



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0038080
(43) 공개일자 2017년04월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 33/44 (2006.01) A61K 31/785 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
C01B 32/30 (2017.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 33/44 (2013.01)
A61K 31/785 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7007990(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년02월24일
심사청구일자 2017년03월23일
- (62) 원출원 특허 10-2015-7023926
원출원일자(국제) 2014년02월24일
심사청구일자 2015년09월02일
- (85) 번역문제출일자 2017년03월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2014/054264
- (87) 국제공개번호 WO 2014/129617
국제공개일자 2014년08월28일
- (30) 우선권주장
JP-P-2013-033618 2013년02월22일 일본(JP)
- (71) 출원인
가부시끼가이샤 구레하
일본 도쿄도 주오꾸 니혼바시 하마쵸 3쵸메 3반 2고
- (72) 발명자
와카호이 타카시
일본 도쿄 103-8552 추오-쿠 니혼바시-하마쵸 3-3-2, 가부시끼가이샤 구레하 내
아키타 타카히로
일본 도쿄 103-8552 추오-쿠 니혼바시-하마쵸 3-3-2, 가부시끼가이샤 구레하 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장수길, 박보현

전체 청구항 수 : 총 7 항

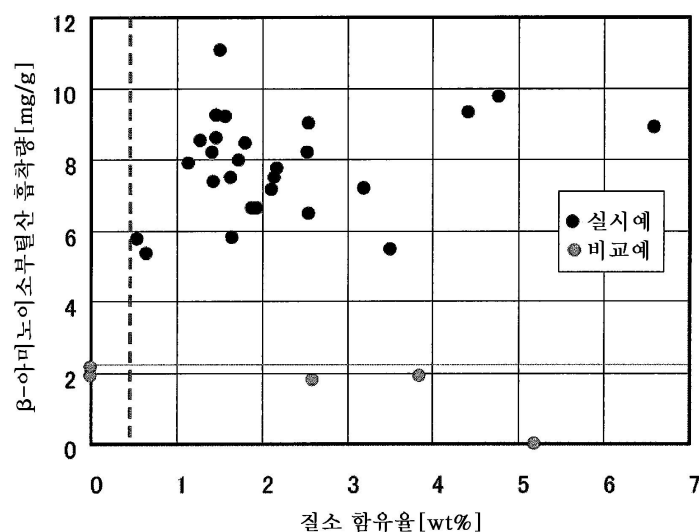
(54) 발명의 명칭 경구 투여용 흡착제와 신장 질환 치료제 및 간 질환 치료제

(57) 요약

본 발명의 목적은 생체내의 요독증성 물질, 특히 β -아미노이소부틸산에 대한 흡착능이 우수한 구상 활성탄을 제공하는 것이다.

상기 과제는 질소 원자를 0.5 중량% 이상 함유하고, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 $700\text{m}^2/\text{g} \sim 3000\text{m}^2/\text{g}$ 이며, 그리고 평균 입자 지름이 $0.01\text{mm} \sim 1\text{mm}$ 인 구상 활성탄을 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 흡착제에 의해 해결하는 것이 가능하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/14 (2013.01)

C01B 31/08 (2013.01)

C01P 2004/61 (2013.01)

(72) 발명자

소노베 나오히로

일본 도쿄 103-8552 추오-쿠 니혼바시-하마초
3-3-2, 가부시끼가이샤 구레하 내

쿠와하라 미에코

일본 도쿄 103-8552 추오-쿠 니혼바시-하마초
3-3-2, 가부시끼가이샤 구레하 내

명세서

청구범위

청구항 1

질소 원자를 0.5 중량% 이상 6.6 중량% 이하 함유하고, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 $700\text{m}^2/\text{g} \sim 3000\text{m}^2/\text{g}$ 이고, 그리고 평균 입자 지름이 $50 \sim 200\mu\text{m}$ 인 구상 활성탄을 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 흡착제.

청구항 2

제1항에 있어서, 탄소 원자를 88.2 중량% 이상 96.2 중량% 이하 함유하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 흡착제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 구상 활성탄이 질소 원자를 포함한 열가소성 수지, 열경화성 수지, 또는 이온 교환 수지를 탄소원으로 하여 조제된 경구 투여용 흡착제.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 열가소성 수지 또는 이온 교환 수지가 아크릴로니트릴, 에틸아크릴로니트릴, 메틸아크릴로니트릴, 디페닐아크릴로니트릴, 및 클로로아크릴로니트릴에 의해 이루어지는 무리에서 선택되는 모노머를 포함하는 경구 투여용 흡착제.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 열경화성 수지가 멜라민 및 요소로 이루어지는 무리에서 선택되는 모노머를 포함하는 경구 투여용 흡착제.

청구항 6

제1항에 기재된 경구 투여용 흡착제를 유효 성분으로 하는 만성신부전, 급성신부전, 만성신우신염, 급성신우신염, 만성신염, 급성신염증후군, 급성진행형 신염증후군, 만성신염증후군, 신증후군, 신경화증, 간질성신염, 세뇨관증, 지질성신증, 당뇨병성 신장 질환, 신혈관성고혈압, 고혈압증후군, 연발성 신장 질환 및 투석 전의 정도 신부전으로부터 선택되는 신장 질환 치료 또는 예방제.

청구항 7

제1항에 기재된 경구 투여용 흡착제를 유효 성분으로 하는 전격성간염, 만성간염, 바이러스성간염, 알코올성간염, 간섬유증, 간경변, 간암, 자가면역성간염, 약제알러지성간장애, 원발성담즙성간경변, 진전(Tremor), 뇌병증, 대사 이상 및 기능 이상으로부터 선택되는 간 질환 치료 또는 예방제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 질소 원자를 0.5 질량% 이상 함유하는 구상 활성탄을 포함하는 경구 투여용 흡착제에 관한 것이다. 또한 본 발명은 상기의 경구 투여용 흡착제를 유효 성분으로 하는 신장 질환 치료 또는 예방제, 및 간 질환 치료 또는 예방제에 관한 것이다.

[0002] 본 발명에 의한 경구 투여용 흡착제는 생체내의 요독증성 물질, 특히 β -아미노이소부틸산에 대한 흡착능이 우수하다.

배경 기술

[0003] 신장 기능이나 간 기능의 결손 환자들은 그러한 장기 기능 장애에 따라, 혈액 속 등의 체내에 유해한 독성 물질

을 축적하거나 생성하므로, 요독증이나 의식 장애 등의 뇌병증을 일으킨다. 이들 환자 수는 해마다 증가하는 경향을 나타내고 있으므로, 이들 결손 장기 대신에 독성 물질을 체외로 제거하는 기능을 갖는 장기 대용 기기 혹은 치료약의 개발이 중요한 과제가 되고 있다. 현재 인공 신장으로서, 혈액 투석에 의한 유독 물질의 제거 방식이 널리 보급되어 있다. 그러나 이와 같은 혈액 투석형 인공 신장으로는 특수한 장치를 사용하므로, 안전 관리상에서 전문 기술자를 필요로 하고, 또한 혈액의 체외 추출에 의한 환자의 육체적, 정신적 및 경제적 부담이 높은 등의 결점을 갖고 있어, 반드시 만족할 수 있는 것은 아니다.

[0004] 이러한 결점을 해결하는 수단으로서, 경구적인 복용이 가능하고, 신장이나 간장의 기능 장애를 치료하는 것이 가능한 경구 흡착제가 개발되어 이용되고 있다(특허문헌1). 그 경구 흡착제는 특정한 관능기를 갖는 다공성의 구형 탄소질 물질(다시 말해, 구상 활성탄)로 이루어지고, 생체에 대한 안전성이나 안정성이 높고, 동시에 장 내부에서의 담즙산의 존재 하에서도 유독 물질(다시 말해, β -아미노이소부틸산, γ -아미노-n-부틸산, 디메틸아미노, 및 옥토파민)의 흡착성에 뛰어나고, 게다가 소화 효소 등의 장내 유익 성분의 흡착이 적다는 유익한 선택 흡착성을 갖고, 또한 변비 등의 부작용이 적은 경구 치료약으로서, 예를 들어 간장과 신장 기능 장애 환자에 대해 광범위하게 임상적으로 이용되고 있다. 또한 상기 특허문헌1에 기재한 흡착제는 석유 피치 등의 피치류를 탄소원으로 하고, 구상 활성탄을 조제한 후, 산화 처리 및 환원 처리를 행함으로써 제조되어 있고, 이 산화 및 환원 처리를 행한 구상 활성탄은 표면 개질 구상 활성탄이라고 칭해지고 있다.

[0005] 또한 특허문헌2에는 평균 입자 지름이 $50\mu\text{m}$ ~ $200\mu\text{m}$ 의 표면 개질 구상 활성탄이, 초기 흡착능이라는 점에서 우수하다는 것이 개시되어 있다. 다시 말해, 경구 투여용 흡착제를 섭취 후의, 일반적인 상부 소장 관내 체류 기간 내(3시간 이내)에 있어서, 생체내의 유독한 독성 물질(특히, β -아미노이소부틸산)을 상당히 신속하게 흡착하는 것이 가능했다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 일본특허공보 소62-11611호 공보
(특허문헌 0002) 일본특허공개 제2005-314416호 공보

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 상기 특허문헌 1 및 2에 기재한 표면 개질 구상 활성탄은 생체내의 요독증성 물질에 대한 흡착능, 특히 β -아미노이소부틸산에 대한 흡착능이 우수했다. 그러나 특허문헌 1 및 2에 기재한 표면 개질 구상 활성탄의 요독증성 물질에 대한 흡착능도 충분한 것이 아니며, 한층 더 개량이 기대되고 있다.

[0008] 본 발명의 목적은 생체내의 요독증성 물질, 특히 β -아미노이소부틸산에 대한 흡착능이 우수한 구상 활성탄을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명자는 생체내의 요독증성 물질에 대한 흡착능이 우수한 구상 활성탄에 대하여 예의 연구한 결과, 놀랍게도 질소 원자를 0.5 중량% 이상 함유하는 구상 활성탄이 우수한 요독증성 물질에 대한 흡착능, 특히 β -아미노이소부틸산에 대한 흡착능을 나타내고 있음을 발견했다. 질소 원자량의 증가에 따라 구상 활성탄의 β -아미노이소부틸산에 대한 흡착능의 증가는 현저한 것이며, 구상 활성탄의 질소 원자가 요독증성 물질에 대한 흡착능에 관련되어 있는 것은 놀랄만한 것이다.

[0010] 본 발명은 이러한 식견에 근거한 것이다.

