膜透析的问题的腹膜硬化、肥厚化等腹膜劣化、以及由于D-葡萄糖的吸收引起的血糖值上升双方的疗法,就能够仅通过腹膜透析来进行长期治疗,在医疗经济方面、患者的“生活质量”(QOL)改善方面有用,因此,尝试使用稀少糖,达到了涉及D-阿洛糖的本发明。

[0045] 进而,由于血糖值上升的抑制功能,着眼于已知有以D-阿卢糖(D-阿洛酮糖)为有效成分的、血糖降低剂、抗糖尿病剂(专利文献13)、血浆葡萄糖浓度的日内异常上升抑制用组合物(专利文献14)、葡萄糖激酶从核向细胞质的移行的促进剂(专利文献15)的D-阿洛酮

糖,还达到了涉及D-阿洛酮糖的本发明。

[0046] 关于稀少糖(D-阿卢糖、D-阿洛糖)用于抑制微生物增殖的用途,更详细而言,已报告了作为对于植物病原菌、以及对于食品制造加工、医疗现场、居住环境、空调设备等造成不良作用的杂菌类的有害微生物的增殖抑制剂的用途和增殖抑制方法(专利文献16)。因此,认为在由实施腹膜透析导致的细菌感染预防方面有用,尝试使用稀少糖,达到了涉及D-阿洛糖等的本发明。

[0047] 本发明的要点在于,以下(1)~(3)的腹膜透析液的渗透压调节剂。

[0048] (1)一种渗透压调节剂,其特征在于,在含有D-葡萄糖的渗透压调节剂中,

[0049] 配合有用于抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升的、和/或、用于抑制感染症的添加剂。

[0050] (2)如上述(1)所述的渗透压调节剂,其中,上述添加剂为稀少糖,该稀少糖为D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖。

[0051] (3)如上述(1)或(2)所述的渗透压调节剂,其中,配合在腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂中使用。

[0052] 另外,本发明的要点还在于,以下(4)~(8)的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂。

[0053] (4)一种腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂,其特征在于,含有上述(1)~(3)中任一项所述的渗透压调节剂,抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症。

[0054] (5)如上述(4)所述的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂,其中,还含有D-葡萄糖和电解质。

[0055] (6)如上述(5)所述的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂,其中,D-葡萄糖浓度为1000~4500mg/dl。

[0056] (7)如上述(6)所述的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂,其中,腹膜透析液中的上述D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的浓度相对于D-葡萄糖为0.1重量%以上。

[0057] (8)如上述(4)~(7)中任一项所述的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂,其中,整体含有0.1~10重量%的浓度的糖类。

[0058] 另外,本发明的要点还在于,以下(9)的渗透压调节方法。

[0059] (9)一种渗透压调节方法,其中,包括将D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖向需要调节渗透压的患者给药的工序,抑制该患者由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症。

[0060] 另外,本发明的要点还在于,以下(10)~(12)的用途。

[0061] (10)上述(1)~(3)中任一项所述的渗透压调节剂在用于制造腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂中的用途,其中,上述腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症。

[0062] (11)D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖在用于制造腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂中的用途,其中,上述腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂是接近于细胞外液组成的电解质溶液,抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症。

[0063] (12)上述(10)或(11)所述的用途,其中,还含有D-葡萄糖和电解质。

[0064] 另外,本发明的要点还在于,以下(13)~(19)的腹膜透析法。

[0065] (13)一种腹膜透析法,其特征在于,使用含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的有效量的透析液,抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症。

[0066] (14)如上述(13)所述的腹膜透析法,其中,向腹腔内植入导管的肾疾病患者的腹膜,经由该导管注入含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的有效量的透析液。

[0067] (15)如上述(13)或(14)所述的腹膜透析法,其中,透析液中的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的浓度为D-葡萄糖的0.1重量%以上。

[0068] (16)如上述(13)~(15)中任一项所述的腹膜透析法,其中,透析液中还含有D-葡萄糖和电解质。

[0069] (17)如上述(16)所述的腹膜透析法,其中,D-葡萄糖浓度为1000~4500mg/dl。

[0070] (18)如上述(17)所述的腹膜透析法,其中,向腹腔内植入导管的肾疾病患者的腹膜,经由该导管注入含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的有效量和生理浓度的D-葡萄糖的透析液,接下来注入含有高浓度的D-葡萄糖的透析液。

[0071] (19)如上述(18)所述的腹膜透析法,其中,D-葡萄糖的生理浓度为0.08~0.16重量%,D-葡萄糖的高浓度为1000~4500mg/dl。

[0072] 发明的效果

[0073] 本发明的渗透压调节剂的生物适应性优异,安全性没有问题,并且发挥用于不使血糖值上升、和/或、抑制感染症这样的、即使是糖尿病等的患者也能够使用的效果。并且,本发明的渗透压调节剂不与其它成分反应、或分解,是稳定的物质,因此,含有该调节剂的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂能够制成不需要在即将使用前与其它成分配合这样的制剂学上的对策的形态。

[0074] 因此,根据本发明,具有仅通过与现在由多家公司市售的含有葡萄糖的腹膜透析液配合,即使将该腹膜透析液用于长期治疗,也能够抑制血糖值上升、和/或、能够抑制感染症这样的、含有D-葡萄糖的腹膜透析液的改良效果。而且,还能够提供抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症的腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂。

[0075] 此外,能够提供抑制需要调节渗透压的患者由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症的渗透压调节方法。并且,还能够提供抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症的腹膜透析法。抑制腹膜透析的感染与抑制血糖值上升同样重要,因此,本发明能够提供具有感染抑制效果的腹膜透析液,能够解决腹膜透析中的重要课题。

附图说明

[0076] 图1是试验例1(使用D-阿洛糖)的正常大鼠模型的实验方法的说明图。

[0077] 图2是表示试验例1的正常大鼠模型的腹膜透析液的腹腔内给药时的血糖值变化的图。图中Y、X轴的单位是Y为mg/dl、X为min(分钟)。

[0078] 图3是基于图2的结果将各组的AUC(血中浓度-时间曲线下面积)制成曲线图的图。

[0079] 图4是试验例1的糖尿病模型大鼠的实验方法的说明图。

[0080] 图5是表示试验例1的糖尿病模型大鼠的腹膜透析液的腹腔内给药时的血糖值变化的图。图中Y、X轴的单位是Y为mg/dl、X为h(时间)。

[0081] 图6是基于图5的结果将各组的AUC(血中浓度-时间曲线下面积)制成曲线图的图。

[0082] 图7是试验例2(使用D-阿洛糖)的正常大鼠模型的实验方法的说明图。

[0083] 图8是表示试验例2的正常大鼠模型的腹膜透析液的腹腔内给药时的血糖值变化的图(左侧)、和基于其结果将各组的AUC(血中浓度-时间曲线下面积)制成曲线图的图(右侧)。

[0084] 图9是试验例2的糖尿病模型大鼠的实验方法的说明图。

[0085] 图10是表示试验例2的糖尿病模型大鼠的腹膜透析液的腹腔内给药时的血糖值变化的图(左侧)、和基于其结果将各组的AUC(血中浓度-时间曲线下面积)制成曲线图的图(右侧)。

[0086] 图11是试验例3(使用D-阿洛酮糖)的正常大鼠模型的实验方法的说明图。

[0087] 图12是表示试验例3(使用D-阿洛酮糖)的正常大鼠模型的腹膜透析液的腹腔内给药时的血糖值变化的图(左侧)、和基于其结果将各组的AUC(血中浓度-时间曲线下面积)制成曲线图的图(右侧)。

具体实施方式

[0088] [用于抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升的添加剂、和/或、用于抑制感染症的添加剂]

[0089] 作为渗透压剂配合葡萄糖时,存在由此引起的各种问题。作为其中一种,有与葡萄糖向患者体内的吸收相关的问题。本发明的渗透压调节剂配合在腹膜透析液、眼科用组合物或输液剂中使用,下面以腹膜透析液为例子进行说明。在作为腹膜透析液的渗透压调节剂使用D-葡萄糖的情况下,因腹膜透析导致葡萄糖向体内持续吸收。这种因腹膜透析导致的高卡路里的糖摄取,在患者的肥胖、糖质·脂质代谢异常、向动脉硬化的进展、糖尿病患者的血统维持问题、并发症的进展等各种方面,潜在的危险较大。

[0090] 针对该问题,已提出作为渗透压剂使用葡萄糖以外的物质,但是,在本发明中使用添加剂,该添加剂用于抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升。该添加剂不仅能够抑制血糖值上升,还能够抑制腹膜透析的感染。抑制腹膜透析的感染与抑制血糖值上升同样重要。本发明能够提供具有感染抑制效果的腹膜透析液,能够解决作为腹膜透析中的重要课题的抑制由于葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升、和/或、抑制感染症。

[0091] [D-阿洛糖]

[0092] 上述添加剂是作为渗透压调节剂的稀少糖D-阿洛糖。D-阿洛糖可以是其衍生物、或其盐。以下,有时仅简记为D-阿洛糖。

[0093] D-阿洛糖是在稀少糖研究中确认到特别具有各种生理活性的稀少糖。所谓稀少糖,可定义为在自然界中仅微量存在的单糖和糖醇。自然界中大量存在的单糖有D-葡萄糖、D-果糖、D-半乳糖、D-甘露糖、D-核糖、D-木糖、L-阿拉伯糖这7种,除此以外的单糖都是稀少糖。另外,糖醇可通过还原单糖而得到,但是自然界中D-山梨糖醇比较多,而除此以外的糖醇的量少,因此这些也被认为是稀少糖。

[0094] 成为本发明的对象的D-阿洛糖(D-allohexose)是分类于醛糖(己醛糖)的阿洛糖的D构型体,是熔点为178°C的六碳糖,属于单糖的一种。以化学式表示为 $C_6H_{12}O_6$,与D-葡萄糖相同,但其结构、即、糖的形状有微小不同。另外,氨基酸或糖等成为生命基础的物质的分子大多存在“镜像异性体”。其具有如人的右手和左手那样的关系,结构对称。自然界中大量存在的糖类的大多为D型,现在高效生产并研究的是D型的阿洛糖,因此,为了方便大多数情况下省略D用作阿洛糖。

[0095] 对D-阿洛糖的衍生物进行说明。将从某起始化合物通过化学反应使分子结构发生了变化的化合物称为起始化合物的衍生物。作为包括D-阿洛糖的六碳糖的衍生物,普遍的有糖醇(将单糖类还原时,醛基和酮基变成醇基,成为与碳原子同数的多元醇)、和糖醛酸(为单糖类的醇基氧化而成的物质,天然的已知有D-葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、甘露糖醛酸)、氨基糖(糖分子的OH基被 NH_2 基取代而成的物质,有葡糖胺、软骨糖胺、配糖体等)等,但不限定于此。

[0096] 另外,在将稀少糖或其衍生物以盐的形式使用的情况下,优选为钠盐等碱金属盐、镁盐、钙盐等碱土类金属盐等。

[0097] 作为该D-阿洛糖的制法,有利用将D-阿洛糖酸内酯用钠汞合金还原的方法的制法、以及Shakhawat Hossain Bhuiyan等的非专利文献1中记载的、使用L-鼠李糖·异构酶从D-阿卢糖合成的制法。并且近年来,专利文献10发明了使D-木糖·异构酶作用于含有D-阿卢糖的溶液,从D-阿卢糖生成D-阿洛糖的制法。根据该公报所记载的制法,在生成D-阿洛糖的情况下,以与未反应的D-阿卢糖一同含有新生成的D-阿洛糖的酶反应液的方式得到。

