(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-535720
(P2023-535720A)
(43)公表日　令和5年8月21日(2023.8.21)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　33/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	33/00	２Ｂ１５０
Ａ６１Ｐ　13/12　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	13/12	４Ｂ０１８
Ａ６１Ｐ　1/16　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	1/16	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ　39/02　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	39/02	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全24頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-504500(P2023-504500)
(86)(22)出願日　令和3年7月21日(2021.7.21)
(85)翻訳文提出日　令和5年3月20日(2023.3.20)
(86)国際出願番号　PCT/SG2021/050429
(87)国際公開番号　WO2022/019839
(87)国際公開日　令和4年1月27日(2022.1.27)
(31)優先権主張番号　10202006928V
(32)優先日　令和2年7月20日(2020.7.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
シンガポール(SG)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523023834
シージェイ テック ホールディングス プライベート リミテッド
シンガポール １１７５２５ シンガポール サイエンス パーク ２ サイエンス パーク ロード ６１ ザ ガレン ＃０５－２２／２３
(74)代理人　110000176
弁理士法人一色国際特許事務所
(72)発明者　ブルーシェル，クリスティアン ゲルト
シンガポール １１７５２５ シンガポール サイエンス パーク ２ サイエンス パーク ロード ６１ ザ ガレン ＃０５－２２／２３

Ｆターム（参考）　2B150　AA01 AA06 AB10 DH10
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　治療用の結晶性リン酸ジルコニウム、医薬組成物およびその使用

(57)【要約】
本開示は、結晶性リン酸ジルコニウムならびに、結晶性リン酸ジルコニウムと、任意に１種類以上の治療上有効な薬剤と、を含む、治療に用いられる医薬組成物を提供するものである。また、１種類以上の毒素のレベルが異常に高い患者／患畜を治療するための医薬組成物の製造における結晶性リン酸ジルコニウムの使用も提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療用結晶性リン酸ジルコニウム。
【請求項２】
５０ｗｔ％を超える量の前記結晶性リン酸ジルコニウムが、α－リン酸ジルコニウムとして存在する、請求項１に記載の治療用結晶性リン酸ジルコニウム。
【請求項３】
５０ｗｔ％を超える量の前記結晶性リン酸ジルコニウムが、γ－リン酸ジルコニウムとして存在する、請求項１に記載の治療用結晶性リン酸ジルコニウム。
【請求項４】
前記結晶性リン酸ジルコニウムは、α－リン酸ジルコニウムとγ－リン酸ジルコニウムとの混合物として存在する、請求項１～３のいずれか１項に記載の治療用結晶性リン酸ジルコニウム。
【請求項５】
平均粒度が約１μｍ～約５００μｍである、請求項１～４のいずれか１項に記載の治療用結晶性リン酸ジルコニウム。
【請求項６】
１種類以上の毒素のレベルが異常に高い患者／患畜の治療に使用するための、請求項１～５のいずれか１項に記載の治療用結晶性リン酸ジルコニウム。
【請求項７】
腎不全（renal insufficiency）および肝不全（hepatic insufficiency）の予防または治療に使用するための、請求項１～６のいずれか１項に記載の治療用結晶性リン酸ジルコニウム。
【請求項８】
末期腎不全（kidney failure）の予防または治療に使用するための、請求項１～７のいずれか１項に記載の治療用結晶性リン酸ジルコニウム。
【請求項９】
結晶性リン酸ジルコニウムと、任意に１種類以上の治療上有効な薬剤と、を含む、医薬組成物。
【請求項１０】
５０ｗｔ％を超える量の前記結晶性リン酸ジルコニウムが、α－リン酸ジルコニウムとして存在する、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
５０ｗｔ％を超える量の前記結晶性リン酸ジルコニウムが、γ－リン酸ジルコニウムとして存在する、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記結晶性リン酸ジルコニウムは、腸溶性コーティングで被覆されている、請求項９～１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記結晶性リン酸ジルコニウムは、平均粒度が約１μｍ～約５００μｍである、請求項９～１２のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
１種類以上の毒素のレベルが異常に高い患者／患畜を治療するための医薬組成物の製造における結晶性リン酸ジルコニウムの使用。
【請求項１５】
前記患者／患畜はヒトである、請求項１４に記載の使用。
【請求項１６】
前記患者／患畜は動物であり、特に、家畜化された哺乳動物に限定されない動物である、請求項１４に記載の使用。
【請求項１７】

前記家畜化された哺乳動物は、イヌ、ネコまたはウマである、請求項１６に記載の使用。
【請求項１８】
腎不全（renal insufficiency）および肝不全（hepatic insufficiency）を治療するための、請求項１４～１７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１９】
末期腎不全（kidney failure）を治療するための、請求項１４～１８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２０】
前記結晶性リン酸ジルコニウムは経口投与される、請求項１４～１９のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２１】
１種類以上の血清毒のレベルが低いことで利益を得ることができる患者／患畜を選択することを含む、患者／患畜を治療する方法であって、前記動物に結晶性リン酸ジルコニウムを投与することを含む、方法。
【請求項２２】
前記患者／患畜はヒトである、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記患者／患畜は動物であり、特に、家畜化された哺乳動物に限定されない動物である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
前記家畜化された哺乳動物は、イヌ、ネコまたはウマである、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
腎不全（renal insufficiency）および肝不全（hepatic insufficiency）を治療するための、請求項２１～２４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
高カリウム血症、高カルシウム血症、高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、高アンモニア血症、高リン血症、尿毒症またはそれらの合併症に罹患した患者／患畜を治療するための、請求項２１～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
結晶性リン酸ジルコニウムを含む食品添加物またはサプリメント。
【請求項２８】
結晶性リン酸ジルコニウムの食品添加物またはサプリメントとしての使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願へのクロスリファレンス
本出願は、２０２０年7月２０日に出願されたシンガポール特許出願第１０２０２００６９２８Ｖ号の優先権の利益を主張し、その内容全体を本明細書に援用する。
【０００２】
本開示の様々な態様は、結晶修飾されたリン酸ジルコニウムの医療用途に関する。
【背景技術】
【０００３】
腎機能障害および／または肝機能障害の予防または治療では、体内からの毒素の除去を促進する必要がある。毒素の例をいくつかあげると、毒素がカリウム塩、ナトリウム塩、アンモニウム塩などのカチオン塩の場合もあれば、尿素、クレアチニン、尿酸、馬尿酸塩、ホモシステインなどの有機毒素の場合もある。これらの毒素の多くを除去するために、透析が用いられる。透析治療は、患者／患畜のコアになる生活機能を著しく制限する。さらに、透析だけでは、血清毒の濃度を許容レベルまで低下させることができない場合があ

る。このため、血清毒の濃度を許容レベルまで低下させる他の手段を提供するのが望ましいであろうし、すでに透析を受けている患者／患畜の助けになる場合があるが、患者／患畜が透析を必要としないようにするか、あるいは透析が必要になるのを遅らせる、透析前治療も望ましいであろう。よって、透析の必要量を減らすことや、透析前治療を行うことで、透析開始までの時間を遅らせるように腎機能を維持し、患者の生活の質を向上させると望ましい場合がある。

【０００４】

正常な血漿カリウム濃度は一般に、約３．５～５ｍＥｑ／Ｌに維持され、６ｍＥｑ／Ｌを超える濃度になると毒性になりはじめる場合がある。慢性の腎機能障害または末期腎不全（ｒｅｎａｌ ｆａｉｌｕｒｅ）の患者では、カリウム過剰（高カリウム血症）が起こり得る。これは、週３回の透析療法を含む治療を受けている患者、特に透析治療の間隔が長くなる週末に起こる可能性もある。

【０００５】

高カリウム血症患者に対する現在の治療法には、カリウムレベルが低下するか、透析を実施してカリウムを除去することができるようになるまで、透析および／またはポリスチレンスルホン酸ナトリウム（ＰＳＳ）を含むケイキサレート１５～３０ｇを１日数回経口摂取することのいずれかが含まれる。ＰＳＳは、腸や大腸のカリウムを吸着するのに使用される。カリウムの主な排出経路は腎臓であるが、カリウム濃度は小腸や血液中よりも結腸のほうがはるかに高いことが知られている。さらに、結腸の粘膜には、腹膜から結腸にカリウムを輸送するカリウムの能動輸送ポンプが存在する。これは、腎臓の遠位尿細管に存在するカリウムポンプと同様である。残念ながら、ＰＳＳは、１価のカチオンよりも、カルシウムやマグネシウムなどの２価のカチオンに対する親和性が高いことが観察されている。そのため、ＰＳＳのカチオン吸着容量の大半は、ＰＳＳが結腸に到達するまでに、使い尽くされてしまっている。このため、高カリウム血症を治療するためのＰＳＳの投与効果が明らかに低下する。

