

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5390334号
(P5390334)

(45) 発行日 平成26年1月15日 (2014. 1. 15)

(24) 登録日 平成25年10月18日 (2013. 10. 18)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	33/24	(2006. 01)	A 6 1 K	33/24
A 6 1 K	33/06	(2006. 01)	A 6 1 K	33/06
A 6 1 K	9/14	(2006. 01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/26	(2006. 01)	A 6 1 K	9/26
A 6 1 P	3/10	(2006. 01)	A 6 1 P	3/10

請求項の数 3 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-237888 (P2009-237888)
 (22) 出願日 平成21年10月15日 (2009. 10. 15)
 (65) 公開番号 特開2011-84505 (P2011-84505A)
 (43) 公開日 平成23年4月28日 (2011. 4. 28)
 審査請求日 平成23年6月21日 (2011. 6. 21)

(73) 特許権者 000162489
 協和化学工業株式会社
 香川県高松市屋島西町 3 〇 5 番地
 (74) 代理人 100102314
 弁理士 須藤 阿佐子
 (74) 代理人 100123984
 弁理士 須藤 晃伸
 (72) 発明者 工藤大輔
 香川県坂出市林田町 4 2 8 5 協和化学工
 業株式会社研究開発部内
 (72) 発明者 穴吹 仁
 香川県坂出市林田町 4 2 8 5 協和化学工
 業株式会社研究開発部内
 審査官 荒巻 真介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 パナジウム固溶酸化マグネシウム化合物粒子を有効成分とする血糖値降下剤または膵臓機能強化乃至活性化剤。

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (2) 、

[化 2]

 $M_{1-x}(V)_xO$

(2)

(式 (2) 中、M は M g をあらわし、x は下記範囲を示す。

 $0 < x < 0.05$)

で表される酸化マグネシウム化合物粒子を有効成分とする血糖値降下剤または膵臓機能強化乃至活性化剤。

【請求項 2】

上記の酸化マグネシウム化合物粒子を 8 5 ~ 9 7 重量 % の割合で含有する錠剤である請求項 1 に記載の血糖値降下剤または膵臓機能強化乃至活性化剤。

【請求項 3】

体内吸収力が優れたパナジウムおよびマグネシウム補給剤である請求項 1 または 2 に記載の血糖値降下剤または膵臓機能強化乃至活性化剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、パナジウム固溶酸化マグネシウム化合物粒子を有効成分とする血糖値降下剤ま

たは膵臓機能強化乃至活性化剤に関するものであり、より詳しくは、マグネシウム（Mg）酸化物に微量のバナジウム（V）化合物を添加して、バナジウム固溶酸化マグネシウム化合物粒子とすることにより、膵臓機能強化および活性化、すなわち、血糖値を下げ、糖尿病、膵炎等の膵臓病の予防ないし治療に優れた効果を有し、さらに体内吸収力が優れたバナジウムおよびマグネシウム補給剤としての効果を併せ持つ無機化合物粒子に関する。

【背景技術】

【0002】

膵臓は、消化酵素を含む膵液を分泌し、それを消化管へ送り込む。膵液中にはたんぱく質分解酵素であるキモトリプシンやトリプシン、炭水化物の分解に働くアミラーゼ、脂質の分解に働きリパーゼなどが含まれており、食物の分解に寄与する。また膵臓の中のランゲルハウス島はインシュリン、グルカゴンなどのホルモンを血液中に分泌する。

10

膵臓が原因の病気としては、膵炎、糖尿病があるが、糖尿病は患者が年々増えているにもかかわらず、完治が難しい病気であるとされている。糖尿病は膵臓からのインシュリンの分泌低下や、分泌作用が十分でなくなるために起こり、重症になると網膜症や壊疽、心筋梗塞などの合併症を引き起こす。糖尿病の治療としては、インシュリンの投与がなされているが、予防・治療薬のほとんどは有機物ベースの治療薬（特許文献1）（特許文献2）である。近年、糖尿病にバナジウムが有効と言われ、V-有機錯体も提案されている（特許文献3）。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0003】

【特許文献1】特開平10-310524号公報

【特許文献2】特開2000-44472号公報

【特許文献3】W O 2007-43606号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、糖尿病、膵炎等の膵臓病の治療乃至予防、さらに膵臓機能強化乃至活性化剤、として有用な無機化合物粒子を提供することである。すなわち、微量のVをMg酸化物に固溶させた無機化合物粒子を提供することである。

