

(11) Número de Publicação: **PT 1465641 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 33/00 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2002.12.12	(73) Titular(es): HYD KUTATO.FEJLESZTO KFT DEAK F. U. 51/A 1215 BUDAPEST HU
(30) Prioridade(s): 2001.12.12 HU 0105316	
(43) Data de publicação do pedido: 2004.10.13	(72) Inventor(es): GÁBOR SOMLYAI HU
(45) Data e BPI da concessão: 2007.09.12 116/2007	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MEDICAMENTO CONTENDO DEUTÉRIO PARA O TRATAMENTO DA DIABETES**

(57) Resumo:

RESUMO
"MEDICAMENTO CONTENDO DEUTÉRIO PARA O TRATAMENTO DA
DIABETES"

A presente invenção refere-se a preparados farmacêuticos e composições alimentares para o tratamento e cura da diabetes e um processo para a sua preparação. Para os preparados e composições de acordo com a presente invenção é característico conterem água com um teor de deutério entre 0,01 e 135 ppm, correspondendo a um teor HDO de 0,021 e 287 mg/l e/ou compostos orgânicos com um teor de deutério menor.

DESCRIÇÃO
"MEDICAMENTO CONTENDO DEUTÉRIO PARA O TRATAMENTO DA
DIABETES"

A presente invenção refere-se a um medicamento para o tratamento da diabetes (Diabetes mellitus).

Designa-se como diabetes o grupo de doenças em que a glicemia do doente se encontra acima do valor normal (3,5 a 6,6 mMol/l) (hiperglicemia). Os doentes que pertencem a este grupo de doenças têm um aspecto em comum, apesar das diferentes patogénese: não são capazes de produzir a quantidade de insulina necessária ao seu metabolismo.

Entre os aspectos de diagnóstico, na diabetes podem-se distinguir três subgrupos:

1. A diabetes insulino-dependente (tipo 1) afecta em geral crianças e jovens, no entanto pode aparecer em qualquer idade. Nos doentes que fazem parte deste grupo o nível de insulina endógena desapareceu completamente, por conseguinte deve-se administrar insulina para baixar o nível de glicemia a fim de se poder sobreviver.
2. A diabetes não insulino-dependente (tipo 2) afecta em geral a partir dos 30 anos. Os doentes são normalmente demasiado gordos e insulino-resistentes, o que significa que produzem insulina mas no seu caso as quantidades normais de insulina desencadeiam uma resposta subnormal, pelo que o nível de glicemia sobe. Não é imprescindível insulina exógena para sobreviver.

3. Outras formas de diabetes que se devem a outras causas fundamentais, por exemplo a doenças do pâncreas.

Sabe-se que o número de diabéticos pode perfazer 2 a 12 % dos habitantes de um país. Quando se pensa na distribuição geográfica da frequência de ocorrência desta doença pode-se estabelecer uma relação em parte com superalimentação, com excesso de peso. As causas da doença são conhecidas na sua maioria, o tratamento da doença pode ser encarado como resolvido em certo sentido, apesar de o tratamento que, por vezes, se prolonga por décadas, pode acarretar efeitos secundários. As complicações ditas „agudas” (hipoglicemia, coma hiperosmótico, acidose láctica) podem manifestar-se em qualquer momento e com o decorrer dos anos podem aparecer complicações tardias (macroangiopatia, que se manifesta por um aumento da frequência de complicações ateroscleróticas, microangiopatia, uma lesão específica dos vasos capilares ou, por exemplo, uma maior tendência para infecções).

Apesar da doença ser tratável, os dados estatísticos mostram que a mortalidade entre os diabéticos é 2 a 3 vezes maior, a cegueira é 10 vezes mais frequente, necrose e amputação de membros é 20 vezes mais frequente, internamentos hospitalares são necessários em mais do dobro das vezes do que na população média.

O objectivo do tratamento da diabetes consiste em parar as consequência imediatas da falta de insulina e diminuir as complicações da doença a longo prazo.

