



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103841981 B

(45)授权公告日 2016.11.16

(21)申请号 201280049455.1

(22)申请日 2012.10.05

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103841981 A

(43)申请公布日 2014.06.04

(30)优先权数据

2011-222949 2011.10.07 JP

2012-181466 2012.08.20 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.04.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2012/075897 2012.10.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/051680 JA 2013.04.11

(73)专利权人 帝人制药株式会社

地址 日本东京都

(72)发明人 西胁泰美 村上隆 江藤伸晃

今泉启一郎 大泷昭仁 岛崎贤司

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 孔青 林森

(51)Int.Cl.

A61K 33/44(2006.01)

A61P 7/08(2006.01)

A61P 13/02(2006.01)

A61P 39/02(2006.01)

C01B 31/10(2006.01)

D01F 9/14(2006.01)

D01F 9/22(2006.01)

(56)对比文件

JP 昭62-11611 B2,1987.03.13,

JP 特开2005-232138 A,2005.09.02,

CN 1229367 A,1999.09.22,

CN 1691948 A,2005.11.02,

JP 特开2011-106051 A,2011.06.02,

JP 特开2005-138038 A,2005.06.02,

CN 1660350 A,2005.08.31,

CN 102140708 A,2011.08.03, (续)

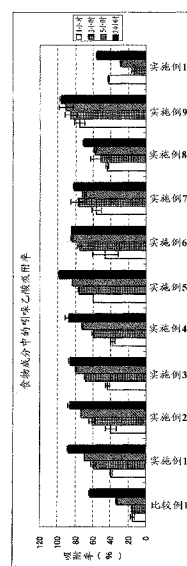
审查员 刘明

(54)发明名称

口服给药用吸附剂

(57)摘要

本发明的目的在于:提供大量且迅速地吸附或除去机体内的毒性物质、且包含具有高吸附性能或除去性能的活性炭纤维的口服给药用吸附剂。本发明提供肾病的治疗或预防药、或者透析并发症的治疗或预防药,其是包含活性炭纤维的口服给药用吸附剂。



[接上页]

(56)对比文件

Vladimir N. Anisimov et al..Prevention of spontaneous and chemically-induced carcinogenesis using activated carbon fiber adsorbent. I. Effect of the activated carbon fiber adsorbent 'Aqualen' on spontaneous carcinogenesis and life-span in mice. 《Cancer Letters》.1998,第126卷第23-28页,尤

其摘要,第24页左栏第1段.

Vladimir N. Anisimov et al..Prevention of spontaneous and chemically-induced carcinogenesis using activated carbon fiber adsorbent. I. Effect of the activated carbon fiber adsorbent 'Aqualen' on spontaneous carcinogenesis and life-span in mice. 《Cancer Letters》.1998,第126卷第23-28页,尤其摘要,第24页左栏第1段.

1. 活性炭纤维在制备口服给药用尿毒素吸附剂中的用途,所述活性炭纤维的纤维截面的直径为 $5\sim 50\mu\text{m}$,通过BET法求得的比表面积为 $250\sim 4000\text{m}^2/\text{g}$ 、总细孔容积为 $0.2\sim 3.0\text{mL/g}$ 、微孔容积为 $0.1\sim 2.0\text{mL/g}$ 。

2. 权利要求1所述的用途,其中,活性炭纤维的纤维长度为 $15\mu\text{m}$ 以上、微孔容积为 $0.5\sim 1.0\text{mL/g}$ 。

3. 权利要求1或2所述的用途,该尿毒素吸附剂是肾病的治疗或预防药、或者透析并发症的治疗或预防药。

4. 权利要求1或2所述的用途,该尿毒素吸附剂的每天的给药量为 $1\sim 3000\text{mg}$ 。

5. 权利要求1所述的用途,其中,活性炭纤维的纤维截面的直径为 $5\sim 50\mu\text{m}$,纤维长度为 $15\mu\text{m}$ 以上,通过BET法求得的比表面积为 $1400\sim 2700\text{m}^2/\text{g}$ 、总细孔容积为 $0.8\sim 1.8\text{mL/g}$ 、微孔容积为 $0.5\sim 1.0\text{mL/g}$ 。

口服给药用吸附剂

技术领域

[0001] 本发明涉及口服给药用吸附剂,特别是涉及以活性炭纤维(以下,有时称作“ACF”。)作为有效成分的口服给药用尿毒素吸附剂。

背景技术

[0002] 通常,肾病有急性期和慢性期的病态,另据报道,特别是有约11%的成人罹患慢性肾病,其人数呈逐年增加的趋势(非专利文献1)。在慢性肾病中,随着肾功能的降低,本来应该排泄到体外的有害的毒性物质(尿毒素)蓄积在血液中等,因此陷入被称作尿毒症(尿毒症)的病态。在尿毒症中,除了引起失眠、头痛、口臭、食欲下降之外,还会引起肌力下降或知觉异常,进一步引起高血压或贫血、肥心症(也称心脏肥大)等,但还认为尿毒症本身会引起进一步的肾脏功能障碍,也促进了慢性肾病的进展(非专利文献2)。

[0003] 作为可以从体内除去尿毒素、治疗肾脏或肝脏的功能障碍的制剂,经口服用的吸附剂受到关注。具体而言,专利文献1中记载的吸附剂由具有特定官能团的多孔性球形炭物质(以下,有时称作“球形活性炭”。)构成,可以在肠道内吸附蓄积在机体内的尿毒素及其前体(例如吡啶乙酸),并将其排泄到粪便中,由此,可以降低血液中的尿毒素(例如吡啶硫酸)。作为达到上述目的的制剂,迄今为止有人开发了几种由球形活性炭构成的口服给药用吸附剂,据报道,通过服用这些吸附剂,可以抑制对肾的伤害,延迟透析导入期(专利文献2、专利文献3、非专利文献3、非专利文献4、非专利文献5、非专利文献6和非专利文献7)。

[0004] 但是,由球形活性炭构成的口服给药用吸附剂的吸附性能不充分,所以必须增加每天的服用量,由于服用该吸附剂,被指出出现便秘、食欲不振等消化系统症状等缺点。特别是,由于慢性肾病患者水分摄取量受到限制,所以每天必须利用少量的水分咽下大量的6g由球形活性炭构成的口服给药用吸附剂,对患者而言成为巨大的负担。

[0005] 另一方面,目前,肾功能衰竭的慢性肾病患者也通过接受人工透析而可以长期生存,透析疗法给众多患者带来了巨大的福音。但是,透析疗法是一种只要不进行肾移植就必须一生都继续进行的疗法,慢慢会出现瘙痒或贫血等并发症,对患者而言在精神上、肉体上都成为巨大的负担。在透析并发症的发病中有许多与关于尿毒症物质在体内蓄积有关的报道(非专利文献8),如何将即使通过透析也无法除去、或者通过透析无法充分除去的有害物质大量且迅速地从体内除去成为课题。

