(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1615908 B
(45)授权公告日 2011.09.28

(21)申请号 200410086536.6
(22)申请日 2004.10.21
(30)优先权数据
362498/2003 2003.10.22 JP
266198/2004 2004.09.14 JP
(73)专利权人 株式会社吴羽
地址 日本东京都
(72)发明人 园部直弘 若穗围尚志
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 段承恩 田欣
(51)Int.Cl.
A61K 33/44(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
(56)对比文件
CN 1090176 A,1994.08.03, 说明书第1页至第4页.
JP 11292770 A,1999.10.26, 权利要求书和说明书第1页.
审查员 张贵峰

权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图 1 页

(54)发明名称

口服给药用吸附剂、以及肾病治疗或预防剂、和肝病治疗或预防剂

(57)摘要

本发明提供一种吸附能高、在上部小肠管内滞留期间内毒性物质吸附量多的口服给药用吸附剂。该口服给药用吸附剂由平均粒子径为0.01～1mm、BET法求得的比表面积为700m^2/g或其以上、细孔直径7.5～15000nm的细孔容积为0.25mL/g～1.0mL/g、总酸性基团为0.30meq/g～1.20meq/g、而且总碱性基团为0.20meq/g～0.7meq/g的表面改性球形活性炭构成。

CN 1615908 B

1. 一种口服给药用吸附剂，其特征在于，由平均粒子径为 0.01 ～ 1mm、BET 法求得的比表面积为 700m^2/g 或其以上、细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g、总酸性基团为 0.30meq/g ～ 1.20meq/g、而且总碱性基团为 0.20meq/g ～ 0.7meq/g 的表面改性球形活性炭构成。

2. 如权利要求 1 所述的口服给药用吸附剂，上述表面改性球形活性炭的原料是热熔性树脂。

3. 如权利要求 1 所述的口服给药用吸附剂，上述表面改性球形活性炭的原料是热不熔性树脂。

4. 如权利要求 1 所述的口服给药用吸附剂，上述表面改性球形活性炭的原料是沥青。

5. 如权利要求 1 所述的口服给药用吸附剂，上述表面改性球形活性炭是通过在 300 ～ 800℃下对球形活性炭进行氧化处理，进而在 800 ～ 1200℃下进行还原处理，从而调制成的表面改性球形活性炭。

6. 一种肾病治疗或预防剂，将权利要求 1 ～ 5 的任一项所述的口服给药用吸附剂作为有效成分。

7. 一种肝病治疗或预防剂，将权利要求 1 ～ 5 的任一项所述的口服给药用吸附剂作为有效成分。

口服给药用吸附剂、以及肾病治疗或预防剂、和肝病治疗或预防剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种由具有特异的细孔结构的表面改性球形活性炭形成的口服给药用吸附剂。另外，本发明涉及一种将上述口服给药用吸附剂作为有效成分的肾病治疗或预防剂、和肝病治疗或预防剂。

[0002] 本发明的口服给药用吸附剂对于体内有毒的毒性物质（Toxin）吸附能力高，因此，在从口服摄取开始到排出体外为止的体内滞留期间内，在应该吸附毒性物质的一定时间内可以吸附很多毒性物质。

背景技术

[0003] 肾功能或肝功能缺损的病人们，由于伴随这些脏器功能障碍、发生在血液中等的体内有害的毒性物质的蓄积，因此会引起尿毒症或意识障碍等的脑病。由于这些患者数显示出逐年增加的倾向，取代这些缺损脏器的具有将毒性物质排出体外功能的脏器代用机器或治疗药的开发已成为重要的课题。现在，作为人工肾脏、通过血液透析来除去有毒物质的方式是最普及的。但是，由于这种血液透析型人工肾脏使用特殊的装置，在安全管理上需要专门技术人员，而且通过将血液的取出体外进行，具有对患者的肉体的、精神的和经济的负担高等缺点，未必是令人满意的方法。

[0004] 作为解决这些缺点的手段，开发、利用了一种可以口服、能够治疗肾脏或肝脏的功能障碍的口服吸附剂（专利文献1）。该口服吸附剂由具有特定官能团的多孔性球形碳质物质（即，表面改性球形活性炭）组成，对生物体的安全性或稳定性高、同时即使在肠内的胆汁酸存在下，有毒物质的吸附性也优异，并且、具有对消化酶等肠内有益成分的吸附少的有益的选择吸附性，另外，作为便秘等副作用少的口服治疗药、临床上广泛对例如肝肾功能障碍患者使用。另外，上述专利文献1中记载的吸附剂是将石油沥青等的沥青类作为碳源、制成球形活性炭后，通过氧化处理、以及还原处理来制造的。

[0005] 还已知进一步提高了上述的选择吸附性、即、对于有毒物质显示优异的吸附性、对肠内有益成分的吸附少的有益的选择吸附性的口服给药用吸附剂（专利文献2）。该专利文献2中记载的口服给药用吸附剂是基于发现了细孔直径20～15000nm的细孔容积在0.04mL/g或其以上不到0.10mL/g的特定范围的细孔容积时，上述选择吸附性提高的现象的吸附剂，其在充分吸附有毒物质的同时、特别是对于期望可以抑制肠内有益成分的吸附的疾病非常有效。

[0006] [专利文献1]特公昭62-11611号公报

[0007] [专利文献2]日本专利第3522708号（特开2002-308785号公报）

发明内容

[0008] 在表面改性球形活性炭构成的口服吸附剂中，虽然上述的选择吸附性是非常重要的特性、但是另一方面，尽可能大量且迅速的吸附·除去生物体内的毒性物质也是很重要

的。即，由表面改性球形活性炭构成的口服吸附剂一般在上部小肠管内的滞留时间为 3 ～ 5 小时左右。因此，期望在从与有害物质接触开始后到大约 3 小时为止的期间内的吸附能力高、且初期吸附性能优异的表面改性球形活性炭。

[0009] 但是，如下述实施例所示，上述专利文献 1 或上述专利文献 2 中记载的口服吸附剂在从与有害物质接触后开始到大约 3 小时为止的期间内、吸附能力不一定升高、且不能完全发挥吸附能力，在仍然具有充分的吸附能力的状态下被运送到小肠下部或大肠、进而被排出体外。

[0010] 本发明者对吸附能力高、因而能吸附·除去比较大量的有害物质、且初期吸附速度优异的口服吸附剂进行了深入开发，在与现有已知的口服吸附剂具有的细孔容积范围不同的细孔容积范围内、发现了可以显示优异的吸附能力和初期吸附速度的口服吸附剂。另外，意外地发现上述吸附速度与比表面积的增减未必显示相关关系，即使比表面积减少、也能观察到吸附能力和初期吸附速度的增加。进一步，在大约 3 小时的上部小肠管内的滞留时间内可以吸附大量有害物质，因此可以减少服用量。

[0011] 本发明是基于这些知识的发明。

[0012] 因此，本发明涉及一种口服给药用吸附剂，其特征在于，由平均粒子径为 0.01 ～ 1mm、BET 法求得的比表面积为 700m^2/g 或其以上、细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g、总酸性基团为 0.30meq/g ～ 1.20meq/g、而且总碱性基团为 0.20meq/g ～ 0.7meq/g 的表面改性活性炭构成。

