(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 20 849 T4** 2008.06.05

(12) Berichtigte Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 249 241 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 20 849.1**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 007 918.2**
(96) Europäischer Anmeldetag: **09.04.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.10.2002**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **27.06.2007**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.06.2008**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 33/44*** (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61K 9/18 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
2001112264 11.04.2001 JP

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:
Kureha Corp., Tokyo/Tokio, JP

(74) Vertreter:
COHAUSZ & FLORACK, 40211 Düsseldorf

(72) Erfinder:
Sonobe, Naohiro, Fukushima 974-8686, JP; Ise, Michihito, Tokyo 103-8552, JP; Morimoto, Susumu, Tokyo 169-8503, JP

(54) Bezeichnung: **Adsorptionsmittel in oraler Darreichungsform**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die berichtigte Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 4 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

STAND DER TECHNIK FÜR DIE ERFINDUNG

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung. Das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung umfasst eine poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz mit einem Porenvolumen innerhalb eines speziellen Bereichs und besitzt, wenn es oral verabreicht wird, ein ausgezeichnetes Vermögen zur Adsorption schädlicher Toxine im Magendarmtrakt, aber ein niedriges Adsorptionsvermögen für nützliche Komponenten wie Verdauungsenzyme im Körper. Weiterhin kann, wenn das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel Patienten verabreicht wird, die an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, ein bemerkenswerter Heilungseffekt erreicht werden.

2. Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Bei Patienten, die an einer unzureichenden Nieren- oder Leberfunktion leiden, sammeln sich schädlich toxische Substanzen in Körperteilen wie Blut an oder werden darin gebildet, was mit einer fortschreitenden Störung von Organfunktionen einhergeht, weshalb eine Enzephalopathie wie eine Bewusstseinstrübung oder eine Urämie auftritt. Jährlich gibt es eine wachsende Anzahl solcher Patienten, weshalb die Entwicklung einer Vorrichtung, die das betreffende Organ ersetzt, oder eines Arzneimittels mit der Funktion der Entfernung von toxischen Substanzen aus Körperteilen anstelle der mangelhaft arbeitenden Organe zu einem bedeutenden Problem geworden ist. Das Verfahren zur Entfernung toxischer Substanzen durch Blutdialyse in einer künstlichen Niere wird überwiegend angewendet. Jedoch erfordert die auf der Blutdialyse basierende künstliche Niere eine spezielle Vorrichtung, weshalb unter dem Gesichtspunkt eines sicheren Betriebes hoch qualifiziertes Personal erforderlich ist. Weiterhin muss Blut aus dem Körper des Patienten entnommen werden, weshalb insoweit Nachteile auftreten, als die Patienten schwere physische, mentale und wirtschaftliche Belastungen zu tragen haben. Dementsprechend ist die Blutdialyse keine zufriedenstellende Therapie.

[0003] In GB 2 053 176 A sind kugelförmige Aktivkohleteilchen, die für eine Verwendung in einer pharmazeutischen Zusammensetzung geeignet sind, offenbart. Dabei beträgt das Porenvolumen in Bezug auf Poren mit einem Radius von 20 bis 15000 nm 0,05 bis 1,0 ml/g. Darüber hinaus sind diese Teilchen derart mit Ammoniak behandelt worden, dass ihr pH-Wert 6 bis 8 beträgt. In US 4 761 284 und EP 0 711 561 A2 ist eine kugelförmige Aktivkohle als ein Medikament zur Senkung einer von schädlichen Arzneimitteln verursachten Nephrotoxizität oder zur Adsorption anderer exogener oder endogener Toxine im Magendarmtrakt offenbart. Das Porenvolumen der Poren mit einem Durchmesser von 20 bis 15000 nm beträgt 0,01 bis 1 ml/g oder 0,05 bis 1,0 ml/g in US 4 761 284, jedoch basierend auf einem Porendurchmesserbereich von 1000 bis 15000 nm.

[0004] Vor kurzem hat als ein Mittel zur Behebung dieser Nachteile ein orales Adsorptionsmittel, das oral verabreicht werden und Störungen von Nieren- und Leberfunktionen heilen kann, beträchtliche Aufmerksamkeit erfahren. Insbesondere umfasst das in der geprüften japanischen Patentveröffentlichung (Kokoku) Nr. 62-11611 [= US-Patent Nr. 4 681 764] offenbarte Adsorptionsmittel eine poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz mit speziellen funktionellen Gruppen und einem hohen Sicherheitsfaktor, die im Körper stabil ist und ein nützliches selektives Adsorptionsvermögen, das heißt ein ausgezeichnetes Adsorptionsvermögen für schädliche Substanzen in Gegenwart der Gallensäure im Darm und ein geringes Adsorptionsvermögen für nützliche Substanzen wie Verdauungsenzyme im Darm, besitzt. Aus diesen Gründen wird das orale Adsorptionsmittel in breitem Umfang klinisch bei Patienten, die an einer Störung der Leber- oder Nierenfunktion leiden, als ein Adsorptionsmittel mit nur wenigen Nebenwirkungen wie Verstopfung verwendet.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0005] Von den Erfindern sind gründliche Forschungen durchgeführt worden, um ein orales Adsorptionsmittel mit einem noch besseren selektiven Adsorptionsvermögen als dem des zuvor beschriebenen oralen Adsorptionsmittels, das die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz umfasst, zu entwickeln, wobei überraschenderweise festgestellt worden ist, dass eine poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz mit einem Porenvolumen innerhalb eines speziellen Bereiches ein ausgezeichnetes selektives Adsorptionsvermögen, das heißt ein ausgezeichnetes Adsorptionsvermögen für Octopamin und α-Aminobuttersäure, die eine eine hepatische Enzephalopathie verursachende Substanz ist, Dimethylamin, β-Aminoisobuttersäure oder Asparaginsäure, die eine toxische Substanz oder ein Vorläufer davon bei einer Nierenerkrankung ist, oder eine wasserlösliche basische oder amphotere Substanz wie Arginin in Gegenwart der Gallensäure oder im Darm trotz ei-

nes niedrigen Adsorptionsvermögens für nützliche Substanzen, beispielsweise Verdauungsenzyme wie α-Amylase, das geringer als dasjenige des in der geprüften japanischen Patentveröffentlichung (Kokoku) Nr. 62-11611 offenbarten Adsorptionsmittels ist, besitzt. Weiterhin ist von den Erfindern festgestellt worden, dass die neu entwickelte poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz weniger Nebenwirkungen wie eine Verstopfung und eine ausgezeichnete Funktion als orales Arzneimittel zur Behandlung einer Leber- oder Nierenerkrankung aufweist.

[0006] Die Erfindung beruht auf diesen Feststellungen. Demgemäß liegt der Erfindung als Aufgabe zugrunde, ein orales Adsorptionsmittel bereitzustellen, das ein ausgezeichnetes selektives Adsorptionsvermögen besitzt.

[0007] Weitere erfindungsgemäße Aufgaben und Vorteile werden anhand der folgenden Beschreibung näher erläutert.