[0006] 另外,作为经口服用的吸附剂,还已知有药用炭(以下,有时称作“粉末状活性炭”。),由于有意图的或意外的事故等而在短时间内服用了大量的杀虫剂、除草剂等农药、镇痛·催眠药等,由此引起意识障碍或呼吸系统和/或循环系统的障碍、或者肾脏或肝脏等的脏器障碍,作为上述病态的急性药物中毒的治疗方法之一,通过服用药用炭使存在于消化道内的毒物吸附或沉淀,从而可以抑制其在体内的吸收,但就其服用量而言,成人需要40~60g/kg,即使是幼儿也需要1g/kg(非专利文献9),作为尿毒素吸附剂的吸附性能尚不明确。

[0007] 现有技术文献

- [0008] 专利文献
- [0009] 专利文献1:日本特公昭62-11611号公报;
- [0010] 专利文献2:日本特公昭62-29368号公报;
- [0011] 专利文献3:日本特公昭63-60009号公报;
- [0012] 非专利文献
- [0013] 非专利文献1:CKD診療ガイド, 日本肾脏学会, 东京医学社, 2009年;
- [0014] 非专利文献2:Niwa T. Semin Nephrol. 16(3) 1996年;
- [0015] 非专利文献3:越川昭三等人, 腎と透析, 23(2), 1987年;
- [0016] 非专利文献4:小出桂三等人, 臨床評価, 15(3), 1998年;
- [0017] 非专利文献5:秋泽忠男等人, 腎と透析, 45(3) 1998年;
- [0018] 非专利文献6:Hayashino Y等人, Diabetes Res Clin Pract. 90(2) 2010年;
- [0019] 非专利文献7:Nakamura T等人, Metabolism. 60(2) 2011年;
- [0020] 非专利文献8:Goto S等人, Ther Apher Dial. 15(2) 2011年;
- [0021] 非专利文献9:急性薬物中毒の指針, 日本综合病院精神医学会, 治疗战略研讨委员会, 星和书店, 2008年;
- [0022] 非专利文献10:腎臓の最新医療, 荒川正昭等人, 先端医疗技术研究所 2001年。

发明内容

[0023] 发明所要解决的课题

[0024] 本发明的目的在于:提供大量且迅速地吸附或除去机体内的毒性物质、且包含具有高的吸附性能或除去性能的ACF的口服给药用吸附剂。

[0025] 另外,本发明的目的还在于:提供包含ACF的肾病的治疗或预防药、或者透析并发症的治疗或预防药。

[0026] 解决课题的方法

[0027] 本发明人为了探索显示出较现有的由球形活性炭构成的口服给药用吸附剂更优异的吸附性能的口服给药用吸附剂进行了深入研究,结果发现:通过使用ACF作为有效成分,得到了显示出优异的吸附性能和/或初期吸附速度的口服给药用吸附剂。

[0028] 即,本发明如下。

[0029] (1) 口服给药用尿毒素吸附剂,其含有活性炭纤维作为有效成分。

[0030] (2) (1)所述的口服给药用尿毒素吸附剂,其中,活性炭纤维的微孔容积为0.1~2.0mL/g。

[0031] (3) (1)或(2)所述的口服给药用尿毒素吸附剂,其中,活性炭纤维的纤维长度为15 μ m以上、微孔容积为0.5~1.0mL/g。

[0032] (4) (1)~(3)中任一项所述的口服给药用尿毒素吸附剂,该尿毒素吸附剂是肾病的治疗或预防药、或者透析并发症的治疗或预防药。

[0033] (5) (1)~(4)中任一项所述的口服给药用尿毒素吸附剂,该尿毒素吸附剂的每天的给药量为1~3000mg。

[0034] (6) 活性炭纤维,该活性炭纤维的纤维截面的直径为5~50 μ m,纤维长度为15 μ m以上,通过BET法求得的比表面积为1400~2700m²/g、总细孔容积为0.8~1.8mL/g、微孔容积

为0.5~1.0mL/g。

[0035] 发明效果

[0036] 与现有的口服给药用吸附剂相比,本发明的口服给药用吸附剂的吸附性能高、或者初期的吸附速度优异,因此在肠道内可以迅速吸附机体内的有害的毒性物质,使服用量较现有的口服给药用吸附剂有所减少。另外,本发明的口服给药用吸附剂对机体所必需的酶等高分子量化合物的吸附性低,具有充分的选择吸附性。而且,其大小较现有的口服给药用吸附剂明显减小,容易服用。由于上述原因,本发明的口服给药用吸附剂成为优于现有的口服给药用吸附剂的肾病治疗或预防药、透析并发症的治疗或预防药。

附图说明

[0037] 图1是显示实施例中的食物成分中的尿毒素吸附率的图。

[0038] 图2是显示实施例中的正常小鼠体内的血清中尿毒素降低作用的图。

[0039] 图3是显示实施例2的ACF粉碎后的纤维长度分布的图。

[0040] 图4是显示实施例10的ACF的纤维长度分布的图。

具体实施方式

[0041] [ACF]

[0042] 本发明中的ACF是指,将丙烯腈系纤维、酚醛纤维、沥青(石油、煤和煤焦油等的副产物)形成纤维状而得到的原料在氧化处理等不熔化处理后进行赋活处理而得到的物质,还称作活性炭纤维或纤维状活性炭。

[0043] ACF具有下述特性。

[0044] (a) 高水平进行原料成分的杂质的纯化。

[0045] (b) 由于在纺丝步骤中单向高度延伸,所以与球形活性炭相比具有高取向的结构。

[0046] (c) 可以期待着制作高比表面积、且适合吸附尿毒素等低分子的微细孔的容积高的原材料。

[0047] (d) 与球形活性炭相比,纤维截面的直径(以下,有时称作“纤维径”。)(尺寸)的均匀性高。

[0048] (e) 较现有的球形活性炭微细(直径为十分之一以下),可以期待吸附速度的高速化。

[0049] 本发明中的ACF,其纤维截面的直径(平均直径)优选5~50 μm ,更优选5~30 μm 。直径不足5 μm 时,虽然吸附量和吸附速度变高,但担心会在机体内残留或者摄入到细胞内,不优选。若直径大于50 μm ,则吸附速度变慢,作为口服给药用吸附剂的效果降低,不优选。本发明中的“平均直径”是指后述的纤维截面的直径中的Dv50值。