30

【課題を解決するための手段】

【0005】

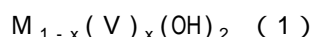
本発明者等は、無機系制酸剤の粘膜保護効果および潰瘍治療効果につき鋭意研究の結果、これら人体に不足しがちな微量のVをMg化合物または/及びCa化合物に固溶させた無機化合物粒子が、血糖値を下げ、さらに膵臓機能の強化乃至活性化、すなわち、糖尿病、膵炎等の予防乃至治療に優れた効果があることをも見出した。

【0006】

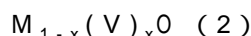
本発明者は、人間が必要とするミネラルの一つであるバナジウムイオンの微量を、Mgまたは/及びCa化合物に固溶させた下記式（1）、（2）及び（3）で表される無機化合物を経口投与することにより、血糖値を下げることを見出した。

40

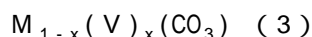
[化1]



[化2]



[化3]



（式（1）ないし（3）中、MはMgまたはCaの少なくとも1種をあらわし、xの値は、 $0 < x \leq 0.1$ 、好ましくは $0 < x \leq 0.05$ である。）

x値が0.1を超えると人体に悪影響を及ぼす可能性が出てくる。

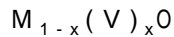
【0007】

50

すなわち、本発明は、以下の(1)ないし(3)の血糖値降下剤または膵臓機能強化乃至活性化剤を要旨とする。

(1)式(2)、

[化2]



(2)

(式(2)中、MはMgをあらわし、xは下記範囲を示す。

$$0 < x < 0.05$$

で表される酸化マグネシウム化合物粒子を有効成分とする血糖値降下剤または膵臓機能強化乃至活性化剤。

(2)

上記の酸化マグネシウム化合物粒子を85～97重量%の割合で含有する錠剤である(1)に記載の血糖値降下剤または膵臓機能強化乃至活性化剤。

(3)

体内吸収力が優れたバナジウムおよびマグネシウム補給剤である(1)または(2)に記載の血糖値降下剤または膵臓機能強化乃至活性化剤。

【発明の効果】

【0008】

本発明により、糖尿病、膵炎糖の膵臓病の治療乃至予防、さらに膵臓機能強化乃至活性化剤、として有用な酸化マグネシウム化合物粒子を提供することができる。すなわち、微量のVをMgの酸化物に固溶させた酸化マグネシウム化合物粒子を提供することができる。

本発明の酸化マグネシウム化合物粒子は、膵臓機能の強化乃至活性化に優れた効果があるのみならず、バナジウム(V)及びマグネシウム(Mg)補給に効果的である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明の式(1)、(2)および(3)で表される無機化合物粒子は、本発明者が見出した新規な化合物で、MgまたはCaの水酸化物、酸化物、炭酸化物に微量のバナジウムが固溶したものである。これは、MgまたはCaの水酸化物、酸化物、炭酸化物粒子と同じ結晶構造を有する化合物であり、粉末X線回折法によれば、MgまたはCaの水酸化物、酸化物、炭酸化物粒子と同じ回折パターンを示す。

【0010】

本発明の無機化合物の製造方法は、マグネシウムイオン、またはCa及びカルシウムイオンとバナジウムイオンを含有する水溶液に、これらカチオンの合計当量に対してほぼ当量以下のアルカリ性物質または炭酸ソーダを加え、攪拌下に反応させ、必要に応じさらに反応物を常温～200℃でオートクレーブを用いて、水熱処理してもよい。その後、水洗、脱水、乾燥する。ついで約300～1200℃、好ましくは、400～900℃で約0.1～10時間焼成した後、粉碎、分級等の慣用の手段を適宜選択して採用することにより、製造される。

【0011】

本発明の無機化合物粒子を、血糖値降下剤として、または膵臓の機能強化乃至活性化剤として、膵臓病の予防ないし治療薬として使用する場合は、粉末状、顆粒状、錠剤、カプセル剤または、スラリー状のいずれの形態でもよく、ビタミンや他のミネラル、アミノ酸、ピコリン酸、酢酸、クエン酸、グリセリン酸、モノメチオニン、賦形剤、結合剤、崩壊剤および滑沢剤等を必要に応じ添加することが出来る。

【0012】

本発明の無機化合物を錠剤とする場合、無機化合物粒子はレーザー回折散乱法で測定された平均2次粒子径が1～30μm、好ましくは5～20μmであり、そのため打錠機を磨耗せず、またBET法にて測定した比表面積が、1～60m²/g、好ましくは5～40m²/gである無機化合物粒子が錠剤化もしやすい。

【0013】

この平均粒子径を有する無機化合物粒子を使用し、後述の結合剤と崩壊剤とを組み合わせ

10

20

30

40

50

ることによって錠剤中の無機化合物粒子が85重量%～97重量%、好ましくは88重量%～96重量%、特に好ましくは、90重量%～95重量%と高含有量化することが出来る。錠剤化に供する無機化合物粒子は粉末状でも顆粒状でもよい。