[0098] 而且,最近,关于通过酶反应将可变换成D-阿洛糖的基质变换成D-阿洛糖时所使用的酶,专利文献11中,作为能够从D-阿卢糖生产D-阿洛糖的酶,使用来自施氏假单胞菌(*Pseudomonas stutzerii*) LL172 (IPOD FERM BP-08593)的酶,在专利文献12中,使用来自苍白芽胞杆菌菌株(*Bacillus pallidus* strain) 14a (IPOD FERM BP-20172)的L-鼠李糖·异构酶。例如,以含有基质的溶液为原料,通过使用来自*Bacillus pallidus* strain 14a (IPOD FERM BP-20172)的具有L-鼠李糖·异构酶活性的蛋白质的酶反应,在60°C~80°C进行反应,从而能够以含有D-阿洛糖的溶液的方式高效率地得到D-阿洛糖。进而能够从该含有D-阿洛糖的溶液将D-阿洛糖分离回收,并且上述的反应能够连续制造。

[0099] D-阿洛糖可以使用D-阿洛糖、和/或、其衍生物。D-阿洛糖是能够稳定获取的单糖原料。由于来自天然,并且是作为食品·食用广泛使用的单糖,可以说是对人体安全的物质。作为将D-阿洛糖向腹腔内直接给药的方法,例如,可以列举混入腹膜透析液并在腹膜透析时向腹腔内给药的方法、将液状的D-阿洛糖经由腹膜透析用导管向腹腔内直接给药的方法等。

[0100] [D-阿洛酮糖]

[0101] 上述添加剂是作为渗透压调节剂的稀少糖D-阿洛酮糖。D-阿洛酮糖可以是其衍生物、或其盐。以下有时仅简记为D-阿洛糖。

[0102] 最近,已确立了成为能够生产所有稀少糖(自然界中仅微量存在的单糖)的基础原料的D-阿卢糖(D-阿洛酮糖)的大量生产技术,已实现原本难以获取的稀少糖的生产。D-阿洛酮糖(D-allulose)又称为D-阿卢糖(D-psicose),是D-果糖的差向异构体,具有砂糖的70%程度的甜度,从甜味的质的方面与D-果糖类似。但是,已知D-阿洛酮糖与D-果糖不同,

在体内吸收时几乎不发生代谢且卡路里几乎接近于零,具有通过抑制脂质合成酶的活性减少腹部脂肪的功能。至今,已报告了D-阿洛酮糖能够作为低卡路里甜味料(专利文献17)、作为对减少体重有效的甜味料(非专利文献2和3)使用,在专利文献18中着眼于D-阿洛酮糖的血糖上升抑制作用,记载了用于健康食品、糖尿病患者用饮食品、瘦身用饮食品等。

[0103] 对D-阿洛酮糖的衍生物进行说明。将从某起始化合物通过化学反应使分子结构发生了变化的化合物称为起始化合物的衍生物。作为包括D-阿洛酮糖的六碳糖的衍生物,普遍的有糖醇(将单糖类还原时,醛基和酮基变成醇基,成为与碳原子同数的多元醇)、和糖醛酸(为单糖类的醇基氧化而成的物质,天然的已知有D-葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、甘露糖醛酸)、氨基糖(糖分子的OH基被NH₂基取代而成的物质,有葡糖胺、软骨糖胺、配糖体等)等,但不限定于此。

[0104] 另外,在将稀少糖或其衍生物以盐的形式使用的情况下,优选为钠盐等碱金属盐、镁盐、钙盐等碱土类金属盐等。

[0105] 作为该D-阿洛酮糖的制法,在包括D-阿洛酮糖的稀少糖的制造中,现在使用利用异构酶的方法,这是发现了有用的酶反应的结果。作为该异构酶中的一种的酮糖3-差向异构酶能够以多种酮糖作为基质,有时,将成为基质的酮糖中3位差向异构化活性最高的酮糖放入名称中,例如将对D-塔格糖3位的差向异构化活性最高的酶称为D-塔格糖3-差向异构酶。已确立了通过利用该D-塔格糖3-差向异构酶(DTE),从D-果糖制造作为稀少糖的D-阿洛酮糖的技术。

[0106] 例如,非专利文献4中,公开了来自菊苣假单胞菌(*Pseudomonas cichorii*) ST-24株的D-酮糖3-差向异构酶,记载了通过利用该酶,能够从D-果糖制造D-阿洛酮糖。并且,专利文献19中,报告了使用来自根癌农杆菌(*Agrobacterium tumefaciens*)的D-阿卢糖3-差向异构酶的D-阿卢糖(D-阿洛酮糖)的生成方法,在专利文献20中,报告了使用来自球形节杆菌(*Arthrobacter globiformis*)的酮糖3-差向异构酶的D-阿洛酮糖的制造方法。

[0107] [腹膜透析液的渗透压调节剂]

[0108] 本发明的特征在于,作为渗透压调节剂,使用D-葡萄糖和D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖。并且,在本说明书中,所谓“渗透压调节”是指调节成或维持在所希望的渗透压。

[0109] 渗透压与溶液中的溶质摩尔浓度成比例,由于D-葡萄糖和D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖是单糖类,在相同的使用量时表示同程度的渗透压,渗透压调节效果不因配合比例而发生变化。

[0110] 另外,D-阿洛糖与D-葡萄糖一起被吸收到体内,但是,已确认具有抑制例如因D-葡萄糖导致的餐后过血糖或餐后高血脂症等中的血糖值、或血中中性脂肪值的上升的效果。对D-阿洛酮糖也确认到具有与D-阿洛糖同样的效果。

[0111] 近年的透析导入原疾病的第1位是糖尿病性肾症,具有其数量年年增加的趋势,因此希望有能够控制血糖的透析液。含有葡萄糖的透析液使血糖值上升,而且引起脂质代谢异常等障碍,因此无法对糖尿病性肾症等需要控制血糖的疾病患者使用。然而对于由于含有D-葡萄糖和D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的透析液发挥上述效果,作为能够控制血糖的透析液有用,给出了技术启示。因此,本发明还提供用于调节渗透压的D-葡萄糖和D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的混合物。

[0112] 本发明的渗透压调节剂优选为液状、即溶解于液体的状态。由此,能够将含有本发

明的渗透压调节剂的腹膜透析液向腹膜组织内(目的部位)高效率传递。另外,作为溶解渗透压调节剂的液体,例如,可以列举药液(例如,生理盐水、Locke液、Ringer液、Tyrode液、Earle液、Krebs液、Dulbecco液、PBS等的等渗液、腹膜透析液、腹腔清洗液等)、水(纯水、蒸馏水、灭菌水等)等。

[0113] 渗透压调节剂可以在向患者给药时溶解于液体。即、作为透析液的形态,由于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖是与D-葡萄糖同样稳定的单糖,也不与其它成分反应、或因液性而分解,因此,不需要在即将使用前将D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖与其它成分混合这样的制剂学上的对策,为一剂型、二剂型等公知的形态即可,没有特别限定。

[0114] 作为将D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖向腹腔内直接给药的方法,例如,可以列举混入腹膜透析液中并在腹膜透析时向腹腔内给药的方法、将液状的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖经由腹膜透析用导管向腹腔内直接给药的方法等。D-阿洛糖溶解于Ringer液(林格氏液)等的等渗液时,由于等渗液的渗透压与生物体的渗透压相近,对生物体组织所带来的负担可达到最小限度。另外,D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖溶解于腹膜透析液时,能够在进行腹膜透析的同时对患者给药。另外,本发明的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖还能够以例如在腹膜透析时向腹膜透析液中混合注入的形态的药剂(粉末、液体等)形式提供。

[0115] [含有葡萄糖的腹膜透析液]

[0116] 关于腹膜透析所使用的透析液,虽然根据CAPD(持续性可动式腹膜透析)、IPD(间歇性腹膜透析)等腹膜透析方法不同,其细节不同,但基本上类似,含有 Na^+ 离子、 Ca^{2+} 离子、 Mg^{2+} 离子、 Cl^- 离子等所代表的电解质、乳酸盐、乙酸盐等为中心的碱化剂和D-葡萄糖所代表的渗透压调节剂。

[0117] 含有D-葡萄糖的腹膜透析液的组成没有特别限定,可以使用通常已知的组成。

[0118] [加入含有葡萄糖的腹膜透析液中的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖]

[0119] 腹膜透析液是贮存在腹腔内的渗透压高的溶液,目的在于去除生物体内的多余水和废物等溶质。在本发明的腹膜透析液中,D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖以不妨碍腹膜透析液的目的为前提,并且为了抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升,加入腹膜透析液。

[0120] 本发明的腹膜透析液中,混合方法没有限定,例如可以将D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖以 $100\mu\text{g}\sim 10\text{mg}/\text{ml}$ 或 $0.5\sim 50\text{mOsm}/\text{L}$ 的浓度在即将使用前的两液混合时混合,也可以预先混合在一方溶液中。可以使用腹膜透析液中的上述D-阿洛糖和/或其衍生物、或其盐、和/或D-阿洛酮糖和/或其衍生物、或其盐的浓度相对于D-葡萄糖为0.1重量%以上的腹膜透析液。

[0121] [含有葡萄糖以及D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的腹膜透析液]

[0122] 本发明的渗透压调节剂的生物适应性优异,安全性没有问题,并且不使血糖值上升,因此本发明还提供含有本发明的渗透压调节剂的腹膜透析液。

[0123] 如果本发明的腹膜透析液含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖,则能够按照含有葡萄糖的腹膜透析液的公知的方法制备。另外,所得到的腹膜透析液需要进行灭菌处理,作为其方法,由于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖在高温下也稳定,可以是加热灭菌、过滤灭菌的任意方法。

[0124] 腹膜透析液的渗透压优选为 $300\sim 700\text{mOsm}/\text{L}$ 、更优选为 $300\sim 500\text{mOsm}/\text{L}$ 。在本说

说明书中,渗透压可以使用公知的渗透压计(例如,FISKE公司制、MARK3型)测定。

[0125] 另外,腹膜透析液的pH(25℃)优选为3~9、更优选为5~8、进一步优选为6~8、最优选6.8~7.5。

[0126] 含有D-葡萄糖的腹膜透析液中所含的有效成分的量没有特别限定。本发明的腹膜透析液中,除D-阿洛糖和/或其衍生物、或其盐、和/或、D-阿洛酮糖和/或其衍生物、或其盐以外,还含有D-葡萄糖和电解质。含有D-葡萄糖的腹膜透析液的组成没有特别限定,可以使用通常已知的组成、例如D-葡萄糖浓度为1000~4500mg/dl的含有D-葡萄糖的腹膜透析液。即、D-葡萄糖浓度优选为1000~4500mg/dl、特别优选为1200~3600mg/dl。另外,作为电解质可以使用 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 和 Cl^- 。 Na^+ 优选为100~200毫当量(mEq/L)、 Ca^{2+} 优选为4~5mEq/L、 Mg^{2+} 优选为1~2mEq/L、 Cl^- 优选为80~120mEq/L。另外,优选还配合乳酸等的有机酸30~50mEq/L。另外,腹膜透析液的渗透压希望调节为300~700毫渗量(mOsm/L)。并且,剩余部分为水。