[0008] Erfindungsgemäß wird ein Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung bereitgestellt, das eine poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz umfasst, deren Durchmesser 0,01 bis 1 mm, deren durch das BET-Verfahren bestimmte spezifische Oberfläche 700 m^2/g oder mehr, deren Volumen der Poren mit einem Porendurchmesser von 20 bis 15000 nm nicht weniger als 0,04 ml/g bis weniger als 0,10 ml/g, deren Gesamtanteil der sauren Gruppen 0,30 bis 1,20 mequ./g und deren Gesamtanteil der basischen Gruppen 0,20 bis 0,70 mequ./g beträgt.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

[0009] In Fig. 1 ist ein Diagramm gezeigt, das die Beziehung zwischen dem selektiven Adsorptionsvermögen und dem Porenvolumen eines kohlenstoffartigen Adsorptionsmittels für die sieben (7) in den Beispielen 1 bis 5 und den Vergleichsbeispielen 1 und 2 hergestellten kohlenstoffartigen Adsorptionsmittel veranschaulicht.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0010] Die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz, die als erfindungsgemäßes Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung verwendet wird, besitzt ein Porenvolumen innerhalb eines speziellen Bereiches. Das heißt, dass das Volumen der Poren mit einem Durchmesser von 20 bis 15000 nm nicht weniger als 0,04 ml/g bis weniger als 0,10 ml/g beträgt. Demgegenüber ist in der weiter oben genannten geprüften japanischen Patentveröffentlichung (Kokoku) Nr. 62-11611 ein Adsorptionsmittel offenbart, das eine poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz umfasst, deren Volumen der Hohlräume mit einem Porenradius von 100 bis 75000 Ångström, das heißt das Volumen der Poren mit einem Durchmesser von 20 bis 15000 nm, 0,1 bis 1 ml/g beträgt. Weiterhin ist in der japanischen Patentveröffentlichung erwähnt, dass das Adsorptionsmittel ein ausgezeichnetes Adsorptionsvermögen für Octopamin und α-Aminobuttersäure, die eine eine hepatische Enzephalopathie verursachende Substanz ist, Dimethylamin, β-Aminoisobuttersäure oder Asparaginsäure, die eine toxische Substanz oder ein Vorläufer davon bei einer Nierenerkrankung ist, oder eine wasserlösliche basische oder amphotere Substanz wie Arginin in Gegenwart der Gallensäure trotz eines niedrigen Adsorptionsvermögens für nützliche Substanzen, beispielsweise Verdauungsenzyme, besitzt. In den Beispielen 1 bis 3 jener japanischen Patentveröffentlichung wurden Adsorptionsmittel, deren Volumen der Hohlräume mit einem Porenradius von 37,5 bis 75000 Ångström 0,20 bis 0,23 ml/g betrug, tatsächlich hergestellt, und es wurde ein ausgezeichnetes Adsorptionsvermögen für β-Aminoisobuttersäure, γ-Amino-n-Buttersäure, Dimethylamin und Octopamin nachgewiesen.

[0011] Im Gegensatz dazu ist von den Erfindern festgestellt worden, dass, wie in den Beispielen dieser Patentbeschreibung gezeigt, wenn das Volumen der Poren mit einem Durchmesser von 20 bis 15000 nm in einem Bereich von nicht weniger als 0,04 ml/g bis weniger als 0,10 ml/g eingestellt wird, das Adsorptionsvermögen für α-Amylase, die eine nützliche Substanz ist, beträchtlich verringert wird, während ein hohes Adsorptionsvermögen für β-Aminoisobuttersäure, die eine toxische Substanz ist, erhalten bleibt. Wenn das Volumen der Poren mit einem Durchmesser von 20 bis 15000 nm erhöht wird, werden nützliche Substanzen wie Verdauungsenzyme leichter adsorbiert. Deshalb ist ein kleineres Volumen der Poren mit einem Durchmesser von 20 bis 15000 nm aus dem Grund bevorzugt, dass die Adsorption nützlicher Substanzen verringert wird. Andererseits wird, wenn das Volumen der Poren mit einem derartigen Porendurchmesser zu klein wird, die Adsorption schädlicher Substanzen verringert.

[0012] Deshalb ist bei dem Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung das Verhältnis (T/U) von adsorbierter Menge (T) der toxischen Substanzen zu der adsorbierten Menge (U) der nützlichen Substanzen, das heißt das selektive Adsorptionsvermögen, von Bedeutung. So kann beispielsweise das selektive Adsorptionsvermö-

gen der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz durch das Verhältnis (Tb/Ua) von adsorbierter Menge (Tb) an DL-β-Aminoisobuttersäure (toxische Substanz) zu adsorbierter Menge (Ua) an α-Amylase (nützliche Substanz) bewertet werden. Insbesondere kann das selektive Adsorptionsvermögen beispielsweise durch die Gleichung:

A = Tb/Ua

bestimmt werden, worin A das selektive Adsorptionsvermögen, Tb die adsorbierte Menge an DL-β-Aminoisobuttersäure und Ua die adsorbierte Menge an α-Amylase bedeutet.

[0013] Das erfindungsgemäße poröse kugelförmige kohlenstoffartige Adsorptionsmittel besitzt ein ausgezeichnetes selektives Adsorptionsvermögen, wenn das Volumen der Poren mit einem Durchmesser von 20 bis 15000 nm nicht weniger als 0,04 ml/g bis weniger als 0,10 ml/g beträgt, und ein noch besseres selektives Adsorptionsvermögen, wenn das Volumen der Poren mit einem Durchmesser von 20 bis 15000 nm nicht weniger als 0,05 ml/g bis weniger als 0,10 ml/g beträgt.

[0014] Der Durchmesser der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz, die als erfindungsgemäßes Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung verwendet wird, beträgt 0,01 bis 1 mm. Wenn der Durchmesser der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz weniger als 0,01 mm beträgt, vergrößert sich die äußere Oberfläche der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz, und es werden nützliche Substanzen wie Verdauungsenzyme leicht adsorbiert. Beträgt der Durchmesser mehr als 1 mm, wird der Diffusionsweg von toxischen Substanzen in das Innere der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz verlängert und das Adsorptionsvermögen verschlechtert. Der Durchmesser beträgt vorzugsweise 0,02 bis 0,8 mm. Die Feststellung, dass "der Durchmesser D1 bis Du beträgt", die hierin benutzt wird, bedeutet, dass der durch ein Sieb hindurchgehende Prozentsatz (%) im Bereich einer Maschenweite von D1 bis Du 90 % oder mehr in der die Teilchengrößen kumulierenden Standardkurve, die entsprechend JIS K 1474 aufgestellt worden ist, wie weiter unten in Bezug auf das Verfahren zur Bestimmung des mittleren Teilchendurchmessers beschrieben, beträgt.

[0015] Die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz, die als erfindungsgemäßes Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung verwendet wird, besitzt eine durch das BET-Verfahren bestimmte spezifische Oberfläche (anschließend mit "SSA" abgekürzt) von 700 m^2/g oder größer. Wenn die SSA der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz weniger als 700 m^2/g beträgt, wird das Adsorptionsvermögen für toxische Substanzen verschlechtert. Die SSA beträgt vorzugsweise 800 m^2/g oder mehr. Die Obergrenze der SSA ist nicht besonders beschränkt, wobei aber die SSA vorzugsweise 2500 m^2/g oder weniger wegen der Schüttdichte und Festigkeit beträgt.

[0016] Die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz, die als erfindungsgemäßes Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung verwendet wird, besitzt einen speziellen Anteil an funktionellen Gruppen, das heißt einen Gesamtanteil an sauren Gruppen von 0,30 bis 1,20 mequ./g und einen Gesamtanteil an basischen Gruppen von 0,20 bis 0,70 mequ./g. Wenn die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz die Anforderungen an die funktionellen Gruppen, das heißt, dass der Gesamtanteil an sauren Gruppen 0,30 bis 1,20 mequ./g und der Gesamtanteil an basischen Gruppen 0,20 bis 0,70 mequ/g. beträgt, nicht erfüllt, wird das Adsorptionsvermögen für schädliche Substanzen verschlechtert. Hinsichtlich der Anforderungen an die funktionellen Gruppen beträgt der Gesamtanteil an sauren Gruppen vorzugsweise 0,30 bis 1,00 mequ./g und der Gesamtanteil an basischen Gruppen vorzugsweise 0,30 bis 0,60 mequ./g. Wenn das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung als Arzneimittel zur Behandlung einer Leber- oder Nierenerkrankung verwendet wird, besteht ein bevorzugter Aufbau der funktionellen Gruppen darin, dass der Gesamtanteil an sauren Gruppen 0,30 bis 1,20 mequ./g, der Gesamtanteil an basischen Gruppen 0,20 bis 0,70 mequ./g, der Anteil an phenolischen Hydroxylgruppen 0,20 bis 0,70 mequ./g und an Carboxylgruppen 0,15 mequ./g oder weniger, das Verhältnis (a/b) von Gesamtanteil an sauren Gruppen (a) zu Gesamtanteil an basischen Gruppen (b) 0,40 bis 2,5 und die Beziehung [(b + c) – d] des Gesamtanteils an basischen Gruppen (b), der phenolischen Hydroxylgruppen (c) und der Carboxylgruppen (d) 0,60 oder mehr beträgt.

