

(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
2023年10月26日(26.10.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/204278 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 33/00 (2006.01) *B01D 15/00* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *B01D 69/10* (2006.01)
A61M 1/16 (2006.01) *B01D 69/12* (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01) *B01D 71/02* (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01) *B01J 20/02* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) *B01J 20/20* (2006.01)
A61P 39/02 (2006.01) *B01J 20/30* (2006.01)

特願 2022-112701 2022年7月13日(13.07.2022) JP
PCT/JP2022/037909 2022年10月11日(11.10.2022) JP
特願 2022-163375 2022年10月11日(11.10.2022) JP

(71) 出願人: 株式会社村田製作所
(MURATA MANUFACTURING CO., LTD.) [JP/
JP]; 〒6178555 京都府長岡京市東神足 1
丁目 10 番 1 号 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/015821

(22) 国際出願日: 2023年4月20日(20.04.2023)

(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 2022-070348 2022年4月21日(21.04.2022) JP

(72) 発明者: 木村 祐樹(KIMURA, Yuki); 〒6178555
京都府長岡京市東神足 1 丁目 10 番 1 号 株
式会社村田製作所内 Kyoto (JP). 小林 雄祐
(KOBAYASHI, Yusuke); 〒2360004 神奈川県横
浜市金沢区福浦 1-1-1 横浜金沢ハイテ
クセンター・テクノコア 5 F 公立大学法人
横浜市立大学サテライトオフィス内 Kanagawa
(JP). 涌井 広道(WAKUI, Hiromichi); 〒2360004

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION, ADSORPTION METHOD, TREATMENT METHOD AND PREVENTION METHOD

(54) 発明の名称: 医薬組成物、吸着方法、治療方法および予防方法

図 1(a)

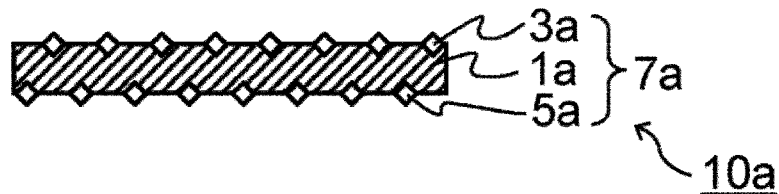
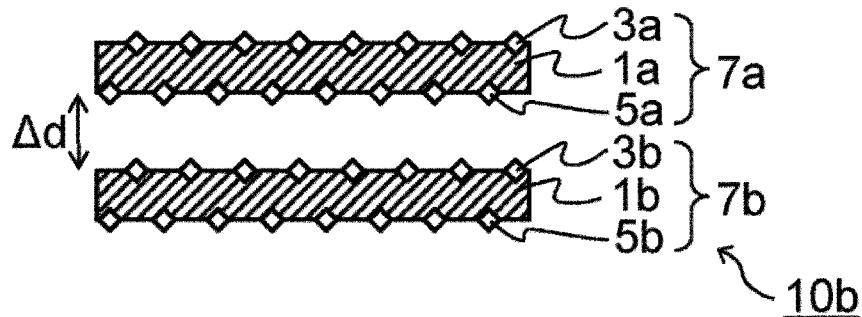


図 1(b)



(57) Abstract: One purpose of the present disclosure is to provide a novel pharmaceutical composition, and preferably, to provide a pharmaceutical composition which makes it possible to adsorb various disease-causing substances inside an organism. A pharmaceutical composition which comprises two-dimensional particles having one or more layers which include a layer body represented by the formula M_mX_n (in the formula, M is at least one type of metal belonging to group 3, 4, 5, 6, or 7, X is a carbon atom, a nitrogen atom, or a combination thereof, n is 1-4, inclusive, and m is greater than n and at most 5), and a modification or terminal T (T is at least one group or atom selected from the group consisting of a hydroxyl group, a fluorine atom, a chlorine atom, an oxygen

神奈川県横浜市金沢区福浦 3 - 9 公立大学法人横浜市立大学内 Kanagawa (JP). 小豆島 健護(AZUSHIMA, Kengo); 〒2360004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3 - 9 公立大学法人横浜市立大学内 Kanagawa (JP). 田村 功一(TAMURA, Kouichi); 〒2360004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3 - 9 公立大学法人横浜市立大学内 Kanagawa (JP). 高瀬 創(TAKASE, Hajime); 〒2360004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3 - 9 公立大学法人横浜市立大学内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 山尾 憲人, 外(YAMAO, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町 8 番 1 号 大阪梅田ツインタワーズ・ノース青山特許事務所 Osaka (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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

atom, and a hydrogen atom) present on the surface of the layer body, said pharmaceutical composition being configured so as to be administered orally and as a result, adsorb disease-causing substances inside the organism.

(57) 要約: 本開示の目的の1つは、新規な医薬組成物の提供にあり、好ましくは、生体内で多様な疾患原因物質を吸着しうる医薬組成物の提供にある。1つまたは複数の層を有する2次元粒子を含み、前記層が、以下の式: $M_m X_n$ (式中、Mは、少なくとも1種の第3、4、5、6、7族金属であり、Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、nは、1以上4以下であり、mは、nより大きく、5以下である) で表される層本体と、該層本体の表面に存在する修飾または終端T (Tは、水酸基、フッ素原子、塩素原子、酸素原子および水素原子からなる群より選択される少なくとも1種である) とを含む医薬組成物であって、経口投与により生体内で疾患原因物質を吸着するための、医薬組成物。

明 細 書

発明の名称：医薬組成物、吸着方法、治療方法および予防方法
技術分野

[0001] 本開示は、医薬組成物、吸着方法、治療方法および予防方法に関する。

背景技術

[0002] 腎疾患の患者数は年々増加傾向にあり、日本透析医学会の統計によれば、慢性透析患者の数は、2010年から2020年までの間におよそ17%増加している。腎疾患により腎機能が低下すると、血液中に疾患原因物質が蓄積し、その結果として尿毒症や電解質代謝異常症、自己免疫疾患等が引き起こされうる。こうした腎疾患に伴う諸症状を治療するため、疾患原因物質を体外へ除去する血液透析型の腎機能代用器等が使用される。

[0003] 非特許文献1には、血液透析型の腎機能代用器に使用されるフィルタとして、セチルアミンを固定したセルロースビーズを吸着体とする吸着型血液浄化器が記載されている。

[0004] 他方、腎機能代用器に代わる疾患原因物質の除去方法として、経口摂取し、体内で毒性物質を吸着して体外に排出する吸着剤の開発が行われている。

[0005] このような吸着剤として、非特許文献2には、消化管内でガスや毒物を吸着しうる薬用炭が記載されている。

[0006] 非特許文献3、4には、体内吸収されずに消化管内に存在する尿毒症毒素を吸着して便とともに排泄されうる炭素系吸着剤が記載されている。

[0007] 非特許文献5には、腸管内のカリウムイオンを構造中のカルシウムイオンと交換し、血中カリウム値を低下させうるカルシウム型陽イオン交換樹脂が記載されている。

[0008] 非特許文献6には、消化管内で食物から遊離したリン酸イオンと結合し、吸収されることなくそのまま糞便中に排泄されうるポリカチオン性ポリマーが記載されている。

先行技術文献

非特許文献

[0009] 非特許文献1：医療機器添付文書「リクセル」、株式会社カネカ、2017年1月改訂（第10版）

非特許文献2：医薬品インタビューフォーム「薬用炭」、日医工株式会社、2019年1月改訂（第4版）

非特許文献3：医薬品インタビューフォーム「クレメジン 速崩錠500mg」、田辺三菱製薬株式会社、2018年9月改訂（第3版）

非特許文献4：本田義輝他、「球形吸着炭（クレメジン原体）の吸着特性に関する検討」、病院薬学、1997、Vol. 23、No. 3、219-224.

非特許文献5：医薬品インタビューフォーム「カリメート散」、「カリメートドライシロップ92.59%」、「カリメート経口液20%」、興和株式会社、2020年9月改訂（第20版）

非特許文献6：医薬品インタビューフォーム「フォスブロック錠250mg」、協和キリン株式会社、2020年11月改訂（第1版）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 非特許文献1に記載される吸着剤は、体外循環による血液透析装置の血液回路中で作用することを前提としている。また、非特許文献2～6に記載される吸着剤は、いずれも、経口摂取や腸肝循環、あるいは、腸内細菌を介した産生等によって、消化管内に存在している吸着質を対象としている。さらに、非特許文献1～6に記載される吸着剤は、吸着質の種類が限定されている。

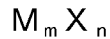
[0011] 本開示の目的の1つは、新規な医薬組成物の提供にあり、好ましくは、生体内で多様な疾患原因物質を吸着しうる医薬組成物の提供にある。また、本開示は、新規な疾患原因物質の吸着方法、治療方法または予防方法の提供も目的とする。

課題を解決するための手段

[0012] 本開示の医薬組成物は、

1 つまたは複数の層を有する 2 次元粒子を含み、

前記層が、以下の式：



(式中、Mは、少なくとも 1 種の第 3、4、5、6、7 族金属であり、

Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、

nは、1 以上 4 以下であり、

mは、n より大きく、5 以下である)

で表される層本体と、該層本体の表面に存在する修飾または終端 T (Tは、水酸基、フッ素原子、塩素原子、酸素原子および水素原子からなる群より選択される少なくとも 1 種である) とを含み、経口投与により生体内で疾患原因物質を吸着するために用いられる。

発明の効果

[0013] 本開示は、新規な医薬組成物を提供し得、好ましくは、生体内で疾患原因物質を吸着しうる医薬組成物を提供しうる。また、本開示は、新規な吸着方法、治療方法または予防方法を提供しうる。

[0014] 本開示の医薬組成物は、 $M_m X_n$ で表される層本体と T とを有する 2 次元粒子を含み、疾患の原因となりうる物質 (疾患原因物質) を吸着しうるにより、種々の疾患の治療及び／又は予防に有用である。

[0015] 生体内において代謝物、老廃物、有害物質、過剰なイオン性物質などの疾患原因物質等は、主には、胆汁排泄として肝臓で胆汁に含有させる形で胆管から十二指腸を経由して消化管排泄されるか、腎臓の糸球体ろ過を経由して尿排泄されるかの 2 つの経路が機能している。しかしながら、例えば腎不全を罹患した患者においては、腎臓による代謝物等の排泄機能が十分でなく、透析療法 (血液透析、腹膜透析等) による周期的な処置が必要となり、QOL を著しく低下させる結果となっている。

[0016] 特定の理論に限定して解釈されるべきではないが、本開示の医薬組成物に

含まれる2次元粒子は、これら疾患原因物質等を優位に吸着させる能力を有していることから、経口投与すれば腸管内に滞留する中で、腸管と血管との間の相互のアクセスを通じて、血液中の疾患原因物質を吸着し、血中から排除できることが期待される。また、腸管から血液中に吸収されたのちに有害物質に変化しうる物質を吸着することで、体への有害な影響を未然に吸着排除することが期待される。そして、疾患原因物質を吸着した2次元粒子は、腸管から吸収されないと考えられるため、消化管を通り、便とともにそのまま排泄されることが期待される。上記のとおり、本来生体においては、胆汁排泄と尿排泄の2つの排泄機能が備わっているが、本開示の医薬組成物による代謝経路は、第三の代謝経路ともいえ、例えば腎不全患者における透析療法に係る処置の軽減につながることを期待される。また、食餌の内容物中に含まれる疾患原因物質等についても、本開示の2次元粒子は消化管内で吸着し、腸管吸収させないことが期待される。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]本開示の1つの実施形態における層状材料のMXene粒子を示す概略模式断面図であって、(a)は単層MXene粒子を示し、(b)は多層(例示的に二層)のMXene粒子を示す。

[図2]本開示の1つの実施形態における材料を示す概略模式断面図である。

[図3]腎不全モデルラットへのMXene投与試験の結果を示すグラフであり、(a)尿素窒素(BUN)値の変化、(b)尿素窒素(BUN)値の変化率、(c)血清クレアチニン(Cr)値、(d)血清クレアチニン(Cr)値の変化率、(e)腎臓の臓器重量の変化を示す。

[図4]高血圧マウスへのMXene投与試験の結果を示し、認知行動解析におけるマウスの行動領域を示す。

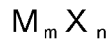
[図5]高血圧マウスへのMXene投与試験の結果を示し、認知行動解析におけるTime of Entries Discrimination Indexを示す。