[0013] 进一步，本发明涉及一种将上述的口服给药用吸附剂的任一种作为有效成分的肾病治疗或预防剂、或者肝病治疗或预防剂。

[0014] 按照本发明的口服给药用吸附剂，由于吸附能高、初期吸附能也优异，一般的在上部小肠管内滞留时间内、可以非常迅速地吸附生物体内有毒的毒性物质。因此，作为肾病治疗或预防剂、或者肝病治疗或预防剂是有效的。进一步，可以比现有的口服给药用吸附剂减少服用量。

[0015] 本发明的口服给药用吸附剂可以作为肾病的治疗用或预防用口服给药用吸附剂使用，或者作为肝病的治疗用或预防用吸附剂使用。

[0016] 作为肾病，可以列举例如，慢性肾衰竭、急性肾衰竭、慢性肾盂肾炎、急性肾盂肾炎、慢性肾炎、急性肾炎综合征、急性进行型肾炎综合征、慢性肾炎综合征、肾病综合征、肾硬化病、间质性肾炎、肾小管症、脂性肾病变、糖尿病性肾病、肾血管性高血压或高血压综合征、或者伴随上述原疾病的继发性肾病、以及透析前的轻度肾衰竭，并可以使用在透析前的轻度肾衰竭的病态改善或透析时的病态改善中（参照“临床肾脏学”朝仓书店，本田西男、小矶谦吉、黑川清、1990 年版和“肾病学”医学书院，尾前照雄、藤见惺编集、1981 年版）。

[0017] 另外，作为肝病，可以列举例如，重症肝炎、慢性肝炎、病毒性肝炎、酒精性肝炎、肝纤维症、肝硬化、肝癌、自身免疫性肝炎、药物过敏性肝损伤、原发性胆汁性肝硬化、发抖、脑病、代谢异常、或机能异常。此外，也可以使用在由体内存在的有害物质引起的疾病，即、精神病等的治疗中。

附图说明

[0018] [图 1] 是表示比较 DL-β-氨基异丁酸吸附速度结果的曲线图。

[0019] 具体实施方案

[0020] 作为本发明的口服给药用吸附剂使用的表面改性球形活性炭，如上所述，具有特定范围的细孔容积。即，细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g。

[0021] 另一方面，在上述专利文献 1（特公昭 62-11611 号公报）的实施例 1 ～ 3 中，实际配制了细孔半径 37.5 ～ 75000 埃的空隙容积为 0.20 ～ 0.23mL/g 的吸附剂，实际上可以确认 β－氨基异丁酸、γ－氨基正丁酸、二甲胺、和去甲对羟福林的吸附性优异。另外，在上述专利文献 1 中，一般性地记载了由细孔半径 100 ～ 75000 埃的空隙容积（即、细孔直径 20 ～ 15000nm 的细孔容积）为 0.1 ～ 1mL/g 的多孔性球形碳质物质形成的吸附剂。然而，该专利文献 1 的实施例 1 ～ 3 中具体公开的吸附剂只是如上所述的细孔半径 37.5 ～ 75000 埃的空隙容积为 0.20 ～ 0.23mL/g 的吸附剂，而且、当细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g 时，完全没有记载吸附量增加、初期吸附速度提高。另外，细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g 的本发明多孔性球形碳质物质的结构与细孔半径 37.5 ～ 75000 埃的空隙容积（即、细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积）为 0.20 ～ 0.23mL/g 的专利文献 1 记载的多孔性球形碳质物质的结构在细孔容积方面当然是不同的。

[0022] 上述专利文献 1 中记载的多孔性球形碳质物质中细孔（细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔）主要通过萘的溶解和提取形成。此时，根据向沥青中添加萘的量和析出速度等决定了沥青中析出的结晶形态，通过提取结晶可以控制细孔结构。用上述专利文献 1 申请时的技术，为增加细孔容积，必须增加萘的析出量，因此认为也要增加添加萘的量。但是，实际上若过多增加添加的萘量、则萘的析出情况发生改变、容易形成很多大的细孔、存在引起多孔性球形沥青或多孔性球形活性炭的强度降低的问题。进一步，引起球形沥青成形体表面析出的萘量增加、球形沥青的表面形状恶化等问题。因此，用上述专利文献 1 申请时的技术，萘的可添加量存在限制。

[0023] 另一方面，随着此后细孔结构控制技术的进步，与以前相比，不仅可使萘的添加量增加，而且，例如，可与萘添加量无关地控制细孔结构，可调制细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g 的本发明的表面改性球形活性炭。

[0024] 另外，上述专利文献 2（特开 2002-308785 号公报）中，记载了细孔直径 20 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.04mL/g 或其以上不到 0.10mL/g 的吸附剂显示优异的选择吸附性，在其实施例中，基于具体的数据显示出了对于毒性物质 β－氨基异丁酸维持高的吸附特性、对于有益物质 α－淀粉酶的吸附特性低的选择吸附性。然而，该专利文献 2 中没有记载像本发明中使用的表面改性球形活性炭那样的细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g 的表面改性球形活性炭，而且，完全没有记载当细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g 时，吸附量增加，初期吸附速度提高。

[0025] 但是，以前就认为口服吸附剂的吸附能与作为吸附部位作用的细孔的数和 / 或细孔的容量相依存。因此，若增加口服吸附剂的比表面积，认为口服吸附剂的吸附能将提高。但是，如下述实施例所示，口服吸附剂的吸附能、即、口服吸附剂吸附的有害物质的量在上述细孔容积为 0.25mL/g 或其以上的区域内增加、与比表面积的增加无相关关系。

[0026] 作为本发明的口服给药用吸附剂使用的表面改性球形活性炭，作为碳源可以使用任意的含碳材料。作为可使用的含碳材料，例如、可以使用合成树脂或沥青。作为合成树脂，

可以使用热熔性树脂或热不熔性树脂。其中，热熔性树脂是指在不进行不熔化处理地进行激活处理时，随着温度上升会熔融分解的树脂，是不能得到活性炭的树脂。但是，若预先进行不熔化处理后进行激活处理、则可以成为活性炭。与此相对，热不熔性树脂是指即使不进行不熔化处理地进行激活处理，随着温度升高也不分解、可以得到活性炭的树脂。另外，所谓的不熔化处理如下所述、例如、用含有氧的氛围气、在 150℃～ 400℃进行氧化处理。

[0027] 热熔性树脂的代表例为热塑性树脂，可以列举例如，交联乙烯基树脂。另一方面，热不熔性树脂的代表例为热固性树脂，可以列举酚树脂或呋喃树脂。从已知的热塑性树脂或热固性树脂中可以使用能形成球形体的任意的热塑性树脂或热固性树脂。另外，与由交联乙烯基树脂得到表面改性球形活性炭必须进行上述的不熔化处理相反，由通过赋予交联乙烯基树脂官能团而制造的离子交换树脂得到表面改性球形活性炭时、不必进行上述的不熔化处理。这是因为，可认为通过官能团赋予处理或导入的官能团，交联乙烯基树脂从热熔性树脂改性为热不熔性树脂。即，交联乙烯基树脂包含在本说明书中的热熔性树脂中，与此相反，离子交换树脂包含在本说明书的热不熔性树脂中。

[0028] 作为本发明中的碳源，优选使用离子交换树脂、交联乙烯基树脂或沥青，更优选使用离子交换树脂或交联乙烯基树脂。

[0029] 在作为本发明的口服给药用吸附剂使用的表面改性球形活性炭的配制中，作为碳源使用热不熔性树脂（例如、离子交换树脂）时，可以利用与使用沥青类的现有制造方法实质相同的操作。例如，最开始，将热不熔性树脂形成的球形体在与碳具有反应性的气流（例如、水蒸气或二氧化碳）中、在 700 ～ 1000℃的温度下进行激活处理，可以得到球形活性炭。本说明书中“活性炭”意味着将球形的热不熔性树脂等的碳前体热处理后、通过进行激活处理得到的多孔体，“球形活性炭”意味着为球形、且比表面积为 100m^2/g 或其以上的活性炭。作为起始材料使用的热不熔性树脂的上述球形体，优选平均粒子径为 0.02 ～ 1.5mm。