【0014】

本発明の無機化合物粒子錠剤に使用される結合剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、またはデンプン（例えばトウモロコシデンプン）であり、錠剤中1～10重量%、好ましくは1～8重量%配合され、また崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムまたは、カルボキシスターチナトリウム、不溶性ポリビニルピロリドンである。これら崩壊剤は2種以上組み合わせても良い。崩壊剤としては、特に、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、不溶性ポリビニルピロリドン等は、従来の崩壊剤に比べて、極めて少量で崩壊するので、その配合量を減らすことが出来、さらに、経時的变化が非常に少なく、錠剤に配合した場合は、安定性に優れた錠剤を得ることが出来る。最も好ましい崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。崩壊剤は錠剤中1～10重量%、好ましくは1～5重量%配合される。

10

【0015】

顆粒の造粒は、結合剤および崩壊剤を配合した無機化合物粒子を乾式造粒し、顆粒とするのであるが、この場合の混合は(1)無機化合物粒子85～97重量%(2)結合剤1～10重量%(好ましくは1～8重量%)(3)崩壊剤1～10重量%(好ましくは1～5重量%)の組成で、コンテナ型、V型あるいはW型などの混合器を用いて混合し、顆粒状粒子に造粒する。その造粒は低圧力で乾式造粒機を用いて行うのが好ましく、この場合のロール圧は3～12MPaが好ましく、さらに好ましくは、4～8MPaである。造粒したシート状成形物は、オシレーター式粉碎機にて顆粒状粒子を得る。オシレーターに装着するスクリーンは目開き0.7～1.2mmが好ましく、0.8～1.0mmがより好ましい。かくして、平均粒子径が、0.25～2.00mm、かつ見掛け密度が0.5～0.7g/mLの顆粒状粒子が得られる。

20

【0016】

錠剤に製剤する場合は、結合剤、崩壊剤、賦形剤および滑沢剤等を配合し、直接打錠法により製造してもよいが、上記の顆粒に、0.2～2重量%の滑沢剤を加え、製錠してもよい。この場合の顆粒の平均粒子径は0.25～0.40mmが好ましい。結合剤は、前述の結合剤の1種以上を錠剤中1～10重量%、好ましくは1～5重量%含有されるよう配合する。また崩壊剤は、前述の崩壊剤の1種以上を錠剤中5～20重量%、好ましくは5～10重量%含有される。硬い粒子の無機化合物粒子を用いた場合は、錠剤の崩壊時間が遅く、血糖降下の効果が遅くなるので、無機化合物粒子と崩壊剤を特定して、崩壊が早い錠剤を得ることが望ましく、更に顆粒成形時の乾式造粒の圧力は、4～8MPaが好ましい。

30

【0017】

実施例に基づき、本発明を詳細に説明する。

実施例において、無機粒子の(a)Vの分析値、(b)平均2次粒子径、(c)BET法比表面積は以下に記載する測定法によって測定された値を意味する。

(a) Vの分析

40

原子吸光法により測定した。

(b) 平均2次粒子径

MICROTRAC粒度分布計SPAタイプ(LEEDS & NORTHRUP INSTRUMENTS社製)を用いて測定決定する。

試料粉末700mgを70mLの水に加えて、超音波(NISSEI社製、MODEL US-300,電流300μA)で3分間分散処理した後、その分散液の2-4mLを採って、250mLの脱気水を収容した上記粒度分布計の試料室に加え、分析計を作動させて8分間その懸濁液を循環した後、粒度分布を測定する。合計2回の測定を行い、それぞれの測定について得られた50%累積2次粒子径の算術平均値を算出して、試料の平均2次粒子径とする。

(c) BET法比表面積

50

液体窒素の吸着法により測定した。

【実施例 1】

【0018】

[バナジウム固溶酸化マグネシウム化合物粒子の製造(1)]

硝酸マグネシウムと塩化バナジウム混合水溶液(硝酸マグネシウム1.30モル/L、塩化バナジウム 1.3×10^{-4} モル/L、A液とする)と6.5Nの水酸化ナトリウム液(B液とする)とを定量ポンプを用いて、あらかじめ水を入れ攪拌している反応槽にA液及びB液を連続して注加する。