O tratamento da diabetes pode ser optimizada por meio de uma aplicação comum de três variáveis diferentes: 1. Dieta especial, 2. planeamento cuidadoso do trabalho

corporal, 3. tratamento com medicamentos. Num caso ideal a dieta cuidadosamente planeada, o consumo de glicose que ocorre na sequência do trabalho corporal e a quantidade de medicamento cuidadosamente doseada estão ajustadas entre si e proporcionam o nível de glicemia correspondente com oscilações mínimas. Infelizmente, atingir este equilíbrio durante muito tempo só acontece em raros casos, em consequência ocorrem as complicações já mencionadas. Nos últimos anos surgiram publicações [FEBS Lett. 317, 1-4 (1993); Természetgyógyászat 10, 29-32 (1996); Kisállatorvoslás 3, 114-5, (1996); Erfahrungsheilkunde 7, 381-88 (1997); J. R. Heys und D.G. Melillo (eds.), Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds, John Wiley and Sons Ltd., S. 137-141 (1997); Z. Onkol/J. of Oncol. 30: 91-94 (1998)] ou então as patentes húngaras (HU-208 084, HU-209 787) referentes ao facto de o deutério que ocorre na natureza desempenhar um papel importante na regulação da mitose. Em conjunto com as experiências em animais descritas nas patentes, comprovou-se o efeito anti-tumor da água com baixo teor de deutério (água-Dd) também por meio de experiências em seres humanos. Nos últimos quatro anos mais de 800 doentes cancerosos consumiram 100 toneladas de água-Dd. Os casos confirmam que as células cancerosas são sensíveis à remoção do deutério e na maioria dos casos (70 a 80 %) não são capazes de se ajustar à alteração, o que tem como consequência a diminuição do volume do tumor ou o completo desaparecimento do tumor.

Entre os doentes cancerosos encontravam-se também nos últimos anos muitos diabéticos. Os doentes começaram a tomar água-Dd devido à doença cancerosa, no entanto, surpreendentemente, a terapia revelou-se eficaz também

contra a diabetes. Observações próprias conduziram à conclusão inesperada de que a diminuição da concentração de D tem um efeito positivo na glicemia no organismo dos diabéticos.

O objectivo da presente invenção consiste, por conseguinte, no desenvolvimento de preparados com um teor de deutério reduzido, que possibilitem o tratamento e cura da diabetes.

O fundamento da presente invenção é estabelecido pelo conhecimento de que uma diminuição da concentração normal de deutério do organismo (150 ppm, isto é 16,8 mMol/l concentração de HDO) afecta vantajosamente o equilíbrio da glicose, isto é as oscilações da glicemia estabilizam ao nível normal ou próximo do nível normal e diminui a glicemia constantemente elevada.

Um outro fundamento da presente invenção reside no conhecimento de que o consumo de água, soluções aquosas com um teor de D que é menor que o natural, ou hidratos de carbono, aminoácidos e lípidos existentes na alimentação, cujo teor de D é menor do que o natural, reduz o teor de D do organismo doente e consequentemente possibilita uma estabilização das oscilações da glicemia e uma diminuição dos valores de glicemia elevados.

Por conseguinte, a presente invenção refere-se preparados farmacêuticos adequados para o tratamento e cura de doentes diabéticos, contendo água com um teor de deutério de 0,01 a 135 ppm, isto é um teor de HDO de 0,021 a 287 mg/l, e ainda víveres adequados para o tratamento e cura de doentes diabéticos, contendo água com um teor de

deutério entre 0,01 e 135 ppm, isto é um teor de HDO de 0,021 a 287 mg/l.

O objecto da presente invenção consiste na utilização de água contendo 0,01 a 135 ppm de deutério, isto é 0,021 a 287 mg/l HDO para a preparação de preparados farmacêuticos adequados ao tratamento e cura da diabetes.

De entre os métodos para a preparação de água com teor de deutério reduzido podem-se citar aqui a electrólise e a destilação. Com este processo pode-se preparar água Dd em grande quantidades com custos específicos relativamente reduzidos.

a) potassa cáustica aquosa entre 15 e 20% é sujeita a electrólise com uma tensão contínua de 2 a 5 V, com o cátodo separado do ânodo. O hidrogénio pobre em D que se desenvolve no cátodo é queimado, o vapor de água gerado é condensado e recolhido em separado. Neste processo forma-se água com uma concentração de D de 30 a 40 ppm (Separation of Hydrogen Isotopes, Eds.: Howard K. Rae, American Chemical Society Symposium Series 68, Washington D. C. 1978; Isotope Separations, Eds.: Stelio Villani, American Nuclear Society, 1983). O teor de D da água obtida desta forma pode ainda diminuir mais por meio de repetição da electrólise.

