(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2009 年5 月7 日 (07.05.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/057796 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 33/08 (2006.01) *A61P 1/10* (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01) *A61P 3/02* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/069988

(22) 国際出願日: 2008 年10 月28 日 (28.10.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2007-280070
2007 年10 月29 日 (29.10.2007) JP
特願2008-115807 2008 年4 月25 日 (25.04.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和化学工業株式会社 (KYOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7610113 香川県高松市屋島西町３０５ Kagawa (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 香月 桂子 (KATSUKI, Keiko) [JP/JP]; 〒7620012 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 Kagawa (JP). 岡田 彰 (OKADA, Akira) [JP/JP]; 〒7620012 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 Kagawa (JP). 北島 秀明 (KITAJIMA, Hideaki) [JP/JP]; 〒7610705 香川県木田郡三木町井上２８７６－２ 協和化学工業株式会社 医薬製剤事業所内 Kagawa (JP).

(74) 代理人: 大島 正孝 (OHSHIMA, Masataka); 〒1600022 東京都新宿区新宿１丁目１７番１１号ＢＮ御苑ビル 大島特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) **Title:** LAXATIVE AGENT

(54) 発明の名称: 緩下剤

(57) **Abstract:** Disclosed is a laxative agent comprising a magnesium oxide particle as an active ingredient, which is excellent in the effect of protecting a mucous membrane in a digestive organ. Specifically disclosed is a laxative agent comprising a composite magnesium oxide particle represented by the formula (1) as an active ingredient. $(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_xO$ (1) wherein x represents a numeral ranging from 0.0001 to 0.3.

(57) 要約: 本発明の目的は、酸化マグネシウム粒子を有効成分とする緩下剤であって、消化器官の粘膜の保護効果に優れた緩下剤を提供することにある。本発明は、下記式(1) $(Mg^{2+})_{1-x}(ZN^{2+})_xO$ (1) (式中、xは0.0001～0.3の数を示す) で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする緩下剤である。

WO 2009/057796 A1

明　細　書

緩下剤

技術分野

本発明は複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする緩下剤に関する。さらに詳しくは、本発明は酸化マグネシウム粒子に小量の亜鉛（Ｚｎ）を添加した複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする緩下剤に関する。

背景技術

酸化マグネシウム粒子を有効成分とする緩下剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤等として製造販売されている。この緩下剤は、充分な緩下作用を得るためには、酸化マグネシウム粒子を多く服用する必要があり、服用しにくいという問題があった。また従来の緩下剤は、腸を刺激して蠕動を起こさせて緩下作用を促すものであったので、腹痛を伴い、長期間の服用により腸壁を痛める等の副作用があった。

このような問題を解決するために、酸化マグネシウム粒子、緩下作用を発揮しうる結合剤および緩下作用を発揮しうる崩壊剤からなる緩下剤が提案されている（特許文献１）。

また、酸化マグネシウム粒子の比表面積を特定範囲にすることで、酸反応性に優れ、直接腸を刺激することがない緩下用錠剤が提案されている（特許文献２）。

錠剤の場合は、酸化マグネシウム粒子の含有量を高くすると、錠剤が硬い場合は崩壊しにくく、緩下効能の発揮も遅くなる。これを解決するために、多量の崩壊剤を配合しているが、その分、錠剤中の酸化マグネシウム粒子の含有量が減少することになる。

少量の崩壊剤の配合で、制酸・緩下効果を高めるために、酸化マグネシウム粒子のレーザー回折散乱法で測定された平均二次粒子径を０．５～１０μｍにして、錠剤中の酸化マグネシウム粒子含有量を高めた錠剤も提案されている（特許文献

3)。

(特許文献1) 特開平9－40561号公報

(特許文献2) 特開2001－48792号公報

(特許文献3) 特開2003－146889号公報

発明の開示

このように酸化マグネシウム粒子の緩下剤としての性能を高めるための種々の検討がなされている。しかし、酸化マグネシウム粒子に緩下作用以外の付加的効果を付与する試みはなされていないのが現状である。特に、酸化マグネシウム粒子による消化器官の粘膜に与える影響についての検討はされていない。

そこで、本発明の目的は、酸化マグネシウム粒子を有効成分とする緩下剤であって、消化器官の粘膜の保護効果に優れた緩下剤を提供することにある。

本発明者は、酸化マグネシウム粒子の消化器官の粘膜に与える影響について、検討した。その結果、酸化マグネシウム粒子に亜鉛を含有させると、緩下作用のみならず、消化器官の内壁を保護し潰瘍の発生を抑制する効果を奏することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明によれば、

1. 下記式(1)

$$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O \qquad (1)$$

(式中、xは0.0001～0.3の数を示す)