[0127] 更具体而言,例如,可以使用135mEq/L Na、2.5mEq/L(或者4mEq/L) Ca、0.5mEq/L Mg、98mEq/L Cl、40mEq/L乳酸、2.5g/dl(或者1.35g/dl或4g/dl) D-葡萄糖的透析溶液(pH6.3~7.3)。

[0128] 制造时,将混合D-葡萄糖和乳酸钠而成的溶液(pH5.0)、和混合KCl、 MgCl_2 、乳酸钠而成的液体(pH用NaCl调节成pH9.0)分别进行高压蒸气加热灭菌后,在即将使用前以4:1的比例混合使用,但本发明的腹膜透析液中混合方法不作限定,例如可以将D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖以100 μg ~10mg/ml或0.5~50mOsm/L的浓度在即将使用前的两液混合时混合,也可以预先混合在一方溶液中。可以使用腹膜透析液中的上述D-阿洛糖和/或其衍生物、或其盐、和/或、D-阿洛酮糖和/或其衍生物、或其盐的浓度相对于D-葡萄糖为0.1重量%以上的腹膜透析液。

[0129] 本发明的含有葡萄糖的腹膜透析液是除D-葡萄糖之外还含有电解质的公知的腹膜透析液,作为本发明的腹膜透析液,可以列举将本发明的渗透压调节剂与公知的腹膜透析液中含有的成分组合并制剂化而成的透析液。具体而言,可以作为电解质组合钠离子、钙离子、钾离子、镁离子等阳离子、氯离子、乙酸离子等阴离子。另外,作为能够用于与D-葡萄糖和D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖相同用途的其它成分,可以含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖以外的稀少糖和D-葡萄糖以外的糖类。

[0130] D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖以外的稀少糖可以例示L-阿卢糖、L-山梨糖、D-果糖、L-塔格糖、D-山梨糖、L-果糖和D-塔格糖。

[0131] 作为上述稀少糖和D-葡萄糖以外的糖类,例如,可以列举半乳糖、甘露糖、果糖等的单糖类、蔗糖、麦芽糖、乳糖、海藻糖等的二糖类、糖原、麦芽低聚糖、异麦芽低聚糖、低聚葡萄糖蔗糖、低聚果糖、半乳寡糖等的多糖类、麦芽醇、赤藓糖醇、木糖醇等的糖醇等。

[0132] [腹膜透析液的D-葡萄糖和D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖浓度]

[0133] 腹膜透析液可以含有D-葡萄糖和D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖、D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖以外的稀少糖和D-葡萄糖以外的糖类。此时,腹膜透析液中的糖类的浓度优选设为0.1~10W/V%(重量体积百分率)左右、更优选设为1~4.5W/V%左右。并且,1000~4500mg/dl相当于1~4W/V%。使糖浓度在该范围内时,腹膜透析液中的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖相对于D-葡萄糖为0.1重量%以上时,能够抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持

续吸收所引起的血糖值上升。

[0134] [抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升的腹膜透析法]

[0135] 本发明的含有渗透压调节剂的腹膜透析液优选向腹腔内直接给药。向腹腔内直接给药时,能够将本发明的腹膜透析液向作为目的部位的腹膜组织选择性且高效率地传递。而且,向腹腔内直接给药时,即使不使用特殊的传递方法传递腹膜透析液,也能够有效地得到药效。并且,给药后到达患部为止的HGF(肝细胞生长因子)的损失极少。并且,HGF是负责控制以肝脏为首、肾脏或肺、消化道等多数器官·组织的再生的必需生理功能的再生因子。而且,向腹腔内直接给药时,由于腹膜透析液在腹腔内滞留一段时间,对于患者是低侵袭的,给药量也可以少。另外,能够将对其它脏器、生物体组织造成的影响控制在最小限度。

[0136] 本发明的腹膜透析液不存在引起血糖值上升或脂质代谢异常等障碍的担忧,因此使用不受限,其使用量根据使用目的和作为该腹膜透析液的给药对象的患者的年龄、体重、症状而被适当设定,并不是恒定的。并且,使用期间也任意。

[0137] 如果将腹膜透析液向腹腔内直接给药,则等于对作为患部的腹膜直接给药,没有如经口或静脉注射那样有效成分给药后直至到达患部的损失。因此,本发明的有效成分的浓度能够调节成在腹膜有效的最小限的最佳浓度。即,能够以必要最小限度的浓度向患部直接给药,具有副作用少等的特点。

[0138] 腹膜透析液的有效给药量没有特别限定,可以选择对每一患者为10~10000mg、优选为100~5000mg的给药量。本发明的腹膜透析液用于治愈或至少部分治愈对象患者的症状。本发明的腹膜透析液可以在症状发生后用于治疗目的,或者可以在能够预测发病时,为了发病时的症状缓解而用于预防目的。

[0139] 本发明还提供以含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖为特征的、用于抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升的腹膜透析液。D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖通过在腹膜透析液时在腹膜透析液中含有,发挥抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升的效果。通过作为含有D-葡萄糖的腹膜透析液的渗透压调节剂,在腹膜透析液中含有本说明书所公开的量的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖,由此发挥抑制血糖值上升的效果。本发明中使用的作为腹膜透析液的渗透压调节剂的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖具有抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升的作用,这点完全未知。

[0140] 本发明的腹膜透析液含有有效量的D-阿洛糖或其衍生物或其盐、和/或、D-阿洛酮糖或其衍生物或其盐。腹膜透析液中的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖或其盐的浓度优选为10~5000 μ M、进一步优选为50~3000 μ M、特别优选为50~2000 μ M。

[0141] 这种情况下,腹膜透析液中的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的浓度相对于D-葡萄糖为0.1重量%以上。即、腹膜透析液中的上述D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的浓度为D-葡萄糖的0.1重量%以上、优选为D-葡萄糖的1重量%以上、更优选为5重量%以上时也有效。另外,高的浓度也可以考虑将D-葡萄糖完全置换的浓度。

[0142] 本发明的腹膜透析液能够以肾衰竭疾病的预防和/或防止以及治疗作为目的,将其有效量对宿主(患者)给药。作为给药对象的宿主,没有特别限定,可以列举哺乳动物、优选为人、猴子、老鼠、家畜等。本发明的腹膜透析液只要在腹膜患部高效表现本发明效果,则

给药路径就没有限制,优选为腹腔内给药。

[0143] 腹膜透析液遵循通常的腹膜透析法。即、进行向腹腔植入导管的肾疾病患者的腹膜经由该导管向其中注入含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖和D-葡萄糖的透析液(通常1.5~2.0L)的方法、或注入含有D-阿洛糖的生理D-葡萄糖浓度液后注入现有的透析液(例如,上述高浓度的D-葡萄糖液)的方法,贮存约5~6小时后排液。通常将该操作1天重复3~5次。其中D-葡萄糖的生理浓度为0.08~0.16% (w/v)。

[0144] [腹膜透析使糖尿病恶化]

[0145] 关于腹膜透析使糖尿病恶化的说明,表示从参考文献1(腹膜透析手册、中外医学社)和参考文献2(PD手册、东京医学社)摘录的下述数据。

[0146] 50-69岁男性、活动性较低、1天2100千卡路里

[0147] 对于糖的暴露:

[0148] (1) 1.5%D-葡萄糖透析液=15~22g吸收

[0149] (2) 2.5%D-葡萄糖透析液=24~40g吸收

[0150] (3) 4.25%D-葡萄糖透析液=45~60g吸收

[0151] 例:1天交换4次2.5%D-葡萄糖透析液时,吸收110g的D-葡萄糖(=440kcal)

[0152] [作为眼科用组合物和输液剂的用途]

[0153] 本发明的渗透压调节剂的生物适应性优异,安全性没有问题,并且不使血糖值上升,因此,如上所述本发明还提供含有本发明的渗透压调节剂的腹膜透析液,但除腹膜透析液之外,还能够提供眼科用组合物、和输液剂。

[0154] 作为眼科用组合物,只要含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖和例如公知的具有渗透压调节作用的成分、具体而言葡萄糖、海藻糖等,就没有特别限定,可以列举眼科手术中使用的眼内灌流·清洗液、或者滴眼剂、眼软膏剂等的直接用于眼的组合物、以及隐形眼镜的清洗液、保存液等的眼科用医疗用具所使用的组合物。并且,由于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖在溶液状态下也稳定,作为上述组合物,可以是液剂或软膏剂,也可以是用时溶解型的固形剂。在这些组合物中,由于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖是稳定的单糖,可以不受限定地配合该领域中公知的能够用于与D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖相同的用途的其它成分。

[0155] 眼科用组合物中的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的含量在组合物为液剂时与上述透析液同样。并且,眼科用组合物可以按照公知的方法制备。另外,直接用于眼的组合物需要进行灭菌处理,作为其方法,由于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖在高温下也稳定,可以是加热灭菌、过滤灭菌的任意方法。

[0156] 眼科用组合物的渗透压优选为100~700mOsm/L、更优选为200~500mOsm/L。另外,在组合物为固形剂的情况下,希望溶解后的溶液的渗透压在上述范围内。

[0157] 另外,关于眼科用组合物的pH(25℃),由于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖在中性区域时也稳定,优选为3~9、更优选为6~8、进一步优选为6.8~7.5。并且,在组合物为固形剂的情况下,希望所制备的溶液的pH在上述范围内。由于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖稳定,可以将眼科用组合物的液性设为中性,因此例如在滴眼剂等中能够抑制对适用部位的刺激,其使用量根据使用目的和作为该眼科用组合物的给药对象的患者的年龄、体重、症状而适当设定,并不是恒定的。并且,使用期间也是任意的。

[0158] 作为输液剂,只要含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖,就没有特别限定,可以是主要

以电解质补给为目的的电解质输液剂、主要以水分补给为目的的水分输液剂、主要以营养补给为目的的营养输液剂、其它的输液剂(血浆增量剂、渗透压利尿剂、脑压降低剂等)的任意种。

[0159] 现有市售的输液剂中,配合有葡萄糖、葡聚糖、甘露醇等的糖类。其中,含有葡萄糖的输液剂即使是以能量补给为目的而高浓度含有的输液剂以外的输液剂,例如,通过作为药剂的点滴给药的介质使用,能量也被摄取。在这样的输液剂中,由于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖表示与葡萄糖相同程度的渗透压,通过作为葡萄糖的一部分或代替品配合,能够不改变渗透压而抑制能量摄取。

[0160] 另外,市售有以急性肾衰竭的预防和治疗、眼内压降低或脑压降低为目的,配合甘露醇而提高渗透压的渗透压利尿剂的输液剂。关于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖,也推测通过配合在输液剂中以其达到高渗透压,同样能够发挥利尿效果。关于输液剂,由于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖是稳定的单糖,可以与公知输液剂所含的成分一起配合。另外,作为能够用于与D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖相同的用途的其它成分,例如也可以配合公知的具有渗透压调节作用的成分、具体而言葡萄糖、海藻糖等。输液剂中的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的含量与上述透析液同样。并且,输液剂可以按照公知的方法制备。另外,所得到的输液剂需要进行灭菌处理,作为其方法,由于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖在高温下也稳定,可以是加热灭菌、过滤灭菌的任意方法。