[0050] 直径可以通过所使用的原丝的粗度和耐燃化等中间处理步骤中的延伸和/或收缩的程度或赋活度来控制。

[0051] 本发明的ACF的纤维截面的形状为正圆、椭圆、菊花型、多角形等,取决于所用原丝的截面形状,没有特别限定。

[0052] 对本发明中的ACF的纤维长度没有特别限定,优选10~5000 μm ,更优选15~3000 μm

m,进一步优选20~3000 μm ,更进一步优选90~3000 μm 。若长度大于5000 μm ,则纤维彼此之间会聚,容易形成毛球,因此不优选。作为改善这种现象的处理,使纤维变短是有效的。为了使纤维变短,可以使用普通的粉碎机,例如可以使用球磨机或喷射磨、或机械旋转式粉碎机进行粉碎。另外,通过粉碎使纤维形状被破坏时,吸附能力下降,因此可以通过筛分或分级机除去纤维形状已被破坏的颗粒。长度的调整通过长纤维的剪切加工或对长纤维、毛毡或织物状的ACF进行粉碎处理(碾磨加工)来进行。可以进行筛分等处理,以使之均匀化。

[0053] 本发明中的ACF的比表面积优选250~4000 m^2/g ,更优选800~4000 m^2/g ,更进一步优选600~3500 m^2/g 。比表面积不足250 m^2/g 时,尿毒素的吸附量降低,不优选。若比表面积大于4000 m^2/g ,则细孔扩大,尿毒素等低分子量物质的吸附量减少、酶等有益的高分子量物质的吸附量增加,因此对尿毒素的选择吸附性降低,不优选。比表面积优选900~3000 m^2/g ,进一步优选1000~3000 m^2/g ,更优选1400~2700 m^2/g ,更进一步优选1400~2500 m^2/g ,又更进一步优选1400~2200 m^2/g 。

[0054] 本发明中的ACF的总细孔容积优选0.2~3.0 mL/g ,更优选0.4~2.0 mL/g 。总细孔容积不足0.2 mL/g 时,尿毒素的吸附量降低,不优选。若总细孔容积大于3.0 mL/g ,则细孔扩大,尿毒素等低分子量物质的吸附量减少,酶等有益的高分子量物质的吸附量增加,因此对尿毒素的选择吸附性降低,不优选。总细孔容积进一步优选0.5~1.8 mL/g ,更优选0.8~1.8 mL/g ,更进一步优选1.0~1.7 mL/g 。

[0055] 本发明中的ACF的微孔容积优选0.1~2.0 mL/g ,更优选0.3~1.5 mL/g 。微孔容积不足0.1 mL/g 时,尿毒素等低分子的吸附量降低,不优选。微孔容积进一步优选0.5~1.0 mL/g ,更进一步优选0.6~0.8 mL/g 。

[0056] 本发明中的ACF的中孔容积优选0.8 mL/g 以下,更优选0.7 mL/g 以下,更进一步优选0.5 mL/g 以下。若中孔容积大于0.8 mL/g ,则酶等有益的高分子量化合物的吸附量增加,因此不优选。

[0057] 本发明中的ACF的粗孔(也称大孔)容积优选0.3 mL/g 以下,更优选0.2 mL/g 以下。

[0058] 对本发明中的ACF的原料没有特别限定,可以使用聚丙烯腈(PAN)系、酚醛、沥青、人造丝、纤维素、芳纶、聚酰亚胺、聚酰胺、聚酰胺酰亚胺、聚亚苯基苯并双噁唑、聚乙烯醇、聚砜醚、聚砜、聚苯醚、木质素等通常用作ACF的原料的纤维。特别是聚丙烯腈(PAN)系、酚醛系、沥青系和人造丝系的ACF,它们的吸附性能和/或生产性优异,更优选。

[0059] 本发明中的ACF例如可以通过下述方法来制备,但并不限于这些方法。可以使用市售的ACF。

[0060] 《聚丙烯腈(PAN)系ACF》

[0061] 可以通过将聚丙烯腈系纤维在空气中氧化后进行赋活而得到。氧化处理在220~300 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下用0.1~10小时来进行。作为赋活方法,可以采用气体赋活法或药物赋活法,但更优选气体赋活法。作为赋活气体,可以使用水蒸气和/或二氧化碳、以及它们与氮等惰性气体的混合气体。

[0062] 《酚醛系ACF》

[0063] 可以通过将线型酚醛树脂纤维赋活而得到。当为酚醛系ACF时,事先在液相系统或气相系统中进行不熔化(氧化)时,对于聚丙烯腈系ACF不需进行必要的氧化处理,可以只进行赋活处理。

[0064] 《沥青系ACF》

[0065] 可以通过对石油系或煤系的各向同性沥青原料的纤维进行氧化处理后再进行赋活而得到。

[0066] 《人造丝系ACF》

[0067] 可以通过将人造丝在空气中进行氧化处理后再进行赋活而得到。

[0068] 本发明中的ACF还可以以两种以上的ACF、或与以往公知的球形活性炭(例如クレメジン(注册商标))混合的混合物的形式、或者结合使用,用作肾病的治疗或预防药、或者透析并发症的治疗或预防药。

[0069] [再赋活]

[0070] 本发明中的ACF可以以ACF为原料重新进行赋活(再赋活)。对原料ACF的种类没有特别限定,例如使用PAN系、酚醛系、沥青系、人造丝系等的ACF。作为将进行再赋活的ACF的比表面积,使用 $300\text{m}^2/\text{g}$ 以上、优选 $500\sim 2500\text{m}^2/\text{g}$ 的ACF。比表面积大于 $2500\text{m}^2/\text{g}$ 时,再赋活速度变快,难以控制赋活条件,有时会发生灰化、或者导致赋活收率降低。赋活条件(赋活气体种类、温度、时间等)采用与制造原料ACF时相同的条件。

[0071] [表面脱离]

[0072] 本发明中的ACF,为了减少ACF中的表面官能团,可以在ACF的赋活步骤的后半及赋活结束后,在惰性气体中、在 $400\sim 1200^\circ\text{C}$ 下进行热处理,进行表面脱离。热处理温度高于 1200°C 时,由于细孔收缩,比表面积减少,不优选,热处理温度优选 1200°C 以下。对热处理中使用的ACF的比表面积没有特别限定,但优选 $800\text{m}^2/\text{g}$ 以上。

[0073] 对惰性气体没有特别限定,可以使用氮气、氩气、氦气等。另外,还可以利用氢气等还原性气体在常温 $\sim 500^\circ\text{C}$ 下进行热处理。

[0074] [作为给药制剂的形式]