発明を実施するための形態

[0018] 本開示の医薬組成物は、1つまたは複数の層を有する層状材料の2次元粒

子を含み、

上記層は、以下の組成式：



(式中、Mは、少なくとも1種の第3、4、5、6、7族金属であり、

Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、

nは、1以上4以下であり、

mは、nより大きく、5以下である)

で表される層本体と、該層本体の表面に存在する修飾または終端T（Tは、水酸基、フッ素原子、塩素原子、酸素原子および水素原子からなる群より選択される少なくとも1種である）とを含む。

[0019] 本開示の医薬組成物は、 $M_m X_n$ で表される層本体とTとを有する2次元粒子を含み、疾患の原因となりうる物質（疾患原因物質）を吸着しうることにより、種々の疾患の治療及び／又は予防に有用である。

[0020] 本開示において、上記層状材料は、層状化合物として理解され得、上記層は、「 $M_m X_n T_s$ 」とも表される。sは任意の数であり、従来、sに代えてxまたはzが使用されることもある。以下では、上記層状材料をMXeneともいい、上記層をMXene層という場合があり、上記2次元粒子をMXene 2次元粒子またはMXene粒子という場合がある。

[0021] 本開示において、ある元素について「原子」という場合、その元素の酸化数は0に限定されず、その元素の取りうる酸化数の範囲内において、任意の数でありうる。

[0022] また、本開示に示される一般式が有する符号に関し、特に言及しない限り、同一の符号についての定義は、その符号を含む各一般式の間で共通する。

[0023] 上記式： $M_m X_n$ において、mは、代表的には、2、3、4または5でありうるが、これに限定されない。また、nは、1、2、3または4でありうるが、これに限定されない。一態様において、mは3であり、nは2でありうる。

[0024] 上記式： $M_m X_n$ において、Mは、Ti、Zr、Hf、V、Nb、Ta、C

r、Mo、Sc、WおよびMnからなる群より選択される少なくとも1つであることが好ましく、Ti、V、CrおよびMoからなる群より選択される少なくとも1つであることがより好ましい。

[0025] M_mX_n としては、以下のように表現されるものが知られている。

Sc_2C 、 Ti_2C 、 Ti_2N 、 Zr_2C 、 Zr_2N 、 Hf_2C 、 Hf_2N 、 V_2C 、 V_2N 、 Nb_2C 、 Ta_2C 、 Cr_2C 、 Cr_2N 、 Mo_2C 、 $Mo_{1.3}C$ 、 $Cr_{1.3}C$ 、 $(Ti, V)_2C$ 、 $(Ti, Nb)_2C$ 、 W_2C 、 $W_{1.3}C$ 、 Mo_2N 、 $Nb_{1.3}C$ 、 $Mo_{1.3}Y_{0.6}C$ （上記式中、「1.3」および「0.6」は、それぞれ約1.3（ $=4/3$ ）および約0.6（ $=2/3$ ）を意味する。）

Ti_3C_2 、 Ti_3N_2 、 $Ti_3(CN)$ 、 Zr_3C_2 、 $(Ti, V)_3C_2$ 、 $(Ti_2Nb)C_2$ 、 $(Ti_2Ta)C_2$ 、 $(Ti_2Mn)C_2$ 、 Hf_3C_2 、 $(Hf_2V)C_2$ 、 $(Hf_2Mn)C_2$ 、 $(V_2Ti)C_2$ 、 $(Cr_2Ti)C_2$ 、 $(Cr_2V)C_2$ 、 $(Cr_2Nb)C_2$ 、 $(Cr_2Ta)C_2$ 、 $(Mo_2Sc)C_2$ 、 $(Mo_2Ti)C_2$ 、 $(Mo_2Zr)C_2$ 、 $(Mo_2Hf)C_2$ 、 $(Mo_2V)C_2$ 、 $(Mo_2Nb)C_2$ 、 $(Mo_2Ta)C_2$ 、 $(W_2Ti)C_2$ 、 $(W_2Zr)C_2$ 、 $(W_2Hf)C_2$ 、

Ti_4N_3 、 V_4C_3 、 Nb_4C_3 、 Ta_4C_3 、 $(Ti, Nb)_4C_3$ 、 $(Nb, Zr)_4C_3$ 、 $(Ti_2Nb_2)C_3$ 、 $(Ti_2Ta_2)C_3$ 、 $(V_2Ti_2)C_3$ 、 $(V_2Nb_2)C_3$ 、 $(V_2Ta_2)C_3$ 、 $(Nb_2Ta_2)C_3$ 、 $(Cr_2Ti_2)C_3$ 、 $(Cr_2V_2)C_3$ 、 $(Cr_2Nb_2)C_3$ 、 $(Cr_2Ta_2)C_3$ 、 $(Mo_2Ti_2)C_3$ 、 $(Mo_2Zr_2)C_3$ 、 $(Mo_2Hf_2)C_3$ 、 $(Mo_2V_2)C_3$ 、 $(Mo_2Nb_2)C_3$ 、 $(Mo_2Ta_2)C_3$ 、 $(W_2Ti_2)C_3$ 、 $(W_2Zr_2)C_3$ 、 $(W_2Hf_2)C_3$ 、 $(Mo_{2.7}V_{1.3})C_3$ （上記式中、「2.7」および「1.3」は、それぞれ約2.7（ $=8/3$ ）および約1.3（ $=4/3$ ）を意味する。）

[0026] 代表的には、上記式： M_mX_n において、MがTiまたはVであり、Xが炭素原子または窒素原子であり得、MがTiであり、Xが炭素原子であり得る

。一態様において、 $MXene$ は、 $Ti_3C_2T_s$ でありうる（換言すれば、 M が Ti であり、 X が C であり、 n が2であり、 m が3である）。この場合、かかる $MXene$ の前駆体（「MAX相」ともいう）は、 Ti_3AlC_2 でありうる。

[0027] $MXene$ は、前駆体のMAX相（一態様において、 M_mAX_n で表され、 M 、 m 、 X および n は上記と同意義であり、 A は、少なくとも1種の第12、13、14、15、16族元素である）に含まれる A 原子を除去することにより製造されうるが、 $MXene$ は、かかる A 原子を含んでいてもよい。一態様において、 $MXene$ に含まれる A 原子の残留量は、前駆体における A 原子の含有量に対して、好ましくは10質量%以下、より好ましくは8質量%以下、さらに好ましくは6質量%以下でありうる。

[0028] 別の態様において、 A 原子の残留量は、10質量%を超えていてもよい。例えば、MAX相の一部のみから A 原子が除去されたものも上記2次元粒子の技術的範囲に含まれる。かかる2次元粒子としては、例えば、MAX相の平面方向（MAX相に含まれる M_mX_n 層の面に平行な方向）の端部付近のみから A 原子が除去されている2次元粒子が挙げられる。この態様において、 A 原子の残留量は、例えば50質量%以上、さらに80質量%以上、特に90質量%以上であってもよい。

[0029] 上記2次元粒子におけるリチウムの含有率は、好ましくは0質量%以上0.1質量%以下、より好ましくは0質量%以上0.01質量%以下、さらに好ましくは0質量%以上0.002質量%以下である。リチウムの含有率が上記範囲にあることで、生体適合性が向上しうる。

2次元粒子におけるリチウムの含有率は、誘導結合プラズマ発光分光分析法（ICP-AES）により測定できる。

[0030] 上記2次元粒子は、図1（a）に模式的に例示する1つの層の $MXene$ の粒子（以下、単に「 $MXene$ 粒子」という）10a（単層 $MXene$ 粒子）を含む集合物である。代表的には、 $MXene$ 粒子10aは、より詳細には、 M_mX_n で表される層本体（ M_mX_n 層）1aと、層本体1aの表面（よ

り詳細には、各層にて互いに対向する2つの表面の少なくとも一方）に存在する修飾または終端T3a、5aとを有するMXene層7aである。よって、MXene層7aは、「 $M_mX_nT_s$ 」とも表され、sは任意の数である。

[0031] 上記2次元粒子は、1つまたは複数の層を含みうる。複数の層のMXene粒子（多層MXene粒子）として、図1（b）に模式的に示す通り、2つの層のMXene粒子10bが挙げられるが、これらの例に限定されない。図1（b）中の、1b、3b、5b、7bは、前述の図1（a）の1a、3a、5a、7aと同じである。多層MXene粒子の、隣接する2つのMXene層（例えば7aと7b）は、必ずしも完全に離間していなくてもよく、部分的に接触していてもよい。上記単層MXene粒子10aは、上記多層MXene粒子10bが個々に分離されて1つの層で存在するものである。MXeneは、分離されていない多層MXene粒子10bが残存し、上記単層MXene粒子10aと多層MXene粒子10bの混合物である場合がある。

代表的には、 M_mX_n で表される層本体1aの表面の少なくとも一方は、平面状（2次元状）であり得、層本体1aの表面は、いずれも平面状（2次元状）でありうる。

[0032] 本実施形態を限定するものではないが、MXene粒子に含まれる各層（上記のMXene層7a、7bに相当する）の厚さは、例えば0.8nm以上5nm以下、特に0.8nm以上3nm以下である（主に、各層に含まれるM原子層の数により異なりうる）。

各層の厚さは、原子間力顕微鏡（AFM）写真または透過型電子顕微鏡（TEM）写真に基づく数平均寸法（例えば少なくとも40個の数平均）として求められる。

[0033] 2次元粒子（特に含まれうる多層MXene粒子）の、個々の積層体について、層間距離（または空隙寸法、図1（b）中に Δd にて示す）は、例えば0.8nm以上10nm以下、特に0.8nm以上5nm以下、より特に約1nmであり、層の総数は、2以上、20,000以下でありうる。

2次元粒子における層間距離は、2次元粒子のX線回折測定において、 $2\theta = 10^\circ$ (deg) 以下に存在するMXeneの(002)面に対応するピークの位置から面間距離(層間距離と各層の厚さの合計)を求め、面間距離から各層の厚さを差し引くことによって、測定できる。

[0034] 上記2次元粒子は、層数の少ないMXene粒子を含んでいてもよい。上記「層数が少ない」とは、例えばMXene層の積層数が6層以下であることをいう。また、層数の少ない多層MXene粒子の積層方向の厚さは、15nm以下であることが好ましく、さらに好ましくは10nm以下である。以下、この「層数の少ない多層MXene粒子」を「少層MXene粒子」ということがある。また、単層MXene粒子と少層MXene粒子を併せて「単層・少層MXene粒子」ということがある。

[0035] 上記2次元粒子において、厚さが15nm以下である単層・少層MXene粒子の割合は、0体積%以上100体積%以下であってよく、さらに0体積%以上99体積%以下、よりさらに0体積%以上50体積%以下、特に0体積%以上30体積%以下であってよい。

[0036] (2次元粒子の2次元面の長径の平均値)

上記2次元粒子の長径は、各層に平行な平面(以下、「2次元面」ともいう)において、好ましくは $1\mu\text{m}$ 以上 $20\mu\text{m}$ 以下である。以下、2次元面の長径の平均値を「平均フレークサイズ」ということがある。

[0037] 上記平均フレークサイズが大きいほど、2次元粒子を含む材料において、2次元粒子の配向性が良好になる。2次元面の長径の平均値は、好ましくは $1.5\mu\text{m}$ 以上、より好ましくは $2.5\mu\text{m}$ 以上である。MXeneに超音波処理を施すことでMXeneのデラミネーション処理を行った場合、超音波処理により大部分のMXeneが長径で約数百nmに小径化するため、超音波処理によりデラミネーションされた単層MXeneで形成される膜は2次元粒子の配向性が低いと考えられる。

[0038] 2次元面の長径の平均値は、分散媒中の分散性の観点から、 $20\mu\text{m}$ 以下であり、好ましくは $15\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $10\mu\text{m}$ 以下である。

[0039] 上記２次元面の長径は、２次元粒子を上記各層に平行な平面に略直交する方向から観察した電子顕微鏡写真において、各MXene粒子を楕円形状に近似したときの長径をいい、上記２次元面の長径の平均値は、８０粒子以上の上記長径の個数平均をいう。電子顕微鏡として、走査型電子顕微鏡（SEM）、透過型電子顕微鏡（TEM）写真を用いることができる。

[0040] 本実施形態の２次元粒子の長径の平均値は、該２次元粒子を含む材料を溶媒に溶解させ、上記２次元粒子を該溶媒に分散させて測定してもよい。または、上記材料のSEM画像から測定してもよい。

[0041] （２次元粒子の厚さの平均値）

本実施形態の２次元粒子の厚さの平均値は、１nm以上１００μm以下であることが好ましい。上記厚さは、好ましくは５０μm以下であり、より好ましくは２０μm以下である。一方、単層MXene粒子の厚さを考慮すると、２次元粒子の厚さの下限は１nmとなりうる。