【０００６】

また、ＰＳＳは凝集して固形の塊になり、腸内の閉塞、腸の虚血および潰瘍を引き起こす可能性がある。これらのリスクは、消化管の活動が低下している患者や、腎機能障害のある患者の症状である便秘の患者で増加する。このような閉塞のリスクを相殺し、消化管によるカリウムの除去量を増やすために、ＰＳＳ治療は、患者の下痢を確実に発生させる量でソルビトールなどの非吸収性の糖類を併用してなされる。必要とされるソルビトールの量、その甘い味、明らかに下痢やそれに伴う腹部の不快感を訴える患者が多いのも、もっともである。

【０００７】

一般に、腎機能障害があると、血中尿素レベルも高くなる。腎臓は尿素排泄の原動力となる臓器であり、肝臓は尿素をつくる唯一の臓器である。肝臓による尿素生成と腎臓からの排泄のバランスにより、血中尿素窒素（ＢＵＮ）値が通常は１３～２０ｍｇ／デシリットル（ｍｇ％）程度に維持される。腎機能障害が生じると、１日のタンパク質摂取量および／または体内のタンパク質分解の程度に応じて、ＢＵＮ値が約５０～約２００ｍｇ％の範囲になることがある。尿素は、肝臓でアミノ酸、アンモニウム、その他の窒素化合物から窒素が移動して生成され、体内の過剰な窒素を除去する主な方法は尿素の尿中への排泄である。腎臓の機能が低下した患者では、ＢＵＮ値を下げるために、タンパク質を厳しく制限した食事にせざるを得ないことが多い。毎日つくられる尿素の約２５％は消化管に入り、消化管でウレアーゼ酵素を持つ細菌によってアンモニウムと炭酸塩に分解される。アンモニウムの大半は消化管で吸収され、肝臓で再び尿素に変換される。消化管内で尿素とアンモニウムが過剰になると、尿毒症（末期腎不全（ｋｉｄｎｅｙ ｆａｉｌｕｒｅ）の広範囲におよぶ症状）を引き起こす可能性がある。しかしながら、消化管から相当量のアンモニウムを除去すれば、ＢＵＮ値が大幅に低下し、尿毒症の発症が抑制されるであろう。

【０００８】

さらに、肝機能障害および／または末期肝不全（ｌｉｖｅｒ ｆａｉｌｕｒｅ）の患者にも、血中ア

ンモニウム濃度の上昇が見られる。アンモニウムの上昇は、脳機能障害および肝性脳症（脳機能障害）と、ほぼ相関する。高アンモニア血症に対する標準的な治療法は、ラクツロースなどの非吸収性の糖類を使用することである。しかしながら、この治療法は、血中アンモニウム濃度を低下させるにはあまり有効ではない。

【０００９】

現在研究されている経口吸着剤は、例えば、米国特許出願公開第２０１９／０００８８９４号Ａ１に開示されている。そこでは、水素を吸着したポリスチレンスルホネート（Ｈ－ＰＳ）または水素を吸着したリン酸ジルコニウム（Ｈ－ＺＰ）のいずれかであり得るカチオン交換体と、水酸化物を吸着した酸化ジルコニウム（または含水酸化ジルコニウム、まとめてＯＨ－ＺＯと略称する）であり得るアニオン交換体を用いた、経口吸着剤治療が提供されている。この系で用いられるＨ－ＺＰは、非結晶である。しかしながら、このような系では、１価のイオンに対する選択性に問題がある。その結果、経口吸着剤の持つ結合能力を２価のイオンで使い切ってしまい、カルシウムやマグネシウムなどの２価のイオンに対する除去能力に比べて、カリウムやアンモニウムなどの１価のイオンに対する除去能力に限界が生じることになる。これは、２価のイオンが優先的に結合し、結合後であっても１価のイオンを放出するきっかけになるためである。また、この経口吸着剤では、ナトリウムが十分に除去されないどころか、ナトリウムを放出してしまうため、消化管内のナトリウム濃度が相当に高いままになってしまう。

【００１０】

米国特許出願公開第２０１９／０００８８９４号Ａ１には、さらに、経口吸着剤として使用するための結晶性ジルコニウムシクロシリケート（ＺＳ９）も開示されている。しかしながら、経口吸着剤ＺＳ９に共通してみられる欠点として、部分溶解性がある。この部分溶解性が原因で、シリケートが消化管に吸収されることによる毒性の問題が生じる。毒性を回避するには、理想的には、吸着剤を完全に不溶性とすべきであろう。また、ＺＳ９には、薬理学的な適性面での欠点もある。なぜなら、例えば化合物の粒度と造粒できないという点に関して懸念が生じ、これがナノメートルサイズやマイクロメートルサイズの粒子での毒性に関連しているためである。Ｈ－ＰＳまたはＨ－ＺＰとＯＨ－ＺＯとの上述した組み合わせに関しては、ＺＳ９にはカリウムおよびアンモニウムなどの１価のイオンを除去する能力に限界がある。最も重要なのは、この経口吸着剤はナトリウムを十分に除去せず、結果的に消化管内のナトリウムレベルが依然として相当に高いままになる。さらに、ＺＳ９の製造工程は非常に複雑で時間がかかるため、コストもかかる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

したがって、上述した問題を解決するか、少なくとも軽減することが求められている。

【課題を解決するための手段】

【００１２】

第１の態様では、治療用の結晶性リン酸ジルコニウムが提供される。

【００１３】

第２の態様では、結晶性リン酸ジルコニウムと、任意に１種類以上の治療上有効な薬剤と、を含む医薬組成物が提供される。

【００１４】

第３の態様では、１種類以上の毒素のレベルが異常に高い患者／患畜を治療するための医薬組成物の製造における結晶性リン酸ジルコニウムの使用が提供される。

【００１５】

第４の態様では、１種類以上の血清毒のレベルが低いことで利益を得ることができる動物を選択することを含む、動物を治療する方法であって、結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤を含む製剤を前記動物に投与することを含む、方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

概して、本開示は、治療用の結晶性リン酸ジルコニウムに関する。結晶性リン酸ジルコニウムは、カチオン交換体として機能し、１つ以上のカチオンを交換するとともに、アンモニウムカチオン、カリウムカチオン、ナトリウムカチオン、カルシウムカチオン、マグネシウムカチオンなどのカチオン性毒物を患者／患畜から吸着することができる。言葉をかえると、結晶性リン酸ジルコニウムは吸着剤として機能し、いくつかの実施形態では、経口吸着剤として機能する。したがって、様々な実施形態において、動物を治療するための治療用の結晶性リン酸ジルコニウムが提供される。この治療には、１種類以上の血清毒のレベルが低いことで利益を得ることができる動物を選択することを含む。本開示は、肝機能障害および腎機能障害のある患者／患畜を含むが、これらに限定されるものではない、１種類以上の血清毒のレベルが上昇した患者／患畜を治療する医薬組成物、医薬品および方法に関する。したがって、本開示は、早期発症から末期の腎機能障害および／または肝機能障害を患う患者／患畜に対して特に有利な用途を見出すものである。本明細書で対象とする開示の実際の性質は、添付の特許請求の範囲を参照してのみ決定することができるが、本明細書に開示する好ましい実施形態を特徴づける形態および特徴を、以下のように簡単に説明する。

【００１７】

好都合なことに、結晶性リン酸ジルコニウム、特にγ（ガンマ）－リン酸ジルコニウムは、吸着剤、特に経口吸着剤として使うことができるように特性が改善されている。そのような改善された特性として、例えば現在知られているＺＳ９吸着剤に鑑みると、結晶性リン酸ジルコニウムが完全に不溶性であることがあげられる。これによって、毒性が低下する。また、結晶性リン酸ジルコニウム、特にγ（ガンマ）－リン酸ジルコニウムは、経口収着（sorption）用に一層効率的な形態にして、医薬組成物としての製造が一層好ましくなるような造粒に適している。さらに、イオン形態の結晶性リン酸ジルコニウムはナトリウムを放出せず、正味のナトリウムを除去する場合がある。より好都合なことに、NH_3のほうがNH_4^+より強く結合するため、消化管内でNH_3が一層効率的に結合する。最後に、カリウムの結合は、結晶性リン酸ジルコニウムでは不可逆的に近い。

【００１８】

例えば非晶質リン酸ジルコニウムと対比される改善された特性には、１価のカチオンに対する高い選択性が含まれるが、カルシウムおよびマグネシウムに対しては、低い結合性しか観察されていない。さらに、結晶性リン酸ジルコニウムはナトリウムの除去能力が高いため、ナトリウムの放出は少ないが、ナトリウムの除去はより効率的である。理論に拘泥することなく、これらの利点は、結晶性リン酸ジルコニウムの結晶格子の大きさが、１価のカチオンおよびNH_3には理想的であるが、２価のカチオンには理想的ではないがゆえに達成されると考えられている。したがって、本開示の結晶性リン酸ジルコニウムは、シクロシリケートや非晶質リン酸ジルコニウムよりもカリウム（Ｋ）およびNH_3に対して高い結合能力を持つ。さらに、結晶性リン酸ジルコニウムでは、表面結合に対する内部結合の程度が大きい。そして、純粋な結晶形態での溶解度は、非晶質での溶解度より低く、消化管での溶解度を低くする一助となる。事実、結晶形態は、消化管内で本質的に不溶性である。さらに都合がよいことに、結晶格子はNH_4^+よりもNH_3の結合に有利である。結晶形態の特別な利点は、Ｎａをまったく含まずに製造可能だということである。