[0011] 따라서, 본 발명은

[0012] [1] 질소 원자를 0.5 중량% 이상 함유하고, BET법에 의해 구해지는 비표면적(比表面積)이 $700\text{m}^2/\text{g}$ ~ $3000\text{m}^2/\text{g}$ 이며, 그리고 평균 입자 지름이 0.01mm ~ 1mm 인 구상 활성탄을 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 흡착제,

- [0013] [2] 상기 구상 활성탄의 평균 입자 지름이 50~200 μ m인 [1]에 기재된 경구 투여용 흡착제,
- [0014] [3] 상기 구상 활성탄이 질소 원자를 포함한 열가소성 수지, 열경화성 수지, 또는 이온 교환 수지를 탄소원으로 하여 조제된 [1] 또는 [2]에 기재된 경구 투여용 흡착제,
- [0015] [4] 상기 열가소성 수지 또는 이온 교환 수지가 아크릴로니트릴, 에틸아크릴로니트릴, 메틸아크릴로니트릴, 디페닐아크릴로니트릴, 및 클로로아크릴로니트릴로 이루어지는 무리에서 선택되는 모노머를 포함하는 [3]에 기재된 경구 투여용 흡착제,
- [0016] [5] 상기 열경화성 수지가 멜라민 및 요소로 이루어지는 무리에서 선택되는 모노머를 포함하는 [3]에 기재된 경구 투여용 흡착제,
- [0017] [6] [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 경구 투여용 흡착제를 유효 성분으로 하는 신장 질환 치료 또는 예방제, 및
- [0018] [7] [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 경구 투여용 흡착제를 유효 성분으로 하는 간 질환 치료 또는 예방제
- [0019] 에 관한 것이다.
- [0020] 또한 본 명세서는
- [0021] [8] [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 경구 투여용 흡착제를 신장 질환 또는 간 질환의 치료 대상에 유효량으로 투여하는 신장 질환 또는 간 질환의 예방 또는 치료 방법,
- [0022] [9] 신장 질환 또는 간 질환의 치료(방법)에 따른 사용을 위한,
- [0023] 질소 원자를 0.5 중량% 이상 함유하고, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 700m²/g~3000m²/g이며, 그리고 평균 입자 지름이 0.01mm~1mm인 구상 활성탄,
- [0024] [10] 상기 구상 활성탄의 평균 입자 지름이 50~200 μ m인 [9]에 기재된 구상 활성탄,
- [0025] [11] 상기 구상 활성탄이 질소 원자를 포함한 열가소성 수지, 열경화성 수지, 또는 이온 교환 수지를 탄소원으로 하여 조제된 [9] 또는 [10]에 기재된 구상 활성탄,
- [0026] [12] 상기 열가소성 수지 또는 이온 교환 수지가 아크릴로니트릴, 에틸아크릴로니트릴, 메틸아크릴로니트릴, 디페닐아크릴로니트릴, 및 클로로아크릴로니트릴로 이루어지는 무리에서 선택되는 모노머를 포함하는 [11]에 기재된 구상 활성탄,
- [0027] [13] 상기 열경화성 수지가 멜라민 및 요소로 이루어지는 무리에서 선택되는 모노머를 포함하는 [11]에 기재된 구상 활성탄,
- [0028] [14] 신장 질환 또는 간 질환의 예방 또는 치료용 의약을 제조하기 위한,
- [0029] 질소 원자를 0.5 중량% 이상 함유하고, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 700m²/g~3000m²/g이며, 그리고 평균 입자 지름이 0.01mm~1mm인 구상 활성탄의 사용,
- [0030] [15] 상기 구상 활성탄의 평균 입자 지름이 50~200 μ m인 [14]에 기재된 구상 활성탄의 사용,
- [0031] [16] 상기 구상 활성탄이 질소 원자를 포함한 열가소성 수지, 열경화성 수지, 또는 이온 교환 수지를 탄소원으로 하여 조제된 [14] 또는 [15]에 기재된 구상 활성탄의 사용,
- [0032] [17] 상기 구상 활성탄이 질소 원자를 포함한 열가소성 수지, 열경화성 수지, 또는 이온 교환 수지를 탄소원으로 하여 조제된 [16]에 기재된 구상 활성탄의 사용,
- [0033] [18] 상기 열경화성 수지가 멜라민 및 요소로 이루어지는 무리에서 선택되는 모노머를 포함하는 [16]에 기재된 구상 활성탄의 사용,
- [0034] [19] 신장 질환 또는 간 질환의 예방 또는 치료를 위한,
- [0035] 질소 원자를 0.5 중량% 이상 함유하고, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 700m²/g~3000m²/g이며, 그리고 평균 입자 지름이 0.01mm~1mm인 구상 활성탄의 사용,
- [0036] [20] 상기 구상 활성탄의 평균 입자 지름이 50~200 μ m인 [19]에 기재된 구상 활성탄의 사용,

- [0037] [21] 상기 구상 활성탄이 질소 원자를 포함한 열가소성 수지, 열경화성 수지, 또는 이온 교환 수지를 탄소원으로 하여 조제된 [19] 또는 [20]에 기재된 구상 활성탄의 사용,
- [0038] [22] 상기 구상 활성탄이 질소 원자를 포함한 열가소성 수지, 열경화성 수지, 또는 이온 교환 수지를 탄소원으로 하여 조제된 [21]에 기재된 구상 활성탄의 사용,
- [0039] [23] 상기 열경화성 수지가 멜라민 및 요소로 이루어지는 무리에서 선택되는 모노머를 포함하는 [21]에 기재된 구상 활성탄의 사용,
- [0040] 을 개시한다.

발명의 효과

- [0041] 본 발명의 경구 투여용 흡착제에 의하면, 요독증성 물질에 대한 흡착능, 특히 β -아미노이소부틸산에 대한 흡착능이 현저하게 우수하므로, 소량의 경구 투여용 흡착제에 의해, 유독한 독성 물질을 대량으로 흡착하는 것이 가능하다. 따라서 종래의 경구 투여용 흡착제와 같은 양의 복용으로 보다 높은 약효를 얻는 것이 가능하다. 또한 종래와 동일한 약효를 얻기 위한 복용량을 종래의 경구 투여용 흡착제보다도 감소시키는 것이 가능하다.

도면의 간단한 설명

- [0042] 도 1은 실시예 및 비교예에서 얻어진 경구 투여용 흡착제의 β -아미노이소부틸산 흡착량(24시간)을 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 BET 비표면적 $1600\text{m}^2/\text{g}$ 정도의 실시예(실시예 2, 3, 4, 5, 및 6) 및 BET 비표면적 $1200\text{m}^2/\text{g}$ 정도의 실시예(실시예 1, 7, 8, 9, 13, 16, 및 17) 마다, 질소 함유량과 β -아미노이소부틸산 흡착량(24시간)과의 관련을 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 실시예 및 비교예에서 얻어진 경구 투여용 흡착제의 BET 비표면적과 β -아미노이소부틸산 흡착량(24시간)과의 관련을 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 BET 비표면적 $1600\text{m}^2/\text{g}$ 정도의 실시예(실시예 4, 20, 21, 22, 및 23) 및 BET 비표면적 $1200\text{m}^2/\text{g}$ 정도의 실시예(실시예 17, 24, 25, 26, 27) 마다, 평균 입자 지름과 β -아미노이소부틸산 흡착량(3시간)과의 관련을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] [1] 경구 투여용 흡착제
- [0044] 본 발명의 경구 투여용 흡착제를 사용하는 구상 활성탄은 질소 원자를 0.5 중량% 이상 함유하고, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 $700\text{m}^2/\text{g}\sim 3000\text{m}^2/\text{g}$ 이며, 그리고 평균 입자 지름이 $0.01\text{mm}\sim 1\text{mm}$ 이다.
- [0045] (질소 원자량)
- [0046] 구상 활성탄의 질소 원자 함유량은 0.5 질량% 이상이고, 보다 바람직하게는 0.7 중량% 이상이며, 한층 더 바람직하게는 0.9 중량%이고, 더욱 바람직하게는 0.95 중량%이며, 더욱 바람직하게는 1.0 중량% 이상이다. 질소 원자 함유량이 0.5 중량% 이상이면 요독증성 물질에 대한 흡착능의 상승이 현저하고 바람직하다. 질소 원자 함유량의 상한은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 20 중량% 이하가 바람직하다. 질소 함유량이 0.5 중량% 이상이고, 질소 함유량이 많아짐에 따라 β -아미노이소부틸산 흡착량이 많아진다.
- [0047] β -아미노이소부틸산 흡착량은 비표면적에도 영향을 받는다. 따라서 도 2에 BET 비표면적 $1600\text{m}^2/\text{g}$ 정도의 구상 활성탄(실시예 2, 3, 4, 5 및 6) 및 BET 비표면적 $1200\text{m}^2/\text{g}$ 정도의 구상 활성탄(실시예 1, 7, 8, 9, 13, 16, 및 17) 마다, 질소 함유량과 β -아미노이소부틸산 흡착량(24시간)과의 관련을 나타냈다. 도 2에서 밝힌 바와 같이 질소 함유량이 많아짐에 따라 β -아미노이소부틸산 흡착량이 증가했다. 특히 질소 함유량이 0.5 중량% 내지 3 중량%에서는 질소 함유량과 β -아미노이소부틸산 흡착량의 현저한 상관성을 볼 수 있다.
- [0048] (탄소원)
- [0049] 구상 활성탄의 탄소원은 질소 원자를 포함하는 한, 한정되는 것은 아니지만,

- [0050] 열용융성 수지 또는 열불용성(熱不融性) 수지를 들 수 있다.
- [0051] (열용융성 수지)
- [0052] 열용융성 수지로서는 질소 원자를 포함하는 모노머를 사용하여 제조된 질소 원자를 포함하는 열가소성 수지(예를 들어, 질소 원자를 포함하는 가교 비닐 수지)를 들 수 있다.
- [0053] 질소 원자를 포함하는 가교 비닐 수지를 제조하기 위한 질소 원자를 포함하는 모노머로서는, 아크릴로니트릴, 메틸아크릴로니트릴(2-메틸아크릴로니트릴), 에틸아크릴로니트릴(예를 들어, 2-히드록시에틸, 아크릴로니트릴, 2-(1-히드록시에틸)아크릴로니트릴, 2-(2-플루오로에틸)아크릴로니트릴, 디페닐아크릴로니트릴(예를 들어, 2,3-디페닐아크릴로니트릴, 3,3-디페닐아크릴로니트릴), 또는 클로로아크릴로니트릴(2-클로로아크릴로니트릴)을 들 수 있다. 이들 질소 원자를 포함하는 모노머 단독의 중합체의 비닐 수지로서도 좋고, 또는 다른 모노머와의 공중합체의 가교 비닐 수지로서도 좋다.
- [0054] 탄소원으로서 사용하는 상기 가교 비닐 수지는, 예를 들어 유화 중합, 벌크(Bulk) 중합 혹은 용액 중합에 의해 얻어진 구상 폴리머 또는 바람직하게는 현탁 중합에 의해 얻어지는 구상 폴리머를 사용하는 것이 가능하다. 구상의 가교 비닐 수지를 균일하게 불용화하려면 가교 비닐 수지에 사전에 세공(細孔) 형상을 행하는 것이 불가결하다. 수지의 세공 형상은 중합 시에 기공 유도 물질(Porogen)을 첨가하는 것에 의해 가능해진다. 가교 비닐 수지를 균일하게 불용화하기 위해 필요한 가교 비닐 수지의 BET 비표면적은 $5\text{m}^2/\text{g}$ 이상이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 $10\text{m}^2/\text{g}$ 이상이다.
- [0055] 예를 들어 가교 비닐 수지를 현탁 중합에 의해 조제하는 경우에는, 비닐계 모노머, 가교제, 기공 유도 물질 및 중합 개시제를 포함하는 유기상(有機相)을, 분산 안정제를 함유하는 수계 분산 매체 속에 첨가하고, 교반 혼합에 의해 수상(水相) 속에 현탁된 다수의 유기 액적을 형성한 후, 가열하여 유기 액적 속의 모노머를 중합시킴으로써, 구상의 가교 비닐 수지를 조제하는 것이 가능하다.
- [0056] 상기 질소 원자를 포함하는 모노머와 공중합체를 형성하는 다른 모노머로서는, 구형으로 성형하는 것이 가능한 임의의 비닐계 모노머를 사용하는 것이 가능하고, 예를 들어 방향족 비닐계 모노머, 예를 들어 스티렌 혹은 비닐기 수소나 페닐기 수소가 치환된 스티렌 유도체, 혹은 페닐기 대신에 복소환식 혹은 다환식 화합물이 비닐기에 결합한 화합물 등을 사용하는 것이 가능하다. 방향족 비닐계 모노머로서는, 보다 구체적으로는 α - 혹은 β -메틸스티렌, α - 혹은 β -에틸스티렌, 페닐스티렌, 혹은 클로로 스티렌 등, 혹은 o -, m -, 혹은 p -메틸스티렌, 에틸스티렌, 메톡시스티렌, 메틸실릴스티렌, 히드록시스티렌, 클로로스티렌, 시아노스티렌, 니트로스티렌, 아미노스티렌, 카르복시스티렌, 혹은 술폰스티렌, 스티렌술폰산소다 등, 혹은 비닐피리딘, 비닐티오펜, 비닐피롤리돈, 비닐나프탈렌, 비닐안트라센, 또는 비닐비페닐 등을 들 수 있다. 또한 지방족 비닐계 모노머도 사용하는 것이 가능하고, 구체적으로는 예를 들어, 에틸렌, 프로필렌, 이소부틸렌, 디이소부틸렌, 염화비닐, 아크릴산 에스테르, 메타크릴산에스테르, 아세트산비닐 등의 비닐 에스테르류, 비닐메틸케톤, 비닐에틸케톤 등의 비닐케톤류, 아크롤레인, 메타아크롤레인 등의 비닐알데히드류, 혹은 비닐메틸에테르, 또는 비닐에틸에테르 등의 비닐에테르류를 들 수 있다. 이들 비닐계 모노머 중 하나 이상을 사용하고, 질소 원자를 포함하는 모노머와의 가교 비닐 수지를 조정하는 것이 가능하지만, 바람직하게는 메틸스티렌류(α -메틸스티렌, β -메틸스티렌, o -메틸스티렌, m -메틸스티렌, 또는 p -메틸스티렌), 에틸스티렌류(α -에틸스티렌 또는 β -에틸스티렌) 또는 스티렌이다.
- [0057] 또한 가교제로서는, 상기 비닐계 모노머의 가교화에 사용하는 것이 가능한 임의의 가교제를 사용하는 것이 가능하고, 예를 들어 디비닐벤젠, 디비닐피리딘, 디비닐톨루엔, 디비닐나프탈렌, 디알릴프탈레이트, 에틸렌글리콜디아크릴레이트, 에틸렌글리콜디메틸레이트, 디비닐크실렌, 디비닐에틸벤젠, 디비닐술폰, 글리콜 또는 글리세롤의 폴리 비닐 또는 폴리알릴에테르류, 펜타에리트리톨의 폴리비닐 또는 폴리알릴에테르류, 글리콜의 모노 또는 디티오 유도체의 폴리비닐 또는 폴리알릴에테르류, 혹은 레조르시놀의 폴리비닐 또는 폴리알릴에테르류, 디비닐케톤, 디비닐설파이드, 알릴아크릴레이트, 디알릴말리에이트, 디알릴푸마레이트, 디알릴석시네이트, 디알릴카보나이트, 디알릴말로네이트, 디알릴옥살레이트, 디알릴아디페이트, 디알릴세바케이트, 트리알릴트리카르발레이트, 트리알릴아코니테이트, 트리알릴시트레이트, 트리알릴포스페이트, n , n' -메틸렌디아크릴아미노, 1,2-디(α -메틸메틸렌술폰아미노) 에틸렌, 트리비닐벤젠, 트릴비닐나프탈렌, 폴리비닐안트라센, 혹은 트리비닐시클로hex산을 사용하는 것이 가능하다. 특히 바람직한 가교제의 예에 포함되는 것은 폴리비닐 방향족 탄화수소(예를 들어, 디비닐벤젠), 글리콜트리메타크릴레이트(예를 들어, 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트), 또는 폴리 비닐 탄화수소(예를 들어, 트리비닐시클로hex산)이다. 디비닐벤젠은 그 열분해 특성이 우수하므로 가장 바람직하다.