[0042] 上記２次元粒子の厚さは、上記各層に平行な平面に略直交する方向の長さとして理解され得、上記２次元粒子の厚さの平均値は、原子間力顕微鏡（AFM）写真または透過型電子顕微鏡（TEM）写真に基づく数平均寸法（例えば少なくとも４０個の数平均）として求められる。

[0043] 上記２次元粒子は、以下の製造方法により製造されうるが、本開示における２次元粒子は、以下の製造方法により製造されたものに限定されない。

[0044] 一態様において、上記２次元粒子の製造方法は、

（a）以下の式：



（式中、Mは、少なくとも１種の第３、４、５、６、７族金属であり、

Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、

Aは、少なくとも１種の第１２、１３、１４、１５、１６族元素であり、

、

nは、１以上４以下であり、

mは、nより大きく、５以下である）

で表される前駆体を準備すること、

(b) エッチング液を用いて、上記前駆体からA原子の少なくとも一部をエッチングにより除去して、上記エッチング処理物を得ること、

(c) 上記エッチング処理物を洗浄して、洗浄処理物を得ること、を含み、
さらに、

(d) 金属含有化合物を用いて、分散媒体中で、前記エッチング処理物に対してインターカレーション処理を行って、インターカレーション処理物を得ること、および、

(e) 前記インターカレーション処理物に対してデラミネーション処理を行って、デラミネーション処理物を得ること、を含んでいてもよい。

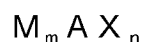
[0045] 一態様において、上記エッチング処理物、デラミネーション処理物を上記2次元粒子として用いることができ、好ましくは、上記洗浄処理物を上記2次元粒子として用いることができる。

[0046] 以下、各工程について説明する。

[0047] ・工程(a)

まず、所定の前駆体を準備する。本実施形態において使用可能な所定の前駆体は、 MX_n の前駆体であるMAX相であり、

以下の式：



(式中、Mは、少なくとも1種の第3、4、5、6、7族金属であり、

Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、

Aは、少なくとも1種の第12、13、14、15、16族元素であり、

、

nは、1以上4以下であり、

mは、nより大きく、5以下である)

で表される。

[0048] 上記M、X、nおよびmは、上記と同意義である。

Aは、少なくとも1種の第12、13、14、15、16族元素であり、通常はA族元素、代表的にはIIIA族元素およびIVA族元素であり、より詳細にはAl、Ga、In、Tl、Si、Ge、Sn、Pb、P、As、SおよびCdからなる群より選択される少なくとも1種を含み得、好ましくはAlまたはSiである。

[0049] MAX相は、 M_mX_n で表される2つの層（各XがMの八面体アレイ内に位置する結晶格子を有しうる）の間に、A原子により構成される層が位置した結晶構造を有する。MAX相は、代表的に $m=n+1$ の場合、 $n+1$ 層のM原子の層の各間にX原子の層が1層ずつ配置され（これらを合わせて「 M_mX_n 層」とも称する）、 $n+1$ 番目のM原子の層の次の層としてA原子の層（「A原子層」）が配置された繰り返し単位を有するが、これに限定されない。

[0050] 上記MAX相は、既知の方法で製造することができる。例えばTiC粉末、Ti粉末およびAl粉末を、ボールミルで混合し、得られた混合粉末をAr雰囲気下で焼成し、焼成体（ブロック状のMAX相）を得る。その後、得られた焼成体をエンドミルで粉砕して次工程用の粉末状MAX相を得ることができる。

[0051] ・工程（b）

工程（b）では、上記 M_mAX_n で表される前駆体（MAX相）からA原子の少なくとも一部を除去する、エッチング処理を行う。これにより、前駆体における M_mX_n 層は維持されたまま、A原子により構成される層の少なくとも一部が除去されたエッチング処理物が得られる。

[0052] エッチング処理の条件は、特に限定されず、既知の条件を採用することができる。エッチングは、F⁻を含むエッチング液を用いて実施されうる。かかるエッチング液は、酸としてフッ酸、塩酸、リン酸等を含んでいてよい。一態様において、エッチング液としては、フッ酸；フッ酸および塩酸の混合液；フッ化リチウムおよび塩酸の混合液等が挙げられ、いずれもリン酸をさらに含んでいてよい。エッチング液における溶媒としては、水を用いてよく、例えば純水を用いてよい。

[0053] エッチング処理は、上記前駆体と上記エッチング液とを混合し、スラリーとして実施してよい。

[0054] 一態様において、工程（b）において、インターカレーション処理を同時に実施してよい。エッチング液中に、後述する金属含有化合物を共存させることにより、エッチング処理とインターカレーション処理とを同時に実施できる。この場合、後述する工程（e）をさらに実施してよい。

[0055] 工程（b）において、インターカレーション処理を同時に実施する場合、前駆体と金属含有化合物とエッチング液の合計における金属含有化合物の含有率は、例えば0.001質量%以上10質量%以下、さらに0.01質量%以上1質量%以下、とりわけ0.1質量%以上1質量%以下でありうる。

[0056] ・工程（c）

工程（c）では、エッチング処理により得られた処理物を洗浄して、洗浄処理物を得る。洗浄を行うことによって、エッチング処理で用いた酸等を十分に除去できる。

[0057] 洗浄は、好ましくは水を用いて実施されうる。エッチング処理物と混合させる水の量や洗浄方法は特に限定されない。例えば水を加えて攪拌、遠心分離等を行うことが挙げられる。攪拌方法として、ハンドシェイク、オートマチックシェイカー、シェアミキサー、ポットミルなどを用いた攪拌方法が挙げられる。攪拌速度、攪拌時間等の攪拌の程度は、処理対象となるエッチング処理物の量や濃度等に応じて調整すればよい。上記水での洗浄は1回以上行えばよく、水での洗浄を複数回行うことが好ましい。例えば具体的に、上記水での洗浄は、工程（i）（処理物または下記（iii）で得られた残りの沈殿物に）水を加えて攪拌、工程（ii）攪拌物を遠心分離する、工程（iii）遠心分離後に上澄み液を廃棄する、を順次行うことにより実施してよく、工程（i）～（iii）を2回以上、例えば15回以下の範囲内で繰り返して行うことが挙げられる。

[0058] ・工程（d）

工程（d）では、金属イオンを含む金属含有化合物を用いて、分散媒体中

で、上記エッチング処理物に対してインターカレーション処理を行って、インターカレーション処理物を得る、インターカレーション処理を行う。これにより、金属含有化合物に含まれる金属イオンが、2つの隣り合う $M_m X_n$ 層の間にインターカレートされた、インターカレーション処理物が得られる。

[0059] 上記金属イオンは、1価の金属イオンを含み得、かかる1価の金属イオンとして、リチウムイオン、ナトリウムイオン及びカリウムイオン等のアルカリ金属イオン、銅イオン、銀イオン、金イオン等が挙げられる。

[0060] 上記金属含有化合物として、上記金属イオンと陰イオンが結合したイオン性化合物が挙げられる。例えば上記金属イオンの、ヨウ化物、リン酸塩、硫酸塩を含む硫化物塩、硝酸塩、酢酸塩、カルボン酸塩が挙げられる。上記金属イオンとして、リチウムイオンが好ましく、金属含有化合物として、リチウムイオンを含む金属含有化合物が好ましく、リチウムイオンのイオン性化合物がより好ましく、リチウムイオンのヨウ化物、リン酸塩、硫化物塩のうちの1以上が更に好ましい。金属イオンとしてリチウムイオンを用いれば、リチウムイオンに水和している水が最も負の誘電率を有するため、単層化しやすくなると考えられる。

[0061] 上記エッチング処理物と金属含有化合物と分散媒体との合計における、金属含有化合物の含有率は、例えば0.001質量%以上10質量%以下、さらに0.01質量%以上1質量%以下、とりわけ0.1質量%以上1質量%以下でありうる。金属含有化合物の含有率が前記範囲にあると、分散媒体中における分散性が良好である。

[0062] インターカレーション処理の具体的な方法は特に限定されず、例えば、分散媒体とエッチング処理物と金属含有化合物とを混合し、攪拌を行ってもよいし、静置してもよい。例えば室温で攪拌することが挙げられる。上記攪拌の方法は、例えば、スターラー等の攪拌子を用いる方法、攪拌翼を用いる方法、ミキサーを用いる方法、および遠心装置を用いる方法等が挙げられ、攪拌時間は、単層・少層 $M X_n$ 粒子の製造規模に応じて設定することができ、例えば12～24時間の間で設定できる。分散媒体とエッチング処理物

と金属含有化合物の混合順序は特に限定されないが、一態様において、分散媒体とエッチング処理物とを混合した後、金属含有化合物を混合してもよい。代表的には、エッチング処理を行った後のエッチング液を、分散媒体としてよい。

[0063] ・工程 (e)

工程 (e) では、インターカレーション処理を行って得られたインターカレーション処理物に対してデラミネーション処理を行って、デラミネーション処理物を得る。デラミネーション処理は、インターカレーション処理物に対して、せん断応力を加えることにより、隣り合う2つの $M_m X_n$ 層の間の少なくとも一部を剥離することを含む。デラミネーション処理により、 $M X e n e$ 粒子が単層・少層化されうる。

[0064] デラミネーション処理の条件は特に限定されず、既知の方法で行うことができる。例えば、インターカレーション処理物に対してせん断応力を加える方法として、分散媒体中に、インターカレーション処理物を分散させて、攪拌する方法が挙げられる。攪拌方法としては、超音波処理、ハンドシェイク、オートマチックシェイカーなどを用いた攪拌が挙げられる。攪拌速度、攪拌時間等の攪拌の程度は、処理対象となる処理物の量や濃度等に応じて調整すればよい。例えば、上記インターカレーション後のスラリーを、遠心分離して上澄み液を廃棄した後に、残りの沈殿物に純水を添加し、例えばハンドシェイクまたはオートマチックシェイカーによる攪拌を行って層分離を行うことが挙げられる。未剥離物の除去は、遠心分離して上澄みを廃棄後、残りの沈殿物を水で洗浄する工程が挙げられる。例えば、(i) 上澄み廃棄後の残りの沈殿物に、純水を追加して攪拌、(ii) 遠心分離し、(iii) 上澄み液を回収する。この(i)～(iii)の操作を、1回以上、好ましくは2回以上、10回以下繰り返して、デラミネーション処理物として、単層・少層 $M X e n e$ 粒子を含む上澄み液を得ることが挙げられる。または、この上澄み液を遠心分離して、遠心分離後の上澄み液を廃棄し、デラミネーション処理物として単層・少層 $M X e n e$ 粒子を含むクレイを得てもよい。

- [0065] 上記２次元粒子の製造方法では、インターカレーション処理を実施した場合、インターカレーション処理の後の任意の段階、好ましくはデラミネーション処理の後の段階で、洗浄処理をさらに実施してよい。かかる洗浄処理を実施することにより、インターカレーションに用いた金属イオンおよび金属含有化合物を十分に除去できる。代表的には、かかる洗浄処理は、工程（e）の後に実施される。
- [0066] 一態様において、かかるインターカレーション処理の後の洗浄処理は、上記工程（c）と同様に実施してよい。また、別の態様において、デラミネーション処理物を酸処理した後、かかる酸処理物を上記工程（c）と同様に洗浄してよい。これらの場合、上記工程（c）におけるエッチング処理物を、それぞれ、デラミネーション処理物または酸処理物と読み替えて洗浄処理を実施してよい。
- [0067] 上記酸処理は、デラミネーション処理物と、酸溶液とを混合して攪拌することにより実施されうる。かかる酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、過塩素酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、フッ酸等の無機酸；酢酸、クエン酸、シュウ酸、安息香酸、ソルビン酸等の有機酸を適宜使用してよく、酸溶液における酸の濃度は、デラミネーション処理物に応じ適宜調整してよい。上記攪拌は、ハンドシェイク、オートマチックシェイカー、シェアミキサー、ポットミルなどを用いて実施されうる。酸処理は、１回以上行えばよく、必要に応じ、フレッシュな酸溶液（酸処理に使用していない酸溶液）と混合して攪拌する操作を２回以上、例えば１０回以下の範囲内で行ってよい。
- [0068] 上記で説明した製造方法における中間体及び目的物は、常用される精製法により単離してよい。かかる精製法としては、吸引ろ過；加熱乾燥、凍結乾燥、真空乾燥等の乾燥等を例示できる。
- [0069] 上記２次元粒子は、例えば、ヒト血漿を用いた吸着試験において、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 P （例えば、 PO_4^{3-} ）等の電解質（イオン物質）；尿毒症性物質（例えば、分子量１００以上の尿毒症性物質であり、特に、クレアチニン、ホモシステイン等のタンパク結合型尿毒症性物質；副甲状腺ホ