[0017] Die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz, die als erfindungsgemäßes Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung verwendet wird, kann beispielsweise durch folgende Verfahren hergestellt werden.

[0018] Zunächst wird eine dicyclische oder tricyclische aromatische Verbindung oder ein Gemisch davon mit einem Siedepunkt von 200 °C oder darüber als Additiv zu einem Pech wie einem Erdölpech oder Kohlepech gegeben. Das Ganze wird erhitzt und vermischt und anschließend geformt, um ein geformtes Pech zu erhalten. Die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz ist für eine orale Verabreichung bestimmt, weshalb der

Ausgangsstoff unter dem Gesichtspunkt der Sicherheit eine ausreichende Reinheit und stabile Eigenschaften haben muss.

[0019] Danach wird das geformte Pech in heißem Wasser unter Rühren bei 70 bis 180 °C dispergiert und granuliert, um ein mikrokugelig geformtes Pech zu erhalten. Dann wird das Additiv extrahiert und aus dem geformten Pech durch ein Lösungsmittel, das gegenüber dem Pech ein niedrigeres Lösungsvermögen, aber ein höheres Lösungsvermögen für das Additiv hat, entfernt. Das resultierende poröse Pech wird mit einem Oxidationsmittel oxidiert, um ein poröses Pech mit Unschmelzbarkeit in der Wärme zu erhalten. Das resultierende unschmelzbare poröse Pech wird bei 800 bis 1000 °C in einem Gasstrom wie einem aus Wasserdampf oder Kohlendioxid, der (das) mit Kohlenstoff reaktionsfähig ist, behandelt, um eine poröse kohlenstoffartige Substanz zu erhalten.

[0020] Danach wird die resultierende poröse kohlenstoffartige Substanz bei 300 bis 800 °C und vorzugsweise 320 bis 600 °C in einer Atmosphäre, die 0,1 bis 50 Vol.-% vorzugsweise 1 bis 30 Vol.-%, und besonders bevorzugt 3 bis 20 Vol.-% Sauerstoff enthält, oxidiert und anschließend durch Erhitzen bei 800 bis 1200 °C und vorzugsweise 800 bis 1000 °C in einer Atmosphäre aus einem nicht oxidationsfähigen Gas reduziert, um die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz zu erhalten, die als erfindungsgemäßes Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung verwendet wird.

[0021] Bei diesem Verfahren kann in der Atmosphäre, die Sauerstoff mit einem bestimmten Anteil enthält, reiner Sauerstoff, Stickoxide oder Luft die Sauerstoffquelle sein. Für die gegenüber Kohlenstoff inerte Atmosphäre kann beispielsweise Stickstoff, Argon oder Helium allein oder als Gemisch davon verwendet werden.

[0022] Der Zweck der Zugabe der aromatischen Verbindung zu dem rohen Pech besteht darin, dass dessen Fließfähigkeit verbessert wird, wodurch sein Granulieren leichter wird, und das poröse Pech durch Extrahieren und Entfernen des Additivs aus dem geformten Pech hergestellt wird, wodurch die Steuerung der Struktur und die Calcinierung des kohlenstoffartigen Materials durch Oxidation in den folgenden Stufen erleichtert wird. Als Additiv kann beispielsweise Naphthalin, Methylnaphthalin, Phenylnaphthalin, Benzylnaphthalin, Methylanthracen, Phenanthren oder Biphenyl allein oder in einem Gemisch davon verwendet werden. Dabei beträgt der Anteil des zu dem Pech zugegebenen Additivs vorzugsweise 10 bis 50 Gew.-Tl. aromatische Verbindung, bezogen auf 100 Gew.-Tl. Pech.

[0023] Es ist bevorzugt, dass Pech und Additiv unter Schmelzbedingungen unter Erhitzen vermischt werden, um eine homogene Mischung zu erreichen. Weiterhin ist es bevorzugt, dass das Gemisch aus Pech und Additiv geformt wird, um Teilchen mit einer Größe von etwa 0,01 bis 1 mm zu bilden, um die Teilchengröße (Durchmesser) des resultierenden porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Adsorptionsmittels zu kontrollieren. Die Formgebung kann während des Schmelzvorgangs oder durch Vermahlen des Gemischs, nachdem es abgekühlt worden ist, durchgeführt werden.

[0024] Ein bevorzugtes Lösungsmittel, das zum Extrahieren und Entfernen des Additivs aus dem Gemisch aus Pech und Additiv verwendet wird, kann beispielsweise ein aliphatischer Kohlenwasserstoff wie Butan, Pentan, Hexan oder Heptan, ein Gemisch, das einen aliphatischen Kohlenwasserstoff als Hauptbestandteil enthält, wie Petrolether oder Kerosin, oder ein aliphatischer Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Butanol sein.

[0025] Das Additiv kann aus dem geformten Gemisch durch Extrahieren des Additivs mit dem Lösungsmittel aus dem aus Pech und Additiv geformten Gemisch, wobei dessen Form erhalten bleibt, entfernt werden. Dabei wird vorausgesetzt, dass nach der Extraktion sich durchgängige Löcher aus dem Additiv in dem geformten Erzeugnis gebildet haben und ein geformtes Pech mit einer einheitlichen Porosität erhalten werden kann.

[0026] Danach wird das resultierende poröse geformte Pech unschmelzbar gemacht, das heißt das resultierende geformte poröse Pech wird mit einem Oxidationsmittel, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis 300 °C, oxidiert, um ein poröses unschmelzbares geformtes Pech mit Unschmelzbarkeit in der Hitze zu erhalten. Als Oxidationsmittel kann beispielsweise gasförmiger Sauerstoff (O_2) oder ein Gasgemisch, das durch Verdünnen von Sauerstoff (O_2) mit Luft oder Stickstoff hergestellt worden ist, verwendet werden.

[0027] Die Eigenschaften der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz, die als erfindungsgemäßes Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung verwendet wird, das heißt der mittlere Teilchendurchmesser, die spezifische Oberfläche, das Porenvolumen, der Gesamtanteil an sauren Gruppen und der Gesamtanteil an basischen Gruppen, werden durch folgende Verfahren gemessen.

(1) Mittlerer Teilchendurchmesser

[0028] Für die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz wird entsprechend JIS K 1474 eine die Teilchengrößen kumulierende Standardkurve aufgestellt. Der mittlere Teilchendurchmesser wird aus der Maschenweite (mm) am Schnittpunkt der Linie, die horizontal zur Abszisse verläuft und ab dem Schnittpunkt in der die Teilchengrößen kumulierenden Standardkurve mit der senkrechten Linie ab dem 50-%-Punkt der Abszisse beginnt, bestimmt.

(2) Spezifische Oberfläche

[0029] Die adsorbierte Gasmenge wird mit einem Messgerät für die spezifische Oberfläche (beispielsweise Flow Sorb II 2300, hergestellt von MICROMERITICS) entsprechend einem Gasadsorptionsverfahren mit kontinuierlichem Durchfluss für eine Probe aus der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz gemessen und die spezifische Oberfläche mit der BET-Gleichung berechnet. Insbesondere wird die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz als Probe in ein Probenröhrchen gefüllt. Ein Heliumstrom, der 30 Vol.-% Stickstoff enthält, wird durch das Probenröhrchen geleitet und der Stickstoffanteil, der an der Probe aus der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz adsorbiert worden ist, wird durch folgende Vorgänge gemessen. Speziell wird das Probenröhrchen auf –196 °C abgekühlt, wodurch Stickstoff an der Probe aus der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz adsorbiert wird, und anschließend die Temperatur des Probenröhrchens auf Raumtemperatur erhöht. Während der Temperaturerhöhung wird Stickstoff aus der Probe aus der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz emittiert. Der Anteil des emittierten Stickstoffs wird durch einen Wärmeleitfähigkeitsdetektor als Menge (v) an adsorbiertem Gas gemessen.