で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする緩下剤、

2. 式(1)中のxが0.0005～0.2である前項1記載の緩下剤、

3. 複合酸化マグネシウム粒子のレーザー回折散乱法で測定された平均2次粒子径が0.5～25μmである前項1記載の緩下剤、

4. 複合酸化マグネシウム粒子のBET法により測定された比表面積が20～100m^2／gである前項1記載の緩下剤、

5. 複合酸化マグネシウム粒子のBET法により測定された比表面積が20～70m^2／gである前項1記載の緩下剤、

6． 複合酸化マグネシウム粒子を８８～９７重量%の割合で含有する前項１記載の緩下剤、

7． 錠剤である前項１記載の緩下剤、

8． 下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．０００１～0．３の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする亜鉛補給剤、

9． 下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．０００１～0．３の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする消化器官粘膜保護剤、

１０． 胃粘膜保護剤である前項９記載の保護剤、

１１． 緩下剤の製造のための下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．０００１～0．３の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子の使用、

１２． 消化器官粘膜保護剤の製造のための下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．０００１～0．３の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子の使用、

１３． 緩下治療のための下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．０００１～0．３の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子、

１４． 胃潰瘍の治療のための下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．０００１～0．３の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子、

が提供される。

発明を実施するための最良の形態

＜複合酸化マグネシウム粒子＞

複合酸化マグネシウム粒子は、下記式（1）で表される。

$$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O \qquad (1)$$

式中xは、0．0001～0．3、好ましくは0．0005～0．3、より好ましくは0．0005～0．2の数である。xが0．3より多い場合は、食物から摂取したZnと合わせ、必須ミネラルとしての必要量を越える可能性がある。xが0．0001より少ないと、消化器官の粘膜を保護する効果を発揮できなくなる傾向にある。

複合酸化マグネシウム粒子は、酸化マグネシウムに小量の亜鉛（Zn）を固溶させたものである。これは、酸化マグネシウム粒子と同じ結晶構造を有する化合物である。複合酸化マグネシウム粒子は、酸化マグネシウム粒子と亜鉛との混合物ではなく、酸化マグネシウムの結晶構造に亜鉛原子が入り込んだものである。本発明は、粘膜保護作用のある亜鉛を単に混合するのではなく、酸化マグネシウムの結晶構造に、入り込ませることにより、少量の亜鉛でも優れた粘膜保護効果が得られることを見出したことを特徴とする。

複合酸化マグネシウム粒子は、粉末X線回折法によれば、酸化マグネシウム粒子と同じ回折パターンを示す。複合酸化マグネシウム粒子を緩下剤として通常の量を服用した場合、固溶した亜鉛量は、人間が必要とする必須ミネラルとして必要な亜鉛量以下にすぎないので、安全でしかも亜鉛の補給ができる。複合酸化マグネシウム粒子は固溶体であり、Znがマグネシウム中に固溶しているため腸内で吸収されやすく、腸壁を痛めることもない。

複合酸化マグネシウムのレーザー回折散乱法で測定された平均2次粒子径は、好ましくは0．5～25μm、より好ましくは5～20μmである。

複合酸化マグネシウムのBET法にて測定した比表面積は、好ましくは20～100m^2／g、より好ましくは20～70m^2／gである。比表面積がこの範

囲にあると酸反応性に優れた活性を示し、錠剤化もし易い。

複合酸化マグネシウム粒子は、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い。

＜複合酸化マグネシウム粒子の製造方法＞

複合酸化マグネシウム粒子は、マグネシウムイオンと亜鉛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を加え、攪拌下に反応させ、必要に応じさらに反応物を１００～２００℃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。ついで焼成し、粉砕、分級等の慣用の手段を適宜行い調製することができる。焼成は、好ましくは３００～１，２００℃、より好ましくは４００～９００℃で、０．１～１０時間行なうことが好ましい。マグネシウムイオンの供給源として、硝酸マグネシウム、塩化マグネシウムを用いることが好ましい。亜鉛イオンの供給源として、硝酸亜鉛、塩化亜鉛を用いることが好ましい。アルカリ性物質として水酸化ナトリウムが好ましい。

得られた粉末をそのまま緩下剤として服用してもよく、また、この粉末を顆粒に造粒しても、錠剤に製剤し服用してもよい。

＜顆粒＞

顆粒は、結合剤、崩壊剤および複合酸化マグネシウム粒子を混合し、乾式造粒し調製する。この場合の混合は、（１）複合酸化マグネシウム粒子８８～９７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、コンテナー型、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、オシレーター式粉砕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。

＜錠剤＞

錠剤は、複合酸化マグネシウム粒子に加えて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を必要に応じ含有してもよい。錠剤中の複合酸化マグネシウム粒子の含有量は、好ましくは８８～９７重量%、より好ましくは８８～９６重量%、さらに好ましくは９０～９５重量%である。錠剤化に供する複合酸化マグネシウムは粒子、粉末状でも顆粒状でもよい。

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が挙げられる。錠剤中の結合剤の含有量は、好ましくは１～１０重量%、より好ましくは１～８重量%である。

賦形剤として、結晶セルロース、デンプン（例えばトウモロコシデンプン）が挙げられる。錠剤中の賦形剤の含有量は、好ましくは１～１０重量%、より好ましくは１～８重量%である。