- [0058] 적당한 기공 유도 물질로서는 탄소 원자수 4~10의 알칸올(예를 들어, n-부탄올, sec-부탄올, 2-에틸헥산을, 데칸올 또는 4-메틸-2-펜타놀), 탄소 원자수가 적어도 7인 알킬에스테르(예를 들어, n-헥실아세테이트, 2-에틸헥실아세테이트, 메틸올리에이트, 디부틸세퍼레이트, 디부틸아디페이트, 또는 디부틸카보네이트), 탄소 원자수 4~10의 알킬케톤(예를 들어, 디부틸케톤 또는 메틸이소부틸케톤), 또는 알킬카르본산(예를 들어, 헵탄산), 방향족 탄화수소(예를 들어, 톨루엔, 크실렌, 또는 벤젠), 고급 포화 지방족 탄화수소(예를 들어, 헥산, 헵탄, 또는 이소옥탄), 혹은 환식(環式) 지방족 탄화수소(예를 들어, 시클로헥산)을 들 수 있다.
- [0059] 중합 개시제로서는 특별히 한정하지 않으며, 이 분야에서 일반적으로 사용되고 있는 것을 사용하는 것이 가능하지만, 중합성 단량체에 가용성인 유용성(油溶性) 중합 개시제가 바람직하다. 중합 개시제로서는 예를 들어, 과산화디알킬, 과산화디아실, 퍼옥시에스테르, 퍼옥시디카보네이트, 또는 아조화합물을 들 수 있다. 보다 구체적으로는 예를 들어, 과산화메틸에틸, 디-t-과산화부틸, 과산화디쿠밀 등의 과산화디알킬; 과산화이소부틸, 과산화벤조일, 2,4-과산화디클로로벤조일, 3,5,5-과산화트리메틸헥사노일 등의 과산화디아실; t-부틸퍼옥시퍼발레이트, t-헥실퍼옥시퍼발레이트, t-부틸퍼옥시네오데카노에이트, t-헥실퍼옥시네오데카노에이트, 1-시클로헥실-1-메틸에틸퍼옥시네오데카노에이트, 1,1,3,3-테트라메틸부틸퍼옥시네오데카노에이트, 쿠밀퍼옥시네오데카노에이트, (α, α-비스-네오데카노일퍼옥시)디이소프로필벤젠 등의 퍼옥시에스테르; 비스(4-t-부틸시클로헥실)퍼옥시디카보네이트, 디-n-프로필-옥시디카보네이트, 디-이소프로필퍼옥시디카보네이트, 디(2-에틸에틸퍼옥시)디카보네이트, 디-메톡시부틸퍼옥시디카보네이트, 디(3-메틸-3-메톡시부틸퍼옥시)디카보네이트 등의 퍼옥시디카보네이트; 2,2'-아조비스이소부티로니트릴, 2,2'-아조비스(4-메톡시-2,4-디메틸발레로니트릴, 2,2'-아조비스(2,4-디메틸발레로니트릴), 1,1'-아조비스(1-시클로헥산카르보니트릴) 등의 아조화합물; 등을 들 수 있다.
- [0060] (열 불용용성 수지)
- [0061] 본 발명에 사용하는 열 불용용성 수지는 질소 원자를 포함하는 것인 한, 한정되는 것은 아니지만 구체적으로는 질소 원자를 포함하는 열경화성 수지(예를 들어, 멜라민 수지, 또는 요소 수지), 또는 질소 원자를 포함하는 이온 교환 수지를 들 수 있다.
- [0062] (멜라민 수지)
- [0063] 멜라민 수지는 아미노 수지에 속하는 열경화성 수지로서 멜라민과 포름알데히드와의 중축합에 의해 제조된다. 구체적으로는 멜라민 및 포름알데히드를 알칼리 조건 하에서 축합시킨 메틸올멜라민을 원료로 한다. 메틸올멜라민을 가열함으로써 중축합을 일으키고, 그물코상에 가교하여 열경화 수지가 된다.
- [0064] 또한 멜라민 수지는 단독의 멜라민 수지로서 사용하는 것도 가능하다. 그리고 멜라민 수지와 요소 혹은 페놀 등과의 공중합체의 수지로서 사용하는 것도 가능하다.
- [0065] (요소 수지)
- [0066] 요소 수지는 요소와 포름알데히드와의 중축합에 의해 제조된다. 구체적으로는 요소와 포름알데히드를 알칼리 조건 하, 또는 산성 조건 하에서 탈수축합 반응하고, 축합물을 얻는 것이 가능하다. 요소 수지는 단독의 요소 수지로서 사용하는 것도 가능하다. 또한 멜라민 수지와 폴리우레탄, 요소 혹은 페놀 등과의 공중합체의 수지로서 사용하는 것도 가능하다.
- [0067] (질소 원자를 포함하는 이온 교환 수지)
- [0068] 질소 원자를 포함하는 이온 교환 수지는 한정되는 것은 아니지만, 상기 질소 원자를 포함하는 가교 비닐 수지의 삼차원 그물코 골격을 갖는 공중합체 모체에, 이온 교환기가 결합한 구조를 갖는 이온 교환 수지를 사용하는 것이 가능하다. 이온 교환 수지는 이온 교환기의 종류에 의해, 술폰산기를 갖는 강화성 이온 교환 수지, 카르본산기 또는 술폰산기를 갖는 약산성 이온 교환 수지, 제4급 암모늄염을 갖는 강염기성 이온 교환 수지, 제1급 또는 제3급 아민을 갖는 약염기성 이온 교환 수지로 크게 나뉘고, 기타 특수한 수지로서 산 및 염기 쌍방의 이온 교환기를 갖는 이른바 하이브리드형 이온 교환 수지가 있으며, 본 발명에 있어서는 이들 모두의 질소 원자를 포함하는 이온 교환 수지를 탄소원으로서 사용하는 것이 가능하다.
- [0069] (직경)
- [0070] 본 발명에 의한 경구 투여용 흡착제로서 사용하는 구상 활성탄에 따른 직경은 특별히 한정되는 것은 아니지만 바람직하게는 0.005~1.5mm이고, 보다 바람직하게는 0.01~1mm이며, 한층 더 바람직하게는 0.02~0.8mm이다. 구상 활성탄의 직경이 0.005mm 미만이면, 구상 활성탄의 외표면적이 증가하고, 소화 효소 등의 유익 물질의 흡착이 발생하기 쉬워지므로 바람직하지 않다. 또한 직경이 1.5mm를 초과하면, 구상 활성탄의 내부에의 독성 물질

의 확산 거리가 증가하고, 흡착 속도가 저하하므로 바람직하지 않다.

[0071] (평균 입자 지름)

[0072] 레이저 회절식 입도 분포 측정 장치를 사용하여, 체적 기준의 입도 누적선도를 작성할 때의 입도 누적률 50%에 따른 입자 지름을 평균 입자 지름(Dv50)으로 한다.

[0073] 본 발명에 의한 경구 투여용 흡착제로서 사용하는 구상 활성탄에 따른 평균 입자 지름의 범위는 0.01~1mm(10 μ m~1000 μ m)이면 특별히 한정되는 것은 아니다. 구상 활성탄의 평균 입자 지름이 0.01mm 미만이면, 구상 활성탄의 외표면적이 증가하고, 소화 효소 등의 유익 물질의 흡착이 발생하기 쉬워지므로 바람직하지 않다. 또한 평균 입자 지름이 1mm를 초과하면 구상 활성탄의 내부에의 독성 물질의 확산 거리가 증가하고, 흡착 속도가 저하하므로 바람직하지 않다. 평균 입자 지름은 바람직하게는 20 μ m~800 μ m이고, 더욱 바람직하게는 30 μ m~500 μ m이다. 특히 평균 입자 지름이 50~200 μ m인 구상 활성탄은 초기 흡착능이 뛰어나며, 일반적인 상부 소장 관내 체류 시간 내에 있어서, 생체내의 유독한 독성 물질 혹은 그 전구체(예를 들어, DL- β -아미노이소부틸산)을 극히 신속하게 흡착하는 것이 가능하므로 가장 바람직하다.

[0074] 도 4는 BET 비표면적 1600m²/g 정도의 구상 활성탄(실시예 4, 20, 21, 22, 및 23) 및 비표면적 1200m²/g 정도의 구상 활성탄(실시예 17, 24, 25, 26, 27)마다, 평균 입자 지름과 β -아미노이소부틸산 흡착량(3시간)과의 관련성을 나타낸 것이다. 도 4에서 밝힌 바와 같이, 평균 입자 지름이 50~200 μ m이면 3시간에서의 β -아미노이소부틸산 흡착량이 증가한다. 즉, 평균 입자 지름이 50~200 μ m이면, 생체내에서의 초기 흡착능이 뛰어나며 바람직하다.

[0075] (비표면적)

[0076] 구상 활성탄의 비표면적은 BET법 또는 랭뮤어(Langmuir)법에 의해 구하는 것이 가능하다. 본 발명에 의한 경구 투여용 흡착제로서 사용하는 구상 활성탄의 비표면적은 BET법에 의해 구해지는 비표면적(이하[SSA]로 생략하는 경우가 있음)이 700m²/g~3000m²/g이다. SSA가 700m²/g보다 작은 구상 활성탄으로는 독성 물질의 흡착 성능이 낮아지므로 바람직하지 않다. SSA의 하한은 보다 바람직하게는 1000m²/g 이상이다. SSA의 상한은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 강도의 관점에서 SSA는 3000m²/g 이하인 것이 바람직하다.

[0077] 도 3에 BET비표면적과 β -아미노이소부틸산 흡착량의 관련성을 나타냈다. 도 3에서 알 수 있는 바와 같이, 비표면적이 700m²/g 미만이면, 질소 함유량 0.5 중량% 이상이어도 β -아미노이소부틸산 흡착량이 저하하므로 바람직하지 않다.

