ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 34453 B1

(51) Cl. internationale :
A61P 3/10

(43) Date de publication :
01.08.2013

(21) N° Dépôt :
35641

(22) Date de Dépôt :
05.02.2013

(30) Données de Priorité :
08.07.2010 HU P1000357

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/HU2011/000063 08.07.2011

(71) Demandeur(s) :
HYD RAKKUTATO ES GYOGYSZERFEJLESZTO KFT, FURJ UTCA 2. H-1124 BUDAPEST (HU)

(72) Inventeur(s) :
SOMLYAI, Gábor

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **UTILISATION D'UNE EAU APPAUVRIE EN DEUTÈRIUM POUR TRAITER LA RÉSISTANCE À L'INSULINE**

(57) Abrégé : CETTE INVENTION CONCERNE UNE EAU APPAUVRIE EN DEUTÉRIUM CONTENANT DE 0,01 À 135 PPM DE DEUTÉRIUM, DE PRÉFÉRENCE, DE 105 À 125 PPM DE DEUTÉRIUM, POUVANT ÊTRE UTILISÉE POUR TRAITER LA RÉSISTANCE À L'INSULINE. UN AUTRE OBJET DE CETTE INVENTION EST UN PRODUIT ALIMENTAIRE APPAUVRI EN DEUTÉRIUM CONTENANT DE 0,01 À 135 PPM DE DEUTÉRIUM, DE PRÉFÉRENCE, DE 105 À 125 PPM DE DEUTÉRIUM, POUVANT ÊTRE UTILISÉ POUR TRAITER LA RÉSISTANCE À L'INSULINE.

(استخدام المياه المستنفدة من الديوتريوم لمعالجة مقاومة الأنسولين)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بالمياه المستنفدة من الديوتريوم التي تحتوي علي ٠,٠١ إلي ١٣٥ جزء في المليون من الديوتريوم، ويفضل من ١٠٥ إلي ١٢٥ جزء في المليون من الديوتريوم، للاستخدام في معالجة مقاومة الأنسولين.

ويعتبر هدفاً آخر للاختراع منتج غذائي مستنفد من الديوتريوم يحتوي علي ٠,٠١ إلي ١٣٥ جزء في المليون من الديوتريوم، ويفضل من ١٠٥ إلي ١٢٥ جزء في المليون من الديوتريوم، للاستخدام في معالجة مقاومة الأنسولين.

01 AOUT 2013

N°35641
du 01.02.2013

(استخدام المياه المستنفدة من الديوتريوم لمعالجة مقاومة الأنسولين)

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بالمنتجات الدوائية والغذائية التي تحتوي علي مياه مستنفدة من الديوتريوم، مناسبة لعلاج مقاومة الأنسولين.

الخلفية التقنية:

إن داء السكري (DM) يعتبر مرضاً مزمناً لأيض الإنسان. وسبب المرض هو نقص الأنسولين، هرمون يفرزه البنكرياس، أو عدم الحساسية للأنسولين بداخل الكائن الحي (مقاومة الأنسولين، نقص الأنسولين النسبي)، أو كلاهما. ونتيجة لنقص الأنسولين التام أو النسبي تكون الخلايا غير قادرة علي امتصاص الجلوكوز، وهذا هو السبب في زيادة مستوي الجلوكوز في الدم (هيبرجليكيميا) مما يؤدي لظهور أعراض المرض. يكون مستوي الجلوكوز في دم المريض في مثل هذه الحالات أعلي من المدي الطبيعي الذي يكون ٣,٥ – ٦,٥ مليمول/لتر. من الشائع للأشخاص في مجموعة هذا المرض، بالرغم من أن الأمراض المختلفة تولد أمراض، ألا يستطيعون أن يفرزوا كمية الأنسولين المطلوبة من أجل عمليات الأيض لهم، أو يكون الأنسولين، برغم وجوده، لا تأثير له.

من الجانب التشخيصي، يوجد لداء السكري ثلاثة مجموعات فرعية:

١. معتمد علي الأنسولين، نوع ١ DM (IDDM) يظهر عادةً عند الأطفال والبالغين الصغار ولكن من الممكن أن يحدث في أي عمر. عند المرضي الذين ينتمون لهذه المجموعة، يكون الأنسولين الذاتي غائباً كلياً، مما يجعل التحكم في الأنسولين لا مفر منه لخفض سكر الدم لمجرد

البقاء.

٢. غير معتمد علي الأنسولين، نوع ٢ DM (NIDDM) يظهر دائماً فوق ثلاثين عاماً من العمر. يكون المرضي عادةً بدناء ومقاومين للأنسولين؛ أي أن، تفرز أعضائهم أنسولين ولكن تحث كمية الأنسولين الطبيعية فيهم استجابة تحت الطبيعية، فيزيد مستوي جلوكوز الدم. لا يحتاجون أنسولين خارجي للبقاء.

٣. نوع آخر من الDM، لا يندرج تحت كلتا المجموعتين، يكون نتيجة لمرض ابتدائي آخر، علي سبيل المثال، خاص بالبنكرياس.

