(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103068444 A
(43)申请公布日 2013.04.24

(21)申请号 201180040223.5

(22)申请日 2011.07.08

(30)优先权数据
P1000357 2010.07.08 HU

(85)PCT申请进入国家阶段日
2013.02.19

(86)PCT申请的申请数据
PCT/HU2011/000063 2011.07.08

(87)PCT申请的公布数据
WO2012/004620 EN 2012.01.12

(71)申请人 HYD癌症研究和药物开发有限公司
地址 匈牙利布达佩斯

(72)发明人 佳伯·索姆利艾

(74)专利代理机构 北京市立方律师事务所 11330
代理人 陈增新

(51)Int.Cl.
A61P 3/10(2006.01)

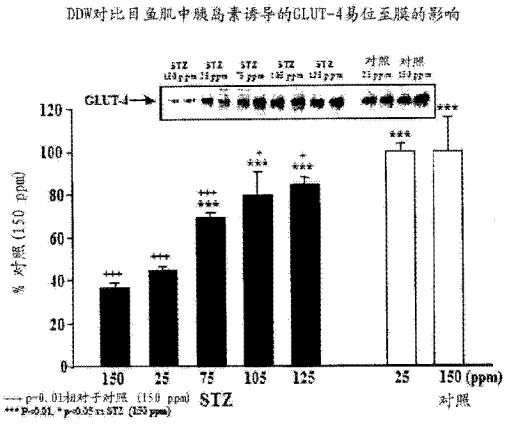
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

低氘水用于治疗胰岛素抵抗的用途

(57)摘要

本发明涉及用于治疗胰岛素抵抗的含有0.01至135ppm氘、优选地105至125ppm氘的低氘水。本发明的另外目的是用于治疗胰岛素抵抗的含有0.01至135ppm氘、优选地105至125ppm氘的低氘食品。



CN 103068444 A

1. 低氘水 (DDW)，所述低氘水具有 0.01-135ppm 的氘浓度，其用于治疗胰岛素抵抗。

2. 具有0.01-135ppm氘浓度的低氘水 (DDW) 在制备可应用于治疗胰岛素抵抗的药品中的用途。

3. 根据权利要求 1 所述的低氘水或根据权利要求 2 所述的用途，其中所述水的氘含量是 105-125ppm。

4. 低氘食品，所述低氘食品具有 0.01-135ppm 的氘浓度，其用于治疗胰岛素抵抗。

5. 具有0.01-135ppm氘浓度的低氘水 (DDW) 在制备可应用于治疗胰岛素抵抗的食品中的用途。

6. 根据权利要求 1 所述的食品或根据权利要求 5 所述的用途，其中所述食品的氘含量是 105-125ppm。

7. 根据权利要求 4 至 6 中任一项所述的食品或用途，其中所述食品含有具有 0.01-135ppm、优选地 105-125ppm 的氘含量的碳水化合物、蛋白质和脂质。

8. 治疗胰岛素抵抗的方法，其特征在于向需要所述治疗的人施用具有 0.01-135ppm 氘含量的低氘水。

9. 治疗胰岛素抵抗的方法，其特征在于向需要所述治疗的人施用具有 0.01-135ppm 氘含量的低氘食品。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的方法，其中所述水的氘含量是 105-125ppm。

低氘水用于治疗胰岛素抵抗的用途

[0001] 本发明涉及适用于治疗胰岛素抵抗的含有低氘水(deuterium depleted water)的药品和食品。

技术背景

[0002] 糖尿病(DM)是人类代谢的慢性疾病。疾病的原因是缺乏胰岛素(一种由胰腺产生的激素)或对机体内的胰岛素不敏感(胰岛素抵抗,胰岛素的相对缺乏)或者二者兼有。由于胰岛素的绝对或相对缺乏,细胞无法利用葡萄糖,这也是血糖水平升高(高血糖)导致该疾病症状的原因。在这种情形下,患者的血糖水平高于3.5-6.5mmol/L的正常范围。对于该疾病组的人来说,以下是共同的:尽管发病机理不同,但是他们都不能分泌他们的代谢过程所需要的胰岛素量,或者尽管存在胰岛素,但胰岛素不起作用。

[0003] 从诊断方面,糖尿病(DM)具有三个亚组:

[0004] 1.胰岛素依赖性I型DM(IDDM)通常在儿童和年轻的成人中发生,但可发生于任何年龄。在属于该组的患者中,内源胰岛素完全不存在,使得施用胰岛素对于降低血糖和起码的生存是不可避免的。

