

公告本

## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97146695

※申請日期：97.12.2

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

潰瘍治療劑 / Agent for Treating Ulcer

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

協和化學工業股份有限公司 / Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.

A61P 1/04 (2006.01)

代表人：(中文/英文)

松島慶三

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本香川縣高松市屋島西町 305 番地

305 Yashimanishimachi, Takamatsu, Kagawa 761-0113, Japan

國籍：(中文/英文)

日本 / Japan

三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 香月 桂子 / KATSUKI, KEIKO

2. 岡田 彰 / OKADA, AKIRA

國籍：(中文/英文)

1.2. 日本 / Japan

#### 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本、2007.12.10.、JP2007-318529

2. 日本、2008.04.30.、JP2008-118043

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

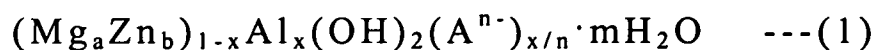
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於一種潰瘍治療劑，其含有藉由將小量鋅固態溶解於水滑石微粒中而獲得之複合型水滑石微粒作為有效組分，其呈現優良之消化器官潰瘍治療的功效，與（進一步）作為 Zn-補給劑的功效。本發明之潰瘍治療劑係由下式(1)表示：

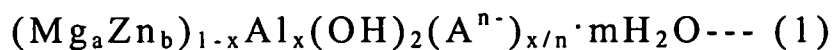


其中  $\text{A}^{n-}$  為  $\text{CO}_3^{2-}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$  或  $\text{Cl}^-$ ， $n$  為 1 或 2，且  $x$ 、 $a$ 、 $b$  及  $m$  為滿足下列條件之數值，

$$0.18 \leq x \leq 0.4, \quad 0.1 \leq a < 1, \quad 0 < b \leq 0.5, \quad 0 \leq m < 1.$$

## 六、英文發明摘要：

An agent for treating ulcer containing, as an effective component, a particulate composite hydrotalcite obtained by solidly dissolving a small amount of zinc in the particulate hydrotalcite, exhibiting excellent effect for treating the peptic ulcer and, further, working as a Zn-supplying agent. The agent for treating the ulcer is represented by the following formula (1),



wherein  $\text{A}^{n-}$  is  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$  or  $\text{Cl}^-$ ,  $n$  is 1 or 2, and  $x$ ,  $a$ ,  $b$  and  $m$  are values that satisfy the following conditions,

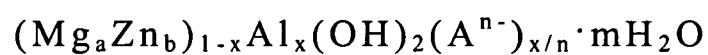
$$0.18 \leq x \leq 0.4, \quad 0.1 \leq a < 1, \quad 0 < b \leq 0.5, \quad 0 \leq m < 1.$$

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( 無 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種潰瘍治療劑，其含有複合型水滑石微粒作為有效組分。更特別地，本發明係關於一種新穎潰瘍治療劑，其使用含有鋅之複合型水滑石微粒作為有效組分，具有優異的潰瘍治療功效。

### 【先前技術】

潰瘍治療劑已經被長期研究，且已開發出許多種產品。消化器官潰瘍係由於胃內胃酸酸性過高、自主神經激活作用加快、胃壁之血液循環受阻斷、壓力、等原因造成。已有使用黏膜保護劑，及用以抑制胃中胃酸分泌之侵略因子抑制劑，例如  $H_2$  阻斷劑與質子泵抑制劑來作為抗潰瘍劑。已知有含有減量顆粒的  $H_2$  阻斷劑與抑制顆粒狀過氧化物形成之質子泵抑制劑作為現今之抗潰瘍劑（非專利文獻 1）。而且，於最近幾年，已注意到鋅(Zn)的創傷癒合作用，且已藉由將有機材料與鋅(Zn)摻合而開發出潰瘍治療劑。例如，已有利用鋅(Zn)複合物可容易被併入的特徵，開發得一種組織胺  $H_2$  受體，以及藉由將拮抗劑西咪替丁(cimetidine)與鋅摻合而得之西咪替丁/鋅複合物（專利文獻 1）。

此等潰瘍治療劑大多為可能會影響人體安全的有機材料。

已有使用其為胃制酸劑之合成水滑石微粒作為無機潰瘍治療劑（專利文獻 2 及專利文獻 3）。據稱，該等合成水滑石微粒為理想的醫用胃制酸劑。

為胃制酸劑之合成水滑石微粒亦有效作為潰瘍治療劑，且其製備方法已揭示於美國專利說明書（專利文獻 4 及專利文獻 5）。水滑石微粒代表性地係由化學式  $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  表示。然而，當使用作為潰瘍治療劑時，習知的水滑石微粒必須長時間內服使用，往往會對胃部內壁之黏膜造成損害。

[非專利文獻 1]消化疾病與科學，Vol. 45, No. 9, pp. 1786-1791 (2000 年 9 月)

[專利文獻 1]JP-A-6-49035

[專利文獻 2]JP-B-46-2280

[專利文獻 3]JP-B-50-30039

[專利文獻 4]美國專利案號 3539306

[專利文獻 5]美國專利案號 3650704

#### 【發明內容】

欲藉由本案發明欲解決之問題：

水滑石微粒雖可作為良好的潰瘍治療劑，但是必須長時間內服使用，而往往在內服一段長時間後會對胃部內壁的黏膜造成損害。因此，希望從保護胃部內壁之觀點做進一步改良。於是本發明之一目的在於提供一種改良的複合型水滑石微粒，以有效作為一種當甚至短期內服使用時仍具有優異的潰瘍治療功效，而不會損害胃部內壁之黏膜的潰瘍治療劑。

解決前述問題之方法：

本發明已促成對於改良水滑石微粒以求達到前述目的

之研究。結果，本發明已發現包含含有非常少且特定量呈固態溶液之鋅(Zn)的水滑石微粒之複合型水滑石微粒，會呈現優異的潰瘍治療功效，而不會損害胃部內壁之黏膜。亦即，本發明發現可提供一種作為潰瘍治療劑之複合型水滑石微粒，其相較於習知潰瘍治療劑，可提供立即的功效而無副作用。