في عدد سكان بلد ما، مرضي السكري من الممكن أن يصلوا من ٢ إلي ١٢%. في القائمة الفرعية للسكان، يحدث النوع I في ca. ١٥% والنوع II في ca. ٨٥%. استناداً علي التوزيع الجغرافي للDM يكون علي الأرجح أن الانتشار الأوسع يكون جزئياً متصل بالتغذية الغنية والبدانة (في الصين، انتشار NIDDM يكون ١,٣%؛ وفي الولايات المتحدة ٦,٦%؛ وضمن الميكسيكيين في الولايات المتحدة، ١٦%). العوامل العرضية للمرض تكون غالباً معروفة، ومن الممكن اعتبار علاجها محلولاً بمعني ما، بالرغم من أن العلاج علي مر عقود متعددة قد يكون لها تأثير جانبي خطير. مرضي السكري قد يظهرون مضاعفات "حادة"- نقص السكر في الدم، أو غيبوبة مفرطة التناضح، أو حماض حمض اللاكتيك إلخ.- في أي وقت، وعلي مر السنين مضاعفات متأخرة من الممكن أن تتطور (ماكروأنجيوباثي، التي يعبر عنها حدوث أكثر لمضاعفات أنثيروسكليروتيك؛ أو ماكروأنجيوباثي، أو تلف معين في الشعيرات الدموية؛ أو الارتفاع في قابلية العدوي). وكل ذلك يفسر أن لمرضي السكري نسبة وفيات أعلي ٢-٣ أضعاف، وأعلي ١٠ أضعاف في احتمال الإصابة بالعمي، وأعلي ٢٠ ضعف في حدوث الغرغرينة وبتر أطراف الجسم، أكثر من الناس الأصحاء. يكون لمرضي السكري تكاليف شديدة

"اجتماعية" عالية (علي سبيل المثال، لهم ضعف مدة البقاء في المستشفي عن متوسط السكان)، مما يؤكد أيضاً الحاجة وحاجة المجتمع لعلاج أكثر كفاءة لـDM.

إن الهدف من معالجة الـDM تجنب العواقب المباشرة لنقص الأنسولين وتقليل تعقيدات الحالة المزمنة.

من الممكن تحسين معالجة الـDM من خلال ثلاثة عوامل: ١.تعديل النظام الغذائي؛ ٢.التنظيم الحذر للنشاط البدني؛ ٣.أخذ الدواء. بصورة مثالية، التخطيط الجيد لتناول الغذاء، واستغلال السكر عن طريق النشاط البدني، وأخذ جرعات الدواء بشكل صحيح بصورة متوافقة مع بعض، والالتزام بمستوي جلوكوز في الدم متزن وملائم للإنسان بأدني تغييرات. ولسوء الحظ، من الصعب تحقيق ذلك والحفاظ عليه لفترات أطول، مما يؤدي للتعقيدات التي تم وصفها من قبل.

حديثاً، تم نشر مستندات (FEBS Lett. 1993; **317:** 1-4, Természetgyógyászat 1996; **10:** 29-32, Kisállatorvoslás 1996; **3:**114-5, Erfahrungsheilkunde 1997; **7:** 381-88, J. R. Heys and D. G. Melillo (eds) 1997 Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds. John Wiley and Sons Ltd. pp. 137-141, Z. Onkol/J. of Oncol. 1998; **30:** 91-94), وتم تسجيل براءات اختراع مجرية (Reg. No.: 208084, 209787)، اعتمادا علي التقنية الحديثة علي أهمية دور وجود الديوتريوم (D) بصورة طبيعية في تنظيم انقسام الخلية. غير التجارب الحيوانية التي تم وصفها في براءات الاختراع، تم التحقق من التأثير المضاد للأورام للمياه المستنفدة من الديوتريوم (DDW) أيضاً في الدراسات الخاصة بالانسان. في خلال زيادة عن السنوات العشرة الأخيرة، استهلك قرابة ١٠ ألاف مريض حوالي ٢٠٠٠ طن من DDW، و ١٥٠٠ مريض بالسرطان تابعه لفترة طويلة. هذه الحالات تؤكد أن خلايا السرطان حساسة

لتنضيب D وأغلب هذه الحالات (٧٠-٨٠%) لا تقدر علي التكيف للبيئة المتغيرة، مما يؤدي إلي انكماش أو حتي قضاء كلي علي الورم.

