c/o Nishiki Research Laboratories, Kureha Chemical Industry Co., Ltd., 16, Ochiai, Nishiki-machi, Iwaki-shi, Fukushima 974-8686, Japan

(2)日本國東京都新宿區百人町 3-25-1 吳羽化学工業株式会社 医藥品開發部內

c/o Development Department, Kureha Chemical Industry Co., Ltd., 3-25-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-8503, Japan

(3)日本國東京都中央區日本橋堀留町 1-9-11 吳羽化学工業株式会社 炭素製品部內

c/o Carbon Products Department, Kureha Chemical Industry Co., Ltd., 9-11, Nihonbashihoridome-cho, 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8552, Japan

(4)日本國福島縣いわき市錦町落合 16 番地 吳羽化学工業株式会社 錦工場內

c/o Nishiki Plant, Kureha Chemical Industry Co., Ltd., 16, Ochiai, Nishiki-machi, Iwaki-shi, Fukushima 974-8686, Japan

(5)同(4)

ditto (4)

國　籍：(中文) 日本　(英文) Japanese

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為：　年　月　日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☑ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1. 日本；2002/11/01；2002-320254

2.

3.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數　順序註記】

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼　順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼　順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

c/o Nishiki Research Laboratories, Kureha Chemical Industry Co., Ltd., 16, Ochiai, Nishiki-machi, Iwaki-shi, Fukushima 974-8686, Japan

(2)日本國東京都新宿區百人町 3-25-1 吳羽化学工業株式会社 医藥品開發部內

c/o Development Department, Kureha Chemical Industry Co., Ltd., 3-25-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-8503, Japan

(3)日本國東京都中央區日本橋堀留町 1-9-11 吳羽化学工業株式会社 炭素製品部內

c/o Carbon Products Department, Kureha Chemical Industry Co., Ltd., 9-11, Nihonbashihoridome-cho, 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8552, Japan

(4)日本國福島縣いわき市錦町落合 16 番地 吳羽化学工業株式会社 錦工場內

c/o Nishiki Plant, Kureha Chemical Industry Co., Ltd., 16, Ochiai, Nishiki-machi, Iwaki-shi, Fukushima 974-8686, Japan

(5)同(4)

ditto (4)

國　籍：(中文) 日本　(英文) Japanese

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為：　年　月　日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☑ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1. 日本；2002/11/01；2002-320254

2.

3.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數　順序註記】

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼　順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼　順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明與由具有特別細孔構造之球狀活性碳所構成之口服用吸附劑，及由將前述球狀活性碳進一步氧化處理及還原處理而製成且同樣具有特別細孔構造之表面改質球狀活性碳所構成之口服用吸附劑有關。

依據本發明之口服用吸附劑，具有即使對消化酵素等人體內有益成分之吸附性小，對有毒之毒性物質（Toxin）之吸附性能仍多之選擇吸附特性，此外，因具有特別細孔構造，故較於習知之口服用吸附劑，前述選擇吸附特性顯著提升。因此，當作肝腎疾病患者用之口服用吸附劑特別有效。

【先前技術】

腎功能或肝功能受損之患者，伴隨該等臟器之功能障礙，在體內血液中等生成並蓄積有害之毒性物質，因而引起尿毒症或意識障礙等腦病。由於此等患者人數有逐年增加之趨勢，因此開發具有取代此等受損臟器而將毒性物質排出體外之功能之臟器代用機器或治療藥成為重要的課題。現在，就人工腎臟而言，以藉由血液透析之有毒物質排出方式最為普及。然而，由於此種血液透析型人工腎臟中使用特殊裝置，故在安全管理上須要專業技術人員，另外亦有因將血液取出體外而導致患者肉體上、精神上、及經濟上負擔大之缺點，故並非完全令人滿意。

近年，作為解決此等缺點之方法，能夠經口服用，並能治療腎臟或肝臟功能障礙之口服吸附劑備受矚目。具體而

其先質（precursor）如二甲基胺、天冬胺酸、或精胺酸等水溶性之鹼性及兩性物質亦表現優異之吸附性。

習知之多孔性球狀碳質物質，亦即在前述日本專利特公昭62-11611號公報中記載之吸附劑所使用之表面改質球狀活性碳，一般認為係由瀝青類調製球狀活性碳後再以氧化處理及還原處理導入官能基，而使其表現前述之選擇吸附性，因此本發明者等之前述發現，亦即在實施氧化處理及還原處理前之球狀活性碳狀態即能表現選擇性吸附性能，且其吸附性能優於習知之口服用吸附劑，實令人驚奇。

又，本發明者等發現，前述球狀活性碳再進行氧化處理及還原處理所調製之表面改質球狀活性碳，對被視為生物體中尿毒症性物質之一之β-胺基異丁酸之吸附性優良，且對有益物質之消化酵素（如α-澱粉酶）等之吸附性小之前述有益的選擇吸附性，較前述日本專利特公昭62-11611號公報中記載之吸附劑更進一步地提升。因此想必對具有與β-胺基異丁酸相同分子大小之其他毒性物質，如章魚涎胺、α-胺基丁酸、甚至腎臟病之毒性物質及其先質如二甲基胺、天冬胺酸、或精胺酸等水溶性之鹼性及兩性物質亦表現更進一步優異之吸附性。

本發明係依據此等見解而完成。

因此，本發明係關於一種口服用吸附劑，其特徵為：由直徑0.01~1mm、以藍牟耳（Langmuir）吸附公式求得之比表面積為1000m^2/g以上、且以式（1）求得之繞射強度比（R值）為1.4以上之球狀活性碳所構成；

$$R=(I_{15}-I_{35})/(I_{24}-I_{35}) \qquad (1)$$

〔式中，I_{15}為X射線繞射法之繞射角（2θ）為15°時之繞射強度，I_{35}為X射線繞射法之繞射角（2θ）為35°時之繞射強度，I_{24}為X射線繞射法之繞射角（2θ）為24°時之繞射強度〕。

又，本發明亦關於一種口服用吸附劑，其特徵為：由直徑0.01~1mm、以藍牟耳(Langmuir)吸附公式求得之比表面積為1000m^2/g以上、全酸性基為0.40~1.00meq/g、全鹼性基為0.40~1.10 meq/g、且以式(1)求得之繞射強度比（R值）為1.4以上之表面改質球狀活性碳所構成；

$$R=(I_{15}-I_{35})/(I_{24}-I_{35}) \qquad (1)$$

〔式中，I_{15}為X射線繞射法之繞射角（2θ）為15°時之繞射強度，I_{35}為X射線繞射法之繞射角（2θ）為35°時之繞射強度，I_{24}為X射線繞射法之繞射角（2θ）為24°時之繞射強度〕。

【實施方式】

依據本發明之當作口服用吸附劑所使用之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳，係如前所述，以前述式(1)求得之繞射強度比（R值）為1.4以上。

首先，說明繞射強度比（R值）。

對於前述日本專利特公昭62-11611號公報之實施例1~3中記載之依習知方法調製之表面改質球狀活性碳實施粉末X射線繞射，則可得如圖1之曲線A所示趨勢之X射線繞射圖形。又，圖1之曲線A本身係為依後述比較例1

製得之表面改質球狀活性碳之X射線繞射圖形。由曲線A可知，在繞射角(2θ)為20°~30°附近出現來自002面之繞射峰值；而於繞射角(2θ)高於30°之高角度側，因繞射X射線之減少而使其強度亦減低。另一方面，於繞射角(2θ)低於20°之低角度側，就算在來自002面之繞射X射線幾乎無法觀測之繞射角15°以下之區域，亦觀測到強大之X射線。再者，使前述日本專利特公昭62-11611號公報之實施例1~3中記載之表面改質球狀活性碳吸附水分後，實施粉末X射線繞射，則可得如圖1之曲線B所示趨勢之X射線繞射圖形。又，圖1之曲線B本身係為使依後述比較例1製得之表面改質球狀活性碳吸附水分後所得之X射線繞射圖形。由曲線B可知，相較於曲線A，曲線B之低角度側之X射線強度大幅降低。此現象可解釋為低角度側之X射線強度係起因於微小之細孔，而藉由在細孔中吸附水分，降低X射線散射強度。

另一方面，如後述實施例所示，依據本發明者發現之調製方法所得之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳，在不吸附水分之狀態下，一般可得到如圖1之曲線C所示趨勢之X射線繞射圖形。又，圖1之曲線C本身係為依後述實施例1製得之表面改質球狀活性碳之X射線繞射圖形。亦即，繞射角(2θ)為15°以下之低角度區域之曲線C之散射強度，相較於曲線A之散射強度顯然有較強之傾向。另外，於圖1中，曲線A、曲線B、及曲線C均規格化，使其繞射角(2θ)為24°時之繞射強度為100。

表現如圖1之曲線A所示趨勢之X射線繞射圖之多孔質體，與表現如圖1之曲線C所示趨勢之X射線繞射圖之多孔質體，其細孔構造明顯不同。又，由曲線A與曲線B之比較，於表面改質球狀活性碳之X射線繞射在低角度側觀測之散射強度顯然起因於細孔構造，而散射強度愈強，則具有愈多之細孔。散射角與細孔徑之關係，可推測為愈高角度側之散射其細孔徑愈小。於細孔構造之解析方面，一般已知以吸附法求取細孔分布之方法，但因細孔之大小、形狀、吸附物質之大小、及吸附條件等之不同，多數情況下難以精確解析細孔構造。本發明者推測：來自002面繞射X射線之影響較少，且推定為反映來自微細孔散射之15°附近散射強度，成為代表難以用吸附法測定之超微細孔存在之指標，此種微細孔之存在對有害物質β-胺基異丁酸之吸附有效。亦即，推測繞射角(2θ)為15°附近之散射強度愈強之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳，對有害物質β-胺基異丁酸之吸附愈有效。

又，如於後述之實施例所示，本發明者以實驗確認，如與表現如圖1之曲線A所示趨勢之X射線繞射圖之習知之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳比較時，表現如圖1之曲線C所示趨勢之X射線繞射圖之本發明之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳顯示較優異之選擇吸附性能。

因此，為使前述之關係明確化，於本說明書中係以前述式(1)計算出之繞射強度比(R值)來規定球狀活性碳或表面改質球狀活性碳。於前述式(1)中，I_{15}為繞射角(2θ)