[0005] 2.非胰岛素依赖性II型DM(NIDDM)通常在30岁以上的年龄发生。患者通常肥胖并且是胰岛素抵抗的;即,他们的机体产生胰岛素,但是正常的胰岛素量在其中诱导异常应答,所以血糖水平增加。他们不需要外源的胰岛素来存活。

[0006] 3.不匹配任何组的其他DM病例是由另一原发性疾病引起的,例如胰腺的原发疾病。

[0007] 在一个国家的人口中,糖尿病可占2至12%。在糖尿病子群体中,I型以约15%发生,而II型以约85%发生。基于DM的地理分布可能是高发病率与营养丰富和肥胖部分相关(NIDDM的发病率在中国是1.3%;在美国是6.6%;而在美国的墨西哥人为16%)。该疾病的致病因素大多数是已知的,并且其治疗在某种意义上讲可以被视为已经解决,但是数十年来的药物治疗可能具有严重的副作用。糖尿病患者可在任何时间显示"急性"并发症-低血糖、高渗昏迷、乳酸酸中毒等,并且数年后可发展晚期并发症(大血管病变,由动脉粥样硬化并发症的更高发病率表示;微血管病变,即毛细血管的特殊损害;或增强的感染易感性)。所有这些解释了糖尿病患者具有比健康群体高2-3倍的死亡率、高10倍的失明发病率以及高20倍的肢体坏疽和切断术。糖尿病群体具有极其高的"社会"成本(如他们具有比平均群体多两倍的住院),这进一步突显了社会对更有效的DM治疗的需要和要求。

[0008] DM治疗的目的是避免缺乏胰岛素的直接后果和减轻慢性状态的并发症。

[0009] DM治疗可通过三种因素优化:1.修改膳食;2.细心计划身体运动;3.药物治疗。理想地,良好计划的食物摄取、身体运动对糖的利用和精确给药的药物协同,并提供机体适当和平衡的血糖水平,使之具有极小偏差。遗憾的是,这可能难以实现和长期保持,导致如上所述的并发症。

[0010] 最近,基于对天然存在的氘(D)在调节细胞分裂中的重要作用的新知识,发表了论文(FEBS Lett.1993;317:1-4,Termeszetgyogyaszat1996;10:29-32,Kisallatorvoslas

1996;3:114-5,Erfahrungsheilkunde1997;7:381-88,J.R.Heys 和 D.G.Melillo(eds)1997 Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds.John Wiley 和 Sons Ltd.pp.137-141,Z.Onkol/J.of Oncol.1998;30:91-94),和注册了匈牙利专利(注册号 :208084,209787)。除了专利中描述的动物实验之外,此后还在人类研究中验证了低氘水(DDW)的抗肿瘤效应。最近十多年来,近 1 万名患者消耗了约 2000 吨 DDW,并长时间随访了 1500 名癌症患者。这些病例证实癌症细胞对于 D 剥夺(D depletion)敏感,并且在大多数病例 (70-80%) 中,癌症细胞不能适应改变的环境,造成肿瘤的萎缩或甚至完全消除。

[0011] 过去几年消耗 DDW 的肿瘤患者中有许多糖尿病人。患者因为他们的癌症开始饮用 DDW,但是令人惊奇的是,这对于他们的糖尿病也是有益处的。我们可以将这一意想不到的结果归于降低 D 浓度对糖尿病机体中的血糖水平也具有有利影响。在许多病例中,消耗 DDW 的患者可以减少其胰岛素或用来防止长期低血糖的其他药物的剂量,这表明 D 剥夺增强了胰岛素的生物效力。基于这一发现,递交了专利申请并获得欧洲专利号 1465641。然而,该专利的描述没有提及 DDW 适于治疗胰岛素抵抗,也没有提及具有 105-125ppm D- 水平的水对于该效应是最优的 (参见下文)。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明主要涉及用于治疗胰岛素抵抗的具有 0.01-135ppm 氘含量的低氘水。

[0014] 可选择地,本发明涉及具有 0.01-135ppm 氘含量的低氘水在制备可应用于治疗胰岛素抵抗的药品中的用途。

[0015] 本发明还涉及用于治疗胰岛素抵抗的低氘食品 (具有 0.01-135ppm 氘含量)。

[0016] 可选地 :具有 0.01-135ppm 氘含量的低氘水在制备可应用于治疗胰岛素抵抗的食品中的用途。

[0017] 这种上述的食品或它们的用途在以下情况下是优选的 :如果所述食品含有具有 0.01-135ppm、最优地 105-125ppm 氘含量的碳水化合物、蛋白质或脂质。