هناك عدد من مرضي السكري ضمن مرضي الأورام الذين استهلكوا DDW في آخر سنين. بدأ المرضي في شرب DDW بسبب السرطان ولكن، بشكل مفاجئ، كان ذلك مفيداً أيضاً لمرض السكري. من الممكن رسم العواقب الغير متوقعة المتمثلة في أن تقليل تركيز الD له تأثير مفيد أيضاً علي مستوي السكر في الدم للشخص المصاب بمرض السكري. في حالات متعددة من الممكن أن خفض جرعة الأنسولين للمرضي المستهلكين لـ DDW ، أو أدوية أخري يتم استخدامها لتجنب نقص الدم في السكر، التي تشير إلي أن تنضيب D زاد من الكفاءة الحيوية للأنسولين. استناداً علي هذه الملاحظة، تم تسليم براءة اختراع وتم استلام البراءة الأوروبية رقم ١٤٦٥٦٤١. وبالرغم من ذلك، وصف البراءة لا يذكر أن DDW مناسبة لعلاج مقاومة الأنسولين، أو أن المياه التي بها ١٠٥-١٢٥ جزء من المليون من مستوي D تعتبر أمثل لهذا التأثير (انظر أدناه).

الكشف عن الاختراع:

يتعلق الاختراع بصفة رئيسية بالمياه المستنفدة من الديوتريوم بمحتوي ديوتريوم يتراوح من ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون للاستخدام في علاج مقاومة الأنسولين.

وبدلاً من ذلك، يتعلق الاختراع باستخدام المياه المستنفدة من الديوتريوم بمحتوي ديوتريوم ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون في صناعة المنتجات الدوائية القابلة للتطبيق في علاج مقاومة الأنسولين.

يتعلق الاختراع أيضاً بمنتجات الغذاء المستنفد من الديوتريوم (٠,٠١ — ١٣٥ جزء في المليون من محتوي الديوتريوم) للاستخدام في علاج مقاومة الأنسولين.

وبدلاً من ذلك: استخدام المياه المستنفدة من الديوتريوم بمحتوي ديوتريوم ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون في صناعة منتجات الغذاء القابلة للتطبيق في علاج مقاومة الأنسولين.

مثل هذه المنتجات الموصوفة بأعلي أو استخداماتها تفضل إذا كان منتج الغذاء يحتوي علي الكربوهيدرات، أو البروتينات أو الدهون بوجود ٠,٠٠١ ١٣٥ جزء من المليون، والأمثل ١٠٥ — ١٢٥ جزء من المليون من محتوي الديوتريوم.

ويتمثل جانب آخر في طريقة لعلاج مقاومة الأنسولين حيث الشخص الذي يتطلب علاج يتم إعطاؤه مياه مستنفدة من الديوتريوم (DDW) بمحتوي ديوتريوم ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون.

ويتمثل جانب آخر في طريقة لعلاج مقاومة الأنسولين حيث الشخص الذي يتطلب علاج يتم إعطاؤه منتجات غذاء مستنفدة من الديوتريوم بمحتوي ديوتريوم ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون.

وفي كل الحالات السابقة يفضل أن يكون مستوي الديوتريوم للمياه أو الغذاء المستنفد من الديوتريوم ١٠٥ — ١٢٥ جزء من المليون.

الوصف التفصيلي للاختراع:

التطور في علم الجزيئيات حسن إلى حدٍ كبير من استيعابنا لتقنية تأثير الأنسولين. ويعد أمراً مقبولاً الآن أن نقل بروتينات GLUT (إنزيمات جلوكوز الترانسبورتاز ، والبروتينات المسؤلة عن نقل الجلوكوز خلال الغشاء) من السيتوبلازم للغشاء عند تأثير الأنسولين يعد خطوة هامة في امتصاص الجلوكوز الخلوي (TRENDS in Biochemical Sciences Vol. 31.No 4 April 2006: تحسير الGAP بين إشارات الأنسولين ونقل GLUT4). تم الكشف أيضاً، بالرغم من ذلك، أن

GLUT4 (واحد من بروتينات نقل الجلوكوز الأربعة المعروفة) بينت نقل غير معتمد علي الأنسولين، المستحث بواسطة عدة مركبات (أكسيد النيتريك، وأسترات الفوربول، العوامل المضادة أدرينالية المفعول β- و α- إلخ. (J. Membrane Biol. 190, 167-174, 2002 :الإشارات التي تنظم نقل GLUT4). واحد من أسباب مقاومة الأنسولين في النوع DM II من الممكن أن يكون، كما يفترض الباحثون، أن نقل الإشارة بين مستقبل الأنسولين والبروتين GLUT4 يكون معطلا.

إن الهدف من أبحاث السنوات الأخيرة كان اكتشاف الآلية الجزيئية للعمليات المستحثة بالتركيز المخفض من D. إن تأثير تنضيب D علي GLUT4 تم التحقيق فيه عن طريق قياس مستويات السكر في الدم للفئران المعالجة بالستربتوزوتوكين (STZ) التي تنقصها انتاجية الأنسولين. تفاعل المياه مع تركيزات D المتعددة (٢٥، ٧٥، ١٠٥، و ١٢٥ جزء من المليون) وجرعات الأنسولين (١×٢ IU يومياً) تمت دراسته. أكدت مستويات السكر في الدم بوضوح أن الملاحظة المبكرة علي نقص السكر في الدم عند استهلاك DDW (٢٨ ملي مول/لتر في المجموعة المستهلكة ٢٥ جزء من المليون من DDW؛ ٥٠ ملي مول/لتر في المستهلكة ١٥٠ جزء من المليون مياه طبيعية؛ $p > ٠,٠٥$). التغيرات في كمية GLUT4 موضحة في شكل ١.