[0075] 本发明的口服给药用吸附剂作为肾病的治疗或预防药、或者透析并发症的治疗或预防药,含有上述的ACF作为有效成分。其给药形式可以是散剂、颗粒、片剂、糖衣片、胶囊剂、悬浮剂、棒剂、分包包装体、凝胶剂或乳剂等。以胶囊剂的形式服用时,除使用普通的明胶外,根据需要,还可以使用肠溶性胶囊。以片剂形式使用时,需要在体内崩解成原来的纤维状体。而且,还可以与作为其他药物的碳酸镧或盐酸司维拉姆、Kalimate或Kayexalate(聚苯乙烯磺酸钠)等电解质调节剂混合的复合制剂的形式使用。

[0076] 本发明的口服给药用吸附剂,即使是固体制剂、半固体制剂和液体制剂等任一种剂型,也可以使用。

[0077] 本发明的制剂使用通常用于制备制剂的添加剂来制备。作为这些添加剂,当为固体制剂时,可以列举:乳糖、蔗糖、葡萄糖、玉米淀粉、马铃薯淀粉、结晶纤维素、轻质硅酸酐、合成硅酸铝、硅铝酸镁和磷酸氢钙等赋形剂;结晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠和聚乙烯吡咯烷酮等粘合剂;淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠和羧甲基淀粉钠等崩解剂;滑石粉和硬脂酸类等润滑剂;羟甲基丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和乙基纤维素等包衣剂;着色剂;当为半固体制剂时,可以列举白色凡士林等基质;当为液体制剂时,可以列举乙醇等溶剂、乙醇等助溶剂、对羟基苯甲酸酯类等保存剂;葡萄糖等的等渗化剂;枸橼酸类等缓冲剂;L-抗坏血酸等抗氧化剂;EDTA等螯合剂、以及聚山梨酯80等悬浮化剂・乳化剂等。

[0078] 本发明的口服给药用吸附剂中有效成分的给药量通常为1~3000mg/天左右,更优选1~1000mg/天左右,给药次数通常为1~3次/天。需要说明的是,当为现有的由球形活性炭构成的口服给药用吸附剂时,给药量通常为6000mg/天左右。

[0079] [作为食品和食品添加剂的形式]

[0080] 本发明的口服给药用吸附剂,除了用作作为药物的尿毒素吸附剂外,还可以是将其包含在饮食品或食品添加剂中的形式、即用于作为尿毒素吸附性的饮食品或食品添加剂的用途。为了得到混合有本发明的口服给药用吸附剂的饮食品或食品添加剂,可以结合作为基础的饮食品或食品添加剂的种类或形态,以粉末状或液态适量混合。作为饮食品,例如可以列举:向普通的固体食品(例如饼干、面包、面条)、液体食品(例如清凉饮料、饮剂)和半流动食品(例如牛乳布丁、果冻)中混合,作为食品添加剂,例如可以列举:普通的保存料、抗氧化剂、甜味剂、着色剂、乳化剂、调味剂、香辛料和酸味料等。

[0081] [适用的疾病]

[0082] 作为肾病,例如可以列举:慢性肾病、急性肾功能不全、慢性肾盂肾炎、急性肾盂肾炎、慢性肾小球肾炎、急性进行型肾炎综合征、肾病综合征、肾硬化症、间质性肾炎、糖尿病性肾病、局灶性肾小球硬化症、膜性肾病、多发性脓胞性肾综合征、肾血管性高血压和高血压综合征、以及上述的原始疾病所伴随的继发性肾病等(非专利文献10)。另外,作为广义的肾病,还可以列举慢性肾病所伴随的高磷血症、高钾血症、高尿酸血症和高钠血症等。

[0083] 作为透析并发症,例如可以列举:瘙痒症、贫血、不宁腿综合征、心功能不全、动脉硬化、透析性淀粉样病、高磷血症、高钾血症和肺水肿等。

[0084] 本发明的活性炭纤维对作为机体内的尿毒素的吡啶硫酸、吡啶、吡啶乙酸、胍基乙酸、对甲酚、马尿酸、呋喃二甲酸和高半胱氨酸等、以及它们的前体等低分子量物质的吸附性优异。而且,活性炭纤维还具有对作为对机体有益的物质的消化酶(例如淀粉酶、胰蛋白酶、脂肪酶)等的吸附性低的有益的选择吸附性。

[0085] 本发明中的“尿毒素”是指作为尿毒症的病因的有害毒性物质的尿毒素,除尿毒素本身外,还包括这些前体。

[0086] 本发明的口服给药用吸附剂,不易发生因大量服用而造成的便秘等副作用,对作为尿毒症等的病因物质的低分子量有机化合物的吸附优异,以少的服用量可以发挥充分的吸附性能,而且可以抑制机体所必需的酶等高分子量化合物的吸附。

[0087] 因此,特别是,对于慢性肾病等呈现体内蓄积毒素的病态的患者,作为口服给药用吸附剂是有效的制剂。

[0088] 本申请中的理化性质的测定方法如下。

[0089] (A) 纤维截面的直径

[0090] 纤维截面的直径(纤维径)通过以下方法来计算。使用作为图像分析式粒度·形状分布测定仪的PITA-II((株)セイシン企业制),透镜的倍率使用4倍,重复多次进行测定,总计测定了4000~8000个纤维形状。

[0091] 用通过测定仪拍摄的纤维的“面积”除以“骨架长”(将所得图像进行细线化处理而得到的长度)而得到的数值作为该纤维的纤维径。

[0092] 以纤维体积为V、纤维径为A、纤维长度为B,通过式 $V = \pi(A/2)^2 \times B$ 算出纤维体积。将各纤维的数据按照纤维径的顺序排列,从小的数据起逐个求出纤维体积之和,分别以达

到总体积的10%、50%、90%的点的纤维径作为累积10%、50%、90%的纤维径(以下记作Dv10、Dv50、Dv90)。以算出的Dv50值作为纤维截面的直径(平均直径)。

[0093] 另外,关于市售的ACF,作为其产品规格,记载制造商所公开的纤维径。

[0094] (B) 纤维的长度

[0095] 纤维的长度通过以下的方法来计算。使用作为图像分析式粒度和形状分布测定仪的PITA-II((株)セイシン企业制),透镜的倍率使用4倍,重复多次进行测定,总计测定了4000~8000个纤维形状。

[0096] 以通过测定仪拍摄的纤维的“最大长度”作为该纤维的长度。

[0097] 以纤维体积为V、以纤维径为A、以纤维长度为B,通过式 $V=\pi(A/2)^2 \times B$ 算出纤维体积。将各纤维的数据按照纤维长度的顺序进行排列,从小的数据起逐个求出纤维体积之和,分别以达到总体积的10%、50%、90%的点的纤维长度作为累积10%、50%、90%的纤维长度(以下记作Dv10、Dv50、Dv90)。以算出的Dv50值作为纤维的长度(平均长度)。

[0098] (C) 比表面积(BET法)

