



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93119547.0

[51]Int.Cl<sup>5</sup>

A61K 33 / 44

[43]公开日 1994 年 8 月 3 日

[22]申请日 93.10.29

[30]优先权

[32]92.10.29[33]JP[31]314180 / 92

[71]申请人 吴羽化学工业株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 伊势道仁

菅野三喜男

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 张 闽 吴大建

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 抗肾病综合症药物

[57]摘要

记载以球形碳为有效成分的抗肾病综合症药物。  
本发明的抗肾病综合症药物,通过作为口服药进行服用,可以用于肾病综合症,没有原来的类固醇类治疗药那样的副作用。

# 权 利 要 求 书

---

1. 在抗肾病综合症的药物的制造中的球形碳的使用。
2. 根据权利要求1所述的球形碳的使用,该球形碳为球形活性碳。
3. 根据权利要求1所述的球形碳的使用,该球形碳为球形吸附碳。

# 说明书

---

## 抗肾病综合症药物

本发明涉及以球形碳为有效成分的抗肾病综合症药物，或者在抗肾病综合症药物的制造中的球形碳的使用。

肾病综合症是具有由多种病因造成的具有共同的临床症状而发病的综合病，它是以 3.5g/天以上的高度的持续性蛋白尿为主要病态的综合症。这种肾病综合症的发病率，根据推断，每 10 万人当中，小儿为 30 人，成人为 15 人左右。在利尿剂、抗生素质及肾上腺皮质类固醇类出现之前，由于高度的浮肿和感染症的合并症，所以，其预后不良，然而，在这种药物出现以后，其预后得到改善，从而使 10 年的生存率达到 90% 以上。

现在，作为最有效的治疗药物，是使用糖质肾上腺皮质类固醇，其原则是，在早期，使用 30—40mg/天的大量的泼尼松龙，在症状减轻之后，再进行维持疗法(20mg/48 小时)。对于肾病综合症来说，以泼尼松龙为内服药(原药的末、散剂或锭剂)及以泼尼松龙衍生物作为注射药(静脉注射、点滴静脉注射或肌肉注射)来使用。

但是，对于过去的类固醇治疗，人们发现，虽然容易获得初期的缓解，但是，其复发率却比较高，小儿为 40—90%，成人为 30—

50%。另外，在泼尼松龙或其衍生物的给药方面，有时发现引起感染症，继发性肾上腺皮质功能不全、消化性溃疡、糖尿病或精神障碍等严重的副作用，有时，也会出现类固醇肾病症。

本发明者，对于与原有的类固醇类化合物有差异的有效成分进行的锐意的研究的结果，发现了通过对患肾病综合症的大白鼠进行口服球形碳，而使尿中的蛋白量降低的情况。本发明，就是根据这样的实地观察而得到这一知识的。

因而，本发明，涉及以球形碳为有效成分的抗肾病综合症药物。或者，涉及在抗肾病综合症药物的制造中的球形碳的使用。另外，本发明还涉及对患者进行球形碳的有效量的给药所构成的肾病综合症进行治疗的方法。

以下，对本发明作详细地说明。

作为本发明的有效成分而使用的球形碳，只要是能够用于医疗方面的球形的活性碳，就没有特别的限制。过去，作为解毒剂而用于医疗方面的粉末状活性碳，其副作用是容易引起便秘，由于发病时便秘是特别危险的，所以，这一点是一个严重的缺点。

在本发明中所使用的球形碳，其粒径范围为，直径为 0.05—2mm。当不足 0.05mm 时，对于消除便秘等副作用没有充分的效果，当超过 2mm 时，则不但服用困难，而且，也迅速出现作为目的的药理效果。为了获得本发明的效果，重要的因素之一，实质上必须是球形的。

本发明所使用的球形碳的制造，作为原料，可以使用任意的活性碳原料，例如，锯末，煤，椰子壳，石油系或煤系的各种沥青类，或者，有机合成高分子，最好用石油系烃类。在本发明中，作为球形碳，最好使用球形活性碳和/或球形吸附碳。

