

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 917 609**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)
A61M 1/34 (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01)
B01D 15/00 (2006.01)
B01J 20/20 (2006.01)
B01J 20/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2019 PCT/JP2019/000595**
87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2019 WO19167441**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2019 E 19761567 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2022 EP 3760247**

54 Título: **Separador de toxinas**

30 Prioridad:

01.03.2018 JP 2018036930

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2022

73 Titular/es:

**KUREHA CORPORATION (100.0%)
3-3-2, Nihonbashi-Hamacho Chuo-ku
Tokyo 103-8552, JP**

72 Inventor/es:

**IMAJI, MAKOTO;
KIKUCHI, KAORI y
ITO, YOSHIHARU**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 917 609 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Separador de toxinas

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un separador de toxinas que separa toxina de un fluido biológico.

10 **Antecedentes de la técnica**

Para eliminar las toxinas contenidas en la sangre de un paciente con enfermedad renal, se ha realizado un método para conformar una ruta de circulación de la sangre fuera del cuerpo del paciente, extraer la sangre del paciente del cuerpo, realizar un tratamiento de purificación fuera del cuerpo, y a continuación devolver la sangre al cuerpo del paciente. Se ha utilizado una membrana de separación porosa tal como una membrana de diálisis de polisulfona en la técnica relacionada como medio representativo de dicha purificación de sangre. Un ejemplo específico es un dializador de tipo fibra hueca en el que una carcasa se llena con una membrana de fibra hueca (membrana de separación porosa) hecha de polisulfona. En un dializador de tipo fibra hueca común, la sangre fluye dentro de la fibra hueca y un dializado fluye por el exterior de la fibra hueca. En la membrana de separación porosa de la técnica relacionada, el tamaño de poro se ajusta para eliminar toxinas de bajo peso molecular tales como urea y creatina por filtración y difusión desde el lado de la sangre hasta el lado de dializado, pero no permite que las células sanguíneas, las plaquetas, las proteínas necesarias para el cuerpo, tales como la albúmina, y el complemento de la sangre pasen a su través. De este modo, un soluto que tiene un peso molecular relativamente alto es difícil de eliminar de la sangre.

Por lo tanto, se conoce un método para usar carbón activado para eliminar toxinas de peso molecular relativamente alto. Por ejemplo, el Documento de patente 1 describe un carbón activado esférico para hemoperfusión directa cuyo diámetro es de 0,1 a 1 mm, H/C es 0,14 o menos, y el volumen de poro de los poros que tienen un diámetro de poro de 5 a 1000 nm es de 0,25 a 0,55 ml/g. La capacidad de adsorción de este carbón activado esférico para hemoperfusión directa de sustancias tóxicas que tienen un peso molecular de aproximadamente 100 a 1000 es al menos tan alta como la del carbón activado esférico de la técnica relacionada, pero se describe que la capacidad de adsorción de las sustancias tóxicas que tienen un peso molecular de aproximadamente 1000 a 10000 ha mejorado más que la del carbón activado esférico de la técnica relacionada. El Documento de patente 3 describe un carbón activado microporoso/mesoporoso o microporoso/macroporoso y su uso para la eliminación de la sangre de sustancias perjudiciales para la salud incluyendo, entre otros, la eliminación de toxinas de mayor peso molecular y urémicas unidas a proteínas vinculadas a la insuficiencia renal crónica.

Por otro lado, también hay toxina unida a la proteína de la sangre. Por ejemplo, se sabe que el sulfato de indoxilo, que es una toxina, se acumula significativamente al unirse a albúmina (peso molecular de aproximadamente 66000) en la sangre de un paciente con enfermedad renal. Además, también se ha informado de que el sulfato de indoxilo está implicado en diversas patologías (tales como prurito y enfermedades cardiovasculares) de un paciente con enfermedad renal (en particular, un paciente de hemodiálisis). Sin embargo, las toxinas unidas a estas proteínas apenas pueden eliminarse con diálisis usando la membrana de separación porosa de la técnica relacionada. Por lo tanto, como solución para reducir la acumulación de sulfato de indoxilo, hay un método en el que el indol, un precursor del sulfato de indoxilo, se adsorbe en un tracto digestivo usando un adsorbente oral que incluye carbón activado esférico y, de esta manera, se suprime la producción de sulfato de indoxilo. Por ejemplo, el Documento de patente 2 describe un adsorbente para administración oral que incluye carbón activado esférico que tiene una relación (volumen de poro de poros que tienen un diámetro de poro inferior a 3 nm)/(volumen de poro de poros que tienen un diámetro de poro de 3 a 50 nm) de 3,0 o mayor como adsorbente para administración oral con capacidad de adsorber una gran cantidad de indol.