本發明之複合型水滑石微粒含有預定量呈固態溶液之鋅。該複合型水滑石微粒為其中以鋅取代部份存在於習知不含鋅之水滑石微粒中的鎂之化合物。由於所含有之鋅呈固態溶液，複合型水滑石微粒可達到潰瘍治療功效。此項事實將由後述之比較實施例彰顯出。於後述之比較實施例中，係將不含有鋅之水滑石微粒( $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\cdot\text{CO}_3\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )與氧化鋅(ZnO)摻合，並將其以口服投藥。然而，由氧化鋅(ZnO)所造成之治療功效並未實際上被辨識出來。

於過度壓力造成的胃潰瘍之個案中，血液中的鋅(Zn)濃度會因壓力而減低。這是因為一種稱作金屬硫蛋白的蛋白質，由於壓力而使用大量鋅在肝臟中被大量形成所致。因此，血液中的鋅(Zn)集中於肝臟，而使血液中的鋅濃度減低，且無法充分地供給至胃部。此導致血液中可壓制潰瘍發生之鋅濃度減低。據認為，本發明經口服使用之複合型水滑石微粒，不僅可治癒胃部內壁黏膜之創傷，亦由於胃酸而在胃中分解，能夠使鋅(Zn)有效地被血液吸收，促使肝臟及血液中的鋅(Zn)濃度增加，以致使鋅(Zn)可供給至胃部而輔助潰瘍癒合。

進而，本發明之複合型水滑石微粒作用於補給鋅，其為一種人體必須的礦物質。鋅（必須礦物質之一）近年來往往趨向補充不足。

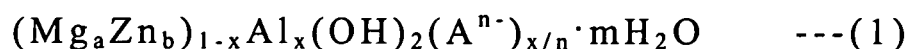
鋅的短缺會減低味覺或免疫力。尤其在懷孕婦女之個案中，體內的鋅轉移至胎兒，導致鋅短缺及免疫力降低。亦已經報導，鋅短缺會誘發憂鬱。若嬰兒出生即缺乏鋅，則往往從該嬰兒觀察到憂鬱狀態之腦波，且現已知形成腦細胞之蛋白質未被合成，而有害地影響學習與記憶的能力。已曾報導由於鋅缺乏所造成之貧血。亦有報導指出，約 48% 貧血婦女罹患鋅缺乏症。

可藉由藉由將鋅固態溶解於水滑石微粒而獲得之複合型水滑石微粒，而提供於人類體內易補充不足的非常少量鋅。因此，換言之，本發明之複合型水滑石微粒為一種具有治療消化器官潰瘍功效及鋅補給效能兩者的新穎潰瘍治療劑。

亦即，本發明已發現藉由將非常少量鋅離子（其相對上不昂貴，且無毒性或相對上較低毒性）固態溶解於水滑石微粒而獲得之複合型水滑石微粒，非常有效於治療胃潰瘍，且亦有效於補給鋅作為礦物質，而因此完成本發明。

根據本發明，係提供下列潰瘍治療劑及其用途。

(1) 一種潰瘍治療劑，其含有由下式(1)所表示之複合型水滑石微粒作為有效組分，



其中  $A^{n-}$  為  $\text{CO}_3^{2-}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$  或  $\text{Cl}^-$ ， $n$  為 1 或 2，且  $x$ 、 $a$ 、 $b$  及  $m$  為滿足下列條件之數值，

$$0.18 \leq x \leq 0.4, \quad 0.1 \leq a < 1, \quad 0 < b \leq 0.5, \quad 0 \leq m < 1。$$

(2) 如以上(1)中所述之潰瘍治療劑，其中式(1)中的  $A^{n-}$  為  $\text{CO}_3^{2-}$  或  $\text{SO}_4^{2-}$ 。

(3) 如以上(1)中所述之潰瘍治療劑，其中式(1)中的  $A^{n-}$  為  $\text{CO}_3^{2-}$ 。

(4) 如以上(1)中所述之潰瘍治療劑，其中式(1)中的  $x$  滿足  $0.2 \leq x \leq 0.35$ 。

(5) 如以上(1)中所述之潰瘍治療劑，其中式(1)中的  $b$  滿足  $0.0005 \leq b \leq 0.2$ 。

(6) 如以上(1)中所述之潰瘍治療劑，其中式(1)中的  $b$  滿足  $0.005 \leq b \leq 0.1$ 。

(7) 如以上(1)中所述之潰瘍治療劑，其中式(1)中的  $a$  滿足  $0.2 \leq a \leq 0.9$ 。

(8) 如以上(1)中所述之潰瘍治療劑，其係用於治療哺乳動物之消化器官潰瘍。

(9) 如以上(1)中所述之潰瘍治療劑，其係用於治療人類之消化器官潰瘍。

(10) 如以上(1)中所述之潰瘍治療劑，其係用於治療人類之胃潰瘍或十二指腸潰瘍。

(11) 如以上(1)中所述之複合型水滑石微粒之用途，其係用於治療潰瘍。

(12) 如以上(1)中所述之潰瘍治療劑，其係呈可以口服投

藥之形式。

(13)一種用於治療潰瘍之片劑，其含有如以上(1)中所述之複合型水滑石微粒作為有效組分。

(14)一種顆粒劑或細顆粒劑，其含有如以上(1)中所述之複合型水滑石微粒作為有效組分。

(15)一種用於治療潰瘍之漿劑，其含有如以上(1)中所述之複合型水滑石微粒作為有效組分。

(16)一種鋅-補給劑，其含有如以上(1)中所述之複合型水滑石微粒作為有效組分。

(17)一種治療消化器官潰瘍之方法，其藉由口服投藥有效量如以上(1)中所述之複合型水滑石微粒作至罹患消化器官潰瘍之個人。

(18)如以上(1)中所述複合型水滑石微粒之用途，其係用於製備供治療潰瘍之醫藥品。

發明功效：

根據本發明，係提供一種具有治療消化器官潰瘍功效之複合型水滑石微粒。該複合型水滑石微粒為一種含有預定量呈固態溶液之鋅(Zn)的合成水滑石微粒，且係由前述式(1)所表示。當以口服投藥時，該複合型水滑石微粒作用於快速癒合消化器官潰瘍。其所呈現之癒合功效較不含有鋅之水滑石微粒更立即，副作用小，且對胃與腸內壁黏膜造成的損害非常少。