[0030] Der Wert v_m wird entsprechend der Einpunktmethode (relativer Druck x = 0,3) durch die Stickstoffadsorption bei der Temperatur des flüssigen Stickstoffs unter Anwendung der Näherungsgleichung:

$$v_m = 1/(v\cdot(1 - x)),$$

die sich aus der BET-Gleichung ableitet, berechnet. Danach wird die spezifische Oberfläche der Probe berechnet mit der Gleichung:

$$\text{spezifische Oberfläche} = 4{,}35\cdot v_m(m^2/g).$$

[0031] In diesen Gleichungen bedeutet v_m den adsorbierten Anteil (cm^3/g), der zur Bildung einer monomolekularen Schicht auf der Probenoberfläche erforderlich ist, v den tatsächlich festgestellten adsorbierten Anteil (cm^3/g) und x den relativen Druck.

(3) (Porenvolumen durch das Quecksilberinjektionsverfahren

[0032] Das Porenvolumen kann mit einem Quecksilberporosimeter (beispielsweise AUTOPORE 9200, hergestellt von MICROMERITICS) gemessen werden. Die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz wird als Probe in ein Probengefäß gefüllt und unter einem Druck von 2,67 Pa oder niedriger 30 Minuten lang entgast. Danach wird Quecksilber in das Probengefäß gefüllt und der Druck allmählich erhöht (Maximaldruck = 414 MPa), um das Quecksilber in die Mikroporen der Probe aus der kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz zu pressen. Die Porenvolumenverteilung der Probe aus der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz wird aus der Beziehung zwischen dem Druck und der Menge des hineingepressten Quecksilbers durch die weiter unten genannten Gleichungen gemessen.

[0033] Insbesondere wird das Quecksilbervolumen in die Probe aus der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz hineingepresst, während der ausgeübte Druck von einem Druck (0,07 MPa), der einem Porendurchmesser von 15 μm entspricht, auf den Maximaldruck (414 MPa), der einem Porendurchmesser von 3 nm entspricht, erhöht wird. Der Porendurchmesser kann wie folgt berechnet werden. Wenn das Quecksilber in eine zylindrische Mikropore mit dem Durchmesser (D) durch Ausüben eines Drucks (P) hineingepresst wird, wird die Oberflächenspannung (γ) des Quecksilbers mit dem Druck, der auf dem Querschnitt der Mikropore lastet, ausgeglichen, weshalb folgende Gleichung gilt:

$$-\pi D\gamma\cos\theta = \pi(D/2)^2\cdot P,$$

worin θ den Kontaktwinkel des Quecksilbers mit der Wand der Mikropore bedeutet. Deshalb gilt auch folgende Gleichung:

$D = (-4\gamma\cos\theta)/P.$

[0034] In dieser Patentbeschreibung wird die Beziehung zwischen dem Druck (P) und dem Porendurchmesser (D) berechnet durch die Gleichung:

$D = 1{,}27/P,$

vorausgesetzt, dass die Oberflächenspannung des Quecksilbers 484 dyn/cm, der Kontaktwinkel des Quecksilbers mit dem Kohlenstoff 130°, die Druckeinheit P MPa und die Einheit des Porendurchmessers D μm beträgt. Das Volumen der Poren mit einem Durchmesser von 20 bis 15000 nm entspricht erfindungsgemäß einem Quecksilbervolumen, das durch Ausüben eines Drucks, der von 0,07 MPa auf 63,5 MPa erhöht wurde, hineingepresst worden ist.

(4) Gesamtanteil der sauren Gruppen

[0035] Der Gesamtanteil der sauren Gruppen ist die verbrauchte NaOH-Menge, die durch Zugabe von 1 g einer Probe aus der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz, nachdem sie zermahlen worden ist, um Teilchen mit einer Größe von kleiner als 200 mesh zu bilden, zu 50 ml einer 0,05 N NaOH-Lösung, 48 Stunden langes Schütteln des Gemischs, Abfiltrieren der Probe aus der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz und Titrieren bis zur Neutralisation bestimmt werden kann.

(5) Gesamtanteil der basischen Gruppen

[0036] Der Gesamtanteil der basischen Gruppen ist die verbrauchte HCl-Menge, die durch Zugabe von 1 g einer Probe aus der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz, nachdem sie zermahlen worden ist, um Teilchen mit einer Größe von kleiner als 200 mesh zu bilden, zu 50 ml einer 0,05 N HCl-Lösung, 24 Stunden langes Schütteln des Gemischs, Abfiltrieren der Probe aus der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz und Titrieren bis zur Neutralisation bestimmt werden kann.

[0037] Die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz, die als erfindungsgemäßes Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung verwendet wird, enthält beide ionischen Gruppen, das heißt saure Gruppen und basische Gruppen wie zuvor beschrieben, und weist ein ausgezeichnetes selektives Adsorptionsvermögen für toxische Substanzen im Darm auf. Deshalb ist die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz bei der Behandlung einer Lebererkrankung wie einem Tremor, einer Enzephalopathie, einer Stoffwechselstörung oder Funktionsstörung und auch bei der Verbesserung des Krankheitszustandes eines Patienten, der an einer Nierenerkrankung bei einem leichten Nierenschaden vor einer Dialyse leidet, oder bei einem Patienten während der Dialyse wirkungsvoll. Weiterhin kann die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz bei der Behandlung einer von einer toxischen Substanz im Körper verursachten Erkrankung wie einer Psychose verwendet werden.

[0038] Wenn das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung als Arzneimittel zur Behandlung einer Leber- oder Nierenerkrankung verwendet wird, ist seine Dosierung von Lebewesen (Mensch oder anderes Tier), Alter, individuellen Besonderheiten, Erkrankungszustand usw. abhängig. Deshalb kann in manchen Fällen eine Dosierung außerhalb der folgenden geeignet sein, wobei aber im Allgemeinen die orale Dosierung bei einem Menschen üblicherweise 1 bis 20 g des Adsorptionsmittels pro Tag beträgt, wobei die Tagesdosis auf drei oder vier Teile aufgeteilt werden kann. Die Dosierung kann geeigneterweise mit dem Erkrankungszustand variieren. Die Formulierung kann in einer beliebigen Form wie Pulver, Granulat, Tabletten, mit Zucker überzogene Tabletten, Kapseln, Suspensionen, Stäbchen, aufgeteilte Portionen oder Emulsionen verabreicht werden. Bei Kapseln können die üblichen Gelatinekapseln oder erforderlichenfalls enterische Kapseln verwendet werden. Bei Tabletten müssen die Formulierungen sich im Körper auf die ursprünglichen feinen Teilchen auflösen lassen. Das Adsorptionsmittel kann als Gemisch mit einem Elektrolyt-kontrollierenden Mittel wie Aluminiumgel oder KAYEXALATE® (Windrop Lab, USA) oder anderen Mitteln verwendet werden.

BEISPIELE

[0039] Die Erfindung wird anschließend anhand der folgenden Beispiele, durch welche sie jedoch auf keine Weise beschränkt werden soll, näher erläutert.

[0040] In den folgenden Beispielen werden ein Adsorptionsversuch mit α-Amylase und ein Adsorptionsversuch mit DL-β-Aminoisobuttersäure entsprechend den folgenden Verfahren durchgeführt und wird das selek-

tive Adsorptionsvermögen durch folgende Methode berechnet.

(1) Adsorptionsversuch mit α-Amylase

[0041] Eine Probe aus der porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz wurde getrocknet, und es wurden 0,125 g der getrockneten Probe genau ausgewogen und in einen mit einem eingeschliffenen Stopfen versehenen Erlenmeyerkolben gefüllt. Weiterhin wurde 0,100 g (verflüssigte) α-Amylase genau ausgewogen und durch Zugabe eines Phosphatpuffers (pH 7,4) gelöst, um eine Mutterlösung mit dem genauen Volumen von 1000 ml herzustellen. Die Mutterlösung wurde mit der genauen Menge von 50 ml in den mit einem eingeschliffenen Stopfen versehenen Erlenmeyerkolben gefüllt. Der Kolben wurde 3 Stunden lang bei 37 ± 1 °C geschüttelt. Das Produkt im Kolben wurde durch Saugen durch einen 0,65-μm-Membranfilter abfiltriert. Das erste Filtrat (etwa 20 ml) wurde verworfen und das folgende Filtrat (etwa 10 ml) als Probenlösung genommen.