崩壊剤としては、デンプン（例えばトウモロコシデンプン）、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、カルボキシスターチナトリウム等が挙げられる。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、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が特に好ましい。これらは、従来の崩壊剤に比べて極めて少量で崩壊するので、その含有量を減らすことが出来る。また経時的変化が非常に少なく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。錠剤中の崩壊剤の含有量は、好ましくは１～１０重量%、より好ましくは１～５重量%である。

錠剤に製剤する場合は、結合剤、崩壊剤、賦形剤、滑沢剤等を配合し、直接打錠法により製造してもよい。

また上記の顆粒に０．２～２重量%の滑沢剤を加え製錠してもよい。使用される滑沢剤としては、例えばステアリン酸、その塩（Ｎａ、Ｍｇ、Ｃａ塩）等がある。ステアリン酸塩、特にステアリン酸カルシウムおよびステアリン酸マグネシウムが好ましい。最も有効なものはステアリン酸カルシウムである。これら滑沢

剤は多すぎると崩壊遅延となり、少なすぎると杵、臼にくっつく。従って、滑沢剤の添加量は０．２～２重量％が好ましく、さらに好ましくは、０．８～１．２重量％である。

この場合の顆粒の平均粒子径は０．２５～０．５mm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。

硬い粒子の複合酸化マグネシウム粒子を用いた場合は、錠剤の崩壊時間が遅く、緩下効果の発揮も遅くなるので、複合酸化マグネシウム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。

本発明は、下記式（１）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （１）

（式中、ｘは０．０００１～０．３の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子を緩下剤として使用する方法を包含する。

また本発明の複合酸化マグネシウム粒子は、亜鉛補給剤としても用いることができる。従って本発明は、下記式（１）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （１）

（式中、ｘは０．０００１～０．３の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする亜鉛補給剤を包含する。また本発明は、式（１）で表される複合酸化マグネシウム粒子を亜鉛補給剤として使用する方法を包含する。

また本発明の複合酸化マグネシウム粒子は、消化器官粘膜保護剤としても用いることができる。従って本発明は、下記式（１）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （１）

（式中、ｘは０．０００１～０．３の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする消化器官粘膜保護剤を包含する。特に胃粘膜保護剤として用いることができる。また本発明は、式（１）

で表される複合酸化マグネシウム粒子を消化器官粘膜保護剤として使用する方法を包含する。

また本発明は、緩下剤の製造のための式（１）で表される複合酸化マグネシウム粒子の使用を包含する。また本発明は、消化器官粘膜保護剤の製造のための式（１）で表される複合酸化マグネシウム粒子の使用を包含する。

また本発明は、緩下治療のための式（１）で表される複合酸化マグネシウム粒子を包含する。また本発明は、胃潰瘍の治療のための式（１）で表される複合酸化マグネシウム粒子を包含する。

実施例

以下実施例に基づき、本発明を詳細に説明する。実施例において、複合酸化マグネシウム粒子の（ａ）平均２次粒子径、（ｂ）ＢＥＴ法比表面積、（ｃ）亜鉛（Ｚｎ）の分析、（ｄ）錠剤硬度、（ｅ）崩壊試験、（ｆ）摩損度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）複合酸化マグネシウム粒子の平均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。

（ｂ）複合酸化マグネシウム粒子のＢＥＴ法比表面積

液体窒素の吸着法により測定した。

（ｃ）亜鉛（Ｚｎ）の分析

原子吸光法により測定した。

（ｄ）錠剤硬度

Ｓｃｈｌｅｕｎｉｇｅｒ錠剤硬度計８M型を用いて、錠剤硬度を測定する。錠剤１０ヶの平均値および標準偏差を求める。

（ｅ）崩壊試験

日本薬局方第１５局一般試験法の崩壊試験に準じ試験液は水を用いた。

（ｆ）摩損度

第１５改正日本薬局方第１追補一参考情報による。

実施例１

硝酸マグネシウムと硝酸亜鉛混合水溶液（硝酸マグネシウム１．３０モル／Ｌ、硝酸亜鉛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液およびＢ液を連続して注加した。反応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時間取り出しした。反応液を濾別、水洗し、１１０℃で２４時間乾燥後、粉砕、篩過して、複合水酸化マグネシウム粒子を得た。

次に、複合水酸化マグネシウム粒子を焼成炉にて、７００℃で２時間焼成し、次に示す組成の複合酸化マグネシウム粒子を得た。

組成：$Mg_{0.9999}Zn_{0.0001}O$

実施例２

試薬塩化マグネシウムと試薬塩化亜鉛との混合水溶液（塩化マグネシウム１．３０モル／Ｌ、塩化亜鉛７．８×１０$^{-4}$モル／Ｌ、Ａ液とする）と６．５Ｎの水酸化ナトリウム（Ｂ液とする）とを実施例１と同様の方法で反応を行い、複合水酸化マグネシウム粒子を得た。次に、複合水酸化マグネシウム粒子を焼成炉で７５０℃で２時間焼成し、次に示す組成の複合酸化マグネシウム粒子を得た。