【００１９】

さらに、結晶性リン酸ジルコニウムは、腸閉塞または腸の刺激を引き起こさずに使用することができる。このように、本開示による結晶性リン酸ジルコニウムは、非吸収性サッカライドを投与して下痢を誘発させることなく投与することができる。このため、非吸収性の糖類によって生じる味の悪さ、悪心、腹痛に関する患者／患畜の訴えを避けることができる。

【００２０】

本開示の結晶性リン酸ジルコニウムでは、５０ｗｔ％を超える量、任意に７０ｗｔ％を超える量、任意に９０ｗｔ％を超える量、任意に９５ｗｔ％を超える量、任意に９９ｗｔ％を超える量の結晶性リン酸ジルコニウムが、α－リン酸ジルコニウムとして存在してい

てもよい。

【００２１】

本開示の結晶性リン酸ジルコニウムでは、５０ｗｔ％を超える量、任意に７０ｗｔ％を超える量、任意に９０ｗｔ％を超える量、任意に９５ｗｔ％を超える量、任意に９９ｗｔ％を超える量の結晶性リン酸ジルコニウムが、γ－リン酸ジルコニウムとして存在していてもよい。

【００２２】

本開示の結晶性リン酸ジルコニウムでは、結晶性リン酸ジルコニウムは、α－リン酸ジルコニウムとγ－リン酸ジルコニウムとの混合物として存在していてもよい。

【００２３】

吸着剤、特に経口吸着剤としての結晶性リン酸ジルコニウム（または類似の一価の選択性カチオン交換体）に可能な用途には、様々なものがある。治療対象となる病状に応じて、結晶性リン酸ジルコニウムには、異なるカチオンを吸着させることができるであろう。結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤は、１価のカチオンをいくつでも吸着することができ、それでもアンモニウムを除去することができる。ある程度は腎機能が残っている患者／患畜の高カリウム血症の治療には、ナトリウムを吸着させると好都合であろう。なぜなら、吸収されたナトリウムが尿の流量を増加させ、この増加によって、腎臓からのカリウムの排泄が増えるためである。尿素とカリウムを除去するための慢性腎不全（kidney insufficiency）の治療用では、ナトリウムを放出しても、患者／患畜のナトリウムおよび体液の負荷が増すだけであろう。結晶性リン酸ジルコニウムに水素を吸着させるようにすると、好都合であろう。水素が放出されると、消化管細菌内のウレアーゼによってカーボネートが形成され、ｐＨ上昇のバランスが保たれることになるであろう。

【００２４】

結晶性リン酸ジルコニウムは、ヒドロニウムカチオン、カルシウムカチオン、ナトリウムカチオン、カリウムカチオン、マグネシウムカチオンおよびそれらの混合物から選択される、吸着されて交換可能な１種類以上のカチオンを有していてもよい。好ましくは、結晶性リン酸ジルコニウムを、選択的に、カルシウムおよびヒドロニウムなどのカチオンを患者／患畜に放出または脱着し、アンモニウムカチオンおよびカリウムカチオンを患者／患畜から吸着するように選択してもよい。低濃度の腸管透過性増加剤の例として、アルコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、アセトンおよびポリビニルアルコールがあげられる。医薬組成物については、経口投与してもよいし、ストーマの入口から投与したり、直腸投与したりしてもよい。

【００２５】

この組成物は、結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤を含む一価のカチオン交換体を含む。結晶性リン酸ジルコニウムには、交換可能なカチオンが吸着されていてもよい。交換可能なカチオンについては、プロトン、ヒドロニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびそれらの混合物を含むように選択すればよい。

【００２６】

結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤については、多種多様な合成および天然のカチオン交換体またはアニオン交換体を含むように選択することが可能である。好ましい実施形態では、カチオン交換体は、一価のカチオンと効果的に結合し、二価および三価のカチオンによる競合的結合または吸着を最小限にすることができるように、様々な大きさ、形状およびイオン電荷を持つものとすることができる。好ましいカチオン交換体の具体例は、発明の名称が「Process for Removing Toxins from Blood Using Zirconium Metallate or a Titanium Metallate Composition」である米国特許第６，０９９，７１２号Ａおよび発明の名称が「Process for Removing Toxins from Bodily Fluids Using Zirconium or Titanium Microporous Compositions」である同第６，０９９，７３７号Ｂ１に見られ、記載されている。これらの特許の内容全体を、本明細書に援用する。好ましいアニオン交換体の具体例は、米国特許出願公開第２０１９／０００８８９４号Ａ１に見られ、記載されている。本特許出願において、アニオン交換体は、Ｏ

Ｈ－ＺＯであってもよい。ホスフェート、するフェート、塩化物などのアニオンは、アニオン交換体によって結合され、水酸化物を放出する。

【００２７】

本開示で使用するための結晶性リン酸ジルコニウムは、酸性の無機カチオン交換材料であってもよく、式（Ｉ）または（ＩＩ）の層状構造を有していてもよい。

$$Zr(HPO_4)_2 \cdot nH_2O \quad (I)$$ または

$$(Zr(PO_4)(H_2PO_4) \cdot nH_2O) \quad (II)$$

【００２８】

本開示の結晶性リン酸ジルコニウムは、骨格に（アルカリ）金属のための空間を有していてもよい。これらの（アルカリ）金属は、他の（二次）カチオンと交換できることを意味する交換可能なカチオンとして記載されている。交換可能なカチオンを、他の（アルカリ）金属カチオン（Ｋ＋、Ｎａ＋、Ｒｂ＋、Ｃｓ＋）、アルカリ土類カチオン（Mg^{2+}、Ca^{2+}、Sr^{2+}、Ba^{2+}）、ヒドロニウムカチオン（H_3O^+）、アンモニウムカチオン（NH_4^+）またはこれらの混合物に交換することが可能である。１つのカチオンを別のカチオンに交換するのに用いられる方法には、所望のカチオンを含む溶液に交換条件下で吸着剤を接触させることが含まれる。吸着剤にすでに含まれているカチオンと交換されるカチオンを過剰に含む水溶液中に、結晶性リン酸ジルコニウムを懸濁させてもよい。一般に、所望のカチオンは、吸着剤にすでに吸着されているカチオン（または吸着剤で利用可能な原子価）のモル数に基づいて、約２～約１０モル過剰で提供される。水溶液を、約２５℃～約１００℃の温度で約１０分間～約２時間維持し、交換反応を完了させることができる。その後、懸濁液を濾過して結晶性リン酸ジルコニウムを回収して保持し、これを室温または昇温下、好ましくは約５０℃以下、または約１５０℃以上の温度で乾燥させることができる。

【００２９】

本開示の結晶性リン酸ジルコニウムは、高い熱安定性および化学的安定性、固体イオン伝導性、電離放射線に対する耐性、層間に大きさの異なる様々なタイプの分子を取り込む能力を持つものであってもよい。リン酸ジルコニウムには、層間空間と結晶構造が異なる様々な結晶相が存在する。リン酸ジルコニウムの結晶相としては、例えば、アルファ（α－）（$Zr(HPO_4)_2 \cdot H_2O$）相およびガンマ（γ－）（$Zr(PO_4)(H_2PO_4) \cdot 2H_2O$）相があげられる。α－リン酸ジルコニウムの層構造は、Ｚｒ（ＩＶ）イオンがａｂ面のやや上と下に交互に位置し、四面体のリン酸基の酸素原子を共有して八面体を形成しているものであってもよい。リン酸基の４つの酸素原子のうち、３つは３つの異なるＺｒ原子に結合し、架橋した共有結合ネットワークを形成している。リン酸基の４番目の酸素原子は、層に対して垂直で、層間領域のほうを向いている。層間領域には底面水分子が入ったゼオライトの空洞があり、層に対して垂直なリン酸塩のＯＨ基と水素結合を形成している。リン酸ジルコニウムのα相はＰ２１／ｎ空間群にあり、単位格子の一般的な寸法はａ＝９．０６０Ａ、ｂ＝５．２９７Ａ、ｃ＝１５．４１４Ａ、α＝γ＝９０°、β＝１０１．７１°およびＺ＝４．２１である。α－リン酸ジルコニウムの底面間隔（basal interlayer distance）は７．６Ａであり、６．６Ａは層厚である。層の片側で隣接するオルトリン酸塩間の距離は５．３Åである。表面層のａｂ面にはそれぞれ２つのリン酸基があり、各リン酸基に関連する２４A^2の「自由領域」を形成している。単位格子の寸法は、材料の状態によって変化する場合がある。

【００３０】

γ－リン酸ジルコニウムの構造には、オルトリン酸の４つの異なる酸素原子に八面体配位したＺｒ（ＩＶ）原子が含まれていてもよい。Ｚｒ（ＩＶ）原子の残りの他の２つの八面体位置は、２つの異なるリン酸二水素基によって占められてもよい。オルトリン酸分子はａｂ主面の上下に交互に位置し、リン酸二水素は、酸素原子のうちの２つが２つの異なるジルコニウム原子と架橋した層端にある。リン酸二水素の残りの２つの水酸基は層間ギャラリーの方を向いており、層間水分子との間で水素結合が形成されるポケットを形成している。γ－リン酸ジルコニウムの底面間隔は１２．２Ａであり、層表面でリン酸二水素