[0161] 作为输液剂的形态,由于D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖是稳定的单糖,也不会与其它配合成分反应、或分解而着色,因此,不需要在即将使用前将D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖与其它成分混合这种制剂学上的对策,为一剂型、二剂型等的公知形态就没有特别限定。

[0162] 输液剂的渗透压优选为300~2500mOsm/L、更优选为300~2000mOsm/L。另外,输液剂的pH(25℃)优选为3~9、更优选为4~8、进一步优选为6.8~7.5。

[0163] 由于本发明的输液剂不使血糖值上升,即使是需要控制血糖的患者也不受使用限制,其使用量根据使用目的和作为该输液剂的给药对象的患者的年龄、体重、症状而适当设定,不是恒定的。并且,使用期间也是任意的。

[0164] 作为本发明的腹膜透析液、眼科用组合物、和输液剂的给药对象者,优选为需要进行腹膜透析治疗或滴眼治疗的人、或者需要通过输液剂的补给或点滴治疗的人,但也可以是宠物动物等。

[0165] 另外,本发明作为另一个方式,提供本发明的渗透压调节剂在用于制造本发明的腹膜透析液、眼科用组合物和输液剂的制造中的用途。

[0166] 如此,由于含有D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的腹膜透析液、眼科用组合物和输液剂具有调节渗透压的作用,本发明还提供用于调节渗透压的D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖的用途、以及包括将D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖对给药对象者、具体而言对需要调节渗透压的患者给药的工序的、对该患者的渗透压调节方法。

[0167] 关于给药方法或给药量,只要D-阿洛糖和/或D-阿洛酮糖能够摄取到生物体内即可,可以根据形态适当设定。

[0168] 接下来通过实施例对本发明进行更详细的说明。并且,本发明不限于此。

[0169] 实施例

[0170] [向研究用大鼠的腹腔内给药时D-阿洛糖的血糖值上升抑制效果]

[0171] (试验例1)

[0172] <制备试样>

[0173] 准备溶液中所含有的葡萄糖的总量(0.432g)一致的溶液,并将D-阿洛糖以一定比例加入该溶液,得到下述的糖浓度4重量%、渗透压230mOsm/L的溶液4种腹膜透析液。

[0174] (1) 溶液中的糖的全部为D-葡萄糖的腹膜透析液(比较例)

[0175] (2) 溶液中的糖的95重量%为D-葡萄糖、5重量%为D-阿洛糖的腹膜透析液

[0176] (3) 溶液中的糖的90重量%为D-葡萄糖、10重量%为D-阿洛糖的腹膜透析液

[0177] (4) 溶液中的糖的75重量%为D-葡萄糖、25重量%为D-阿洛糖的腹膜透析液

[0178] <动物试验>

[0179] 如图1的方案图所示,对正常大鼠(6周龄雄性SD大鼠、体重155-170g/body),在24小时绝食状态下测定体重、空腹时血糖,分别随机地分为4组。

[0180] 给药溶液准备仅葡萄糖为4%浓度的溶液、糖4%中的5%被替换为D-阿洛糖且95%为葡萄糖的溶液、同样糖4%中的10%被替换为D-阿洛糖且90%为葡萄糖的溶液、同样25%被替换为D-阿洛糖的溶液共4种,测定各自的渗透压。

[0181] 通过相同的测试确认渗透压无差异,没有显著差。

[0182] 血糖(Blood glucose, Blood sugar)使用市售的血糖测定器对正常大鼠从尾静脉进行测定。

[0183] 表1中表示葡萄糖(glucose)、5%D-阿洛糖(allose)、10%D-阿洛糖(allose)、25%D-阿洛糖(allose)的4组的体重、血糖值、渗透压的测定结果。

[0184] [表1]

	葡萄糖	5%D-阿洛糖	10%D-阿洛糖	25%D-阿洛糖	p值
[0185] 体重	159.3±3	161.8±2.5	161.3±4.7	162.8±3.1	P>0.35
血糖	65.7±5.7	66.3±6.9	68.2±3.7	65.6±4.7	P>0.812
渗透压	232±1.9	231±2.8	229±6.9	228±2.1	P>0.677

[0186] 所有溶液的渗透压。渗透压没有显著差。

[0187] 统计:one-way ANOVA(单向方差分析)

[0188] 图2中表示仅葡萄糖为4%浓度的溶液、糖4%中的5%被替换为D-阿洛糖且95%为葡萄糖的溶液、糖4%中的10%被替换为D-阿洛糖且90%为葡萄糖的溶液、同样25%被替换为D-阿洛糖的溶液这4组的血糖值的测定结果。

[0189] 4组以n=6~8进行实验,对葡萄糖(glucose)组(图中,A)、5%D-阿洛糖(allose)(图中,B)、10%D-阿洛糖组(图中,C)、25%D-阿洛糖组(图中,D),表示正常大鼠模型的腹膜透析液的腹腔内给药时的血糖值变化。此时,使用解析软件JMP进行杜克-克莱默法(Tukey-Kramer test),确认了没有显著差。

[0190] 图3中表示基于图2的结果将各组的AUC(血中浓度-时间曲线下面积)制成曲线图的图。血糖的推移中,在30分钟、60分钟显示具有显著差的上升抑制效果,AUC也在杜克-克莱默法(Tukey-Kramer test)中显示通过D-阿洛糖的显著的降低趋势。

[0191] 并且,如图4的方案图所示,对作为糖尿病模型大鼠的12-13周龄雄性SDT肥胖(fatty)大鼠(体重360-460g),在24小时绝食状态下测定体重、空腹时血糖,分别随机地分为2组。给药溶液准备仅葡萄糖为4%浓度的溶液、糖4%中的10%被置换为D-阿洛糖且90%

为葡萄糖的溶液共2种,测定各自的渗透压。

[0192] 通过相同的测试确认渗透压无差异,没有显著差。

[0193] 图5中表示仅葡萄糖为4%浓度的溶液、糖4%中的10%被替换为D-阿洛糖且90%为葡萄糖的溶液这2组的血糖值的测定结果。2组以n=6~8进行实验,对葡萄糖(glucose)组(图中,G)、10%D-阿洛糖组(图中,A),表示糖尿病模型大鼠的腹膜透析液的腹腔内给药时的血糖值变化。

[0194] 糖尿病模型大鼠中,与正常大鼠相比体重更重,空腹时血糖也为高值。糖尿病大鼠中,由于难以从尾部采血,从颈静脉采血,使用相同的血糖测定器进行血糖测定。此时,由于是糖尿病血糖上升与正常大鼠相比缓慢。因此,以0、2、4、6h的4个点进行长时间的血糖测定。

[0195] 对2组间的AUC进行研究,将t-test中具有显著差的由D-阿洛糖带来的血糖上升的抑制效果示于图6。

[0196] [试验例1的结果总结]

[0197] 正常大鼠如图2所示在30、60和120分钟、并且如图3的棒曲线图所示在AUC(血中浓度-时间曲线下面积)中,显示显著抑制血糖上升的结果。

[0198] 并且,糖尿病模型大鼠如图5和图6所示,在仅为葡萄糖的腹膜透析液时确认到明显的血糖值上升,与此相对,在加入D-阿洛糖的腹膜透析液时,血糖值的上升得到抑制。

[0199] 以上,进行总结,100%葡萄糖液与混合有稀少糖D-阿洛糖的葡萄糖液显示同等的渗透压。通过添加稀少糖D-阿洛糖能够抑制正常大鼠的血糖值上升。通过添加稀少糖D-阿洛糖能够抑制糖尿病大鼠的血糖值上升。

[0200] 根据这些结果,含有D-阿洛糖的腹膜透析液通过抑制由于因腹膜透析导致的葡萄糖向体内的持续吸收所引起的血糖值上升,可知能够安全地用作能够控制血糖的透析液。

[0201] (试验例2)

[0202] <制备试样>

[0203] 接下来,准备腹膜透析用溶液(PDF:Peritoneal Dialysis Fluid),使溶液中所含有的葡萄糖的总量(0.432g)一致,并将D-阿洛糖以一定的比例加入该溶液,得到下述的糖浓度4重量%、渗透压500mOsm/L的溶液2种腹膜透析液。

[0204] 在表2中表示PDF的组成。

[0205] (1) 溶液中的糖的全部为D-葡萄糖的腹膜透析液(比较例)

[0206] (2) 溶液中的糖的90重量%为D-葡萄糖、10重量%为D-阿洛糖的腹膜透析液

[0207] [表2]

[0208]

PDF组成表	
葡萄糖	13.5g/L
氯化钠	5.55g/L
L-乳酸钠	8.96g/L
水合氯化钙	0.183g/L
氯化镁	0.0508g/L
pH	5.2-6.2
渗透压	350mOsm

[0209] <动物试验>

[0210] 如图7的方案图所示,对正常大鼠(6周龄雄性SD大鼠、体重155-175g/body),在24小时绝食状态下测定体重、空腹时血糖,分别随机地分为2组。给药溶液准备仅葡萄糖为4%浓度的溶液、糖4%中的10%被置换为D-阿洛糖且90%为葡萄糖的溶液,测定各自的渗透压。

[0211] 通过相同的测试确认渗透压无差异,没有显著差。

[0212] 血糖(Blood glucose,Blood sugar)使用市售的血糖测定器对正常大鼠从尾静脉进行测定。

[0213] 图8中表示仅葡萄糖为4%浓度的溶液、糖4%中的10%被置换为D-阿洛糖且90%为葡萄糖的溶液这2组的血糖值的测定结果。2组以n=8~10进行实验,对葡萄糖(glucose)组、10%D-阿洛糖组,表示正常大鼠模型的腹膜透析液的腹腔内给药时的血糖值变化。

[0214] 此时,使用解析软件JMP通过t-test确认了无显著差。

[0215] 并且,图8中还表示基于该结果将各组的AUC(血中浓度-时间曲线下面积)制成曲线图的图。

[0216] 另外,如图9的方案图所示,对作为糖尿病模型大鼠的35-42周龄雄性SDT肥胖(fatty)大鼠(体重380-490g),在24小时绝食状态下测定体重、空腹时血糖,分别随机地分为2组。给药溶液准备将原来的溶液变更为PDF、且使所含糖分成为仅葡萄糖为4%浓度的溶液、糖4%中的10%被置换为D-阿洛糖且90%为葡萄糖的溶液共2种,测定各自的渗透压。

[0217] 通过相同的测试确认渗透压无差异,没有显著差。

[0218] 图10中表示仅葡萄糖为4%浓度的溶液、糖4%中的10%被置换为D-阿洛糖且90%为葡萄糖的溶液这2组的血糖值的测定结果。2组以n=5进行实验,对葡萄糖(glucose)组、10%D-阿洛糖组,表示糖尿病模型大鼠的腹膜透析液的腹腔内给药时的血糖值变化。

[0219] 糖尿病模型大鼠中,与正常大鼠相比体重更重,空腹时血糖也为高值。糖尿病大鼠由于难以从尾部采血,从颈静脉进行采血,使用相同的血糖测定器进行血糖测定。此时,由于是糖尿病,血糖上升与正常大鼠相比缓慢。因此,以0、2、4、6h的4个点进行长时间的血糖测定。

[0220] 对2组间的AUC进行研究,示出t-test中具有显著差的由D-阿洛糖带来的血糖上升的抑制效果。

[0221] [试验例2的结果总结]