組成：$Mg_{0.9994}Zn_{0.0006}O$

実施例３

試薬硝酸マグネシウムと試薬硝酸亜鉛との混合水溶液（硝酸マグネシウム１．３０モル／Ｌ、硝酸亜鉛５．３×１０$^{-3}$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８０℃で２時間反応させた。冷却後、濾別、水洗し１１０℃で２４時間乾燥後、粉砕、篩過して複合水酸化マグネシウム粒子を得た。次に、複合水酸化マグネシウム粒子を焼成炉において７００℃で２時間焼成し、次に示す組成の複合酸化マグネシウム粒子を得た。

組成：$Mg_{0.996}Zn_{0.004}O$

実施例４

試薬硝酸マグネシウムと試薬硝酸亜鉛との混合水溶液（硝酸マグネシウム１．５０モル／Ｌ、硝酸亜鉛９．１×１０$^{-3}$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１１０℃で６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、粉砕、篩過して複合水酸化マグネシウム粒子を得た。次に、複合水酸化マグネシウム粒子を焼成炉において７００℃で２時間焼成し、次に示す組成の複合酸化マグネシウム粒子を得た。

組成：$Mg_{0.994}Zn_{0.006}O$

実施例５

試薬硝酸マグネシウムと試薬硝酸亜鉛との混合水溶液（硝酸マグネシウム２．０２モル／Ｌ、硝酸亜鉛４．０４×１０$^{-2}$モル／Ｌ、Ａ液とする）と３．４Ｎ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６５０ｍｌをオートクレーブ装置に移して１７０℃で３時間水熱反応させた。冷却後濾別、水洗し１０５℃で２４時間乾燥後、粉砕、篩過して複合水酸化マグネシウム粒子を得た。次に複合水酸化マグネシウム粒子を焼成炉において７００℃で２時間焼成し、次に示す組成の複合酸化マグネシウム粒子を得た。

組成：$Mg_{0.990}Zn_{0.010}O$

実施例６

試薬硝酸マグネシウムと試薬硝酸亜鉛との混合水溶液（硝酸マグネシウム１．３０モル／Ｌ、硝酸亜鉛６．８４×１０$^{-2}$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、粉砕、篩過して複合水酸化マグネシウム粒子を得た。次に複合水酸化マグネシウム粒子を焼成炉において７００℃で２時間焼成し、次に示す組成の複合酸化マグネシウム粒子を得た。

組成：$Mg_{0.95}Zn_{0.05}O$

実施例７

試薬硝酸マグネシウムと試薬硝酸亜鉛との混合水溶液（硝酸マグネシウム１．３０モル／Ｌ、硝酸亜鉛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、粉砕、篩過して複合水酸化マグネシウム粒子を得た。次に複合水酸化マグネシウム粒子を焼成炉において７００℃で２時間焼成し、次に示す組成の複合酸化マグネシウム粒子を得た。

組成：$Mg_{0.90}Zn_{0.10}O$

実施例８

試薬硝酸マグネシウムと試薬硝酸亜鉛との混合水溶液（硝酸マグネシウム１．３０モル／Ｌ、硝酸亜鉛０．３２５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、粉砕、篩過して複合水酸化マグネシウム粒子を得た。次に複合水酸化マグネシウム粒子を焼成炉において７００℃で２時間焼成し、次に示す組成の複合酸化マグネシウム粒子を得た。

組成：$Mg_{0.80}Zn_{0.20}O$

実施例１～８で得られた複合酸化マグネシウム粒子の特性を下記表１に示す。

表1

実施例		1	2	3	4	5	6	7	8
Zn	(wt%)	0.02	0.10	0.65	0.97	1.59	7.72	14.72	26.95
平均二次粒子径	(μm)	10.9	10.7	8.0	16.0	0.52	15.5	18.0	17.0
BET法比表面積	(m^2/g)	59	41	26	51	57	48	39	56

実施例９：錠剤

実施例３と同様の方法で得られた複合酸化マグネシウム粒子１７．９４Ｋｇ、結晶セルロース１．２４Ｋｇ、クロスカルメロースナトリウム０．６２Ｋｇをコンテナー型混合機にて混合後、ロール成形型造粒機にて顆粒を製造した。顆粒粒径０．３～０．４mmの本顆粒１９Ｋｇとステアリン酸カルシウム０．１９Ｋｇをコンテナー型混合機にて混合し、打錠用顆粒とし、直径１０．５mm、１７．５Ｒ杵を２４本装着したロータリー型打錠機にて、打錠圧１５ＫＮで製錠し、１錠あたり重量５８０ｍｇ、厚み５．１mmの複合酸化マグネシウム錠剤を得た。配合量、錠剤硬度、崩壊時間、摩損度を表６に示す。