ルモン、 $\beta 2$ -マイクログロブリン、腫瘍壊死因子（TNF）- α 等の中分子型尿毒症性物質）；インターロイキン類、インターフェロン類、ケモカイン、造血因子、細胞増殖因子、腫瘍壊死因子等のサイトカイン（一態様において、インターロイキン18等の炎症性サイトカイン）；アルブミン、M蛋白等のタンパク質；発がん性物質；炎症性物質等の疾患原因物質を吸着する作用を示す。よって、上記2次元粒子を含む医薬組成物は、疾患の治療または予防に有用である。

[0070] 上記疾患としては、急性腎障害（急性腎不全を含む）、慢性腎臓病（慢性腎不全、末期腎不全を含む）等の腎疾患に伴う諸症状、および、血管性認知症、炎症性腸疾患、肝炎、心筋炎等の炎症性疾患に伴う諸症状；特に腎障害に伴う諸症状および炎症性疾患に伴う諸症状が挙げられ、具体的には、尿毒症；高ナトリウム血症、高カリウム血症、高マグネシウム血症、高カルシウム血症および高リン血症等の電解質代謝異常症；自己免疫疾患；感染性疾患；炎症性疾患；内分泌・代謝性疾患；循環器疾患；血液疾患；消化器疾患；神経疾患；悪性腫瘍；薬物中毒；血管性認知症、炎症性腸疾患、肝炎、心筋炎が挙げられる。

[0071] さらに、上記2次元粒子は、上記疾患原因物質を優位に吸着しうることから、対象に投与することで、生体内において疾患原因物質を吸着し、血液中の疾患原因物質を低減することが期待される。特に、経口投与により腸管内に滞留する中で、腸管と血管との間の相互のアクセスを通じ、血液中の疾患原因物質を吸着して、血中から排除できることが期待される。また、血液中の疾患原因物質を低減しうることにより、透析療法に係る処置の軽減や、腎臓をはじめとする臓器の負担軽減につながることも期待される。

[0072] 本実施形態にかかる医薬組成物は、用法に応じ種々の剤形とすることができる。このような剤形としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、液剤、舌下剤等が挙げられ、また、注射剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤等も挙げられる。

[0073] 本実施形態にかかる医薬組成物は、その剤形に応じて公知の手法により、

有効成分としての２次元粒子と、薬理学的に許容される添加物をさらに含む医薬組成物として構成することができる。かかる添加物としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等を挙げることができる。本開示の医薬組成物は、上記２次元粒子と上記添加剤との適宜混合、または、上記２次元粒子を添加物で希釈・溶解することにより調剤することができる。

[0074] 本実施形態にかかる医薬組成物は、全身的または局所的に、経口または非経口（経鼻、経肺、静脈内、直腸内、皮下、筋肉、経皮）により、投与することができる。一態様において、本実施形態にかかる医薬組成物は、経口により投与することができる。

[0075] 本開示の医薬組成物を治療に用いる場合、その有効成分である上記２次元粒子の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定される。例えば、経口投与の場合、投与量は、有効量として、成人（体重６０ｋｇとする）１日あたり概ね１００ｍｇ～１０ｇ／体の範囲で、１回または数回に分けて適宜投与してよい。

[0076] また、上記２次元粒子を含む医薬組成物は、疾患を治療または予防するための医薬を製造するために使用できる。

実施例

[0077] 以下の実施例により本開示を更に具体的に説明するが、本開示はこれらに限定されない。

[0078] 実施例 1

〔M X e n e の作製〕

実施例 1、2 では、以下に詳述する、（１）前駆体（M A X）の準備、（２）前駆体のエッチング、（３）洗浄および乾燥を順に実施して、２次元粒子を作製した。

[0079] （１）前駆体（M A X）の準備

T i C 粉末、T i 粉末および A l 粉末（いずれも株式会社高純度化学研究

所製)を2:1:1のモル比で、ジルコニアボールを入れたボールミルに投入して24時間混合した。得られた混合粉末をAr雰囲気下にて1,350℃で2時間焼成した。これにより得られた焼成体(ブロック)をエンドミルで最大寸法40μm以下まで粉砕した。これにより、前駆体(MAX)として Ti_3AlC_2 粒子を得た。

[0080] (2) 前駆体のエッチング

上記方法で調製した Ti_3AlC_2 粒子(粉末)を用い、下記エッチング条件でエッチングを行って、 Ti_3AlC_2 粉末に由来する固体成分を含む固液混合物(スラリー)を得た。

(エッチング条件)

- ・前駆体： Ti_3AlC_2 (目開き45μmふるい通し)
- ・エッチング液組成：50質量%HF 6mL、
H₂O 18mL
HCl(12M) 36mL
- ・前駆体投入量：3.0g
- ・エッチング容器：100mLアイボーイ
- ・エッチング温度：35℃
- ・エッチング時間：24h
- ・スターラー回転数：400rpm

[0081] (3) 洗浄および乾燥

上記スラリーを2分割して、50mL遠沈管2本にそれぞれ挿入し、遠心分離機を用いて3,500Gの条件で遠心分離を行った後、上澄み液を廃棄した。各遠沈管に純水40mLを追加し、再度3,500Gで遠心分離を行って上澄み液を分離除去する操作を11回繰り返した。最終遠心分離後に、上澄み液を廃棄し、 $Ti_3C_2T_s$ -水分媒体クレイを得た。得られたクレイをフリーズドライにて乾粉にし、2次元粒子の乾燥粉を得た。

[0082] 実施例2

実施例2では、(1)前駆体(MAX)の準備を実施例1と同様に行った

後、下記（２）の工程を実施し、（３）洗浄および乾燥を実施例１と同様に行って、２次元粒子を作製した。

（１）前駆体の準備：実施例１と同じ

（２）前駆体エッチング

・前駆体： Ti_3AlC_2 （目開き $45\text{ }\mu\text{m}$ ふるい通し）

・エッチング液組成： $50\text{ }\text{質量}\%\text{HF}$ 5 mL、

H_2O 45 mL

・前駆体投入量：3.0 g

・エッチング容器：100 mL アイボーイ

・エッチング温度： 35°C

・エッチング時間：24 h

・スターラー回転数：400 rpm

（３）洗浄：実施例１と同じ

[0083] 実施例３

実施例３では、（１）前駆体（MAX）の準備を実施例１と同様に行った後、下記（２）の工程を実施し、（３）洗浄および乾燥を実施例１と同様に行って、２次元粒子を作製した。

（１）前駆体の準備：実施例１と同じ

（２）前駆体エッチング

・前駆体： Ti_3AlC_2 （目開き $45\text{ }\mu\text{m}$ ふるい通し）

・エッチング液組成： $49\text{ }\text{質量}\%\text{HF}$ 水溶液 6 mL、

H_2O 9 mL

$85\text{ }\text{質量}\%\text{H}_3\text{PO}_4$ 水溶液 45 mL

・前駆体投入量：3.0 g

・エッチング容器：100 mL アイボーイ

・エッチング温度： 35°C

・エッチング時間：24 h

・スターラー回転数：400 rpm

(3) 洗浄：実施例1と同じ

[0084] 実施例4

実施例4では、(1) 前駆体(MAX)の準備を実施例1と同様に行った後、下記(2)の工程を実施し、(3) 洗浄および乾燥を実施例1と同様に行って、2次元粒子を作製した。

(1) 前駆体の準備：実施例1と同じ

(2) 前駆体エッチング

・前駆体： Ti_3AlC_2 (目開き45 μm ふるい通し)

・エッチング液組成： LiF 4.8 g

HCl (9M) 60 mL

・前駆体投入量：3.0 g

・エッチング容器：100 mL アイボーイ

・エッチング温度：35 $^{\circ}\text{C}$

・エッチング時間：24 h

・スターラー回転数：400 rpm

(3) 洗浄：実施例1と同じ

[0085] 実施例5

実施例5では、以下に詳述する、(1) 前駆体(MAX)の準備、(2) 前駆体のエッチング、(3) 洗浄および乾燥を順に実施して、2次元粒子を作製した。

[0086] (1) 前駆体(MAX)の準備

Ti 粉末73 g、 TiN 粉末47.2 g、 Al 粉末20.6 gおよび C 粉末9.2 g (いずれも株式会社高純度化学研究所製)を、ジルコニアボールを入れたボールミルに投入して24時間混合した。得られた混合粉末を Ar 雰囲気下にて1,400 $^{\circ}\text{C}$ で2時間焼成した。これにより得られた焼成体(ブロック)をエンドミルで最大寸法40 μm 以下まで粉砕した。これにより、前駆体(MAX)として Ti_3AlCN 粒子を得た。

[0087] (2) 前駆体のエッチング

上記方法で調製した Ti_3AlCN 粒子（粉末）を用い、下記エッチング条件でエッチングを行って、 Ti_3AlCN 粉末に由来する固体成分を含む固液混合物（スラリー）を得た。

（エッチング条件）

- ・前駆体： Ti_3AlCN （目開き $45\mu m$ ふるい通し）
- ・エッチング液組成： 48 質量％ HF $6mL$
 38.8 質量％ HCl $36mL$
 H_2O $18mL$
- ・前駆体投入量： $3.0g$
- ・エッチング容器： $100mL$ アイボーイ
- ・エッチング温度： $25^{\circ}C$
- ・エッチング時間： $24h$
- ・スターラー回転数： $400rpm$

[0088] （３）洗浄および乾燥

上記スラリーを２分割して、 $50mL$ 遠沈管２本にそれぞれ挿入し、遠心分離機を用いて $3,500G$ の条件で遠心分離を行った後、上澄み液を廃棄した。各遠沈管に純水 $40mL$ を追加し、再度 $3,500G$ で遠心分離を行って上澄み液を分離除去する操作を１１回繰り返した。最終遠心分離後に、上澄み液を廃棄し、 Ti_3CNT_x -水分媒体クレイを得た。得られたクレイをフリーズドライにて乾粉にし、２次元粒子の乾燥粉を得た。

[0089] 実施例 6

実施例 6 では、以下に詳述する、（１）前駆体（MAX）の準備、（２）前駆体のエッチング、（３）洗浄および乾燥を順に実施して、２次元粒子を作製した。

[0090] （１）前駆体（MAX）の準備

V 粉末 $21.5g$ 、Al 粉末 $6.3g$ およびC 粉末 $2.3g$ （いずれも株式会社高純度化学研究所製）を、ジルコニアボールを入れたボールミルに投入して 24 時間混合した。得られた混合粉末をAr 雰囲気下にて $1,550$

℃で2時間焼成した。これにより得られた焼成体（ブロック）をジョークラッシャーで最大寸法45 μm以下まで粉砕した。これにより、前駆体（MAX）としてV₂AlC粒子を得た。

[0091] （2）前駆体のエッチング

上記方法で調製したV₂AlC粒子（粉末）を用い、下記エッチング条件でエッチングを行って、V₂AlC粉末に由来する固体成分を含む固液混合物（スラリー）を得た。

（エッチング条件）

- ・前駆体：V₂AlC（目開き45 μmふるい通し）
- ・エッチング液組成：48質量％HF 6 mL
38.8質量％HCl 24 mL
- ・前駆体投入量：3.0 g
- ・エッチング容器：100 mLアイボーイ
- ・エッチング温度：50℃
- ・エッチング時間：48 h
- ・スターラー回転数：400 rpm

[0092] （3）洗浄および乾燥

上記スラリーを2分割して、50 mL遠沈管2本にそれぞれ挿入し、遠心分離機を用いて3,500 Gの条件で遠心分離を行った後、上澄み液を廃棄した。各遠沈管に純水40 mLを追加し、再度3,500 Gで遠心分離を行って上澄み液を分離除去する操作を11回繰り返した。最終遠心分離後に、上澄み液を廃棄し、V₂CT_s-水分媒体クレイを得た。得られたクレイをフリーズドライにて乾粉にし、2次元粒子の乾燥粉を得た。