を取り囲む面積は３５Ａ^{2}である。

【００３１】

このようなリン酸ジルコニウムの結晶相の骨格がゆえ、孔径が均一な結晶内細孔系を持つ構造が生じる、すなわち、孔径が結晶学的に規則的になる場合がある。都合のよいことに、本開示の吸着剤は、アンモニウムカチオンおよび／またはカリウムカチオンの選択的なイオン交換ができる場合がある。これは、結晶性リン酸ジルコニウムの独特な結晶構造によって、仮説的に合理づけされる。

【００３２】

本開示で使用するための１つの具体的な組成物には、吸収されたカルシウムイオンとヒドロニウムイオンとの組み合わせを含むものであってもよい結晶性リン酸ジルコニウムが含まれていてもよい。カルシウムイオンおよびヒドロニウムイオンは、約０．１～約０．９の比（Ca^{2+}：H_3O^+）、より好ましくは約０．４～約０．６の比で結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤に吸収させることができる。本開示で使用するための１つの具体的な組成物には、吸収されたナトリウムイオンとヒドロニウムイオンとの組み合わせを含むものであってもよい結晶性リン酸ジルコニウムが含まれていてもよい。ナトリウムイオンおよびヒドロニウムイオンは、約０．１～約０．９の比（Na^+：H_3O^+）、より好ましくは約０．４～約０．６の比で結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤に吸収させることができる。特定の実施形態では、結晶性リン酸ジルコニウムを、吸着剤１ｇあたり約０．３ｍＥｑ～吸着剤１ｇあたり約１．５ｍＥｑのカチオン容量を持つように提供してもよい。あるいは、結晶性リン酸ジルコニウムが、実質的にナトリウムを含まないかナトリウムをまったく含まないものであってもよい。「実質的に」とは、この文脈では、結晶性リン酸ジルコニウムを含む組成物が、５ｗｔ％未満のナトリウム、好ましくは１ｗｔ％未満のナトリウム、好ましくは０．５ｗｔ％未満のナトリウム、または好ましくは０．１ｗｔ％未満のナトリウムを含むことを意味する。

【００３３】

本開示の結晶性リン酸ジルコニウムは、所望の投与様式と共添加物に応じて、広範囲の粒度の固体として提供することができるものである。いくつかの実施形態では、本開示の結晶性リン酸ジルコニウムは、平均粒度が約１～約５００μｍまたは約１～約１５０μｍ、より好ましくは約３～約５０μｍ、５～約２０μｍ、より好ましくは約５～約１０μｍで提供されたものであってもよい。また、本開示の結晶性リン酸ジルコニウムは、微粉末として提供されたものであってもよい。本明細書でいう粒度とは、当業者に公知のふるい分け分析、例えばＡＳＴＭ　Ｅ１１－２０による米国標準ふるいを用いて得られる。

【００３４】

好ましい実施形態では、本開示の結晶性リン酸ジルコニウムは、顆粒として提供されたものであってもよい。顆粒は、粒度が約１～約１５０μｍ、約１５０μｍ～約５００μｍまたは約２００μｍ～約４００μｍまたは約２５０μｍ～約３５０μｍまたは約２００μｍ～約３００μｍであってもよい。

【００３５】

結晶性リン酸ジルコニウムは、１種類以上の毒素のレベルが異常に高い患者／患畜の治療および／または腎不全（renal insufficiency）および肝不全（hepatic insufficiency）の予防または治療および／または末期腎不全（kidney failure）の予防または治療に使用することができる。

【００３６】

他の態様では、結晶性リン酸ジルコニウムを含む医薬組成物が提供される。

【００３７】

本開示の医薬組成物では、５０ｗｔ％を超える量、任意に７０ｗｔ％を超える量、任意に９０ｗｔ％を超える量、任意に９５ｗｔ％を超える量、任意に９９ｗｔ％を超える量の結晶性リン酸ジルコニウムが、α－リン酸ジルコニウムとして存在していてもよい。

【００３８】

本開示の医薬組成物では、５０ｗｔ％を超える量、任意に７０ｗｔ％を超える量、任意

に９０ｗｔ％を超える量、任意に９５ｗｔ％を超える量、任意に９９ｗｔ％を超える量の結晶性リン酸ジルコニウムが、γ－リン酸ジルコニウムとして存在していてもよい。

【００３９】

結晶性リン酸ジルコニウムは、医薬組成物中に、α－リン酸ジルコニウムとγ－リン酸ジルコニウムとの混合物として存在していてもよい。

【００４０】

医薬組成物は、１種類以上の治療上有効な薬剤を含んでいてもよい。１種類以上の治療上有効な薬剤には、炭素剤、１種類以上のアニオン交換体、酸化亜鉛、吸水剤、腸管組織透過性向上剤、利尿剤および／またはコーティングが含まれていてもよい。

【００４１】

医薬組成物には、１種類以上のアニオン交換体が含まれていてもよい。医薬組成物には、アニオン交換体、特にリン酸塩バインダー、例えば、水酸化物を吸着した酸化ジルコニウムを含むことができる。

【００４２】

医薬組成物には、酸化亜鉛が含まれていてもよい。酸化亜鉛は、本開示の医薬組成物中の結晶性リン酸ジルコニウムと組み合わせることができ、その上で、これを患者／患畜に投与する。あるいは、酸化亜鉛を、同一の投与経路または異なる投与経路のいずれかで、結晶性リン酸ジルコニウムとは別に患者／患畜に投与することができる。都合のよいことに、酸化亜鉛は胃腸管に見られるリン酸（PO_4^{3+}）塩と結合する。医薬用途では、酸化亜鉛の許容可能な供給源は、好ましくは米国薬局方（ＵＳＰ）グレードである。例えば、酸化亜鉛は、ミシシッピ州ウエストポイントのSouthern Ionics, Incから市販されている。過剰なリン酸塩（高リン血症すなわち、無機リンレベルで血清リン濃度が５ｍｇ／Ｌを超える）は、末期腎不全（renal failure）と関連している。

【００４３】

酸化亜鉛は、血清中のリン酸塩濃度のレベルを低下させるのに十分な治療量で患者／患畜に投与することが可能である。好ましくは、酸化亜鉛は、少なくとも約０．０５ｇ／体重１ｋｇ／日、より好ましくは少なくとも約０．１ｇ／体重１ｋｇ／日、さらに好ましくは少なくとも約０．２ｇ／体重１ｋｇ／日の量で患者／患畜に投与することができる。患者／患畜に投与される酸化亜鉛の量は、低リン酸血症または他の健康リスクを誘発する量より少なくてもよい。したがって、場合によっては、約５ｇ／体重１ｋｇ／日以下の酸化亜鉛を患者／患畜に投与してもよく、より好ましくは、約３ｇ／体重１ｋｇ／日以下の酸化亜鉛を患者／患畜に提供する。

【００４４】

医薬組成物には、任意に、６０ｗｔ％未満のフィラーまたは４０ｗｔ％未満のフィラーまたは２０ｗｔ％未満のフィラーまたは１０ｗｔ％未満のフィラーまたは１ｗｔ％未満のフィラーが含まれていてもよい。なお、略記した「ｗｔ」という用語は、重量の略称である。

【００４５】

医薬組成物には、１種類以上の他の経口吸着剤が含まれていてもよい。これらの吸着剤は、血清および／または消化管のいずれかから追加の毒素を除去する機能を有していてもよい。

【００４６】

医薬組成物には、腸管透過性増加剤が含まれていてもよい。腸組織透過性増加剤は、本開示で使用するための医薬組成物において、炭素剤、水酸化物を吸着した酸化ジルコニウムおよび／または酸化亜鉛と組み合わせてもよいし、これらの薬剤のいずれかまたは両方と置き換えてもよい。好ましい実施形態では、腸組織透過性増加剤を、エタノール、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、アセトン、ポリビニルアルコールおよびこれらの薬剤の混合物などの非吸収剤を含むように選択してもよい。また、腸組織透過性増加剤を、腸によって実質的に非吸収性であるように選択してもよい。都合のよいことに、腸組織透過性増加剤の投与によって、胃による吸収を最小限にすることがで

きる。一実施形態では、そのような薬剤は、非吸収性アルコールであってもよい。腸組織透過性増加剤については、炭素剤と同様に、経口投与、直腸投与、ストーマの入口経由などの様々な投与経路で患者／患畜に投与すればよい。腸組織透過性増加剤の例が、Koszuta, J.; Carter, J. M.; and S. R. Ash “Effect of Ethanol Perfusion on Creatinine Removal in a Roux-Y Intestinal Segment”, Int'l. J. Artif Organs 14(7): 417-423, 1979に記載されており、その内容全体を本明細書に援用する。