実施例１０：錠剤

実施例３で得られた複合酸化マグネシウム粒子１９．７８Ｋｇ、結晶セルロース０．５６Ｋｇ、トウモロコシデンプン０．３６Ｋｇ、クロスカルメロースナトリウム０．６４Ｋｇをコンテナー型混合機にて混合後、ロール成形型造粒機にて顆粒を製造した。顆粒粒径０．３～０．４mmの本顆粒１９Ｋｇとステアリン酸カルシウム０．２１Ｋｇをコンテナー型混合機にて混合し、打錠用顆粒とし、直径８mm、１２Ｒ杵を２４本装着したロータリー型打錠機にて、打錠圧８ＫＮで製錠し、１錠あたり重量２８５ｍｇ、厚み４．４mmの複合酸化マグネシウム錠剤を得た。配合量、錠剤硬度、崩壊時間、摩損度を表６に示す。

表６

成分	錠剤(実施例 9)	錠剤(実施例 10)
複合酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ mg(重量%)	520(89.7)	260(91.2)
結晶ｾﾙﾛｰｽ mg(重量%)	36(6.2)	8(2.8)
ﾄｳﾓﾛｺｼﾃﾞﾝﾌﾟﾝ mg(重量%)	-	5(1.8)
ｸﾛｽｶﾙﾒﾛｰｽﾅﾄﾘｳﾑ mg(重量%)	18(3.1)	9(3.2)
ｽﾃｱﾘﾝ酸ｶﾙｼｳﾑ mg(重量%)	6(1.0)	3(1.1)
合計 mg(重量%)	580(100)	285(100.1)
錠剤硬度（KV）	110～138	71～86
崩壊時間（秒）	8～11	8～9
摩損度（%）	0.9～1.21	0.3～0.51

実施例１１：胃粘膜損傷テスト

雄ラット（ＳＰＦ）を用いて実施例５で得られた複合酸化マグネシウム粒子を用い、水浸拘束ストレス胃粘膜損傷テストを行った。比較のために協和化学工業株式会社製の酸化マグネシウムを使用した。

（ｉ）試験方法

試験群構成

対象群（媒体）		６匹
複合酸化マグネシウム粒子（本発明）	１００ｍｇ／Ｋｇ	６匹
酸化マグネシウム粒子（比較）	１００ｍｇ／Ｋｇ	６匹

（ｉｉ）投与方法

投与経路：経口投与

投与容量：５ｍＬ／Ｋｇ

投与手段：ディスポーザブル注射筒および経口投与用ゾンデを用いて投与する。

投与期間：胃粘膜損傷モデル作成の６０分前に投与した。

約２４時間絶食後、ストレスケージ（(株) 夏目製作所製）に入れ２３℃の水槽内に浸し、６時間後にペントバルビタールナトリウム（４０ｍｇ／Ｋｇ、ｉ．ｐ．）麻酔下に脱血致死させ、胃を摘出する。摘出した胃に１％ホルマリン液１０ｍＬを注入し、同液中に１０分間以上浸した。胃を大湾に沿って切開し、発生

している損傷の長さ（mm）を実体顕微鏡下で測定した。１匹あたりの損傷の合計をその個体の損傷係数とする。結果を表２に示す。この結果は、本発明の複合酸化マグネシウム粒子の方がより有効であることを示す。

表２

薬剤の種類	投与量 (mg/Kg、p.o.)	ﾗｯﾄ数	損傷係数 (Lesions) (mm)	抑制率(%)
参照例 a)	-	6	41.0±0.2	-
実施例5 (複合酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ粒子)	300	6	10.8±2.2***	74
比較例 (酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ粒子)	300	6	18.1±3.6***	56

a)：0.5%MC（MC=メチルセルロース)、5mL/Kg

***P<0.001 VS Control by Student' T-test

実施例１２：胃粘膜損傷テスト

雄ラット（ＳＰＦ）を用いて実施例５で得られた複合酸化マグネシウム粒子を用い、エタノール誘発胃粘膜損傷テストを行った。比較のために協和化学工業株式会社製の酸化マグネシウムを使用した。

約２４時間絶食後、エタノール（９９．５％）１mL／ラットを経口投与する。エタノール投与１時間後にペントバルビタールナトリウム（４０mg／Kg，ｉ．ｐ．）麻酔下に脱血致死させ胃を摘出すること以外は実施例１１と同様にテストを行なった。結果を表３に示す。この結果は本発明の複合酸化マグネシウム粒子は有効であることを示している。

表３

薬剤の種類	投与量 (mg/Kg p.o.)	ﾗｯﾄ数	損傷係数 (Lesions) (mm)	抑制率(%)
参照例 a)	-	6	49.3±6.8	-
実施例5 (複合酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ粒子)	300	6	21.2±8.7*	57
比較例 (酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ粒子)	300	6	25.5±8.9	48

a)：0.5%MC　(MC=メチルセルロース)、5mL/Kg

*P<0.05 VS Control by Student's T-test

実施例１３：胃粘膜損傷テスト

雄ラット（ＳＰＦ）を用いて実施例５で得られた複合酸化マグネシウム粒子を用い、インドメタシン誘発胃粘膜損傷テストを行った。比較のために協和化学工業株式会社製の酸化マグネシウムを使用した。

