

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5352416号
(P5352416)

(45) 発行日 平成25年11月27日 (2013.11.27)

(24) 登録日 平成25年8月30日 (2013.8.30)

(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 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

C 0 1 F 7/00 (2006.01)

C 0 1 F 7/00

C

C 0 1 G 31/00 (2006.01)

C 0 1 G 31/00

請求項の数 4 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2009-245178 (P2009-245178)
 (22) 出願日 平成21年10月26日 (2009.10.26)
 (65) 公開番号 特開2011-88870 (P2011-88870A)
 (43) 公開日 平成23年5月6日 (2011.5.6)
 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305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 穴吹 仁
 香川県坂出市林田町4285 協和化学工
 業株式会社研究開発部内

審査官 井上 典之

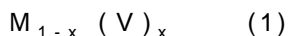
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 含バナジウムアルミニウム化合物を有効成分とする血糖値下降剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

原料となる水溶性アルミニウム塩に水可溶性バナジウム塩を加えて、アルミニウム塩とバナジウム塩の混合水溶液をあらかじめ調整し、バナジウムイオンの微量を、アルミニウム化合物に固溶、または共沈させた下記式 (1)、



(式中、M は、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ジヒドロキシアリミニウムアミノアセテート、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、合成ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミナマグネシウムなる群より選ばれた少なくとも1種のアルミニウム化合物であり、xの範囲が、 $0.001 < x < 0.05$ 、すなわち、含バナジウムアルミニウム化合物におけるバナジウムの量は、金属バナジウム換算で0.001重量%から0.05重量%以下の範囲である。)で表される含バナジウムアルミニウム化合物を有効成分とする血糖値降下剤。

【請求項 2】

上記の含バナジウムアルミニウム化合物を液体分散媒に分散させて得られる液剤である請求項 1 に記載の血糖値降下剤。

【請求項 3】

上記の含バナジウムアルミニウム化合物を造粒して得られる顆粒剤である請求項 1 に記載の血糖値降下剤。

【請求項 4】

上記の含バナジウムアルミニウム化合物を 85 ~ 97 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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は膵臓機能強化用無機化合物粒子に関するものであり、より詳しくは、アルミニウム化合物に微量のバナジウム化合物を添加して、バナジウムを固溶体として含有しているか、またはバナジウムと共沈物を形成している無機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、膵炎糖の膵臓病の予防ないし治療に優れた効果を有する糖尿病、膵炎等の膵臓病の予防乃至治療用無機化合物粒子に関する。

10

【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。

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、酸化硫酸バナジウム（IV）は無機塩である為、生体膜の透過が難しく、生体内に取り込まれにくいとして、V-有機錯体も提案されている（特許文献3）。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【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】WO2007-43606号公報

30

【発明の開示】

【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を提供することである。すなわち、微量のバナジウムをアルミニウム化合物に固溶または共沈させた無機化合物粒子を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

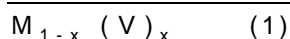
本発明者等は、無機系制酸剤の粘膜保護効果および潰瘍治療効果につき鋭意研究の結果、人体に不足しがちな微量のバナジウムを固溶させたアルミニウム化合物粒子が、血糖値を下げ、さらに膵臓機能の強化乃至活性化、すなわち、膵臓病の予防乃至治療に優れた効果があることをも見出した。

40

【0006】

すなわち、本発明は、以下の（1）ないし（4）の血糖値下降剤を要旨とする。

（1）原料となる水溶性アルミニウム塩に水可溶性バナジウム塩を加えて、アルミニウム塩とバナジウム塩の混合水溶液をあらかじめ調整し、バナジウムイオンの微量を、アルミニウム化合物に固溶、または共沈させた下記式（1）、



（式中、M は、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、合成ケイ酸アルミニウム、水酸

50

化アルミナマグネシウムなる群より選ばれた少なくとも1種のアルミニウム化合物であり、 x の範囲が、 $0.001 < x < 0.05$ 、すなわち、含バナジウムアルミニウム化合物におけるバナジウムの量は、金属バナジウム換算で0.001重量%から0.05重量%以下の範囲である。)で表される含バナジウムアルミニウム化合物を有効成分とする血糖値降下剤。