[0222] 正常大鼠如图8所示在30、60和120分钟、并且如图8的棒曲线图所示在AUC(血中浓度-时间曲线下面积)中,与通常糖液相同在PDF溶液时也显示显著抑制血糖上升的结果。

[0223] 并且,糖尿病模型大鼠如图10所示,在仅为葡萄糖的腹膜透析液时确认到明显的血糖值上升,与此相对,在加入D-阿洛糖的腹膜透析液时,血糖值的上升得到抑制。

[0224] 以上,进行总结,100%葡萄糖液与混合有稀少糖D-阿洛糖的葡萄糖液在以PDF为基质的情况下也显示同等的渗透压。通过添加稀少糖D-阿洛糖能够抑制正常大鼠的血糖值上升。通过添加稀少糖D-阿洛糖能够抑制糖尿病大鼠的血糖值上升。

[0225] (试验例3)

[0226] 考虑到末期肾衰竭的透析患者依然处于增加趋势、糖尿病性肾症是末期肾衰竭的最大基础疾病、腹膜透析患者可以在白天工作、患者QOL高、腹膜透析利用由葡萄糖产生的

渗透压差来进行除水、毒素除去、腹膜透析液中的葡萄糖由于透过腹膜吸收到体内,使血糖值上升、导致糖尿病透析患者的预后恶化,香川大学是能够制造所有的稀少糖的世界唯一的机关,能够探寻对目的透析液最适合的稀少糖。因此,对于D-阿洛酮糖,也与试验例2的D-阿洛糖同样,对通过将正常大鼠模型腹膜透析液的葡萄糖一部分替换为D-阿洛酮糖、或相对于对照进一步进行负荷所带来的血糖上升抑制效果以 $n=6\sim 10$ 进行研究。进一步研究作为与D-阿洛糖不同的稀少糖的D-阿洛酮糖所带来的的效果,得到与D-阿洛糖同样能够显著抑制血糖上升效果的结果。

[0227] 除D-阿洛糖之外,试验例3中,为了选择更合适的稀少糖,对作为食品显示血糖抑制效果的D-阿洛酮糖进行研究。

[0228] 关于D-阿洛酮糖的试验例有替换例和追加例。替换例是将图7的D-阿洛糖(D-allose)替换为D-阿洛酮糖(D-allulose)的例子。追加例如图11所示,以与图7、图8相同的构成将D-阿洛糖(D-allose)替换为D-阿洛酮糖(D-allulose),将方案、数据均分别如图8所示设为对照组和取代组的两组数据。

[0229] 将以图11所示的构成制作的D-阿洛酮糖(D-allulose)的实验结果示于图12。

[0230] 使用雄性SD大鼠,将在腹膜透析液(PDF)中混合葡萄糖的溶液作为对照液,将所混合的葡萄糖的10%(重量比)替换为D-阿洛酮糖的溶液作为10%取代液,将在对照液中追加以葡萄糖的重量比计相当于10%的D-阿洛酮糖的溶液作为10%负荷液,分别将相同液量向腹腔内给药,经时测定血糖值。对各个组 $n=6\sim 10$,D-阿洛酮糖取代给药组和D-阿洛酮糖追加给药组中,与对照组相比显著抑制了血糖值上升(BS、图12左)以及血糖值时间曲线下面积(AUC、图12右)。

[0231] (试验例4)

[0232] [MIC试验(最小发育阻止浓度试验)]

[0233] 将日本化学疗法学会法(1981)琼脂平板稀释法作为参考,测定检测体的最小发育阻止浓度。以任意浓度添加检测体,在琼脂平板培养基上涂抹试验菌液并进行培养后,将菌的发育被阻止的最低浓度作为最小发育阻止浓度。

[0234] 1.对象细菌:选择(pick up)腹膜感染症中常见的原因菌。

[0235] (1) Coagulase-negative Staphylococcus(凝固酶阴性葡萄球菌)(表皮葡萄球菌)

[0236] (2) Pseudomonas aeruginosa(铜绿假单胞菌)

[0237] (3) Enterococcus faecalis(粪肠球菌)

[0238] (4) Escherichia coli(大肠杆菌)

[0239] (5) Staphylococcus aureus subsp.(金黄色葡萄球菌)MSSA

[0240] (6) Staphylococcus aureus(金黄色葡萄球菌)(MRSA)

[0241] (7) Corynebacterium striatum(纹带棒状杆菌)

[0242] 2.使用稀少糖:(4)、(5)为对照(control)

[0243] (1) D-阿洛酮糖

[0244] (2) L-阿洛酮糖

[0245] (3) D-阿洛糖

[0246] (4) D-葡萄糖

- [0247] (5) D-果糖
- [0248] 3. 试验方法
- [0249] 使用精制水制备检测体的10倍稀释液,向琼脂培养基添加1/10量。
- [0250] 从浓度的上限进行,直至100 μ g/ml左右利用2阶段稀释测定浓度。
- [0251] (1) 制备70%溶液(将14g定容至20ml)
- [0252] 腹膜透析液的糖浓度上限为4.5%在临床上使用。
- [0253] 已通过实验验证,通过加温,糖的溶解能够达到70%浓度。
- [0254] (2) 将70%溶液2倍阶段稀释。7~8阶段份
- [0255] (3) 向琼脂培养基添加各溶液1/9量,倒入培养皿并固化(琼脂中的样品浓度为7%~)
- [0256] * 样品1次使用14g。为了再试验时能够尽快实施,准备2倍量。
- [0257] 菌使用在液体培养基中培养16~20小时后调制成使菌浓度达到约10的6次方/ml的物质。
- [0258] 菌5种合计:稀少糖约30g
- [0259] 菌7种合计:稀少糖约37g
- [0260] 4. 试验判定
- [0261] 表3和表4中表示对于检测体的试验菌的最小发育阻止浓度(MIC)。
- [0262] [表3]
- [0263] 检测体对试验菌的最小发育阻止浓度(MIC)

试验菌	对象	MIC(mg/mL)
棒状杆菌	检测体1)	>70
	检测体2)	>70
	检测体3)	>70
	检测体4)	>70
	检测体5)	>70
粪肠球菌	检测体1)	>70
	检测体2)	>70
	检测体3)	>70
	检测体4)	>70
	检测体5)	>70
大肠杆菌	检测体1)	>70
	检测体2)	>70
	检测体3)	>70
	检测体4)	>70
	检测体5)	>70

- [0264] >70:表示70mg/mL时试验菌的发育没有被阻止。
- [0265] [表4]
- [0266] 检测体对试验菌的最小发育阻止浓度(MIC)

试验菌	对象	MIC (mg/mL)
铜绿假单胞菌	检测体1)	>70
	检测体2)	>70
	检测体3)	>70
	检测体4)	>70
	检测体5)	>70
金黄色葡萄球菌	检测体1)	>70
	检测体2)	>70
	检测体3)	>70
	检测体4)	>70
	检测体5)	>70
MRSA	检测体1)	>70
	检测体2)	>70
	检测体3)	>70
	检测体4)	>70
	检测体5)	>70
表皮葡萄球菌	检测体1)	>70
	检测体2)	>70
	检测体3)	>70
	检测体4)	>70
	检测体5)	70

[0269] >70:表示70mg/mL时试验菌的发育没有被阻止。

[0270] 下面对结果进行总结。

[0271] 药剂浓度128 μ g/ml发育的菌A+B-C-

[0272] 64 μ g/ml发育的菌A+B+C-

[0273] 32 μ g/ml发育的菌A+B+C+

[0274] MIC A>128 μ g/ml B:128 μ g/ml C:64 μ g/ml

[0275] (1) D-阿洛酮糖→A

[0276] (2) L-阿洛酮糖→B

[0277] (3) D-阿洛糖→C

[0278] (4) D-葡萄糖→D

[0279] (5) D-果糖→E

[0280] 5. 结果的评价

[0281] 如来自日本食品分析中心的试验报告书表3和表4所示,在将检测体1)糖D(D-glucose,D-葡萄糖)、

[0282] 检测体2)糖E(D-Fructose,D-果糖)、

[0283] 检测体3)糖A(D-allulose,D-阿洛酮糖)、

[0284] 检测体4)糖B(L-allulose,L-阿洛酮糖)、

[0285] 检测体5)糖C(D-allose,D-阿洛糖)

[0286] 以任意浓度添加的琼脂平板培养基中,涂抹包括棒状杆菌的7种试验菌液并进行培养后,将菌的发育被阻止的最低浓度作为最小发育阻止浓度。

[0287] 如表3、表4所示,仅D-allose (D-阿洛糖)为70mg/mL时阻止了表皮葡萄球菌的发育。除此之外,在所有检测体、试验菌中,在70mg/mL时试验菌的发育没有被阻止。在腹膜透析实施中,感染是大的课题。证实了D-allose (D-阿洛糖)能够显著抑制占据腹膜透析相关的感染的原因的上位的表皮葡萄球菌的发育。并且,关于作为稀少糖的D-阿卢糖和D-阿洛糖,在专利文献16中已报告了作为用于植物病原菌、以及作为对食品的制造加工、医疗现场、居住环境、空调设备等造成不良作用的杂菌类的有害微生物的增殖抑制剂的用途和增殖抑制方法,能够期待在含有D-葡萄糖的渗透压调节剂中的抑制感染症的功能。

[0288] 产业上的利用可能性

[0289] 本发明的含有D-阿洛糖的渗透压调节剂的生物适应性优异,安全性没有问题,并且没有生物体内的积累性,因此,能够合适地用于腹膜透析液、眼科用组合物、输液剂等的需要渗透压调节的组合物中。

[0290] 在不久的将来,通过含有D-阿洛糖的透析液能够预防腹膜劣化,且能够控制血糖,从而能够期待能够长期进行腹膜透析。在全球范围内,慢性肾衰竭的肾代替疗法中的腹膜透析(PD)比率非常少,并且压迫日本的医疗经济。作为PD疗法不能普及的较大原因,有不能够避免长期间的腹膜劣化、并且血糖值上升、无法抑制感染症这样的较大问题,腹膜透析目前无法成为恒久的肾代替疗法。如果能够使用稀少糖D-阿洛糖,来安全、高效地施行腹膜透析,并且还能够防止长期的腹膜劣化,则是对腹膜透析(PD)患者的福音。