#### 【實施方式】

如前所述，本發明之複合型水滑石微粒係由下式(1)表

示：



其中  $\text{A}^{n-}$  為  $\text{CO}_3^{2-}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$  或  $\text{Cl}^-$ ， $n$  為 1 或 2，且  $x$ 、 $a$ 、 $b$  及  $m$  為滿足下列條件之數值，

$$0.18 \leq x \leq 0.4, \quad 0.1 \leq a < 1, \quad 0 < b \leq 0.5, \quad 0 \leq m < 1。$$

本發明由式(1)表示之複合型水滑石微粒係一種含有非常少量呈固態溶液之鋅(Zn)的水滑石微粒。於是，本發明之複合型水滑石微粒為一種具有與水滑石微粒相同之結晶構造，且當以粉末 X-射線繞射方法測量時呈現與水滑石微粒相同之繞射圖形的化合物（參見表 1）。而且，本發明之複合型水滑石微粒含有以固態溶解於水滑石中之鋅，且即使當以口服投藥時，不會損害胃內壁或腸內壁。

本發明之複合型水滑石微粒具有由前述式(1)所表示之化學結構。以下將對式(1)做具體描述。於式(1)中， $\text{A}^{n-}$  為具有價數為  $n$  之陰離子，且為  $\text{CO}_3^{2-}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$  或  $\text{Cl}^-$ ，而較佳地為  $\text{CO}_3^{2-}$  或  $\text{SO}_4^{2-}$ ，最佳地為  $\text{CO}_3^{2-}$ 。此等陰離子可同時包括兩類，例如  $\text{CO}_3^{2-}$  與  $\text{SO}_4^{2-}$ 。在此， $x$  滿足  $0.18 \leq x \leq 0.4$ ，且較佳地  $0.2 \leq x \leq 0.35$ ，更佳地  $0.24 \leq x \leq 0.3$ 。而且， $b$  滿足  $0 < b \leq 0.5$ ，且較佳地  $0.0005 \leq b \leq 0.2$ ，尤其較佳地  $0.005 \leq b \leq 0.1$ 。而且， $a$  滿足  $0.1 \leq a < 1$ ，且較佳地  $0.2 \leq a \leq 0.9$ ，尤其較佳地  $0.3 \leq a \leq 0.8$ 。而且， $m$  代表結晶水含量且滿足  $0 \leq m < 1$ ，而較佳地  $0.1 \leq m < 1$ 。

本發明之複合型水滑石微粒幾乎無毒性，且其  $\text{LD}_{50}$  大於 15,000 mg/kg（口服，大鼠）。

製造本發明複合型水滑石微粒之方法，基本上與製造水滑石微粒之已知方法（例如，美國專利案號 3539306）相同。在此，係將鋅(Zn)與鎂鹽及/或鋁鹽一起加至起始材料中，以使能呈固態溶液包含於其中。應將鋅(Zn)以預定量，較佳地呈水溶性鹽類（例如硝酸鹽、硫酸鹽或氯化物）之形式加入起始材料中，並從經描述於前述美國專利案之範圍選擇反應條件。

製造本發明複合型水滑石微粒之方法包含使含有（例如）Mg、Zn 與 Al（硝酸鹽、氯化物及硫酸鹽）之水溶液（其金屬元素比例構成所希望的水滑石微粒）、碳酸鈉水溶液（ $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{Al} = 0.35$  至  $0.75$ ）、及氫氧化鈉水溶液彼此接觸，而使其等在反應溶液之 pH 值以氫氧化鈉水溶液保持於 10 至 10.5 時共沈澱。反應係於室溫至  $100^\circ\text{C}$  下進行。反應產物可以其形式使用或經清洗，且可將其懸浮液（含水系統）於  $70$  至  $200^\circ\text{C}$  下進行水熱反應達 0.5 至 24 小時。

雖然對於本發明複合型水滑石微粒之形狀並無特別限制，但若微粒當以雷射繞射散射方法測量時，具有平均次級粒徑為  $0.1$  至  $20\ \mu\text{m}$ （且，較佳地  $0.2$  至  $10\ \mu\text{m}$ ）則較有利，且希望微粒具有 BET 比表面積為  $5$  至  $30\ \text{m}^2/\text{g}$ ，且較佳地為  $7$  至  $25\ \text{m}^2/\text{g}$ 。

當使用作為潰瘍治療劑時，本發明之複合型水滑石微粒可以任何形式（例如粉末、細顆粒、顆粒、片劑、膠囊或漿液）使用，且（若需要）可於其中添加媒劑、黏著劑、崩解劑及潤滑劑。

作為黏著劑，可使用結晶纖維素或澱粉。作為崩解劑，可使用澱粉類崩解劑，例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、糊精、羥丙基澱粉、部份呈 $\alpha$ -形式之澱粉、與羧甲基澱粉鈉，以及交聯羧甲基纖維素鈉（clos Carmellose sodium）、羧甲基纖維素鈣（Carmellose calcium）、羧甲基纖維素（Carmellose）與羧基澱粉鈉。

當欲使本發明之複合型水滑石微粒形成片劑形式時，複合型水滑石微粒之含有量有利地為片劑總重量的 70 至 99.5 重量%，且較佳地為 80 至 99 重量%。而且，片劑可含有其量為 0.1 至 30 重量%（較佳地，0.5 至 20 重量%）之添加劑。作為片劑中之添加劑，可例舉前述之黏著劑與崩解劑，以及甜味劑、矯味劑、香料、潤滑劑、著色劑、與包膜劑。片劑可以例如圓形、卵形、球形、甜甜圈形或桿狀之形狀形成。