[0078] (모든 산성기)

[0079] 본 발명에 의한 경구 투여용 흡착제로서 사용하는 구상 활성탄은 표면 비개질의 구상 활성탄이다. 여기서 표면 비개질 구상 활성탄이란, 모든 산성기가 0.30meq/g 미만의 구상 활성탄을 의미한다. 이것에 대하여, 표면 개질 구상 활성탄이란, 모든 산성기가 0.30meq/g 이상의 구상 활성탄을 의미한다. 표면 비개질 구상 활성탄은 후술한 바와 같이 예를 들어, 탄소 전구체를 열처리한 후에, 활성화 처리를 행함으로써 얻어지는 다공질체로서, 그 후의 산화 처리 및 환원 처리에 의한 표면 개질 처리를 실시하지 않은 구상 활성탄 혹은 상기 활성화 처리 후에 비산화성 분위기에서의 열처리를 실시하여 얻어지는 구상 활성탄이다. 한편, 표면 개질 구상 활성탄은 탄소 전구체를 열처리한 후에 활성화 처리를 행하고, 또한 그 후에 산화 처리 및 환원 처리에 의한 표면 개질 처리를 실시함으로써 얻어지는 다공질체로서, 산 및 염기에 대하여 알맞은 상호 작용을 나타내는 것이 가능하다.

[0080] 본 발명의 경구 투여용 흡착제에 사용하는 구상 활성탄은 표면 비개질 구상 활성탄이며, 따라서 모든 산성기는 0.30meq/g 미만이고, 바람직하게는 0.25meq/g 이하, 보다 바람직하게는 0.20meq/g 이하이다.

[0081] (표면 개질)

[0082] 상기 열용융성 수지, 또는 열불용성 수지를 탄소원으로 하여 얻어진 표면 비개질 구상 활성탄을 산화 처리 및 환원 처리를 행함으로써 표면 개질 구상 활성탄을 얻는 것이 가능하다. 산화 처리는 산소 함량 0.1~50 용량%, 바람직하게는 1~30 용량%, 특히 바람직하게는 3~20 용량%의 분위기 하, 300~800℃, 바람직하게는 320~600℃의 온도에서 행하는 것이 가능하다. 환원 처리는 800~1200℃, 바람직하게는 800~1000℃의 온도 하, 비산화성 가스 분위기 하에서 행하는 것이 가능하다. 특정된 산소 함유의 분위기는 순수한 산소, 산화 질소 또는 공기 등을 산소원으로 사용하는 것이 가능하다. 또한 탄소에 대한 불활성한 분위기란, 질소, 아르곤 또는 헬륨 등 단독

또는 그들의 혼합계를 의미한다. 본 명세서에 있어서, 표면 개질 구상 활성탄이란, 상기 구상 활성탄을 상기 산화 처리 및 환원 처리하여 얻어지는 다공질체이다. 특히 산화 처리 및 환원 처리를 행함으로써, 구상 활성탄의 표면에 산성점과 염기성점을 밸런스 좋게 부가하는 것에 의해 상부 소장 관내의 유독 물질의 흡착 특성을 향상시킨 것이다. 예를 들어, 상기 구상 활성탄을 산화 처리 및 환원 처리함으로써, 흡착되어야 하는 독성 물질에 대한 특이성을 향상하는 것이 가능하다.

[0083] 그러나 본 발명의 경구 투여용 흡착제로서 사용하는 구상 활성탄은 이 다음 공정으로서 관능기를 담지시키기 위한 산화 공정 및 환원 공정을 실시하지 않고 그 상태 그대로 사용하는 것이 가능하다.

[0084] (세공(細孔) 용적)

[0085] 본 발명의 경구 투여용 흡착제로 사용하는 구상 활성탄의 세공 직경20~15000nm의 세공 용적은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 바람직하게는 1.00mL/g 이하이며, 보다 바람직하게는 0.08mL/g 이하이다. 하한은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 0.01mL/g 이상인 것이 바람직하다.

[0086] 본 발명의 경구 투여용 흡착제에 사용하는 구상 활성탄의 세공 직경7.5~15000nm의 세공 용적은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 바람직하게는 1.00mL/g 이하이며, 보다 바람직하게는 0.08mL/g 이하이다. 하한은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 0.01mL/g 이상인 것이 바람직하다.

[0087] 세공 용적은 수은 압입법을 사용하여 측정한다.

[0088] (구상 활성탄의 제조 방법)

[0089] 열용융성 수지(예를 들어, 가교 비닐 수지)를 탄소원으로서 사용하는 경우에는, 열용융성 수지로 이루어지는 상기 구상체가 열처리에 의해 연화해 형상이 비구형으로 변형하거나 혹은 구상체간에 융착하므로, 상기 활성화 처리의 전에 불용화 처리로서 산소를 함유하는 분위기에서, 150℃~400℃에서 산화 처리를 행함으로써 연화를 억제하는 것이 가능하다. 즉, 열용융성 수지는 산화 처리 등의 이른바 불용화 처리에 의해, 용융 산화를 회피하는 것이 가능한 상태로 변성하고 나서 구상 활성탄의 제조에 사용하는 것이 가능하다.

[0090] 열용융성 수지인 가교 비닐 수지는 비산화성 가스 분위기 중에서의 열처리에 의해 연화, 용융하여 탄소화 수율이 10% 미만이지만, 불용화 처리로서 산소를 함유하는 분위기에서, 150℃~400℃에서 산화 처리를 행함으로써 연화, 용융하는 일 없이, 30% 이상의 높은 탄소화 수율에서 구상의 탄소질 재료를 얻을 수 있고, 이것을 상기 열 불용성 수지의 경우와 동일하게 하여 활성화 처리를 행함으로써 구상 활성탄을 얻을 수 있다.

[0091] 본 발명의 경구 투여용 흡착제로서 사용하는 구상 활성탄의 조제에, 탄소원으로서 열불용성 수지(예를 들어, 이온 교환 수지)를 사용하는 경우에는, 피치류를 사용하는 종래의 제조 방법과 실질적으로 동일한 조작을 이용하는 것이 가능하다. 예를 들어, 처음에 열불용성 수지로 이루어지는 구상체를, 탄소와 반응성을 갖는 기체(예를 들어, 스팀 또는 탄산 가스) 속에서 700~1000℃의 온도에서 활성화 처리하여, 구상 활성탄을 얻는 것이 가능하다. 또한 불용 처리 후의 열용융성 수지나 열불용성 수지의 구상체를 열처리하면, 많은 열분해 가스 등이 발생하는 경우에는, 활성화 조작을 행하기 전에 적당한 예비 소성을 행하고, 사전에 열분해 생성 물질을 제거하는 것이 가능하다.

[0092] 출발 재료로서 사용하는 상기 열불용성 수지는 구상체를 성형하는 것이 가능한 재료로서, 500℃ 이하의 열처리에 있어서는 용융 또는 연화하지 않고, 형상 변형도 일으키지 않는 것이 중요하다.

[0093] 출발 재료로서 사용하는 상기 열불용성 수지로서는, 열처리에 의한 탄소화 수율이 높은 것이 바람직하다. 탄소화 수율이 낮으면 구상 활성탄으로서의 강도가 약해진다. 또한 불필요한 세공이 형성되므로, 구상 활성탄의 부피 밀도가 저하하여, 체적당 비표면적이 저하하므로 투여 체적이 증가하고 경구 투여가 곤란해진다고 하는 문제를 일으킨다. 따라서 열불용성 수지의 탄소화 수율은 높을수록 바람직하고, 비산화성 가스 분위기 중 800℃에서의 열처리에 의한 수율의 바람직한 값은 30 중량% 이상이고, 더욱 바람직하게는 35 중량% 이상이다.

[0094] (구상 활성탄의 물성의 제어)

[0095] 상기 열용융성 수지 또는 열불용성 수지를 사용하여 본 발명에 의한 구상 활성탄을 조제하는 경우에는 구상 활성탄의 물성(예를 들어, 평균 입자 지름, 세공 용적, 또는 비표면적 등)을 여러 가지 방법으로 제어하는 것이 가능하다. 예를 들어, 수지의 평균 입자 지름은 수상(水相)중의 액적의 크기에 의존하고, 액적의 크기는 현탁제의 양, 교반의 회전수, 교반 날개짓의 형상, 혹은 수상중의 모노머비(물의 양과 모노머량의 비율)에 의해 제어하는 것이 가능하다. 예를 들어, 현탁제의 양을 많게 하면 액적을 적게 하는 것이 가능하고, 교반의 회전수

를 많이 하면 액적을 적게 하는 것이 가능하며, 또한 수상층의 모노머량을 적게 하면 액적의 합일화를 제어하는 것이 가능할 뿐만 아니라 중합열의 열 제거가 용이하게 되는 등의 관점에서 바람직하지만, 모노머비가 지나치게 작으면 1배치 당의 모노머량이 적어지므로, 얻어지는 합성 수지량이 감소하여 생산성의 관점에서는 바람직하지 않다.

[0096] 또한 세공 용적과 비표면적은 제어하는 세공 직경이 10nm 이상의 경우에는, 주로 기공 유도 물질의 양 및 종류에 의해 제어하는 것이 가능하고, 제어하는 세공 직경이 10nm 이하인 경우에는 수증기에 의한 활성화 조건에 의해 제어하는 것이 가능하다. 예를 들어, 활성화 반응으로서 탄소와 반응성을 갖는 기체(예를 들어, 스팀 또는 탄산 가스) 속에서 700~1000℃의 온도에서 활성화 처리함으로써 본 발명의 경구 투여용 흡착제로서 사용하는 구상 활성탄을 얻는 것이 가능하다. 비표면적은 활성화 조건에 의해 제어하는 것이 가능하고, 예를 들어 활성화 시간을 길게 하고, 활성화 온도를 높게 하고, 탄소와 반응성을 갖는 기체의 농도를 증가시킴으로써, 비표면적을 크게 하는 것이 가능하다. 또한 이것 이외에 구상 활성탄으로서의 미세 조직은 수지의 종류, 가교제의 종류와 양, 불용화 조건 및/또는 활성화 온도 등에 의해 제어하는 것이 가능하다.

[0097] [2] 신장 질환 또는 간 질환의 치료용 또는 예방용 경구 투여용 흡착제

[0098] 본 발명의 경구 투여용 흡착제로서 사용하는 구상 활성탄은 간 질환 악화 요인(Aggravating Factor)이나 신장병에서의 독성 물질의 흡착성에 뛰어나므로, 신장 질환의 치료용 또는 예방용 경구 투여용 흡착제로서 사용하거나 혹은 간 질환의 치료용 또는 예방용 경구 투여용 흡착제로서 사용하는 것이 가능하다.

[0099] 신장 질환으로서의 예를 들어, 만성신부전, 급성신부전, 만성신우신염, 급성신우신염, 만성신염, 급성신염증후군, 급성진행형 신염증후군, 만성신염증후군, 신증후군, 신경화증, 간질성신염, 세뇨관증, 지질성신증, 당뇨병성 신장 질환, 신혈관성고혈압, 혹은 고혈압증후군, 혹은 상기 원질환(原疾患)에 동반하는 연발성 신장 질환, 또한 투석 전의 정도 신부전을 들 수 있고, 투석 전의 정도 신부전의 용태 개선이나 투석중의 용태 개선에도 사용하는 것이 가능하다([임상신장학] 아사쿠라 서점, 혼다 니시오, 고이소 켄키치, 구로카와 키요시, 1990년판 및 [신장병학] 의학서원, 오마에 테루오, 후지미 사토루 편, 1981년판 참조).

[0100] 또한 간 질환으로서의 예를 들어, 전격성간염, 만성간염, 바이러스성간염, 알코올성간염, 간섬유증, 간경변, 간암, 자가면역성간염, 약제알러지성간장장애, 원발성담즙성간경변, 진전(Tremor), 뇌병증, 대사 이상, 또는 기능 이상을 들 수 있다. 기타 체내에 존재하는 유해물질에 의한 병증, 다시 말해 정신병 등의 치료에도 사용할 수 있다.