العواقب المستنبطة من النتائج:

١) في الفئران الأصحاء، غير المعالجين بـSTZ لم يكن هناك فرق بين الحيوانات المستهلكة ٢٥ جزء من المليون أو ١٥٠ جزء من المليون من المياه (مخططان بالأعمدة علي اليمين). ليس لـDDW تأثير علي كمية الـGLUT4 في الغشاء.

٢) عند الفئران المعالجة بـSTZ المستهلكين لمياه طبيعية (مخطط بالأعمدة علي أقصي الشمال) كانت كمية الـGLUT4 أقل من ٤٠% من مجموعة المقارنة.

٣) عند الفئران المعالجة بSTZ المستهلكين DDW (٢٥، و٧٥، و١٠٥، و١٢٥ جزء من المليون) كانت كمية الGLUT4 أكبر من الموجودة في مجموعة المقارنة STZ (١٥٠ جزء من المليون).

٤) تمت ملاحظة اعتماد واضح على الجرعة، DDW لـ١٠٥ و ١٢٥ جزء من المليون له أقوي تأثير.

النتيجة المفاجئة لهذه الدراسة كانت بالتالي أنه، بالنسبة للفأر المصاب بالسكري كنظام للتمثيل، أثر تنضيب D بصورة رئيسية ليس علي مستقبل الأنسولين ولكن علي عدد جزيئيات نقل الجلوكوز في غشاء الخلية، وهذا كيف مكّن امتصاص الجلوكوز من الدورة الدموية. الفئران المستهلكة DDW لها بصورة ملحوظة مستوي سكر في الدم أقل. كان هناك تناقض ملحوظ للتأثير المضاد للسرطان لDDW حيث مستويات الديوتريوم المنخفضة لها تأثير مكبح للتورم أقوي: علي نقل الGLUT4، ومستويات قريبة من الطبيعي من الديوتريوم (١٠٥ و ١٢٥ جزء من المليون) كان له أفضل تأثير.

وفقاً لما سبق، يتعلق الاختراع باستخدام المياه المستنفدة من الديوتريوم (DDW) لعلاج مقاومة الأنسولين اعتماداً علي التأثير الذي من الممكن أن يقوم DDW بزيادة عدد نماذج الGLUT4 (إنزيم جلوكوز الترانسبورتاز) في الغشاء، ومن الممكن أيضاً أن يقلل أو يلغي مقاومة الأنسولين الخاصة بالخلايا، وتمكن امتصاص جلوكوز طيعي، ومستوي سكر في الدم أقل.

يعتمد الاختراع علي إدراك أن تقليل التركيز الطبيعي للD بالنسبة للكائن الحي له تأثير مفيد علي الأيض للجلوكوز عن طريق تنشيط بروتينات إنزيم جلوكوز الترانسبورتاز. تتم زيادة عددهم في الغشاء بصورة ملحوظة، مما يحفظ توازن مستوي السكر في الدم الغير متوازن عند المستوي الطبيعي أو القريب من الطبيعي ويقلل من ارتفاع السكر في الدم. هذه الملاحظة الخلاقّة تشير

إلي أن المستوي المخفض للD يلغي مقاومة الأنسولين – إما عن طريق إرجاع طريق الإشارة بين مستقبلات الأنسولين وبروتينات GLUT أو عن طريق تنشيط بروتينات GLUT دون الاعتماد علي تنبيغ الإشارة- وأيضاً يجعل السكر في الدم طبيعياً.

من المعروف أنه إلي جانب حجم المياه المستهلكة يومياً لـ ١,٢ – ١,٥ لتر، عمليات الأيض للإنسان تنتج ٠,٢ – ٠,٣ لتر مما يسمي مياه التأكسد من تفكك المركبات العضوية. لتجنب أن محتوي D لمياه التأكسد، المنشأة من المركبات العضوية المنشأة تحت الظروف الطبيعية، تفسد تأثير DDW المستهلكة، يستند الاختراع أيضاً علي فكرة أن استهلاك المركبات العضوية (الكربوهيدرات، والأحماض الأمينية، والدهون) بمحتوي D مخفض يعد أسلوباً آخر لخفض مستوي D عند الشخص المصاب وأيضاً لتقليل أو إلغاء مقااومة الأنسولين، لحفظ توازن مستوي السكر في الدم ولتقليل ارتفاع السكر في الدم.