本發明之潰瘍治療劑有效於修復組織，例如癒合各類哺乳動物之潰瘍。本發明之潰瘍治療劑尤其有效於治療消化器官潰瘍。亦即，本發明之潰瘍治療劑於復原消化器官（例如口腔、食道、胃、十二指腸、小腸及大腸）之潰瘍方面，呈現立即的功效。尤其，本發明之潰瘍治療劑對於胃與十二指腸潰瘍呈現顯著的治療功效。其原因在於本發明之潰瘍治療劑中所含有的複合型水滑石微粒，本身即為優良之胃制酸劑，對於中和胃酸之 pH 值呈現立即的功效並持續該中和效用，推測可能促成治癒潰瘍。

本發明之潰瘍治療劑對各種哺乳動物有效。潰瘍治療

劑不僅對人類，亦對諸如牛、豬、羊等畜養動物，以及諸如狗、貓等寵物有效。尤其，潰瘍治療劑對於治療人類消化器官潰瘍（特別是，胃潰瘍與十二指腸潰瘍）呈現優異的功效。

當以口服投藥時，本發明潰瘍治療劑之投藥量（以複合型水滑石微粒計）範圍介於 0.2 至 5 g，且較佳地 1 至 4 g 每一成人每天。

然而視症狀而定，投藥量可超出前述範圍而增加或減少。

以下將藉由實施例之方式詳細描述本發明。

於實施例中，(a)複合型水滑石微粒之 Zn 與 As 的分析方法，(b)平均次級粒徑，(c) BET 比表面積及(d)X-射線繞射，皆代表經由下述方法測量得之值。

(a)Zn 與 As（砷）的分析。

藉由原子吸收方法進行測量。

(b)平均次級粒徑。

藉由雷射繞射散射方法進行測量。

藉由使用 MICROTRACK 粒子大小特徵測量計（X-100 HRA，由 Nikkiso 公司製造）進行測量。

將 70 毫升 0.2 W/V%之六偏磷酸鈉溶液逐漸加至 700 mg 樣本粉末，並將其藉由使用超音波均質機（US-330T，由日本機械 Seisakusho 公司（Nihon Seiki Seisakusho Co.）製造）而以超音波分散 3 分鐘。待以超音波分散後，將分散溶液立即使用小型攪拌器進行攪拌。於以超音波處理後

之一分鐘內，吸取 2.5 至 4.0 mL 分散溶液，並加至 MICROTRACK 粒子大小特徵測量計（X-100 HRA，由 Nikkiso 公司製造）之溶劑循環器中，並於經過一分鐘後，測量其粒子大小特徵。總共進行測量兩次，並計算透過該測量所得之 50% 累積次級粒徑的算術平均值，以將其視為該樣本之平均次級粒徑。

(c) BET 比表面積。

藉由使用液態氮之吸附方法進行測量。

(d) 粉末 X-射線繞射測量方法。

$\text{CuK}\alpha$  角 ( $2\theta$ ) : 5 至  $65^\circ$ ，步距：0.02，掃描速度： $4^\circ/\text{min}$ ，控制電壓：40 KV，控制電流：20 mA，裝置：RINT 2200VX 繞射系統（由力學電器公司（Rigaku Denki Co.）製造）。

#### 實施例 1

製備得含有濃度為 1.50 mol/L 之硝酸鎂、濃度為  $3.61 \times 10^{-3}$  mol/L 之硝酸鋅與濃度為 0.752 mol/L 之硝酸鋁的混合水溶液{稱作溶液 A}，濃度為 0.45 mol/L 之碳酸鈉水溶液{溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液{溶液 C}。接著，溶液 A、溶液 B 與溶液 C 係使用計量幫浦，以可使溶液 A 與溶液 B 之體積比為 1 比 1 之流速倒入反應容器中，且以溶液 C 調整反應溶液之 pH 值將其維持在 10 至 10.5 範圍內，並將反應於  $40^\circ\text{C}$  之溫度下進行而形成沈澱。將沈澱過濾、清洗、於  $110^\circ\text{C}$  下乾燥過夜、粉碎並過篩，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。清洗步驟包含以水清

洗，以及然後以  $10^{-3}$  mol/L 之鹽酸清洗。此時鹽酸之量為複合型水滑石微粒重量的 30 倍。

組成： $\text{Mg}_{0.665}\text{Zn}_{0.0016}\text{Al}_{0.333}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.167} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。表 2 亦列示砷(As)之分析結果（於下文中亦相同）。

### 實施例 2

製備得含有濃度為 1.20 mol/L 之硝酸鎂、濃度為 0.754 mol/L 之硝酸鋅與濃度為 0.31 mol/L 之硝酸鋁的混合水溶液{稱作溶液 A}，濃度為 0.45 mol/L 之碳酸鈉水溶液{溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液{溶液 C}。接著，藉由與實施例 1 相同之方法進行反應，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。

清洗係藉由使用水，然後以其量為複合型水滑石微粒重量的 30 倍之  $10^{-4}$  mol/L 硝酸水溶液完成。

組成： $\text{Mg}_{0.53}\text{Zn}_{0.137}\text{Al}_{0.333}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.167} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

### 實施例 3

製備得含有濃度為 1.50 mol/L 之硝酸鎂、濃度為  $3.08 \times 10^{-3}$  mol/L 之硝酸鋅與濃度為 0.501 mol/L 之硝酸鋁的混合水溶液{溶液 A}，濃度為 0.30 mol/L 之碳酸鈉水溶液{溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液{溶液 C}。接著，藉由與實施例 1 相同之方法進行反應，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。清洗包含以水清洗，以及然後以其量為複合型水滑石微粒重量的 30 倍之  $10^{-4}$  mol/L 醋酸清洗。

組成： $\text{Mg}_{0.7485}\text{Zn}_{0.0015}\text{Al}_{0.25}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.125} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

#### 實施例 4

製備得含有濃度為 1.50 mol/L 之硝酸鎂、濃度為  $1.733 \times 10^{-2}$  mol/L 之硝酸鋅與濃度為 0.506 mol/L 之硝酸鋁的混合水溶液{溶液 A}，濃度為 0.304 mol/L 之碳酸鈉水溶液{溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液{溶液 C}。接著，以與實施例 1 相同之方法完成反應，並將所獲得之反應溶液於 150°C 下熱液反應 12 小時。待冷卻後，將反應產物過濾、以水清洗、以濃度為 0.1 mol/L 之碳酸鈉水溶液 (0.03 mols) 清洗、及再次以水清洗。接著，將反應產物以其量為複合型水滑石微粒重量的 40 倍之  $10^{-4}$  mol/L 鹽酸清洗。將反應產物於 110°C 下乾燥過夜、粉碎並過篩，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。