[0018] 另一方面是用于治疗胰岛素抵抗的方法,其中向需要治疗的人施用具有 0.01-135ppm 氘含量的低氘水 (DDW)。

[0019] 另一方面是用于治疗胰岛素抵抗的方法,其中向需要治疗的人施用具有 0.01-135ppm 氘含量的低氘食品。

[0020] 在所有以上情形中,优选低氘水或低氘食品的氘水平是 105-125ppm。

[0021] 发明详述

[0022] 分子生物学的发展显著地改善了我们对胰岛素作用机理的理解。现在认为 GLUT 蛋白 (葡萄糖转运酶(glucose transportase),负责葡萄糖转运通过膜的蛋白质) 从细胞质向胰岛素起作用的膜的易位是细胞葡萄糖摄取的关键步 (TRENDS in Biochemical Sciences 第 31 卷 . 第 4 期,2006 年 4 月 :Bridging the GAP between insulin signaling and GLUT4 translocation)。然而,还揭示 GLUT4(四种已知的葡萄糖转运蛋白中的一种) 显示可被许多化合物诱导的非胰岛素依赖性易位 (一氧化氮、佛波酯、β- 和 α- 肾上腺素能拮抗剂等 :J.Membrane Biol.190,167-174,2002:Signals that RegulatesGLUT4 Translocation)。如研究人员推断的,II 型 DM 中胰岛素抵抗的原因之一可能是胰岛素受体和 GLUT4 蛋白之间的信号传递被破坏。

[0023] 我们近年来的研究目标是揭示降低的 D 浓度诱导的过程的分子机理。通过测量经

链脲菌素 (STZ) 处理的缺乏胰岛素生成的大鼠中的血糖水平研究了 D 剥夺对 GLUT4 的影响。研究了具有不同的 D 浓度 (25、75、105 和 125ppm) 的水和胰岛素剂量 (每天 2x1IU) 之间的相互作用。血糖水平清楚地证实了关于消耗 DDW 时血糖降低的早期观察 (消耗 25ppm DDW 的组中为 28mmol/L ;消耗 150ppm- 普通水的为 50mmol/L ;p<0.05)。GLUT4 量的变化在图 1 中展示。

[0024] 从结果中得出以下结论 :

[0025] 1) 在健康的、未进行 STZ 处理的大鼠中,消耗 25ppm 或 150ppm 水的动物之间没有差异 (右边的两个柱)。DDW 对膜中的 GLUT4 量没有影响。

[0026] 2) 在消耗普通水的经 STZ 处理的大鼠中 (最左侧的柱),GLUT4 的量低于对照的 40%。

[0027] 3) 在消耗 DDW(25、75、105、125ppm) 的经 STZ 处理的大鼠中,GLUT4 量高于 STZ- 对照 (150ppm) 组中的量。

[0028] 4) 观察到明显的剂量依赖性,105 和 125ppm 的 DDW 具有最强的效应。

[0029] 因此这一研究的令人吃惊的结果是,在作为模型系统的糖尿病大鼠中,D 剥夺主要不是作用于胰岛素受体而是作用于细胞膜中葡萄糖转运蛋白分子的数目,且这就是它如何能够从循环血液中摄取葡萄糖的原因。消耗 DDW 的大鼠最终具有显著更低的血糖水平。这与其中较低的氘水平具有较强的肿瘤抑制效应的 DDW 的抗癌效应形成显著对比 :对于 GLUT4 易位,接近自然的氘水平 (105 和 125ppm) 具有最好的效应。

[0030] 根据以上,基于 DDW 可以增加膜中 GLUT4(葡萄糖转运酶) 的拷贝数,并且还可减轻或消除细胞的胰岛素抵抗、实现正常的葡萄糖摄取和降低血糖水平的作用,本发明涉及低氘水 (DDW) 用于治疗胰岛素抵抗的用途。

[0031] 本发明是基于以下认识 :降低机体中的正常 D 浓度通过激活葡萄糖转运酶蛋白对葡萄糖代谢具有有利影响。膜中葡萄糖转运酶蛋白的数目显著增加,这使不稳定的血糖水平稳定在正常或接近正常的水平和减轻高血糖。这一创新性认识表明,降低的 D 水平消除胰岛素抵抗—通过恢复胰岛素受体和 GLUT 蛋白之间的信号通路或通过独立于信号转导激活 GLUT 蛋白—并同时使血糖正常化。