[0042] Dieselben Vorgänge wurden wiederholt, außer dass ausschließlich ein Phosphatpuffer (pH 7,4) verwendet wurde, um ein Filtrat als Korrekturlösung zu erhalten. Die Probenlösung und die Korrekturlösung wurden durch absorptiometrische Analyse unter Verwendung eines Phosphatpuffers (pH 7,4) als Kontrolle analysiert. Das Absorptionsvermögen bei einer Wellenlänge von 282 nm wurde gemessen. Die Differenz zwischen dem Absorptionsvermögen der Probenlösung und dem Absorptionsvermögen der Korrekturlösung wurde als Testabsorptionsvermögen genommen.

[0043] Es wurde eine Standardkurve aufgestellt, indem die α-Amylase-Mutterlösung mit der genauen Menge von 0 ml, 25 ml, 50 ml, 75 ml oder 100 ml in einen Messkolben gegeben, ein Phosphatpuffer (pH 7,4) bis auf 100 ml aufgefüllt und das Absorptionsvermögen bei einer Wellenlänge von 282 nm gemessen wurde. Aus dem Testabsorptionsvermögen und der Standardkurve wurde der Anteil (mg/dl) der in der Lösung übrig gebliebenen α-Amylase berechnet.

[0044] Zur Messung der Abhängigkeit von der Menge der Probe aus einer porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz wurden dieselben Vorgänge wiederholt, außer dass die verwendete Menge der Probe aus einer porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz 0,500 g betrug, und es wurde das Testabsorptionsvermögen gemessen und der Anteil der in der Lösung übrig gebliebenen α-Amylase wie zuvor berechnet.

(2) Adsorptionsversuch mit DL-β-Aminoisobuttersäure

[0045] Die Probe aus einer porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz wurde getrocknet, und es wurden 2,500 g der getrockneten Probe genau ausgewogen und in einen mit einem eingeschliffenen Stopfen versehenen Erlenmeyerkolben gefüllt. Weiterhin wurde 0,100 g DL-β-Aminoisobuttersäure genau ausgewogen und durch Zugabe eines Phosphatpuffers (pH 7,4) gelöst, um eine Mutterlösung mit dem genauen Volumen von 1000 ml herzustellen. Die Mutterlösung wurde mit der genauen Menge von 50 ml in den mit einem eingeschliffenen Stopfen versehenen Erlenmeyerkolben gefüllt. Der Kolben wurde 3 Stunden lang bei 37 ± 1 °C geschüttelt. Das Produkt im Kolben wurde durch Saugen durch einen 0,65-μm-Membranfilter abfiltriert. Das erste Filtrat (etwa 20 ml) wurde verworfen und das folgende Filtrat (etwa 10 ml) als Probelösung genommen.

[0046] Danach wurde 0,1 ml der Probenlösung genau ausgewogen und in ein Teströhrchen gefüllt. Es wurde ein Phosphatpuffer (pH 8,0) mit der genauen Menge von 5 ml zugegeben und das Ganze gemischt. Anschließend wurde eine Lösung, die durch Lösen von 0,100 g Fluorescamin in 100 ml Aceton (für eine nichtwässrige Titration) hergestellt worden war, mit der genauen Menge von 1 ml zugegeben, das Ganze vermischt und 15 Minuten lang stehen gelassen. Die resultierende Lösung wurde durch Fluorometrie analysiert und die Fluoreszenz bei einer Anregungswellenlänge von 390 nm und einer Fluoreszenzwellenlänge von 475 nm gemessen.

[0047] Es wurde eine Standardkurve aufgestellt, indem 100 ml eines Gemischs aus 0 ml, 15 ml, 50 ml, 75 ml und 100 ml der DL-β-Aminoisobuttersäure-Mutterlösung und dem Rest aus Phosphatpuffer (pH 7,4) hergestellt, das Gemisch gerührt und filtriert, das resultierende Filtrat mit der genauen Menge von 0,1 ml in ein Probenröhrchen gefüllt, ein Phosphatpuffer (pH 8,0) mit der genauen Menge von 5 ml zugegeben, das Ganze vermischt, eine Lösung (genaue Menge: 1 ml), die durch Lösen von 0,100 g Fluorescamin in 100 ml Aceton (für eine nichtwässrige Lösung) hergestellt worden war, zugegeben, das Ganze vermischt, 15 Minuten stehen gelassen, die erhaltene Lösung durch Fluorometrie analysiert und die Fluoreszenz bei einer Anregungswellenlänge von 390 nm und einer Fluoreszenzwellenlänge von 475 nm gemessen wurde. Schließlich wurde der Anteil (mg/dl) der in der Lösung übrig gebliebenen DL-β-Aminoisobuttersäure unter Verwendung der Standardkurve berechnet.

[0048] Zur Messung der Abhängigkeit von der Menge der Probe aus einer porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz wurden dieselben Vorgänge wiederholt, außer dass die verwendete Menge der Probe aus einer porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz 0,500 g betrug, und es wurde die Testfluoreszenz gemessen und der Anteil der in der Lösung übrig gebliebenen DL-β-Aminoisobuttersäure wie zuvor berechnet.

(3) Selektives Adsorptionsvermögen

[0049] Das selektive Adsorptionsvermögen wurde aus dem Anteil der in der Lösung im α-Amylase-Adsorptionsversuch übrig gebliebenen α-Amylase, wobei die verwendete Menge des kohlenstoffartigen Adsorptionsmittels 0,500 g betrug, und dem Anteil der im DL-β-Aminoisobuttersäure-Adsorptionsversuch in der Lösung übrig gebliebenen DL-β-Aminoisobuttersäure, wobei die verwendete Menge des kohlenstoffartigen Adsorptionsmittels 0,500 g betrug, unter Anwendung der Gleichung:

$$A = (10 - Tr)/(10 - Ur),$$

worin A das selektive Adsorptionsvermögen, Tr den in der Lösung übrig gebliebenen DL-β-Aminoisobuttersäure-Anteil und Ur den in der Lösung übrig gebliebenen α-Amylase-Anteil bedeutet, berechnet.

Beispiel 1

[0050] Erdölpech (68 kg) (Erweichungspunkt = 210 °C, Gehalt an in Chinolin Unlöslichem = nicht mehr als 1 Gew.-%, Verhältnis von Wasserstoffatomen/Kohlenstoffatomen = 0,63) und Naphthalin (32 kg) wurden in einen mit Rotorblättern ausgerüsteten Autoklaven (Innenvolumen = 300 l) gefüllt, bei 180 °C geschmolzen und vermischt. Das Gemisch wurde bei 80 bis 90 °C extrudiert, um strangförmige Produkte zu bilden. Danach wurden die strangförmigen Produkte derart zerbrochen, dass das Verhältnis von Durchmesser zu Länge etwa 1 bis 2 betrug.

[0051] Die resultierenden zerbrochenen Produkte wurden in eine wässrige Lösung, die 0,23 Gew.-% Polyvinylalkohol (Verseifungszahl = 88 %) enthielt, gegeben, bei 93 °C erhitzt und unter Rühren dispergiert, um kugelförmig gemacht zu werden. Danach wurde das Ganze abgekühlt, indem die wässrige Polyvinylalkohollösung durch Wasser 3 Stunden lang bei 20 °C ersetzt wurde, wodurch das Pech erstarren gelassen wurde, Naphthalinkristalle ausgefällt wurden und eine Suspension aus kugelförmigen Pechprodukten erhalten wurde.