[0030] 另一方面，将热熔性树脂（例如、交联乙烯基树脂）作为碳源使用时，由热熔性树脂形成的上述球形体通过热处理而软化，形状变形为非球形，或球形体之间熔融，所以在上述的激活处理前、作为不熔化处理通过在含有氧的氛围气下，在 150℃～ 400℃下进行氧化处理，可以抑制软化。

[0031] 另外，若对不熔处理后的热熔性树脂或热不熔性树脂的球形体进行热处理，在产生很多热分解气体等时、在进行激活操作前进行适宜的预焙烧、可以预先除去热分解生成物。

[0032] 在作为本发明的口服给药用吸附剂使用的表面改性球形活性炭的配制中作为碳源使用沥青时，例如、通过激活含金属的球形碳、成为细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25 ～ 1.0mL/g 的球形活性炭后、通过酸洗涤除去金属、然后施加用于表面改性的氧化处理后、进行还原处理，可以得到本发明的表面改性球形活性炭。

[0033] 上述细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25 ～ 1.0mL/g 的球形活性炭可以用例如下述方法进行配制。

[0034] 对于石油沥青或煤沥青等的沥青，作为添加剂加入沸点为 200℃或其以上的 2 环或 3 环芳香族化合物或其混合物、加热混合后、成形得到沥青成形体。接着，在 70 ～ 180℃的热水中在搅拌下分散造粒而微球化、进一步在对于沥青具有低溶解度且对添加剂具有高溶解度的溶剂中、从沥青成形体中提取除去添加剂，可以得到球形多孔性沥青。

[0035] 上述芳香族添加剂的目的是在从成形后的球形沥青成形体中提取除去该添加剂后而使成形体变为多孔性的，使通过后工序的氧化容易进行碳质材料的结构控制和烧结容易进行。这种添加剂，可以选自萘、甲基萘、苯基萘、苄基酰萘、甲基蒽、菲、或联苯等的 1 种或 2 种或其以上的混合物。对于沥青的添加量，相对于沥青 100 重量份优选为 10 ～ 50 重量份的范围。

[0036] 为了达到均匀混合，沥青和添加剂的混合优选在加热熔融的状态下进行。为了从混合物中很容易的提取出添加剂，沥青和添加剂的混合物优选成形为在粒径 1mm 或其以下的粒子。成形也可以在熔融状态下进行，另外也可以用将混合物冷却后粉碎等的方法。

[0037] 作为从沥青和添加剂的混合物中提取除去添加剂的溶剂，优选丁烷、戊烷、己烷、或庚烷等的脂肪烃，石脑油、或煤油等的脂肪烃为主的混合物，甲醇、乙醇、丙醇、或丁醇等的脂肪醇类。

[0038] 通过用这种溶剂从沥青和添加剂的混合物成形体中提取添加剂，可以在原样维持成形体的形状的条件下从成形体中除去添加剂。此时，成形体中形成添加剂的空穴、可以推定可得到具有均匀多孔性的球形多孔性沥青。

[0039] 通过对这样得到的球形多孔性沥青接着进行不熔化处理、即使用氧化剂、优选在常温至 300℃的温度下进行氧化处理，可以得到对热不熔的球形多孔性不熔性沥青。作为氧化剂，可以列举氧气 (O_2)、或氧气 (O_2) 用空气或氮气等稀释的混合气体。

[0040] 作为含金属的球形碳的配制方法，可以列举例如 (1) 向沥青中的添加、(2) 向多孔性沥青中的浸渗、(3) 向多孔性不熔沥青中的浸渗、(4) 向加热处理过的多孔性不熔沥青的球形碳中的浸渗、或 (5) 向进行了激活处理的球形活性炭中的浸渗等方法。金属化合物的添加和浸渗通过在用溶剂溶解金属化合物形成金属化合物溶液后，向碳前体中添加和浸渗后通过加热蒸发除去溶剂，可以得到含金属的沥青、含金属的球形多孔性沥青、含金属的球形多孔性不熔化沥青、或含金属的球形活性炭等。向沥青中添加金属化合物和向球形多孔性沥青中浸渗金属化合物时，按照上述方法得到含金属的球形多孔性不熔化沥青后、在与碳具有反应性的气流、例如水蒸气或二氧化碳、或者将这些气体作为主成分的混合气体中，在 800 ～ 1000℃的温度下进行激活处理，得到多孔性的含金属的球形活性炭后、将其用酸洗涤除去金属，由此可以得到上述的球形活性炭。另外，对于球形活性炭进行金属化合物的浸渗时，通过在球形活性炭中浸渗金属化合物后、进行再激活操作，进一步用酸洗涤除去金属，可以得到上述的球形活性炭。

[0041] 作为在上述含金属的球形碳的配制中使用的金属，只要是在水蒸气激活时显示催化作用的金属则可以使用任一种，特别优选使用钴、铁、或者镍等的过渡金属，钇等的稀土金属，或者它们的化合物，和它们的化合物盐的任一种。作为金属化合物或化合物盐，可以使用例如，含有该金属的氢氧化物、氯化物、硝酸盐、或硫酸盐等的无机化合物，乙酰丙酮盐、或乙酸盐等的有机盐，或者有机无机复合盐。导入碳的金属量优选导入使其在激活前的碳质物质中的金属原子浓度为 0.001 ～ 10 重量％的范围内，更优选为 0.001 ～ 5 重量％。

[0042] 上述洗涤处理是为了确保口服给药用表面改性活性炭的安全上充分的纯度而进行的，洗涤方法需要通过例如，水或盐酸、硝酸、硫酸、或者氢氟酸等酸性溶液的洗涤，除去金属成分。洗涤后的球形活性炭中的含金属量优选为 150ppm 或其以下、更优选为 100ppm 或其以下、特别优选为 50ppm 或其以下。

[0043] 将这样得到的具有较大细孔的球形活性炭在含氧量 0.1 ～ 50 容量%、优选 1 ～ 30 容量%、特别优选 3 ～ 20 容量%的氛围气下，在 300 ～ 800℃、优选在 320 ～ 600℃的温度下进行氧化处理，进一步，通过在 800 ～ 1200℃、优选在 800 ～ 1000℃的温度下、在非氧化性气体氛围气下进行还原处理，可以得到本发明的表面改性球形活性炭。特定的含氧的氛围气可以将纯氧、氧化氮或空气等作为氧气源使用。另外，对于碳为惰性的氛围气意味着氮、氩、或者氦等单独、或它们的混合体系。其中，表面改性球形活性炭是将上述球形活性炭通过上述的氧化处理和还原处理得到的多孔体，通过在球形活性炭的表面平衡良好地附加酸性点和碱性点可使上部小肠管内的有毒物质的吸附特性提高。例如，通过对上述球形活性炭进行氧化处理和还原处理，可以提高对于应被吸附的毒性物质的特异性。

[0044] 作为起始材料使用的上述热不熔性树脂是可形成球形体的材料，在 500℃或其以下的热处理中不熔融或软化、也不引起变形是很重要的。另外，热熔融性树脂也可通过氧化处理等的所谓不熔化处理、改性为可避开熔融氧化的状态后进行适当使用。