組成： $\text{Mg}_{0.7414}\text{Zn}_{0.0086}\text{Al}_{0.25}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.125} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

#### 實施例 5

製備得含有濃度為 1.50 mol/L 之硫酸鎂、濃度為  $2.9 \times 10^{-3}$  mol/L 之硫酸鋅與濃度為 0.1879 mol/L 之硫酸鋁的混合水溶液{溶液 A}，濃度為 0.23 mol/L 之碳酸鈉水溶液{溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液{溶液 C}。接著，以與實施例 1 相同之方法完成反應，並將所獲得之反應溶液過濾、以水清洗、以濃度為 0.1 mol/L 之碳酸鈉水溶液清洗、及再次以水清洗。接著，將反應溶液以其量為複合型水滑

石微粒重量的 40 倍之  $10^{-4}$  mol/L 鹽酸清洗。將反應產物於  $40^{\circ}\text{C}$  下乾燥過夜、粉碎並過篩，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。

組成： $\text{Mg}_{0.7985}\text{Zn}_{0.0015}\text{Al}_{0.20}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.0994}(\text{SO}_4)_{0.0006} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

#### 實施例 6

製備得含有濃度為 1.50 mol/L 之硫酸鎂、濃度為  $1.627 \times 10^{-2}$  mol/L 之硫酸鋅與濃度為 0.1895 mol/L 之硫酸鋁的混合水溶液{溶液 A}，濃度為 0.23 mol/L 之碳酸鈉水溶液{溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液{溶液 C}。接著，以與實施例 1 相同之方法完成反應，並將所獲得之反應溶液過濾、以水清洗、以濃度為 0.1 mol/L 之碳酸鈉水溶液清洗、及再次以水清洗。接著，將反應溶液以其量為複合型水滑石微粒重量的 40 倍之  $10^{-4}$  mol/L 醋酸清洗。將反應產物於  $110^{\circ}\text{C}$  下乾燥過夜、粉碎並過篩，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。

組成： $\text{Mg}_{0.7914}\text{Zn}_{0.0086}\text{Al}_{0.20}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.0994}(\text{SO}_4)_{0.0006} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

#### 實施例 7

製備得含有濃度為 1.50 mol/L 之氯化鎂、濃度為  $2.03 \times 10^{-2}$  mol/L 之硫酸鋅與濃度為 0.507 mol/L 之氯化鋁的混合水溶液{溶液 A}，濃度為 0.30 mol/L 之碳酸鈉水溶液{稱作

溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液{溶液 C}。接著，以與實施例 1 相同之方法完成反應，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。清洗係藉由使用水，以及然後以其量為複合型水滑石微粒重量的 40 倍之  $10^{-4}$  mol/L 硝酸清洗。

組成： $\text{Mg}_{0.74}\text{Zn}_{0.01}\text{Al}_{0.25}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.125} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。而且，表 1 列示複合型水滑石微粒於經由粉末 X-射線繞射方法所測量之繞射圖譜中的特徵高峰。

#### 實施例 8

製備得含有濃度為 1.20 mol/L 之氯化鎂、濃度為  $1.13 \times 10^{-2}$  mol/L 之硫酸鋅與濃度為 0.404 mol/L 之氯化鋁的混合水溶液{溶液 A}，濃度為 0.24 mol/L 之碳酸鈉水溶液{溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液{溶液 C}。接著，以與實施例 1 相同之方法完成反應，並將所獲得之反應溶液清洗，並將其懸浮液（水性系統）於 120°C 下熱液反應 15 小時。待冷卻後，將反應產物過濾、清洗、於 110°C 下乾燥過夜、粉碎並過篩，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。清洗係藉由使用水，然後以其量為複合型水滑石微粒重量的 40 倍之  $10^{-4}$  mol/L 醋酸清洗。

組成： $\text{Mg}_{0.743}\text{Zn}_{0.007}\text{Al}_{0.25}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.125} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

#### 實施例 9

製備得 290 毫升含有濃度為 1.20 mol/L 之氯化鎂、濃

度為  $4.82 \times 10^{-3}$  mol/L 之硝酸鋅與濃度為 0.20 mol/L 之硫酸鋁的混合水溶液{溶液 A}，及含有 273 ml 濃度為 3.4 mol/L 之氫氧化鈉水溶液與 290 ml 濃度為 0.24 mol/L 之碳酸鈉水溶液的混合水溶液{溶液 B}。

接著，將溶液 B 導入一升容器中，並將溶液 A 於室溫下伴隨攪拌加入其中。經另外攪拌 40 分鐘後，將反應溶液於  $150^{\circ}\text{C}$  下熱液反應 8 小時。待冷卻後，將反應產物過濾、以水清洗、進一步以濃度為 0.078 mol/L 之碳酸鈉水溶液 (0.03 mols) 清洗、再以水清洗，並將其於  $105^{\circ}\text{C}$  下乾燥過夜。將反應產物粉碎並過篩，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。

組成： $\text{Mg}_{0.747}\text{Zn}_{0.003}\text{Al}_{0.25}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.125} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

藉由原子吸收方法測量得複合型水滑石微粒之鉛 (Pb)、鎘 (Cd) 與鉻 (Cr) 的含量，分別不大於 0.1 ppm、0.23 ppm 及 0.69 ppm，且藉由還原-蒸發原子吸收方法測得其汞 (Hg) 含量不大於 0.01 ppm。而且，藉由螢光 X-射線方法測得硫酸根離子 ( $\text{SO}_4$ ) 與氯離子 (Cl) 之含量，分別為 0.077 重量% 及 0.007 重量%。