約２４時間絶食後、インドメタシン３０ｍｇ／Ｋｇ（１５ｍｇ／ｍＬ：０．５％メチルセルロース水溶液を用いて懸濁）を皮下投与した。インドメタシン投与５時間後にペントバルビタールナトリウム（４０ｍｇ／Ｋｇ、ｉ．ｐ．）麻酔下に脱血致死させ胃を摘出すること以外は実施例１１と同様にテストした。結果を表４に示す。この結果は本発明の複合酸化マグネシウムも比較試料の酸化マグネシウム粒子も、ともに有効であることを示している。

表４

薬剤の種類	投与量 (mg/Kg p.o.)	ﾗｯﾄ数	損傷係数 (Lesions) (mm)	抑制率(%)
参照例 a)	-	6	13.8±2.4	-
実施例5 (複合酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ粒子)	300	6	0.8±0.6**	94
比較例 (酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ粒子)	300	6	0.0±0.0**	100

a)：0.5%MC (MC=メチルセルロース)、5mL/Kg

**P<0.01 VS. Control by Student T-test

実施例１４：胃粘膜損傷テスト

雄ラット（ＳＰＦ）を用いて実施例５で得られた複合酸化マグネシウム粒子を用い、アスピリン誘発胃粘膜損傷テストを行った。比較のために協和化学工業株式会社製酸化マグネシウムを使用した。

約２４時間絶食後、アスピリン１２５ｍｇ／Ｋｇ（６２．５ｍｇ／ｍＬ：メチルセルロース水溶液を用いて懸濁）を２時間おきに２回経口投与した。２回目のアスピリン投与４時間後にペントバルビタールナトリウム（４０ｍｇ／Ｋｇ、ｉ．ｐ．）麻酔下に脱血致死させ胃を摘出すること以外は実施例１１と同様にテスト

した。結果を表５に示す。この結果は、本発明の複合酸化マグネシウム粒子が有効であることを示している。

表５

薬剤の種類	投与量 (mg/Kg p.o.)	ﾗｯﾄ数	損傷係数 (Lesions) (mm)	抑制率(%)
参照例 a)	-	6	48.8±8.7	-
実施例５ (複合酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ粒子)	300	6	22.7±3.2*	53
比較例 (酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ粒子)	300	6	27.8±4.3	43

a)： 0.5%MC (MC=メチルセルロース)、5mL/Kg

*P<0.05 VS Control by Aspirin-Welch's T-test

実施例１５：胃潰瘍試験

雄ラット（ＳＰＦ）を用いて実施例３で得られた複合酸化マグネシウム粒子を用い、胃潰瘍に対する影響を調べた。比較例として協和化学工業株式会社製の酸化マグネシウム粒子（ＭｇＯ）を使用した。

（試験方法）

試験群構成

対象群（媒体）		６匹
複合酸化マグネシウム粒子	１００ｍｇ／Ｋｇ	６匹
酸化マグネシウム粒子	１００ｍｇ／Ｋｇ	６匹

ペントバルビタールナトリウム（１０ｍｇ／Ｋｇ、ｉ．ｐ．）麻酔下に開腹し、胃体部と幽門前庭部の境界の粘膜下組織に漿膜側より２０％酢酸３０μＬを注入し、酢酸潰瘍を作成する。潰瘍モデル作成３日後に群分けをして被験物質を１日１回１００ｍｇ／Ｋｇの薬剤を１０日間反復経口投与する。最終投与の翌日にペントバルビタールナトリウム（４０ｍｇ／Ｋｇ、ｉ．ｐ．）麻酔下に胃を摘出して潰瘍の長径×短径（mm）を測定し、その積（mm^2）を損傷係数とし、６匹の平均値±標準誤差を示した。結果は表７に示す。この結果は、本発明の複合酸化マグネシウム粒子は胃潰瘍治療にも有効であることを示している。

表７

薬剤の種類	投与量 (mg/Kg, p.o.)	ラット数	薬剤投与後の胃内損傷面積 (Lesions area) (mm^2)	胃損傷抑制率 (%)
参考例 a)	-	6	6.4±0.7	-
実施例３ (複合酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ粒子)	300	6	4.7±1.1	27
比較例 (酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ粒子)	300	6	5.2±1.0	19

a) 0.5% Methylcellulose (5mL/Kg)

実施例１６：緩下作用試験

実施例１０で得られた錠剤を健康なボランティア５名が、１日３回、朝食後２錠、昼食後３錠、夕食後３錠を水と一緒に５日間服用し、排便の状態を観察した。結果を下記表８に示す。表中、１日目とは服用日の翌日のことである。市販の腸を振動させる下剤の場合は、腹痛を伴うが、本発明の緩下剤は腸を振動させることはないので腹痛は全くなかった。

表８

試験者	１日目	２日目	３日目	４日目	５日目	その他の症状
A	○	○	○	○	×	なし
B	○	○	○	○	○	なし
C	△	○	○	△	○	なし
D	○	○	○	○	○	なし
E	○	○	○	○	○	なし

○：軟便　　×：下痢　　△：正常

発明の効果

本発明の緩下剤は、優れた制酸・緩下作用を有する。本発明の緩下剤は、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸等の消化器官の内壁粘膜を保護する効果に優れ、潰瘍の発生を抑制することができる。本発明の緩下剤によれば、人体に不足しがちな亜鉛を供給することができる。