[0045] 作为起始材料使用的上述热不熔性树脂，期望通过热处理的炭化收率高的材料。若炭化收率低，则作为球形活性炭的强度变弱。而且，由于形成不必要的细孔，球形活性炭的体积密度降低、单位体积的比表面积降低，因此容易引起给药体积增加、口服给药困难的问题。因此，热不熔性树脂的炭化收率越高越好，通过在非氧化性气体氛围气中在 800℃下的热处理的收率优选值为 30 重量%或其以上、更优选为 35 重量%或其以上。

[0046] 作为起始材料使用的上述热不熔性树脂，从可以制造对应除去的毒性物质的吸附能高的口服给药用吸附剂这点上，优选离子交换树脂。离子交换树脂一般由二乙烯基苯、苯乙烯、丙烯腈、丙烯酸、或甲基丙烯酸的共聚物（即，作为热熔性树脂的交联乙烯基树脂）形成，基本上具有在三元网状骨架的共聚物母体上结合了离子交换基团的结构。离子交换树脂根据离子交换基团的种类，大致可以分为具有磺酸基的强酸性离子交换树脂、具有羧酸基或磺酸基的弱酸性离子交换树脂、具有季铵盐的强碱性离子交换树脂、具有伯胺或叔胺的弱碱性离子交换树脂，此外、作为特殊的树脂，有具有酸和碱基两种离子交换基团的所谓混合型离子交换树脂，在本发明中可以将上述所有的离子交换树脂作为原料使用。

[0047] 作为碳源使用热不熔性树脂（特别是离子交换树脂），若根据上述方法进行激活处理，则可以得到细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g 的球形活性炭。

[0048] 另外，作为起始材料也可以使用沥青。作为用作起始材料的沥青，期望为通过热处理的炭化收率高的沥青。若炭化收率低，则球形活性炭的强度减弱。另外，由于形成不必要的细孔，球形活性炭的体积密度降低、单位体积的比表面积降低，容易引起给药体积增加、口服给药困难的问题。因此，沥青的炭化收率越高越好，通过在非氧化性气体氛围气中在 800℃下的热处理的收率优选值为 50 重量%或其以上、更优选为 60 重量%或其以上。

[0049] 作为热熔融性树脂的交联乙烯基树脂，若在非氧化性气体氛围气中对其进行热处理，则发生软化和熔融，碳化收率最多不过 10%左右。但是，作为不熔化处理，通过在含氧氛围气中、在 150℃～ 400℃下对多孔性交联乙烯基树脂进行氧化处理，可以得到不软化和熔融、30%或其以上的高炭化收率的球形碳质材料，对此通过进行与上述的热不熔性树脂的情况相同的激活处理，可以得到球形活性炭。

[0050] 作为起始材料使用的上述交联乙烯基树脂可以使用例如，通过乳化聚合、本体聚

合、或者溶液聚合得到的多孔性的球形聚合物，或者可优选使用通过悬浮聚合得到的多孔性的球形聚合物。

[0051] 例如，通过悬浮聚合制备多孔性的交联乙烯基树脂时，可通过在含有分散稳定剂的水系分散介质中添加含有乙烯基系单体、交联剂、成孔剂（ポロゲン）以及聚合引发剂的有机相，通过搅拌混合形成在水相中混悬的多数有机液滴后、加热使有机液滴中的单体聚合，制备多孔性的球形的交联乙烯基树脂。

[0052] 作为乙烯基系单体，可以使用能成型为球形的任意的乙烯基系单体，例如、芳香族乙烯基系单体、例如苯乙烯、或者乙烯基氢或苯基氢被取代的苯乙烯衍生物，或者可以使用杂环或多环化合物取代苯基与乙烯基结合的化合物等。作为芳香族乙烯基系单体，更具体的可以列举、α－或者 β－甲基苯乙烯、α－或者 β－乙基苯乙烯、甲氧基苯乙烯、苯基苯乙烯、或者氯代苯乙烯等，或者邻、间、或对甲基苯乙烯、甲氧基苯乙烯、甲基甲硅烷基苯乙烯、羟基苯乙烯、氯代苯乙烯、氰基苯乙烯、硝基苯乙烯、氨基苯乙烯、羧基苯乙烯、或者磺酰氧基（スルホキシ）苯乙烯、苯乙烯磺酸钠等，或者乙烯基吡啶、乙烯基噻吩、乙烯基吡咯烷酮、乙烯基萘、乙烯基蒽、或乙烯基联苯等。另外，也可以使用脂肪族乙烯基系单体，具体的可以列举例如、乙烯、丙烯、异丁烯、二异丁烯、氯乙烯、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、乙酸乙烯基酯等的乙烯基酯类，乙烯基甲基酮、乙烯基乙基酮等的乙烯基酮类，丙烯醛、甲基丙烯醛等的乙烯基醛类，或者乙烯基甲基醚、或乙烯基乙基醚等的乙烯基醚类。

[0053] 另外，作为交联剂，可以使用在上述的乙烯基系单体的交联化中使用的任意的交联剂，可以使用例如二乙烯基苯、二乙烯基吡啶、二乙烯基甲苯、二乙烯基萘、邻苯二甲酸二烯丙酯、二丙烯酸乙二醇酯、二甲基丙烯酸乙二醇酯、二乙烯基二甲苯、二乙烯基乙基苯、二乙烯基砜、二醇或甘油的聚乙烯基或聚烯丙基醚类，季戊四醇的聚乙烯基或聚烯丙基醚类，二醇的单或二硫代衍生物的聚乙烯基或聚烯丙基醚类，或者间苯二酚的聚乙烯基或聚烯丙基醚类，二乙烯基酮、二乙烯基硫醚、丙烯酸烯丙酯、马来酸二烯丙酯、富马酸二烯丙酯、琥珀酸二烯丙酯、碳酸二烯丙酯、丙二酸二烯丙酯、草酸二烯丙酯、己二酸二丙烯酯、癸二酸二烯丙酯、三氨基甲酸三烯丙酯、乌头酸三烯丙酯、柠檬酸三烯丙酯、磷酸三烯丙酯、N,N'－甲撑二烯丙酰胺、1,2-二（α－甲基甲撑磺酰胺）乙烯、三乙烯基苯、三乙烯基萘、聚乙烯蒽、或者三乙烯环己烷。特别优选的交联剂的例子包括：聚乙烯基芳香烃（例如、二乙烯基苯）、或二甲基丙烯酸二醇酯（例如，二甲基丙烯酸乙二醇酯）或聚乙烯基烃（例如、三乙烯基环己烷）。二乙烯基苯由于其热分解特性优异，所以最优选。

[0054] 作为适宜的成孔剂，可以列举碳原子数 4 ～ 10 的烷醇（例如、正丁醇、仲丁醇、2- 乙基己醇、癸醇、或 4- 甲基 -2- 戊醇）、碳原子数至少为 7 的烷基酯（例如、乙酸正己基酯、乙酸 2- 乙基己基酯、油酸甲酯、癸二酸二丁酯、己二酸二丁酯、或者碳酸二丁基酯）、碳原子数 4 ～ 10 的烷基酮（例如、二丁基酮或甲基异丁酮）、或烷基羧酸（例如、庚酸）、芳香烃（例如、甲苯、二甲苯、或苯）、高级饱和脂肪烃（例如、己烷、庚烷、或异辛烷）、或者环状脂肪烃（例如环己烷）。