可以在本发明中使用的球形活性碳，是直径为 0.05—2mm 的活性碳。制造球形活性碳的基本方法，是将原料碳化之后再进行活化。对于活化方法来说，可以采用水蒸汽激活，药物激活，空气激活及二氧化碳激活等各种公知的方法来进行。球形活性碳，可以采用例如以下的三种方法来进行制造。首先，第 1 种方法，是将粉末原料用树脂等胶粘剂造粒成为球形小颗粒，然后，在惰性气氛和 600—1000℃ 的温度条件下，加热焙烧进行碳化，接着，在水蒸气气氛下和 850—1000℃ 的温度条件下，进行激活。第 2 种方法，如在特公昭 51—76 号公报中所记载的那样，将沥青类在熔融状态下做成球形小颗粒，然后，采用氧气使其不融化之后，在与上述第 1 种方法相同的条件下，进行碳化激活。第 3 种方法，如在特公昭 59—10930 号公报所记载的那样，将沥青类在熔融状态下，做成线状沥青，将其破碎后，放入热水中，进行球状化，接着，再采用氧气，使其不融化之后，在与上述第 1 种方法相同的条件下，进行碳化激活。

本发明所使用的球形吸附碳，最好是直径为 0.05—2mm，细孔半径 80 埃以下的空隙量为 0.2—1.0ml/g、总酸性基(A)为 0.

30—1.20meq/g、总碱性基(B)为 0.20—0.70meq/g, 于是, 总酸性基(A)/总碱性基(B)为 0.40—2.5 的活性碳。作为这样的球形吸附碳的一个例子, 可以举出美国专利第 4681764 号说明书所记载的球形碳质吸附剂。

本发明所使用的球形吸附碳, 最好将直径为 0.05—2mm, 及细孔半径 80 埃以下的空隙量为 0.2—1.0ml/g 的球形活性碳, 进一步在高温条件下进行氧化处理及还原处理来制造。通过在高温条件下的氧化处理及还原处理, 可以将所得到的球形吸附碳的酸性基及碱性基调整在总酸性基(A)为 0.30—1.20meq/g, 总碱性基(B)为 0.20—0.70meq/g, 及总酸性基(A)/总碱性基(B)为 0.40—2.5 的范围内。在此, 所谓总酸性基(A)及总碱性基(B), 是指通过常规方法, 按照如下所述那样进行定量的物性。

#### (1) 总酸性基(A)

在浓度为 0.05N 的 50ml 的 NaOH 溶液中, 添加 1g 粉碎成 200 目以下的球形吸附碳, 振荡 48 小时之后, 将球形吸附碳进行过滤, 再通过中和滴定, 所求得的 NaOH 消耗量。

#### (2) 总碱性基(B)

在浓度为 0.05N 的 50ml 的 HCl 溶液中, 添加 1g 粉碎成 200 目以下的球形吸附碳, 振荡 24 小时之后, 将球形吸附碳进行过滤, 再通过中和滴定, 所求得的 HCl 的消耗量。

所谓在高温条件下的氧化处理, 是指在氧化气氛条件下, 进

行高温热处理。对于氧源来说，可以使用纯氧、氧化氮或空气等。另外，所谓在高温条件下的还原处理，是指在惰性气氛下，对碳进行高温热处理。作为对碳的惰性气氛来说，可以用氮、氩或氦等，或者用它的混合体系。氧化热处理的条件，对于气氛来说，好的是氧含量为 0.5—25 体积%，更好的是含量为 3—10 体积%，而对于温度来说，好的是 300—700℃，更好的是 400—600℃。还原处理的条件，好的是 700—1100℃，更好的是 800—1000℃，并且，都是在氮气气氛中进行。