[0032] 已知除了每日消耗的 1.2-1.5L 水体积之外,机体中的代谢过程从有机化合物的降解中产生 0.2-0.3L 的所谓氧化水。为了避免起源于在自然条件下产生的有机化合物的氧化水中的 D 含量破坏消耗的 DDW 的效应,本发明还基于以下想法 :消耗具有降低的 D 含量的有机化合物 (碳水化合物、氨基酸、脂质) 是降低患病机体中的 D 水平并由此减轻或消除胰岛素抵抗、稳定血糖水平和减弱高血糖的另一途径。

[0033] 因此,在基于本发明的用途中,应用具有 0.01-135ppm D(0.021-287mg/L HDO) 的水和 / 或具有降低的 (0.01-135ppm D) 氘含量的碳水化合物、氨基酸和脂质来制备适合治疗胰岛素抵抗的药物和食品。我们的实验显示,在所提及的间隔中,105 和 125ppm D(即,220-262mg/L HDO) 是有利的。

[0034] 根据本发明,通过已知的方法,实践上通过电解或蒸馏,将水的 D 含量降低至 0.01-135ppm(0.021-287mg/L HDO),并将具有 0.01-135ppmD 含量 (0.021-287mg/L HDO) 的水用于产生具有降低的 D 含量的碳水化合物、氨基酸和脂质。DDW 和通过使用其产生的碳水化合物、氨基酸和脂质通过标准药物技术加工成药品 (使用通常的载体和添加剂),或通过

标准的食品工业技术加工成食品。产生具有降低的 D 含量的碳水化合物、氨基酸和脂质的优选应用是用具有 0.01-135ppm 氘含量 (0.021-287mg/LHDO) 的水生长植物和饲养动物。

[0035] 在产生 DDW 的方法中，这里额外提及电解和蒸馏是因为它们可以以相对低的成本产生大量的 DDW。

[0036] a/ 在单独的阳极和阴极上用 2-5V DC 电解 15-20% 的 KOH 水溶液。灼烧沉积在阴极的具有降低的氘含量的氢气，并在蒸馏系统中冷凝获得的水蒸气且分别收集。获得的水含有 30-40ppm 氘 (Separation of Hydrogen Isotopes Eds.:Howard.Rae,American Chemical Society Symposium Series 68,Washington D.C.1978;Isotope Separation Eds.:Stelio Villani,American Nuclear Society1983)。通过重复电解，可以进一步降低水的氘含量。

[0037] b/ 在适合分馏的具有 50-150 个板数的蒸馏柱中，在 50-60 毫巴压力和 45-50℃下使蒸馏的水沸腾。蒸馏以 12-13 回流率和 10 倍底部返回运行。使用这种参数，塔顶馏出物产物的 D 含量是 0.1 至 30ppm(Separation of Hydrogen Isotopes,Eds.:Howard.Rae,American Chemical Society Symposium Series68,Washington D.C.1978;Isotope Separation Eds.:Stelio Villani,American Nuclear Society1983)。通过改变柱的操作参数，如通过显著增大装载量，也可以大量产生具有高于 30ppm 的 D 含量的水。并且，通过在另外的柱上分离第一个柱产生的 DDW，可以增强氘剥夺。

[0038] DDW 用作适合生产治疗和治愈糖尿病的制品的基料。

[0039] 根据本发明制备的产品可用于治疗糖尿病患者。这是基于以下事实：通过施用使用 DDW、或具有降低的氘含量的碳水化合物、氨基酸和脂质制备的溶液，机体中的 D 水平将被降低，造成葡萄糖转运酶的诱导并从而减弱或消除胰岛素抵抗，使血糖正常化（不会不稳定也不会升高）。

[0040] 为了概括迄今所做的基础研究工作的成果，我们可以说，在模型实验中，DDW 的消耗降低血糖、果糖胺、和 hBA1C 的水平（其中后两个值表明最近几周的血糖），并显著增加膜中葡萄糖转运酶分子的数目。近年的人类经验证实，消耗 DDW 对糖尿病患者的血糖水平具有有利作用。DDW 消耗对 GLUT4 的识别使得能够利用低氘制品来减弱或消除糖尿病患者中的胰岛素抵抗。

[0041] 基于本发明的产品可以以含有活性组分和惰性、非毒性载体的形式用于医学实践。活性剂可加工成用于口服施用的产品（溶液、乳液、悬浮液等）或胃肠外施用的产品（灌注溶液等）。