[0101] 따라서 본 발명에 의한 경구 투여용 흡착제는 신장 질환 치료약으로서 사용하는 경우에는, 상기 구상 활성탄을 유효 성분으로서 함유한다. 본 발명의 경구 투여용 흡착제를 신장 질환 치료약 또는 간장 질환 치료약으로서 사용하는 경우, 그 투여량은 투여 대상이 사람인지 아니면 그 외의 동물인지에 의해, 또한 연령, 개인차 또는 병세 등에 영향을 받으므로, 경우에 따라서는 하기 범위 외의 투여량이 적당할 수도 있지만, 일반적으로 사람을 대상으로 하는 경우의 경구 투여량은 1일당 1~20g을 3~4회로 나누어 복용하고, 또한 증상에 따라 적절하게 증감하는 것이 가능하다. 투여 형태는 가루약, 과립, 정제, 당의약품, 캡슐제, 현탁제, 스틱제, 분포 포장제, 또는 유제 등인 것이 가능하다. 캡슐제로서 복용하는 경우는 통상의 젤라틴 이외에 필요에 따라 장용성(腸溶性)의 캡슐을 사용하는 것도 가능하다. 정제로서 사용하는 경우는 체내에서 본래의 미소립체로 해정(解錠)되는 것이 필요하다. 또한 기타 약제인 알루미늄겔이나 케이엑살레이트 등의 전해질 조절제와 배합한 복합제의 형태로 사용하는 것도 가능하다.

[0102] 질소 원자를 0.5 중량% 이상 함유하고, BET법에 의해 구해진 비표면적이 $700\text{m}^2/\text{g} \sim 3000\text{m}^2/\text{g}$ 이며, 그리고 평균 입자 지름이 0.01mm~1mm인 구상 활성탄은 종래 공지된 표면 개질 구상 활성탄 또는 구상 활성탄(다시 말해, 질소 원자가 0.5 중량% 미만인 구상 활성탄)과 혼합한 혼합물의 형태로 신장 질환 치료 또는 예방제, 혹은 간 질환 치료 또는 예방제로서 사용하는 것이 가능하다.

[0103] 혹은 질소 원자를 0.5 중량% 이상 함유하고, BET법에 의해 구해진 비표면적이 $700\text{m}^2/\text{g} \sim 3000\text{m}^2/\text{g}$ 이며, 그리고 평균 입자 지름이 0.01mm~1mm인 구상 활성탄과 종래 공지된 표면 개질 구상 활성탄 또는 구상 활성탄(다시 말해, 질소 원자가 0.5 중량% 미만인 구상 활성탄)을 병용하여, 신장 질환 치료 또는 예방제, 혹은 간 질환 치료 또는 예방제로서 사용하는 것이 가능하다.

[0104] [3] 신장 질환 또는 간 질환의 치료 방법

[0105] 본 발명에 의한 경구 투여용 흡착제로 사용하는 구상 활성탄은 신장 질환 또는 간 질환의 예방 또는 치료 방법

으로 사용하는 것이 가능하다. 따라서 본 발명의 신장 질환 또는 간 질환의 치료 방법은 상기 구상 활성탄을 포함하는 경구 투여용 흡착제를 신장 질환 또는 간 질환의 치료 대상에 유효량으로 투여하는 것을 특징으로 하는 것이다.

- [0106] 상기 구상 활성탄의 투여 경로, 투여량, 및 투여 간격 등은 병의 종류, 환자의 연령, 성별, 체중, 증상의 정도, 또는 투여 방법 등에 따라 적절하게 결정하는 것이 가능하다.
- [0107] [4] 신장 질환 또는 간 질환의 치료 방법에 따른 사용을 위한 구상 활성탄
- [0108] 본 발명에 의한 경구 투여용 흡착제로 사용하는 구상 활성탄은 신장 질환 또는 간 질환의 예방 또는 치료 방법에 있어서 사용하는 것이 가능하다. 따라서 본 발명의 구상 활성탄은 신장 질환 또는 간 질환의 예방 또는 치료 방법에 따른 사용을 위한 것이다.
- [0109] 상기 구상 활성탄의 예방 또는 치료에 따른 사용량 등은 병의 종류, 환자의 연령, 성별, 체중, 증상의 정도, 또는 투여 방법 등에 따라 적절하게 결정하는 것이 가능하다.
- [0110] [5] 신장 질환 또는 간 질환의 치료용 의약의 제조를 위한 구상 활성탄의 사용
- [0111] 본 발명에 의한 경구 투여용 흡착제로 사용하는 구상 활성탄은 신장 질환 또는 간 질환의 예방 또는 치료용 의약의 제조를 위해 사용하는 것이 가능하다. 따라서 본 발명의 사용은 구상 활성탄의 신장 질환 또는 간 질환의 예방 또는 치료용 의약의 제조를 위한 사용이다.
- [0112] 상기 구상 활성탄의 예방 또는 치료용 의약에 따른 함유량 등은 병의 종류, 환자의 연령, 성별, 체중, 증상의 정도, 또는 투여 방법 등에 따라 적절하게 결정하는 것이 가능하다.
- [0113] [6] 신장 질환 또는 간 질환의 치료를 위한 구상 활성탄의 사용
- [0114] 본 발명에 의한 경구 투여용 흡착제로 사용하는 구상 활성탄은 신장 질환 또는 간 질환의 치료를 위해 사용하는 것이 가능하다. 따라서 본 발명의 사용은 구상 활성탄의 신장 질환 또는 간 질환의 예방 또는 치료를 위한 사용이다.
- [0115] 상기 구상 활성탄의 예방 또는 치료에 따른 사용량 등은 병의 종류, 환자의 연령, 성별, 체중, 증상의 정도, 또는 투여 방법 등에 따라 적절하게 결정하는 것이 가능하다.
- [0116] **실시예**
- [0117] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 이것들이 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0118] 《실시예 1》
- [0119] 이온교환수 4500g, 아질산나트륨 0.9g, 및 메토로스 60 SH-15(신에츠 화학 공업 주식회사 제품) 6.8g을 10L의 중합 반응기에 넣었다. 이것에 스티렌 376g, 디비닐벤젠(57%의 디비닐벤젠과 43%의 에틸비닐벤젠) 1049g, 아크릴로니트릴 75g, 2,2'-아조비스(2,4-디메틸발레로니트릴) 8.7g, 및 기공 유도 물질로서 핵산 525g을 적절하게 더한 후, 질소 가스로 계통 내부를 치환했다. 이 2상계를 180rpm에서 교반하면서 55℃로 가열하고, 그대로 20시간 유지했다. 얻어진 수지를 수세 및 여과하고, 질소 유통 하 180℃에 있어서 16시간 건조시켜, 평균 입자 지름 197 μm의 구상(球狀)의 다공성 합성 수지를 얻었다.
- [0120] 얻어진 구상의 다공성 합성 수지를 다공반 반응관에 넣고, 세로형 관상로에서 불용화 처리를 행했다. 불용화 처리로서, 건조 공기를 반응관 하부에서 상부로 향해 흐르게 하고, 180℃까지 승온한 후, 180℃부터 240℃까지 3시간 승온하여 240℃에서 1시간 보존, 240℃부터 250℃까지 30분간 승온하여 250℃에서 2시간 보존, 250℃부터 260℃까지 30분간 승온하여 260℃에서 3시간 보존, 260℃부터 300℃까지 2시간 승온하여 300℃에서 1시간 보존을 행함으로써 구상의 다공성 산화 수지를 얻었다. 이것을 질소 분위기 중 850℃에서 소성한 후, 유동층을 사용하여 수증기를 포함하는 질소 분위기 중 850℃에서, BET 비표면적이 1290m²/g이 될 때까지 활성화 처리를 행하여 구상 활성탄을 얻었다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0121] 《실시예 2》
- [0122] 스티렌 301g 및 아크릴로니트릴 150g으로 한 이외에는 실시예 1의 수지의 조제의 조작을 반복하여, 구상 다공성 합성 수지를 조제했다. 얻어진 구상 다공성 합성 수지의 평균 입자 지름은 193 μm였다.

- [0123] 또한 상기 구상 다공성 합성 수지를 사용하여, BET 비표면적이 $1630\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 실시예 1의 불용화 처리 및 활성화 처리의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0124] 《실시예 3》
- [0125] 스티렌 151g 및 아크릴로니트릴을 300g으로 하고 2상계의 교반 회전수를 168rpm로 한 이외에는 실시예 1의 수지의 조제의 조작을 반복하여, 구상 다공성 합성 수지를 조제했다. 얻어진 구상 다공성 합성 수지의 평균 입자 지름은 $152\mu\text{m}$ 였다.
- [0126] 또한 상기 구상 다공성 합성 수지를 사용하여, BET 비표면적이 $1620\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 실시예 1의 불용화 처리 및 활성화 처리의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0127] 《실시예 4》
- [0128] 이온교환수 4500g, 아질산나트륨 6.0g, 및 메토로스 60 SH-15(신에츠 화학 공업 주식회사 제품) 6.8g을 10L의 중합 반응기에 넣었다. 이것에 스티렌 582g, 디비닐벤젠(57%의 디비닐벤젠과 43%의 에틸비닐벤젠) 393g, 아크릴로니트릴 525g, 2,2'-아조비스(2,4-디메틸발레로니트릴) 8.7g, 및 기공 유도 물질로서 헥산 375g을 적절하게 더한 후, 질소 가스로 계통 내부를 치환했다. 이 2상계를 150rpm에서 교반하면서 55°C 로 가열하고, 그대로 20시간 유지했다. 얻어진 수지를 수세 및 여과하고, 질소 유통 하 180°C 에 있어서 16시간 건조시켰다. 얻어진 구상 다공성 합성 수지의 평균 입자 지름은 $171\mu\text{m}$ 였다.
- [0129] 얻어진 구상의 다공성 합성 수지를 다공반 반응관에 넣고, 세로형 관상로에서 불용화 처리를 행했다. 불용화 처리로서, 건조 공기를 반응관 하부에서 상부로 향해 흐르게 하고, 180°C 까지 승온한 후, 180°C 부터 240°C 까지 3시간 승온하여 240°C 에서 1시간 보존, 240°C 부터 260°C 까지 1시간 승온하여 260°C 에서 5시간 보존, 260°C 부터 300°C 까지 2시간 승온하여 300°C 에서 1시간 보존을 행함으로써 구상의 다공성 산화 수지를 얻었다. 이것을 질소 분위기 중 850°C 에서 소성한 후, 유동상을 사용하여 수증기를 포함하는 질소 분위기 중 850°C 에서, BET 비표면적이 $1670\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 활성화 처리를 행하여 구상 활성탄을 얻었다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0130] 《실시예 5》
- [0131] 스티렌을 432g 및 아크릴로니트릴을 675g으로 하고, 2상계의 교반 회전수를 147rpm으로 한 이외에는 실시예 4의 수지의 조제의 조작을 반복하여, 구상 다공성 합성 수지를 조제했다. 얻어진 구상 다공성 합성 수지의 평균 입자 지름은 $190\mu\text{m}$ 였다.
- [0132] 얻어진 구상의 다공성 합성 수지를 다공반 반응관에 넣고, 세로형 관상로에서 불용화 처리를 행했다. 불용화 처리로서, 건조 공기를 반응관 하부에서 상부로 향해 흐르게 하고, 180°C 까지 승온한 후, 180°C 부터 240°C 까지 3시간 승온하여 240°C 에서 1시간 보존, 240°C 부터 260°C 까지 1시간 승온하여 260°C 에서 5시간 보존함으로써 구상의 다공성 산화 수지를 얻었다. 이것을 질소 분위기 중 850°C 에서 소성한 후, 유동상을 사용하여 수증기를 포함하는 질소 분위기 중 850°C 에서, BET 비표면적이 $1640\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 활성화 처리를 행하여 구상 활성탄을 얻었다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0133] 《실시예 6》
- [0134] 스티렌을 207g, 아크릴로니트릴을 900g, 및 헥산을 450g으로 하고, 2상계의 교반 회전수를 135rpm으로 한 이외에는 실시예 5의 수지의 조제의 조작을 반복하여, 구상 다공성 합성 수지를 조제했다. 얻어진 구상 다공성 합성 수지의 평균 입자 지름은 $172\mu\text{m}$ 였다.
- [0135] 또한 상기 구상 다공성 합성 수지를 사용하여, BET 비표면적이 $1690\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 실시예 5의 불용화 처리 및 활성화 처리의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0136] 《실시예 7》
- [0137] 이온교환수 4800g, 아질산나트륨 1.0g, 및 메토로스 60 SH-15(신에츠 화학 공업 주식회사 제품) 7.2g을 10L의

중합 반응기에 넣었다. 이것에 디비닐벤젠(57%의 디비닐벤젠과 43%의 에틸비닐벤젠)280g, 아크릴로니트릴 1320g, 및 2,2'-아조비스(2,4-디메틸발레로니트릴) 18.6g을 적절하게 더한 후, 질소 가스로 계통 내부를 치환했다. 이 2상계를 150rpm에서 교반하고, 55℃에서 가열하고 나서 그대로 20시간 유지했다. 얻어진 수지를 수세 및 여과하고, 질소 유통 하 180℃에 있어서 16시간 건조시켜, 평균 입자 지름 221 μ m의 구상의 다공성 합성 수지를 얻었다.