為15°時之繞射強度，在曲線A與曲線C之間為繞射強度差變大之區域。I_{24}為繞射角（2θ）為24°時之繞射強度，在曲線A與曲線C之間為繞射強度差變小之區域。又，I_{35}為繞射角（2θ）為35°時之繞射強度，其係以修正各測定樣品間因背景（background）產生之誤差為目的而導入。

於是，以前述式（1）計算出之繞射強度比（R值），就曲線A係成為

$$R = t/u$$

就曲線C係成為

$$R = s/v$$

本發明者就周知之代表性口服用表面改質球狀活性碳確認之結果，其繞射強度比（R值）均未滿1.4，而繞射強度比（R值）為1.4以上之口服用表面改質球狀活性碳，就本發明者所知尚未發現。另一方面，如後述之實施例所示，繞射強度比（R值）為1.4以上之表面改質球狀活性碳，如與繞射強度比（R值）未滿1.4之表面改質球狀活性碳比較，其β－胺基異丁酸之吸附性能提升，已知當作毒性物質之選擇吸附性提升之口服用吸附劑係為有效的。

又，於使用為本發明之口服用吸附劑之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳，其以前述式（1）計算之繞射強度比（R值），以1.4以上為佳，並以1.5以上較佳，而1.6以上更佳。

依據本發明者所發現，繞射強度比（R值）為1.4以上之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳，可取代習知之口服用

加劑，將所得之多孔性瀝青以氧化劑氧化，即得對熱具不熔性之多孔性瀝青。將如此而得之不熔性多孔性瀝青再於與碳具有反應性之氣流（如蒸氣或二氧化碳氣體）中加熱處理，則得球狀活性碳。

接著，將如上所得之球狀活性碳在含氧環境中於加熱下氧化處理後，再於非氧化性氣體環境中以加熱反應進行還原處理，即得本發明之當作口服用吸附劑使用之表面改質球狀活性碳。

於前述製造方法中，含特定量氧氣之環境氣體可使用純氧、二氧化氮、或空氣等作為氧氣源。又，對碳為非活性之環境氣體，可使用如氮氣、氬氣、或氦氣等，可單獨使用或使用該等之混合物。

對前述原料瀝青添加芳香族化合物之目的，在於提升原料瀝青之流動性，使其容易進行微小球狀化，並由成形後之瀝青成形體萃取去除添加劑，藉以使成形體成為多孔質，而使之後以氧化步驟控制碳質材料之構造及使鍛燒容易進行。此種添加劑可使用如萘、甲基萘、苯基萘、苄基萘、甲基蒽、菲、或聯苯等，可單獨使用或使用2種以上之混合物。對瀝青之添加量以對瀝青100重量份添加10~50重量份之芳香族化合物之範圍較佳。

為達成均勻混合，瀝青與添加劑之混合最好在加熱熔融狀態下進行。瀝青與添加劑之混合物，最好成形為粒徑約0.01~1mm之粒子，以便控制製得之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳之粒徑（直徑）。成形可在熔融狀態下進行，亦

平均粒徑測定方法相關，容後說明）中，於網篩目開口D1~Du範圍相對應之網篩通過百分率（%）為90%以上。

依據本發明之當作口服用吸附劑使用之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳，其由藍牟耳（Langmuir）吸附公式求得之比表面積（以下簡稱為「SSA」）為1000m^2/g以上。SSA小於1000m^2/g之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳，其毒性物質之吸附性能減低，故不宜。SSA最好為1000m^2/g以上。SSA之上限並無特別限定，但由體積密度及強度之觀點而言，SSA以3000m^2/g以下較佳。

依據本發明之當作口服用吸附劑使用之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳，其特定細孔直徑範圍中之細孔容積並無特別限定。例如於前述日本專利特公昭62-11611號公報中，記述有細孔半徑100~75000Å之空隙容積（即細孔直徑20~15000nm之細孔容積）為0.1~1mL/g之表面改質球狀活性碳所構成之吸附劑，而於依據本發明之當作口服用吸附劑使用之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳中，細孔直徑20~15000nm之細孔容積為0.1~1mL/g或0.1mL/g以下均可。又，細孔直徑20~1000nm之細孔容積若超過1mL/g，消化酵素等有益物質之吸附量可能會增加，故細孔直徑20~1000nm之細孔容積為1mL/g以下較佳。

又，於依據本發明之當作口服用吸附劑使用之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳中，由獲得選擇吸附性更佳之觀點而言，細孔直徑7.5~15000nm之細孔容積以未滿0.25mL/g、尤其0.2mL/g以下為佳。

依據本發明之當作口服用吸附劑使用之表面改質球狀活性碳（即，前述球狀活性碳再經氧化處理及還原處理所製造之生成物），其官能基之組成係全酸性基為0.40~1.00meq/g、全鹼性基為0.40~1.10meq/g。於官能基之組成方面，如滿足全酸性基為0.40~1.00meq/g、全鹼性基為0.40~1.00meq/g之條件，可提升前述之選擇吸附性，尤其可提高前述有毒物質吸附性能，故較佳。於官能基之組成方面，全酸性基為0.40~0.90meq/g較佳、全鹼性基為0.40~1.00meq/g較佳。

本發明之吸附劑當作肝腎治療藥使用時，其官能基之組成以全酸性基為0.40~1.00meq/g、全鹼性基為0.40~1.10meq/g、酚性羥基為0.20~0.70meq/g、及羧基為0.15meq/g以下之範圍，且全酸性基(a)與全鹼性基(b)之比(a/b)為0.40~2.5、全鹼性基(b)與酚性羥基(c)及羧基(d)之關係〔(b+c)－d〕為0.60以上為佳。

依據本發明之當作口服用吸附劑使用之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳所具有之各物理特性值，即平均粒徑、比表面積、細孔容積、全酸性基、及全鹼性基，係以下述方法測定。

(1)平均粒徑

依據JIS K 1474製成球狀活性碳或表面改質球狀活性碳之粒度累積曲線圖。於粒度累積曲線圖中，由橫座標50%之點所畫垂直線與粒度累積曲線之相交點，再畫與橫座標平行之一條線，求取與該平行線相交點所示之篩網目開口

(mm)，即為平均粒徑。

(2)比表面積(由藍牟耳公式計算比表面積之方法)

可使用氣體吸附法之比表面積測定器(如MICROMERITICS公司製「ASAP2010」)，測定球狀活性碳或表面改質球狀活性碳樣品之氣體吸附量，以藍牟耳之公式計算比表面積。具體方法為，裝填球狀活性碳或表面改質球狀活性碳於樣品管中，於300℃下減壓乾燥後，測定乾燥後之樣品重量。其次，冷卻樣品管至－196℃，導入氮氣於樣品管，使球狀活性碳或表面改質球狀活性碳樣品吸附氮氣，測定氮氣分壓與吸附量之關係(吸附等溫線)。

設氮氣之相對壓力為p、此時之吸附量為v(cm^3/g STP)，進行藍牟耳繪圖。亦即，令縱座標為p/v、縱座標為p，在p為0.05~0.3範圍內進行標繪，將此時之斜率定為b(g/cm^3)，則比表面積S(單位＝m^2/g)可由下式求得。

$$S=[MA\times(6.02\times10^{23})]/[22414\times10^{18}\times b]$$

其中，MA為氮分子之截面積，使用0.162nm^2。

(3)水銀壓入法測定細孔容積

可使用汞孔徑分析儀(mercury porosimeter，如MICROMERITICS公司製「AUTOPORE 9200」)測定細孔容積。將球狀活性碳或表面改質球狀活性碳樣品裝入樣品容器，在2.67Pa以下之壓力脫氣30分鐘。其次，將水銀導入樣品容器中，緩緩加壓以使水銀壓入球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品之細孔中(最高壓力＝414MPa)。由此時之壓力與水銀壓入量之關係，使用以下各計算式測定球

狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品之細孔容積分布。

具體方法為，測定由相當於細孔直徑22μm之壓力(0.06MPa)至最高壓力(414MPa：相當於細孔直徑3nm)為止，被壓入球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品之水銀體積。細孔直徑之計算，以壓力(P)將水銀壓入直徑(D)之圓筒形細孔時，設水銀表面張力為「γ」、水銀與細孔壁之接觸角為「θ」，則由表面張力與作用於細孔截面之壓力之平衡，下式成立：

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

因此　　$D=(-4\gamma\cos\theta)/P$　成立。

於本說明書中，令水銀表面張力為484 dyne/cm、水銀與碳之接觸角為130度、壓力P為MPa、且細孔直徑D以μm代表時，由下式：

$$D=1.27/P$$

求得壓力P與細孔直徑D之關係。例如於本發明之細孔直徑20~1000nm範圍之細孔容積，相當於由水銀壓入壓力1.27MPa至63.5MPa所壓入之水銀體積。

(4)繞射強度比(R值)

將球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品於120℃減壓乾燥3小時後，裝填於鋁製樣品板(35×50mm²、於t=1.5mm之板上開20×18mm²之孔)，以經石墨單色光器(graphite monochromator)單色化之CuKα射線(波長λ=0.15418)為射線源(line source)，以反射式繞射法測定繞

射角(2θ)為15°、24°、及35°時各角度之繞射強度I_{15}、I_{24}、I_{35}。X射線產生部及狹縫(slit)之條件為：外加電壓40kV、電流100mA、發散狹縫(divergent slit)1/2°、受光狹縫0.15mm、散射狹縫1/2°。關於繞射圖形之校正，不校正有關洛倫茲(Lorenz)偏光因素(polarization factor)、吸收因素、原子散射因素等，僅用標準物質用高純度矽粉末之(111)繞射線來校正繞射角。

(5)全酸性基

在0.05標準NaOH溶液50mL中，添加研磨為200篩目以下之球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品1g，振盪48小時後，濾除球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品，由中和滴定求得之NaOH消耗量即是。

(6)全鹼性基

在0.05標準HCl溶液50mL中，添加研磨為200篩目以下之球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品1g，振盪24小時後，濾除球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品，由中和滴定求得之HCl消耗量即是。

本發明之當作口服用吸附劑使用之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳，如後述實施例所示，僅管對肝臟疾病惡性因子或腎臟病之毒性物質之吸附性優異，但對於消化酵素等有益物質之吸附性少，選擇吸附性優異，故可當作腎臟疾病治療用或預防用口服用吸附劑使用，或可當作肝臟疾病治療用或預防用口服用吸附劑使用。