[0093] 実施例7

実施例7では、以下に詳述する、（1）前駆体（MAX）の準備、（2）前駆体のエッチング、（3）洗浄および乾燥を順に実施して、2次元粒子を作製した。

[0094] （1）前駆体（MAX）の準備

Ti粉末105.4g、Al粉末32.7gおよびC粉末11.9g（いずれも株式会社高純度化学研究所製）を、ジルコニアボールを入れたボールミルに投入して24時間混合した。得られた混合粉末をAr雰囲気下にて1,550℃で2時間焼成した。これにより得られた焼成体（ブロック）をエンドミルで最大寸法40μm以下まで粉碎した。これにより、前駆体（MAX）としてTi、Al、C粒子を得た。

[0095] (2) 前駆体のエッチング

上記方法で調製した Ti_2AlC 粒子（粉末）を用い、下記エッチング条件でエッチングを行って、 Ti_2AlC 粉末に由来する固体成分を含む固液混合物（スラリー）を得た。

(エッチング条件)

- ・前駆体：Ti₂AlC（目開き45μmふるい通し）
- ・エッチング液組成：48質量％HF　2mL
38.8質量％HCl　12mL
H₂O　6mL
- ・前駆体投入量：1.0g
- ・エッチング容器：100mLアイボーイ
- ・エッチング温度：35℃
- ・エッチング時間：24h
- ・スターラー回転数：400rpm

[0096] (3) 洗浄および乾燥

上記スラリーを2分割して、50 mL遠沈管2本にそれぞれ挿入し、遠心分離機を用いて3, 500 Gの条件で遠心分離を行った後、上澄み液を廃棄した。各遠沈管に純水40 mLを追加し、再度3, 500 Gで遠心分離を行って上澄み液を分離除去する操作を11回繰り返した。最終遠心分離後に、上澄み液を廃棄し、Ti₂CT_s-水分媒体クレイを得た。得られたクレイをフリーズドライにて乾粉にし、2次元粒子の乾燥粉を得た。

[0097] 实施例 8

実施例8では、以下に詳述する、(1) 前駆体(MAX)の準備、(2) 前駆体のエッチング、(3) 洗浄および乾燥を順に実施して、2次元粒子を作製した。

[0098] (1) 前駆体(MAX)の準備

TiC粉末、Ti粉末およびAl粉末(いずれも株式会社高純度化学研究所製)を2:1:1のモル比で、ジルコニアボールを入れたボールミルに投入して24時間混合した。得られた混合粉末をAr雰囲気下にて1350℃で2時間焼成した。これにより得られた焼成体(ブロック)をエンドミルで最大寸法40μm以下まで粉砕した。これにより、MAX粒子としてTi₃AlC₂粒子を得た。

[0099] (2) 前駆体のエッチング

上記方法で調製したTi₃AlC₂粒子(粉末)を用い、下記エッチング条件でエッチングを行って、Ti₃AlC₂粉末に由来する固体成分を含む固液混合物(スラリー)を得た。

(エッチング条件)

- ・前駆体: Ti₃AlC₂ (目開き45μmふるい通し)
- ・エッチング液組成: 48%HF 6mL
H₂O 54mL
- ・前駆体投入量: 3.0g
- ・エッチング容器: 100mLアイボーイ
- ・エッチング温度: 50℃
- ・エッチング時間: 24h
- ・スターラー回転数: 400rpm

[0100] (3) 洗浄および乾燥

上記スラリーを2分割して、50mL遠沈管2本にそれぞれ挿入し、遠心分離機を用いて3500Gの条件で遠心分離を行った後、上澄み液を廃棄した。各遠沈管中の残りの沈殿物に純水40mLを追加し、再度3500Gで

遠心分離を行って上澄み液を分離除去する操作を11回繰り返した。最終遠心分離後に、上澄み液を廃棄し、 Ti_3C_2Tx -水分媒体クレイを得た。得られたクレイをフリーズドライにて乾粉にし、2次元粒子の乾燥粉を得た。

[0101] 実施例9

実施例9では、以下に詳述する、(1)前駆体(MAX)の準備、(2)前駆体のエッチング、(3)洗浄および乾燥を順に実施して、2次元粒子を作製した。

[0102] (1) 前駆体(MAX)の準備

TiC 粉末、 Ti 粉末および Al 粉末(いずれも株式会社高純度化学研究所製)を2:1:1のモル比で、ジルコニアボールを入れたボールミルに投入して24時間混合した。得られた混合粉末を Ar 雰囲気下にて1350℃で2時間焼成した。これにより得られた焼成体(ブロック)をエンドミルで最大寸法40 μm 以下まで粉砕した。これにより、MAX粒子として Ti_3AlC_2 粒子を得た。

[0103] (2) 前駆体のエッチング

上記方法で調製した Ti_3AlC_2 粒子(粉末)を用い、下記エッチング条件でエッチングを行って、 Ti_3AlC_2 粉末に由来する固体成分を含む固液混合物(スラリー)を得た。

(エッチング条件)

- ・前駆体： Ti_3AlC_2 (目開き45 μm ふるい通し)
- ・エッチング液組成：48質量% HF 6mL
38.8質量% HCl 38mL
 H_2O 16mL
- ・前駆体投入量：3.0g
- ・エッチング容器：100mLアイボーイ
- ・エッチング温度：50℃

- ・エッチング時間：24 h
- ・スターラー回転数：400 rpm

[0104] (3) 洗浄および乾燥

上記スラリーを2分割して、50 mL遠沈管2本にそれぞれ挿入し、遠心分離機を用いて3500 Gの条件で遠心分離を行った後、上澄み液を廃棄した。各遠沈管中の残りの沈殿物に純水40 mLを追加し、再度3500 Gで遠心分離を行って上澄み液を分離除去する操作を11回繰り返した。最終遠心分離後に、上澄み液を廃棄し、 Ti_3C_2Tx -水分媒体クレイを得た。得られたクレイをフリーズドライにて乾粉にし、2次元粒子の乾燥粉を得た。

[0105] 実施例10

実施例10では、以下に詳述する、(1)前駆体(MAX)の準備、(2)前駆体のエッチング、(3)洗浄、(4)Liインターカレーション、(5)デラミネーション、(6)アミノ基による修飾および乾燥を順に実施して、2次元粒子を作製した。

[0106] (1) 前駆体(MAX)の準備

TiC粉末、Ti粉末およびAl粉末(いずれも株式会社高純度化学研究所製)を2:1:1のモル比で、ジルコニアボールを入れたボールミルに投入して24時間混合した。得られた混合粉末をAr雰囲気下にて1350℃で2時間焼成した。これにより得られた焼成体(ブロック)をエンドミルで最大寸法40 μm以下まで粉砕した。これにより、MAX粒子として Ti_3AlC_2 粒子を得た。

[0107] (2) 前駆体のエッチング

上記方法で調製した Ti_3AlC_2 粒子(粉末)を用い、下記エッチング条件でエッチングを行って、 Ti_3AlC_2 粉末に由来する固体成分を含む固液混合物(スラリー)を得た。

(エッチング条件)

- ・前駆体： Ti_3AlC_2 （目開き $45\text{ }\mu\text{m}$ ふるい通し）
- ・エッチング液組成： $48\text{ }\text{質量}\%\text{HF}$ 2 mL
 $38.8\text{ }\text{質量}\%\text{HCl}$ 38 mL
 H_2O 16 mL
- ・前駆体投入量： 3.0 g
- ・エッチング容器： 100 mL アイボーイ
- ・エッチング温度： 50°C
- ・エッチング時間： 24 h
- ・スターラー回転数： 400 rpm

[0108] (3) 洗浄および乾燥

上記スラリーを2分割して、 50 mL 遠沈管2本にそれぞれ挿入し、遠心分離機を用いて 3500 G の条件で遠心分離を行った後、上澄み液を廃棄した。各遠沈管中の残りの沈殿物に純水 40 mL を追加し、再度 3500 G で遠心分離を行って上澄み液を分離除去する操作を11回繰り返した。最終遠心分離後に、上澄み液を廃棄し、 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ -水分媒体クレイを得た。

[0109] (4) Li インターカレーション

上記方法で調製した $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ -水分媒体クレイに対し、下記条件の通り、 Li 含有化合物として LiCl を用い、 20°C 以上 25°C 以下で12時間攪拌して、 Li インターカレーションを行った。

(Li のインターカレーションの条件)

- ・ $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ -水分媒体クレイ（洗浄後 MXene ）：固形分 0.75 g
- ・ LiCl ： 0.75 g
- ・インターカレーション容器： 100 mL アイボーイ
- ・温度： 20°C 以上 25°C 以下（室温）
- ・時間： 10 h
- ・スターラー回転数： 800 rpm

[0110] (5) デラミネーション

上記 $Ti_3C_2T_x$ -水分媒体クレイに (i) 純水 40 mL を追加してからシェイカーで 15 分間攪拌後に、(ii) 3500 G で遠心分離し、(iii) 上澄み液を単層 MXene 含有液として回収した。この (i) ~ (iii) の操作を、合計 4 回繰り返して、単層 MXene 含有上澄み液を得た。さらに、この上澄み液を、遠心分離機を用いて 4,300 G、2 時間の条件で遠心分離を行った後、上澄み液を廃棄し、単層・少層 MXene 含有試料として単層・少層 MXene 含有クレイを得た。

[0111] (6) アミノ基による修飾および乾燥

単層・少層 MXene 含有クレイ 0.34 g にリン酸 6-アミノヘキシル塩酸塩 20 mg および純水 5 mL を添加し、室温において、スターラー回転数 800 rpm で、2 時間攪拌を行った。得られたスラリーを 8,000 rpm の回転数で 8 分間遠心分離して、上澄み液を廃棄した。廃棄した上澄み液と同じ体積の純水を添加し、8,000 rpm の回転数で 8 分間遠心分離した。上澄み液の廃棄、廃棄した上澄み液と同じ体積の純水の添加および 8,000 rpm の回転数で 8 分間遠心分離する操作を 1 回繰り返して実施した。次いで、上澄み液を廃棄し、廃棄した上澄み液と同じ体積のエタノールを添加して分散させ、その後、自然乾燥することで、アミノ基で修飾された Ti_3C_2 粒子（粉末）を得た。

[0112] 比較例 1

球形吸着炭（「クレメジン速崩錠 500 mg」、株式会社クレハ製）を乳鉢を用いて粉末にし、吸着評価に供した。

[0113] 比較例 2

吸着型血液浄化器（「リクセル」、株式会社カネカ製）を分解し、取り出した吸着体を吸着評価に供した。

[0114] 比較例 3

薬用炭（日医工株式会社製）を吸着評価に供した。

[0115] 吸着評価方法

健常者から採取したヒト血漿と、実施例の 2 次元粒子および比較例の球形

吸着炭、吸着型血液浄化器または薬用炭（以下、これらをまとめて「吸着材」ともいう）を50 mLの遠沈管に計量し、37℃に設定した恒温振とう機（タイテック BR-33FL）を用いて60分間振とう攪拌を行った。その後、混合液を数mLサンプリングし、孔径0.45 μ mのシリンジフィルター（メルクミリポア 滅菌用マイレクス 直径33 mm、孔径0.45 μ m）で吸着材を分離した後、成分分析を行った。実施例1～4および比較例1～3では、ヒト血漿量10 mL、吸着材量0.6 gとし、実施例5～8及び実施例10では、ヒト血漿量4 mL、吸着材量0.2 gとし、実施例9では、ヒト血漿量4 mL、吸着材量0.2 gとした。

[0116] 実施例1～4および比較例1～3では、成分分析は、Na、P、K、尿素（Urea）、クレアチニン（Creatinine）、ホモシステイン（Homocysteine）、葉酸（Folic acid）、副甲状腺ホルモン（Parathyroid hormone）、 β 2-マイクログロブリン（ β 2-microglobulin）、インターロイキン-18（interleukin-18）、トリプシン（Trypsin）、TNF- α （Tumor necrosis factor- α ）、 α -アミラーゼ（ α -amylase）、アルブミン（Albumin）に関して実施した。

実施例5～10では、成分分析は、アルブミン（Albumin）、クロール（Cl）、血清尿素窒素（BUN）、 α -アミラーゼ（AMY）、リパーゼ、Na、K、無機リン（IP）、 β 2-マイクログロブリン（ β 2-microglobulin）に関して実施した。

Na、K、Clの測定は電極法により実施し；P、無機リン、 α -アミラーゼ、リパーゼ、クレアチニンの測定は酵素法により実施し；尿素、血清尿素窒素の測定は、ウレアーゼ・GLDH・UV法により実施し；ホモシステインの測定はHPLC法により実施し；葉酸の測定はCLIA法により実施し；副甲状腺ホルモンの測定はECLIA法により実施し； β 2-マイクログロブリンの測定はラテックス凝集法により実施し；インターロイキン-1