産業上の利用可能性

本発明の緩下剤は、制酸・緩下剤として有用である。また本発明の緩下剤は亜鉛補給剤として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．0001～0．3の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする緩下剤。

2. 式（1）中のxが0．0005～0．2である請求項1記載の緩下剤。

3. 複合酸化マグネシウム粒子のレーザー回折散乱法で測定された平均2次粒子径が0．5～25μmである請求項1記載の緩下剤。

4. 複合酸化マグネシウム粒子のBET法により測定された比表面積が20～100m^2／gである請求項1記載の緩下剤。

5. 複合酸化マグネシウム粒子のBET法により測定された比表面積が20～70m^2／gである請求項1記載の緩下剤。

6. 複合酸化マグネシウム粒子を88～97重量%の割合で含有する請求項1記載の緩下剤。

7. 錠剤である請求項1記載の緩下剤。

8. 下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．0001～0．3の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする亜鉛補給剤。

9． 下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．0001～0．3の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする消化器官粘膜保護剤。

10． 胃粘膜保護剤である請求項9記載の保護剤。

11． 緩下剤の製造のための下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．0001～0．3の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子の使用。

12． 消化器官粘膜保護剤の製造のための下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．0001～0．3の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子の使用。

13． 緩下治療のための下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．0001～0．3の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子。

14． 胃潰瘍の治療のための下記式（1）

$(Mg^{2+})_{1-x}(Zn^{2+})_{x}O$ （1）

（式中、xは0．0001～0．3の数を示す）

で表される複合酸化マグネシウム粒子。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/069988

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K33/08(2006.01)i, *A61K33/30*(2006.01)i, *A61P1/04*(2006.01)i, *A61P1/10*(2006.01)i, *A61P3/02*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K33/08, A61K33/30, A61P1/04, A61P1/10, A61P3/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 06-065011 A (KAISUI KAGAKU KENKYUJO KABUSHIKI KAISHA), 08 March, 1994 (08.03.94), Full text & EP 544502 A1 & JP 06-072816 A & US 5344636 A & EP 544502 B1 & JP 2911282 B2 & JP 2987262 B2	13,14 1-14
X Y	JP 08-048606 A (KAISUI KAGAKU KENKYUSHO KABUSHIKI KAISHA), 20 February, 1996 (20.02.96), Full text (Family: none)	13,14 1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 January, 2009 (09.01.09)	27 January, 2009 (27.01.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/069988

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 11-180808 A (KYOWA CHEM IND CO., LTD.), 06 July, 1999 (06.07.99), Full text & WO 99/30564 A1 & EP 970612 A1 & US 6297193 B1 & EP 970612 B1	13,14 1-14
Y A	JP 2003-146889 A (KYOWA CHEM IND CO., LTD.), 21 May, 2003 (21.05.03), Full text & WO 2003/018034 A1 & US 2004/022872 A1 & EP 1421944 A1 & US 7147868 B2 & JP 4015485 B2 & EP 1421944 B1	1-7,11,13 8-10,12,14
Y A	JP 2001-048792 A (FUJIX INC.), 20 February, 2001 (20.02.01), Full text & EP 1004311 A1 & US 6436447 B1 & EP 1004311 B1	1-7,11,13 8-10,12,14
Y A	JP 09-040561 A (FUJIX KABUSHIKI KAISHA), 10 February, 1997 (10.02.97), Full text (Family: none)	1-7,11,13 8-10,12,14
Y A	WONG, S.H. et al, Protection by zinc sulphate against ethanol-induced ulceration: preservation of the gastric mucosal barrier, Pharmacology, 1986, Vol.33, No.2, p.94-102, full text, particularly, Abstract	1-7,9-14 8
Y A	JOSEPH, R.M. et al, Protective effects of zinc in indomethacin-induced gastric mucosal injury: evidence for a dual mechanism involving lipid peroxidation and nitric oxide, Aliment Pharmacol Ther, 1999, Vol.13, No.2, p.203-8, full text, particularly, Abstract	1-7,9-14 8
Y A	JP 2001-151681 A (LINTEC CORP.), 05 June, 2001 (05.06.01), Full text & US 2002/001628 A1 & US 6461646 B2	1-7,9-14 8
Y A	JP 2006-232833 A (PM INT AG., JP), 07 September, 2006 (07.09.06), Full text & US 2006/188608 A1 & EP 1698344 A1 & EP 1719519 A1 & EP 1719519 B1 & EP 1698344 B1	8 1-7,9-14
P,X P,A	JP 2008-120703 A (KAISUI KAGAKU KENKYUJO KABUSHIKI KAISHA), 29 May, 2008 (29.05.08), Full text (Family: none)	9,10,12-14 1-8,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/069988

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

It is considered that the common matter among the invention of claim 1 "a laxative agent comprising a composite magnesium oxide particle represented by the formula (1) as an active ingredient", the invention of claim 8 "a zinc-supplying agent comprising a composite magnesium oxide particle represented by the formula (1) as an active ingredient", the invention of claim 9 "an agent for protecting a mucous membrane in a digestive organ, which comprises a composite magnesium oxide particle represented by the formula (1) as an active ingredient" and the invention of claim 13 "a composite magnesium oxide particle represented by the formula (1) for use in a laxative treatment" is "a composite magnesium oxide particle represented by the formula (1)".