(2) 上記の含バナジウムアルミニウム化合物を液体分散媒に分散させて得られる液剤である上記(1)に記載の血糖値降下剤。

(3) 上記の含バナジウムアルミニウム化合物を造粒して得られる顆粒剤である上記(1)に記載の血糖値降下剤。

(4) 上記の含バナジウムアルミニウム化合物を85～97重量%の割合で含有する錠剤である上記(1)に記載の血糖値降下剤。

10

【発明の効果】

【0007】

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、アルミニウム化合物に固溶、または共沈させた上記式(1)で表されるアルミニウム化合物粒子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。

本発明により、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を提供すること、すなわち、微量のバナジウムをアルミニウム化合物に固溶または共沈させた無機化合物粒子を提供することができる。

20

【発明を実施するための形態】

【0008】

本発明の式(1)で表されるアルミニウム化合物粒子は、微量のバナジウムが固溶または共沈したものである。

【0009】

本発明のアルミニウム化合物の製造方法は、原料となる水溶性アルミニウム塩に水可溶性バナジウム塩を加えて、アルミニウム塩とバナジウム塩の混合水溶液をあらかじめ調整しておく。バナジウム塩としては、塩化バナジウム、オキシニ塩化バナジウム、オキシ三塩化バナジウム、二バナジン酸カリウム、メタバナジン酸カリウム、バナジン酸ナトリウム等がある。

本発明の含バナジウムアルミニウム化合物におけるバナジウムの量は、金属バナジウム換算で0.1重量%以下、好ましくは、0.05重量%以下である。上限が0.1重量%を超えると人体に悪影響を及ぼす可能性が出てくる。

30

【0010】

バナジウムはアルミニウム化合物に固溶しているか、もしくはアルミニウム化合物と共沈物を形成する形態で均一に含有されていることが重要である。すなわち、塩化バナジウム等のバナジウム化合物と水酸化アルミニウムを通常の方法で混合した混合物では本発明のような効果は得られない。ただし、アルミニウム化合物粒子においてバナジウムが表面に偏在固溶していても本発明の効果が減じられることはない。

【0011】

本発明のアルミニウム化合物粒子を、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。

40

【0012】

賦形剤としては、乳糖、デンプン、結晶セルロース、マンニトール及び炭酸カルシウム等、結合剤としては、デンプン糊液、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース及びブドウ糖等、崩壊剤としてはゼラチン、寒天、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び結晶セルロース等、さらに滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、タルクおよびマクロゴール等通常使用される添加剤を使用して差し支えない。

50

【 0 0 1 3 】

液剤を調整する場合は、本発明の含バナジウムアルミニウム化合物以外に安息香酸ナトリウム等の保存料、pH調整剤およびリンゴ酸等の甘味料および香料等を精製水に分散させる通常の調整方法を用いる。

【 0 0 1 4 】

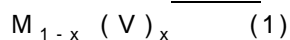
本発明のアルミニウム化合物を顆粒剤または錠剤とする場合の造粒条件や打錠条件等は、バナジウムを含まない各アルミニウム化合物の周知の条件をほぼそのまま適用してよい。例えば、含バナジウム乾燥水酸化アルミニウムゲルの打錠条件は、バナジウムを含まない乾燥水酸化アルミニウムゲルの公知の打錠条件をもとに、過度の試行錯誤なしに見出すことが出来る。

10

【 0 0 1 5 】

かくして、本発明によれば、下記のように含バナジウムアルミニウム化合物を有効成分とする血糖値降下、膵臓の機能強化乃至活性化、すなわち膵臓病の予防乃至治療剤が提供される。

〔 1 〕 下記式 (1)



(式中、Mは、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ジヒドロキシアリミニウムアミノアセテート、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、合成ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩、から選ばれた少なくとも1種のアルミニウム化合物であり、xの値は