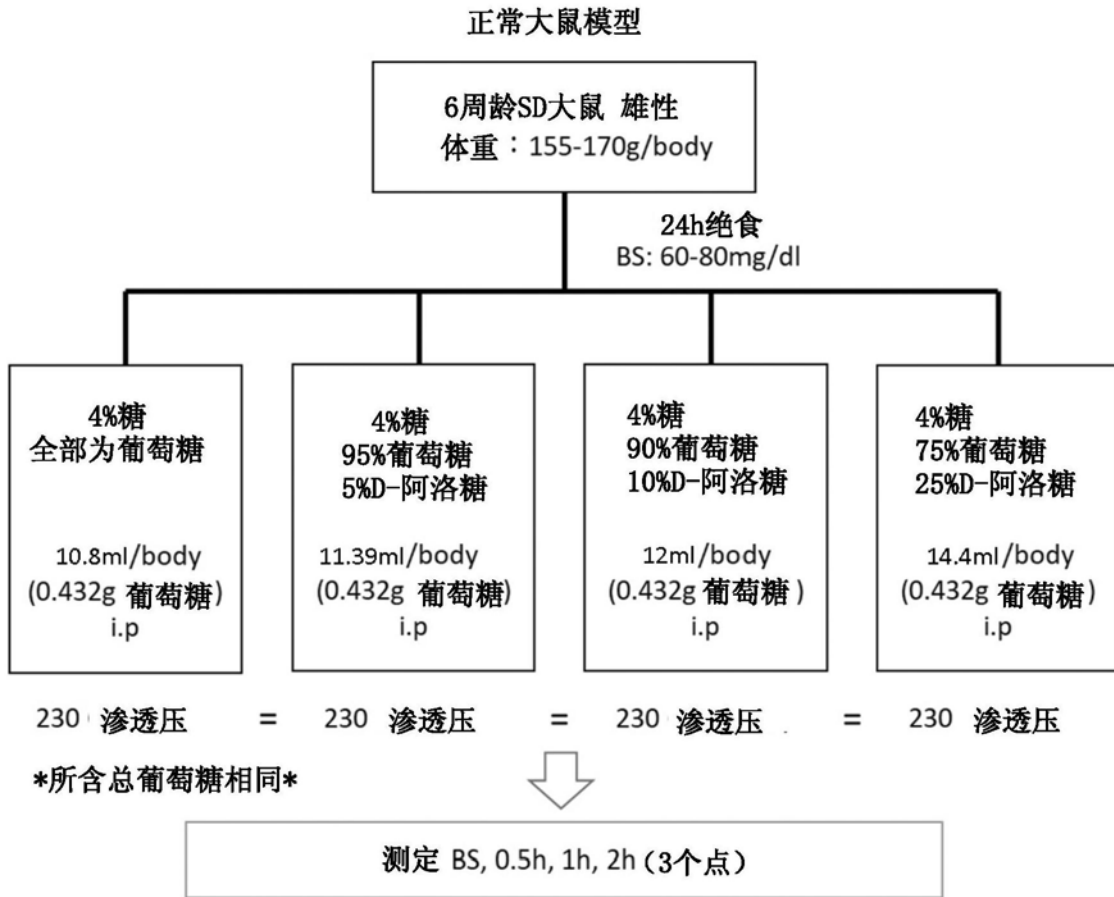


图1

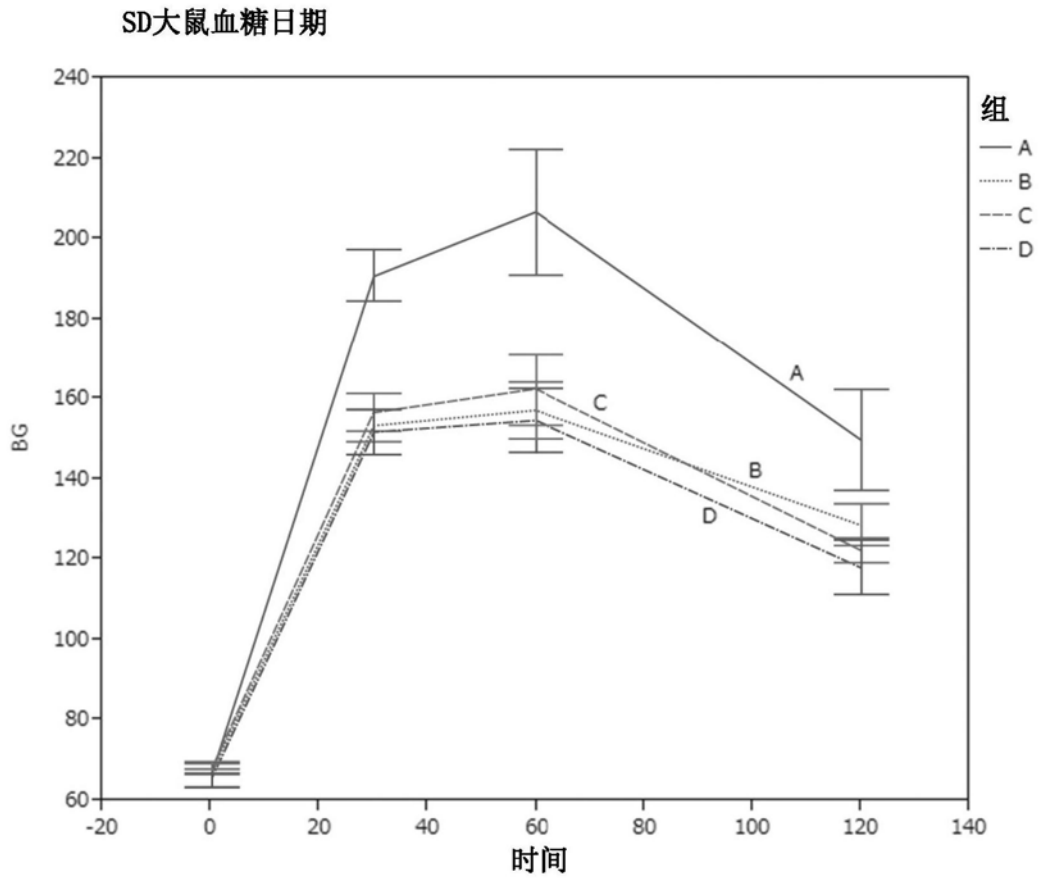


图2

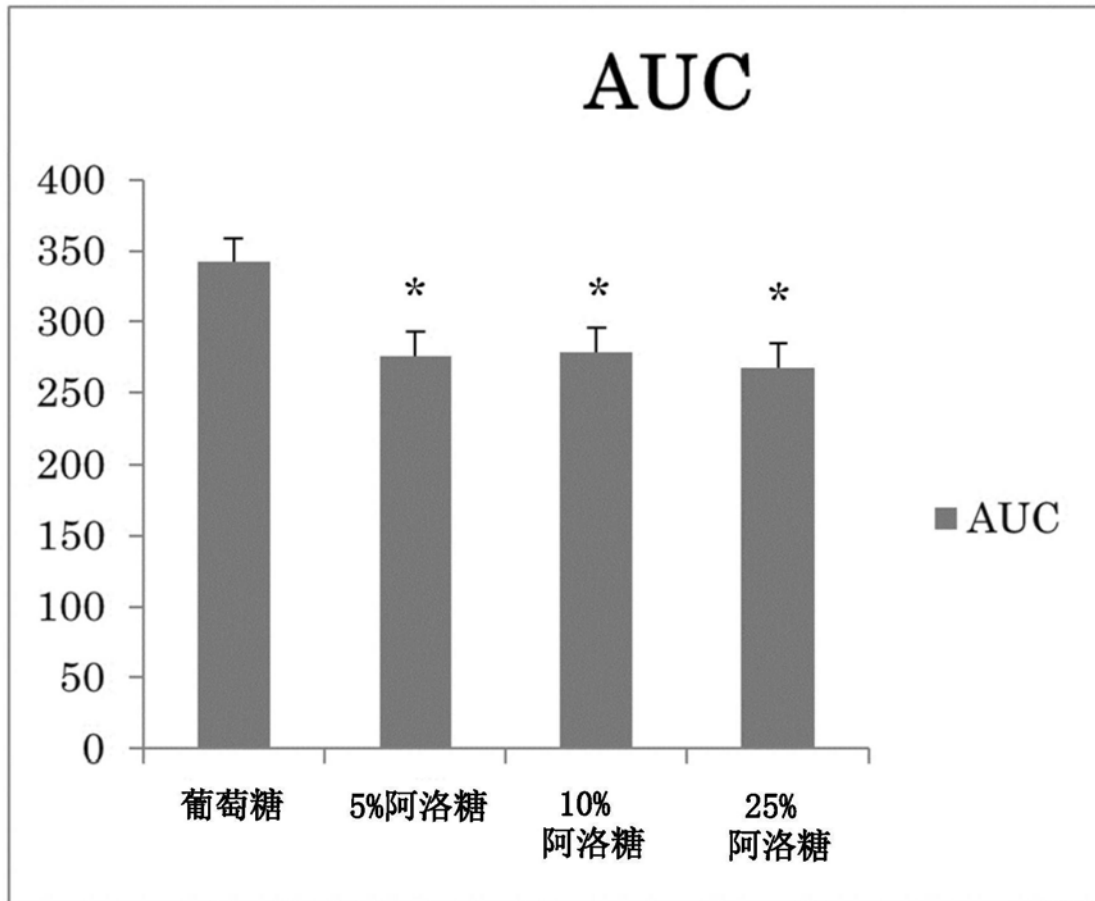


图3

糖尿病大鼠模型

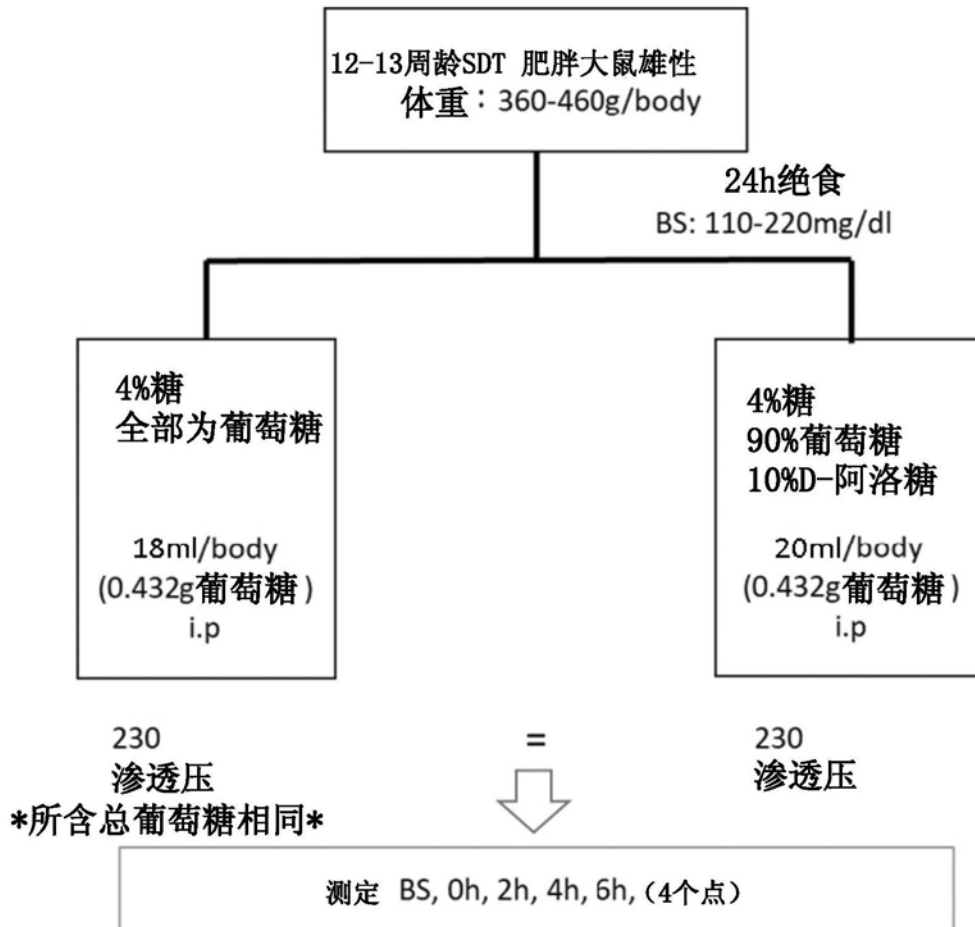


图4