腎臟疾病可舉例如慢性腎功能不全、急性腎功能不全、

慢性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎炎、急性腎炎症候群、急性進行性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、腎病變症候群、腎硬化症、間質性腎炎、腎小管症、脂性腎病、糖尿病性腎病、腎血管性高血壓、或高血壓症候群、或伴隨前述原發性疾病之續發性腎臟疾病、及透析前之輕度腎功能不全等，並可使用於透析前之輕度腎功能不全之病態改善及透析中之病態改善（參照「臨床腎臟學」，朝倉書店，本田西男、小磯謙吉、黑川清，1990年版；「腎臟病學」，醫學書院，尾前照雄、藤見惺編集，1981年版）。

又，肝臟疾病可舉例如猛暴性肝炎、慢性肝炎、病毒型肝炎、酒精性肝炎、肝纖維症、肝硬化、肝癌、自身免疫性肝炎、藥劑過敏性肝障礙、原發性膽汁性肝硬化、震顫、腦病、代謝異常、或機能異常等。其他亦可使用於因體內存在之有害物質所引起之疾病，即精神病等之治療。

因此，將依據本發明之口服用吸附劑當作腎臟疾病治療藥使用時，含有前述球狀活性碳及/或表面改質球狀活性碳作為有效成分。本發明之口服用吸附劑當作腎臟疾病治療藥或肝臟疾病治療藥使用時，其投與量受投與對象為人或其他動物、及年齡、個人差異、或病情等左右，有時視情況以下述範圍外之投與量較適當，但一般以人為對象時之口服量可以每日1~20g分3~4次服用，再依症狀適當增減。投與形態可為散劑、顆粒、錠劑、糖衣錠、膠囊劑、懸浮劑、栓（stick）劑、小包分裝體、或乳劑等。當作膠囊劑服用時，除通常之明膠（gelatin）外，可依需要使用腸溶性膠

囊。當作錠劑服用時，需要在體內分解為原來之微小粒狀體。另外亦可以與氧化鋁凝膠等其他藥劑或與聚苯乙烯磺酸鈉（kayexalate）等電解質調節劑配合之複合劑形態使用。

（實施例）

以下用實施例具體說明本發明，但本發明之範圍並不限定於該等。

於下述實施例中，α－澱粉酶吸附試驗及DL－β－胺基異丁酸吸附試驗係以下述方法實施，而選擇吸附率係以下述方法計算。

（1）α－澱粉酶吸附試驗

將球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品乾燥後，精確量取乾燥樣品0.125g於附塞栓三角燒瓶中。另外，精確秤取α－澱粉酶（液化型）0.100g，加入pH7.4磷酸鹽緩衝液溶解使其精確成為1000mL溶液（原液），再精確量取其50mL加入前述附塞栓三角燒瓶中，於37±1℃振盪混合3小時。將此燒瓶中之內容物以孔徑0.65μm過濾膜吸濾，丟棄起初之約20mL濾液，取其後之約10mL濾液當作樣品溶液。

另一方面，使用pH7.4磷酸鹽緩衝液進行相同之操作，將其濾液當作校正液。以pH7.4磷酸鹽緩衝液為對照，對樣品溶液與校正液以吸光度測定法進行試驗，測定波長282nm之吸光度。樣品溶液吸光度與校正液吸光度之差為試驗吸光度。

檢量線係精確量取α－澱粉酶原液各0mL、25mL、50mL、

75mL、及 100mL 於量瓶中，再以 pH7.4 磷酸鹽緩衝液使其各成為 100mL 溶液後，測定波長 282nm 之吸光度而製成。

由試驗吸光度與檢量線計算 α - 澱粉酶殘餘量 (mg/dL)。

為測定球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品之量之依存性，將球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品之量定為 0.500g，並以與上述方法相同之方法測定吸光度，計算 α - 澱粉酶殘餘量。

(2)DL - β - 胺基異丁酸吸附試驗

將球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品乾燥後，精確量取乾燥樣品 2.500g 於附塞栓三角燒瓶中。另外，精確秤取 DL - β - 胺基異丁酸 0.100g，加入 pH7.4 磷酸鹽緩衝液溶解使其精確成為 1000mL 溶液(原液)，再精確量取其 50mL 加入前述附塞栓三角燒瓶中，於 37± 1℃ 振盪混合 3 小時。將此燒瓶中之內容物以孔徑 0.65μm 過濾膜吸濾，丟棄起初之約 20mL 濾液，取其後之約 10mL 濾液當作樣品溶液。

精確量取樣品溶液 0.1mL 於試管中，加入精確量取之 pH8.0 磷酸鹽緩衝液 5mL 並混合後，再加入精確量取之溶解螢光胺(fluorescamine)0.100g 於非水滴定 (non-aqueous titration)用丙酮 100mL 之溶液 1mL 並混合後，靜置 15 分鐘。對此溶液以螢光光度法進行試驗，測定激發波長 390nm 及螢光波長 475nm 之螢光強度。

使 DL - β - 胺基異丁酸原液各 0mL、15mL、50mL、75mL、

及 100mL 以 pH7.4 磷酸鹽緩衝液使該等各成為 100mL，經攪拌、過濾後精確量取濾液 0.1mL 於試管中，加入精確量取之 pH8.0 磷酸鹽緩衝液 5mL 並混合後，再加入精確量取之溶解螢光胺 0.100g 於非水滴定用丙酮 100mL 之溶液 1mL 並混合後，靜置 15 分鐘。對此等溶液以螢光光度法進行試驗，測定激發波長 390nm 及螢光波長 475nm 之螢光強度，製成檢量線。最後以上述檢量線計算 DL-β-胺基異丁酸殘餘量（mg/dL）。

為測定球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品之量之依存性，將球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品之量定為 0.500g，並以與上述方法相同之方法測定試驗螢光強度，計算 DL-β-胺基異丁酸之殘餘量。

(3)選擇吸附率

分別依據球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品之使用量為 0.500g 時 α-澱粉酶吸附試驗之 α-澱粉酶殘餘量，及球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品之使用量同樣為 0.500g 時 DL-β-胺基異丁酸吸附試驗之 DL-β-胺基異丁酸殘餘量，以下示計算式計算之。

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

（其中，A 為選擇吸附率，Tr 為 DL-β-胺基異丁酸之殘餘量，Ur 為 α-澱粉酶之殘餘量）

（實施例 1）

將球狀酚樹脂（粒徑＝10~700μm：商品名「高機能真球樹脂馬利林 HF500 型」；群榮化學股份有限公司製）以篩孔

250μm之篩予以篩選而去除微粉末後，取已去除微粉末之球狀酚樹脂150g放入附多孔板(perforated plate)之石英製立式反應管中，在氮氣氣流下以1.5小時之時間升溫至350℃，再以6小時之時間升溫至900℃後，於900℃下保持1小時，得球狀碳質材料68.1g。隨後在氮氣(3NL/min)與水蒸氣(2.5NL/min)之混合氣環境下，以900℃進行活化處理。當球狀活性碳之填充密度減少至0.5mL/g時終止活化處理，得球狀活性碳29.9g(產率19.9wt%)。

所得球狀活性碳之繞射角(2θ)15°之繞射強度為743cps，繞射角(2θ)35°之繞射強度為90cps，繞射角(2θ)24°之繞射強度為473cps。因此繞射強度比(R值)為1.71。

所得球狀活性碳之特性如表1及表2所示。

圖1中之曲線C為將實施例1所得之球狀活性碳以120℃真空乾燥2小時後，以與前述「繞射強度比(R值)」測定方法相同之方式測定所得繞射曲線。

(實施例2)

除以住友電木股份有限公司製之球狀酚樹脂(平均粒徑＝700μm：商品名「酚樹脂球狀硬化物 ACS系列 PR-ACS-2-50C」)代替實施例1所使用之酚樹脂(群榮化學股份有限公司製)外，其餘重複實施例1所記述之方法，得球狀活性碳。產率為26.5%。

所得球狀活性碳之繞射角(2θ)15°之繞射強度為788cps，繞射角(2θ)35°之繞射強度為72cps，繞射角(2

θ)24°之繞射強度為492cps。因此繞射強度比(R值)為1.71。

所得球狀活性碳之特性如表1及表2所示。

(實施例3)

將實施例1所得之球狀活性碳再以流體化床在氧氣濃度18.5vol%之氮氣與氧氣之混合氣環境下，以470℃進行3小時15分鐘之氧化處理，繼之再以流體化床在氮氣環境下，以900℃進行17分鐘之還原處理，得表面改質球狀活性碳。

所得表面改質球狀活性碳之繞射角(2θ)15°之繞射強度為627cps，繞射角(2θ)35°之繞射強度為66cps，繞射角(2θ)24°之繞射強度為400cps。因此繞射強度比(R值)為1.68。

所得表面改質球狀活性碳之特性如表1及表2所示。

(實施例4)

除以實施例2所得之球狀活性碳作為起始材料外，其餘重複實施例3所記述方法，得表面改質球狀活性碳。

所得表面改質球狀活性碳之繞射角(2θ)15°之繞射強度為702cps，繞射角(2θ)35°之繞射強度為74cps，繞射角(2θ)24°之繞射強度為428cps。因此繞射強度比(R值)為1.77。

所得表面改質球狀活性碳之特性如表1及表2所示。

(實施例5)

除以離子交換樹脂(苯乙烯類；有效粒徑＝

0.50~0.65mm；商品名「Amberlite 15WET」；奧璐佳瑙(Organo)股份有限公司製)代替酚樹脂外，其餘重複實施例3所記述方法，得表面改質球狀活性碳。

所得表面改質球狀活性碳之繞射角(2θ)15°之繞射強度為765cps，繞射角(2θ)35°之繞射強度為82cps，繞射角(2θ)24°之繞射強度為485cps。因此繞射強度比(R值)為1.69。

所得表面改質球狀活性碳之特性如表1及表2所示。

又，所得表面改質球狀活性碳表面構造之掃描型電子顯微鏡照片(50倍)如圖2所示。此外，所得表面改質球狀活性碳截面構造之掃描型電子顯微鏡照片(200倍)如圖3所示。

(比較例1)

將石油類瀝青(軟化點＝210℃；喹啉不溶成分＝1重量%以下；H/C原子比＝0.63)68kg與萘32kg裝入附攪拌葉之內容積300L耐壓容器中，以180℃進行熔融混合後，冷卻至80~90℃，擠壓出而得帶狀(braid-shaped)成形體。其次，將此帶狀成形體粉碎成直徑與長度比約1~2之粉碎物。