[0042] 药品的制备通过本领域的标准方法进行，通过将活性剂与惰性的无机或有机载体混合，然后由该混合物制备盖仑制剂。实用的载体是水。

[0043] 药品还可含有通常应用于制药产业的其他辅助组分（诸如润湿剂、增甜剂或芳香剂、缓冲溶液）。

[0044] 基于本发明的药品的每日剂量可以是变化的并取决于多种因素，诸如水的 D 浓度、患者的年龄和体重、糖尿病的类型和严重度等。对于 70kg 患者，每日口服剂量可以是具有 0.01-135ppm D 浓度的 0.01-2L DDW。为了加强感官性质和生物学效应，水可含有如 20-30g/L 的低 D 碳水化合物、某些低 D 氨基酸或其他风味剂和香料。

[0045] 基于本发明的制品和方法的优点如下所示：

[0046] a/ 其使用能够增加细胞膜中葡萄糖转运蛋白分子的数目，并由此减轻或消除胰岛素抵抗。

[0047] b/ 其允许调节患者的血糖水平。

[0048] c/ 可以减少或省去常规糖尿病药物的使用。

[0049] d/ 其确保血糖水平在生理范围内，以这种方式降低早期和晚期并发症的几率。

[0050] e/ 该工艺中使用的化学品是无毒且非免疫原性的。

[0051] f/ 制备制品是简单的，并且不产生危险的废物。

实施例

[0052] 下面用更多详细内容示例本发明，而不是限制保护范围：

[0053] A) 药理学实施例

[0054] 在大鼠模型系统中，在几个独立实验中用具有不同氘浓度的水持续 4 周处理经链脲菌素 (STZ) 预处理的动物。大鼠每天进行两次 1IU 的胰岛素治疗，对照组消耗正常水 (150ppm)，而处理组消耗 25、70、105、125、130、135、140 和 145ppm D 水平的 DDW。为了发现何种机理造成饮用 DDW 的大鼠中存在较低的血糖水平，测定了大鼠肌细胞膜中 GLUT4 蛋白的量。图 1 中最右侧的两个空白柱显示在没有用 STZ 预处理的大鼠中，GLUT4 的量不受它们消耗的水的 D 浓度 (25-150ppm) 的影响。该图左侧的五个深色的柱显示，在经 STZ 预处理的大鼠中，最低的 GLUT4 水平是在饮用正常水 (150ppm) 的动物中，而在饮用 DDW 的大鼠中，GLUT4 水平更高，并且在 105 和 125ppm D 水平下最大。根据这一点，大鼠的血糖在这一范围 (105-125ppm) 内也最低。

[0055] B) 制剂实施例

[0056] 制剂实施例 1：具有有益矿物组成的饮用水的制备

[0057] 将低 D 水和组成已知的矿物质水(诸如“Csillaghegyi”或“Balfi”) 以下列比例混合：

[0058] a/ 按体积计 0.25 份 90ppm DDW+0.75 份矿物质水 (最终 D 浓度 :135ppm)；

[0059] b/ 按体积计 0.5 份 90ppm DDW+0.5 份矿物质水 (最终 D 浓度 :120ppm)；

[0060] c/ 按体积计 0.75 份 90ppm DDW+0.25 份矿物质水 (最终 D 浓度 :105ppm)；

[0061] d/ 按体积计 0.25 份 60ppm DDW+0.75 份矿物质水 (最终 D 浓度 :127.5ppm)；

[0062] e/ 按体积计 0.5 份 60ppm DDW+0.5 份矿物质水 (最终 D 浓度 :105ppm)；

[0063] 制剂实施例 2：DDW 的阳离子和阴离子含量通过具有有益的盐组成的人工浓缩物设置。

[0064] 储液的可能组成如下所示：

[0065] KCl 5.7g

[0066] $MgCl_2x6H_2O$ 199.65g

[0067] $CaCl_2x6H_2O$ 236.25g

[0068] 通过将此储液添加至 1,000L 的 DDW，最终浓度将是 (以 mg/L 计)：Mg^{2+}，23.8；Ca^{2+}，64.1；K^+，3；Cl^-，192。

[0069] 制剂实施例 3：制备具有降低的 D 含量的食品

[0070] 青椒 (辣椒)、番茄、青豆、菜豆等通过标准园艺方法种植，使用具有 0.01-135ppm

D 含量的水。通过食品工业的常规程序将作物加工成食品。

[0071] 制剂实施例 4 :低氘碳水化合物（糖）的生产

[0072] 在温室条件下使用含有 0.01-135ppm D(0.021-287mg/L HDO) 的水灌溉种植的甜菜，甜菜富含糖。通过甜菜加工的一般方法从用 DDW 种植的植物中提取糖。