b) água destilada é fervida numa coluna fraccionada com um 30 a 50 pratos, sob uma pressão de 5 a 6 kPa, entre 45 e 50 °C. Durante a destilação o índice de refluxo foi de 12 a 13, o retorno do pé é dez vezes. Com a aplicação destes parâmetros pode-se obter como produto da cabeça água com uma concentração de D de 0,1 a 30 ppm (Separation of Hydrogen Isotopes, Eds.: Howard K.

Rae, American Chemical Society Symposium Series 68, Washington D. C. 1978; Isotope Separations, Eds.: Stelio Villani, American Nuclear Society, 1983). Se, durante o funcionamento da coluna, os parâmetros forem alterados aumenta consideravelmente a carga da coluna, assim existe a possibilidade de preparação em grandes quantidades também de água com um teor de D superior a 30 ppm. Uma outra possibilidade consiste em submeter a água com baixo teor de D, obtida da coluna, a uma destilação fraccionada, numa coluna semelhante, a jusante e, deste modo, diminuir ainda mais o seu teor de D.

Hidratos de carbono, aminoácidos e lípidos com baixo teor de D podem ser adequadamente preparados utilizando-se água contendo 0,01 a 135 ppm de deutério, isto é 0,021 a 287 mg/l de HDO, de um modo conhecido em si, na culturas e pecuária.

A água Dd serve de matéria-prima para a preparação de preparados adequados para a cura da diabetes.

Os preparados feitos pelo processo de acordo com a presente invenção são adequados à cura da diabetes. Na base está o facto de, por meio da absorção de soluções e/ou alimentos preparados com água - Dd, os hidratos de carbono, aminoácidos e lípidos com baixo teor de D baixam a concentração de D no organismo, surgindo a possibilidade de estabilizar o nível variável de glicose e baixar os valores de glicemia elevados.

A qualificação da presente invenção para a cura dos doentes diabéticos foi confirmada por meio dos resultados

de experiências em que seres humanos foram tratados com água Dd.

V. K.: 1993 o nível de glicemia do paciente masculino de 67 anos oscilou entre 6,9 e 12 mMol/l. Através da administração diária de 0,5 litros de água - Dd contendo 90 ppm de deutério, a glicemia estabilizou no espaço de dois meses entre 8 e 9 mMol/l.

Z. P.: 1994 encontrou-se na paciente de 52 anos, a fazer-se o diagnóstico, um nível de glicemia de 14 mMol/l. A paciente não recebeu nenhum dos tratamentos habituais para os diabéticos. Por meio da toma de água Dd (diariamente 0,5 a 0,7 litros de água Dd contendo 90 ppm de deutério) o nível de glicemia baixou no espaço de 1 mês para 8 mMol/l.

K. Cs.: A paciente nascida em 1936 tornou-se diabética em 1994, na sequência do preparado de hormonas que tomou, devido a um tumor na mama, diagnosticas 7 anos antes, Os seus valores de glicemia oscilavam, o valor máximo foi de 9,7 mMol/l, o valor médio 7,9 mMol/l. Através da administração diariamente de 1,4 litros de água Dd com um teor de D de 100 ppm estabilizou o valor da glicemia em 4,5 mMol/l, os valores extremamente elevados desapareceram.

O. F.: A glicemia deste homem com 76 anos em 1994 foi considerada estável entre 12 e 14 mMol/l. O paciente recebeu primeiro diariamente 0,8 litros de água Dd com 100 ppm, depois diariamente 1 litro com 90 ppm. A glicemia diminuiu, passado um mês do tratamento, primeiro para 10,2 mMol/l e passadas mais duas semanas para 7,4 mMol/l.

H. A.: A diabetes do indivíduo com 62 anos em 1994, foi diagnosticada em 1990. Através do tratamento com medicamentos, a glicemia oscilou com estabilidade entre 16 e 17 mMol/l. Em Janeiro de 1995, após um tratamento de três meses com água Dd (1,2 litros, teor de D de 90 ppm) a glicemia diminuiu para 10,2 mMol/l. Um ano mais tarde, em Janeiro de 1996, mediu-se 7,6 a 7,9 mMol/l de glicemia. Para o fim do ano o valor da glicemia diminuiu mais (7,3 mMol/l), apesar da dose de medicamento do paciente ter diminuído para metade do valor original.