將前述粉碎物投入溶解有0.23重量%聚乙烯醇(皂化度＝88%)且加熱至93℃之水溶液中，以攪拌分散使之球狀化後，以水取代前述聚乙烯醇水溶液而冷卻，於20℃下冷卻3小時，進行瀝青之固化及萘結晶之析出，得球狀瀝青成形體漿體(slurry)。

以過濾去除大部分水分後，用球狀瀝青成形體約6倍重

量之正－己烷萃取去除瀝青成形體中之萘。將如此所得之多孔性球狀瀝青，利用流體化床，一邊通入加熱空氣，一邊升溫至235℃後，在235℃下保持1小時使之氧化，得對熱不熔性之多孔性球狀氧化瀝青。所得多孔性球狀氧化瀝青之氧含量為14重量%。

接著，使用流體化床將此多孔性球狀瀝青在含50vol%水蒸氣之氮氣環境下以900℃活化處理170分鐘，得球狀活性碳，再使用流體化床，在氧氣濃度18.5vol%之氮氣與氧氣之混合氣環境下，以470℃將其進行3小時15分鐘之氧化處理，繼之再使用流體化床在氮氣環境下，以900℃進行17分鐘之還原處理，得表面改質球狀活性碳。

所得表面改質球狀活性碳之繞射角(2θ)15°之繞射強度為647cps，繞射角(2θ)35°之繞射強度為84cps，繞射角(2θ)24°之繞射強度為546cps。因此繞射強度比(R值)為1.22。

所得表面改質球狀活性碳之特性如表1及表2所示。

圖1中之曲線A為將比較例1所得之表面改質球狀活性碳以120℃真空乾燥2小時後，以與前述「繞射強度比(R值)」測定方法相同之方式測定所得之繞射曲線；圖1中之曲線B為對比較例1所得之表面改質球狀活性碳200mg滴下離子水2~3滴而使之成糊(paste)狀，再就此糊狀表面改質球狀活性碳以相同方式測定所得繞射曲線。

又，所得表面改質球狀活性碳表面構造之掃描型電子顯微鏡照片(50倍)如圖4所示。此外，所得表面改質球狀活

性碳截面構造之掃描型電子顯微鏡照片（200倍）如圖5所示。

（比較例2）

除球狀活性碳不進行氧化處理及還原處理外，其餘重複比較例1記述之方法，製得球狀活性碳。

所得球狀活性碳之繞射角（2θ）15°之繞射強度為651cps，繞射角（2θ）35°之繞射強度為81cps，繞射角（2θ）24°之繞射強度為548cps。因此繞射強度比（R值）為1.22。

所得球狀活性碳之特性如表1及表2所示。

表1

	原料	SSA		Hg細孔容積		平均粒徑 μm
		Langmuir m^2/g	BET m^2/g	20～1000nm	7.5～15000nm	
實施例1	酚樹脂	2390	1860	0.0185	0.04	300
實施例2	酚樹脂	2100	1720	0.0272	0.06	430
實施例3	酚樹脂	2100	1670	0.0142	0.04	280
實施例4	酚樹脂	1930	1560	0.0185	0.06	410
實施例5	離子交換樹脂	1630	1250	0.2437	0.42	350
比較例1	瀝青	2050	1540	0.0750	0.11	350
比較例2	瀝青	2100	1650	0.0850	0.15	350

前述表1記述之「細孔容積(Hg pore)」係相當於以水銀壓入法求得細孔直徑20~1000nm範圍之細孔容積。

前述表1記述之「SSA(BET式)」為當作參考而記述之比表面積之測定值，其係以下述方法測定。

與藍牟耳公式測定比表面積相同，於－196℃使球狀活性碳樣品或表面改質球狀活性碳樣品吸附氮氣，測定氮氣分壓與吸附量之關係(吸附等溫線)。

設氮氣之相對壓力為p、此時之吸附量為v(cm^3/g STP)，進行BET繪圖。亦即，定縱座標為p/(v(1－p))、橫座標為p，在p為0.05~0.3之範圍內進行標繪，由此時之斜率b(單位＝g/cm^3)及截距c(單位＝g/cm^3)，可由下式求得比表面積S(單位＝m^2/g)。

$$S=[MA\times(6.02\times10^{23})]/[22414\times10^{18}\times(b+c)]$$

其中，MA為氮分子之截面積，使用0.162nm^2。

表2

	全酸性基 meq/g	全鹼性基 meq/g	α-澱粉酶殘存量(mg/dL)		DL-β-胺基異丁酸殘存量(mg/dL)		選擇吸附率	R值
			0.125g	0.50g	0.50g	2.50g		
實施例1	0.27	0.82	9.1	9.1	5.9	0.1	4.6	1.71
實施例2	0.21	0.65	9.0	9.0	7.4	1.3	2.6	1.71
實施例3	0.67	0.72	9.1	8.9	4.8	0.2	4.7	1.68
實施例4	0.72	0.57	9.0	8.9	5.6	0.4	4.0	1.77
實施例5	0.65	0.59	8.9	7.2	4.1	0.1	2.1	1.69
比較例1	0.67	0.54	8.5	7.2	5.24	0.14	1.7	1.22
比較例2	0.18	0.58	8.6	7.7	8.46	4.3	0.7	1.22

藥理效果確認試驗1：腎臟疾病改善作用

使用將腎臟摘除3/4製成之腎不全實驗鼠，進行投與本發明之口服用吸附劑對腎不全之藥理效果確認試驗。試樣品係使用前述實施例1及實施例3所得之口服用吸附劑。為使確認試驗之各組間無偏倚，實驗鼠在製作後經6週時分成：對照組（6隻；以下稱C1組）、實施例1之口服用吸附劑投與組（6隻；以下稱P1組）、及實施例3之口服用吸附劑投與組（6隻；以下稱P2組）。

各組均供給粉狀飼料。對各組之供飼量以C1組2~3日間之平均攝取量為基準而決定。對P1組及P2組供給與前述C1組相同之粉狀飼料，並混合5重量%之口服用吸附劑。口服用吸附劑投與開始至第8週，測定血清中肌酸酐、尿素氮、尿中肌酸酐、肌酸酐清除率、及蛋白排泄量。又，對未摘除腎臟之健全鼠（6隻）亦進行相同之實驗（正常組）。

結果如圖6~圖9所示。血清中肌酸酐（圖6）及尿素氮（圖7）在投與開始經8週時，P1組及P2組較C1組均表現顯著低值。腎功能指標之肌酸酐清除率（圖8）在C1組表現減少，而於P1組及P2組則相對於C1組所表現之減少表現顯著抑制效果。另一方面，腎小管功能指標之蛋白排泄量（圖9）在C1組表現增加，但於P1組及P2組則表現顯著抑制其增加。又，於尿中肌酸酐方面亦獲得相同之結果。

由以上結果明顯得知，本發明之口服用吸附劑可抑制或改善慢性腎臟不全之進行，並能夠防止腎功能降低且維持

腎功能。

藥理效果確認試驗2：肝臟疾病改善作用

使用以四氯化碳誘發肝臟疾病之實驗鼠，進行投與本發明之口服用吸附劑對肝臟疾病之藥理效果確認試驗。試樣品係使用前述實施例1及實施例3所得之口服用吸附劑。

具體方法為使用Sprague-Dauley鼠（日本可麗亞製；雄性7週齡），將四氯化碳以每週2次、每次12mg/kg量進行皮下投與，且繼續投與至本藥理效果確認試驗終止（為期約4個月）。四氯化碳開始投與經2個月後確認肝功能降低，為使各組間之病態無偏倚，實驗鼠分成：對照組（6隻；以下稱C2組）、實施例1之口服用吸附劑投與組（6隻；以下稱Q1組）、及實施例3之口服用吸附劑投與組（6隻；以下稱Q2組）。

各組均供給粉狀飼料。對各組之供飼量以C2組2~3日間之平均攝取量為基準而決定。對Q1組及Q2組供給與前述C2組相同之粉狀飼料，並再混合5重量%之口服用吸附劑，投與至分組後2個月。又，對未投與四氯化碳之健全鼠亦進行相同之實驗（正常組）。

在開始投與口服用吸附劑至投與實驗完成之約2個月期間，測定ICG（Indocyanine green，靛藍花青綠），GOT(Glutamic-oxaloacetic transaminase，麩胺酸轉胺酶），及GPT(Glutamic-pyruvic transaminase，丙胺酸轉胺酶）。由開始投與口服用吸附劑至2個月後之結果示於圖10(ICG)、圖11(GOT)、及圖12(GPT)。於反映肝臟實質功

能之ICG測驗，Q1組及Q2組均較C2組表現顯著低值。再者，於脫離酵素之GOT及GPT，Q1組及Q2組亦均較C2組表現顯著低值。

由以上結果明顯得知，本發明之口服用吸附劑可改善肝功能之減低。

（產業上利用之可能性）

依據本發明之口服用吸附劑，由於具有特別的細孔構造，故經口服用時，具有即使對消化酵素等體內有益成分之吸附性小，對消化器官系統中有毒之毒性物質（Toxin）之吸附性能仍優異之選擇吸附性能，與習知之口服用吸附劑比較時，前述選擇吸附特性顯著提升。

本發明之口服用吸附劑，可當作腎臟疾病之治療用或預防用口服用吸附劑使用，或當作肝臟疾病之治療用或預防用口服用吸附劑使用。

腎臟疾病可舉例如慢性腎功能不全、急性腎功能不全、慢性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎炎、急性腎炎症候群、急性進行性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、腎病變症候群、腎硬化症、間質性腎炎、腎小管症、脂性腎病、糖尿病性腎病、腎血管性高血壓、或高血壓症候群、或伴隨前述原發性疾病之續發性腎臟疾病、及透析前之輕度腎功能不全等，並可使用於透析前之輕度腎功能不全之病態改善及透析中之病態改善（參照「臨床腎臟學」，朝倉書店，本田西男、小磯謙吉、黑川清，1990年版；「腎臟病學」，醫學書院，尾前照雄、藤見惺編集，1981年版）。

又，肝臟疾病可舉例如猛暴性肝炎、慢性肝炎、病毒型肝炎、酒精性肝炎、肝纖維症、肝硬化、肝癌、自身免疫性肝炎、藥劑過敏性肝障礙、原發性膽汁性肝硬化、震顫、腦病、代謝異常、或機能異常等。其他亦可使用於因體內存在之有害物質所引起之疾病，即精神病等之治療。