بالتالي، عند الاستخدام المستند علي الاختراع، المياه بمحتوي D ٠,٠١ – ١٣٥ جزء من المليون (٠,٠٢١ – ٢٨٧ مجم/لتر HDO) و/أو كربوهيدرات، وأحماض أمينو و دهون بمحتوي ديوتريوم مخفض (٠,٠١ –١٣٥ جزء من المليون D)، يتم تطبيقها لصناعة منتجات دوائية وأطعمة مناسبة لعلاج مقاومة الأنسولين. أوضحت تجاربنا أن، ضمن الفترة المذكورة، ١٠٥ و ١٢٥ جزء من المليون D (أن، ٢٢٠-٢٦٢ مجم/لتر HDO) ملائماً.

وفقاً للاختراع يتم خفض محتوي D للمياه بواسطة طريقة معروفة، عملياً التحليل الكهربائي أو التقطير، إلى ٠,٠١ – ١٣٥ جزء من المليون (٠,٠٢١ – ٢٨٧ مجم/لتر HDO)، والمياه التي بها محتوي D ٠,٠١ – ١٣٥ جزء من المليون (٠,٠٢١ – ٢٨٧ مجم/لتر HDO) تستخدم في إنتاج الكربوهيدرات، والأحماض الأمينية، والدهون بمحتوي D مخفض. تتم معالجة DDW والكربوهيدرات، والأحماض الأمينية، والدهون الناتجة من استخدامها بتقنية دوائية قياسية

للحصول على منتجات دوائية (باستخدام المواد الناقلة والإضافات العادية)، أو عن طريق تقنية صناعة الغذاء العادية لمنتجات الغذاء. يكون تطبيقاً مفضلاً لإنتاج الكربوهيدرات، والأحماض الأمينية والدهون بمحتوي D مخفض عندما يكون محتوي ديوتريوم في المياه ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون (٠٢١,٠ — ٢٨٧ مجم/لتر HDO) ويتم استخدامها في إنماء النباتات وتربية الحيوانات.

من الطرق لإنتاج DDW، تم هنا ذكر التحليل الكهربائي والتقطير بالتفصيل لأن ذلك ممكن أن يعطي كميات كبيرة من DDW بتكلفة منخفضة نسبياً.

أ/ يتم تحليل محلول KOH المائي بتركيز من ١٥-٢٠% كهربائياً باستخدام ٢-٥ فولت DC عند أنود وكاثود منفصلين. الهيدروجين بمحتوي ديوتريوم مخفض، المرسب عند الكاثود، يتم حرقه والبخار الذي يتم الحصول عليه يتم تكثيفه في نظام تقطير ويتم تجميعه بصورة منفصلة. المياه التي يتم الحصول عليها تحتوي علي ٣٠-٤٠ جزء من المليون من الديوتريوم (Separation of Hydrogen Isotopes Eds.:Howard K. Rae, American Chemical Society Symposium Series 68, Washington D.C. 1978; Isotope Separation Eds.: Stelio Villani, American Nuclear Society 1983). وبالتحليل الكهربائي المتكرر، من الممكن أن يخفض محتوي الديوتريوم للمياه، أكثر من ذلك.

ب/ المياه المقطرة يتم غليها في عمود تقطير باستخدام عدد من الصواني يتراوح بين ٥٠-١٥٠، مناسبة للتقطير التجزيئي، عند ضغط ٥٠-٦٠ مل بار و ٤٥-٥٠° مئوية. يتم إجراء التقطير عند معدل إرجاع ١٢-١٣ ويتم إرجاع المنتجات الثقيلة ١٠-مرات. بهذه العوامل، محتوي الD في المنتج العلوي يكون ٠,١ إلي ٣٠ جزء من المليون (Separation of Hydrogen Isotopes Eds.:Howard K. Rae, American Chemical Society Symposium Series 68,

Washington D.C. 1978; Isotope Separation Eds.: Stelio Villani, American Nuclear Society 1983) . بتغيير متغيرات التشغيل للعمود، علي سبيل المثال عن طريق زيادة الحمل إلي حد كبير، المياه بمحتوي D فوق ٣٠ جزء من المليون من الممكن أن يتم إنتاجها أيضاً بكميات كبيرة. و، عن طريق فصل الDDW المنتجة عن طريق العمود الأول على مزيد من الأعمدة، من الممكن أن تتم زيادة استنفاد الديوتريوم.

يتم استخدام DDW كمادة أساسية في إنتاج المستحضرات المناسبة للعلاج ومداواة مرض السكري.

المنتج، المصّنع وفقاً للاختراع، من الممكن استخدامه لمعالجة مرضي السكري. وذلك يعتمد علي حقيقة أن إعطاء المحاليل المصنوعة باستخدام DDW، أو الكربوهيدرات، أو الأحماض الأمينية والدهون بمحتوي ديوتريوم مخفض، سيتم خفض مستوي D عند الشخص، مما يؤدي إلي حث إنزيم ترانسبورتاز الجلوكوز وبالتالي إلى مقاومة أنسولين قليلة أو منعدمة وسكر دم متعادل (ليس غير متزن أو مرتفع).