[0099] 使用比表面积/细孔分布测定装置(Quantachrome公司制AUTOSORB-1)测定ACF的气体吸附量,通过BET式算出比表面积。具体而言,使作为样品的ACF在-196℃下吸附氮,测定氮分压与吸附量的关系(吸附等温线)。

[0100] 式1

$$[0101] \quad \frac{1}{W \cdot ((P_0/P)-1)} = \frac{1}{W_m \cdot C} + \frac{C-1}{W_m \cdot C} \left(\frac{P}{P_0} \right) \quad \text{BET式(1)}$$

[0102] W:相对压力(P/P₀)下的氮吸附量(g);

[0103] W_m:用单分子层覆盖时的氮吸附量(g);

[0104] C:BET常数。

[0105] 根据BET式(1),使用相对压力(P/P₀)为0.05~0.35范围的吸附等温线的数据,将P/P₀和1/W(P₀/P-1)作图(BET曲线),由BET曲线的斜率(s)和碎片(i)算出单分子层吸附量(W_m(g))。

[0106] 根据BET式(1), $S=(C-1)/(W_m C)$ (2)

[0107] $i=1/(W_m C)$ (3)

[0108] 根据(2)和(3), $W_m=1/(s+i)$ (4)

[0109] 总表面积St(m²)=W_mN_Acs/M (5)

[0110] N:阿伏伽德罗常数(6.023×10²³/mol);

[0111] M:氮的分子量;Acs:氮分子截面积(16.2)。

[0112] (D) 细孔容积

[0113] 与比表面积测定法一样,通过密度泛函数法,由氮的吸附等温算出细孔容积。

[0114] 总细孔容积:假设细孔被液体氮填充,由在相对压力为1附近吸附的气体的总量来求出。

[0115] 微孔容积:将细孔直径为20以下的细孔定义为微孔,根据由吸附等温线得到的细孔径和累积细孔容积曲线,算出20以下的细孔容积。

[0116] 中孔容积:将细孔直径为20~100的细孔定义为中孔,根据由吸附等温线得到的细

孔径和累积细孔容积曲线,算出细孔容积。

[0117] 粗孔容积:从总细孔容积中扣除微孔容积和中孔容积而求得。

实施例

[0118] 以下,通过实施例来具体说明本发明,但这些实施例并不限定本发明的范围。在得到的实施例的ACF的理化性质测定和吸附性能评价中,除去纤维长度较长的纤维,为了容易进行测定操作或容易对动物进行给药,粉碎后使用网孔为150 μm 、75 μm 、38 μm 和20 μm 的筛子筛分,回收残留在75 μm 、38 μm 和20 μm 的各筛上的纤维,进行使用。

[0119] [实施例1]

[0120] 使用聚丙烯腈系ACF(纤维径为9 μm :商品名“ファインガード:FW-510”东邦化工建设公司制)。其ACF特性见表1。

[0121] [实施例2]

[0122] 使用酚醛系ACF(纤维径为15 μm :商品名“クラクティブ”クラレケミカル公司制)。其ACF特性见表1,纤维长度的测定结果见表2,纤维的长度分布见图3。

[0123] [实施例3]

[0124] 使用水蒸气在950℃下用120分钟将线型酚醛树脂纤维(纤维径为17 μm :商品名“カイノール”群荣化学公司制)赋活,得到本发明的ACF。得到的ACF的特性见表1。

[0125] [实施例4]

[0126] 使用沥青系ACF(纤维径为15 μm :商品名“A-15”アドール公司制)。其ACF特性见表1。

[0127] [实施例5]

[0128] 使用水蒸气在950℃下用60分钟将聚丙烯腈系氧化纤维(纤维径为14 μm :商品名“パイロメックス”东邦テナックス公司制)赋活,得到本发明的ACF。得到的ACF的特性见表1。

[0129] [实施例6]

[0130] 在氮气流下将酚醛系ACF(纤维径为15 μm :商品名“クラクティブ”クラレケミカル公司制)升温至900℃,之后切换成水蒸气,用60分钟进行赋活。在赋活结束后的降温步骤中,再次在氮气流下停止反应,得到本发明的ACF。该ACF的特性见表1。

[0131] [实施例7]

[0132] 在氮气流下将酚醛系ACF(纤维径为15 μm :商品名“クラクティブ”クラレケミカル公司制)升温至900℃,之后用120分钟进行表面脱离。在从设定温度开始的降温步骤中,直接继续导入氮气,使反应停止,得到本发明的ACF。该ACF的特性见表1。

[0133] [实施例8]

[0134] 在氮气流下将酚醛系ACF(纤维径为15 μm :商品名“クラクティブ”クラレケミカル公司制)升温至800℃,之后用30分钟进行表面脱离。在从设定温度开始的降温步骤中,直接继续导入氮气,使反应停止,得到本发明的ACF。该ACF的特性见表1。

[0135] [实施例9]

[0136] 使用水蒸气在950℃下用70分钟将聚丙烯腈系氧化纤维(纤维径为14 μm :商品名“パイロメックス”东邦テナックス公司制)赋活,得到本发明的ACF。得到的ACF的特性见表

1。

[0137] [实施例10]

[0138] 对于实施例2的ACF,粉碎后,使用旋转气流式筛分测定装置,使用网孔为10 μm 的筛进行分级,回收通过筛的纤维,由此得到纤维长度较短的ACF。该ACF的特性见表1,纤维的长度测定结果见表2,纤维的长度分布见图4。

[0139] [实施例11]

[0140] 使用酚醛系ACF(纤维径为16 μm :商品名“クラクティブ” クラレケミカル公司制)。该ACF的特性见表1。

[0141] [实施例12]

[0142] 使用水蒸气在900℃下将线型酚醛树脂纤维(纤维径为12 μm :商品名“カインール” 群荣化学公司制)赋活50分钟,得到本发明的ACF。该ACF的特性见表1,纤维截面的直径测定结果见表3。

[0143] [实施例13]

[0144] 使用水蒸气在900℃下将线型酚醛树脂纤维(纤维径为38 μm :商品名“カインール” 群荣化学公司制)赋活50分钟,得到本发明的ACF。该ACF的特性见表1,纤维截面的直径测定结果见表3。

[0145] [实施例14]

[0146] 使用水蒸气在500℃下将线型酚醛树脂纤维(纤维径为17 μm :商品名“カインール” 群荣化学公司制)赋活10分钟,得到本发明的ACF。该ACF的比表面积不足600 m^2/g 。

[0147] [实施例15]

[0148] 使用沥青系ACF(纤维径为15 μm :商品名“A-20” アドール公司制)。该ACF的特性见表1。

[0149] [实施例16]

[0150] 用磷酸铵水溶液处理人造丝纤维(纤维径为31 μm),之后在270℃下、在空气中进行2小时的氧化处理,之后在水蒸气中、在900℃下赋活50分钟,得到本发明的ACF。该ACF的特性见表1。