[0138] 얻어진 구상의 다공성 합성 수지를 다공판 반응관에 넣고, 세로형 관상로에서 불용화 처리를 행했다. 불용화 처리로서, 건조 공기를 반응관 하부에서 상부로 향해 흐르게 하고, 190℃까지 승온한 후, 190℃부터 290℃까지 2시간 30분 승온하여 290℃에서 2시간 보존함으로써 구상의 다공성 산화 수지를 얻었다. 이 구상 다공성 산화 수지를 질소 분위기 중 850℃에서 소성한 후, 유동상을 사용하여 수증기를 포함하는 질소 분위기 중 850℃에서, BET 비표면적이 1120m²/g이 될 때까지 활성화 처리를 행하여 구상 활성탄을 얻었다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

[0139] 《실시에 8》

[0140] 아크릴로니트릴을 1500g, 스티렌을 0g, 및 디비닐벤젠(57%의 디비닐벤젠과 43%의 에틸비닐벤젠) 0g으로 하고, 2상계의 교반 회전수를 140rpm으로 한 이외에는 실시예 6의 수지의 조제의 조작을 반복하여, 구상 다공성 합성 수지를 조제했다. 얻어진 합성 수지를 구멍 212 μ m의 체를 사용하여 구멍보다 큰 수지 입자를 제거하고, 평균 입자 지름 166 μ m의 합성 수지를 얻었다.

[0141] 얻어진 구상의 다공성 합성 수지를 다공판 반응관에 넣고, 세로형 관상로에서 불용화 처리를 행했다. 불용화 처리로서, 건조 공기를 반응관 하부에서 상부로 향해 흐르게 하고, 180℃까지 승온한 후, 180℃부터 240℃까지 3시간 승온하여 240℃에서 1시간 보존, 240℃부터 260℃까지 1시간 승온하여 260℃에서 4시간 보존함으로써 구상의 다공성 산화 수지를 얻었다. 이것을 질소 분위기 중 850℃에서 소성한 후, 유동상을 사용하여 수증기를 포함하는 질소 분위기 중 850℃에서, BET 비표면적이 1210m²/g이 될 때까지 활성화 처리를 행하여 구상 활성탄을 얻었다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

[0142] 《실시에 9》

[0143] BET 비표면적이 1000m²/g이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 실시예 8의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

[0144] 《실시에 10》

[0145] 약염기성 음이온 교환 수지(상품명 '다이아 이온 WA30, 로트 번호 1L102; 미즈비시 화학 주식회사 제품')을 다공판 반응관에 넣고, 세로형 관상로에서 불용화 처리를 행했다. 불용화 조건은 건조 공기를 반응관 하부에서 상부로 향해 흐르게 하고, 180℃까지 승온한 후, 180℃부터 300℃까지 3시간 승온하여, 300℃ 1시간 보존했다. 이것을 질소 분위기 중 850℃에서 소성한 후, 유동상을 사용하여 수증기를 포함하는 질소 가스 분위기 중에 있어서 850℃에서, BET 비표면적이 730m²/g이 될 때까지 활성화 처리를 행하여 구상 활성탄을 얻었다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

[0146] 《실시에 11》

[0147] 원료에 약염기성 음이온 교환 수지(상품명 '다이아 이온 WA21J, 로트 번호 9H 182, 미즈비시 화학 주식회사 제품')을 사용하여, BET 비표면적 1570m²/g이 될 때까지 활성화 처리를 한 것 이외에는 실시예 10의 조작을 반복하여, 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

[0148] 《실시에 12》

[0149] 원료에 양성 이온 교환 수지(상품명 '다이아 이온 AMP03, 로트 번호 1B102; 미즈비시 화학 주식회사 제품')을 사용하여, BET 비표면적이 1210m²/g이 될 때까지 활성화 처리를 한 것 이외에는 실시예10의 조작을 반복하여, 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

[0150] 《실시에 13》

[0151] BET 비표면적이 1240m²/g이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 실시예 3의 조작을 반복하여 구상 활성

탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

- [0152] 《실시예 14》
- [0153] BET 비표면적이 $720\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 처리를 행한 것 이외에는 실시예 4의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0154] 《실시예 15》
- [0155] BET 비표면적이 $890\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 처리를 행한 것 이외에는 실시예 4의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0156] 《실시예 16》
- [0157] BET 비표면적이 $1060\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 처리를 행한 것 이외에는 실시예 4의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0158] 《실시예 17》
- [0159] 실시예 4에 있어서, BET 비표면적이 $1280\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 처리를 행한 것 이외에는 실시예 4의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0160] 《실시예 18》
- [0161] BET 비표면적이 $2000\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 처리를 행한 것 이외에는 실시예 4의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0162] 《실시예 19》
- [0163] 2상계의 교반 회전수를 120rpm으로 한 이외에는 실시예 5의 수지의 조제의 조작을 반복하여, 구상 다공성 합성 수지를 조제했다. 얻어진 구상 다공성 합성 수지의 평균 입자 지름은 $246\mu\text{m}$ 였다.
- [0164] 얻어진 구상의 다공성 합성 수지를 다공판 반응관에 넣고, 세로형 관상로에서 불용화 처리를 행했다. 불용화 처리로서, 건조 공기를 반응관 하부에서 상부로 향해 흐르게 하고, 180°C 까지 승온한 후, 180°C 부터 240°C 까지 3시간 승온하여 240°C 에서 1시간 보존, 240°C 부터 260°C 까지 1시간 승온하여 260°C 에서 5시간 보존, 260°C 부터 300°C 까지 2시간 승온하고, 300°C 에서 1시간 보존함으로써 구상의 다공성 산화 수지를 얻었다. 이것을 질소 분위기 중 850°C 에서 소성한 후, 유동상을 사용하여 수증기를 포함하는 질소 분위기 중 850°C 에서, BET 비표면적이 $1320\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 활성화 처리를 행하여 구상 활성탄을 얻었다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0165] 《실시예 20》
- [0166] 메틸셀룰로오스(60 SH-15)를 13.5g 으로 하고 2상계의 교반 회전수를 186rpm로 한 이외에는 실시예 4의 수지의 조제의 조작을 반복하여, 구상 다공성 합성 수지를 조제했다. 얻어진 구상 다공성 합성 수지의 평균 입자 지름은 $135\mu\text{m}$ 였다.
- [0167] 또한 상기 구상 다공성 합성 수지를 사용하여, BET 비표면적이 $1650\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 실시예 1의 불용화 처리 및 활성화 처리의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0168] 《실시예 21》
- [0169] 2상계의 교반 회전수를 120rpm으로 한 이외에는 실시예 4의 수지의 조제의 조작을 반복하여, 구상 다공성 합성 수지를 조제했다. 얻어진 구상의 다공성 합성 수지의 평균 입자 지름은 $249\mu\text{m}$ 였다.
- [0170] 상기 구상 다공성 합성 수지를 사용하여, 소성 온도를 690°C 대신에 850°C 로 하고, 활성화 온도를 900°C 대신에 850°C 로 하고, 또한 BET 비표면적이 $1660\text{m}^2/\text{g}$ 이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 실시예 4의 불용화 처리 및 활성화 처리의 조작을 반복하여, 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

- [0171] 《실시예 22》
- [0172] 메틸셀룰로오스(60 SH-15) 6.8g 대신에 메틸셀룰로오스(SM-400) 6.8g으로 하고, 2상계의 교반 회전수를 110rpm으로 한 이외에는 실시예 4의 수지의 조제의 조작을 반복하여, 구상 다공성 합성 수지를 조제했다. 얻어진 구상 다공성 합성 수지의 평균 입자 지름은 367 μm 였다.
- [0173] 얻어진 구상의 다공성 합성 수지를 다공반응관에 넣고, 세로형 관상로에서 불용화 처리를 행했다. 불용화 처리로서, 건조 공기를 반응관 하부에서 상부로 향해 흐르게 하고, 180℃까지 승온한 후, 180℃부터 240℃까지 3시간 승온하여 240℃에서 1시간 보존, 240℃부터 260℃까지 1시간 승온하여 260℃에서 5시간 40분 보존, 260℃부터 300℃까지 2시간 승온하여 300℃에서 1시간 30분 보존함으로써 구상의 다공성 산화 수지를 얻었다. 이것을 질소 분위기 중 850℃에서 소성한 후, 유동상을 사용하여 수증기를 포함하는 질소 분위기 중 850℃에서, BET 비표면적이 1650 m^2/g 이 될 때까지 활성화 처리를 행하여 구상 활성탄을 얻었다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0174] 《실시예 23》
- [0175] 메틸셀룰로오스(60 SH-15) 6.8g 대신에 메토로스 SM-100(신에츠 화학 공업 주식회사 제품)3.4g으로 하고, 2상계의 교반 회전수를 75rpm으로 한 이외에는 실시예 4의 수지의 조제의 조작을 반복하여, 구상 다공성 합성 수지를 조제했다. 얻어진 구상 다공성 합성 수지의 평균 입자 지름은 735 μm 였다.
- [0176] 얻어진 구상의 다공성 합성 수지를 다공반응관에 넣고, 세로형 관상로에서 불용화 처리를 행했다. 불용화 처리로서, 건조 공기를 반응관 하부에서 상부로 향해 흐르게 하고, 180℃까지 승온한 후, 180℃부터 240℃까지 3시간 승온하여 240℃에서 1시간 보존, 240℃부터 260℃까지 1시간 승온하여 260℃에서 5시간 40분 보존, 260℃부터 300℃까지 2시간 승온하여 300℃에서 1시간 보존함으로써 구상의 다공성 산화 수지를 얻었다. 이것을 질소 분위기 중 850℃에서 소성한 후, 유동상을 사용하여 수증기를 포함하는 질소 분위기 중 850℃에서, BET 비표면적이 1680 m^2/g 이 될 때까지 활성화 처리를 행하여 구상 활성탄을 얻었다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0177] 《실시예 24》
- [0178] BET 비표면적이 1250 m^2/g 이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 실시예 20의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0179] 《실시예 25》
- [0180] BET 비표면적이 1260 m^2/g 이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 실시예 21의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0181] 《실시예 26》
- [0182] BET 비표면적이 1250 m^2/g 이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 실시예 22의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0183] 《실시예 27》
- [0184] BET 비표면적이 1300 m^2/g 이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 실시예 23의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.
- [0185] 《비교예 1》
- [0186] 이온교환수 4800g, 아질산나트륨 1.0g, 및 메토로스 60 SH-15(신에츠 화학 공업 주식회사 제품) 7.2g을 10L의 중합 반응기에 넣었다. 이것에 스티렌 481g, 디비닐벤젠(57%의 디비닐벤젠과 43%의 에틸비닐벤젠) 1119g, 2,2'-아조비스(2,4-디메틸발레로니트릴) 9.3g, 및 기공 유도 물질로서 헥산 560g을 적절하게 더한 후, 질소 가스로 계통 내부를 치환했다. 이 2상계를 140rpm에서 교반하면서 55℃로 가열하고, 그대로 20시간 유지했다. 얻어진 수지를 수세, 여과하고 감압 건조로 헥산을 수지에서 증류에 의해 제거하고 나서, 90℃에 있어서 12시간 감압 건조시켜, 평균 입자 지름 246 μm 의 구상의 다공성 합성 수지를 얻었다.
- [0187] 얻어진 구상의 다공성 합성 수지를 다공반응관에 넣고, 세로형 관상로에서 불용화 처리를 행했다. 불용화

처리로서, 건조 공기를 반응관 하부에서 상부로 향해 흐르게 하고, 190℃까지 승온한 후, 190℃부터 290℃까지 10℃/min로 승온함으로써 구상의 다공성 산화 수지를 얻었다. 이것을 질소 분위기 중 850℃에서 소성한 후, 유동상을 사용하여 수증기를 포함하는 질소 분위기 중 850℃에서, BET 비표면적이 1780m²/g이 될 때까지 활성화 처리를 행하여 구상 활성탄을 얻었다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

[0188] 《비교예 2》

[0189] 비 BET 비표면적이 1300m²/g이 될 때까지 활성화 처리를 행한 것 이외에는 비교예 1의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

[0190] 《비교예 3》

[0191] 활성화 처리를 행하지 않은 것 이외에는 실시예 3의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

[0192] 《비교예 4》

[0193] 활성화 처리를 행하지 않은 것 이외에는 실시예 4의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

[0194] 《비교예 5》

[0195] BET 비표면적이 600m²/g이 될 때까지 처리를 행한 것 이외에는 실시예 4의 조작을 반복하여 구상 활성탄을 조제했다. 얻어진 구상 활성탄의 특성을 표 1에 나타낸다.

