[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 33/44
A61P 1/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95106432.0

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1098689C

[22] 申请日 1995.5.25 [21] 申请号 95106432.0
[30] 优先权
[32] 1994.5.27 [33] JP [31] 138071/1994
[71] 专利权人 吴羽化学工业株式会社
地址 日本东京
[72] 发明人 上原康夫 伊势道仁
[56] 参考文献
US4681764 1987.07.21 A61K33/44
US4761284 1988.08.02 A61K3344
审查员 任怡

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 罗才希 田舍人

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 治疗造口周围炎症疾病用药用组合物

[57] 摘要

本发明描述了粒径 0.05 ~2mm 的球形活性炭在制备治疗造口(人工肛门)周围炎症疾病的药用组合物中的应用。

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1.粒径 0.05－2mm 的球形活性炭在制备用于治疗造口周围炎症疾病的药物中的应用。

2. 权利要求 1 的应用，其中所述的球形活性炭按下述方法制备：将可得自石油基重质烃的多孔球形碳质物质在氧化性气氛中进行热处理，并将如此获得的物质在对碳惰性的气氛中进一步进行热处理。

3. 权利要求 1 的应用，其中所述的球形活性炭的比表面积为 500－2000 m^2/g，在孔半径范围不大于 80Å 下测定比孔容为 0.2-2.0 ml/g。

治疗造口周围炎症疾病用药用组合物

技术领域

本发明涉及球形活性炭在制备用于治疗造口（stoma）(人工肛门)周围炎症疾病的药物中的应用。

背景技术

造口(人工肛门) 周围炎症疾病是易发生在将由疾病例如溃疡性结肠炎、Crohn氏病或痔疾病侵害的肠段切除后设置的人工肛门(造口) 的病症。也就是说，造口(人工肛门) 周围炎症疾病是在将受侵肠段切除后设置的人工肛门(造口) 周围皮肤的炎症。由于人工肛门(造口) 无括约肌，病人不能通过象具有正常肛门的人那样松驰括约肌来排便，使得排泄与病人的意志无关。因此多种炎性病症例如疹、瘙痒、发红、糜烂等往往产生在人工肛门(造口) 周围的皮肤上，这主要是由于排泄频繁、被排泄物的泄漏或散逸弄脏以及收集袋与病人的皮肤附着。

人工肛门(造口) 主要在下述情况下设置: 直肠癌、肛门癌、直肠溃疡、直肠息肉、囊状癌(cystic cancer) 或子宫癌对直肠的侵润、脊髓损伤、溃疡性结肠炎、Crohn氏病、家族性息肉病、直肠炎、肠梗阻、肛门闭锁、巨结肠及其它类似的疾病。

已设置了人工肛门(造口) 的病人由于他不能根据自己的意志控制排泄，在便秘时会有痛苦。而且，由于收集袋接触皮肤，相接触的皮部受到刺激形成疹。此外，由于排泄频繁和被排泄物的泄漏或散逸弄脏，常常产生人工肛门(造口) 周围皮肤的炎症，给病人带来许多苦恼。

皮肤保护剂、乳液剂、乳膏剂、消炎剂、抗生素等用于治疗造口(人工肛门) 周围炎症疾病，但用这样的药疗法完全治愈炎症是不可

能的。

因此，需要开发对造口（人工肛门）周围炎症疾病能产生明显的疗效而又不产生副作用例如便秘的药用组合物。

本发明人对造口（人工肛门）周围炎症疾病用有效治疗剂（它们与常规用药不同）进行了研究，结果发现，口服球形活性炭对造口（人工肛门）周围炎症疾病能产生显著的疗效。球形活性炭通常用作慢性肾衰竭用口服治疗剂，但从未有过用这样的球形活性炭作为造口（人工肛门）周围炎症疾病的治疗剂的报道。由此，本发明人的上述发现被认为是基于新观念的意想不到的事实。基于以上发现完成了本发明。

发明内容 本发明的目的是提供用于治疗造口（人工肛门）周围炎症疾病的治疗剂，它显示出极佳的疗效而不会引起便秘或其它的不利反应。

为达到以上目标，本发明的第一个方面是提供治疗造口（人工肛门）周围炎症疾病用治疗剂，它包含粒径不大于2mm的球形活性炭。

本发明的第二个方面是提供治疗造口（人工肛门）周围炎症疾病用治疗剂，它包含粒径不大于2mm并由下述方法制得的球 形活性炭：将得自石油基的重质烃（石油沥青）的多孔球形碳质物质在氧化性气氛中进行加热处理，并将如此获得的物质在对碳惰性的气氛中进一步加热处理。