[0151] [实施例17]

[0152] 在氮气流下将酚醛系ACF(纤维径为15 μm :商品名“クラクティブ” クラレケミカル公司制)升温至900℃,之后切换成水蒸气,用120分钟进行赋活。在赋活结束后的降温步骤中,再次在氮气流下停止反应,得到本发明的ACF。该ACF的特性见表1。

[0153] [实施例18]

[0154] 在水蒸气中、在900℃下将线型酚醛树脂纤维(纤维径为17 μm :商品名“カインール” 群荣化学公司制)赋活10分钟,得到本发明的ACF。该ACF的特性见表1。

[0155] [比较例1]

[0156] 使用クレメジン(注册商标、株式会社クレハ“クレメジン细粒”)。

[0157] 对于得到的实施例1~13、15~18的ACF和比较例1的球形活性炭,测定它们的理化性质值、即比表面积和细孔容积(总细孔容积、微孔容积、中孔容积和粗孔容积)。它们的结果见表1。

[表 1]

	比表面积 (m ² /g)	总细孔容 积(mL/g)	微孔容积 (mL/g)	中孔容积 (mL/g)	粗孔容积 (mL/g)
比较例 1	1400	0.83	0.51	0.25	0.07
实施例 1	1315	0.84	0.43	0.36	0.05
实施例 2	1394	0.99	0.61	0.27	0.12
实施例 3	2190	1.45	0.79	0.45	0.21
实施例 4	1411	0.84	0.56	0.23	0.06
实施例 5	1294	0.84	0.44	0.30	0.10
实施例 6	1739	1.16	0.69	0.33	0.14
实施例 7	1467	1.01	0.62	0.24	0.15
实施例 8	1520	1.00	0.64	0.24	0.11
实施例 9	2098	1.38	0.63	0.66	0.10
实施例 10	1132	0.81	0.48	0.19	0.14
实施例 11	843	0.61	0.37	0.18	0.06
实施例 12	1483	1.05	0.63	0.26	0.16
实施例 13	1362	0.91	0.59	0.24	0.09
实施例 15	1887	1.11	0.57	0.46	0.08
实施例 16	1164	0.76	0.49	0.19	0.08
实施例 17	2642	1.62	0.72	0.74	0.15
实施例 18	658	0.49	0.32	0.12	0.05

[0158]

[表 2]

	纤维的长度(μm)		
	Dv10	DV50	Dv90
实施例 2	90.4	190.1	336.4
实施例 10	7.1	12.0	17.7

[表 3]

	纤维截面的直径(μm)		
	Dv10	DV50	Dv90
实施例 12	9.8	11.2	13.1
实施例 13	23.5	29.8	37.0

[0159] 关于得到的实施例的ACF,为了将其与现有的口服给药用吸附剂进行吸附性能的比较,进行以下的吸附性能评价。

[0160] [食物成分中的尿毒素吸附性能评价]

[0161] 在反映假定为吸附剂的活性发挥部位的消化道内的食物存在的状态的条件,测定本发明的口服给药用吸附剂的尿毒素吸附性能,为了与现有的口服给药用吸附剂进行吸附性能的比较,测定作为经肠营养剂(半消化态营养剂)的安素(ensure liquid)中的本发明的口服给药用吸附剂的吸附性能。作为比较例1,使用由球形活性炭构成的作为慢性肾功能不全治疗药的クレメジン(注册商标、株式会社クレハ“クレメジン细粒”),利用以下的方法,随时间测定其对吡啶乙酸的吸附性能。

[0162] 将实施例1~10的ACF和比较例1的球形活性炭在115℃下干燥4小时,精密称取25mg,放在聚丙烯管中。将尿毒素(吡啶乙酸)溶解在安素(アボソ公司制)中,调整至80 μg/mL,取10mL添加在上述的聚丙烯管中,之后在37℃下振荡,1、3、5、24小时后回收一部分上清。之后,使用乙腈进行除蛋白(乙腈沉淀),通过液相色谱质量分析(LC-MS)求出除蛋白后的溶液的尿毒素浓度。以没有使用吸附剂时的尿毒素的浓度的情形作为吸附率0%、以溶液中不存在尿毒素时的吸附率作为100%,由通过液相色谱质量分析求得的尿毒素的浓度算出吸附率。关于吸附速度,以24小时后的吸附量作为100%,以吸附50%所需的时间(小时)表示。它们的结果见表4和图1。

[0163] [表4]

	吸附速度(小时)	吸附率(%)
比较例1	11.18	63.4
实施例1	1.51	88.1
实施例2	1.35	86.4
实施例3	1.03	86.0
实施例4	1.55	88.3
实施例5	0.73	98.8
实施例6	0.46	83.8
实施例7	0.43	81.8
实施例8	0.66	70.3
实施例9	1.22	98.7
实施例10	7.7	55.6

[0164] 如表4和图1所示,本发明的ACF,在原料不同的各种ACF中,与比较例1的球形活性炭相比,吸附速度非常快,吸附率高。即,本发明的ACF在类似于消化道内的食物存在的状态的有机溶液内,可以迅速、大量且持续地吸附作为尿毒素的吡啶乙酸。

[0165] 由此可知:与现有的由球形活性炭构成的口服给药用吸附剂相比,本发明的包含ACF的口服给药用吸附剂具有非常优异的尿毒素吸附性能。

[0166] 另外,如表2、表4、图3和图4所示,在实施例2的ACF中,在集中了纤维长度较短的纤维的实施例10的ACF中,尿毒素吸附性能较实施例2的ACF大幅降低。由此认为:为了显示高的吸附性能,作为纤维的特征的、相对于纤维截面的直径呈纤维的长度较长的形状颇为重要。包含活性炭纤维的口服给药用吸附剂是具有优于现有的由球形活性炭构成的口服给药用吸附剂的吸附性能的口服给药用吸附剂。

[0167] [使用正常小鼠的血清中尿毒素降低作用评价]

[0168] 关于得到的实施例2、3、6、7、11~18的ACF和比较例1的球形活性炭,评价通过对小鼠进行口服给药而产生的血清中尿毒素浓度降低作用。将8~9周龄的雄性ICR小鼠(日本Charles River、日本SLC)按照体重进行分组,使不存在组间偏差,分成溶剂给药组和比较例或实施例给药组(n=6~7)。对于比较例给药组,1天1次强制口服给药5mg、15mg或30mg,对于实施例给药组,1天1次强制口服给药5mg,给药1周后,在麻醉下从腹部大动脉采血。回收的血清用85%的乙腈进行除蛋白后,使用LC-MS/MS(API4000 LC-MS/MS)测定血清中的吡啶硫酸。为了明确比较例和实施例的活性强弱,用各组与溶剂给药组的血清中吡啶硫酸值