50 **Listado de citas**

Documento de patente

Documento de patente 1: JP 2004-256324 A

Documento de patente 2: WO 2016/031908

Documento de patente 3: US 2013/072845

60 **Sumario de la invención**

Problema técnico

Sin embargo, en el Documento de patente 1, la toxina unida a la proteína no se menciona como diana adsorbida. Además, en el carbón activado esférico descrito en el Documento de patente 1 y 3, existe el riesgo de que la proteína se elimine junto con la toxina.

Para un adsorbente oral que incluye carbón activado esférico como se describe en el Documento de patente 2, las toxinas tales como el sulfato de indoxilo ya presentes en la sangre no pueden reducirse mediante adsorción directa. Además, el uso en pacientes de diálisis está prácticamente fuera de indicaciones, y la situación actual es que se limita a su uso a pacientes con insuficiencia renal crónica en el período de conservación con el fin de retrasar su entrada en hemodiálisis.

Por lo tanto, un objeto de una realización de la presente invención es proporcionar un separador de toxinas que pueda separar selectivamente la toxina presente en un fluido biológico por unión a la proteína de la toxina y la proteína.

Solución al problema

Para resolver el problema descrito anteriormente, según una realización de la presente invención, se proporciona un separador de toxinas que separa toxina de un fluido biológico, en donde la toxina está unida a la proteína que está presente en el fluido biológico, y el separador de toxinas incluye carbón activado que tiene un volumen de poro de poros que tienen un diámetro de poro de 1,4 a 35 nm, medido por un método de adsorción de nitrógeno de $0,06 \text{ cm}^3/\text{g}$ o mayor y $1,0 \text{ cm}^3/\text{g}$ o menor y que tiene una superficie específica de poro de los poros que tienen un diámetro de poro de 50 a 1000 nm, medido por porosimetría de penetración de mercurio, de $0,10 \text{ m}^2/\text{g}$ o mayor y $29,2 \text{ m}^2/\text{g}$ o menor.

Según una realización de la presente invención, se proporciona un sistema de purificación de la sangre que incluye el separador de toxinas y un dializador.

Según una realización de la presente invención, se proporciona un método de separación de toxinas para separar toxina de un fluido biológico, en donde la toxina está unida a la proteína que está presente en el fluido biológico, y el método incluye hacer pasar el fluido biológico a través del separador de toxinas.

Según una descripción, se proporciona un carbón activado para la separación de toxinas que separa toxina de un fluido biológico, en donde la toxina está unida a la proteína que está presente en el fluido biológico, y el carbón activado tiene un volumen de poro de poros que tienen un diámetro de poro de 1,4 a 35 nm, medido por un método de adsorción de nitrógeno, de $0,06 \text{ cm}^3/\text{g}$ o mayor y $1,0 \text{ cm}^3/\text{g}$ o menor y que tiene una superficie específica de poro de los poros que tienen un diámetro de poro de 50 a 1000 nm, medido por porosimetría de penetración de mercurio, de $0,10 \text{ m}^2/\text{g}$ o mayor y $29,2 \text{ m}^2/\text{g}$ o menor.

Efectos ventajosos de la invención

Según una realización de la presente invención, la toxina presente en un fluido biológico al unirse a una proteína puede separarse selectivamente de la toxina y la proteína. Por lo tanto, se puede eliminar la toxicidad dañina eficazmente del fluido biológico dejando las proteínas necesarias para el organismo en el fluido biológico.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama esquemático que ilustra un ejemplo de un sistema de purificación de sangre según una realización de la presente invención.

La Fig. 2 es un diagrama esquemático que ilustra la separación de la toxina unida a proteína durante el uso del sistema de purificación de sangre según una realización de la presente invención.

La Fig. 3 es un gráfico que ilustra los resultados de los ejemplos de la presente invención.

Descripción de las realizaciones

A continuación se describirá una realización de la presente invención. En la presente memoria descriptiva, "a" se usa para significar que los valores numéricos descritos anteriormente y posteriormente se incluyen como el valor límite inferior y el valor límite superior.

[1. Separador de toxinas]

Según una realización de la presente invención, se proporciona un separador de toxinas que separa toxina de un fluido biológico, en donde la toxina está unida a la proteína que está presente en el fluido biológico, y el separador de toxinas incluye carbón activado que tiene un volumen de poro de poros que tienen un diámetro de poro de 1,4 a 35 nm, medido por un método de adsorción de nitrógeno, de $0,06 \text{ cm}^3/\text{g}$ o mayor y $1,0 \text{ cm}^3/\text{g}$ o menor y que tiene una superficie específica de poro de los poros que tienen un diámetro de poro de 50 a 1000 nm, medido por porosimetría de penetración de mercurio, de $0,10 \text{ m}^2/\text{g}$ o mayor y $29,2 \text{ m}^2/\text{g}$ o menor.