反応温度40℃、反応pH10.5、反応槽での反応液の滞留時間は30分間で行い、反応槽からオーバーフローした反応懸濁液を4時間取り出した。

反応液を濾別、水洗し、110℃で24時間乾燥後、粉碎、篩過して、次に示す組成のマグネシウム化合物粒子の水酸化物を得た。

組成： $\text{Mg}_{0.9999}\text{V}_{0.0001}(\text{OH})_2$

次に、上記マグネシウム化合物粒子水酸化物を焼成炉にて、700℃で2時間焼成し、次に示す組成のマグネシウム化合物粒子を得た。

組成： $\text{Mg}_{0.9999}\text{V}_{0.0001}\text{O}$

【実施例 2】

【0019】

[バナジウム固溶酸化マグネシウム化合物粒子の製造(2)]

試薬硝酸マグネシウムと塩化バナジウムとの混合水溶液(硝酸マグネシウム1.30モル/L、塩化バナジウム 1.31×10^{-2} モル/L、A液とする)と6.5Nの水酸化ナトリウム水溶液(B液とする)とを実施例1と同様の方法で反応を行い、反応槽からオーバーフローした反応懸濁液700mLをオートクレーブ装置に移して100℃で3時間水熱反応させた。冷却後濾別、水洗し110℃で24時間乾燥後、粉碎、篩過して下記組成の水酸化マグネシウム化合物粒子を得た。

組成： $\text{Mg}_{0.990}\text{V}_{0.010}(\text{OH})_2$

次に上記水酸化マグネシウム化合物粒子を焼成炉で700℃で2時間焼成し、次に示す組成の水酸化マグネシウム化合物粒子を得た。

組成： $\text{Mg}_{0.990}\text{V}_{0.010}\text{O}$

【実施例 3】

【0020】

[バナジウム固溶酸化マグネシウム化合物粒子の製造(3)]

実施例3は参考例である。

試薬硝酸マグネシウムと塩化バナジウム水溶液(硝酸マグネシウム1.30モル/L、塩化バナジウム0.144モル/L、A液とする)と6.5Nの水酸化ナトリウム水溶液(B液とする)とを実施例1と同様の方法で反応を行い、反応槽からオーバーフローした反応懸濁液700mLをオートクレーブ装置に移して100℃で3時間水熱反応させた。冷却後濾別、水洗し110℃で24時間乾燥後、粉碎、篩過して下記組成の水酸化マグネシウム化合物粒子を得た。

組成： $\text{Mg}_{0.90}\text{V}_{0.10}(\text{OH})_2$

次に水酸化マグネシウム化合物粒子を焼成炉で700℃で2時間焼成し、次に示す組成の複合水酸化マグネシウム粒子を得た。

組成： $\text{Mg}_{0.90}\text{V}_{0.10}\text{O}$

【実施例 4】

【0021】

[グルコース投与時の血糖値に及ぼす微量のバナジウム(V)固溶酸化マグネシウム化合物粒子の影響]

実施例1および2で得られた酸化物サンプルを用い、ラットによる耐糖能試験を行った。

(試験方法)

一晚(20時間以上)絶食させたラット(SD系雄6~7週齢、6匹/サンプル)を使用した。

グルコースを1 g / 10m L / K g でラットに経口投与した後、直ちに試料であるハイドロタルサイト類化合物粒子10m L / K g を、ディスポーザブル注射筒及びラット用胃ゾンデを用いて強制的に経口投与した。試料投与前、投与30分及び60分後に、それぞれ尾静脈より採血し、小型電極式血糖測定機器（アントセンスII，ダイキン工業（株））を用いて血糖値を測定した。

結果を表1に示す。

【0022】

【表1】

	投与前	グルコース量 (mg/dL)	
		30分後	60分後
コントロール	73±15	210±18	140±12
実施例1 (酸化物)	70±10	148±15	135±26
実施例2 (酸化物)	75±8	156±13	120±15

10

【0023】

《結果》

コントロール群のラットの血糖値は約73 mg/dLであった。投与30分後には血糖値は約210 mg/dLにまで達した。その後、投与60分後に血糖値は約140 mg/dLの値となった。

実施例1の酸化物を用いた場合、20時間以上絶食時のラットの血糖値は約70 mg/dLであった。投与30分後には血糖値は約148 mg/dLにまで達した。その後、投与60分後に血糖値は約135 mg/dLの値となった。

実施例2の酸化物を用いた場合、20時間以上絶食時のラットの血糖値は約75 mg/dLであった。投与30分後には血糖値は約156 mg/dLにまで達した。その後、投与60分後に血糖値は約120 mg/dLの値となった。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 0 1

(56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 0 4 4 5 8 4 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 2 8 1 6 5 0 (J P , A)
特開 2 0 0 1 - 0 1 1 0 8 3 (J P , A)
特開 2 0 1 1 - 0 8 8 8 7 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 3 6 0 6 (W O , A 1)
米国特許第 3 5 3 9 3 0 6 (U S , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 P 3 / 1 0
A 6 1 P 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)