[0052] Nachdem das meiste Wasser durch Filtration entfernt worden war, wurde das Naphthalin aus dem Pech extrahiert und mit n-Hexan mit einer Menge von etwa dem 6-Fachen wie derjenigen der kugelförmigen Pechprodukte entfernt. Das resultierende poröse kugelförmige Pech wurde auf 235 °C erhitzt, indem ein Heißluftstrom durch eine Wirbelschicht geschickt wurde, und 1 Stunde lang bei 235 °C stehen gelassen, wodurch es oxidiert wurde, und ein poröses kugelförmiges oxidiertes Pech, das in der Hitze unschmelzbar war, erhalten wurde.

[0053] Danach wurde das resultierende poröse kugelförmige oxidierte Pech 170 Minuten lang in einer Wirbelschicht bei 900 °C durch eine Stickstoffatmosphäre, die 50 Vol.-% Wasserdampf enthielt, aktiviert, um eine poröse kugelförmige Aktivkohle zu erhalten. Weiterhin wurde die resultierende poröse kugelförmige Aktivkohle in einer Wirbelschicht 195 Minuten lang bei 470 °C durch eine Stickstoff-Sauerstoff-Atmosphäre, die 18,5 Vol.-% Sauerstoff enthielt, oxidiert und 17 Minuten lang in einer Wirbelschicht bei 900 °C durch eine Stickstoffatmosphäre reduziert, wobei eine poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz erhalten wurde.

[0054] Die Eigenschaften der resultierenden kohlenstoffartigen Substanz sind in den Tabellen 1 und 2 mitgeteilt.

Beispiel 2

[0055] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, außer dass die Aktivierungszeit des porösen kugelförmigen oxidierten Pechs 80 Minuten betrug, um die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz zu erhalten. Die Eigenschaften der resultierenden kohlenstoffartigen Substanz sind in den Tabellen 1 und 2 mitgeteilt.

Beispiel 3

[0056] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, außer dass die Aktivierungszeit des porösen kugelförmigen oxidierten Pechs 120 Minuten betrug, um die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz zu erhalten.

[0057] Die Eigenschaften der resultierenden kohlenstoffartigen Substanz sind in den Tabellen 1 und 2 mitgeteilt.

Beispiel 4

[0058] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, außer dass die Aktivierungszeit des porösen kugelförmigen oxidierten Pechs 240 Minuten betrug, um die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz zu erhalten. Die Eigenschaften der resultierenden kohlenstoffartigen Substanz sind in den Tabellen 1 und 2 mitgeteilt.

Beispiel 5

[0059] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, außer dass die Temperatur des Kühlwassers zum Aus fällen des Pechs und der Naphthalinkristalle 25 °C betrug, um die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz zu erhalten. Die Eigenschaften der resultierenden kohlenstoffartigen Substanz sind in den Tabellen 1 und 2 mitgeteilt.

Vergleichsbeispiel 1

[0060] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, außer dass anstelle der Aktivierung des porösen kugelförmigen oxidierten Pechs die Temperatur des porösen kugelförmigen oxidierten Pechs 90 Minuten lang auf 900 °C in einer Wirbelschicht durch einen Stickstoffstrom erhöht und, nachdem die Temperatur 900 °C erreicht hatte, das Pech abkühlen gelassen wurde, um die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz zu erhalten. Die Eigenschaften der resultierenden kohlenstoffartigen Substanz sind in den Tabellen 1 und 2 mitgeteilt.

Vergleichsbeispiel 2

[0061] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, außer dass die Temperatur des Kühlwassers zum Ausfällen des Pechs und der Naphthalinkristalle 30 °C und die Temperatur zum Oxidieren des porösen kugelförmigen Pechs zu dem porösen kugelförmigen oxidierten Pech 260 °C betrug, um die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz zu erhalten. Die Eigenschaften der resultierenden kohlenstoffartigen Substanz sind in den Tabellen 1 und 2 mitgeteilt.

Vergleichsbeispiel 3

[0062] Die in Beispiel 1 erhaltene poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz wurde in einer Mühle zu einem Pulver mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 20 μm zermahlen, um eine pulverförmige poröse kohlenstoffartige Substanz zu erhalten. Die Eigenschaften der resultierenden kohlenstoffartigen Substanz sind in den Tabellen 1 und 2 mitgeteilt.

Vergleichsbeispiel 4

[0063] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, außer dass die Reduktionsbehandlung der porösen kugelförmigen Aktivkohle nicht durchgeführt wurde, um die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz zu erhalten. Die Eigenschaften der resultierenden kohlenstoffartigen Substanz sind in den Tabellen 1 und 2 mitgeteilt.

Vergleichsbeispiel 5

[0064] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, außer dass die Oxidationsbehandlung und die Reduktionsbehandlung der porösen kugelförmigen Aktivkohle nicht durchgeführt wurden, um die poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz zu erhalten. Die Eigenschaften der resultierenden kohlenstoffartigen Substanz sind in den Tabellen 1 und 2 mitgeteilt.

Vergleichsbeispiel 6

[0065] Zum Vergleich wurde eine in der japanischen Pharmakopoë stehende medizinische Aktivkohle auf dieselbe Weise bewertet. Diese medizinische Aktivkohle ist pulverförmig. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 mitgeteilt.

Tabelle 1

	Ausgangsstoff	Aktivierungs-zeit min	SSA m^2/g	Porenvolumen ml/g	Mittlerer Teil-chendurch-messer µm
Bsp. 1	Pech	170	1300	0,08	350
Bsp. 2	Pech	80	800	0,06	350
Bsp. 3	Pech	120	1100	0,07	350
Bsp. 4	Pech	240	1800	0,09	350
Bsp. 5	Pech	170	1320	0,09	350
Vergl. Bsp. 1	Pech	0	540	0,03	350
Vergl. Bsp. 2	Pech	170	1350	0,12	350
Vergl. Bsp. 3	Pech	170	1350	–	20
Vergl. Bsp. 4	Pech	170	1300	0,15	350
Vergl. Bsp. 5	Pech	170	1300	0,09	350
Vergl. Bsp. 6	medizinische Aktivkohle	–	900	0,42	40

[0066] Das Porenvolumen in Tabelle 1 wurde durch das Quecksilberinjektionsverfahren bestimmt und entspricht dem Volumen der Poren mit einem Durchmesser von 20 bis 15000 nm.

Tabelle 2

	Gesamtanteil der sauren Gruppen	Gesamtanteil der basischen Gruppen	Anteil der in der Lösung übrig gebliebenen α-Amylase (mg/dl)		Anteil der in der Lösung übrig gebliebenen DL-β-Aminoisobuttersäure (mg/dl)		Selektives Adsorptionsvermögen
			0,125 g	0,50 g	0,50 g	2,50 g	
	mequ./g	mequ./g					
Beispiel 1	0,67	0,54	8,47	7,19	5,24	0,14	1,69
Beispiel 2	0,62	0,47	8,77	7,83	6,19	0,65	1,76
Beispiel 3	0,65	0,50	8,61	7,55	5,72	0,32	1,75
Beispiel 4	0,68	0,57	8,63	7,02	5,17	0,15	1,62
Beispiel 5	0,67	0,54	8,38	7,15	5,23	0,14	1,67
Vergleichs-Beispiel 1	0,52	0,36	9,06	8,59	8,59	5,42	1,00
Vergleichs-Beispiel 2	0,67	0,54	7,85	5,56	5,25	0,14	1,07
Vergleichs-Beispiel 3	0,68	0,55	7,78	5,10	5,21	0,13	0,98
Vergleichs-Beispiel 4	2,48	0,06	6,33	2,56	7,70	4,67	0,31
Vergleichs-Beispiel 5	0,18	0,58	8,63	7,68	8,46	4,30	0,66
Vergleichs-Beispiel 6	0,65	0,44	0,04	0,00	8,99	5,70	0,10

[0067] In Fig. 1 ist die Beziehung zwischen dem selektiven Adsorptionsvermögen und dem Porenvolumen des kohlenstoffartigen Adsorptionsmittels für sieben (7) in den Beispielen 1 bis 5 und Vergleichsbeispielen 1 und 2 hergestellte kohlenstoffartige Adsorptionsmittel gezeigt. Die sieben Adsorptionsmittel hatten ähnliche Eigenschaften, abgesehen von dem Porenvolumen, und waren durch ähnliche Verfahren hergestellt worden.