#### 實施例 10

製備得含有濃度為 1.20 mol/L 之氯化鎂、濃度為  $7.21 \times 10^{-3}$  mol/L 之硝酸鋅與濃度為 0.604 mol/L 之氯化鋁的混合水溶液{溶液 A}，濃度為 0.36 mol/L 之碳酸鈉水溶液{溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液{溶液 C}。接著，以

與實施例 1 相同之方法完成反應，並將所獲得之反應溶液加熱及於 90°C 下反應 8 小時。待冷卻後，將反應產物過濾、清洗、於 110°C 下乾燥過夜、粉碎並過篩，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。清洗係藉由使用水，然後以其量為複合型水滑石微粒重量的 50 倍之  $10^{-5}$  mol/L 硝酸清洗。

組成： $\text{Mg}_{0.662}\text{Zn}_{0.004}\text{Al}_{0.333}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.167} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

#### 實施例 11

製備得含有濃度為 1.20 mol/L 之氯化鎂、濃度為  $1.09 \times 10^{-2}$  mol/L 之硝酸鋅與濃度為 0.605 mol/L 之氯化鋁的混合水溶液{溶液 A}，濃度為 0.36 mol/L 之碳酸鈉水溶液{溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液{溶液 C}。接著，以與實施例 1 相同之方法完成反應，並將所獲得之反應溶液清洗，並將其懸浮液（水性系統）於 130°C 下熱液反應 4 小時。待冷卻後，將反應產物過濾、清洗、於 110°C 下乾燥過夜並粉碎，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。清洗係藉由使用水，然後以其量為複合型水滑石微粒重量的 50 倍之  $10^{-5}$  mol/L 醋酸清洗。

組成： $\text{Mg}_{0.660}\text{Zn}_{0.006}\text{Al}_{0.333}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.167} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

Zn 之分析結果，列示於表 2。

#### 實施例 12

將 273 ml 濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液與 58 ml 濃度為 1.2 mol/L 之碳酸鈉水溶液導入一升容器中，並將含有 284 ml 濃度為 1.2 mol/L 之氯化鋁水溶液、10 ml 濃度為 0.7

mol/L 之硝酸鋅水溶液與 58 ml 濃度為 1 mol/L 之硫酸鋁水溶液的混合水溶液，於室溫下伴隨攪拌加入其中。經攪拌一小時後，將混合物轉移至高壓釜中，並將其於 150°C 下熱液反應 12 小時。待冷卻後，將經熱液反應之產物過濾、以水清洗、400 ml (0.03 mols) 之碳酸鈉水溶液清洗、再以水清洗，並將其於 110°C 下乾燥過夜。之後，將反應產物粉碎並過篩，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。

組成： $\text{Mg}_{0.735}\text{Zn}_{0.015}\text{Al}_{0.25}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.125} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

#### 實施例 13

製備得含有濃度為 1.5 mol/L 之氯化鎂、濃度為 0.23 mol/L 之硝酸鋅與濃度為 0.288 mol/L 之硫酸鋁的混合水溶液 {溶液 A}，濃度為 0.346 mol/L 之碳酸鈉水溶液 {溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液 {溶液 C}。接著，藉由使用計量幫浦，將溶液 A 與溶液 B 以相同流速倒入其中已導入去離子水之反應容器中，並以溶液 C 調整反應溶液之 pH 值，使其能維持在 10 至 10.5 範圍內，而形成沈澱。反應溫度為 40°C，且反應溶液於反應容器中之駐留時間為 40 分鐘。將沈澱過濾、清洗、於 110°C 下乾燥過夜、粉碎並過篩，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。

組成： $\text{Mg}_{0.65}\text{Zn}_{0.1}\text{Al}_{0.25}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.125} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

#### 實施例 14

將 2.82 升濃度為 1.4 mol/L 之硫酸鎂水溶液、一升濃度

為 1 mol/L 之硫酸鋁水溶液與 0.1 升濃度為 1.0 mol/L 之氯化鋅水溶液導入 5-升塑膠燒杯中，並將其充分攪拌而製備得 Mg-Al-Zn 混合溶液{溶液 A}。將 4 升濃度為 3.0 mol/L 之氫氧化鈉水溶液導入 10-升之不鏽鋼圓形容器中，並藉由使用計量幫浦，將溶液 A 伴隨攪拌歷經 60 分鐘而投入其中。將所得之反應懸浮液過濾、清洗、乾燥並藉由使用 Laboscale 研磨機粉碎，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。反應溫度為 28 至 32°C，且於反應終止時溶液之 pH 值為 10.6。

組成： $\text{Mg}_{0.658}\text{Zn}_{0.017}\text{Al}_{0.333}(\text{OH})_2(\text{SO}_4)_{0.175} \cdot 0.398\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

#### 實施例 15

製備得含有濃度為 0.2 mol/L 之氯化鎂、濃度為 0.6 mol/L 之硝酸鋅與濃度為 0.2 mol/L 之硫酸鋁的混合水溶液{溶液 A}，濃度為 0.24 mol/L 之碳酸鈉水溶液{溶液 B}，及濃度為 3.4 N 之氫氧化鈉水溶液{溶液 C}。接著，藉由使用計量幫浦，將溶液 A 與溶液 B 以相同流速倒入其中已導入去離子水之反應容器中，並以溶液 C 調整反應溶液之 pH 值，使其能維持在 9.0 至 9.5 範圍內，而形成沈澱。反應溫度為 35°C，且反應溶液於反應容器中之駐留時間為 30 分鐘。將沈澱過濾、清洗、於 110°C 下乾燥過夜、粉碎並過篩，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。

組成： $\text{Mg}_{0.167}\text{Zn}_{0.5}\text{Al}_{0.333}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.167} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。

## 實施例 16

## (1) 氫氧化鋁懸浮液之製備

做為符合日本藥典修訂規則第 15 條之乾燥氧化鋁凝膠，使用 47 克由京和化學製藥公司 (Kyowa Kagaku Kogyo Co.) 製造之商品名 S-100 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  含量，54%) 懸浮於 150 mL 自來水中。