本发明的第三个方面是提供包含球形活性炭的治疗造口（人工肛门）周围炎症疾病用治疗剂，所述球形活性炭的粒径不大于2mm，比表面积为500-2000m^2/g，在孔半径范围不大于80A卜测定的比孔容为0.2-2.0ml/g。

按照本发明用作造口（人工肛门）周围炎症疾病治疗剂的活性成分的活性炭是粒径为0.05－2mm、优选0.1-1.0mm并可内用于医疗用途的球形活性炭。当球形活性炭的粒径小于0.05mm时，一旦服用了这样

的球形活性炭，则可能产生有害的副作用例如便秘等；若球形活性炭的粒径大于2mm，这样的球形活性炭，不仅病人难以服用，而且起效慢。

用在本发明中的球形活性炭最好是具有强吸附性。为此，球形活性炭优选比表面积为500-2000m^2／g的球形活性炭，该比表面积按照甲醇吸附法用自动吸附计测定。

为制备用于本发明的球形活性炭，可以使用易得的适宜的原材料例如锯屑、煤、椰子壳粉、石油或煤沥青，或有机合成高聚合物质。球形活性炭采用将原材料炭化并将得到的炭活化的方法来制备。可以使用多种活化法例如蒸汽活化法，化学活化法，空气活化法，二氧化碳活化法等。

可用于本发明的球形活性炭的实例有由碳质粉末制得的颗粒状球形活性炭、由煅烧树脂制得的球形活性炭和可由石油基重质烃(石油沥青) 获得的球形活性炭。球形活性炭与粉末状活性炭相比，其优点在于：球形活性炭服用时不散逸，而且即使连续服用也不会导致便秘，因而适于作为按照本发明的药用组合物的活性成分。

在所述球形活性炭中，优选可得自石油基重质烃(石油沥青) 的并且是均匀的球形颗粒的那些。

由碳质粉末制得的颗粒状活性炭可以这样获得：将碳质粉末材料用粘合剂例如焦油或沥青制成微球形颗粒，将得到的颗粒在惰性气氛中于600-1000℃加热处理使其炭化，并将得到的炭颗粒活化。多种方法可用于炭颗粒的活化，例如蒸汽活化法，化学活化法，空气活化法和二氧化碳活化法。例如蒸汽活化法在蒸汽气氛中于800-1100℃进行。

由煅烧树脂制得的球形活性炭例如按日本专利申请公告(KOKOKU) 第61-1366号中所述的方法制备。例如将缩合或加聚型热固性预聚

物与固化剂、固化催化剂、乳化剂等混合，将得到的混合物在水中搅拌乳化并反应，同时在室温或加热下继续搅拌。反应体系先处于悬浮液状态，在进一步搅拌时，产生热固性树脂的球形产物。将该产物回收并在不高于500℃的温度下在惰性气氛中加热使其炭化，并用上述方法将得到的球形炭产物活化。

可由石油沥青获得的球形活性炭可例如采用如下所述的方法来制备。

在第一个方法中，例如按日本专利公告(KOKOKU) 第51-76号(相应于美国专利3917806) 和日本专利申请公开(KOKAI) 第54-89010号(相应于美国专利4761284) 所述，使流点为50-300℃的石油沥青成为熔融状态的球形颗粒，然后用氧将其不熔性化，在惰性气氛中于600-1000℃炭化，并在850－1000℃下在蒸汽气氛中活化。炭化和活化可通过选择合适的气氛同时完成。

按照第二个方法，例如按日本专利公告(KOKOKU) 第59-10930号(相应于美国专利4420443) 中所述，使流点不低于160℃的石油沥青成为线状，压碎，放至热水中形成球形颗粒，用氧将其不熔性化，然后按与上述第一方法相同的方法炭化和活化。

按照上述第一或第二方法获得的球形活性炭颗粒的粒径为0.05-2.0mm，优选0.1-1.0mm；比表面积为500-2000m^2／g，优选1000-2000m^2／g。

此外，在将活性炭作为按照本发明的药用组合物的活性成分时，还可以使用可经氧化和还原处理得到的球形活性炭。

作为用于进行氧化和还原处理的原材料的球形活性炭材料可以是可得自石油沥青的多孔球形的碳质物质、可得自碳质粉末的炭颗粒或可得自煅烧树脂的球形炭，但优选可得自石油沥青的多孔球形的碳质物质。

作为高温下氧化和还原处理的方法，可以日本专利公告(KOKOKU) 第62-11611号(相应于美国专利第4681764号) 中所述的方法为例。

高温氧化处理是在高温例如300-700℃下在含氧的氧化性气氛中进行的热处理。作为氧源，可以使用纯氧，氧化氮和空气。高温还原处理是在高温例如700-1100℃下在对碳惰性的气氛中进行的热处理。对碳惰性的气氛可以通过使用氮气、氩气、氦气或其混合物来形成。