[0196] [경구 흡착제의 평가 방법]

[0197] 이하의 표 1에 나타낸 각종 특성은 이하의 방법으로 측정했다.

[0198] (1) 평균 입자 지름(Dv50)

[0199] 레이저 회절식 입도 분포 측정 장치[(주) 시마즈 제작소: SALAD-3000S]를 사용하여, 체적 기준의 입도 누적선도를 작성하고, 입도 누적률 50%에 따른 입자 지름을 평균 입자 지름(Dv50)으로 한다.

[0200] (2) 비표면적(BET법에 의한 비표면적의 계산법)

[0201] 가스 흡착법에 의한 비표면적 측정기(예를 들어, MICROMERITICS사 제품 'ASAP2010' 또는 'ASAP2020')를 사용하여, 구상 활성탄 시료의 가스 흡착량을 측정하고, 하기의 식에 의해 비표면적을 계산하는 것이 가능하다. 구체적으로는 시료인 구상 활성탄을 시료관에 충전하고, 350℃에서 감압 건조한 후 건조 후의 시료 중량을 측정한다. 이어서 시료관을 -196℃로 냉각하고, 시료관에 질소를 도입하여 구상 활성탄 시료에 질소를 흡착시켜, 질소 분압과 흡착량의 관계(흡착등온선)를 측정한다.

[0202] 질소의 상대압을 p, 그때의 흡착량을 v(cm³/g STP)로 하고, BET 플롯을 행한다. 즉, 종축을 p/(v(1-p)), 횡축을 p로 하고, p가 0.05~0.20의 범위에서 플롯하고, 그때의 기울기b(단위=g/cm³), 및 절편c(단위=g/cm³)에서, 비표면적S(단위=m²/g)는 하기의 식에 의해 구해진다.

[0203] [수학식 1]

$$S = \frac{MA \times (6.02 \times 10^{23})}{22414 \times 10^{18} \times (b + c)}$$

[0204] 여기서 MA는 질소 분자의 단면적이며 0.162nm²를 사용했다.

[0206] (3) 비표면적(랭뮤어의 식에 의한 비표면적의 계산법)

[0207] 가스 흡착법에 의한 비표면적 측정기(예를 들어, MICROMERITICS사 제품 'ASAP2010' 또는 'ASAP2020')를 사용하여, 구상 활성탄 시료의 가스 흡착량을 측정하고, 랭뮤어의 식에 의해 비표면적을 계산하는 것이 가능하다. 구체적으로는 시료인 구상 활성탄을 시료관에 충전하고, 350℃에서 감압 건조한 후, 건조 후의 시료 중량을 측정한다. 이어서 시료관을 -196℃로 냉각하고, 시료관에 질소를 도입하여 구상 활성탄 시료에 질소를 흡착시켜,

질소 분압과 흡착량의 관계(흡착등온선)를 측정한다.

[0208] 질소의 상대압력을 p , 그때의 흡착량을 $v(\text{cm}^3/\text{g STP})$ 로 하고, 랭뮤어 플롯을 행한다. 즉, 종축에 p/v , 횡축에 p 를 기입하고, p 가 0.05~0.20의 범위에서 플롯하고, 그때의 기울기를 $b(\text{g}/\text{cm}^3)$ 로 하면 비표면적 S (단위= m^2/g)는 하기의 식에 의해 구해진다.

[0209] [수학식 2]

$$S = \frac{MA \times (6.02 \times 10^{23})}{22414 \times 10^{18} \times b}$$

[0210] 여기서 MA는 질소 분자의 단면적이며 0.162nm^2 를 사용했다.

[0212] (4) 원소 분석(탄소, 수소, 탄소 및 산소 원자 함유량)

[0213] 유기 원소 분석 장치(PerkinElmer사 제품 '2400SERIES II CHNS/O')를 사용하여 구상 활성탄 시료의 유기 원소 조성을 구하는 것이 가능하다. 구체적으로는 시료를 1.7mg 정확하게 칭량하여 주석제의 캡슐에 감싸여, 유기 원소 분석 장치에 탑재한 975℃의 연소관에 있어서 시료를 완전히 연소시켜, 발생 가스 속의 이산화탄소, 물, 이산화질소량을 측정함으로써, 시료 속의 탄소, 수소 및 질소 원자 함유량(wt%)을 결정했다. 또한 그 시료의 탄소, 수소 및 질소 원자의 함유량(wt%) 총계를 100wt%에서 뺀 계산치를 산소함유량(wt%)으로 했다.

[0214] (5) 수은압입법에 의한 세공 용적

[0215] 수은 세공계(예를 들어, MICROMERITICS사 제품 'AUTOPORE 9200')를 사용하여 세공 용적을 측정하는 것이 가능하다. 시료인 구상 활성탄을 시료 용기에 넣고, 2.67Pa 이하의 압력에서 30분간 탈기한다. 이어서 수은을 시료 용기 안에 도입하고, 서서히 가압하여 수은을 구상 활성탄 시료의 세공으로 가압한다(최고 압력=414MPa). 이때의 압력과 수은의 압입량과의 관계로부터 이하의 각 계산식을 사용하여 구상 활성탄 시료의 세공 용적 분포를 측정한다.

[0216] 구체적으로는 세공 직경 $21\mu\text{m}$ 에 상당하는 압력(0.06MPa)부터 최고 압력(414MPa: 세공 직경 3nm 상당)까지 구상 활성탄 시료에 압입된 수은의 체적을 측정한다. 세공 직경의 산출은 직경(D)의 원통형의 세공에 수은을 압력(P)로 압입하는 경우, 수은의 표면 장력을 ' γ '로 하고, 수은과 세공벽과의 접촉각을 ' θ '로 하면, 표면 장력과 세공 단면에 작용하는 압력의 평형으로부터, 다음 식:

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

[0218] 이 성립한다. 따라서

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

[0220] 가 된다.

[0221] 본 명세서에 있어서는, 수은의 표면 장력을 484dyne/cm로 하고, 수은과 탄소와의 접촉각을 130도로 하며, 압력P를 MPa로 하고, 그리고 세공 직경D를 μm 로 표시하고 하기 식:

$$D = 1.24 / P$$

[0223] 에 의해 압력P와 세공 직경D의 관계를 구한다. 예를 들어, 세공 직경 20~15000nm의 범위의 세공 용적이란, 수은압입압 0.124MPa부터 165MPa까지 압입된 수은의 체적에 상당한다. 또한 세공 직경 7.5~15000nm의 범위의 세공 용적이란, 수은압입압 0.083MPa부터 165MPa까지 압입된 수은의 체적에 상당한다.

[0224] 또한 본 발명의 경구 투여용 흡착제로서 사용하는 구상 활성탄은 그 입자 지름이 상당히 작으므로, 시료 용기 안에 충전된 시료 입자간의 공극도 작아진다. 따라서 상기 수은 압입법에 의한 세공 용적의 측정 조작에 있어서는, 그 입자간 공극에 수은이 압입되는 단계가 존재하고, 그 압입 단계에서는 어디까지나 세공 직경 8000~15000nm의 세공이 존재하는 것과 같은 동작을 나타낸다. 본 발명의 경구 투여용 흡착제로서 사용하는 구상 활성탄에 세공 직경 8000~15000nm의 세공이 존재하지 않는 것은 예를 들어, 전자 현미경에 의한 관찰로 확인하는 것이 가능하다. 따라서 본 명세서에 있어서 '세공 직경 20~15000nm의 범위의 세공 용적' 또는 '세공 직경 7.5~15000nm의 범위의 세공 용적'에는 상기 입자간 공극에 압입되는 수은량도 포함된다.

- [0225] (6) 전 산성기
- [0226] 0.05 규정의 NaOH 용액 50mL 속에 구상 활성탄 시료 1g을 첨가하고, 8자 진탕기(타이테크(주) 제품 'TRIPLE SHAKER NR-80')를 사용하여, 8자 진탕, 진폭 3cm, 76 사이클/min에 의해 37℃에서 48시간 진탕한 후, 구상 활성탄 시료를 여별(濾別)하고, 중화적정에 의해 구해진 NaOH의 소비량을 전 산성기로 했다.
- [0227] (7) DL-β-아미노이소부틸산 흡착량 시험
- [0228] 구상 활성탄 시료를 건조시킨 후, 그 0.100g을 정확하게 측정하고, 사전에 DL-β-아미노이소부틸산 0.100g을 정확하게 측정하며, pH7.4의 인산염 완충액을 더하여 용해하여 정확하게 1000mL로 한 액(원액) 50mL를 정확하게 측정하여 넣은 용적 50mL의 스크루 캡 병에 더하여, 믹스 로터(아즈완(주) 제품 '믹스 로터 버리어블 VMR-5R')를 사용하여 10rpm, 37℃에서 3시간 또는 24시간 진탕했다. 진탕을 끝낸 스크루 캡 병 내용물을 여과공(濾過孔) 0.80 μm의 멤브레인 필터로 흡인 여과하여, 시료 용액으로 했다.
- [0229] 한편, 표준 시료로서 원액, 원액과 pH7.4의 인산염 완충액을 1:1의 비율로 혼합한 것, 및 pH7.4의 인산염 완충액을 각각 용적 50mL의 스크루 캡 병에 50mL씩 넣고, 믹스 로터를 사용하여 30rpm, 37℃에서 3시간, 또는 24시간 진탕했다. 진탕을 끝낸 스크루 캡 병 내용물을 여과공 0.80 μm의 멤브레인 필터로 흡인 여과하여, 표준 시료 용액으로 했다.
- [0230] 시료 용액, 표준 시료 용액에 따라 전 유기탄소계(시마즈 제작소 제품 'TOC-L CPN')에 의해 유기체 탄소량을 측정했다. 표준 시료 용액의 유기체 탄소량에 대한, DL-β-아미노이소부틸산의 이론 농도로부터 DL-β-아미노이소부틸산의 검량선을 작성하고, 그것을 사용하여 시료 용액의 DL-β-아미노이소부틸산 농도Ct(mg/L)을 결정했다.
- [0231] 구상 활성탄의 DL-β-아미노이소부틸산 흡착량을 다음 식으로 구했다.
- [0232] $DL-\beta\text{-아미노이소부틸산 흡착량(mg/g)} = (C_0 - C_t) \times V / M_t$
- [0233] 단, C₀: 원액의 DL-β-아미노이소부틸산 농도(mg/L), C_t: 시료 용액의 DL-β-아미노이소부틸산 농도(mg/L), V: 시료 용액 초기량(L), M_t: 구상 활성탄량(g)
- [0234] 결과를 표 1에 나타낸다.