As disclosed in Documents 1-3 shown below, the composite particle is already known at the time of filing the present application. Therefore, the common matter cannot be regarded as having any special technical feature.

Consequently, there is no technical relationship involving one or more of the same or corresponding special technical features among those inventions, and those inventions cannot be considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

Document 1: JP 06-065011 A (KAISUI KAGAKU KENKYUJO KK) 08 March, 1994 (08.03.94)

Document 2: JP 08-048606 A (KAISUI KAGAKU KENKYUJO KK) 20 February, 1996 (20.02.96)

Document 3: JP 11-180808 A (KYOWA CHEM IND CO LTD) 06 July, 1999 (06.07.99)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０６９９８８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K33/08(2006.01)i, A61K33/30(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/10(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K33/08, A61K33/30, A61P1/04, A61P1/10, A61P3/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００９年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X Y	JP 06-065011 A (KAISUI KAGAKU KENKYUJO KK) 1994.03.08, 全文 & EP 544502 A1 & JP 06-072816 A & US 5344636 A & EP 544502 B1 & JP 2911282 B2 & JP 2987262 B2	13,14 1-14
X Y	JP 08-048606 A (KAISUI KAGAKU KENKYUSHO KK) 1996.02.20, 全文 （ファミリーなし）	13,14 1-14

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ０９．０１．２００９	国際調査報告の発送日 ２７．０１．２００９
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　２９３８ 小堀　麻子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X Y	JP 11-180808 A (KYOWA CHEM IND CO LTD) 1999.07.06, 全文 & WO 99/30564 A1 & EP 970612 A1 & US 6297193 B1 & EP 970612 B1	13,14 1-14
Y A	JP 2003-146889 A (KYOWA CHEM IND CO LTD) 2003.05.21,全文 & WO 2003/018034 A1 & US 2004/022872 A1 & EP 1421944 A1 & US 7147868 B2 & JP 4015485 B2 & EP 1421944 B1	1-7,11,13 8-10,12,14
Y A	JP 2001-048792 A (FUJIX INC) 2001.02.20, 全文 & EP 1004311 A1 & US 6436447 B1 & EP 1004311 B1	1-7,11,13 8-10,12,14
Y A	JP 09-040561 A (FUJIX KK) 1997.02.10, 全文 (ファミリーなし)	1-7,11,13 8-10,12,14
Y A	WONG,S.H. et al, Protection by zinc sulphate against ethanol-induced ulceration: preservation of the gastric mucosal barrier, Pharmacology, 1986, Vol.33, No.2, p.94-102, 全文, 特にAbstract	1-7,9-14 8
Y A	JOSEPH,R.M. et al, Protective effects of zinc in indomethacin-induced gastric mucosal injury: evidence for a dual mechanism involving lipid peroxidation and nitric oxide, Aliment Pharmacol Ther, 1999, Vol.13, No.2, p.203-8, 全文, 特にAbstract	1-7,9-14 8
Y A	JP 2001-151681 A (LINTEC CORP) 2001.06.05, 全文 & US 2002/001628 A1 & US 6461646 B2	1-7,9-14 8
Y A	JP 2006-232833 A (PM INT AG,JP) 2006.09.07, 全文 & US 2006/188608 A1 & EP 1698344 A1 & EP 1719519 A1 & EP 1719519 B1 & EP 1698344 B1	8 1-7,9-14
ＰＸ ＰＡ	JP 2008-120703 A (KAISUI KAGAKU KENKYUJO KK) 2008.05.29, 全文 (ファミリーなし)	9,10,12-14 1-8,11

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０６９９８８

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

１．☑ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☑ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

第 III 欄の続き

本願の請求の範囲１に係る発明「下記式（１）～で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする緩下剤。」、請求の範囲８に係る発明「下記式（１）～で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする亜鉛補給剤。」、請求の範囲９に係る発明「下記式（１）～で表される複合酸化マグネシウム粒子を有効成分とする消化器官粘膜保護剤。」、請求の範囲 13 に係る発明「緩下治療のための下記式（１）で表される複合酸化マグネシウム粒子。」の共通部は「式（１）で表される複合酸化マグネシウム粒子。」であると認められる。

一方、下記文献 1-3 にも記載のとおり、本願出願時においては当該複合粒子は既に公知であったから、当該共通部が特別な技術的特徴を有するとはいえない。

したがって、これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

文献１：JP 06-065011 A (KAISUI KAGAKU KENKYUJO KK) 1994.03.08
文献２：JP 08-048606 A (KAISUI KAGAKU KENKYUSHO KK) 1996.02.20
文献３：JP 11-180808 A (KYOWA CHEM IND CO LTD) 1999.07.06