氧化处理优选在氧含量为0.5-25%(体积) 、更优选3-10%(体积) 的气氛中在300-700℃、更优选400-600℃温度下进行。还原处理优选在惰性气氛中在700-1100℃、更优选800-1000℃温度下进行。

在制备自可由石油沥青获得的多孔球形碳质物质可获得的球形活性炭时，优选的是：氧化处理在350-700℃温度下在氧化性气氛中进行，然后在800-1000℃温度下在对碳惰性的气氛中进行热处理。

更详细地讲，制备自可由石油沥青获得的多孔球形碳质物质可获得的球形活性炭的方法包括如下步骤:

(1) 将H／C比率为0.45－0.80且流点为100-300℃的石油基重质烃(石油沥青) (其中不均匀分布的各向异性区域的存在在偏振光显微镜下未被观察到) 与芳烃例如苯和萘混合;

(2) 将得到的混合物分散在含表面活性剂的100-180℃的热水中，同时搅拌得到的分散液以形成其颗粒;

(3) 将得到的分散液冷却至室温后，通过过滤分出如此形成的颗粒;

(4) 通过用有机溶剂例如已烷和甲醇萃取除去含在颗粒中的芳烃;

(5) 使经如此萃取处理的颗粒与氧化气流接触以进行颗粒的氧化(不熔性化) ;

(6) 将如此不熔性化的颗粒在能与碳反应的气流例如蒸汽和二

氧化碳气流中在800-1000℃下加热（炭化和活化）；

（7）将如此获得的多孔球形碳质物质在350-700℃温度下在含0.5-20%（体积）氧的气氛中进行热处理；和

（8）将如此获得的物质在800-1000℃温度下在对碳惰性的气氛中进一步进行热处理。

所述的经受了氧化和还原处理的球形活性炭的粒径为0.05-2.0mm，优选0.1-1.0mm；比表面积为500-2000m^2/g，优选1000-2000m^2/g；在孔半径范围不大于80Å下测定的比孔容为0.2-2.0ml/g。

作为通过使衍生自石油沥青的多孔球形碳质物质经受氧化和还原处理获得的球形活性炭的实例，可举出作为口服治疗剂用于慢性肾衰竭的KREMEZIN（Kureha Chemical Industries Co., Ltd.制造）。

KREMEZIN是按日本专利公告（KOKOKU）第62-11611号（相应于美国专利第4681764号）公开的方法制造的球形活性炭，其粒径为约0.2－0.4mm，是均匀的球形颗粒（它不是通过将碳粉制粒而制得的球形颗粒）。

KREMEZIN是一种可商购得的用作慢性肾衰竭的口服治疗剂的球形活性炭，并且是可用在本发明中的球形活性炭之一。当将其给造口（人工肛门）周围炎症疾病患者口服时，能十分令人惊讶地观察到该球形活性炭的明显的治疗作用——能使该病得到显著改善。此外，服用该球形活性炭后无诸如便秘之类的副作用产生。由这些事实看来，可以认为包含所述球形活性炭作活性成分的本发明的药用组合物可用作治疗造口（人工肛门）周围炎症疾病的治疗剂。

由急性毒性试验的结果，测得按照本发明的球形活性炭的LD_{50}不高于5000mg/kg。而且在进行了两周后的解剖实验中以及在对外观和内脏的观察中，既未发现值得注意的异常，也未见到任何可看得出的毒性症状。此外，在亚急性毒性试验中，未观察到任何能看得出的可

归因于服用该样品的异常的毒性症状。这些事实证明了按照本发明的球形活性炭的非常高的安全性。

按照本发明的造口(人工肛门) 周围炎症疾病药用组合物可用于人和哺乳动物，优选口服。该药用组合物的剂量取决于服用的受治疗者(人或哺乳动物) 、其年龄、个体差异、病情及其它因素。对人来说，药用组合物的剂量(按球形活性炭的量计) 一般为每天0.2-20g、优选1-10g。该剂量可根据病情适当增加或减小。而且，按照本发明的药用组合物的日剂量可一次服用或分几次服用。

球形活性炭可以其原形或以药用制剂的形式服用。在前一情况下，可将活性炭悬浮在饮用水中形成便于服用的浆液。

包含活性炭的药用制剂可以采取多种形式例如颗粒剂、片剂、糖衣片、胶囊、条剂(stick) 、分包包装剂(divided package) 、悬浮剂等。若是胶囊，它可能不一定是通常所用的明胶胶囊，可能偶有需要使用肠溶胶囊。若该组合物以颗粒剂、片剂或糖衣片形式来使用，则这样的颗粒剂或片剂必须是在内脏中能够释放成为球形活性炭颗粒的本来的形式。球形活性炭在药用组合物中的含量通常为1-100%(重量) 。在本发明中，包含球形活性炭的药用制剂的优选形式是胶囊、条剂和分包包装剂。在这些制剂中，球形活性炭以其原形被装在胶囊中或被装在容器内。