的平均值之差除以溶剂给药组的血清中吡啶硫酸值的平均值,计算下降率(%)。它们的结果见表5和图2。

[0169] [表5]

	给药量(mg/只)	下降率(%)
比较例1	5	1.4
比较例1	15	14.2
比较例1	30	35.5
实施例2	5	44.0
实施例3	5	56.8
实施例6	5	61.0
实施例7	5	48.3
实施例11	5	26.5
实施例12	5	51.7
实施例13	5	49.5
实施例14	5	36.2
实施例15	5	59.3
实施例16	5	56.5
实施例17	5	19.4
实施例18	5	16.6

[0170] 如表5和图2所示,比较本发明的ACF和比较例1的球形活性炭时,本发明的ACF,在原料不同的各种ACF中,以在比较例1的球形活性炭中几乎看不到作用的5mg的给药量,显示出高的血清中吡啶硫酸降低作用。另外,本发明的ACF,以5mg的给药量,实施例11、17和18的ACF显示出超过给予15mg比较例1的球形活性炭时的血清中吡啶硫酸降低作用的血清中吡啶硫酸降低作用,其他的ACF显示出超过给予30mg比较例1的球形活性炭时的血清中吡啶硫酸降低作用的血清中吡啶硫酸降低作用。由此可知:与现有的由球形活性炭构成的口服给药用吸附剂相比,本发明的包含ACF的口服给药用吸附剂具有非常优异的尿毒素吸附活性,而且,能够改善现有的由球形活性炭构成的口服给药用吸附剂所具有的服用量多的问题,是非常优异的口服给药用尿毒素吸附剂。