以上係依特定態樣說明本發明，但本同業者所公知之變化或改良均包含於本發明。

【圖式簡單說明】

圖1為依習知方法調製之表面改質球狀活性碳之X射線繞射圖（曲線A）、依習知方法調製之表面改質球狀活性碳糊體（paste）之X射線繞射圖（曲線B）、及作為本發明之口服用吸附劑使用之表面改質球狀活性碳之X射線繞射圖（曲線C）。

圖2為顯示依本發明之表面改質球狀活性碳之表面構造之掃描型電子顯微鏡照片（50倍）。

圖3為顯示依本發明之表面改質球狀活性碳之剖面構造之掃描型電子顯微鏡照片（200倍）。

圖4為顯示依習知方法調製之表面改質球狀活性碳之表面構造之掃描型電子顯微鏡照片（50倍）。

圖5為顯示依習知方法調製之表面改質球狀活性碳之剖面構造之掃描型電子顯微鏡照片（200倍）。

圖6為顯示以本發明之口服用吸附劑觀察對血清肌酸酐之效果之結果圖。

圖7為顯示以本發明之口服用吸附劑觀察對血中尿素氮

之效果之結果圖。

圖 8 為顯示以本發明之口服用吸附劑觀察對肌酸酐清除率(Creatinine clearance)之效果之結果圖。

圖 9 為顯示以本發明之口服用吸附劑觀察對尿蛋白排泄量之效果之結果圖。

圖 10 為顯示以本發明之口服用吸附劑觀察對ICG(Indocyanine green，靛藍花青綠)之效果之結果圖。

圖 11 為顯示以本發明之口服用吸附劑觀察對GOT(Glutamic-oxaloacetic transaminase，麩胺酸轉胺酶)之效果之結果圖。

圖 12 為顯示以本發明之口服用吸附劑觀察對GPT(Glutamic-pyruvic transaminase，丙胺酸轉胺酶)之效果之結果圖。

伍、中文發明摘要：

本發明揭示一種口服用吸附劑，其特徵為由直徑0.01~1mm、以藍牟耳(Langmuir)吸附公式求得之比表面積為1000m^2/g以上、且以式(1)求得之繞射強度比(R值)為1.4以上之球狀活性碳所構成；

$$R=(I_{15}-I_{35})/(I_{24}-I_{35}) \quad (1)$$

〔式中，I_{15}為X射線繞射法之繞射角(2θ)為15°時之繞射強度，I_{35}為X射線繞射法之繞射角(2θ)為35°時之繞射強度，I_{24}為X射線繞射法之繞射角(2θ)為24°時之繞射強度〕。又，本發明亦揭示一種口服用吸附劑，其特徵為由直徑 0.01~1mm、以藍牟耳吸附公式求得之比表面積為1000m^2/g以上、全酸性基為0.40~1.00meq/g、全鹼性基為0.40~1.10meq/g、且以式(1)求得之繞射強度比(R值)為1.4以上之表面改質球狀活性碳所構成。此等口服用吸附劑，表現出對人體內有益成分之吸附性小、對毒性物質之吸附性能多之有益的選擇吸附特性。

陸、英文發明摘要：

An adsorbent for oral administration characterized by consisting of an activated spherical carbon having a diameter of 0.01 to 1 mm, a specific surface area calculated by Langmuir adsorption equation of 1000 m^2/g or more, and a diffraction strength ratio of 1.4 or more, said diffraction strength ratio (R value) being calculated by the equation (1):

$$R=(I_{15}-I_{35}) / (I_{24}-I_{35}) \qquad (1)$$

Wherein I_{15} is a diffraction strength at a diffraction angle (2θ) of 15° by an X-ray diffraction method, I_{35} is a diffraction strength at a diffraction angle (2θ) of 35° by the X-ray diffraction method, and I_{24} is a diffraction strength at a diffraction angle (2θ) of 24° by the X-ray diffraction method, is disclosed.

Further, an adsorbent for oral administration characterized by consisting of a surface-modified activated spherical carbon having a diameter of 0.01 to 1 mm, a specific surface area calculated by Langmuir adsorption equation of 1000 m^2/g or more, a total acidic groups of 0.40 to 1.00 meq/g, a total basic groups of 0.40 to 1.10 meq/g, and a diffraction strength ratio (R value) calculated by the equation (1) of 1.4 or more is disclosed.

The adsorbents for oral administration exhibit a useful selective adsorbability, that is, low adsorbability to useful substances in the body and high adsorbability to toxic substances.

拾壹、圖式：

圖1

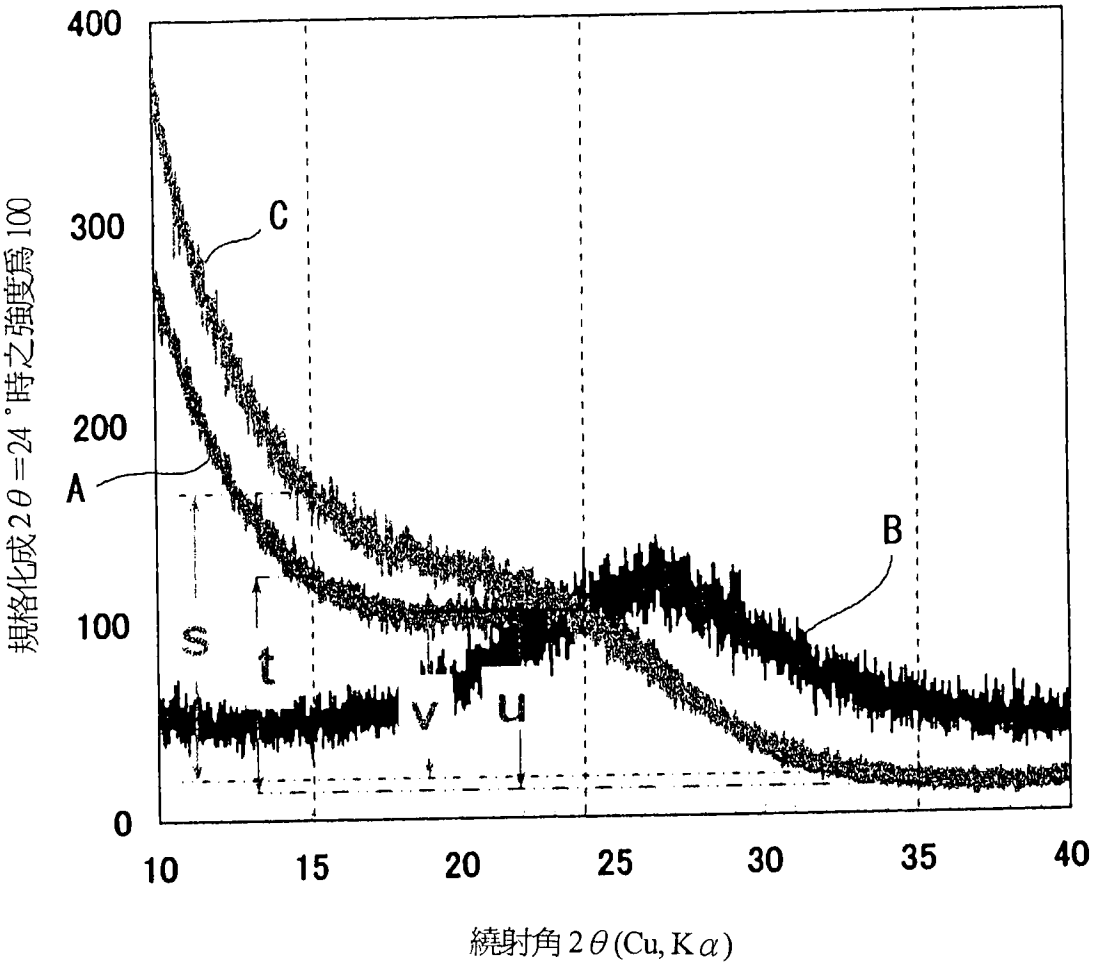

400
300
200
100
0
10
15
20
25
30
35
40
規格化成2θ＝24°時之強度爲100
繞射角2θ(Cu, Kα)
A
B
C
s
t
v
u