لتلخيص النتائج الخاصة بعمل البحث الأساسي الذي تم القيام به حتي الآن ممكن أن نقول أنه في التجارب النموذجية قد ساعد استهلاك الDDW على خفض مستويات السكر في الدم، والفركتوزامين، وhBAIC (حيث تشير القيمتان الأخيرتان إلى سكر الدم للأسابيع القليلة الأخيرة)، وبصورة ملحوظة زادت جزيئيات ترانسبورتاز الجلوكوز في الغشاء. وأكدت التجارب التي أجريت على الإنسان في السنوات الأخيرة أن استهلاك DDW له تأثير مفيد علي مستوي السكر في الدم عند مرضي السكري. ملاحظة استهلاك DDW علي GLUT4 مكّنت استخدامستحضرات تنضيب الديوتريوم لتقليل أو القضاء علي مقاومة الأنسولين عند مرضي السكري.

المنتجات المعتمدة علي الاختراع من الممكن استخدامها في الممارسة الطبية في صور تحتوي علي المكون الفعال، والمواد الناقلة الخاملة غير السامة. ويمكن معالجة العامل الفعال للحصول على منتجات تعطي عن طريق الفم (محلول، أو مستحلب، أو معلق إلخ) أو بالحقن (تسريب المحلول إلخ.).

صناعة المنتجات الدوائية تتم بطرق قياسية لهذا المجال، عن طريق خلط العامل الفعّال مع المواد الناقلة الخاملة الغير عضوية أو العضوية وتحضير الصيغة الخاص بصناعة الأدوية من الخليط. تعتبر المياه مادة ناقلة عملية.

قد تحتوي المنتجات الدوائية أيضاً على مكونات مساعدة أخري (مثل عوامل الترطيب، أو التحلية أو عوامل عطرية، ومحاليل منظمة) تستخدم عادةً في الصناعة الدوائية.

من الممكن أن تتغير الجرعة اليومية من المنتجات الدوائية التي تعتمد علي الاختراع وتعتمد علي عدة عوامل مثل تركيز الD الخاص بالماء، عمر ووزن الجسم للمريض، نوع وشدة مرض السكري إلخ. بالنسبة لمريض ٧٠ كجم، من الممكن أن تكون الجرعة اليومية ٠,٠١-٢ لتر DDW بتركيز D ٠,٠١-١٣٥ جزء من المليون. لزيادة كل من الخصائص الحسية والتأثير الحيوي، ممكن أن تحتوي المياه علي سبيل المثال ٢٠-٣٠ جم/لتر من الكربوهيدرات المستنفدة من الD، بعض الأحماض الأمينية المستنفدة من الD، أو نكهات وروائح أخري.

مميزات المستحضر والعملية المعتمدين علي الاختراع هي كما يلي:

أ/ استخدامه يمكّن من زيادة عدد الجزيئيات الناقلة للجلوكوز في غشاء الخلية وبالتالي تقليل أو القضاء علي مقاومة الأنسولين.

ب/ يسمح بتنظيم مستوي السكر في دم المرضي.

ج/ استخدام العلاج الخاص بمرض السكري القياسي ممكن أن يتم تقليله أو يلغي.

د/ ضمان أن مستويات الجلوكوز في الدم ضمن الحدود الفيسيولوجية، وبهذه الطريقة يمكن تقليل فرصة المضاعفات المبكرة أو المتأخرة.

هـ/ المواد الكيميائية المستخدمة في العملية غير سامة وغير مولدة للمناعة.

و/ صناعة المستحضرات بسيطة ولا يتولد عنها نفايات خطيرة.

أمثلة:

سينم توضيح الاختراع بتفصيل أكثر، بدون تقييد مجال الحماية، أدناه:

أ) مثال دوائي:

في نظام نموذج الفئران، تمت معالجة الحيوانات مسبقاً بالستربتوزوتوسين (STZ) ثم تمت معالجتهم بمياه بها تركيزات ديوتريوم متعددة لـ٤ أسابيع في تجارب متعددة مستقلة. كان للفئران يومياً معالجتان أنسولين بـ١ وحدة دولية، استهلكت مجموعة المقارنة مياه طبيعية (١٥٠ جزء من المليون) بينما المجموعات المعالجة استهلكت DDW من ٢٥، و٧٠، و١٠٥، و١٢٥، و١٣٠، و١٣٥، و١٤٠، و١٤٥ جزء من المليون من مستوي D. لاكتشاف أي تقنية مسئولة عن مستويات السكر في الدم المنخفضة الموجودة عند الفئران التي تشرب من DDW، تم تحديد كمية بروتين GLUT4 في غشاء خلية عضلة الفئران. يبين العمودان الخاليان الموجودان أقصي اليمين في شكل ١ أنه بالنسبة للفئران التي لم يتم معالجتها مسبقاً بـSTZ لم تتأثر كمية GLUT4 بتركيز D (٢٥ — ١٥٠ جزء من المليون) في المياه التي قاموا باستهلاكها. الخمسة عواميد الغامقة جهة اليسار للشكل تبين أنه، ضمن الفئران المعالجة مسبقاً بـSTZ، أقل مستوي GLUT4 كان للحيوانات التي تشرب مياه طبيعية (١٥٠ جزء من المليون) بينما بالنسبة للفئران التي تشرب

DDW كان أعلي وكان الأقصي عند مستوي D ١٠٥ و ١٢٥ جزء من المليون. ووفقاً لذلك، كان السكر في دم الفئران أيضاً الأقل في هذا المدى (١٠٥ — ١٢٥ جزء من المليون).