## (2) 反應之方法

將 500 毫升自來水與 3.8 克氯化鋅 ( $\text{ZnCl}_2$ ) (特級化學品，由和光製藥公司 (Wako Junyaku Kogyo Co.) 製造) 投入 2-升燒杯中，並加以攪拌使其溶解。之後，將 140 克由京和化學製藥公司製造之長條形鹼性碳酸鎂 (商品名，Shita) 加入其中，將於以上 (1) 中所描述之氫氧化鋁懸浮液加入其中，並再將 598 mL 3.3 mol/L 之氫氧化鈉水溶液加入。之後，將液體溫度升高至  $90^\circ\text{C}$ ，並將混合物於此溫度下熟成達 3 小時。待冷卻後，將所得之反應懸浮液藉由使用布赫納漏斗於減壓下進行清洗，脫水，於  $90^\circ\text{C}$  下乾燥 20 小時，並使用 Laboscale 錘磨機粉碎，而獲得具有下列組成之複合型水滑石微粒。於熟成終止後反應懸浮液之 pH 值為 10.73。

組成： $\text{Mg}_{0.732}\text{Zn}_{0.013}\text{Al}_{0.25}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0.171} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$

於複合型水滑石微粒中的 Zn 之分析結果，列示於表 2。此外，將所獲得之複合型水滑石微粒透過顯微鏡觀察，而知微粒為具有長軸長度為 23 至 62  $\mu\text{m}$  且短軸長度為 7 至 12  $\mu\text{m}$  之類似桿的形狀。

表 1

X-射線繞射。

樣本為實施例 7 之複合型水滑石微粒。

| 高峰編號 | $2\theta$ | D-值    | 相對強度 |
|------|-----------|--------|------|
| 1    | 11.320    | 7.8102 | 100  |
| 2    | 22.820    | 3.8937 | 52   |
| 3    | 34.420    | 2.6034 | 14   |
| 4    | 38.320    | 2.3469 | 7    |
| 5    | 39.880    | 2.2587 | 4    |
| 6    | 45.140    | 2.0069 | 5    |
| 7    | 46.680    | 1.9442 | 4    |
| 8    | 60.420    | 1.5309 | 12   |
| 9    | 61.700    | 1.5021 | 14   |

表 2

| 實施例     | Zn (wt%) | As (ppm) |
|---------|----------|----------|
| 1       | 0.15     | 0.2      |
| 2       | 10.7     | 0.1      |
| 3       | 0.13     | 0.5      |
| 4       | 0.74     | 0.3      |
| 5       | 0.12     | 0.1      |
| 6       | 0.74     | 0.1      |
| 7       | 0.86     | 0.1      |
| 8       | 0.60     | 0.2      |
| 9       | 0.25     | 0.1      |
| 10      | 0.33     | 0.1      |
| 11      | 0.50     | 0.1      |
| 12      | 1.15     | 0.2      |
| 13      | 8.2      | 0.1      |
| 14      | 1.3      | 0.3      |
| 15      | 33       | 0.1      |
| 16      | 1.02     | 0.5      |
| 比較實施例 1 | -        | 0.1      |

### 比較實施例 1

使用由京和化學製藥公司製造之水滑石微粒（商品名：ALCAMAC）。「ALCAMAC」為一種由化學式  $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}(\text{CO}_3)\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  表示之水滑石微粒。將 ALCAMAC 以與實施例 9 中所述相同之方法測量其鉛(Pb)、鎘(Cd)、鉻(Cr)、汞(Hg)、硫酸根離子( $\text{SO}_4$ )與氯離子(Cl)，分別為 0.1 ppm、0.20 ppm、0.72 ppm、0.01 ppm、0.090 重量%及 0.010 重量%。

### 比較實施例 2

含有水滑石微粒與氧化鋅微粒之混合樣本的製備：

將 2.83 克氧化鋅( $\text{ZnO}$ ) (日本藥典) 加至 1.5 L 含 150 g/L 水滑石微粒 (ALCAMAC, 京和化學製藥公司商品名) 之漿液中，以使鋅含量為 1 重量%，將其混合均勻，並將其混合物使用噴霧乾燥機噴乾而獲得混合樣本。使用 X-射線微量分析儀 (EPMA, 由日本電器公司 (Nihon Denshi Co.) 製造) 確定混合物已達均勻分散。

### 實施例 17

#### 藥理學測試

使用雄性大鼠 (SPF) 及於實施例 12 中所獲得之複合型水滑石微粒，來檢驗對於胃潰瘍之功效。作為水滑石微粒，係使用「ALCAMAC」（商品名，由京和化學製藥公司製造）。「ALCAMAC」為由化學式  $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}(\text{CO}_3)\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  表示之水滑石微粒。

## 測試方法

### 試驗組

|                    |       |
|--------------------|-------|
| 對照組                | 6 隻大鼠 |
| 複合型水滑石微粒，100 mg/Kg | 6 隻大鼠 |
| 水滑石微粒，100 mg/Kg    | 6 隻大鼠 |

將經斷食過夜之大鼠於以戊巴比妥鈉 (40 mg/Kg, i.p.) 麻醉下進行腹部手術，並將 30  $\mu$ L 之 20% 醋酸從漿膜側注射入介於胃體部與幽門前庭部間之邊緣內的黏膜下層中，以製備由於醋酸造成之潰瘍。於製備得潰瘍模式三天後，將大鼠分組，並將欲測試藥物以口服投藥一天一次達十天，每次劑量為 100 mg/kg。於最後投藥天後一天，將胃部於以戊巴比妥鈉 (40 mg/Kg, i.p.) 麻醉下取出，以測量潰瘍之長直徑 x 短直徑 (mm)，並將其面積 ( $\text{mm}^2$ ) 與損傷係數關連，且以 6 隻大鼠之平均值  $\pm$  標準誤差表示。結果列示於表 3。