本发明者，作为肾病综合症的模型，在投给公知的嘌呤霉素氨基核苷之后，给患了肾病综合症的大白鼠，口服上述球形吸附碳的时候，令人惊奇地发现，其尿中的蛋白量降低了。从而明白了，含有以该球形碳作为有效成分的制剂，作为抗肾病综合症药物，对肾病综合症是有效的。另外，在将本发明的抗肾病综合症药物投给正常的大白鼠的情况下，没有引起任何异常的现象。

本发明的抗肾病综合症药物，经口服给药，其给药量，根据对象(动物或人)、年龄、每个人的差别、病情等的不同而有所不同。例如，人的口服量，通常，每天，球形碳为 0.2—20g，可以 1 次，或者分 2—4 次来服用。根据病情不同，给药量可以适当地增减。球形碳制剂，可以以颗粒、锭剂、糖衣锭剂、胶囊剂、棒剂、分包包装体或悬浮剂等任意的给药形态进行给药。作为胶囊剂在进行服用的情况下，可以使用通常的胶囊，或者，根据需要，也可以使用肠溶性的

胶囊剂。作为颗粒、锭剂、或者糖衣锭剂在进行使用的情况下，在体内，必须解锭成更小的微小粒体。

以下，根据实施例具体地说明本发明，但是，它们并不限定本发明的范围。

### 制备例 1. 球形吸附碳的制备

将 300g 偏转显微镜下的各向异性均匀的沥青(氢原子/碳原子比=0.55；流动点=220℃)及 100g 萘，装入附有搅拌机的高压釜内，在 180℃ 的温度条件下，进行溶解混合，然后，加入 1200g 的 0.5% 的聚乙烯醇水溶液，接着，在 140℃ 的温度条件下，剧烈搅拌 30 分钟之后，在搅拌下冷却到室温，从而得到球形粒子。将大部分水过滤掉之后，再将所得到的球形粒子装入萃取器中，用己烷作为流通液通过，从而，将萘萃取而去除，再进行通风干燥。接着，用流动床，流通加热空气，在 25℃/Hr 下使其升温到 300℃，再在 300℃ 的温度条件下，保持 2 个小时而不熔化。接着，在水蒸汽中，升温到 900℃，然后，在 900℃ 的温度条件下，保持 2 个小时，来进行碳化激活，从而得到多孔质的球形活性碳。所得到的球形活性碳的直径为 0.05—1.0mm，细孔半径 80 埃以下的空隙量为 0.755ml/g(通过使用自动吸附量测定装置的甲醇吸附法)。

将这样所得到的碳质球形体，用流动床，在 600℃ 温度和氧浓度为 3% 的气氛条件下，处理 3 个小时后，然后，再在氮气气氛下，升温到 950℃，在 950℃ 温度条件下保持 30 分钟，从而，得到球形

吸附碳(以下,称作试样 1)。该球形吸附碳的直径为 0.05—1mm,细孔半径 80 埃以下的空隙量为 0.751ml/g(通过使用自动吸附量测定装置的甲醇吸附法),总酸性基(A)为 0.542meq/g,总碱性基(B)为 0.525meq/g,于是,总酸性基(A)/总碱性基(B)为 1.03。

另外,在通过给大白鼠(Cpb;WU:ウイスター)经口给药的急性毒性试验中,对于按照毒性实验法指南(药审第 118 号)的最大给药量(雌雄大白鼠 5000mg/kg),也没有观察到异常现象。

#### 实施例 1: 在患肾病综合症的大白鼠中的抗肾病综合症药物的作用

作为抗肾病综合症药物的有效成分的球形吸附碳,使用在上述制备例 1 中所得到的试样 1。

给肾病综合症模型大白鼠 Jc1—SD 系雄大白鼠(日本ウイスター;体重 175—203g),将嘌呤霉素氨基核苷(*puromycin aminonucleoside*; シグマ 社制;以下写作 AN) 20mg/kg,进行 7 次(第 0, 1, 2, 4, 6, 8, 9 周)皮下给药,来做成该模型。另外,将 AN 用生理食盐水调节成 2% 的浓度来进行给药。