[0235] [표 1]

	평균 입자 지름 [μm]	비표면적		원소 분석				관능기량 전 산성기 [meq/g]	β-AIBA 흡착량		세공 용적	
		Langmuir [m ² /g]	BET [m ² /g]	탄소 [wt%]	수소 [wt%]	질소 [wt%]	산소 [wt%]		24 시간 [mg/g]	3 시간 [mg/g]	20-15000nm [mL/g]	7.5-15000nm [mL/g]
실시예 1	116	1758	1290	95.7	0.6	0.5	3.2	0.13	5.74	-	0.04	0.10
실시예 2	110	2247	1630	96.2	0.6	0.7	2.6	0.21	5.35	-	0.14	0.30
실시예 3	119	2202	1620	95.8	0.7	1.1	2.4	0.21	7.88	-	0.49	0.55
실시예 4	102	2293	1670	95.8	0.5	1.4	2.3	0.21	7.36	4.86	0.09	0.13
실시예 5	103	2242	1640	94.1	0.8	1.7	3.4	0.24	7.95	-	0.33	0.39
실시예 6	92	2314	1690	93.6	0.8	1.9	3.8	0.27	6.62	-	0.69	0.73
실시예 7	99	1520	1120	88.2	1.0	4.4	6.4	0.31	9.30	-	0.19	0.28
실시예 8	95	1631	1210	88.9	1.3	4.8	5.0	0.20	9.77	-	0.54	0.56
실시예 9	107	1362	1000	89.5	1.0	6.6	2.9	0.17	8.89	-	0.50	0.51
실시예 10	416	973	730	95.6	0.6	1.5	2.2	0.14	9.25	-	0.30	0.30
실시예 11	347	2147	1570	95.0	0.5	1.6	2.9	0.24	9.20	-	0.37	0.41
실시예 12	118	1662	1210	94.5	0.6	1.5	3.5	0.23	11.05	-	0.02	0.04
실시예 13	122	1705	1240	94.1	0.7	1.4	3.8	0.15	8.18	-	0.40	0.43
실시예 14	118	965	720	91.2	0.9	3.5	4.5	0.11	5.46	-	0.04	0.05
실시예 15	112	1172	890	91.8	0.7	3.2	4.3	0.13	7.16	-	0.05	0.07
실시예 16	102	1444	1060	93.4	0.6	2.5	3.4	0.17	9.02	-	0.06	0.08
실시예 17	107	1731	1280	95.1	0.3	1.8	2.8	0.18	8.44	4.56	0.06	0.08
실시예 18	90	2749	2000	94.7	0.6	1.3	3.4	0.26	8.51	-	0.12	0.19
실시예 19	140	1820	1320	92.9	0.8	2.5	3.9	0.18	8.20	-	0.25	0.29
실시예 20	81	2255	1650	95.1	0.5	1.5	2.9	0.21	8.60	5.28	0.14	0.18
실시예 21	135	2272	1660	93.0	0.5	1.6	4.8	0.23	7.47	3.29	0.09	0.14
실시예 22	208	2249	1650	94.3	0.7	1.7	3.3	0.21	5.80	2.68	0.06	0.12
실시예 23	449	2309	1680	94.5	0.6	1.9	3.0	0.20	6.62	0.58	0.07	0.18
실시예 24	88	1625	1250	93.6	0.7	2.1	3.6	0.15	7.13	4.07	0.09	0.11
실시예 25	147	1730	1260	92.4	0.9	2.1	4.5	0.18	7.49	4.15	0.07	0.10
실시예 26	217	1714	1250	94.3	0.7	2.2	2.9	0.21	7.75	4.22	0.05	0.08
실시예 27	417	1782	1300	93.6	0.7	2.6	3.1	0.13	6.46	1.34	0.07	0.14
비교예 1	127	2310	1780	94.7	0.2	0.0	5.2	0.21	2.25	-	0.03	0.08
비교예 2	127	1640	1300	93.4	0.3	0.0	6.4	0.11	2.01	-	0.02	0.04
비교예 3	123	675	510	93.6	0.7	2.6	3.2	0.14	1.81	-	0.27	0.28
비교예 4	114	508	400	90.1	1.2	5.2	3.5	0.05	0.00	-	0.03	0.04
비교예 5	119	850	600	91.2	1.1	3.8	3.8	0.10	1.90	-	0.04	0.05

[0236]

[0237]

표 1 및 도 1에서 밝힌 바와 같이 질소 함유량이 0.5 중량% 이상인 실시예 1~27의 구상 활성탄은 질소 함유량이 0 중량%인 비교예 1 및 2와 비교하여, 24시간의 β-아미노이소부틸산 흡착량이 현저하게 뛰어났다.

[0238]

또한 도 2에 BET 비표면적 1600m²/g 정도의 구상 활성탄 및 BET 비표면적 1200m²/g 정도의 구상 활성탄마다, 질소 함유량과 β-아미노이소부틸산 흡착량(24시간)과의 관련을 나타내었지만, 질소 함유량이 많아짐에 따라 β-아미노이소부틸산 흡착량이 증가했다. 특히 질소 함유량이 비교적 낮은 0.5 중량%~3 중량%에서는 질소 함유량과 β-아미노이소부틸산 흡착량이 상관하고 있으며, 질소의 함유량이 β-아미노이소부틸산 흡착량에 영향을 주고 있는 것을 알 수 있다.

[0239]

도 3에는 BET 비표면적과 β-아미노이소부틸산 흡착량의 관련을 나타냈다. 도 3에서 밝힌 바와 같이 BET 비표면적이 700m²/g 이상이면, β-아미노이소부틸산 흡착량의 증가가 현저하다.

[0240]

도 4는 BET 비표면적 1600m²/g 정도의 구상 활성탄 및 BET 비표면적 1200m²/g 정도의 구상 활성탄마다, 평균 입자 지름과 β-아미노이소부틸산 흡착량(3시간)과의 관련을 나타낸 것인데, 도 4에서 밝힌 바와 같이 평균 입자 지름이 50~200 μm이면 3시간에서의 β-아미노이소부틸산 흡착량이 증가했다. 즉, 생체내의 초기 흡착능이 우수하다고 생각할 수 있다.

산업상 이용가능성

[0241]

본 발명의 경구 투여용 흡착제는 신장 질환의 치료용 또는 예방용 경구 투여용 흡착제로서 사용하거나 혹은 간 질환의 치료용 또는 예방용 흡착제로서 사용하는 것이 가능하다.

[0242]

신장 질환으로서는 예를 들어, 만성신부전, 급성신부전, 만성신우신염, 급성신우신염, 만성신염, 급성신염증후군, 급성진행형 신염증후군, 만성신염증후군, 신증후군, 신경화증, 간질성신염, 세뇨관증, 지질성신증, 당뇨병성 신증, 신혈관성고혈압, 혹은 고혈압증후군, 혹은 상기 원질환에 동반하는 연발성 신장 질환, 또한 투석 전의 경도 신부전을 들 수 있고, 투석 전의 경도 신부전의 용태 개선이나 투석중의 용태 개선에도 사용하는 것이 가

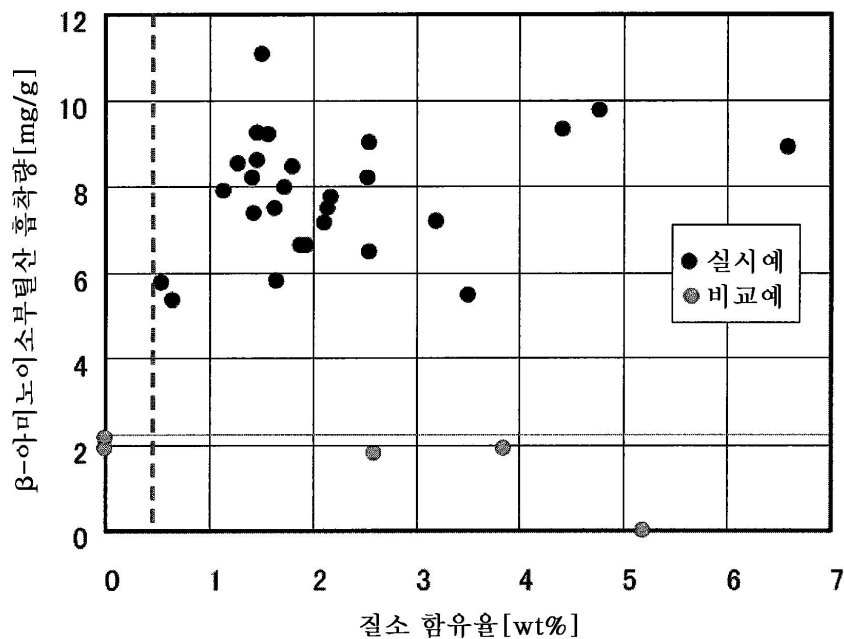
능하다([임상신장학] 아사쿠라 서점, 혼다 니시오, 고이소 켄키치, 구로카와 키요시, 1990년판 및 [신장병학] 의학서원, 오마에 테루오, 후지미 사토루 편, 1981년판 참조).

[0243] 또한 간 질환으로서의 예를 들어, 전격성간염, 만성간염, 바이러스성간염, 알코올성간염, 간섬유증, 간경변, 간암, 자가면역성간염, 약제알러지성간장애, 원발성담즙성간경변, 진전, 뇌병증, 대사 이상, 또는 기능 이상을 들 수 있다. 기타 체내에 존재하는 유해물질에 의한 병증, 다시 말해 정신병 등의 치료에도 사용할 수 있다.

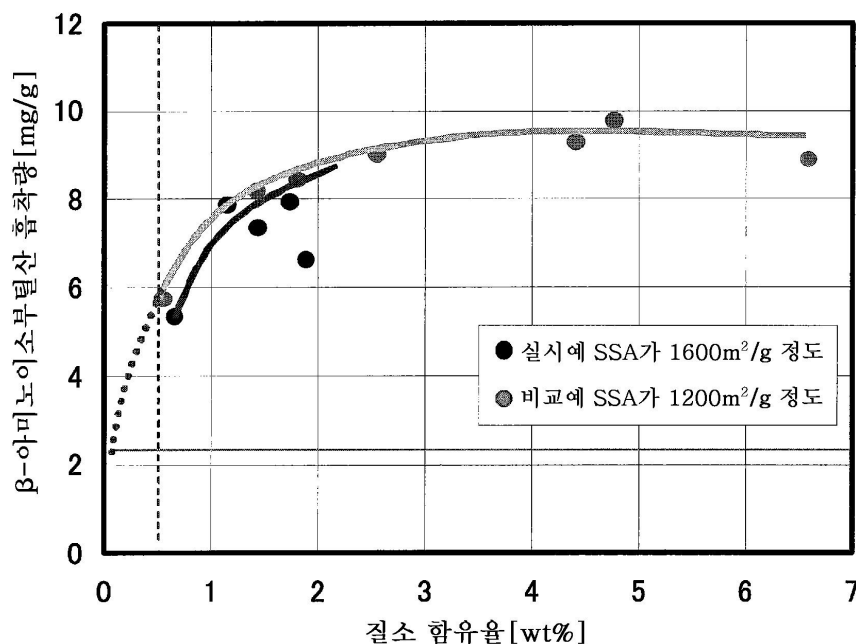
[0244] 이상, 본 발명을 특정 형태에 따라 설명했지만, 당업자에게 자명한 변형이나 개량은 본 발명의 범위에 포함된다.

도면

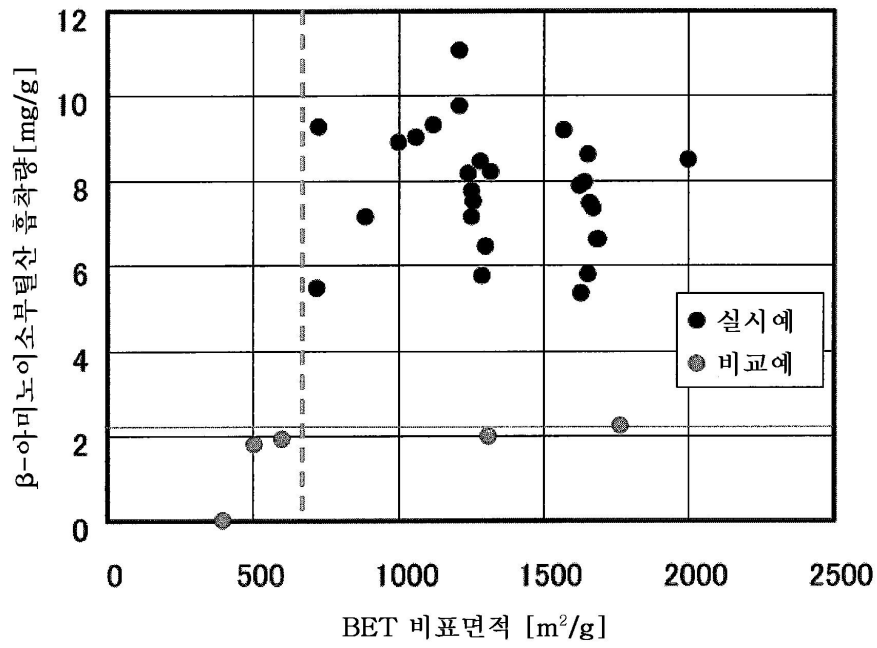
도면1



도면2



도면3



도면4