[0055] 作为聚合引发剂、虽然没有特别的限制，可以使用在本领域中一般使用的引发剂，但是优选在聚合性单体中为可溶性的油溶性聚合引发剂。作为聚合引发剂，可以列举例如过氧化二烷基、过氧化二酰基、过氧化酯、过氧化二碳酸酯、或者偶氮化合物。更具体地可以列举例如，过氧化甲基乙基、过氧化二叔丁基物、过氧化二枯基等的过氧化二烷基；过氧

化异丁基、过氧化苯甲酰、过氧化 2,4- 二氯苯酰、过氧化 3,5,5- 三甲基己酰基等的过氧化二酰基；叔丁基过氧化新戊酸酯、叔己基过氧化新戊酸酯、叔丁基过氧化新癸酸酯、叔己基过氧化新癸酸酯、1- 环己基 -1- 甲基乙基过氧化新癸酸酯、1,1,3,3- 四甲基丁基过氧化新癸酸酯、枯基过氧化新癸酸酯、（α，α- 双新癸酰基过氧化）二异丙基苯等的过氧化酯；双（4- 叔丁基环己基）过氧化二碳酸酯、二正丙基过氧化二碳酸酯、二异丙基过氧化二碳酸酯、二（2- 乙基乙基过氧化）二碳酸酯、二甲氧基丁基过氧化二碳酸酯、二（3- 甲基 -3- 甲氧基丁基过氧化）二碳酸酯等的过氧化二碳酸酯；2,2'- 偶氮双异丁腈、2,2'- 偶氮双（4- 甲氧基 -2,4- 二甲基新戊腈）、2,2'- 偶氮双（2,4- 二甲基新戊腈）、1,1'- 偶氮双（1- 环己烷甲腈）等的偶氮化合物等。

[0056] 作为本发明的口服给药用吸附剂使用的表面改性球形活性炭，平均粒子径为 0.01 ～ 1mm。若表面改性球形活性炭的平均粒子径不到 0.01mm，则表面改性球形活性炭的外表面积增加、容易引起消化酶等有益物质的吸附，所以不优选。另外，若平均粒子径超过 1mm，则向表面改性球形活性炭的内部的毒性物质的扩散距离增加、吸附速度降低，所以不优选。平均粒子径优选为 0.02 ～ 0.8mm。

[0057] 作为本发明的口服给药用吸附剂使用的表面改性球形活性炭，按照 BET 法求得的比表面积（以下，简称为“SSA”）为 700m^2/g 或其以上。SSA 小于 700m^2/g 的表面改性球形活性炭，由于毒性物质的吸附性能降低，所以不优选。SSA 优选为 1000m^2/g 或其以上。SSA 的上限虽然没有特别的限制，但是从体积密度和强度的观点来看、SSA 优选为 3000m^2/g 或其以下。

[0058] 作为本发明的口服给药用吸附剂使用的表面改性球形活性炭中细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g、优选为 0.3mL/g ～ 0.8mL/g。若细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积不到 0.25mL/g、则有害物质的吸附能降低，若细孔容积超过 1.0mL/g、则有时消化酶等有用物质的吸附量增加。

[0059] 在作为本发明的口服给药用吸附剂使用的表面改性球形活性炭中，官能基团的构成中、总酸性基团为 0.30 ～ 1.20meq/g、总碱性基团为 0.20 ～ 0.7meq/g。在官能基团的构成中，不满足总酸性基团为 0.30 ～ 1.20meq/g、总碱性基团为 0.20 ～ 0.7meq/g 的条件的表面改性球形活性炭，由于对上述有毒物质的吸附能降低，所以不优选。在官能基团的构成中，总酸性基团优选为 0.30 ～ 1.00meq/g、总碱性基团为 0.30 ～ 0.60meq/g。

[0060] 作为本发明的口服给药用吸附剂使用的表面改性球形活性炭具有的各种物理性质值，即、平均粒子径、比表面积、细孔容积、总酸性基团、以及总碱性基团用以下的方法进行测定。

[0061] (1) 平均粒子径

[0062] 使用激光衍射式粒度分布测定装置 [（株）岛津制作所 :SALAD-3000S]，作体积标准的粒度累积线图，将粒度累积率为 50％的粒子径作为平均粒子径。

[0063] (2) 比表面积（利用 BET 法的比表面积的计算法）

[0064] 使用利用连续流通式的气体吸附法的比表面积测定器（例如，MICROMERITICS 公司制“Flow Sorb II2300”），测定表面改性球形活性炭样品的气体吸附量、根据 BET 式可以计算比表面积。具体地说，在样品管中填充样品表面改性球形活性炭，在该样品管中通气含有 30 容量％氮的氦气的同时进行下述操作，求出对表面改性球形活性炭样品的氮吸附量。

即，在将样品管冷却至 -196℃，使氮吸附在表面改性球形活性炭样品上。然后，将样品管恢复至室温。此时用热导型检测器测定从表面改性球形活性炭样品上解吸的氮量、作为吸附气体量 (v)。

[0065] 使用从 BET 式推导的近似式：

[0066] $v_m = 1/(v \cdot (1-x))$

[0067] 在液氮温度下、通过氮吸附 1 点法（相对压力 x = 0.3）求 v_m，通过下式：

[0068] 比表面积 = $4.35 \times v_m (m^2/g)$

[0069] 计算样品的比表面积。在上述各计算式中，v 是实测的吸附量 (cm^3/g)、x 为相对压力。

[0070] (3) 通过水银压入法求细孔容积

[0071] 使用水银孔度计（例如，MICROMERITICS 公司制“AUTOPORE9200”）可以测定细孔容积。将样品表面改性球形活性炭放入样品容器中，在 2.67Pa 或其以下的压力下脱气 30 分钟。然后，在样品容器中导入水银、缓缓加压将水银压入表面改性球形活性炭样品的细孔内（最高压力 = 414MPa）。从此时的压力和水银的压入量的关系使用下述的各计算式测定表面改性球形活性炭样品的细孔容积分布。

[0072] 具体地说，测定从相当于细孔直径 15μm 的压力 (0.06MPa) 到最高压力 (414MPa：相当于细孔直径 3nm) 为止被压入表面改性球形活性炭样品中的水银体积。细孔直径的计算是在压力 (P) 下将水银压入直径 (D) 的圆筒型的细孔中时，水银的表面张力为“γ”、水银和细孔壁的接触角为“θ”、由于表面张力和细孔剖面上工作压力的平衡，下式：

[0073] $-\pi D \gamma \cos\theta = \pi (D/2)^2 \cdot P$

[0074] 成立。因此 $D = (-4\gamma \cos\theta)/P$。

[0075] 在本说明书中，水银的表面张力为 484dyne/cm、水银和碳的接触角为 130 度、压力 P 为 MPa、细孔直径 D 用 μm 表示，则通过下式：

[0076] $D = 1.27/P$

[0077] 求出压力 P 和细孔直径 D 的关系。例如，本发明中细孔直径 7.5 ～ 15000nm 范围的细孔容积相当于在水银压入压 0.085MPa ～ 169MPa 下被压入的水银体积。

[0078] (4) 总酸性基团

[0079] 在 50mL0.05 当量的 NaOH 溶液中，添加 1g 粉碎至 200 目或其以下的表面改性球形活性炭样品、振荡 48 小时后，过滤除去表面改性球形活性炭样品，通过中和滴定求出 NaOH 的消耗量。