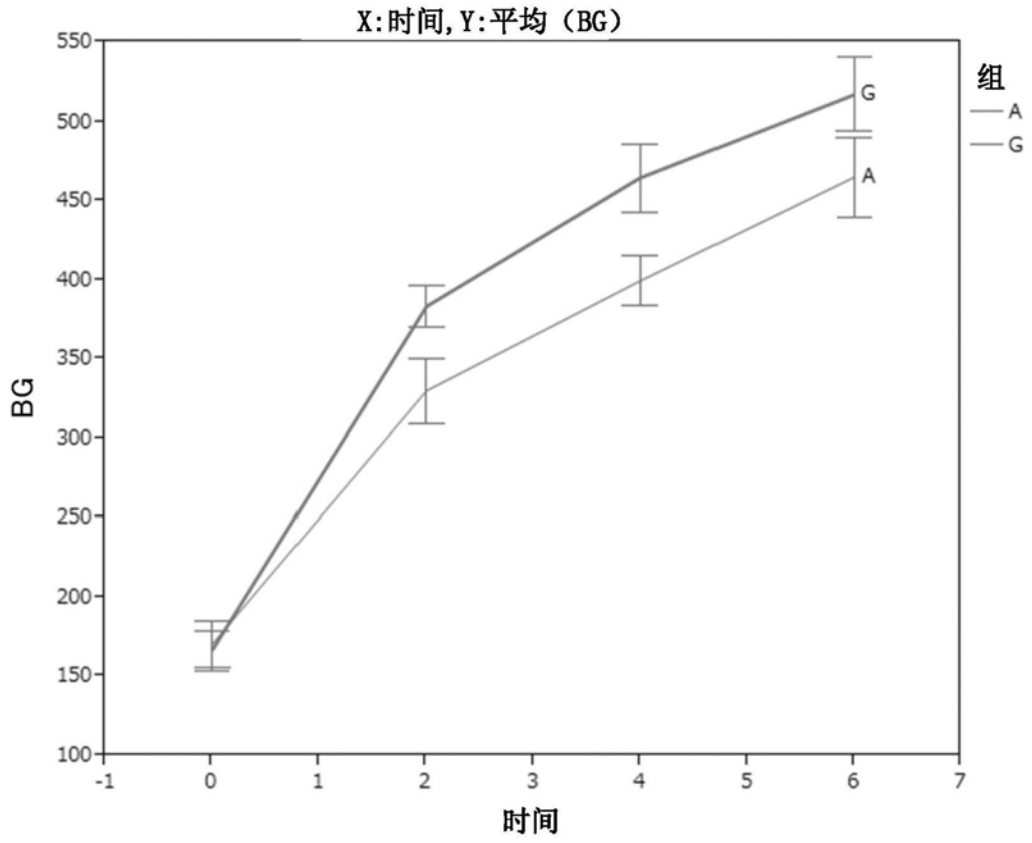


图5

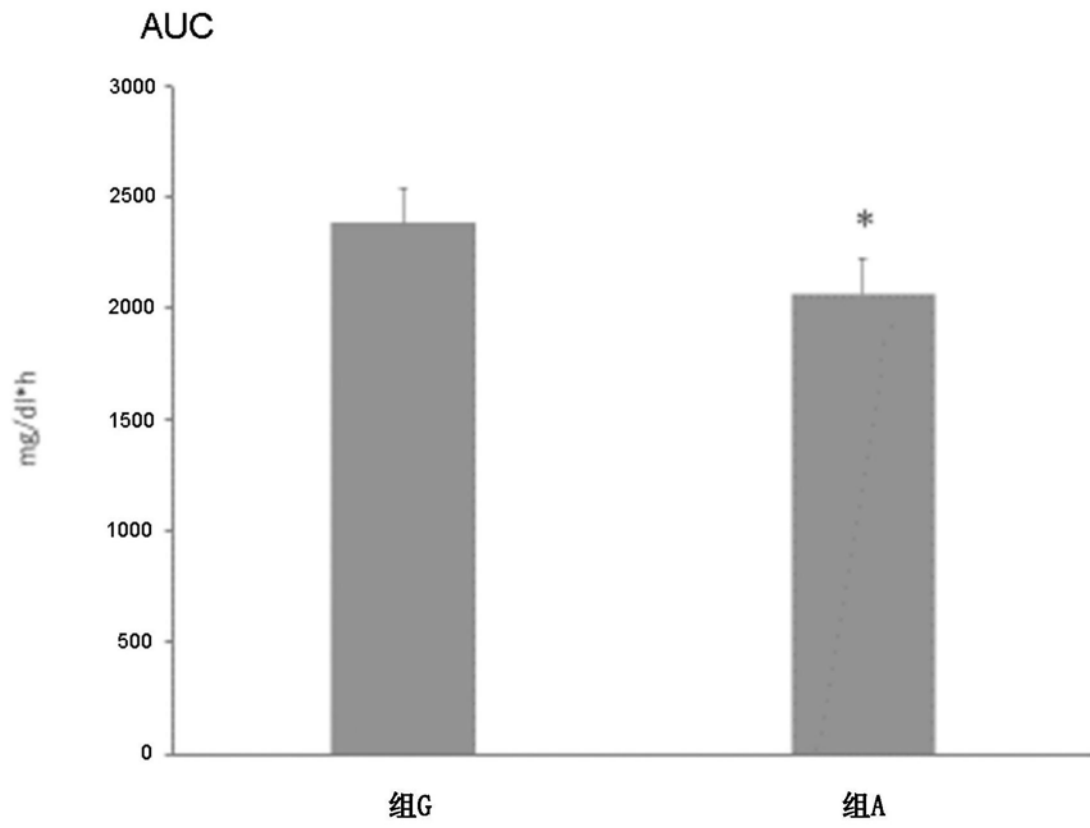


图6

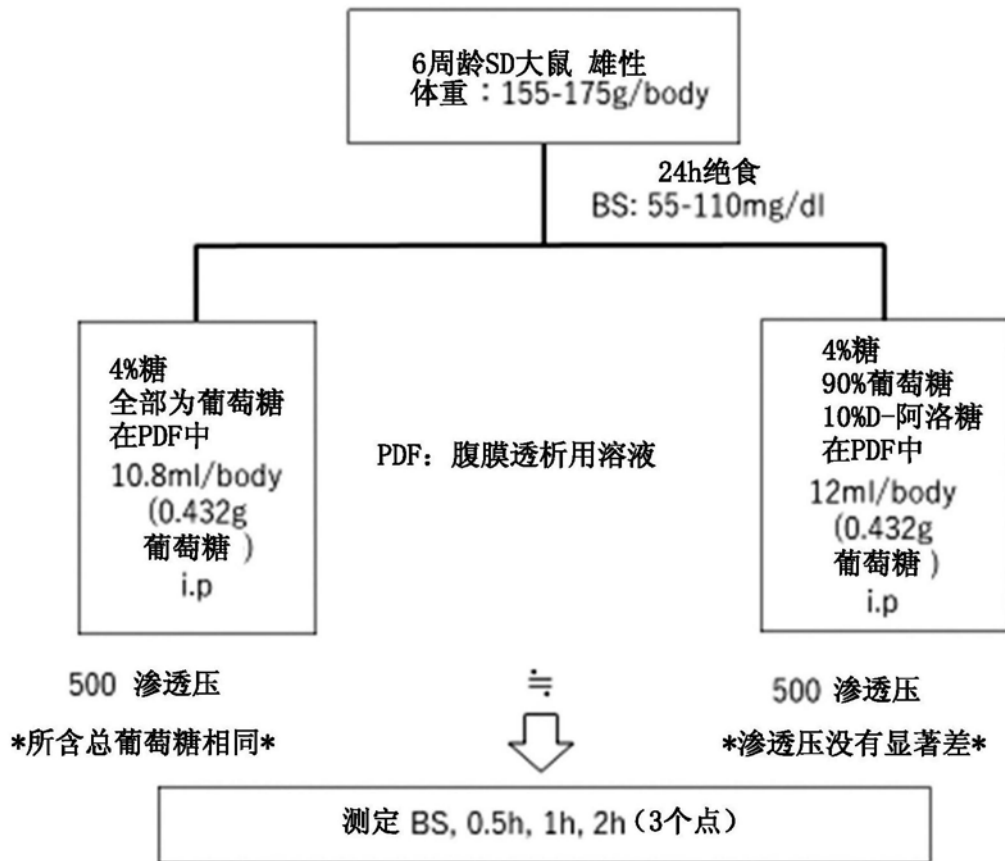


图7

正常大鼠的血糖水平变化

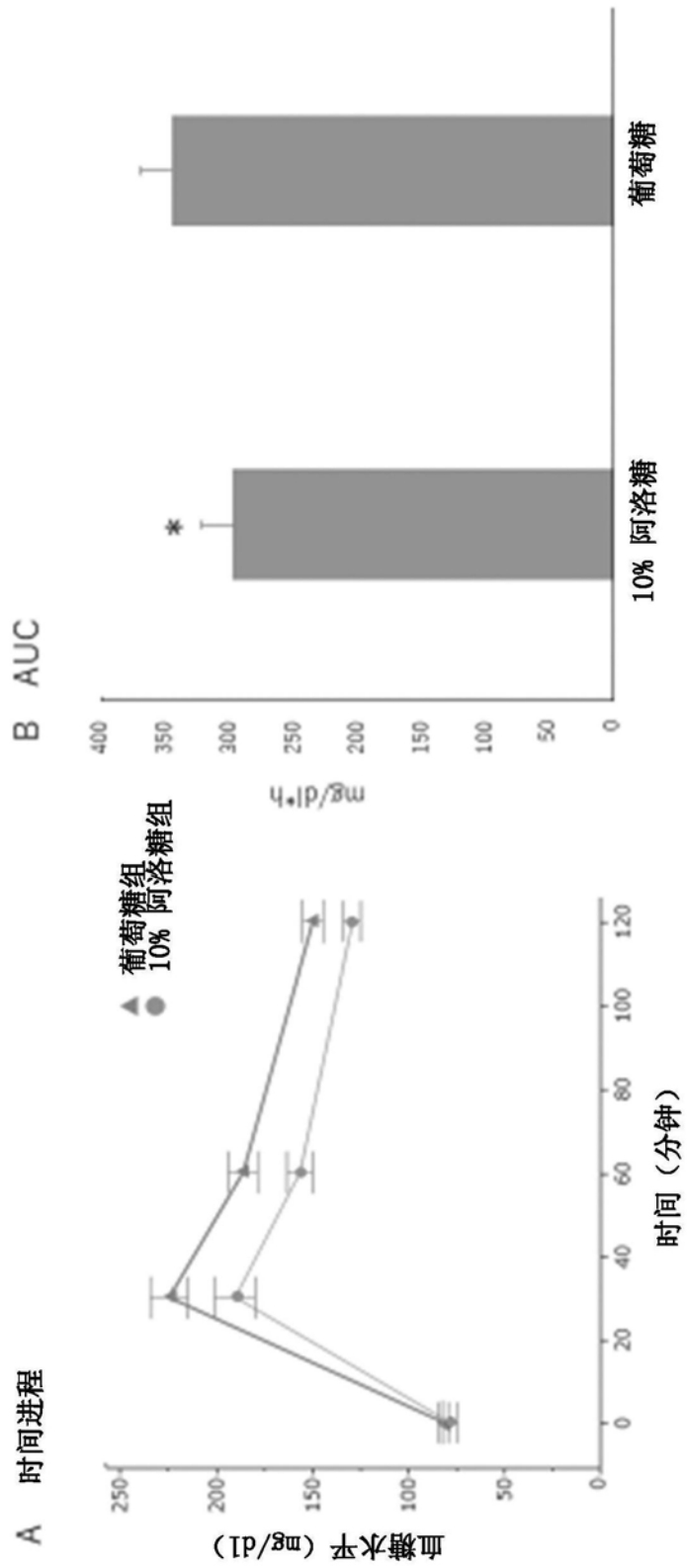


图8