第 7 次 AN 给药之后,即,在经过 9 周的那个时候,尿中的蛋白量达到最大值。在这个时候,如表 1 所示,分成控制组(C 组)和球形吸附碳给药组(A 组)2 个组,要求不偏向于体重及尿中蛋白量。将不含 AN 生理食盐水 进行 7 次给药的组(S 组)作为对照,该组是代替 7 次 AN 生理食盐水的皮下给药的,进行由第 9 周到

第 23 周的试验。让 S 组和 C 组自由摄取大白鼠的通常的饲料，让 A 组自由摄取含有 5% 球形吸附碳的饲料。试验开始时的各组的体重及尿中蛋白量示于表 1 中。

在第 23 周，由颈静脉采血，再进行 24 小时采尿，进行血清肌酸酐值及尿中蛋白量的测定。其结果示于表 2 中。

表 1

|           | 体重(g)    | 尿中蛋白量(mg/天) |
|-----------|----------|-------------|
| S 组(n=6)  | 469±16.5 | 7.2±2.6     |
| C 组(n=11) | 489±29.8 | 237 ±70     |
| A 组(n=11) | 481±24.6 | 224 ±84     |

值：平均值±标准偏差

表 2

|           | 血清肌酸酐值(mg/dl) | 尿中蛋白量(mg/天)= |
|-----------|---------------|--------------|
| S 组(n=6)  | 0.5±0.1       | 6±2          |
|           |               | ]P<0.001     |
| C 组(n=11) | 0.5±0.1       | 57±75        |
|           |               | ]P<0.05      |
| A 组(n=11) | 0.5±0.1       | 19±21        |

值：平均值±标准偏差

有意义差的鉴定：Wilcoxon 检定；在组间记录 P 值。

在没有记载 P 值的组间，无有意义的差。

了解到其肌酸酐值，无论 S 组、C 组及 A 组都是正常大白鼠的值，是肾功能保持在正常水平的肾病综合症大白鼠。尿中蛋白量，在 C 组中，显示出由第 9 周开始经时下降，但是，由 15 周开始下降缓慢，并发现了高度持续性蛋白尿。在第 23 周显示出平均值 57mg/天和比 S 组有意义的高的数值，直到达到比第 19 周的平均值 43mg/天有增加的倾向。由于此时的大白鼠体重大约为 600g，所以，若换算成体重 60kg 的成人，则变成 5.9g/天。此值相当于成人的肾病综合症标准 3.5g/天以上。

另一方面，对于 A 组的尿中蛋白量，由第 9 周开始到第 15 周的经时下降量比 C 组大，另外，没有发现在其后有所上升的现象，在第 23 周的平均值变成 19mg/天，没有发现在与 S 组之间具有有意义的差。如上所述，若换算为成人，则变成了 1.9g/天，显示出比成人的肾病综合症诊断标准 3.5g/天的明显降低的情况。另外，由 A 组大白鼠的摄取量所计算的球形吸附碳的给药量，为约 16g/kg(大白鼠体重)/周。

#### 制剂制备例 1：胶囊剂的制备

将 200g 在上述制备例 1 中所得到的球形吸附碳，封入明胶胶囊中，来制备胶囊。

#### 制剂制备例 2：棒剂的制备

将 2g 在上述制备例 1 中所得到的球形吸附碳填充到叠层薄膜（其构成为：玻璃纸/聚乙烯/铝箔/聚乙烯/聚氯乙烯；厚度为 74±

8 $\mu$ m)制的棒中，然后进行热封，从而制成棒剂。

本发明的抗肾病综合症药物，通过作为口服药服用，可以用于肾病综合症，没有原有的类固醇类治疗药那样的副作用。

以上，根据特定的状态对本发明进行了说明，在本发明的范围内，包含了本技术领域人员的显而易见的改进。