圖2

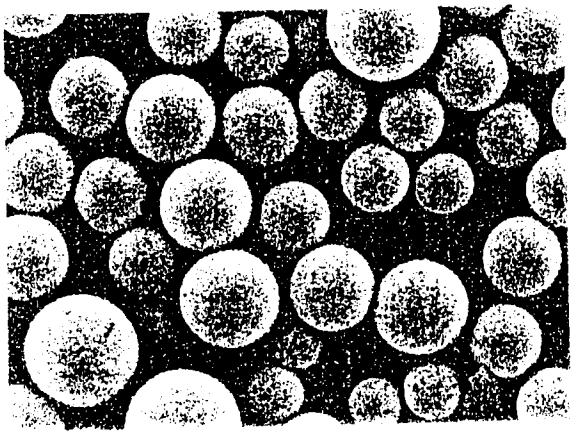


圖3



圖4

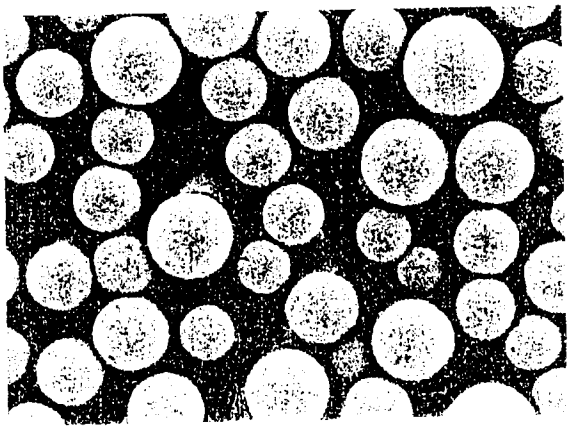


圖5



圖6

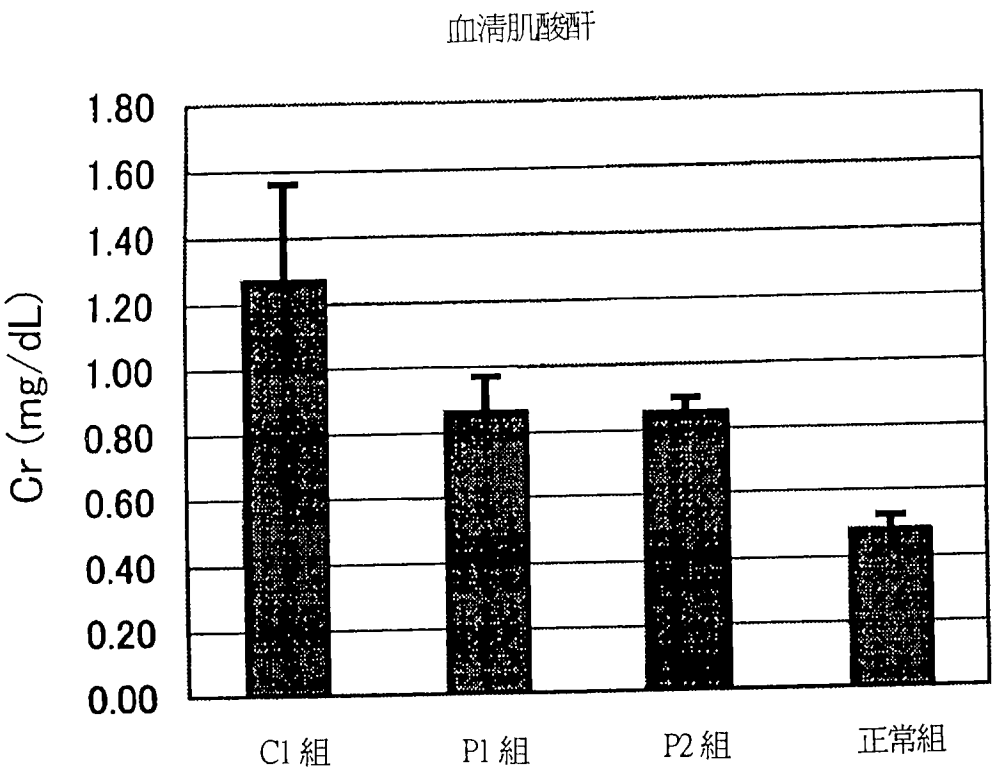

血清肌酸酐
Cr (mg/dL)
1.80
1.60
1.40
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
C1 組
P1 組
P2 組
正常組

圖7

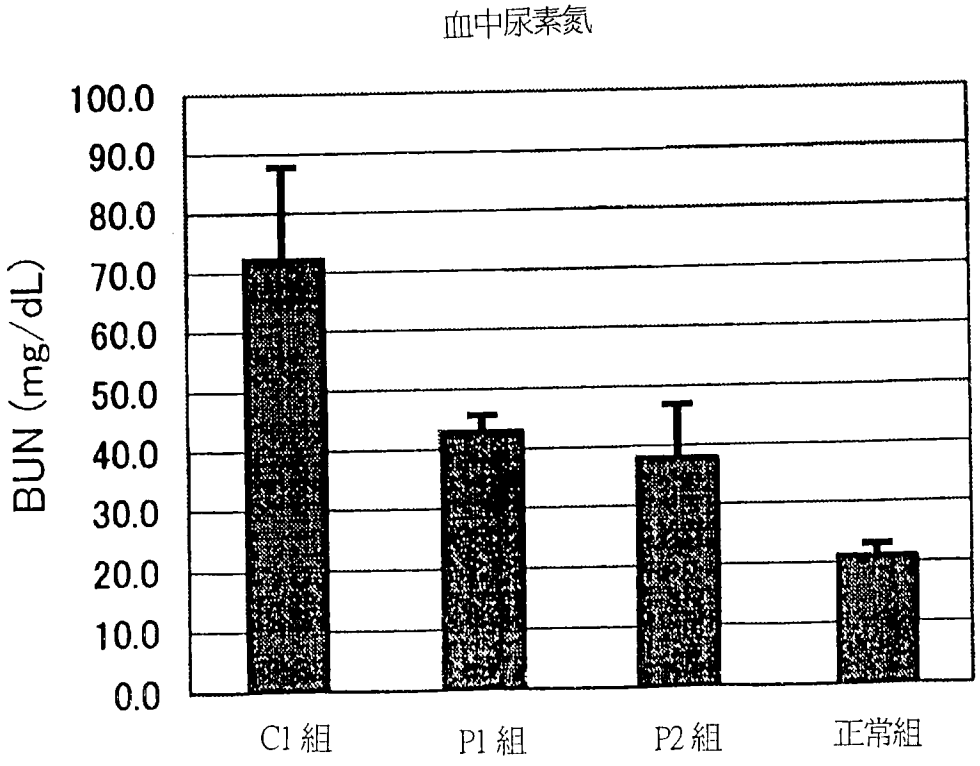

血中尿素氮
BUN (mg/dL)
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
C1 組
P1 組
P2 組
正常組

圖8

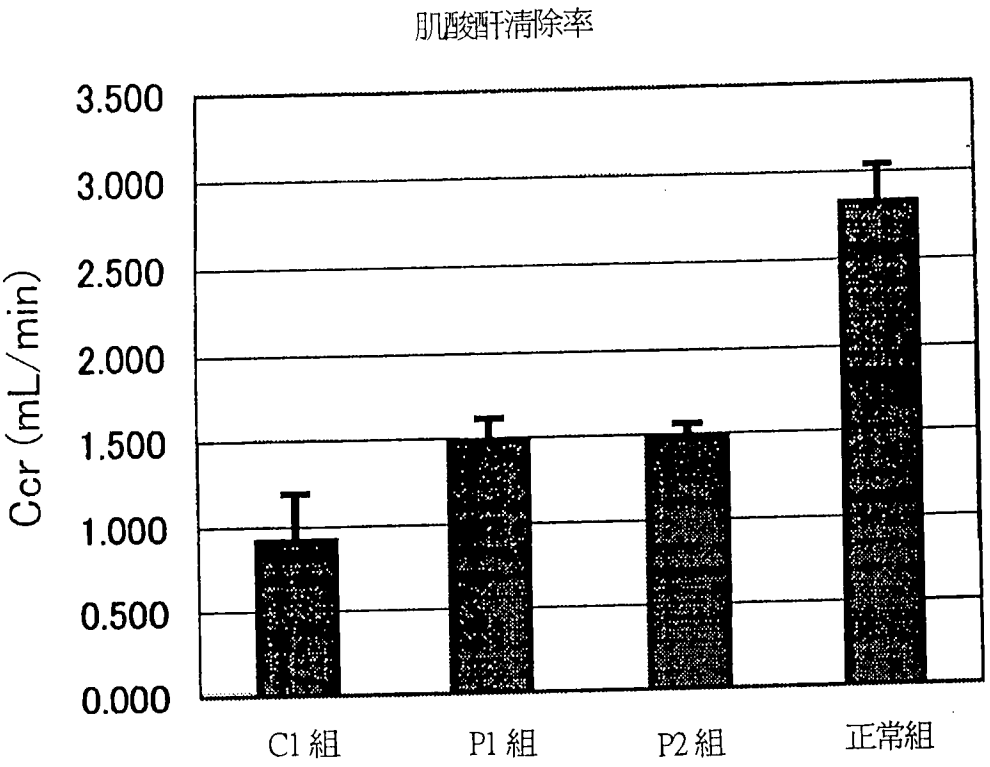

肌酸酐清除率
3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
Ccr (mL/min)
C1 組
P1 組
P2 組
正常組

圖9

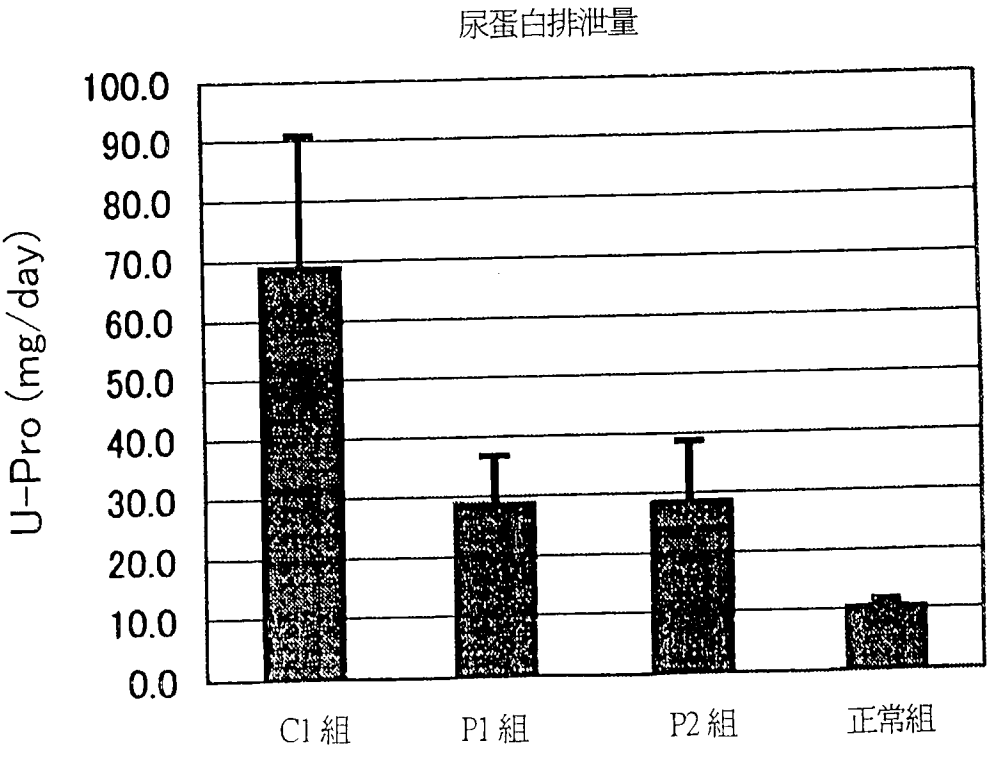

尿蛋白排泄量
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
U-Pro (mg/day)
C1 組
P1 組
P2 組
正常組