[0073] 制剂实施例 5 :低氘蛋白质的生产

[0074] 在温室条件下使用含有 0.01-135ppm D(0.021-287mg/L HDO) 的水灌溉种植的大豆，大豆富含蛋白质。通过相应工业分支的常用方法将用 DDW 种植的植物加工成人类食品和动物饲料。

[0075] 制剂实施例 6 :低氘脂质 / 油的生产

[0076] 在温室条件下使用含有 0.01-135ppm D(0.021-287mg/L HDO) 的水灌溉种植的向日葵，向日葵富含植物油。通过食品和饲料工业的常用方法加工用 DDW 种植的植物。

[0077] 制剂实施例 7 :富含蛋白质和脂质的低氘食品的生产

[0078] 将通过使用含有 0.01-135ppm D(0.021-287mg/L HDO) 的水灌溉种植的植物通过标准方法加工成动物饲料。将此低氘饲料给予农场动物 t，该农场动物的饮用水被含有 0.01-135ppm D(0.021-287mg/L HDO) 的水替换。屠宰动物并通过标准方法加工。

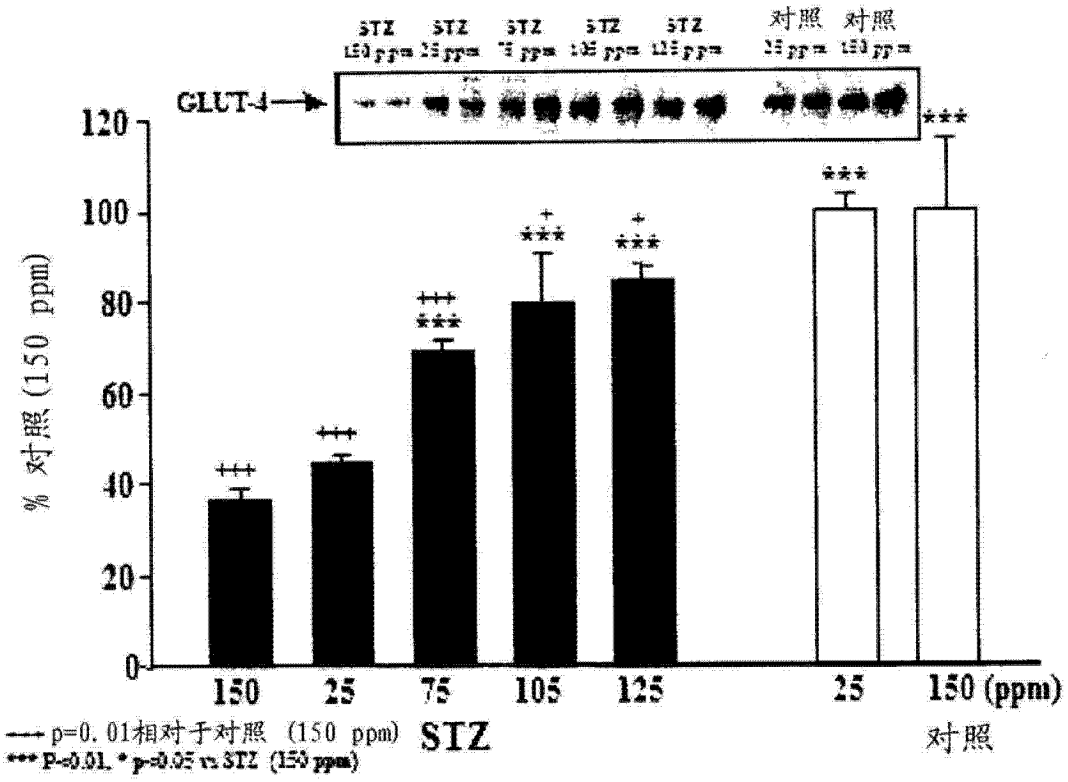

DDW对比目鱼肌中胰岛素诱导的GLUT-4易位至膜的影响
GLUT-4
% 对照 (150 ppm)
120
100
80
60
40
20
0
150
25
75
105
125
25
150 (ppm)
STZ
对照
p=0.01相对于对照 (150 ppm)
*** P<0.01, * p<0.05 vs STZ (150 ppm)

图 1