ب) أمثلة الصياغة

مثال الصيغة ١: تصنيع مياه الشرب بتركيبة معادن مفيدة

المياه المستنفدة من الديوتريوم والمياه المعدنية المكونة من تركيبة معروفة (مثل "Csillaghegyi" أو "Balfi") يتم خلطها بالنسب الآتية:

أ/ ٠,٢٥ جزء بحجم ٩٠ جزء من المليون DDW +٠,٧٥ جزء من المليون مياه معدنية (تركيز D نهائي : ١٣٥ جزء من المليون)؛

ب/ ٠,٥ جزء بحجم ٩٠ جزء من المليون DDW +٠,٥ جزء من المليون مياه معدنية (تركيز D نهائي : ١٢٠ جزء من المليون)؛

جـ/ ٧٥,٠ جزء بحجم ٩٠ جزء من المليون DDW +٢٥,٠ جزء من المليون مياه معدنية (تركيز D نهائي : ١٠٥ جزء من المليون)؛

د/ ٢٥,٠ جزء بحجم ٦٠ جزء من المليون DDW +٧٥,٠ جزء من المليون مياه معدنية (تركيز D نهائي : ٥,١٢٧ جزء من المليون)؛

هـ/٠,٥ جزء بحجم ٦٠ جزء من المليون DDW +٠,٥ جزء من المليون مياه معدنية (تركيز D نهائي : ١٠٥ جزء من المليون)؛

مثال الصيغة ٢: يتم ضبط محتوي الكاتيونات والأنيونات في DDW بواسطة ناتج تركيز صناعي بتركيبة ملح مفيدة.

ويكون تركيب محتمل للمحلول المخزن كالتالي:

KCl	٥,٧ جم
$MgCl_2 \times 6\ H_2O$	١٩٩,٦٥ جم
$CaCl_2 \times 6\ H_2O$	٢٣٦,٢٥ جم

بإضافة المحلول المخزن هذا إلي ١٠٠٠ لتر من DDW، التركيزات النهائية ستكون (بالمجم/لتر): Mg^{2+}، 23.8؛ Ca^{2+}، 64.1؛ K^+، 3؛ Cl^-، 192.

مثال الصيغة ٣: صناعة منتجات الغذاء بمحتوي D مخفض

تم إنماء فلفل أخضر (بابريكا)، وطماطم، وبازلاء خضراء، وفول فرنسي إلخ. بطرق زراعية قياسية، باستخدام مياه محتوي D بها يتراوح بين ٠,٠١-١٣٥ جزء من المليون. تمت معالجة الحصاد من المنتجات الغذائية بإجراءات نمطية لصناعة الغذاء.

مثال الصيغة ٤: إنتاج كربوهيدرات مستنفدة من الديوتريوم (سكريات)

يتم استخدام مياه تحتوي علي ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون D (٠,٠٢١ — ٢٨٧ مجم/لتر HDO) للري عند إنماء بنجر السكر — لأنه غني بالسكر — تحت ظروف الصوبات الزراعية. يتم استخلاص السكر من النبات الذي ينمو بواسطة DDW بالطرق العامة لمعالجة بنجر السكر.

مثال الصيغة ٥: إنتاج بروتينات مستنفدة من الديوتريوم

يتم استخدام مياه تحتوي علي ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون D (٠,٠٢١ — ٢٨٧ مجم/لتر HDO) للري عند إنماء فول الصويا — لأنه غني بالبروتينات — تحت ظروف الصوبات الزراعية. تمت معالجة النبات الذي يتم إنماؤه بواسطة DDW للحصول على غذاء للإنسان وغذاء للحيوان بالطرق القياسية للفرع المناظر الصناعي.

مثال الصيغة ٦: إنتاج الدهون/والزيوت المستنفدة من الديوتريوم

يتم استخدام مياه تحتوي علي ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون D (٠,٠٢١ — ٢٨٧ مجم/لتر HDO) للري عند إنماء زهرة عباد الشمس — لأنها غنية بزيوت الخضروات — تحت ظروف الصوبات الزراعية. تمت معالجة النبات الذي يتم إنماؤه بواسطة DDW للحصول على غذاء للإنسان وغذاء للحيوان بالطرق القياسية للغذاء وصناعة الغذاء.