[0080] (5) 总碱性基团

[0081] 在 50mL0.05 当量的 HCl 溶液中，添加 1g 粉碎至 200 目或其以下的表面改性球形活性炭样品、振荡 24 小时后，过滤除去表面改性球形活性炭样品，通过中和滴定求出 HCl 的消耗量。

[0082] 作为本发明的口服给药用吸附剂使用的表面改性球形活性炭，如下述实施例中所示、由于对肝病恶化因子或对肾病中的毒性物质的吸附性优异，所以可以作为肾病的治疗用或预防用口服给药用吸附剂使用、或者作为肝病的治疗用或预防用口服给药用吸附剂使用。

[0083] 作为肾病，可以列举例如慢性肾衰竭、急性肾衰竭、慢性肾盂肾炎、急性肾盂肾炎、

慢性肾炎、急性肾炎综合征、急性进行型肾炎综合征、慢性肾炎综合征、肾病综合征、肾硬化病、间质性肾炎、肾小管症、脂性肾病变、糖尿病性肾病、肾血管性高血压或高血压综合征、或者伴随上述原疾病的继发性肾病、以及透析前的轻度肾衰竭，并可以用在透析前的轻度肾衰竭的病态改善或透析时的病态改善中（参照“临床肾脏学”朝仓书店，本田西男、小矶谦吉、黑川清、1990 年版和“肾病学”医学书院，尾前照雄、藤见惺编集、1981 年版）。

[0084] 另外，作为肝病，可以列举例如重症肝炎、慢性肝炎、病毒性肝炎、酒精性肝炎、肝纤维症、肝硬化、肝癌、自身免疫性肝炎、药物过敏性肝损伤、原发性胆汁性肝硬化、发抖、脑病、代谢异常、或机能异常。此外，也可以用在由体内存在的有害物质引起的疾病，即、精神病等的治疗中。

[0085] 因此，根据本发明的口服给药用吸附剂，在作为肾病治疗药使用时，含有上述的表面改性球形活性炭作为有效成分。将本发明的口服给药用吸附剂作为肾病治疗药或肝病治疗药使用时，由于其给药量受给药对象是人或是其他的动物的影响、以及受年龄、个体差异、或病状等影响，虽然根据情况发下述范围外的给药量也是合适的、但是一般的以人为对象时的口服给药量为每天 1 ～ 20g 分 3 ～ 4 次服用，进一步，根据症状可以适当增减。给药形态可以为散剂、颗粒、片剂、糖衣片、胶囊剂、混悬剂、棒剂、分包包装体、或乳剂等。作为胶囊剂服用时，除了通常的凝胶外，按照需要也可以使用肠溶性的胶囊。作为片剂使用时，在体内崩解为微小粒子体是必要的。进一步，也可以以与作为其他药剂的干燥氢氧化铝凝胶或聚苯乙烯磺酸钠等的电解质调节剂配合的复合剂的形态使用。

[0086] 细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g 的本发明的表面改性球形活性炭是与现在已知的球形活性炭（即，细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为上述范围以外的球形活性炭或表面改性球形活性炭）混合的混合物形式，可以作为肾病治疗或预防剂、或者肝病治疗或预防剂使用。或者，并用细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为 0.25mL/g ～ 1.0mL/g 的本发明的表面改性球形活性炭和现在已知的球形活性炭（即，细孔直径 7.5 ～ 15000nm 的细孔容积为上述范围以外的球形活性炭或表面改性球形活性炭），可以作为肾病治疗或预防剂、或者肝病治疗或预防剂使用。

[0087] 实施例

[0088] 下面列举实施例对本发明进行具体说明，但是本发明并不仅限于此。

[0089] 实施例 1

[0090] 将在空气中 120℃下干燥了 3 小时的离子交换树脂（苯乙烯系；有效径＝ 0.50 ～ 0.65nm；商品名“Amberlite15WET”；オルガノ株式会社制）用网眼 250μm 的筛子筛分，除去微粉后、将除去微粉后的球形离子交换树脂使用流动床在氮气氛围气中在 600℃热处理 3 小时，得到球形碳。然后，将 100g 得到的球形碳放入带有多孔板的石英制纵型反应管中，使用流动床在氮气氛围气中 2 小时升温至 820℃后、在含有 64.5vol％水蒸气的氮气氛围气中在 820℃下进行 10 小时的激活处理，得到 32g 球形活性炭。

[0091] 得到的球形活性炭进一步用流动床、在氧浓度 18.5vol％的氮和氧的混合气体氛围气中在 470℃下氧化处理 3 小时 15 分钟，然后用流动床在氮气氛围气中在 900℃下还原处理 17 分钟，得到表面改性球形活性炭。平均粒子径为 0.35mm。

[0092] 得到的表面改性球形活性炭的特性示于表 1。

[0093] 实施例 2

[0094] 在激活处理中，除了激活时间为 14 小时、得到 17g 球形活性炭以外，重复进行实施例 1 中记载的方法，得到表面改性球形活性炭。平均粒子径为 0.35mm。

[0095] 得到的表面改性球形活性炭的特性示于表 1。

[0096] 实施例 3

[0097] 将 68kg 石油系沥青（软化点＝ 210℃；喹啉不溶成分＝ 1 重量％或其以下；H/C 原子比＝ 0.63）和 32kg 萘加入除搅拌叶片外内容积为 300L 的耐压容器中，在 180℃下进行熔融混合后、在沥青中加入 68g 乙酰丙酮钴盐、搅拌使其溶解后、冷却至 140 ～ 160℃并挤出、得到纽状成形体。然后，粉碎该纽状成形体至直径和长度比为 1 ～ 2。

[0098] 在溶解了 0.23 重量％的聚乙烯醇（皂化度＝ 88％）、加热至 93℃的水溶液中，加入上述粉碎物，通过搅拌分散球形化后、用水取代冷却上述的聚乙烯醇水溶液进行冷却，在 20℃下冷却 3 小时、进行沥青的固化和萘结晶的析出，得到球形沥青成形体浆。

[0099] 通过过滤除去大部分的水后，用球形沥青成形体的约 6 倍量的正己烷提取除去沥青成形体中的萘。将这样得到的多孔性球形沥青使用流动床，通入加热空气的同时，升温至 235℃后，在 235℃保持 1 小时进行氧化，得到对热不熔性的多孔性球形氧化沥青。接着，将多孔性球形氧化沥青使用流动床，在含有 64.5vol％的水蒸气的氮气氛围气中、在 820℃下激活处理 1 小时，得到球形活性炭。用 10％盐酸洗涤得到的含金属的球形活性炭后、过滤、用离子交换水洗涤至滤液 pH 为 7，在氮气氛围气中干燥。

[0100] 干燥后的球形活性炭用流动床在氧浓度 18.5vol％的氮和氧的混合气体氛围气中在 470℃下氧化处理 3 小时 15 分钟，然后用流动床在氮气氛围气中在 900℃下还原处理 17 分钟，得到表面改性球形活性炭。平均粒子径为 0.35mm。

[0101] 得到的表面改性球形活性炭的特性示于表 1。

[0102] 实施例 4

[0103] 除了在上述实施例 3 的熔融沥青中加入的乙酰丙酮钴盐的量为 6.8g，在激活处理中的激活时间为 2 小时以外，重复进行实施例 3 中记载的方法，得到表面改性球形活性炭。平均粒子径为 0.35mm。