胶囊可以通过例如将200mg球形活性炭装入明胶胶囊中来获得。

条剂可以通过例如将2g球形活性炭装入由层压薄膜构成的条形物中并将该装好的条形物热封来制备。

本发明的口服药用组合物对造口(人工肛门) 周围炎症疾病显示出明显的治疗作用。

具体实施方式

在下列实施例中更详细地解释了本发明，但应当明白，本发明的

范围不受这些实施例所限。

制备实施例(球形活性炭的制备)

将300g H／C比率为0.55、流化点为220℃且在偏光显微镜下未观察到局部存在的各向同性区域的石油基重质轻(石油沥青) 和100g萘引入装有搅拌器的高压釜中，并将得到的混合物在180℃温度下进一步充分混合。向如此获得的液体混合物中加入1200g 0.5%的聚乙烯醇水溶液。然后将得到的混合物在140℃温度下剧烈搅拌30分钟，并在搅拌下冷却至室温，形成球形颗粒的分散液。将其中的球形颗粒分出后，将得到的球形颗粒在萃取器中用己烷处理以除去包含在颗粒中的萘，并用空气气流干燥。将如此获得的球形颗粒在流化床中用热空气流以25℃／小时的速率加热至300℃并在该温度下保持2小时。将得到的球形颗粒在流化床中用蒸汽加热至900℃，并在该温度下保持2小时，得到球形碳质颗粒。

将得到的球形碳质颗粒在含有3%(体积) 氧的气氛中加热至610℃，并在相同气氛下于相同温度保持3小时。然后将该处理过的球形碳质颗粒再在氮气氛中加热至940℃，然后于相同温度在相同气氛中保持30分钟，得到球形活性炭(通过使由石油基重质烃(石油沥青) 制得的球状多孔颗粒状碳质物质经受高温氧化和还原处理得到球形颗粒状活性炭，粒径约为0.2-0.4mm) 。

得到的球形活性炭是均匀的、基本上完全的球形颗粒，颗粒直径约为0.2-0.4mm，比表面积为1520m^2／g，在孔半径范围不大于80Å下测定的比孔容为0.72ml ／g。

试验例(关于制备实施例中获得的球形活性炭的毒性试验)

在通过给大鼠(Cpb:WU, Wister-Random) 口服进行的所述球形活性炭的急性毒性试验中，按照Guidelines for Toxicity Studies of Drugs(日本政府健康福利部(Ministry of Health and Welfare

) 药政局(Pharmaceutical Affairs Bureau) 的第118号通知，1984年2月15日)，即使在最大剂量(以5000mg／kg用于雄性和雌性大鼠) 仍未观察到任何异常。

实施例1(对回肠造口周围皮肤炎症的作用)

受治疗者是位男性Crohn氏病患者(26岁)，4年前由于回肠末端狭窄和部分腹部脓肿设置了回肠造口(ileac stoma)。该回肠造口周围皮肤常常出现发红和溃疡形成。为消除这些病症采用了多种治疗方法，但均无效。当将含200mg在上述制备实施例中获得的球形活性炭的胶囊给该病人以每天30个胶囊的比率服用时，在开始服用该球形活性炭后第4天见到病情例如回肠造口周围的皮肤损害得到改善的迹象，在开始服用该球形活性炭后第7天则完全消失。

实施例2(对回肠造口或结肠造口周围皮肤炎症的作用)

受治疗者为三名由于肠梗阻各设置回肠造口的男性以及由于直肠狭窄各设置结肠造口的两位男性和一位女性。细心照料造口，但皮肤的过敏性未得到改善。在所有病例中，造口周围皮肤上均出现糜烂、发红等炎性病症。

当将含200mg在制备实施例中获得的球形活性炭的胶囊给这些病人以每天30个胶囊的比率服用时，造口周围皮肤糜烂、发红和其它的自觉症状得到改善，未产生便秘。甚至当塞子(pack) [陷凹(pouch)] 不完全适合造口时，皮肤的病症也在2-3天内消失。在将塞子(陷凹) 用一个新的置换时，将该塞子顺利地安装就位也成为可能。此后，所有病人均进展良好。因而表明，球形活性炭对治疗设置造口后往往会产生的造口周围皮肤损害非常有效。