【００４７】

医薬組成物には、１種類以上の吸水剤が含まれていてもよい。例えば、ヒドロゲルを含むものであってもよい。いくつかの実施形態では、吸水剤は、例えば、ポリアクリル酸ナトリウムなどの吸水ポリマーであってもよい。

【００４８】

また、医薬組成物には、任意の他の医薬、例えば、利尿剤が含まれていてもよい。適切な利尿剤としては、フロセミド、エタクリン酸およびトラセミドなどの天井知らずの強力な効果を有する（high ceiling）／ループ利尿剤、ヒドロクロロチアジドなどのチアジド系利尿剤、アセタゾラミドおよびメタゾラミドなどの炭酸脱水酵素阻害剤、アルドステロン拮抗剤およびまたは上皮ナトリウムチャネル遮断剤などのカリウム保持性利尿剤などがあげられる。

【００４９】

医薬組成物には、コーティングが含まれていてもよい。好都合なことに、そのようなコーティングは、経口吸着剤の結腸へのデリバリーを促進する場合がある。結晶性リン酸ジルコニウムは、結晶性リン酸ジルコニウムを被包するコーティングと組み合わせて投与することが可能なものである。

【００５０】

放出制御組成物に対する特に都合の良い手法には、胃では崩壊しないが、小腸、好ましくは結腸では崩壊するようにされたコーティングで結晶性リン酸ジルコニウムを被包することが含まれる。酸性条件下で崩壊しないが、非酸性条件下では崩壊するようにされた医薬組成物の準備には、腸溶性コーティングを使用することが含まれていてもよい。それによって、錠剤、カプセルなど、あるいはそこに含まれる個々の粒子または顆粒が、適切な材料で被包される／コーティングされる。

【００５１】

特定の被包方法のひとつに、セルロースアセテートフタレートジエチルフタレート層でコーティングされたゼラチンカプセルの使用が含まれていてもよい。都合のよいことに、このコーティングは、コーティングがプロトン化されて安定する胃の酸性条件下で、水による作用からゼラチンカプセルを保護することができる場合がある。しかしながら、プロトン化されない腸の中性／アルカリ性条件下では、コーティングが不安定になり、それによってゼラチンに水が作用することができるようになる場合がある。使用することができる他の処方例として、吸着剤を実際に被包するわけではないが、酸性条件下で崩壊しにくいポリマーヒドロゲル製剤を使用することができる。好ましい実施形態では、コーティングは、腸溶性コーティング、例えば、アミロースであってもよいし、溶解性がｐＨ依存性であるポリメタクリレート、例えば、オイドラギットであってもよい。

【００５２】

炭素剤については、多種多様な薬学的に許容される市販の炭素源から選択することが可能であり、活性炭、活性炭剤、チャコール吸着剤があげられる。例えば、活性炭剤には、ミズーリ州セントルイスのMallinckrodt, Inc.からＵＳＰグレードのものを入手可能であり、これを本開示で使用することができる。１種類以上の毒素の濃度を低下させるために、炭素剤を治療量の効果で患者／患畜に投与することができる。

【００５３】

好ましい実施形態では、患者／患畜に治療効果を提供できる炭素剤の１単位用量を、少なくとも約０．１ｇ／体重１ｋｇ／日の炭素、より好ましくは、少なくとも約０．２ｇ／体重１ｋｇ／日の炭素、さらに好ましくは、少なくとも約０．３ｇ／体重１ｋｇ／日の炭

素になるように選択することが可能である。炭素の量は、便秘を促進するおよび／または患者／患畜の腸に詰まりを生じさせる量を超えないようにする必要がある。結果として、約３ｇ／体重１ｋｇ／日未満の炭素、より好ましくは、約１．５ｇ／体重１ｋｇ／日未満の炭素を含むと好ましい。

【００５４】

炭素剤は、様々な経路で患者／患畜に投与することができる。例えば、炭素剤を経口投与または直腸投与してもよいし、ストーマの入口経由で投与してもよい。炭素剤の特定の医薬製剤は、投与様式、患者／患畜の病歴および疾患の病因に応じて、変わることがある。炭素剤は、詳細については後述するセルロースまたはポリマーコーティングなどのコーティングで被包されていてもよい。あるいは、炭素剤を担体または希釈剤中に浮遊させ、患者／患畜に投与することができる液体および／またはゲル懸濁液を提供してもよい。さらに、炭素を単一の医薬品または単位剤形で結晶性リン酸ジルコニウムと組み合わせてもよい。

【００５５】

炭素剤は、肝機能障害または肝疾患と相関することが多い、有害なほど高い血清濃度で見られる多種多様な毒素、特に有機毒素に結合するおよび／または、そうでなければこれらの毒素を吸着する場合がある。炭素剤に吸着可能な毒素の例としては、クレアチニン、胆汁酸、ビリルビン、芳香族アミノ酸、メルカプタン、フェノールおよびホモシステイン、尿酸および馬尿酸塩があげられるが、これらに限定されるものではない。

【００５６】

また、医薬組成物を動物に投与してもよい。医薬組成物を、単位剤形で動物に投与してもよい。単位剤形は、治療上有効な量の吸着剤および任意に治療上有効な薬剤を提供してもよい。

【００５７】

医薬組成物は、経口投与、直腸投与またはストーマの入口経由で投与されるように製剤化されていてもよい。好ましくは、医薬組成物が経口吸着剤であってもよく、よって、結晶性リン酸ジルコニウムを経口投与することができる。また、医薬組成物を、粉末、ピルまたはペレットなどの固体、顆粒、あるいは、懸濁液、ゲル、（例えば、ヨーグルト状またはスプレッド状の）ペースト、あるいは、濃厚な液体または粘性液体などの液体として提供してもよい。医薬組成物を、ピル、顆粒または坐剤などとして単独で、あるいは、浣腸液によって、あるいは飲食物と組み合わせて、あるいは坐剤によって投与してもよい。また、医薬組成物を、水に懸濁させたり、ミルクセーキや濃厚なスープに入れたり、アイスクリームや他の様々な添加物に混ぜたりすることができる粉末として提供することが可能である。したがって、本開示によれば、１種類以上の添加物を食品と組み合わせて、厳格なレジームを維持するための患者／患畜の快適さと望ましさを高めることができる。また、結晶性リン酸ジルコニウムを食品および／または飲料と混合する、あるいは、パンやクッキーなどの食品に加えて焼き、投与しやすくすることも可能である。したがって、他の態様では、結晶性リン酸ジルコニウムは、食品添加物またはサプリメントであってもよい。

【００５８】

結晶性リン酸ジルコニウムおよび１種類以上の治療上有効な薬剤または他の添加物を、単一の医薬製剤中に配合してもよい。あるいは、結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤と１種類以上の追加の薬剤を別々の医薬製剤で提供してもよく、これらを同一の投与経路または異なる投与経路のいずれかで患者／患畜に投与してもよい。

【００５９】

ある医薬組成物は、腎機能障害および／または肝機能障害、あるいは腎不全（ｒｅｎａｌ ｉｎｓｕｆｆｉｃｉｅｎｃｙ）および肝不全（ｈｅｐａｔｉｃ ｉｎｓｕｆｆｉｃｉｅｎｃｙ）を患っている患者／患畜を治療するのに特に都合がよい結果を提供する。医薬製剤を患者／患畜の病状や食事、活動水準に合わせ、他の既存の治療レジメンまたは推奨される治療レジメン、特に、透析治療を強化することができる。本発明によって調製された１種類以上の医薬製剤を投与するこ

とは、透析治療を遅らせるまたは透析治療の頻度を減らすのに役立つ。また、そして患者／患畜の立場からより重要な可能性があることとして、本開示によって、１種類以上の医薬品を服用すること以外は患者／患畜が一層「通常の食事」に近い食事をとり、それでもなお毒素レベルを大幅に低下させることができるようになる。医薬品については、患者／患畜の食事に対応するように特別に処方することができる。これにより、必要な治療／医薬品に対する患者／患畜のコンプライアンスを向上させ、患者／患畜の精神状態や身体の健康状態を総合的に向上させることができる。

【００６０】

本発明の１種類以上の添加剤は、錠剤、ピルまたはカプセルの形態で提供することができるものであり、これらはいずれも１種類以上のバインダー、潤滑剤、顆粒および／またはコーティングを含み得る。本発明で使用するためのバインダーの具体例としては、セルロースおよびポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなどの薬学的に許容されるバインダー、ジャガイモデンプン、アルギン酸など、さらにはステアリン酸マグネシウムなどの滑剤などがあげられる。

【００６１】

好ましくは、コーティング（および／または被包）によって、投与経路が強化され、有効性が増す。調製および投与を容易にするために好ましい医薬組成物としては、固体組成物、特に硬く充填された錠剤または液体充填されたカプセルがあげられる。コーティングによって、腸、特に結腸において、好ましくは結腸において選択的に、血清毒を吸収するための手段を提供すると好ましい。これには、被包された添加物が胃に見られる体液や胃の高い酸性度などの過酷な条件に曝露されないようにするコーティングを含むことができる。好ましくは、胃の中では溶解しないが、腸および結腸、好ましくは選択的に結腸に見られる、より塩基性が高い環境では溶解するか、このような環境に、被包された吸着剤／添加剤を放出するコーティングで、添加剤を被覆する。好都合なことに、結晶性リン酸ジルコニウムに腸溶性コーティングがコーティングされているか、結晶性リン酸ジルコニウムが腸溶性コーティングで被包されている医薬組成物では、コーティングが小腸および／または特に結腸において選択的に溶解し、それによって結晶性リン酸ジルコニウムが小腸および／または特に結腸において選択的に血清毒を吸収できるようにすると有益である。