[0104] 得到的表面改性球形活性炭的特性示于表 1。

[0105] 实施例 5

[0106] 将 68kg 石油系沥青（软化点＝ 210℃；喹啉不溶成分＝ 1 重量％或其以下；H/C 原子比＝ 0.63）和 32kg 萘加入除了搅拌叶片外内容积为 300L 的耐压容器中，在 180℃下熔融混合后、冷却至 140 ～ 160℃并挤出、得到纽状成形体。然后，粉碎该纽状成形体至直径和长度比为 1 ～ 2。

[0107] 在溶解了 0.23 重量％的聚乙烯醇（皂化度＝ 88％）、加热至 93℃的水溶液中，加入上述粉碎物，通过搅拌分散球形化后、用水置换上述的聚乙烯醇水溶液进行冷却，在 20℃下冷却 3 小时、进行沥青的固化和萘结晶的析出，得到球形沥青成形体浆。

[0108] 通过过滤除去大部分的水后，用球形沥青成形体的约 6 倍量的正己烷提取除去沥青成形体中的萘。将这样得到的多孔性球形沥青使用流动床在通入加热空气的同时，升温至 235℃后，在 235℃保持 1 小时、进行氧化，得到对热不熔性的多孔性球形氧化沥青。接着，将多孔性球形氧化沥青使用流动床、在含有 64.5vol％的水蒸气的氮气氛围气中、在 820℃下激活处理 230 分钟，得到填充密度为 0.6mL/g 的多孔性球形碳。

[0109] 接着，使 0.3g 乙酰丙酮钴盐溶解在 5g 甲苯中，浸渗在 50g 上述多孔性球形碳后、减压蒸馏除去甲苯。将这样得到的钴盐浸渗活性炭使用流动床、在含有 64.5vol％的水蒸气的氮气氛围气中、在 820℃下激活处理 8 分钟。用 10％盐酸洗涤得到的含金属的球形活性炭后、过滤、用离子交换水洗涤至滤液 pH 为 7，在氮气氛围气中干燥。

[0110] 干燥的球形活性炭用流动床、在氧浓度 18.5vol％的氮和氧的混合气体氛围气中在 470℃下氧化处理 3 小时 15 分钟，然后用流动床在氮气氛围气中在 900℃下还原处理 17 分钟，得到表面改性球形活性炭。平均粒子径为 0.35mm。

[0111] 得到的表面改性球形活性炭的特性示于表 1。

[0112] 实施例 6

[0113] 在 1L 的可分烧瓶中加入 658g 去离子交换水、和 32g1.44％甲基纤维素水溶液，在其中适当的加入 109g 苯乙烯、120g 纯度 57％的二乙烯基苯（57％的二乙烯基苯和 43％的乙基乙烯基苯）、1.3g2，2’－偶氮双（2，4－二甲基新戊腈）、以及作为成孔剂的 1－丁醇后，用氮气置换体系内、在 150rpm 下搅拌该二相系、加热至 55℃后原样保持 20 小时。过滤得到的树脂后，用减压干燥机通过在 90℃下减压干燥 12 小时、减压蒸馏除去水分和成孔剂、得到平均粒子径 600μm 的球形多孔性合成树脂。多孔性合成树脂的比表面积为 $30m^2/g$。

[0114] 将 100g 得到的球形多孔性合成树脂放入带有多孔板的反应管中，用纵型管状炉进行不熔化处理。不溶化条件是干燥空气以 3L/min 从反应管下部向上部流动、用 5℃/h 升温至 260℃后、在 260℃保持 4 小时，由此得到球形的多孔性氧化树脂。球形的多孔性氧化树脂在氮氛围气中在 600℃下处理 1 小时后，使用流动床、在含有 64.5vol％的水蒸气的氮气氛围气中、在 820℃下激活处理 10 小时，得到球形活性炭。

[0115] 得到的球形活性炭进一步用流动床、在氧浓度 18.5vol％的氮和氧的混合气体氛围气中在 470℃下氧化处理 3 小时 15 分钟，然后用流动床在氮气氛围气中在 900℃下还原处理 17 分钟，得到表面改性球形活性炭。平均粒子径为 310μm。

[0116] 得到的表面改性球形活性炭的特性示于表 1。

[0117] 比较例 1

[0118] 将 68kg 石油系沥青（软化点＝178℃；喹啉不溶成分＝1 重量％或其以下；H/C 原子比＝0.67）和 32kg 萘加入除搅拌叶片外内容积为 300L 的耐压容器中，在 200℃下熔融混合后、冷却至 140～160℃并挤出、得到纽状成形体。然后，粉碎该纽状成形体至直径和长度比为 1～2。

[0119] 在溶解了 0.23 重量％的聚乙烯醇（皂化度＝88％）、加热至 93℃的水溶液中，加入上述粉碎物，通过搅拌分散球形化后、用水置换上述的聚乙烯醇水溶液进行冷却，在 20℃下冷却 3 小时、进行沥青的固化和萘结晶的析出，得到球形沥青成形体浆。

[0120] 通过过滤除去大部分的水后，用球形沥青成形体的约 6 倍量的正己烷提取除去沥青成形体中的萘。将这样得到的多孔性球形沥青使用流动床、在通入加热空气的同时，升温至 235℃后，在 235℃保持 1 小时、进行氧化，得到对热不熔性的多孔性球形氧化沥青。接着，将多孔性球形氧化沥青使用流动床、在含有 64.5vol％的水蒸气的氮气氛围气中、在 820℃下激活处理 400 分钟，得到填充密度为 0.5mL/g 的多孔性球形碳。

[0121] 然后，球形活性炭用流动床、在氧浓度 18.5vol％的氮和氧的混合气体氛围气中在 470℃下氧化处理 3 小时 15 分钟，然后用流动床在氮气氛围气中在 900℃下还原处理 17 分

钟，得到表面改性球形活性炭。平均粒子径为 0.35mm。

[0122] 得到的表面改性球形活性炭的特性示于表 1。

[0123] 比较例 2

[0124] 将在空气中 120℃下干燥了 3 小时的离子交换树脂（苯乙烯系；有效径＝ 0.50 ～ 0.65mm；商品名“Amberlite15WET”;オルガノ株式会社制）用网眼 250μm的筛子筛分，除去微粉后、将除去微粉后的球形离子交换树脂使用流动床在氮气氛围气中在 600℃下热处理 3 小时，得到球形碳。然后，将 100g 得到的球形碳放入带有多孔板的石英制纵型反应管中，使用流动床在氮气氛围气中用 2 小时升温至 820℃后、在含有 64.5vol％水蒸气的氮气氛围气中在 820℃下进行 10 小时的激活处理，得到 32g 球形活性炭。平均粒子径为 0.35mm。

[0125] 得到的球形活性炭的特性示于表 1。

[0126] 比较例 3

[0127] 将球形的酚树脂（粒子径＝ 10 ～ 700μm；商品名“高机能真球树脂マリリン HF500 型”;群荣化学株式会社制）用网眼 250μm 的筛子筛分，除去微粉后、将除去微粉后的 150g 球形酚树脂放入带有多孔板的石英制纵型反应管中、使用流动床在氮气氛围气中在 900℃下热处理 1 小时，得到 68g 球形碳然后，将 68g 得到的球形碳放入带有多孔板的石英制纵型反应管中，使用流动床在氮气氛围气中用 2.5 小时升温至 900℃后、在含有 64.5vol％水蒸气的氮气氛围气中在 900℃下进行激活处理，得到 30g 填充密度为 0.5g/mL 的球形活性炭。