مثال الصيغة ٧: إنتاج الغذاء المستنفد من الديوتريوم الغني بالبروتينات والدهون

يتم معالجة النباتات التي يتم إنماؤها باستخدام المياه التي تحتوي علي ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون D (٠,٠٢١ — ٢٨٧ مجم/لتر HDO) للري، بالطرق القياسية للحصول على غذاء للحيوانات. يتم إعطاء هذا الغذاء المستنفد من الديوتريوم لحيوانات المزرعة التي تم استبدال مياه الشرب الخاصة بها بمياه تحتوي علي ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون D (٠,٠٢١ — ٢٨٧ مجم/لتر HDO). يتم ذبح ومعالجة الحيوانات بالطرق القياسية.

عناصر الحماية:

١- مياه مستنفدة من الديوتريوم (DDW) حيث يكون تركيز الديوتريوم بها ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون للاستخدام في علاج مقاومة الأنسولين.

٢- استخدام المياه المستنفدة من الديوتريوم (DDW) التي يكون تركيز الديوتريوم بها ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون في صناعة المنتجات الدوائية التي يمكن استخدامها في علاج مقاومة الأنسولين.

٣- المياه المستنفدة من الديوتريوم وفقاً لعنصر الحماية ١ أو الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يتراوح محتوي الديوتريوم في المياه بين ١٠٥ — ١٢٥ جزء من المليون.

٤- منتج غذاء مستنفد من الديوتريوم حيث يكون به محتوي ديوتريوم يتراوح بين ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون للاستخدام في معالجة مقاومة الأنسولين.

٥- استخدام المياه المستنفدة من الديوتريوم (DDW) التي يكون تركيز الديوتريوم بها ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون في صناعة المنتجات الغذايية التي يمكن استخدامها في علاج مقاومة الأنسولين.

٦- منتج الغذاء وفقاً لعنصر الحماية ١ أو الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية ٥، حيث يتراوح محتوي الديوتريوم في منتج الغذاء بين ١٠٥ — ١٢٥ جزء من المليون.

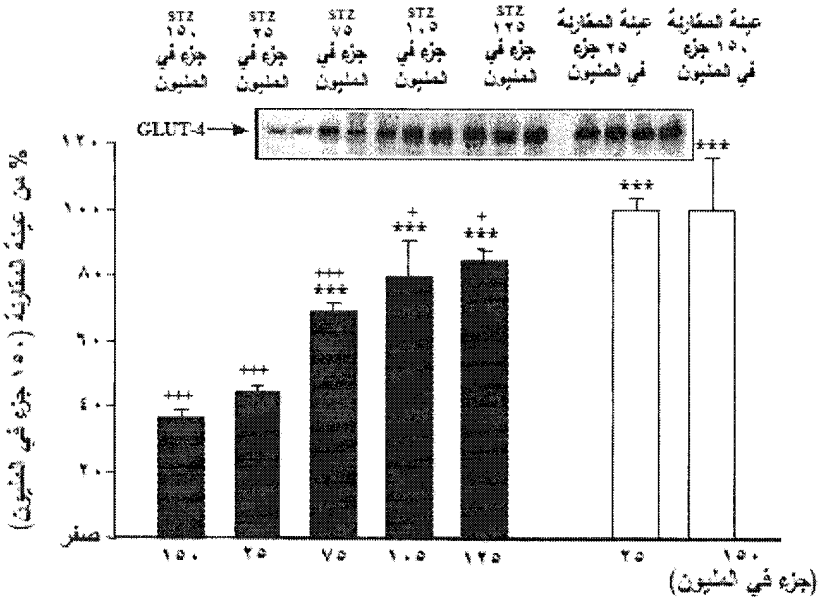
٧- منتج الغذاء أو الاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية ٤ إلي ٦، حيث يحتوي منتج الغذاء علي الكربوهيدرات، والبروتينات، والدهون بمحتوي ديوتريوم يتراوح بين ١٠٥ — ١٢٥ جزء من المليون.

٨- طريقة لمعالجة مقاومة الأنسولين، حيث تتميز بإعطاء شخص يحتاج إلى هذا العلاج، المياه المستنفدة من الديوتريوم التي بها محتوي ديوتريوم يتراوح بين ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون.

٩- طريقة لمعالجة مقاومة الأنسولين، حيث تتميز بإعطاء شخص يحتاج إلى هذا العلاج، منتج غذاء مستنفد من الديوتريوم به محتوي ديوتريوم يتراوح بين ٠,٠١ — ١٣٥ جزء من المليون.

١٠- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٨ أو ٩، حيث يتراوح محتوي الديوتريوم في المياه بين ١٠٥—١٢٥ جزء من المليون.

تأثير DDW على انتقال موضع GLUT-4 المستحث بالإنسولين إلى الغشاء في m. Soleus



p= ٠,٠١ مقابل عينة المقارنة (١٥٠ جزء في المليون)

p= ٠,٠١ ،p= *٠,٠٥ مقابل STZ (١٥٠ جزء في المليون)

أصل			
اسم الطالب			
عدد اللوحات	1	رقم اللوحة	1
رقم الطلب/التاريخ/الساعة			
توقيع الوكيل / الطالب			