【００６２】

また、本開示の１種類以上の成分を、選択された担体、希釈剤および／またはアジュバントと組み合わせることができる。担体は、好ましくは、薬学的に許容可能な市販の担体である。担体の例としては、デンプン、ラクトース、リン酸二カルシウム、微結晶セルロース、スクロース、カオリンがあげられる。液体担体としては、滅菌水、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤ならびに、コーン油、ピーナッツ油、ゴマ油などの食用油があげられる。医薬組成物の調製に慣用的に用いられているアジュバントを都合よく含むことができ、例えば、香味剤スクロース、ラクトースまたはサッカリンペパーミント、ウインターグリーン油、またはサクラ香料、着色剤、保存剤および抗酸化剤、例えば、ビタミンＥ、ＢＨＴおよびＢＨＡがあげられる。また、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよび油の混合物中で分散液を調製することも可能である。

【００６３】

他の態様では、１種類以上の毒素のレベルが異常に高い患者／患畜を治療するための医薬組成物の製造における結晶性リン酸ジルコニウムの使用が提供される。医薬組成物は、本明細書の第２の態様について上述したように定義することができる。

【００６４】

１種類以上の毒素のレベルが異常に高い患者／患畜は、高カリウム血症、高カルシウム血症、高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、高アンモン血症、高リン血症、尿毒症またはそれらの合併症を患っている患者／患畜であってもよい。本明細書で言及する「１種類以上の毒素のレベルが異常に高い」とは、例えば、全米腎臓財団によって、the KDIGO 2012, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Official Journal of the International Society

of Nephrology, vol. 3, issue 1, January 2013（当該文献の内容全体を本明細書に援用する）において定義されるように、そのような高レベルの毒素に関連する中毒および／または疾患があると分類される（例えば、診断される）患者／患畜にとって１種類以上の毒素の毒素レベルが十分に高いことを意味する。

【００６５】

特に、本開示は、血清毒のレベルが上昇した患者／患畜の治療に関するものであってもよい。血清毒のレベルが上昇した患者／患畜は、腎不全（renal insufficiency）および肝不全（hepatic insufficiency）、特に肝臓または腎臓の機能障害（または機能低下）、薬物の過剰摂取、薬物の相互作用および／または外傷からなる群から選択される疾患または障害を有する場合がある。本開示は、慢性の腎疾患および肝疾患の末期にある患者／患畜に、特に利点を提供することができる。レベルが上昇した血清毒としては、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、ホスフェートなどのイオン毒ならびに、例えばクレアチニン、尿素、胆汁酸、ビリルビン、芳香族アミノ酸、メルカプタンなどを含む有機毒素があげられるが、これらに限定されるわけではない。

【００６６】

患者／患畜という用語を使用することで、ヒトおよび他の動物、特に家畜化された哺乳動物、例えばイヌ、ネコまたはウマを含むことが意図されるが、これらに限定されるものではない。

【００６７】

好ましくは、治療には、結晶性リン酸ジルコニウムを単独または他の治療上有効な薬剤と組み合わせて投与すること、あるいはこれが投与されることが、含まれていてもよい。

【００６８】

結晶性リン酸ジルコニウムは、経口投与、直腸投与、の入口経由などの様々な投与経路によって、単位投与量で患者／患畜に投与することができるものである。結晶性リン酸ジルコニウムは、患者／患畜の疾患のステージ、投与様式および患者／患畜に対する所望の有益な効果に応じた形態で提供することができる。

【００６９】

結晶性リン酸ジルコニウムは、ピル、顆粒、浣腸液、坐剤などの単一の医薬品として個別に投与することができるものである。

【００７０】

患者／患畜、特に、例えば末期の腎臓病で見られるような末期腎不全（kidney failure）または末期肝不全（liver failure）の患者／患畜を治療するには、かなりの量の選択的結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤を摂取または投与する必要がある場合がある。正確な量については、まず、患者／患畜にとって有益となると思われる毒素除去の血清レベルの減少率を決定することによって計算することができる。例えば、特に末期の腎臓病において、体内からの毒素のクリアランスがゼロに近いと仮定すると、腸管吸収剤は、血清濃度の望ましい減少に等しい、毎日発生する毒素の一部を吸収する必要がある。この毒素の予想される腸内濃度とラングミュア等温線から、摂取または投与される吸着剤の必要量を計算することができる。様々な用途に対して、結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤の必要量は、末期腎不全（kidney failure）の高カリウム血症に対しては１日約１５ｇ～３０ｇ、末期腎不全（kidney failure）の尿素減少に対しては１日約５０ｇ～３００ｇ、末期肝不全（liver failure）の高アンモニア血に対しては１日約３０ｇ～６０ｇであると考えられている。さらに、１種類以上の本開示の成分を、リチウムの過剰摂取による毒素の上昇、バルプロ酸含有薬などの薬物による過剰な血漿アンモニウムならびに、処方薬間の有害な相互作用のある患者／患畜を治療するために投与することができる。

【００７１】

従って、本開示による結晶性リン酸ジルコニウムを、１種類以上の血清毒のレベルを低下させるのに有効な治療量で患者／患畜に投与することが可能である。好ましい例では、１ｇ～約１００ｇまたは５ｇ～約８０ｇまたは１０ｇ～約５０ｇまたは２０ｇ～約４０ｇの単一の単位投与量で、結晶性リン酸ジルコニウムを患者／患畜に投与することができる

。患者／患畜には、１日に複数回投与することができる。好ましくは、吸着剤の治療有効量を、約０．１５ｇ／体重１ｋｇ／日～約５．０ｇ／体重１ｋｇ／日または約０．５ｇ／体重１ｋｇ／日～約３．０ｇ／体重１ｋｇ／日または約１．０ｇ／体重１ｋｇ／日～約２．０ｇ／体重１ｋｇ／日になるように選択可能である。

【００７２】

他の態様では、本開示は、１種類以上の血清毒のレベルが低いことで利益を得ることができる患者／患畜を選択することを含む、患者／患畜を治療する方法であって、患者／患畜に結晶性リン酸ジルコニウムを投与することを含む、方法を提供する。本方法には、１種類以上の毒素のレベルが異常に高い患者／患畜を治療することが含まれていてもよい。また、本方法には、結晶性リン酸ジルコニウム、または結晶性リン酸ジルコニウムを含む医薬組成物を患者／患畜に投与することが含まれていてもよい。医薬組成物は、上述したように定義することができる。本方法には、血清毒のレベルが上昇した患者／患畜を治療することが含まれていてもよい。血清毒のレベルの上昇は、肝臓または腎臓の機能障害（または機能低下）、薬物の過剰摂取、薬物の相互作用および／または外傷の結果であり得るが、必ずしもそうであることを要しない。

【００７３】

結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤は、１種類以上の毒素の濃度を下げるのに有効な治療量で投与されてもよい。一実施形態では、医薬組成物の治療有効量は、約０．０１５ｇ／体重１ｋｇ～約５．０ｇ／体重１ｋｇになるように選択されてもよい。

【００７４】

投与方法は、患者／患畜の病歴、疾患の病因、患者／患畜および／または疾患の予後によって変わる場合がある。

【００７５】

１種類以上の毒素の濃度を低下させることに加えて、本開示の医薬組成物は、選択されたイオン成分の血清濃度を増加させることができる。一般に、患者／患畜の電解質バランスは、ある狭い範囲に維持されなければならない。特定の成分を多く保持することによる逸脱またはその同じ成分の少なすぎることによる逸脱のいずれも、患者／患畜にとって同じように有害であり、生命を脅かすことさえあり得る。腎機能障害または肝機能障害のある患者／患畜、あるいは、腎不全（ｒｅｎａｌ ｉｎｓｕｆｆｉｃｉｅｎｃｙ）または肝不全（ｈｅｐａｔｉｃ ｉｎｓｕｆｆｉｃｉｅｎｃｙ）のある患者／患畜にとって、所望の電解質バランスを維持することは、特に困難な場合がある。