[0171] 产业实用性

[0172] 本发明的口服给药用吸附剂可以用作肾病的治疗用或预防用口服给药用吸附剂、或者透析并发症的治疗用或预防用口服给药用吸附剂。

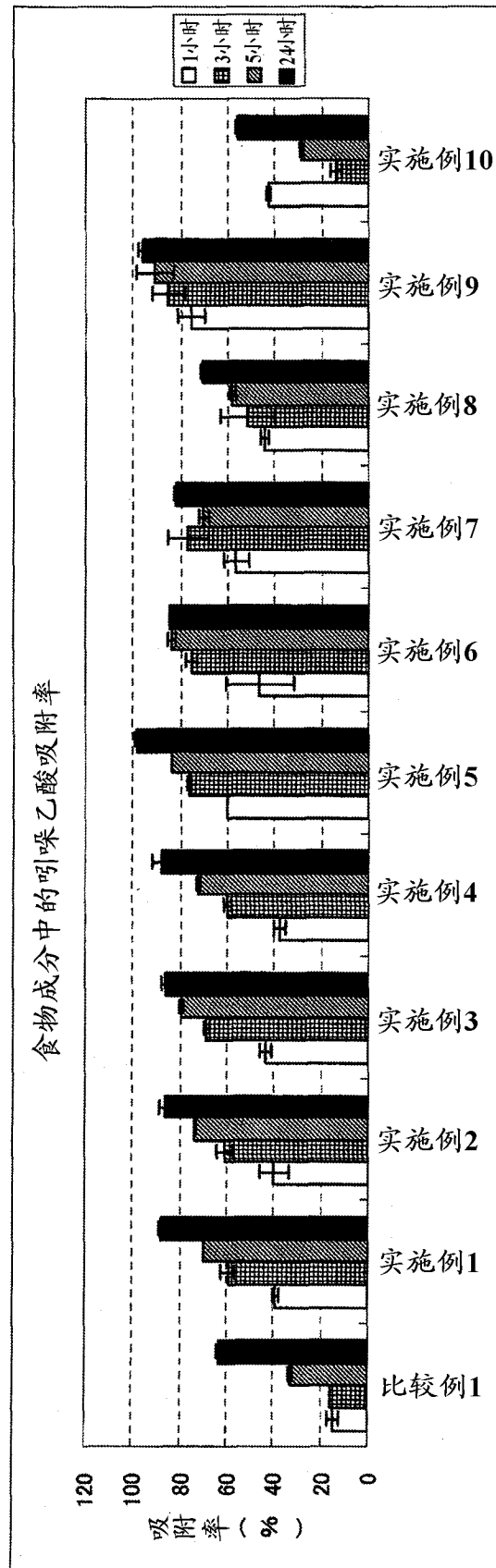


图 1

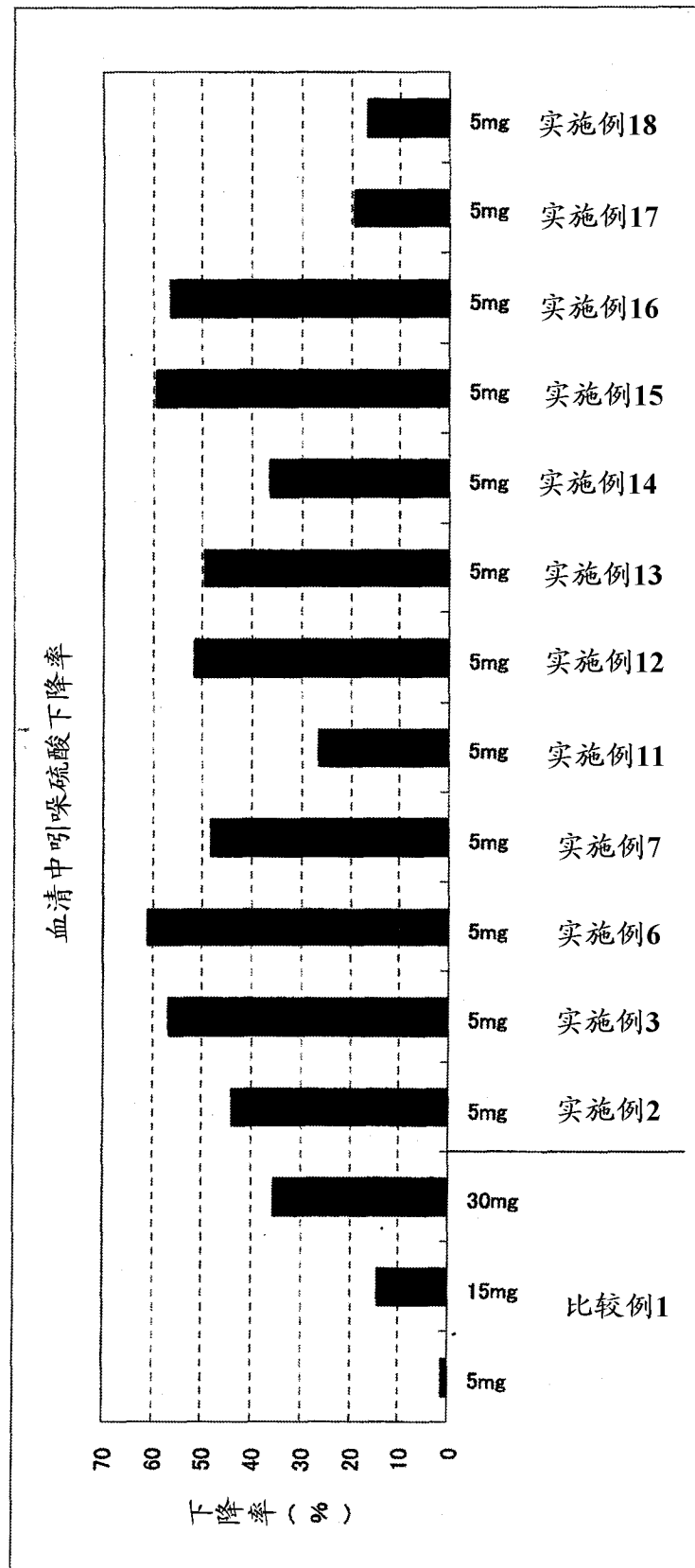


图 2

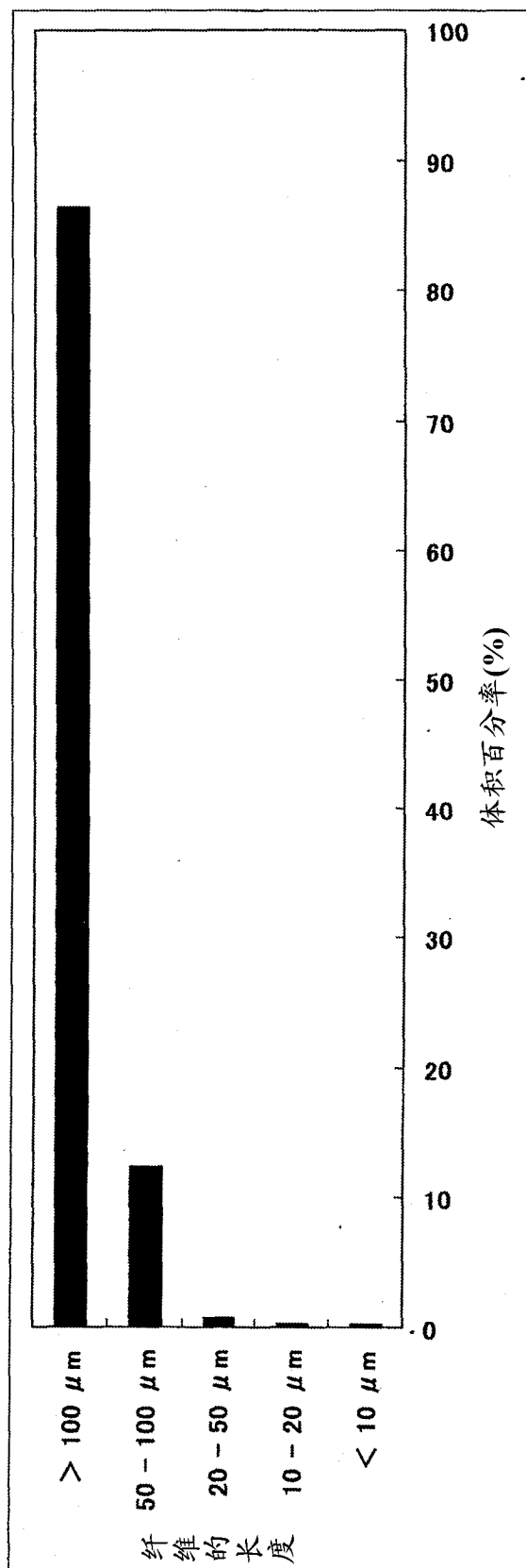


图 3

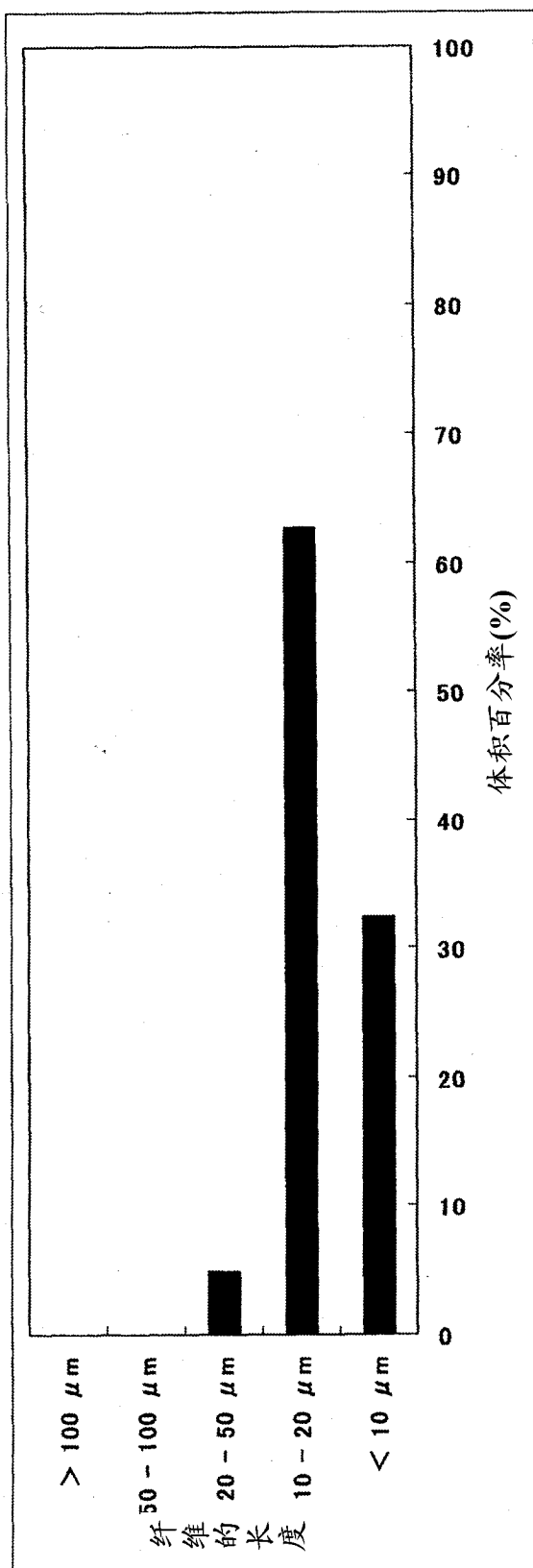


图 4