Wie Fig. 1 zu entnehmen, besitzen die kohlenstoffartigen Adsorptionsmittel mit einem Porenvolumen von 0,04 bis 0,10 ml/g ein ausgezeichnetes selektives Adsorptionsvermögen. Weiterhin ist Tabelle 2 und Fig. 1 zu entnehmen, dass das erfindungsgemäße poröse kugelförmige kohlenstoffartige Adsorptionsmittel ein ausgezeichnetes selektives Adsorptionsvermögen besitzt.

Beispiele zum Nachweis der Unschädlichkeit

(1) Nachweis der Unschädlichkeit einer Einzeldosis

[0068] Das in Beispiel 1 hergestellte erfindungsgemäße Adsorptionsmittel wurde als Probe verwendet. Die Probe wurde fünf männlichen SD-Ratten (6 Wochen alt) mit einer Dosierung von 5 g/kg/Tag durch einen flexiblen Wegwerfkatheter pro Ratte zwangsweise oral verabreicht. Am achten Tag nach dem Tag der Verabreichung wurden Überleben, Verhalten, Aussehen und Gewichtsveränderung ermittelt. Am neunten Tag nach dem Tag der Verabreichung wurde eine Autopsie durchgeführt. Leber, Nieren und Magendarmtrakt wurden visuell begutachtet, und Leber und Nieren wurden gewogen.

[0069] Kurz nach der Verabreichung und während des Beobachtungszeitraums wurden bei den Ratten keine allgemeinen Abnormitäten festgestellt. Es trat keine Unterdrückung der Körpergewichtszunahme und keine Veränderung des Organgewichts auf. Weiterhin wurde bei den Ratten bei der Autopsie keine Veränderung visuell festgestellt. Im Magendarmtrakt der Ratten wurden keine Abnormitäten visuell festgestellt. Wie zuvor wurde auch keine toxikologische Veränderung im Einzel-Dosis-Versuch mit dem erfindungsgemäßen Adsorptionsmittel gefunden.

(2) Unschädlichkeitsnachweis bei mehreren Dosen

[0070] Das in Beispiel 1 hergestellte erfindungsgemäße Adsorptionsmittel wurde als Probe verwendet. Es wurde ein Mischfutter derart hergestellt, dass die Dosis 5 g/kg/Tag betrug. 28 Tage lang wurde fünf männlichen SD-Ratten (6 Wochen alt) erlaubt, 24 Stunden lang nach Belieben zu fressen. Während die Verabreichung durchgeführt wurde, wurden Überleben, Verhalten, Aussehen und Gewichtsveränderung verfolgt. Am 29. Tag nach Beginn der Verabreichung wurde eine Blutprobe entnommen und eine Autopsie durchgeführt. Leber, Nieren und Magendarmtrakt wurden visuell begutachtet und Leber und Nieren gewogen. Proteinfraktionen im Serum, Gesamtcholesterin und anorganischer Phosphor wurden durch eine hämochemische Analyse gemessen.

[0071] Bei den Ratten wurde keine Veränderung des allgemeinen Zustandes im Versuchszeitraum festgestellt. Das Körpergewicht einer jeden Ratte und die aufgenommene Futtermenge waren auf zufriedenstellende Weise erhöht. Die mittlere Dosis wurde aus der aufgenommenen Futtermenge auf etwa 5 g/kg/Tag berechnet. In den Organgewichten oder in der hämochemischen Analyse wurden keine besonderen Veränderungen festgestellt. Weiterhin wurde bei der Autopsie keine Veränderung, die auf die Verabreichung des erfindungsgemäßen Adsorptionsmittels zurückzuführen gewesen wäre, bei den Ratten visuell gefunden. Im Magendarmtrakt der Ratten wurde auch keine Abnormität visuell festgestellt. Wie zuvor wurden keine toxikologischen Veränderungen 28 Tage lang im dem Versuch mit mehreren Dosen des erfindungsgemäßen Adsorptionsmittels beobachtet.

Pharmakologische Beispiele

(1) Verbessernde Wirkung auf eine Nierenerkrankung

[0072] Das in Beispiel 1 hergestellte erfindungsgemäße Adsorptionsmittel wurde als Probe verwendet. Achtzehn Ratten mit einer Nierenfunktionsstörung wurden in zwei Gruppen eingeteilt, eine Kontrollgruppe (9 Ratten) und eine Gruppe (9 Ratten), der das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel verabreicht wurde, sodass zwischen ihnen kein größeres Ungleichgewicht bestand. 19 Wochen lang wurde den Ratten der Kontrollgruppe normales Futter gegeben, während den Ratten in der Verabreichungsgruppe normales Futter und das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel (mit einer Menge von 0,4 g/Tag auf 100 g Körpergewicht) oral verabreicht wurde. Nach Verabreichung wurden die Nierenfunktionen, das heißt Creatinin-Clearance und der Serumcreatininwert, bestimmt und der Proteinanteil im Urin nach einer 24 Stunden langen Urinsammlung analysiert. Weiterhin wurde eine Verletzung in einer Niere durch eine PAS-angefärbte Probe untersucht. Für einen statistischen Test zwischen den Gruppen wurde der t-Test angewendet.

[0073] In der Kontrollgruppe betrug die Creatinin-Clearance 0,168 ± 0,031 (Mittelwert ± SA) ml/min/100 g Gewicht, der Serumcreatininwert 1,5 ± 0,2 mg/dl und die ausgeschiedene Proteinmenge im Urin 118 ± 43 mg/Tag.

Demgegenüber betrug in der Verabreichungsgruppe die Creatinin-Clearance 0,217 ± 0,042 (Mittelwert ± SA) ml/min/100 g Körpergewicht, der Serumcreatininwert 1,2 ± 0,1 mg/dl und die ausgeschiedene Proteinmenge im Urin 64 ± 37 mg/Tag. Die Verbesserung war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

[0074] Eine pathologisch-histologische Untersuchung der Nieren zeigte, dass die Verletzungen im Glomerulus und im Struma in der Verabreichungsgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe deutlich gehemmt worden waren.

[0075] Deshalb war der Zustand der Nierenerkrankung in der Gruppe, der das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel verabreicht worden war, im Vergleich mit der Kontrollgruppe, deutlich verbessert.

(2) Verbessernde Wirkung auf eine Lebererkrankung

[0076] Das in Beispiel 1 hergestellte erfindungsgemäße Adsorptionsmittel wurde als Probe verwendet. Vierzehn Ratten mit einer durch Tetrachlorkohlenstoff hervorgerufenen Hepatitis wurden derart in zwei Gruppen eingeteilt, eine Kontrollgruppe (7 Ratten) und eine Gruppe (7 Ratten), der das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel verabreicht wurde, dass zwischen ihnen kein größerer Unterschied bestand. 10 Wochen lang wurde den Ratten der Kontrollgruppe normales Futter gegeben, während den Ratten der Verabreichungsgruppe ein Mischfutter, das 5 % erfindungsgemäßes Adsorptionsmittel enthielt, gegeben wurde. Es wurde die Prolylhydroxylase (PH) im Serum als Maß der Leberfibrose gemessen und der ICG-(Indocyaningrün-)Toleranztest durchgeführt, um die Leberfunktion 0 Wochen, 9 Wochen und 10 Wochen nach Beginn der Verabreichung zu untersuchen. Als statistischer Test zwischen den Gruppen wurde der t-Test durchgeführt.

[0077] In der Kontrollgruppe betrug die Prolylhydroxylase (PH) im Serum 832,3 ± 517,5 (Mittelwert ± SA) ng/ml nach 9 Wochen und 854,6 ± 575,6 ng/ml nach 10 Wochen, während in der Gruppe, der das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel verabreicht worden war, die Prolylhydroxylase (PH) im Serum 435,0 ± 138,0 (Mittelwert ± SA) ng/ml nach 9 Wochen und 417,2 ± 255,6 ng/ml nach 10 Wochen betrug. Obwohl keine statistische Signifikanz festgestellt wurde, gab es eine Tendenz, dass im Vergleich mit der Kontrollgruppe in der Verabreichungsgruppe niedrigere Werte gefunden wurden.