【００７６】

好ましい実施形態では、結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤は、カチオン交換として機能することができる。そのようなものとして、上述したように結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤を前処理または準備して、交換可能なカチオンを含むとともに患者／患畜に対して潜在的に利益を提供すると好ましく、同様に、患者／患畜から望ましくないカチオンを除去して血清毒素を低下させると好ましい。一実施形態では、本開示に従って提供される結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤は、用量あたり体重１ｋｇあたり少なくとも約５ｍｇのカルシウム、より好ましくは体重１ｋｇあたり少なくとも３０ｍｇのカルシウムを提供することができる。患者／患畜は、選択されたカチオンの濃度を許容レベル内まで増加させるために、医学的に適切である限りできるだけ多くの用量を摂取することができる。好ましい実施形態では、本開示の結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤は、例えばカルシウムまたはマグネシウムなどの選択されたカチオンの濃度を増加させ、同時にイオン毒、例えばナトリウム、アンモニウムおよび／またはカリウムの濃度を低下させることができる。上記に代えてまたは上記に加えて、本開示の結晶性リン酸ジルコニウム吸着剤は、プロトンおよび／またはヒドロニウムイオンを選択的に放出することができる。

【００７７】

患者／患畜が、１日の食事摂取量の少なくとも１０重量％に等しい量の吸着剤（および治療用添加物）を摂取しても体重が増え、食欲を失わないことが想定される。本開示の医薬組成物で患者／患畜を治療しても、正常で健康かつ機能的な腎臓および／または肝臓と

同一または同程度の毒素のクリアランスは得られないかもしれない。しかしながら、クリアランス薬物、すなわち本開示の吸着剤および混合添加物の量と効率を増すことによって、体内から排出される毒素の量が増加する。これによって、患者／患畜の一層良いコンプライアンスを確保し、多くの毒素を除去するために透析に依存する度合いを減らし、その結果、患者／患畜の生活に大きく影響することになる。

【００７８】

このような手法には、例えばポリマーをベースにしている場合があり、単に経口吸着剤の放出を遅延させるものから、例えば緩衝剤を使用することによって酸性条件下で崩壊に耐える系、さらには、小腸で一般的な条件などの条件での放出に偏っている系、例えば、胃で一般的なｐＨであるｐＨ１～３に対して安定するが、小腸で一般的なｐＨなどのｐＨ７～９では安定しないｐＨ感受性の系まで、様々なタイプの放出制御系を含むことができる。１つの手法には、胃で一般的なｐＨであるｐＨ１～３に対して安定するが、結腸（大腸）で一般的なｐＨなどのｐＨ５．５～７では安定しない放出制御系が含まれていてもよい。

【００７９】

ある実施形態の文脈で記載した特徴を、他の実施形態における同一または類似の特徴に同様に適用してもよい。ある実施形態の文脈で記載した特徴を、これらの他の実施形態で明示的に説明していない場合であっても、他の実施形態に適用してもよい。さらに、ある実施形態の文脈における特徴に対して記載した追加および／または組み合わせおよび／または代替を、他の実施形態における同一または類似の特徴に同様に適用してもよい。

【００８０】

「治療方法」の文脈で記載した特徴は、「治療での使用」または「１種類以上の毒素のレベルが異常に高い患者／患畜を治療するための医薬組成物の製造における化合物の使用」に関する態様にも同様に適用可能な場合がある。

【００８１】

様々な実施形態の文脈において、特徴または要素に関して使用した冠詞「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、１つ以上の当該特徴または要素に対する言及を含む。

【００８２】

本明細書で使用する場合、「および／または」という表現は、列挙した関連の項目１つ以上の任意の組み合わせおよびあらゆる組み合わせを含む。

【実施例】

【００８３】

実施例１：模擬小腸液での平衡交換

【００８４】

試験した材料は、以下のとおりである。

非晶質リン酸ジルコニウムの水素形態（H-Amorph）

非晶質リン酸ジルコニウムの１：１ナトリウム／水素形態（Na/H(1:1)Amorph）

アルファ－結晶性リン酸ジルコニウムの水素形態（H-Alpha）

アルファ－結晶性リン酸ジルコニウムの１：１ナトリウム／水素形態（Na/H(1:1)Alpha）

ガンマ－結晶性ホスフェートの水素形態（H-Gamma）

ガンマ－結晶性ホスフェートの１：１ナトリウム／水素形態（Na/H(1:1)Gamma）。

【００８５】

これらの材料を、模擬小腸液を用いた競合交換試験で試験した。測定値を表１に示す。

【００８６】

【表１】

表１：模擬小腸液

成分	目標	実測
ナトリウム(Na) (mEq/L)	138	136
カリウム(K) (mEq/L)	8.5	8.2
カルシウム(Ca) (mEq/L)	10	9.62
炭酸水素(HCO_3) (mEq/L)	30	22
アンモニウム(NH_4) (mEq/L)	14	12.4
ホスフェート(mEq/L)	2.0	1.7
塩化物(Cl) (mEq/L)	140	138
pH	7.5	7.53

【００８７】

各材料を３種類の量（１０ｍｇ、５０ｍｇおよび１００ｍｇ）でそれぞれ１０ミリリットル（ｍＬ）の模擬腸液に懸濁させ、３８℃のシェーカーインキュベーターで８時間（ｈ）撹拌した。その後、撹拌を停止し、さらに１時間、混合物を沈降させた。各上清約２ｍＬを２４ミリメートル（ｍｍ）０．２マイクロメートル（μｍ）のＰＥＳシリンジフィルターで濾過し、得られた濾液を、Ｎａ、ＫおよびＣａについて実験室の分析器（Radiometer）で分析し、９６ウェルプレートエッセイを用いてNH_4^+についても分析した。結果を表２に示す。

【００８８】

【表２】

分析物	量	H-Amorph	Na/H(1:1) Amorph	H-Alpha	Na/H(1:1) Alpha	H-Gamma	Na/H(1:1) Gamma
K (mEq/L) Pre: 8.2	10	7.7	7.7	8.1	8.1	8.0	8.2
	50	6.1	6.1	7.9	7.6	6.8	7.9
	100	5.1	4.5	7.0	7.2	5.9	6.8
Ca (mEq/L) Pre: 9.62	10	4.86	4.46	3.76	4.80	9.60	5.14
	50	4.64	2.56	0.60	3.16	9.56	4.42
	100	4.04	0.34	0.20	1.38	9.42	3.80
NH_4 (mEq/L) Pre:12.36	10	9.90	9.99	10.82	10.45	10.00	10.92
	50	8.70	8.19	10.69	10.17	9.46	10.64
	100	8.55	6.15	10.12	9.90	9.03	10.02
Na (mEq/L) Pre: 136	10	139	142	139	140	141	141
	50	132	146	131	138	132	141
	100	136	151	136	140	128	144

【００８９】

【表３】

表３（ミリ当量／ｇ（mEq/g））。

分析物	H-Amorph	Na/H(1:1) Amorph	H-Alpha	Na/H(1:1) Alpha	H-Gamma	Na/H(1:1) Gamma
K (mEq/g)	0.31	0.37	0.12	0.10	0.23	0.14
Ca (mEq/g)	0.56	0.92	0.94	0.82	0.02	0.58
NH_4 (mEq/g)	0.38	0.62	0.22	0.25	0.33	0.23
Na (mEq/g)	0	-1.5 放出	0	-0.4 放出	0.8 除去	-0.8 放出
K/Ca 感受性	0.55	0.40	0.13	0.12	11.5	0.24

【００９０】

Ｋ交換容量（表３参照）は、すべての材料でほぼ同様であった。非晶質リン酸ジルコニ

ウム（ＺｒＰ）で最も高く（０．３１および０．３７ｍＥｑ／ｇ）、アルファ－結晶性ＺｒＰで最も低かった（０．１２および０．１０ｍＥｑ／ｇ）。ガンマ－結晶性ＺｒＰは、アルファ－結晶性（０．２３および０．１４ｍＥｑ／ｇ）よりわずかに良好であった。

【００９１】

同様に、アンモニウム交換容量は、試験対象としたすべての材料でほぼ同等であった。ここでも、非晶質ＺｒＰが最もよく（０．３８および０．６２ｍＥｑ／ｇ）、ガンマ－結晶性ＺｒＰ（０．３３および０．２３ｍＥｑ／ｇ）およびアルファ－結晶性ＺｒＰ（０．２２および０．２５ｍＥｑ／ｇ）と続いていた。

【００９２】

しかしながら、Ｃａに対する交換容量には、試験したシリーズで有意な差異が認められた。非晶質およびアルファ－結晶材料ならびに、ガンマ－ＺｒＰのナトリウム／水素形態では高かったが（０．５６～０．９４ｍＥｑ／ｇ）、ガンマ－ＺｒＰの水素形態ではほとんど無視できるものであった（０．０２ｍＥｑ／ｇ）。

【００９３】

その結果、水素ガンマ－結晶性ＺｒＰは、カリウム対（対）カルシウムの除去で選択性が圧倒的に優れており（１１．５）、他の試験材料（０．１３～０．５５）に比べて選択性が約２０～１００倍高かった。

【００９４】

試験材料のナトリウム交換挙動は予想通りであり、ニュートラルなバランス（Ｈ－非晶質リン酸ジルコニウムおよびＨ－アルファ－リン酸ジルコニウム）であるか、わずかなＮａ除去（Ｈ－ガンマリン酸ジルコニウムについて０．８ｍＥｑ／ｇ）対Na/H(1:1)-Amorph、Na/H(1:1)-Alpha、Na/H(1:1)-Gammaでのナトリウム放出（それぞれ－１．５ｍＥｑ／ｇ、－０．４ｍＥｑ／ｇおよび－０．８ｍＥｑ／ｇ）であった。