8、トリプシン、TNF- α の測定は、EIA法により実施し；アルブミンの測定は比色法（BGC法）により実施した。

[0117] なお、吸着材を含まず、ヒト血漿のみを遠沈管に入れたものについても同様の処理を行い、成分濃度のベースラインとして使用した。吸着試験を実施した後のヒト血漿に含まれるA成分の濃度を C_{A1} 、ベースラインにおけるA成分の濃度を C_{A0} とし、以下の式に基づいて吸着除去率を算出した。吸着除去率が0質量%未満となった場合は、0質量%とした。

$$\text{吸着除去率（質量\%）} = (C_{A0} - C_{A1}) / C_{A0} \times 100$$

[0118] 結果を表1および表2に示す。

[0119] [表1]

成分	分子量	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2	比較例3
Na	23	21	22	21	20	0	0	0
P	31	44	46	40	42	0	0	0
K	39	29	29	29	28	0	0	0
Urea	60	0	0	2	1	13	0	9
Creatinine	113	92	91	90	90	91	0	90
Homocysteine	135	70	72	68	70	0	0	86
Folic acid	441	87	80	81	75	68	0	42
Parathyroid hormone	9,500	73	75	70	70	0	0	35
β 2-microglobulin	11,818	50	55	46	52	0	99	5
Interleukin-18	18,000	29	33	28	27	0	0	0
Trypsin	24,000	26	25	22	24	0	0	0
Tumor necrosis factor- α	25,000	50	39	28	32	0	0	0
α -amylase	54,000	26	22	22	18	0	0	0
Albumin	66,000	11	10	8	11	0	0	0

[0120] [表2]

成分	分子量	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
Albumin	66,000	3	3	0	0	3	0
Cl	35	95	13	95	55	30	0
BUN	60	0	0	0	0	0	0
AMY	54,000	0	0	16	0	0	0
Lipase	45,000	0	0	0	0	0	0
Na	23	19	6	26	6	8	1
K	39	32	21	46	10	11	3
IP	31	56	0	58	7	42	33
β 2-microglobulin	11,818	8	0	75	0	0	25

[0121] 実施例1～4の2次元粒子は、疾患原因物質、特に、電解質（イオン性物

質)、尿毒症性物質、炎症性サイトカイン、その他のタンパク質を吸着する作用を示すことが確認された。よって、上記2次元粒子を含む医薬組成物は、疾患の治療に有用でありうる。

また、実施例5～10の2次元粒子は、疾患原因物質、特に、電解質(イオン性物質)、尿毒症性物質、その他のタンパク質を吸着する作用を示すことが確認された。よって、上記2次元粒子を含む医薬組成物は、疾患の治療に有用でありうる。

[0122] 動物実験1 腎不全モデルラットへの投与実験

外科手術で腎臓の5/6を摘出し、人工的に腎不全の状態としたラットに実施例1で製造した2次元粒子(MXene)を28日間投与(摂餌量に対して高用量群は10%、低用量群は5%)し、ラットの尿素窒素(BUN)および血清クレアチニン(Cr)を比較し、慢性腎不全の治療効果を確認した。なお、比較例として開腹のみを行い腎摘は未実施のSham群、腎摘は実施するがMXene投与を行わない5/6腎摘群を準備した。尿素窒素(BUN)および血清クレアチニン(Cr)は、数値が低いほど、腎機能が良好であることを示す。

[0123] 図3(a)及び図3(b)に示すように、尿素窒素(BUN)の数値は、5/6腎摘群、高用量群、低用量群のいずれにおいても、投与日数15日の時点で低下しており、投与日数が経過しても、低い値を維持していることが確認された。また、MXene投与群である高用量群および低用量群でより顕著な低下を示した。なお、尿素窒素(BUN)の値の低下は、代償性肥大によるものと考えられ、図3(e)に示すようにMXeneを投与した高用量群、低用量群ではより顕著な腎臓の肥大が確認された。なお、Sham群は開腹手術におけるストレスによる腎機能への影響を確認するために実施しているが、目立った影響はないことが確認された。

[0124] 図3(c)および図3(d)に示すように、血清クレアチニン(Cr)の数値は、5/6腎摘群、高用量群、低用量群のいずれにおいても、投与日数15日の時点で低下しており、投与日数が経過しても、低い値を維持してい

ることが確認された。また、MXene投与群である高用量群および低用量群でより顕著な低下を示した。なお、血清クレアチニン（Cr）の値の低下は、代償性肥大によるものと考えられ、図3（e）に示すようにMXeneを投与した高用量群、低用量群ではより顕著な腎臓の肥大が確認された。なお、Sham群は開腹手術におけるストレスによる腎機能への影響を確認するために実施しているが、目立った影響はないことが確認された。

[0125] これより、MXene投与によって、体内から尿毒症性物質が除去され、腎障害に伴う症状が軽減し、腎機能が回復したといえる。

[0126] 動物実験2 高血圧マウスへの投与実験

高血圧は脳毛細血管が炎症を起こし、慢性的な低灌流を生む。これにより認知機能が低下すること症状を血管性認知症という。動物実験2では、遺伝的に高血圧になるマウスへMXeneを投与することで体内の炎症性物質を除去し、認知機能の回復が見込めるかどうかを確認した。投与期間は56日間とし、投与量は摂餌量の8%とした。投与期間終了後、血圧の変動と認知行動解析（Novel Object Recognition Test）を実施した。なお、比較例としてMXeneを投与しないCtrl群も用意した。

[0127] 認知行動解析（Novel Object Recognition Test）では、縦幅400mm、横幅400mm、高さ400mmの黒色のボックスを用いた。1及び2日目は、ボックス内にマウスを10分間放置し、馴化を行った。3日目は、ケージ内に同一の物質（旧物質）を2つ置き、マウスを10分間放置した。4日目は、片方の物体を新規物質に変え、マウスを10分間放置した。両物体を探索した時間を計測し、総探索時間に対する新規物質の探索時間の割合（Times of Entries Discrimination Index）を、下記式：

$$\text{Times of Entries Discrimination Index} = [n / (n + f)] - 0.5$$

〔式中、nは、新規物体に触れた回数を表し、fは、従来の物体に触れた回数を表す。〕

に基づいて算出し、記憶学習能力の指標とした。マウスの行動領域を図4に示し、Times of Entries Discrimination Indexを図5に示す。

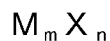
[0128] M X e n e 投与による血圧の低下は認められなかったが、Novel Object Recognition TestではTimes of Entries Discrimination IndexがM X e n e 投与群の方が高く、正の数であることが確認された。これは新規物質に興味を持ち近づいている回数が旧物質よりも高頻度であることを示している。すなわち新規物質を新しいものと認知出来ており、認知機能が回復したことを示唆している。

[0129] これより、M X e n e 投与によって、炎症性物質が除去され、血管障害に伴う症状が軽減したといえる。

[0130] 本開示は、以下を含む。

[1] 1 つまたは複数の層を有する 2 次元粒子を含み、

前記層が、以下の式：



(式中、Mは、少なくとも 1 種の第 3、4、5、6、7 族金属であり、

Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、

nは、1 以上 4 以下であり、

mは、n より大きく、5 以下である)

で表される層本体と、該層本体の表面に存在する修飾または終端 T (Tは、水酸基、フッ素原子、塩素原子、酸素原子および水素原子からなる群より選択される少なくとも 1 種である) とを含み、経口投与により生体内で疾患原因物質を吸着するために用いられる、医薬組成物。

[2] 前記疾患原因物質は、分子量 1 0 0 以上の尿毒症性物質を含む、[1] に記載の医薬組成物。

[3] 前記分子量 1 0 0 以上の尿毒症性物質は、 β 2-マイクログロブリンを含む、[2] に記載の医薬組成物。

[4] 前記疾患原因物質は、サイトカインを含む、[1] ~ [3] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[5]

前記サイトカインは、インターロイキン類、インターフェロン類、ケモカ

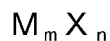
イン、造血因子、細胞増殖因子および腫瘍壊死因からなる群より選択される少なくとも1種を含む、[1]～[4]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[6] 前記疾患原因物質は、電解質を含む、[1]～[5]のいずれか1つに記載の医薬組成物。

[7] 前記疾患原因物質は、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} および PO_4^{3-} からなる群より選択される少なくとも1種を含む、[1]～[6]のいずれか1つに記載の医薬組成物。

[8] 一つまたは複数の層を有する2次元粒子の有効量を対象に投与して、生体内で疾患原因物質を吸着することを含み、

前記層が、以下の式：



(式中、Mは、少なくとも1種の第3、4、5、6、7族金属であり、

Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、

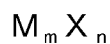
nは、1以上4以下であり、

mは、nより大きく、5以下である)

で表される層本体と、該層本体の表面に存在する修飾または終端T (Tは、水酸基、フッ素原子、塩素原子、酸素原子および水素原子からなる群より選択される少なくとも1種である) とを含む、吸着方法。

[9] 一つまたは複数の層を有する2次元粒子の有効量を対象に投与することを含み、

前記層が、以下の式：



(式中、Mは、少なくとも1種の第3、4、5、6、7族金属であり、

Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、

nは、1以上4以下であり、

mは、nより大きく、5以下である)

で表される層本体と、該層本体の表面に存在する修飾または終端T (Tは、

水酸基、フッ素原子、塩素原子、酸素原子および水素原子からなる群より選択される少なくとも1種である）とを含む、

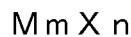
腎不全に伴う諸症状の治療方法または予防方法。

[10] 前記腎不全に伴う諸症状が、尿毒症、高ナトリウム血症、高カリウム血症、高マグネシウム血症、高カルシウム血症または高リン血症である、
[9]に記載の方法。

[11]

1つまたは複数の層を有する2次元粒子の有効量を対象に投与することを含み、

前記層が、以下の式：



(式中、Mは、少なくとも1種の第3、4、5、6、7族金属であり、

Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、

nは、1以上4以下であり、

mは、nより大きく、5以下である)

で表される層本体と、該層本体の表面に存在する修飾または終端T (Tは、水酸基、フッ

素原子、塩素原子、酸素原子および水素原子からなる群より選択される少なくとも1種で

ある)とを含む、

炎症性疾患の治療方法または予防方法。

[12]

前記炎症性疾患が、炎症性腸疾患、血管性認知症、肝炎、心筋炎などを含む、[11]に記載の方法。

符号の説明

- [0131] 1 a、1 b 層本体 ($M_m X_n$ 層)
 3 a、5 a、3 b、5 b 修飾または終端 T
 7 a、7 b $M X_e n_e$ 層

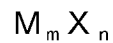
10、10a、10b MXene粒子（層状材料の2次元粒子）

請求の範囲

- [請求項1] 1 つまたは複数の層を有する 2 次元粒子を含み、
前記層が、以下の式：
- $$M_m X_n$$
- (式中、Mは、少なくとも 1 種の第 3、4、5、6、7 族金属であり、
Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、
n は、1 以上 4 以下であり、
m は、n より大きく、5 以下である)
- で表される層本体と、該層本体の表面に存在する修飾または終端 T (T は、水酸基、フッ素原子、塩素原子、酸素原子および水素原子からなる群より選択される少なくとも 1 種である) とを含む、経口投与により疾患原因物質を吸着するための医薬組成物。
- [請求項2] 前記疾患原因物質は、分子量 100 以上の尿毒症性物質を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記分子量 100 以上の尿毒症性物質は、 β 2-ミクログロブリンを含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 前記疾患原因物質は、サイトカインを含む、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記サイトカインは、インターロイキン類、インターフェロン類、ケモカイン、造血因子、細胞増殖因子および腫瘍壊死因子からなる群より選択される少なくとも 1 種を含む、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記疾患原因物質は、電解質を含む、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 前記疾患原因物質は、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} および PO_4^{3-} からなる群より選択される少なくとも 1 種を含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項8] 一つまたは複数の層を有する2次元粒子の有効量を対象に投与して、生体内で疾患原因物質を吸着することを含み、

前記層が、以下の式：



(式中、Mは、少なくとも1種の第3、4、5、6、7族金属であり、

Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、

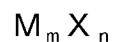
nは、1以上4以下であり、

mは、nより大きく、5以下である)

で表される層本体と、該層本体の表面に存在する修飾または終端T (Tは、水酸基、フッ素原子、塩素原子、酸素原子および水素原子からなる群より選択される少なくとも1種である) とを含む、吸着方法。

[請求項9] 1つまたは複数の層を有する2次元粒子の有効量を対象に投与することを含み、

前記層が、以下の式：



(式中、Mは、少なくとも1種の第3、4、5、6、7族金属であり、

Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、

nは、1以上4以下であり、

mは、nより大きく、5以下である)