圖1０

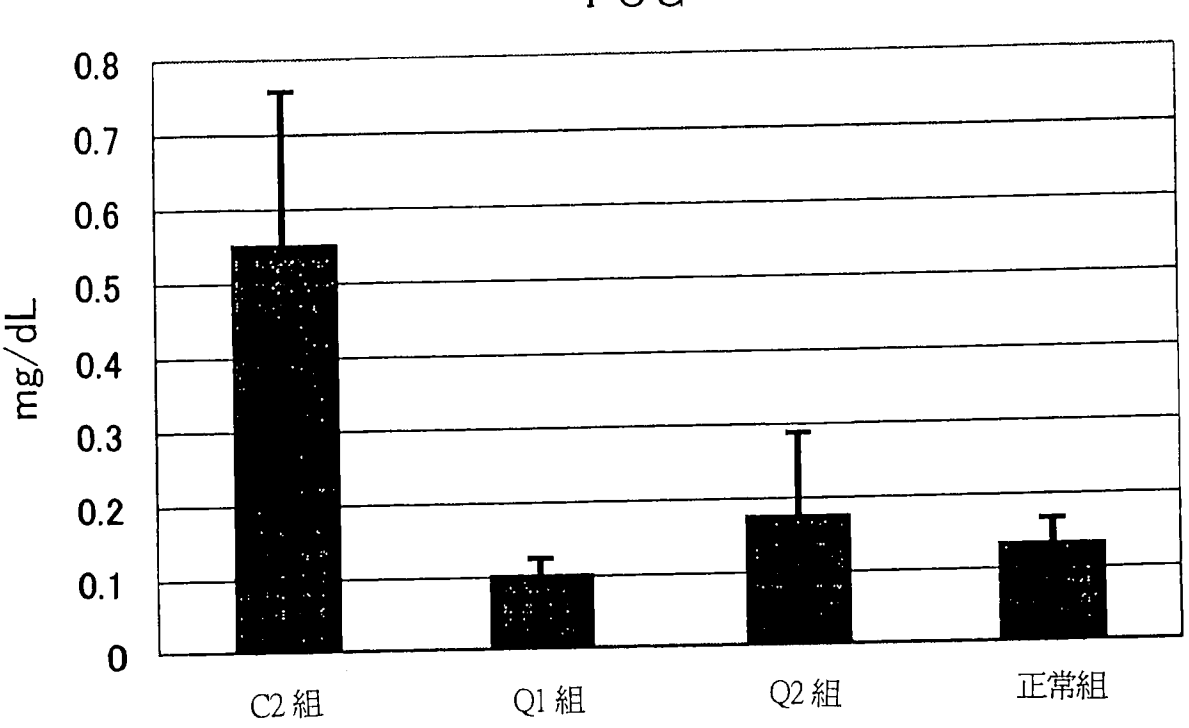

ＩＣＧ
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
mg/dL
C2組
Q1組
Q2組
正常組

圖1１

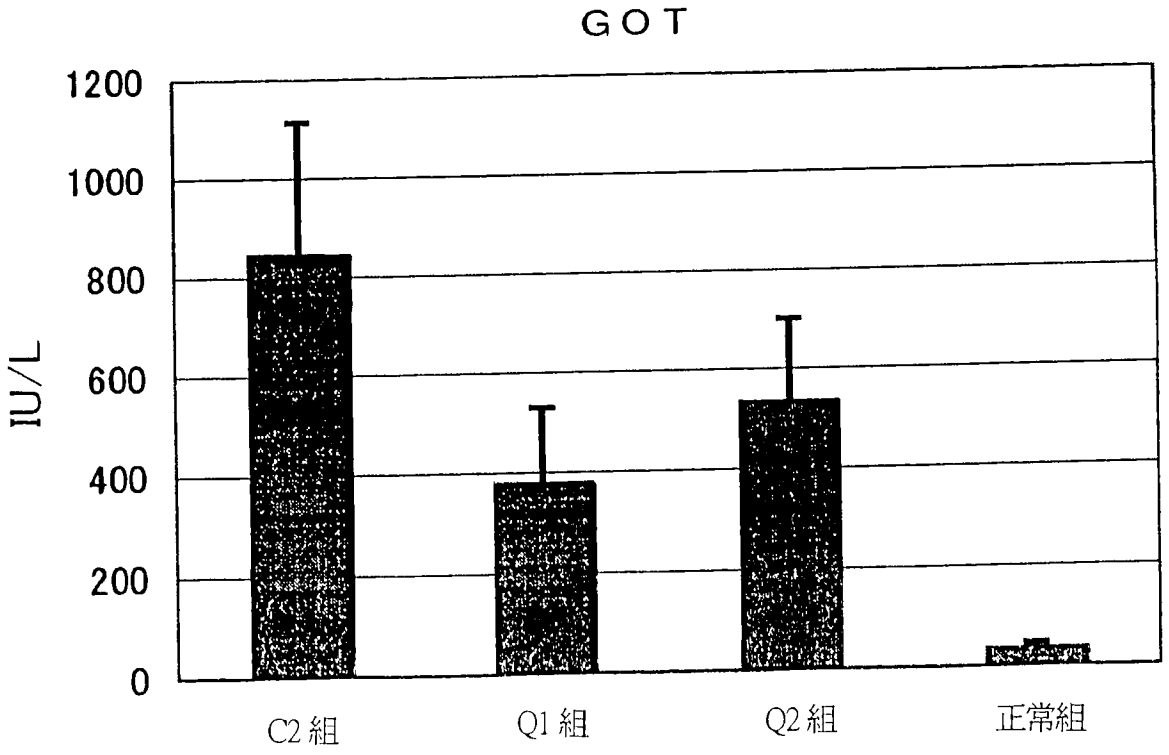
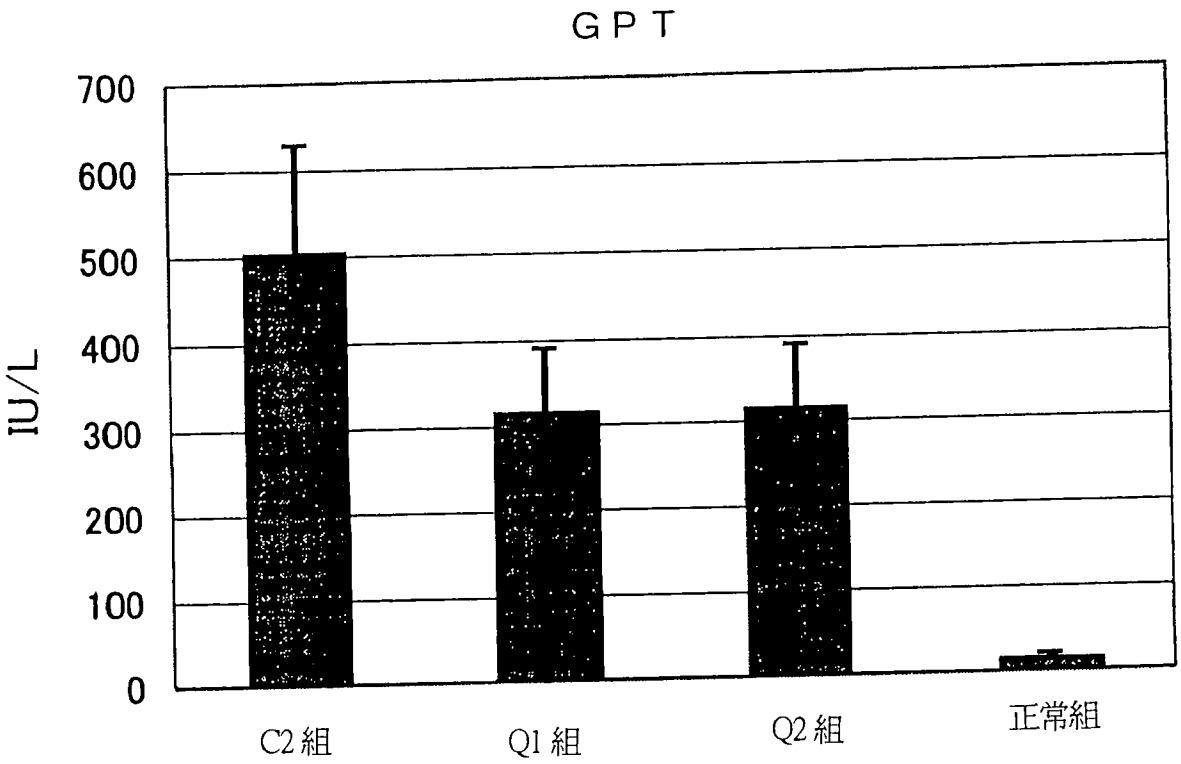

ＧＯＴ
1200
1000
800
600
400
200
0
IU/L
C2組
Q1組
Q2組
正常組

圖1 2



柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

I341732

92年3月31日 智慧財產局

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：92130448

※ 申請日期：92.10.31　　※IPC 分類：A61K 47/04

壹、發明名稱：（中文/英文）

口服用吸附劑，腎臟疾病治療或預防劑及肝臟疾病治療或預防劑

Adsorbent for oral administration, Agent for treating or preventing renal disease, and Agent for treating or preventing liver disease

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

吳羽股份有限公司 / 株式会社クレハ

代表人：（中文/英文）（簽章）

田中宏 / TANAKA Hiroshi

住居所或營業所地址：（中文/英文）

日本國東京都中央區日本橋浜町三丁目 3 番 2 號

國　籍：（中文）日本　（英文）Japan

參、發明人：（共 5 人）

姓　名：（中文/英文）

(1) 園部直弘 / SONOBE Naohiro

(2) 森本進 / MORIMOTO Susumu

(3) 吉原秀行 / YOSHIHARA Hideyuki

(4) 花塚浩之 / HANATSUKA Hiroyuki

(5) 荒川信 / ARAKAWA Makoto

住居所地址：（中文/英文）

(1) 日本國福島縣いわき市錦町落合 16 番地 吳羽化学工業株式会社 錦総合研究所內

98年10月20日修正

OCT 2 0 2009

言，日本專利特公昭 62－11611 號公報中記載之吸附劑，係由具有特定官能基之多孔性球形碳質物質（以下稱為表面改質球狀活性碳）所構成，其對生物體之安全性及安定性大，同時在腸內之膽汁酸存在下，其對有毒物質之吸附性亦優異，更具有對腸內有益成分如消化酵素等之吸附小之有益的選擇吸附性，此外，作為便秘等副作用少之口服治療藥，在臨床上廣泛利用於肝腎功能障礙患者。又，前述日本專利特公昭 62－11611 號公報中記載之吸附劑，係以石油瀝青等瀝青類作為碳源，調製球狀活性碳後進行氧化處理及還原處理而製造之。