【００９５】

このように、ガンマ－結晶性ＺｒＰの水素形態は、Ｋ／Ｃａ選択性およびＮａ除去について最良の特性を示し、ＫおよびＮＨ$_4$については許容できる除去容量である。

【００９６】

実験２：模擬結腸液での平衡交換

【００９７】

試験した材料は、以下のとおりである。

非晶質リン酸ジルコニウムの水素形態（H-Amorph）

非晶質リン酸ジルコニウムの１：１ナトリウム／水素形態（Na/H(1:1)Amorph）

アルファ－結晶性リン酸ジルコニウムの水素形態（H-Alpha）

アルファ－結晶性リン酸ジルコニウムの１：１ナトリウム／水素形態（Na/H(1:1)Alpha）

ガンマ－結晶性ホスフェートの水素形態（H-Gamma）

ガンマ－結晶性ホスフェートの１：１ナトリウム／水素形態（Na/H(1:1)Gamma）。

【００９８】

これらの材料を、模擬結腸液を用いた競合交換試験で試験した。測定値を表４に示す。

【００９９】

【表４】

表４：模擬結腸液

成分	目標	実測
Na (mEq/L)	30	28
K (mEq/L)	75	71
Ca (mEq/L)	20	18
アセテート(mEq/L)	30	n.d.
NH_4 (mEq/L)	14	14
ホスフェート(mEq/L)	20	14
Cl (mEq/L)	125	124
pH	6.0	5.83

【０１００】

各材料を３種類の量（１０ｍｇ、５０ｍｇおよび１００ｍｇ）で１０ｍＬの模擬結腸液に懸濁させ、３８℃のシェーカーインキュベーターで８時間撹拌した。その後、撹拌を停止し、さらに１時間、混合物を沈降させた。各上清約２ｍＬを２４ｍｍ、０．２μｍのＰＥＳシリンジフィルターで濾過し、得られた濾液を、Ｎａ、ＫおよびＣａについて実験室の分析器（Radiometer）で分析し、９６ウェルプレートエッセイを用いてNH_4^+についても分析した。結果を表５に示す。

【０１０１】

【表５】

分析物	量	H-Amorph	Na/H(1:1) Amorph	H-Alpha	Na/H(1:1) Alpha	H-Gamma	Na/H(1:1) Gamma
K (mEq/L) Pre: 70.8	10	72.6	72.0	73.2	74.1	71.4	72.3
	50	68.1	66.9	66.9	69.0	63.0	69.9
	100	63.6	62.1	65.7	65.4	54.0	68.1
Ca (mEq/L) Pre: 18.0	10	12.09	10.08	11.58	10.32	11.70	10.11
	50	13.62	8.19	11.13	10.02	17.16	9.99
	100	11.31	6.30	8.43	9.99	17.61	9.87
NH_4 (mEq/L)	10	14.42	14.11	14.07	14.02	14.03	14.03
	50	13.57	13.12	13.84	14.05	13.08	14.00
	100	12.95	12.01	13.37	14.05	12.03	13.99
Pre:14.08	10	25	28	25	28	28	28
	50	28	43	28	31	28	31
	100	31	58	31	37	28	37

【０１０２】

【表６】

表６（ミリ当量／ｇ（mEq/g））。

分析物	量	H-Amorph	Na/H(1:1) Amorph	H-Alpha	Na/H(1:1) Alpha	H-Gamma	Na/H(1:1) Gamma
K (mEq/g)	除去 mEq/g	0.72	0.87	0.51	0.54	1.68	0.27
Ca (mEq/g)	除去 mEq/g	0.67	1.17	0.96	0.80	0.04	0.81
NH_4 (mEq/g)	除去 mEq/g	0.11	0.21	0.07	0.00	0.21	0.01
Na (mEq/g)	バランス mEq/g	0.3	3.0	0.3	0.9	0.0	0.9
K/Ca感受性		1.07	0.74	0.53	0.68	42.0	0.33

【０１０３】

カリウム（Ｋ）交換容量（表６参照）は、H-GammaＺｒＰを除く全ての材料で同様であり、次に優れた材料であるNa-Amorph（０．８７ｍＥｑ／ｇ）の約２倍の容量（１．６８ｍＥｑ／ｇ）であった。対照的に、ガンマ－結晶性ＺｒＰのＮａ形態の容量は０．２７ｍＥｑ／ｇで、シリーズ中最も低かった。

【０１０４】

アンモニウム交換容量は、H-Gamma、H-Alpha、H-AmorphおよびNa-Amorphでは中程度（それぞれ０．２１、０．０７、０．１１、０．２１ｍＥｑ／ｇ）であったが、Na-AlphaおよびNa-Gammaでは非常に低かった（それぞれ０．００および０．０１ｍＥｑ／ｇ）。

【０１０５】

Ｃａに対する交換容量には、ここでも試験したシリーズで有意な差異が認められた。ガンマＺｒＰの水素形態を除いて、試験したすべての材料で高かった。このように、H-Amorph、Na/H(1:1)-Amorph、H-Alpha、Na/H(1:1)-AlphaおよびNa/H(1:1)-Gammaでは容量が０．６７～１．１７ｍＥｑ／ｇであったが、H-GammaのＣａ結合容量は、わずか０．０４ｍＥｑ／ｇと１桁以上低いものであった。

【０１０６】

その結果、水素ガンマ－結晶性ＺｒＰは、カリウム対カルシウムの除去に対して再び選択性が圧倒的に優れていた（４２．０）。これは、他の材料の非常に低い選択性（０．３３～１．０７）とは対照的であり、そのうちのいくつかは、Ｋの交換よりＣａの交換に有利でさえあった。

【０１０７】

水素ガンマ－結晶性ＺｒＰを除くすべての試験材料は、ナトリウムを放出する。最大の放出は、Ｎａを持つ材料であるNa/H(1:1)-Amorph、Na/H(1:1)-AlphaおよびNa/H(1:1)-ガンマ結晶性ZrPで発生する。一方、水素ガンマ－結晶性ＺｒＰでは、ナトリウムバランスがニュートラルに保たれる。

【０１０８】

このように、ガンマ－結晶性ＺｒＰの水素形態は、Ｋの除去に対する極めて高い容量、NH_4の除去に対する許容可能な容量、ニュートラルなＮａバランスと組み合わせて、結腸の条件でのＫ／Ｃａ選択性についても最も良い特性を示している。

【０１０９】

以上、具体的な実施形態を参照して本開示を特に図示し、説明したが、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の意図および範囲から逸脱することなく、形態および詳細に様々な変更をほどこし得ることが、当業者によって理解されるべきである。したがって、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味および等価なものの範囲に包含されるあらゆる変更も、包含されることが意図されている。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/SG2021/050429

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K33/24 A23L29/00 A61K9/00 A61P13/12 A61P39/00
ADD.

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)
A61K A23L A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/042098 A1 (BAXTER INT [US]) 22 May 2003 (2003-05-22)	1,5-9, 13-15, 18,19, 21,22, 25,26
Y	page 2, line 24 - page 3, line 4 page 6, line 5 - line 10 page 7, line 28 - page 8, line 2 -----	1-28
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
19 November 2021	03/12/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Young, Astrid

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/SG2021/050429

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CLEARFIELD ET AL: "Ion exchange and adsorption in layered phosphates", MATERIALS CHEMISTRY AND PHYSICS, ELSEVIER SA, SWITZERLAND, TAIWAN, REPUBLIC OF CHINA, vol. 35, no. 3-4, 1 October 1993 (1993-10-01), pages 257-263, XP024148251, ISSN: 0254-0584, DOI: 10.1016/0254-0584(93)90141-8 [retrieved on 1993-10-01]	1-4, 6-11,14, 15,18, 19,21, 22,25,26
Y	page 260, paragraph 2 abstract	1-28
Y	Stephen Ash: "Sorbent Dialysis Systems: An Expert Commentary by Stephen R. Ash, MD, FACP", , 5 August 2008 (2008-08-05), XP055190403, Retrieved from the Internet: URL:http://www.medscape.com/viewarticle/576534_print [retrieved on 2015-05-20] page 2	1-28
Y	FIONA STAVROS ET AL: "Characterization of Structure and Function of ZS-9, a K+ Selective Ion Trap", PLOS ONE, vol. 9, no. 12, 22 December 2014 (2014-12-22), page e114686, XP055269965, DOI: 10.1371/journal.pone.0114686 abstract	1-28

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/SG2021/050429

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042098 A1	22-05-2003	US 2003103888 A1	05-06-2003
		WO 03042098 A1	22-05-2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A23L	*33/16*	*(2016.01)*	A23L	33/16		
A23K	*20/28*	*(2016.01)*	A23K	20/28		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,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

Fターム（参考）

DH14

4B018 MD05 ME14

4C084 AA19 MA02 MA52 NA05 NA14 ZA75 ZA81 ZC37 ZC751

4C086 AA01 AA02 HA06 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA75 ZA81