で表される層本体と、該層本体の表面に存在する修飾または終端T (Tは、水酸基、フッ素原子、塩素原子、酸素原子および水素原子からなる群より選択される少なくとも1種である) とを含む、

腎不全に伴う諸症状の治療方法または予防方法。

[請求項10] 前記腎不全に伴う諸症状が、尿毒症、高ナトリウム血症、高カリウム血症、高マグネシウム血症、高カルシウム血症または高リン血症である、請求項9に記載の方法。

- [請求項11] 1つまたは複数の層を有する2次元粒子の有効量を対象に投与することを含み、
前記層が、以下の式：
$$M_m X_n$$

(式中、Mは、少なくとも1種の第3、4、5、6、7族金属であり、
Xは、炭素原子、窒素原子またはそれらの組み合わせであり、
nは、1以上4以下であり、
mは、nより大きく、5以下である)
で表される層本体と、該層本体の表面に存在する修飾または終端T（
Tは、水酸基、フッ
素原子、塩素原子、酸素原子および水素原子からなる群より選択される少なくとも1種である）とを含む、
炎症性疾患の治療方法または予防方法。
- [請求項12] 前記炎症性疾患が、炎症性腸疾患、血管性認知症、肝炎、心筋炎などを含む、請求項11に記載の方法。

[図1]

図 1(a)

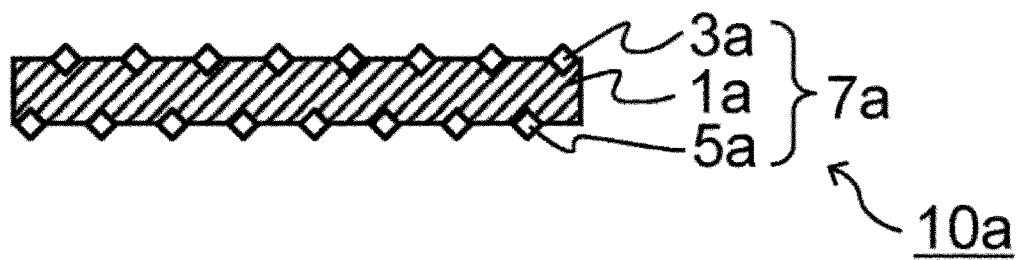
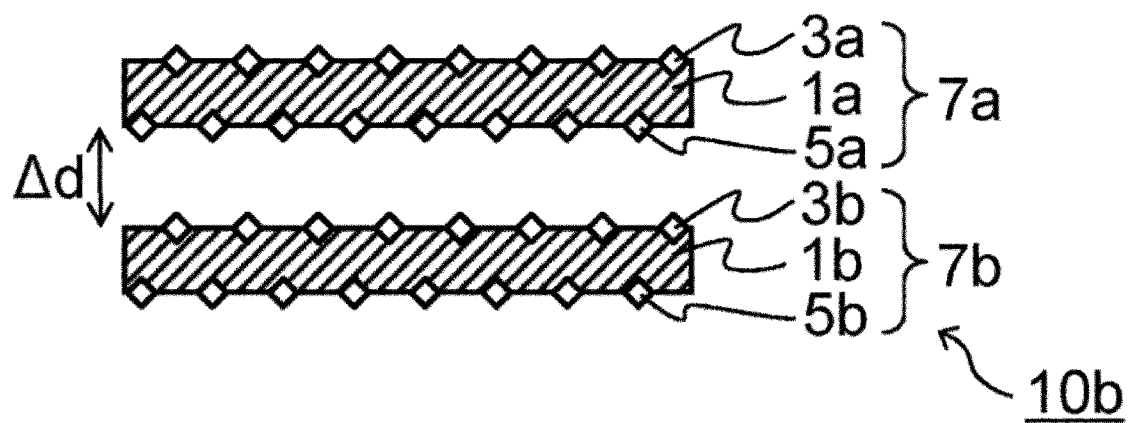
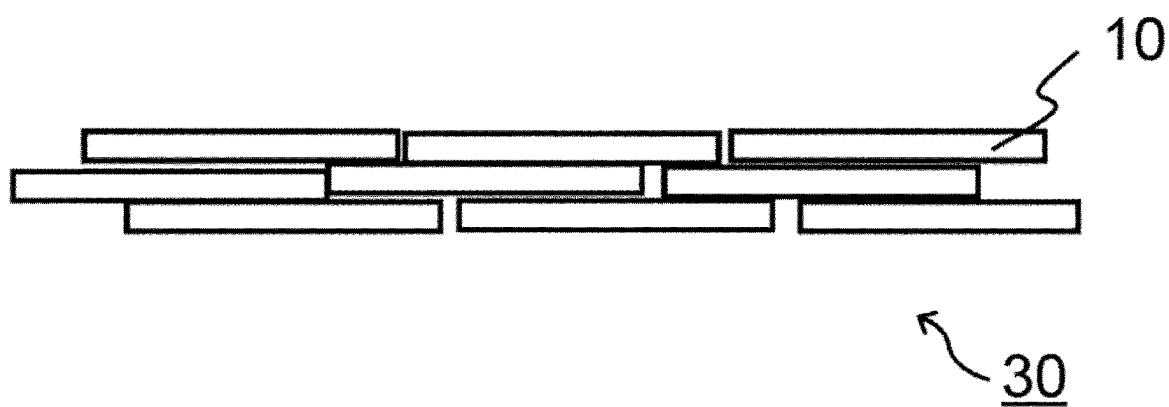


図 1(b)



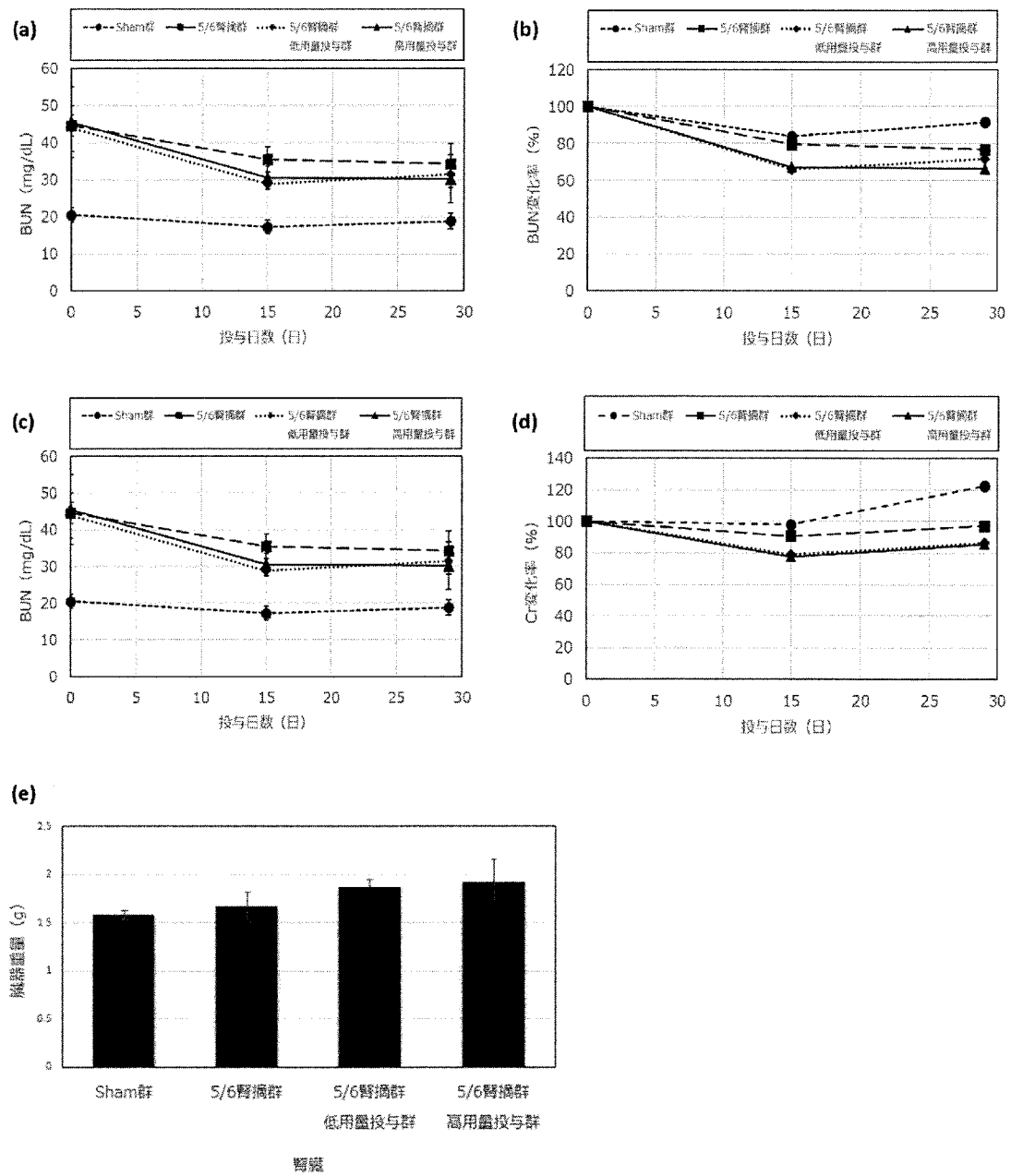
[図2]

図 2



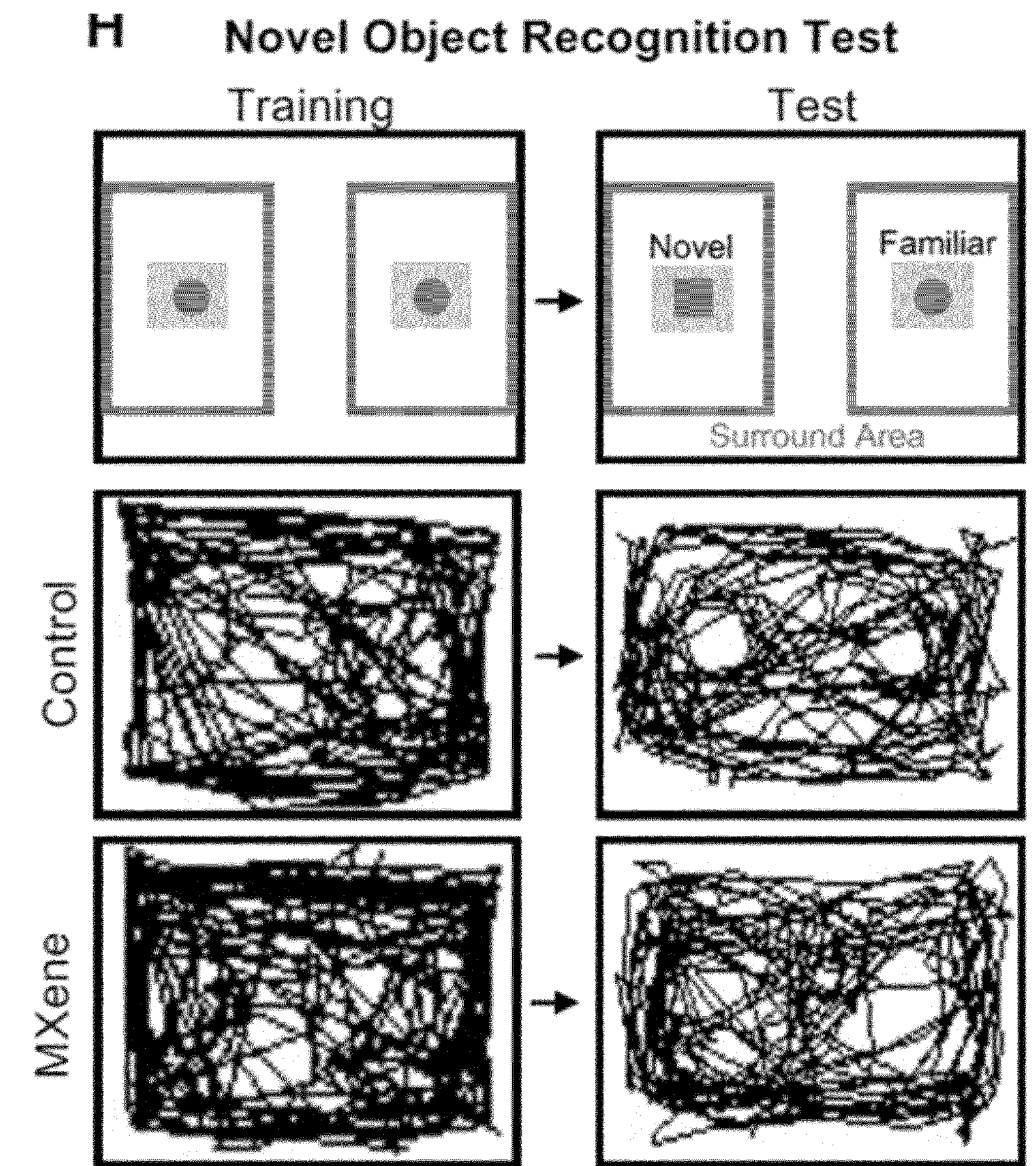
[図3]