N. S.: A este menino nascido em 1987 foi diagnosticado diabetes em 1992. Antes do tratamento com água Dd a criança (27 kg de peso corporal) recebia de manhã 2+3 unidades de insulina e à tarde 2+2 unidades de insulina. A glicemia oscilava entre valores extremos de 17,5 e 1,9 mMol/l. Passados dois meses em que recebeu diariamente 0,4 litros de água Dd (90 ppm), desapareceram os valores extremos mais baixos, o nível de glicemia não diminuiu abaixo de 5 mMol/l, os valores superiores não eram maiores que 13,5 mMol/l.

Z. G.: O menino nascido em 1979 teve, em Setembro de 1996, uma medição do nível de glicemia de 9,8 a 15,5 mMol/l e subsequentemente diagnosticou-se diabetes. O paciente recebeu desde Outubro de 1996 até Maio de 1998 diariamente 0,5 litros de água Dd (90 ppm). Neste intervalo de tempo os níveis de glicemia do paciente oscilaram entre 5 e 7 mMol/l, não foi necessária a administração de insulina. Algumas semanas após a paragem com o tratamento com água Dd mediram-se no exame de controlo 14 a 20 mMol/l de nível de glicemia. Em Outubro de 1998 o paciente começou de novo a

beber água Dd, em seguida, restabeleceu-se em Janeiro de 1999 o nível de glicemia anterior.

Acerca dos resultados das experiências até agora realizadas em seres humanos pode-se dizer resumidamente que o consumo de água com um baixo teor de deutério tem um efeito favorável no nível de glicemia no caso de diabéticos. Deste modo pode-se conseguir em certos casos reduzir a dose o medicamento habitual.

Os preparados de acordo com a presente invenção podem conter a substância activa e veículos inertes, não tóxicos. A substância activa pode ser formulada em preparados de administração oral (por exemplo solução, emulsão, suspensão, etc.) ou em preparados de aplicação parentérica (por exemplo solução de perfusão).

A preparação do preparado farmacêutico é feita do modo habitual na indústria farmacêutica, misturando-se a substância activa e o veículo inerte, inorgânico ou orgânico entre si e transformando-se a mistura numa forma galénica.

Utiliza-se preferencialmente água como veículo.

Os preparados farmacêuticos podem ainda conter adjuvantes (por exemplo reticulantes, edulcorantes, aromatizantes, soluções tampão, etc.) habituais na indústria farmacêutica.

A dose diária do preparado farmacêutico de acordo com a presente invenção pode variar dentro de amplos limites e depende de vários factores, por exemplo da concentração de

D da água, do peso e idade do paciente, do tipo e gravidade da diabetes, etc. Para um doente com 70 kg de peso corporal a dose diária pode ser de 0,01 a 2 litros de água de D, cuja concentração de D se situa entre 0,01 e 135 ppm. Para aumentar, em parte o prazer, em parte o efeito, a água pode conter por exemplo 20 a 30 g de hidratos de carbono de baixo teor de D ou certos aminoácidos de baixo teor de D, ou mesmo condimentos e aromatizantes.

Os preparados de acordo com a presente invenção e o processo de acordo com a presente invenção têm as seguintes vantagens principais:

- a) Graças à sua utilização abre-se a possibilidade de intervir num sistema regulador das células até agora desconhecido.
- b) É possível a regulação do nível de glicemia dos doentes.
- c) Por meio da utilização do preparado de acordo com a presente invenção pode-se diminuir a dose de medicamentos habituais ou pode-se prescindir completamente destes.
- d) Garante-se que a glicemia se mantém dentro dos limites fisiológicos, desta forma reduz-se a probabilidade da manifestação de complicações mais cedo ou mais tarde.
- e) Os compostos utilizados no processo não têm efeitos secundários tóxicos.
- f) A preparação dos preparados é simples, não produz resíduos poluentes.

O processo é esclarecido através dos seguintes exemplos de concretização.