結果證明，本發明之複合型水滑石微粒確實具有功效。

表 3

| 執行編號<br>(藥 物)             | 劑 量<br>(mg/kg, p.o.) | 大 鼠 數 量 | 在 投 予 藥 物 後 之 胃 中<br>損 害 面 積 ( 損 傷 面 積 )<br>(mm <sup>2</sup> ) | 抑 制 率<br>(%) |
|---------------------------|----------------------|---------|----------------------------------------------------------------|--------------|
| 對 照 組 <sup>a)</sup>       | -                    | 6       | 16.6±1.3                                                       | -            |
| 實 施 例 12<br>(複 合 型 水 滑 石) | 100                  | 6       | 10.3±2.1                                                       | 38           |
| 比 較 實 施 例 1<br>(ALCAMAC)  | 100                  | 6       | 17.0±2.3                                                       | -2           |

a) : 0.5% 甲 基 纖 維 素 ( 5 mL/kg )

## 實施例 18

### 藥理學測試

以與實施例 17 中所述相同之方法，使用雄性大鼠 (SPF) 及於實施例 15 中所獲得之複合型水滑石微粒，檢驗對於胃潰瘍之功效。

結果列示於表 4。

## 實施例 19

### 藥理學測試

以與實施例 17 中所述相同之方法，使用雄性大鼠 (SPF) 及於實施例 9 中所獲得之複合型水滑石微粒，檢驗對於胃潰瘍之功效。

結果列示於表 4。

結果證明，實施例 9 與實施例 15 之複合型水滑石微粒特別具有功效。

表 4

| 執行編號               | 藥物                   | 劑量<br>(mg/kg, p.o.) | 大鼠數量 | 在投予藥物後之胃中<br>損害面積 (損傷面積) | 抑制率<br>(%) |
|--------------------|----------------------|---------------------|------|--------------------------|------------|
| (mm <sup>2</sup> ) |                      |                     |      |                          |            |
| 對照組                | a)                   | -                   | 6    | 9.4±1.1                  | -          |
| 實施例 18             | 實施例 15 <sup>b)</sup> | 100                 | 6    | 5.1±1.7                  | 46         |
| 實施例 19             | 實施例 9 <sup>b)</sup>  | 100                 | 6    | 3.5±0.7                  | 63         |

a) : 0.5% 甲基纖維素 ( 5 mL/kg )

b) : ( 複合型水滑石微粒 )

## 實施例 20

### 藥理學測試

以與實施例 17 中所述相同之方法，使用雄性大鼠 (SPF) 及於實施例 16 中所獲得之複合型水滑石微粒，檢驗對於胃潰瘍之功效。

結果列示於表 5。

結果證明，本發明之複合型水滑石微粒確實具有功效。

表 5

| 執行編號                        | 藥物                   | 劑量<br>(mg/kg, p.o.) | 大鼠數量 | 在投予藥物後之胃中<br>損害面積 (損傷面積) | 抑制率<br>(%) |
|-----------------------------|----------------------|---------------------|------|--------------------------|------------|
| (mm <sup>2</sup> )          |                      |                     |      |                          |            |
| 對照組                         | a)                   | -                   | 6    | 9.4±1.1                  | -          |
| 實施例 20                      | 實施例 16 <sup>b)</sup> | 100                 | 6    | 5.6±0.7                  | 40         |
| a) : 0.5% 甲基纖維素 ( 5 mL/kg ) |                      |                     |      |                          |            |
| b) : ( 複合型水滑石微粒 )           |                      |                     |      |                          |            |

### 比較實施例 3

#### 藥理學測試

以與實施例 17 中所述相同之方法，使用雄性大鼠 (SPF) 及於比較實施例 2 中所獲得之混合樣本（含水滑石微粒與氧化鋅微粒之混合物；鋅 (Zn) 含量為 1 重量%），檢驗對於胃潰瘍之功效。

結果列示於表 6。

結果證明，比較實施例 2 之混合樣本並不具有功效。

表 6

| 執行編號               | 藥物              | 劑量<br>(mg/kg, p.o.) | 大鼠數量 | 在投予藥物後之胃中<br>損害面積 (損傷面積) | 抑制率<br>(%) |
|--------------------|-----------------|---------------------|------|--------------------------|------------|
| (mm <sup>2</sup> ) |                 |                     |      |                          |            |
| 對照組                | a)              | -                   | 6    | 10.1±0.8                 | -          |
| 比較實施例 2            |                 |                     |      |                          |            |
| 比較實施例 3            | (ALCAMAC + ZnO) | 100                 | 6    | 8.2±1.2                  | 19         |

a) : 0.5% 甲基纖維素 ( 5 mL/kg )

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

## 十、申請專利範圍：

1.一種複合型水滑石微粒之用途，其用於製造供治療潰瘍用的醫藥品，其中該複合型水滑石微粒由下式(1)表示，



其中  $\text{A}^{n-}$  為  $\text{CO}_3^{2-}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$  或  $\text{Cl}^-$ ， $n$  為 1 或 2，且  $x$ 、 $a$ 、 $b$  及  $m$  為滿足下列條件之數值，

$$0.18 \leq x \leq 0.4, \quad 0.1 \leq a < 1, \quad 0 < b \leq 0.5, \quad 0 \leq m < 1。$$

2.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中於該式(1)中的  $\text{A}^{n-}$  為  $\text{CO}_3^{2-}$  或  $\text{SO}_4^{2-}$ 。

3.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中於該式(1)中的  $\text{A}^{n-}$  為  $\text{CO}_3^{2-}$ 。

4.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中於該式(1)中的  $x$  滿足  $0.2 \leq x \leq 0.35$ 。

5.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中於該式(1)中的  $b$  滿足  $0.0005 \leq b \leq 0.2$ 。

6.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中於該式(1)中的  $b$  滿足  $0.005 \leq b \leq 0.1$ 。

7.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中於該式(1)中的  $a$  滿足  $0.2 \leq a \leq 0.9$ 。

8.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品係用於治療哺乳動物之消化器官潰瘍。

9.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品係用於治療人類之消化器官潰瘍。

10.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品係

用於治療人類之胃潰瘍或十二指腸潰瘍。

11.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品係呈可以口服投藥之形式。

12.根據申請專利範圍第 11 項之用途，其中該醫藥品係用於治療消化器官潰瘍。

13.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品係片劑。

14.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品係顆粒劑或細顆粒劑。

15.根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品係漿劑。

## 十一、圖式：

無