図3



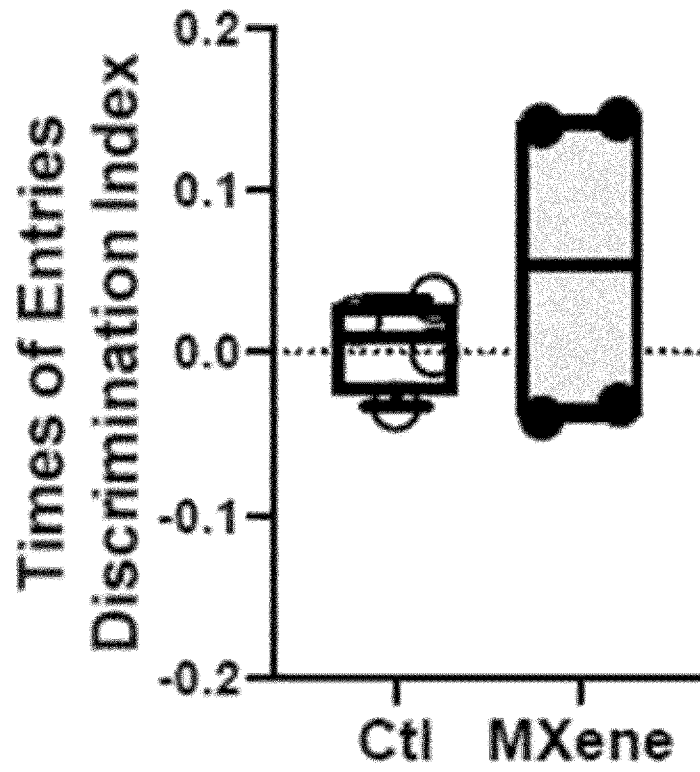
[図4]

図 4



[図5]

図 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/015821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 33/00(2006.01)i; **A61K 9/14**(2006.01)i; **A61M 1/16**(2006.01)i; **A61M 1/36**(2006.01)i; **A61P 7/00**(2006.01)i; **A61P 13/12**(2006.01)i; **A61P 39/02**(2006.01)i; **B01D 15/00**(2006.01)i; **B01D 69/10**(2006.01)i; **B01D 69/12**(2006.01)i; **B01D 71/02**(2006.01)i; **B01J 20/02**(2006.01)i; **B01J 20/20**(2006.01)i; **B01J 20/30**(2006.01)i
 FI: A61K33/00; B01J20/20 D; A61P13/12; A61P39/02; A61P7/00; A61K9/14; B01J20/30; A61M1/36 165; B01D69/12; B01D69/10; B01D15/00 101Z; B01D15/00 M; B01D71/02; A61M1/16 103; A61M1/16 101; B01J20/02 B

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)

A61K33/00; A61K9/14; A61M1/16; A61M1/36; A61P7/00; A61P13/12; A61P39/02; B01D15/00; B01D69/10; B01D69/12; B01D71/02; B01J20/02; B01J20/20; B01J20/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZHAO, Qi et al. Adsorption of Uremic Toxins Using Ti3C2Tx MXene for Dialysate Regeneration. ACS Nano. 2020, vol. 14, pp. 11787-11798 abstract, fig. 1-2	1-11
Y	OZULUMBA, Tochukwu et al. Moderating cellular inflammation using 2-dimensional titanium carbide MXene and graphene variants. Biomater. Sci. 2021, vol. 9, pp. 1805-1815 abstract, fig. 1, 8-9, table 1	1-11
Y	WANG, Tianyi et al. Ultraefficiently Calming Cytokine Storm Using Ti3C2Tx MXene. Small Methods. 2021, vol. 5, 2001108, pp. 1-10 abstract, fig. 1, 5	1-11

☒ 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

10 July 2023

Date of mailing of the international search report

18 July 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
 Japan

Authorized officer

Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	山本 卓, 大島賞受賞講演2 尿毒症物質に着目した慢性腎臓病関連疾患の病態解明と治療, 日腎会誌, 2016, vol. 58(8), pp. 1250-1254 p. 1252, right column, line 12 to p. 1253, left column, line 23, (YAMAMOTO, Suguru. The Japanese journal of nephrology.), non-official translation (Oshima Award Lecture 2: Pathology elucidation and treatment of chronic kidney disease with focus on uremic substances)	1-11
Y	DURANTON, Flore et al. Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins. J. Am. Soc. Nephrol. 2012, vol. 23, pp. 1258-1270 abstract, tables 1-7	1-11
Y	SHARMA, Geetu et al. Calorimetric Study of Alkali Metal Ion (K+, Na+, Li+) Exchange in a Clay-Like MXene. J. Phys. Chem. C. 2017, vol. 121, pp. 15145-15153 abstract	1-11
X	ZHAO, Xing et al. Redox-Mediated Artificial Non-Enzymatic Antioxidant MXene Nanoplateforms for Acute Kidney Injury Alleviation. Adv. Sci. 2021, vol. 8, 2101498, pp. 1-13 abstract, fig. 1, 2, 5, p. 1, right column, lines 2-15, p. 5, left column, lines 15-45	8-9, 11
Y		10
Y	PIENIAZEK, Anna et al. Uremic Toxins and Their Relation with Oxidative Stress Induced in Patients with CKD. Int. J. Mol. Sci. 2021, vol. 22, 6196, pp. 1-21 abstract	10
X	XIONG, Wenfang et al. Ultrathin niobium carbide alleviates colitis through absorbing ROS. Materials & Design. 23 December 2021, vol. 213, 110351, pp. 1-10 abstract, p. 4, right column, lines 23-33, fig. 5-6	12
P, X	HOU, Linqian et al. Orally administered titanium carbide nanosheets as anti-inflammatory therapy for colitis. Theranostics. 09 May 2022, vol. 12(8), pp. 3834-3846 abstract, scheme 1, fig. 4-7	12
P, X	CN 115531411 A (XIANGYA HOSPITAL CENTRAL SOUTH UNIVERSITY) 30 December 2022 (2022-12-30) claims, examples	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/015821

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	115531411	A	30 December 2022	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 33/00(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61M 1/16(2006.01)i; A61M 1/36(2006.01)i; A61P 7/00(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 39/02(2006.01)i; B01D 15/00(2006.01)i; B01D 69/10(2006.01)i; B01D 69/12(2006.01)i; B01D 71/02(2006.01)i; B01J 20/02(2006.01)i; B01J 20/20(2006.01)i; B01J 20/30(2006.01)i FI: A61K33/00; B01J20/20 D; A61P13/12; A61P39/02; A61P7/00; A61K9/14; B01J20/30; A61M1/36 165; B01D69/12; B01D69/10; B01D15/00 101Z; B01D15/00 M; B01D71/02; A61M1/16 103; A61M1/16 101; B01J20/02 B														
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）） A61K33/00; A61K9/14; A61M1/16; A61M1/36; A61P7/00; A61P13/12; A61P39/02; B01D15/00; B01D69/10; B01D69/12; B01D71/02; B01J20/02; B01J20/20; B01J20/30 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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2023年</td> </tr> </table> 国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に利用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2023年	日本国実用新案登録公報	1996-2023年	日本国登録実用新案公報	1994-2023年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2023年													
日本国実用新案登録公報	1996-2023年													
日本国登録実用新案公報	1994-2023年													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>ZHAO, Qi et al., Adsorption of Uremic Toxins Using Ti3C2Tx MXene for Dialysate Regeneration, ACS Nano, 2020, Vol.14, pp.11787-11798 アブストラクト、図1～2</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>OZULUMBA, Tochukwu et al., Moderating cellular inflammation using 2-dimensional titanium carbide MXene and graphene variants, Biomater. Sci., 2021, Vol.9, pp.1805-1815 アブストラクト、図1、8～9、表1</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WANG, Tianyi et al., Ultraefficiently Calming Cytokine Storm Using Ti3C2Tx MXene, Small Methods, 2021, Vol.5, 2001108, pp.1-10 アブストラクト、図1、5</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			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 請求項の番号	Y	ZHAO, Qi et al., Adsorption of Uremic Toxins Using Ti3C2Tx MXene for Dialysate Regeneration, ACS Nano, 2020, Vol.14, pp.11787-11798 アブストラクト、図1～2	1-11	Y	OZULUMBA, Tochukwu et al., Moderating cellular inflammation using 2-dimensional titanium carbide MXene and graphene variants, Biomater. Sci., 2021, Vol.9, pp.1805-1815 アブストラクト、図1、8～9、表1	1-11	Y	WANG, Tianyi et al., Ultraefficiently Calming Cytokine Storm Using Ti3C2Tx MXene, Small Methods, 2021, Vol.5, 2001108, pp.1-10 アブストラクト、図1、5	1-11
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 請求項の番号												
Y	ZHAO, Qi et al., Adsorption of Uremic Toxins Using Ti3C2Tx MXene for Dialysate Regeneration, ACS Nano, 2020, Vol.14, pp.11787-11798 アブストラクト、図1～2	1-11												
Y	OZULUMBA, Tochukwu et al., Moderating cellular inflammation using 2-dimensional titanium carbide MXene and graphene variants, Biomater. Sci., 2021, Vol.9, pp.1805-1815 アブストラクト、図1、8～9、表1	1-11												
Y	WANG, Tianyi et al., Ultraefficiently Calming Cytokine Storm Using Ti3C2Tx MXene, Small Methods, 2021, Vol.5, 2001108, pp.1-10 アブストラクト、図1、5	1-11												
☒ 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、一般的な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抵触するものではなく、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 10.07.2023		国際調査報告の発送日 18.07.2023												
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 参鍋 祐子 4C 6112 電話番号 03-3581-1101 内線 3439												

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 請求項の番号
Y	山本 卓, 大島賞受賞講演2 尿毒症物質に着目した慢性腎臓病関連疾患の 病態解明と治療, 日腎会誌, 2016, Vol.58(8), pp.1250-1254 第1 2 5 2 頁右欄第1 2 行～1 2 5 3 頁左欄第2 3 行	1-11
Y	DURANTON, Flore et al., Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins, J. Am. Soc. Nephrol., 2012, Vol.23, pp.1258-1270 アブストラクト、表1～7	1-11
Y	SHARMA, Geetu et al., Calorimetric Study of Alkali Metal Ion (K+, Na+, Li+) Exchange in a Clay-Like MXene, J. Phys. Chem. C, 2017, Vol.121, pp.15145-15153 アブストラクト	1-11
X	ZHAO, Xing et al., Redox-Mediated Artificial Non-Enzymatic Antioxidant MXene Nanoplateforms for Acute Kidney Injury Alleviation, Adv. Sci., 2021, Vol.8, 2101498, pp.1-13 アブストラクト、図1、2、5、第1 頁右欄第2 行～第1 5 行、第5 頁左欄第1 5 行～第4 5 行	8-9, 11
Y		10
Y	PIENIAZEK, Anna et al., Uremic Toxins and Their Relation with Oxidative Stress Induced in Patients with CKD, Int. J. Mol. Sci., 2021, Vol.22, 6196, pp.1-21 アブストラクト	10
X	XIONG, Wenfang et al., Ultrathin niobium carbide alleviates colitis through absorbing ROS, Materials & Design, 2021.12.23, Vol.213, 110351, pp.1-10 アブストラクト、第4 頁右欄第2 3 ～3 3 行、図5～6	12
P, X	HOU, Linqian et al., Orally administered titanium carbide nanosheets as anti-inflammatory therapy for colitis, Theranostics, 2022.05.09, Vol.12(8), pp.3834-3846 アブストラクト、スキーム1、図4～7	12
P, X	CN 115531411 A (XIANGYA HOSPITAL CENTRAL SOUTH UNIVERSITY) 30.12.2022 (2022 - 12 - 30) 特許請求の範囲、実施例	12

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/015821

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 115531411 A	30.12.2022	(ファミリーなし)	