Exemplo 1 (não cai no âmbito da presente invenção)

Preparação de água de beber com uma composição salina favorável

A água com baixo teor de D é misturada com uma água mineral com uma composição salina conhecida (Csillaghegyi, Balfi) nas seguintes proporções:

- a) 0,25 partes em volume de água contendo 90 ppm de D + 0,75 partes em volume de água mineral (concentração final de D 135 ppm)
- b) 0,5 partes em volume de água contendo 90 ppm de D + 0,5 partes em volume de água mineral (concentração final de D 120 ppm)
- c) 0,75 partes em volume de água contendo 90 ppm de D + 0,25 partes em volume de água mineral (concentração final de D 105 ppm)
- d) 0,25 partes em volume de água contendo 60 ppm de D + 0,75 partes em volume de água mineral (concentração final de D 127,5 ppm)
- e) 0,5 partes em volume de água contendo 60 ppm de D + 0,5 partes em volume de água mineral (concentração final de D 105 ppm)

Exemplo 2 (não cai no âmbito da presente invenção)

A concentração de cátions e de aniões da água com baixo teor de D é ajustada com um concentrado preparado artificialmente, com uma composição salina favorável. Uma composição possível da solução original é a seguinte:

KCl	5,7 g
MgCl ₂ x 6 H ₂ O	199,65 g
CaCl ₂ x 6 H ₂ O	236,25 g.

A solução original preparada deste modo é adicionada a 1000 litros de água com Dd, assim ajustam-se as seguintes concentrações finais:

23,8 mg/l Mg²⁺, 64,1 mg/l Ca²⁺, 3 mg/l K⁺, 192 mg/l Cl⁻.

Exemplo 3 (não cai no âmbito da presente invenção)

Preparação de alimentos com baixo teor de D

Utilizando a água contendo 0,01 a 135 ppm de D, isto é 0,021 a 287 mg/l de HDO, cultivam-se do modo conhecido pimentão doce, tomate, vagens e feijão verde. As plantas são processadas como alimentos, do modo habitual na indústria alimentar.

Exemplo 4 (não cai no âmbito da presente invenção)

Preparação de hidratos de carbono (açúcares) com baixo teor de deutério

A água contendo 0,01 a 135 ppm, isto é 0,021 a 287 mg/l de HDO foi utilizada em condições de estufa para rega de beterraba sacarina rica em açúcar. A partir das beterrabas cultivadas deste modo obtém-se o açúcar com baixo teor de D pelo processo habitual de processamento de beterraba sacarina.

Exemplo 5 (não cai no âmbito da presente invenção)

Preparação de albumina com baixo teor de D

A água contendo 0,01 a 135 ppm, isto é 0,021 a 287 mg/l de HDO foi utilizada em condições de estufa, para rega de soja rica em albumina. O processamento das plantas foi realizado com os processos habituais na indústria alimentar e de rações.

Exemplo 6 (não cai no âmbito da presente invenção)

Preparação de lípidos, óleos com baixo teor de deutério

A água contendo 0,01 a 135 ppm, isto é 0,021 a 287 mg/l de HDO foi utilizada em condições de estufa para rega de girassóis ricos em óleo. O processamento das plantas foi realizado com os processos habituais na indústria alimentar e de rações.

Exemplo 7 (não cai no âmbito da presente invenção)

Preparação de alimentos ricos em albumina e lípidos com baixo teor de deutério

As plantas cultivadas com água contendo 0,01 a 135 ppm de D, isto é 0,021 a 287 mg/l de HDO, para rega são processadas do modo habitual na indústria de rações. As rações preparadas desta forma, com baixo teor de deutério são utilizadas na alimentação dos animais mantidos na agricultura, simultaneamente a água de beber dos animais é substituída por água contendo 0,01 a 135 ppm, isto é 0,021 a 287 mg/l de HDO. Os animais abatidos que contêm albumina com baixo teor de D, são processados do modo habitual na indústria alimentar.

Lisboa, 22 de Outubro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de água contendo 0,01 a 135 ppm de deutério, isto é 0,021 a 287 mg/l HDO para a preparação de preparados farmacêuticos adequados ao tratamento e cura da diabetes.

Lisboa, 22 de Outubro de 2007