【發明內容】

本發明者在尋求較由瀝青類調製球狀活性碳後進行氧化還原所得之習知多孔性球狀碳質物質所構成之口服吸附劑表現出更優異的選擇吸附性之口服用吸附劑時，出乎意料地發現，以熱硬化性樹脂作為碳源而調製之球狀活性碳，即使在實施氧化處理及還原處理以前之狀態，仍表現對被視為生物體中尿毒症性物質之一之 β－胺基異丁酸之優良吸附性，且對有益物質之消化酵素（如 α－澱粉酶）等之吸附性小，而具有有益之選擇吸附性，更發現其選擇吸附性之程度優於前述日本專利特公昭 62－11611 號公報所記載之吸附劑。由於以熱硬化性樹脂為碳源所調製之前述球狀活性碳，對 β－胺基異丁酸表現優異之吸附性，因此想必對具有相同分子大小之其他毒性物質，如章魚涎胺（octopamine）或 α－胺基丁酸、甚至腎臟病之毒性物質及

吸附劑所使用之碳源瀝青類，而使用如熱硬化性樹脂作為碳源以調製之。或與習知之口服用吸附劑同樣地使用瀝青類為碳源，在不熔化處理之步驟發展交聯構造，以打亂碳原子六角網面之排列而調製之。

首先，說明使用熱硬化性樹脂作為碳源時之調製方法。

將由熱硬化性樹脂構成之球狀體，在與碳具有反應性之氣流（如蒸氣或二氧化碳氣體）中以700~1000℃之溫度活化處理，可得當作本發明之口服用吸附劑使用之球狀活性碳。在此，球狀「活性碳」意指將球狀熱硬化性樹脂等碳先質予以熱處理後，進行活化處理所得之多孔質體，其於球狀下之比表面積為100m^2/g以上。於本發明中以1000m^2/g以上較佳。

又，由熱硬化性樹脂構成之前述球狀體因熱處理而軟化使形狀變形為非球狀或各球狀體互相熔合之情況，在實施前述活化處理前，於含氧氣之環境下以150~400℃進行氧化處理以作為不熔化處理，可抑制軟化。

又，因熱處理前述熱硬化性樹脂球狀體而發生許多熱分解氣體時，亦可在進行活化操作前適當地進行預鍛燒，以事先去除熱分解生成物。

再者，欲進一步提升選擇吸附性時，將如上製得之球狀活性碳，繼之在氧氣含量0.1~50vol%（較佳為1~30vol%、特佳為3~20vol%）之環境下，以300~800℃（較佳為320~600℃）之溫度氧化處理，再以800~1200℃（較佳為800~1000℃）之溫度、非氧化性氣體環境下以加熱反應進行還原處

98年10月20日修正替換頁

OCT 2 0 2009
替換頁

理，即可得當作本發明之口服用吸附劑使用之表面改質球狀活性碳。在此所謂表面改質球狀活性碳，即為將前述球狀活性碳進行前述氧化處理及還原處理所得之多孔質體，在球狀活性碳表面以良好平衡賦予酸性點與鹼性點，藉以提升腸道中有毒物質之吸附特性。

當作起始材料使用之前述熱硬化性樹脂球狀體，其粒徑以約 0.02~1.5mm 為宜。

當作起始材料使用之前述熱硬化性樹脂係為能夠成形為球狀體之樹脂，必需在 500℃ 以下之熱處理中不熔融或不軟化，且不發生形狀變形。又，只要係以氧化處理等之所謂不熔化處理能夠避免熔融氧化之熱硬化性樹脂均可使用。

當作起始材料使用之前述熱硬化性樹脂，其熱處理之碳化產率高為佳。若碳化產率低，當作球狀活性碳之強度變弱。又，因形成非必要之細孔，使球狀活性碳之體積密度減低，每單位體積之比表面積減低，而引起投與體積增加，口服困難之問題。因此，熱硬化性樹脂之碳化產率愈高愈好，以非氧化性氣體環境下 800℃ 熱處理之產率之較適宜數值為 40 重量%以上，而 45 重量%以上更佳。

當作起始材料使用之前述熱硬化性樹脂，具體可舉例如酚樹脂，如清漆型酚樹脂、可溶型（resol）酚樹脂、清漆型烷基酚樹脂、可溶型烷基酚樹脂等，其他亦可使用呋喃樹脂、尿素樹脂、三聚氰胺樹脂、或環氧樹脂等。熱硬化性樹脂亦可進一步使用二乙烯基苯與苯乙烯、丙烯腈、丙烯酸、或甲基丙烯酸之共聚物。

98年10月20日修正替換頁

OCT 2 0 2009
替換頁

又，前述熱硬化性樹脂亦可使用離子交換樹脂。離子交換樹脂一般由二乙烯基苯與苯乙烯、丙烯腈、丙烯酸、或甲基丙烯酸之共聚物（即，熱硬化性樹脂）所構成，基本構造為離子交換基結合於具有三維網狀骨架之共聚物母體。離子交換樹脂由離子交換基種類，可粗略分類為具有磺酸基之強酸性離子交換樹脂、具有羧酸基或磺酸基之弱酸性離子交換樹脂、具有四級銨鹽之強鹼性離子交換樹脂、及具有一級胺或三級胺之弱鹼性離子交換樹脂等，此外，特殊樹脂有如具有酸鹼兩種離子交換基之所謂混成型(hybrid)離子交換樹脂，而於本發明中，所有此等離子交換樹脂均可當作原料使用。於本發明中，以使用酚樹脂為起始材料為特佳。

其次說明使用瀝青類為碳源，並於不熔化處理之步驟發展交聯構造，打亂碳六角網面之排列，藉以調製當作口服用吸附劑使用之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳之方法。

首先，對石油瀝青或煤瀝青等瀝青，添加沸點200℃以上之二環式或三環式芳香族化合物或其混合物作為添加劑並加熱混合後，予以成形而得瀝青成形體。又，因前述球狀活性碳或表面改質球狀活性碳為口服用，故其原料必須在安全上具有充分純度，且品質須穩定。

其次，將前述瀝青成形體在熱水中攪拌下進行分散造粒，予以微小球體化。繼之，使用對瀝青具低溶解度且對前述添加劑具高溶解度之溶劑，由瀝青成形體萃取去除添

可於混合物冷卻後予以研磨等方法進行。

由瀝青與添加劑之混合物萃取去除添加劑所使用之溶劑，以如丁烷、戊烷、己烷或庚烷等脂肪族烴，輕油、煤油等以脂肪族烴為主成分之混合物，或甲醇、乙醇、丙醇或丁醇等脂肪族醇類較適合。

發明人推測，如此地以溶劑自瀝青與添加劑之混合物成形體萃取出添加劑之結果，可在維持成形體之形狀的前提下，將添加劑由成形體去除。此時在成形體中形成添加劑之缺洞，因而可得具有均勻多孔性之瀝青成形體。

其次，將如此所得多孔性瀝青成形體進行不熔化處理，亦即使用氧化劑，最好在常溫至300℃之溫度下氧化處理，藉此即可得對熱具不熔性之多孔性不熔性瀝青成形體。此處所使用之氧化劑可列舉如氧氣(O_2)，或將氧氣(O_2)以空氣或氮氣予以稀釋之混合氣。

依據本發明之當作口服用吸附劑使用之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳，係以熱硬化性樹脂或瀝青為原料，而以如前述製造方法製造，且其直徑為0.01~1mm。球狀活性碳或表面改質球狀活性碳之直徑若未滿0.01mm，球狀活性碳或表面改質球狀活性碳之外表面積增加，容易引起消化酵素等有益物質之吸附，故屬不佳者。又，若直徑超過1mm，毒性物質向球狀活性碳或表面改質球狀活性碳內部擴散之距離增加，導致吸附速度減低，故不宜。直徑以0.02~0.8mm較佳。另外，於本說明書中「直徑為D1~Du」之表示，意指於依據JIS K 1474製成之粒度累積曲線圖(與

MAR 14 2011

替換本

拾、申請專利範圍：

1.一種口服用吸附劑，其特徵為含有直徑0.01~1mm、以藍牟耳(Langmuir)吸附公式求得之比表面積為1000m^2/g以上、且以式(1)求得之繞射強度比(R值)為1.4以上之球狀活性碳；

$$R=(I_{15}-I_{35})/(I_{24}-I_{35}) \quad (1)$$

〔式中，I_{15}為X射線繞射法之繞射角(2θ)為15°時之繞射強度，I_{35}為X射線繞射法之繞射角(2θ)為35°時之繞射強度，I_{24}為X射線繞射法之繞射角(2θ)為24°時之繞射強度；〕

其中，上述球狀活性碳係不包括以熱硬化性樹脂作為碳源而調製者。

2.如申請專利範圍第1項之口服用吸附劑，其中，含有細孔直徑7.5~15000nm之細孔容積為未滿0.25mL/g之球狀活性碳。

3.一種口服用吸附劑，其特徵為含有直徑0.01~1mm、以藍牟耳(Langmuir)吸附公式求得之比表面積為1000m^2/g以上、全酸性基為0.40~1.00meq/g、全鹼性基為0.40~1.10meq/g、且以式(1)求得之繞射強度比(R值)為1.4以上之表面改質球狀活性碳；

$$R=(I_{15}-I_{35})/(I_{24}-I_{35}) \quad (1)$$

〔式中，I_{15}為X射線繞射法之繞射角(2θ)為15°時之繞射強度，I_{35}為X射線繞射法之繞射角(2θ)為35°時之繞射強度，I_{24}為X射線繞射法之繞射角(2θ)為24°時之繞

射強度；〕

其中，上述表面改質球狀活性碳係不包括以熱硬化性樹脂作為碳源而調製者。

4.如申請專利範圍第3項之口服用吸附劑，其中，含有細孔直徑7.5~15000nm之細孔容積為未滿0.25mL/g之表面改質球狀活性碳。

5.一種腎臟疾病治療或預防劑，其特徵為以申請專利範圍第1或3項之口服用吸附劑為有效成分。

6.一種肝臟疾病治療或預防劑，其特徵為以申請專利範圍第1或3項之口服用吸附劑為有效成分。

7.一種腎臟疾病治療或預防劑，其特徵為含有申請專利範圍第1或3項之口服用吸附劑及藥劑學上可容許之載體或稀釋劑。

8.一種肝臟疾病治療或預防劑，其特徵為含有申請專利範圍第1或3項之口服用吸附劑及藥劑學上可容許之載體或稀釋劑。