20

$0 < x \leq 0.1$ である。)で表される膵臓機能強化乃至活性化剤用アルミニウム化合物粒子。

〔 2 〕 前記〔 1 〕の血糖値降下剤。

〔 3 〕 前記〔 1 〕の糖尿病予防乃至治療剤。

〔 4 〕 前記〔 1 〕の顆粒剤。

〔 5 〕 前記〔 1 〕の液剤。

〔 6 〕 前記〔 1 〕の錠剤

【 0 0 1 6 】

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、アルミニウム化合物粒子の (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。

30

(a) V の分析

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300 μ A) 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。

40

(c) BET法比表面積

液体窒素の吸着法により測定した。

【 実施例 1 】

【 0 0 1 7 】

[本発明の無機化合物粒子の製造 (1)]

硫酸アルミニウム 1 . 0 モル / L、塩化バナジウム 2×10^{-3} モル / L の水溶液、および炭酸ナトリウム 0 . 7 5 モル / L の水溶液をそれぞれ調製し、実容積 1 L の連続反応槽に予め水を 5 0 0 m L 入れ、攪拌しながらそれぞれの流量が 5 . 6 L / 分、2 7 . 8 L / 分となるように定量ポンプで供給し、室温で 5 時間反応した。得られたスラリーをフィルターにて吸引脱水し、ケーキを形成させ 1 0 倍量のイオン交換水で水洗した後、1 . 0 M /

50

L 塩酸水溶液をケーキ中の固形物重量に対して 10 倍量で洗浄した後、同様に 10 倍量のイオン交換水で洗浄した。得られた洗浄済みケーキを固形分で 200 g / L に再乳化し、スプレードライヤーにて乾燥した。

得られた乾燥物を分析した結果

($Al(OH)_3$) 0.999 (V) 0.001 であった。

【実施例 2】

【0018】

[本発明の無機化合物粒子の製造 (2)]

硫酸アルミニウム 0.524 モル / L、塩化バナジウム 1×10^{-3} モル / L の水溶液、および Na_2O 0.56 モル / L、 SiO_2 1.68 モル / L の 3 号水ガラス水溶液をそれぞれ調製し、実容積 1 L の連続反応槽に予め水を 500 mL 入れ、攪拌しながらそれぞれの流量が 8.8 L / 分、24.6 L / 分となるように定量ポンプで供給し、室温で 5 時間反応した。得られたスラリーをフィルターにて吸引脱水し、ケーキを形成させ 10 倍量のイオン交換水で水洗した。得られた洗浄済みケーキを固形分で 200 g / L に再乳化し、スプレードライヤーにて乾燥した。

得られた乾燥物を分析した結果

($Al_2O_3 \cdot 9SiO_2 \cdot nH_2O$) 0.998 (V) 0.002 であった。

【実施例 3】

【0019】

実施例 1 および 2 で得られたサンプルを用い、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 / 10 mL / Kg でラットに経口投与した後、直ちに試料 10 mL / Kg を、ディスプレイ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。グルコース、及び試料投与前、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。

【0020】

【表 1】

	グルコース量 (mg/dL)		
	投与前	30 分後	60 分後
実施例 1	65 ± 24	157 ± 13	148 ± 7
実施例 2	72 ± 15	147 ± 10	140 ± 12

【0021】

《結果》

実施例 1 の 20 時間以上絶食時のラットの血糖値は約 65 mg/dL であった。投与 30 分後には血糖値は投与前と較べて有意に上昇し、約 157 mg/dL にまで達した。その後、投与 60 分後に徐々に血糖値は低下し約 148 mg/dL の値となった。

実施例 2 の 20 時間以上絶食時のラットの血糖値は約 72 mg/dL であった。投与 30 分後には血糖値は投与前と較べて有意に上昇し、約 147 mg/dL にまで達した。その後、投与 60 分後に徐々に血糖値は低下し約 140 mg/dL の値となった。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開2011-084491(JP,A)
再公表特許第2007/043606(JP,A1)
特開2000-044584(JP,A)
特開2000-281650(JP,A)
特開2001-011083(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 33/

A61K 31/

CA/REGISTRY(STN)