[0078] In der Kontrollgruppe betrug der ICG-Toleranztest 1,02 ± 0,16 (Mittelwert ± SA) mg/dl nach 9 Wochen und 0,78 ± 0,14 mg/dl nach 10 Wochen, während in der Gruppe, der das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel verabreicht worden war, der ICG-Toleranztest 0,49 ± 0,02 (Mittelwert ± SA) mg/dl nach 9 Wochen und 0,44 ± 0,06 mg/dl nach 10 Wochen betrug. In der Kontrollgruppe wurde ein Rest von zugegebenem ICG im Blut beobachtet, während in der Gruppe, der das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel verabreicht worden war, ein solcher Rest signifikant verhindert worden war.

[0079] Wie weiter oben legt dies sehr nahe, dass durch das erfindungsgemäße Adsorptionsmittel eine mit einer Fibrose einhergehende Leberfunktionsstörung verbessert und das Fortschreiten einer Hepatitis zu einer Leberzirrhose verhindert werden kann.

Verabreichungsbeispiel bei einer Leberfunktionsstörung

(1) Ein Patient (79 Jahre alt), der an einer Leberfunktionsstörung litt, wies 47 Einheiten GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und 66 Einheiten GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) auf. Es wurde mit einer oralen Verabreichung des erfindungsgemäßen Adsorptionsmittels an den Patienten mit 3 g/Tag begonnen und fortgefahren. Vier Monate später war die GOT auf 21 Einheiten und die GPT auf 24 Einheiten gesenkt worden. Es wurde mit der Verabreichung fortgefahren, und 7 Monate nach Beginn der Verabreichung war die GOT auf 18 Einheiten und die GPT auf 21 Einheiten gesenkt. Wie zuvor wurde eine Verbesserung der Leberfunktion beobachtet.
(2) Ein Patient (46 Jahre alt), der an einer chronischen Hepatitis litt, wies 169 GOT-Einheiten und 353 GPT-Einheiten auf. Es wurde mit der oralen Verabreichung des erfindungsgemäßen Adsorptionsmittels an den Patienten mit 6 g/Tag begonnen und fortgefahren. Einen Monat später war die GOT auf 15 Einheiten und die GPT auf 15 Einheiten und sechs Monate später war die GOT auf 14 bis 22 Einheiten und die GPT auf 14 bis 21 Einheiten gesenkt. Wie zuvor wurde ein stabiler Zustand und eine Verbesserung der Leberfunktion beobachtet.

Verabreichungsbeispiel bei einer Nierenfunktionsstörung

(1) Ein Patient (73 Jahre alt), der an einer chronischen Nierenschädigung litt, wies 3,1 mg/dl S-Cr und 64,8

mg/dl BUN auf. Es wurde mit der oralen Verabreichung des erfindungsgemäßen Adsorptionsmittels an den Patienten mit 6 g/Tag begonnen und fortgefahren. Einen Monat später war der S-Cr auf 1,5 mg/dl und der BUN auf 17,2 mg/dl gesenkt. Es wurde mit der Verabreichung fortgefahren, und 6 Monate nach Beginn der Verabreichung war der S-Cr auf 1,5 bis 2,2 mg/dl und der BUN auf 17,0 bis 29,1 mg/dl gesenkt. Wie zuvor wurde ein stabiler Zustand und eine Verbesserung der Nierenfunktion beobachtet.
(2) Ein Patient (42 Jahre alt), der an einer von glomerularer Nephritis verursachten chronischen Nierenschädigung litt, wies 2,9 mg/dl S-Cr und 55 mg/dl BUN auf. Es wurde mit der oralen Verabreichung des erfindungsgemäßen Adsorptionsmittels an den Patienten mit 6 g/Tag begonnen und fortgefahren. Zwei Monate später war der S-Cr auf 2,2 mg/dl und der BUN auf 52 mg/dl gesenkt. Mit der Verabreichung wurde fortgefahren, und 6 Monate nach Beginn der Verabreichung war der S-Cr auf 1,8 mg/dl und der BUN auf 42 mg/dl gesenkt. Wie weiter oben wurde eine Verbesserung der Nierenfunktion beobachtet.

[0080] Wie zuvor beschrieben, kann im Vergleich mit dem in der geprüften japanischen Patentveröffentlichung (Kokoku) Nr. 62-11611 offenbarten oralen Adsorptionsmittel das orale Adsorptionsmittel, das die erfindungsgemäße poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz umfasst, ein ausgezeichnetes Adsorptionsvermögen für Octopamin und α-Aminobuttersäure, die eine die hepatische Enzephalopathie verursachende Substanz ist, Dimethylamin, β-Aminoisobuttersäure oder Asparaginsäure, die eine toxische Substanz oder ein Vorläufer davon bei einer Nierenerkrankung ist, oder eine wasserlösliche basische oder amphotere Substanz wie Arginin in Gegenwart der Gallensäure oder im Darm beibehalten, wobei das Adsorptionsvermögen für nützliche Substanzen, beispielsweise Verdauungsenzyme, verringert ist. Weiterhin hat das erfindungsgemäße orale Adsorptionsmittel weniger Nebenwirkungen wie Verstopfung und besitzt eine bessere Wirkung als ein orales Arzneimittel zur Behandlung einer Leber- oder Nierenerkrankung als das in der geprüften japanischen Patenveröffentlichung (Kokoku) Nr. 62-11611 offenbarte orale Adsorptionsmittel.

Patentansprüche

1. Adsorptionsmittel für eine orale Verabreichung, das eine poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz umfasst, deren Durchmesser 0,01 bis 1 mm, deren durch das BET-Verfahren bestimmte spezifische Oberfläche 700 m^2/g oder mehr, deren Volumen der Poren mit einem Porendurchmesser von 20 bis 15000 nm nicht weniger als 0,04 ml/g bis weniger als 0,10 ml/g, deren Gesamtanteil der sauren Gruppen 0,30 bis 1,20 mequ./g und deren Gesamtanteil der basischen Gruppen 0,20 bis 0,70 mequ./g beträgt.

2. Adsorptionsmittel nach Anspruch 1, dessen Durchmesser 0,02 bis 0,8 mm beträgt.

3. Adsorptionsmittel nach Anspruch 1 oder 2, dessen durch das BET-Verfahren bestimmte spezifische Oberfläche 700 bis 2500 m^2/g beträgt.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine poröse kugelförmige kohlenstoffartige Substanz, deren Durchmesser 0,01 bis 1 mm, deren durch das BET-Verfahren bestimmte spezifische Oberfläche 700 m^2/g oder mehr, deren Volumen der Poren mit einem Porendurchmesser von 20 bis 15000 nm nicht weniger als 0,04 ml/g bis weniger als 0,10 ml/g, deren Gesamtanteil der sauren Gruppen 0,30 bis 1,20 mequ./g und deren Gesamtanteil der basischen Gruppen 0,20 bis 0,70 mequ./g beträgt, und einen Träger oder ein Verdünnungsmittel, der/das pharmazeutisch verträglich ist, umfasst.

5. Verwendung einer porösen kugelförmigen kohlenstoffartigen Substanz, deren Durchmesser 0,01 bis 1 mm, deren durch das BET-Verfahren bestimmte spezifische Oberfläche 700 m^2/g oder mehr, deren Volumen der Poren mit einem Porendurchmesser von 20 bis 15000 nm nicht weniger als 0,04 ml/g bis weniger als 0,10 ml/g, deren Gesamtanteil der sauren Gruppen 0,30 bis 1,20 mequ./g und deren Gesamtanteil der basischen Gruppen 0,20 bis 0,70 mequ./g beträgt, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung einer Leber- oder Nierenerkrankung.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung für die Behandlung einer chronischen Nierenfunktionsstörung, einer chronischen Hepatitis oder einer Leberzirrhose vorgesehen ist.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