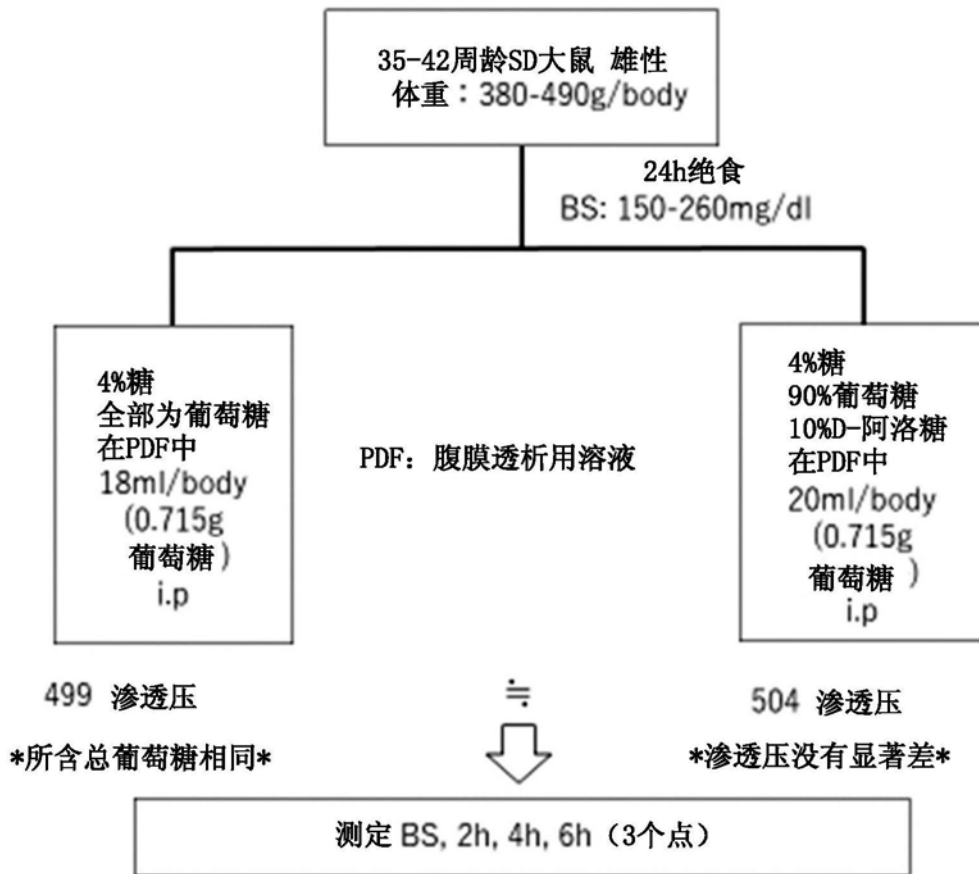


图9

糖尿病模型肥胖大鼠的血糖水平变化

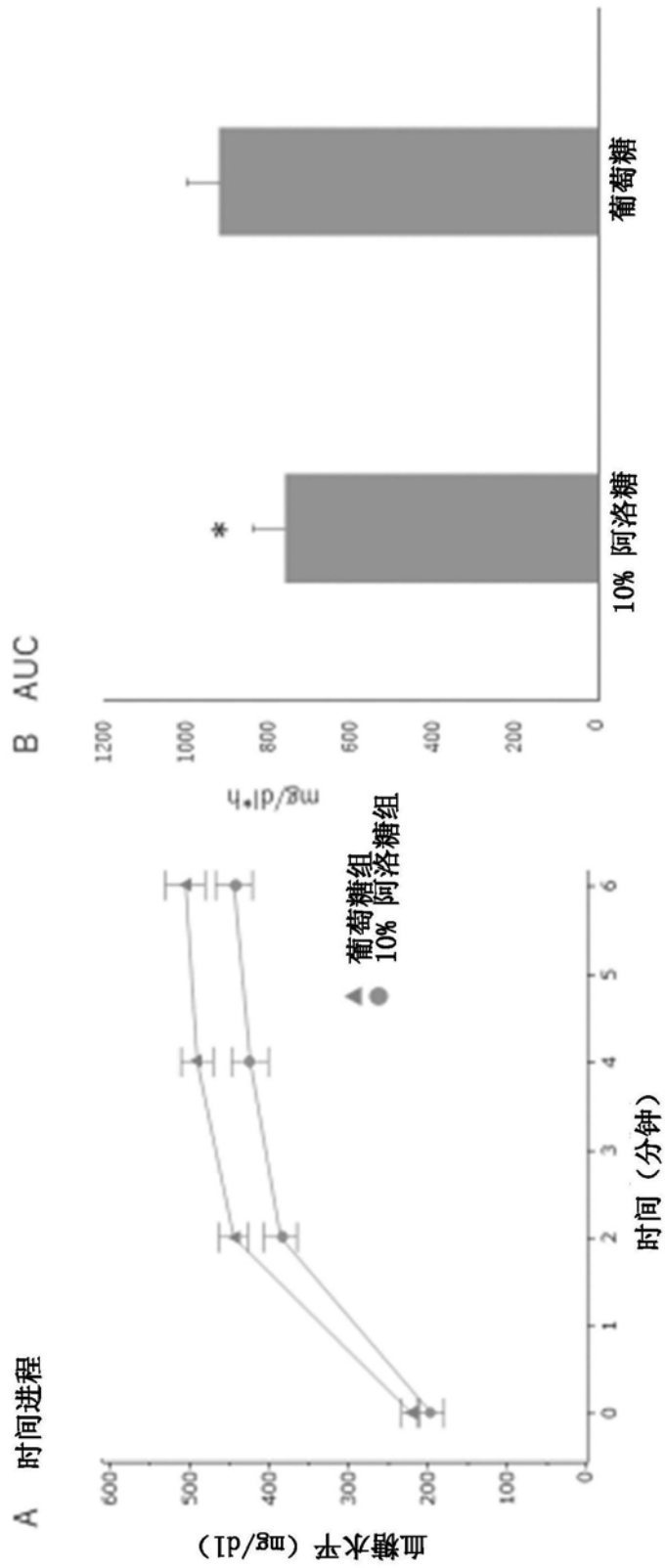


图10

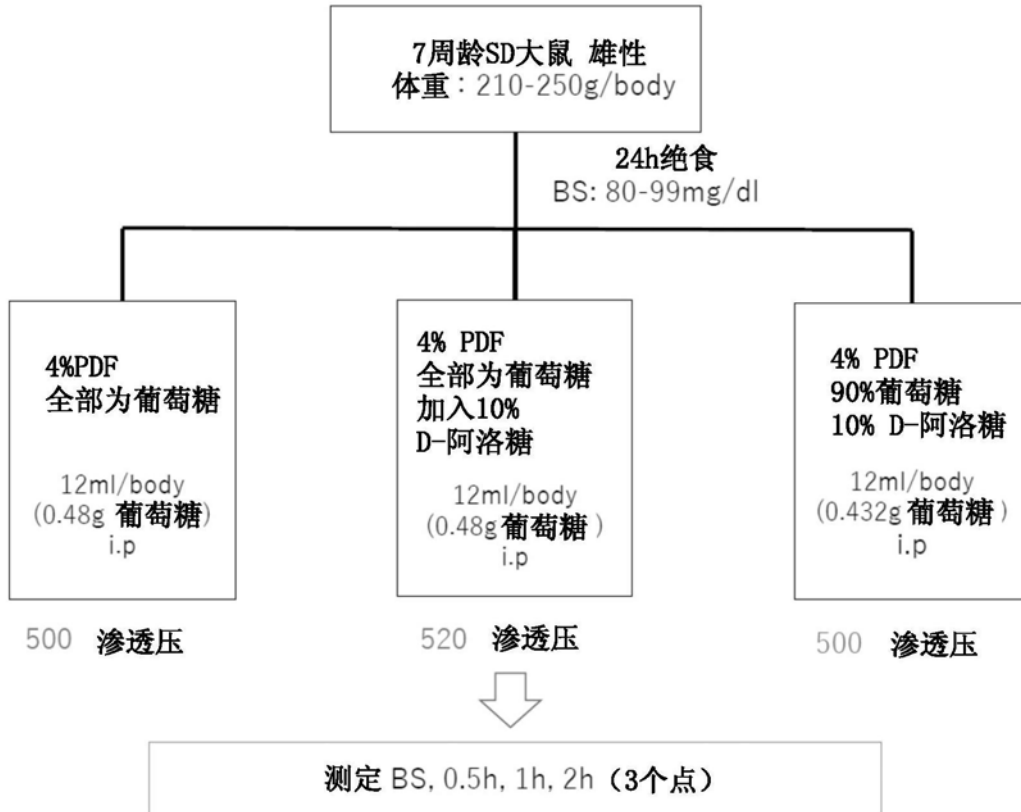


图11

正常大鼠的血糖变化

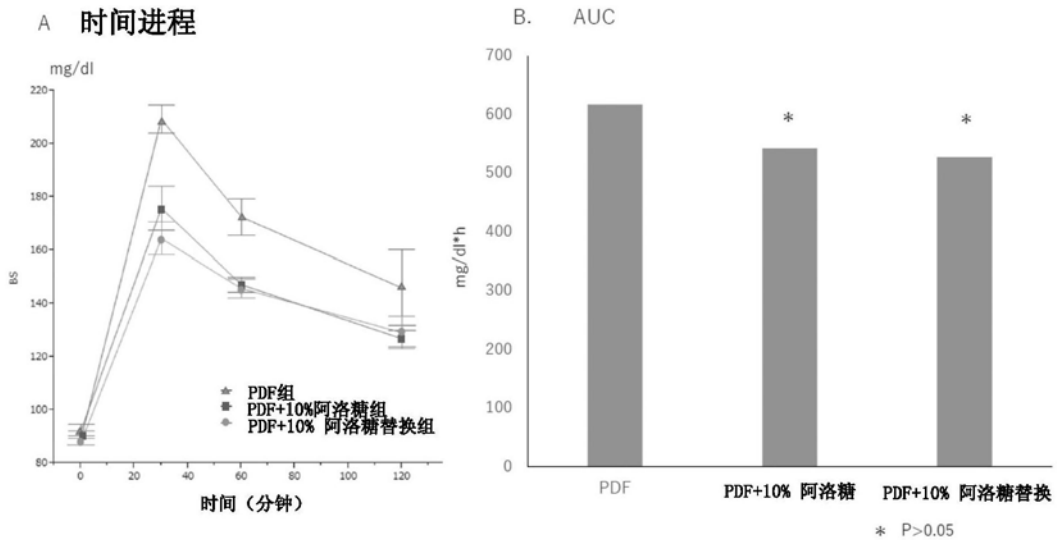


图12