[0128] 得到的球形活性炭进一步用流动床、在氧浓度 18.5vol％的氮和氧的混合气体氛围气中在 470℃下氧化处理 3 小时 15 分钟，然后用流动床在氮气氛围气中在 900℃下还原处理 17 分钟，得到表面改性球形活性炭。平均粒子径为 0.28mm。

[0129] 得到的表面改性球形活性炭的特性示于表 1。

[0130] 比较例 4

[0131] 除了使用住友ベ―クライト株式会社制的球形酚树脂（平均粒子径＝ 700μm；商品名“酚树脂球形固化物 ACS 系 PR-ACS-2-50C”）代替上述比较例 3 中使用的酚树脂（群荣化学株式会社制）以外，重复进行比较例 3 中记载的方法，得到表面改性球形活性炭。平均粒子径为 0.41mm。

[0132] 得到的表面改性球形活性炭的特性示于表 1。

[0133] [口服吸附剂的评价方法]

[0134] 以下表 1 中所示的各种特性用下述方法测定。

[0135] (1) 细孔容积

[0136] 上述实施例 1 ～ 5 和比较例 1 ～ 4 得到的各表面改性球形活性炭以及活性炭的细孔容积是通过上述的水银压入法求得的。表 1 中记载的数值相当于细孔直径 7.5 ～ 15000nm 以及细孔直径 20 ～ 15000nm 范围的细孔容积。

[0137] (2) 总酸性基团和总碱性基团

[0138] 在 0.05 当量的 50mL NaOH 溶液（总酸性基团）或 50mLHCl 溶液（总碱性基团）中，添加 1g 粉碎至 200 目或其以下的表面改性球形活性炭样品、振荡 48 小时后，过滤除去表面改性球形活性炭样品，通过中和滴定求出 NaOH 的消耗量（总酸性基团）或 HCl 的消耗量（总碱性基团）。

[0139] (3)DL-β-氨基异丁酸残量试验

[0140] 对于上述实施例1～5和比较例1～4得到的各表面改性球形活性炭以及活性炭，用以下的方法进行DL-β-氨基异丁酸吸附试验。

[0141] 干燥球形活性炭样品或表面改性球形活性炭样品后，准确量取0.500g干燥样品放入带毛玻璃塞的锥形瓶中。另一方面，准确量取0.100g DL-β-氨基异丁酸、加入pH7.4的磷酸盐缓冲液溶解至正好为1000mL(原液)，在上述的带无玻璃塞的锥形瓶中准确加入50mL液(原液)在37±1℃下振摇混合3小时。用滤孔0.65μm的膜滤器吸滤烧瓶的内容物，除去大约20mL初滤液、取大约10mL的次滤液作为样品溶液。

[0142] 在样品管中准确量取0.1mL样品溶液、准确加入5mL pH8.0的磷酸盐缓冲液混合后，准确加入1mL在100mL非水滴定用丙酮中溶解了0.100g荧光胺的液体、混合后，静置15分钟。对于该液体用荧光光度法进行试验，在激发波长390nm、以及荧光波长475nm下测定荧光强度。

[0143] 将0mL、15mL、50mL、75mL、以及100mL DL-β-氨基异丁酸原液和pH7.4的磷酸盐缓冲液共100mL搅拌、过滤、在样品管中准确量取0.1mL滤液，准确加入5mL pH8.0的磷酸盐缓冲液混合后、准确加入1mL在100mL非水滴定用丙酮中溶解了0.100g荧光胺的液体、混合后，静置15分钟。对于该液体用荧光光度法进行试验，在激发波长390nm、以及荧光波长475nm下测定荧光强度，作校正曲线。用上述校正曲线计算最后DL-β-氨基异丁酸的残存量(mg/dL)。

[0144] 另外，表1中所示的数值表示“10”(不吸附)～“0”(完全吸附)之间的评价。

[0145] (4)DL-β-氨基异丁酸残量变化的试验

[0146] 在上述(3)的“DL-β-氨基异丁酸残量试验”中是使球形活性炭样品或表面改性球形活性炭样品与DL-β-氨基异丁酸接触，振荡时间为一定时间(3小时)进行实验的，但是，对于比较例1得到的表面改性球形活性炭，是变化接触振荡时间来研究吸附速度变化的。

[0147] DL-β-氨基异丁酸的初始浓度为10mg/dL，与上述(3)的操作相同，考察接触振荡时间为1小时、2小时、3小时、5小时、8小时、18小时、以及24小时的DL-β-氨基异丁酸残量。结果如图1所示。另外，图1中为了进行比较，记录了实施例5得到的表面改性球形活性炭的振荡时间为3小时时的数据。

[0148] (5)比表面积

[0149] 根据上述的BET法进行测定。

[0150] 表1

[0151]

实施例号	样品名	细孔容积(mL/g)		总酸性基团(meq/g)	总碱性基团(meq/g)	β-氨基异丁酸残量(mg/dL)	比表面积(m^2/g)	平均粒子径(nm)
		细孔直径 7.5-15000nm	细孔直径 20-15000nm					
实施例1	离子交换树脂	0.42	0.25	0.65	0.59	3.9	1250	0.35
实施例2	离子交换树脂	0.45	0.27	0.65	0.58	3.6	1350	0.35
实施例3	沥青	0.64	0.54	0.58	0.55	3.9	1510	0.35
实施例4	沥青	0.40	0.21	0.56	0.57	4.0	1490	0.35
实施例5	沥青	0.27	0.12	0.57	0.54	4.5	1373	0.35
实施例6	交联乙烯基树脂	0.41	0.22	0.57	0.56	3.9	1500	0.31
比较例1	沥青	0.23	0.13	0.56	0.55	6.5	1520	0.35
比较例2	离子交换树脂	0.41	0.27	0.17	0.60	7.9	1330	0.35
比较例3	酚树脂	0.04	0.02	0.67	0.72	4.8	1609	0.28
比较例4	酚树脂	0.06	0.03	0.56	0.57	5.1	1515	0.41

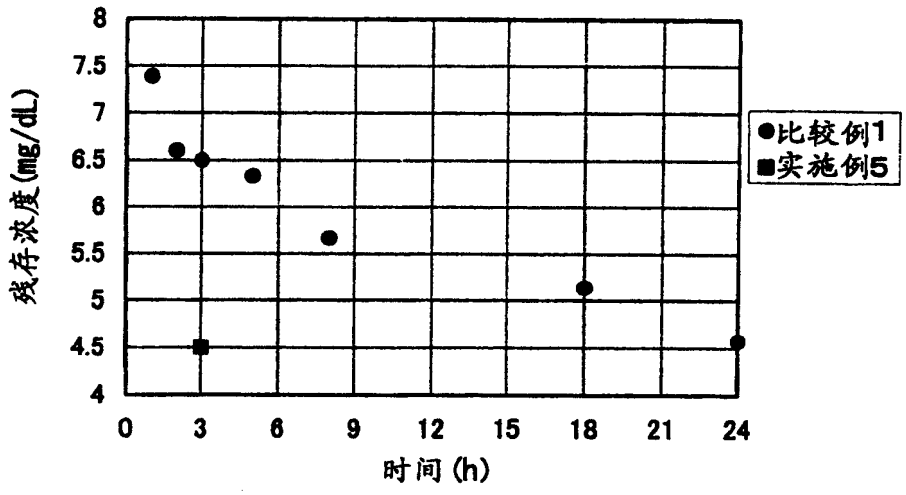


图 1