(Fluido biológico)

En la presente memoria descriptiva, el líquido obtenido del cuerpo vivo se refiere a un fluido biológico. Los ejemplos del fluido biológico incluyen un fluido corporal tal como sangre, plasma, suero, orina y ascitis, y un fluido de cultivo celular. El fluido biológico puede estar sin tratar o puede someterse a cualquier tratamiento. En un ejemplo, el fluido biológico es sangre obtenida de un paciente que necesita hemodiálisis. El organismo de origen no está particularmente limitado, y los ejemplos de los mismos incluyen mamíferos, aves, reptiles y similares, preferiblemente mamíferos que incluyen mascotas tales como perros y gatos; animales domésticos tales como vacas, caballos y cerdos; y seres humanos.

(Toxina)

Una toxina separada por el separador de toxinas según una realización de la presente invención es una toxina (toxina unida a proteína) que está unida a la proteína presente en el fluido biológico. Los ejemplos de dicha toxina incluyen una toxina urémica. Los ejemplos de toxina urémica unida a proteínas incluyen una toxina urémica que tiene un peso molecular bajo (peso molecular inferior a 500) tal como sulfato de indoxilo, ácido 3-carboxi-4-metil-5-propil-2-furanpropiónico (CMPF), ácido hipúrico, homocisteína, ácido indol-3-acético, N-carboximetil-lisina, sulfato de p-cresilo, pentosidina, fenilsulfato, ácido quinolinico, espermidina y glioxal. En un ejemplo, el peso molecular de la toxina puede ser 58 o mayor y menos de 500.

Hay que tener en cuenta que no es necesario que el 100 % de toxina esté unida a la proteína del fluido biológico, y puede estar unida al menos una porción (por ejemplo, 10 % o mayor, 20 % o mayor 30 % o mayor, 40 % o mayor, 50 % o mayor, 60 % o mayor, 70 % o mayor, 80 % o mayor, 90 % o mayor, 95 % o mayor, o 99 % o mayor).

Los ejemplos de proteína a la que se une la toxina incluyen albúmina y proteína de azúcar ácida $\alpha 1$. En un ejemplo, la proteína es una proteína biológicamente necesaria para el cuerpo. El peso molecular de la proteína puede ser, por ejemplo, 10000 o mayor, 30000 o mayor, o 60000 o mayor.

El separador de toxinas según una realización separa la toxina del fluido biológico para uno o más tipos de toxinas unidas a proteínas.

(Carbón activado)

El separador de toxinas según una realización de la presente invención incluye carbón activado cuyo volumen de poro (volumen de mesoporo) de los poros (en la presente memoria descriptiva, denominados "mesoporos") que tienen un diámetro de poro de 1,4 a 35 nm, medido por un método de adsorción de nitrógeno, es de $0,06 \text{ cm}^3/\text{g}$ o mayor. El volumen de los mesoporos es preferiblemente de $0,08 \text{ cm}^3/\text{g}$ o mayor, más preferiblemente $0,10 \text{ cm}^3/\text{g}$ o mayor, y aún más preferiblemente $0,12 \text{ cm}^3/\text{g}$ o mayor. El límite superior del volumen de los mesoporos es de $1,0 \text{ cm}^3/\text{g}$ o menor, y más preferiblemente $0,80 \text{ cm}^3/\text{g}$ o menor. Un método específico para medir el volumen de mesoporos por el método de adsorción de nitrógeno es como se describe en los ejemplos descritos más adelante.

Los inventores de la presente solicitud han descubierto, como se describe en los ejemplos descritos a continuación, que el volumen de poro (volumen de microporo) de los poros (en la presente memoria descriptiva, denominados "microporos") que tienen un diámetro de poro de 0,5 a 1,4 nm y el volumen de poro (volumen de macroporo) de los poros (en esta memoria descriptiva, denominados "macroporos") que tienen un diámetro de poro de 50 a 10000 nm no están correlacionados con la tasa de adsorción de la toxina a separar, y solamente los mesoporos están correlacionados con la tasa de adsorción de la toxina a separar. Se debe mencionar que, en la presente memoria descriptiva, el volumen de microporos se mide por un método de adsorción de dióxido de carbono, y el volumen de macroporos se mide con una porosimetría de penetración de mercurio. Estos métodos específicos son como se indica en los ejemplos descritos más adelante.

El separador de toxinas según la presente realización separa la toxina del fluido biológico mediante la acción del carbón activado. Específicamente, el carbón activado adsorbe selectivamente la toxina procedente de la toxina y la proteína. Por lo tanto, la proteína se queda en el fluido biológico. La tasa de adsorción de la proteína es menor que la tasa de adsorción de la toxina y, en un ejemplo, la tasa de adsorción de la proteína es inferior al 1 %, y preferiblemente 0 %.

El carbón activado tiene una superficie específica de poro (macroporo) de $0,10 \text{ m}^2/\text{g}$ o mayor y $29,2 \text{ m}^2/\text{g}$ o menor teniendo un diámetro de poro de 50 a 10000 nm medido por un método de porosimetría de penetración de mercurio. En este caso, la velocidad de adsorción (en particular, la velocidad de adsorción inicial) de la toxina aumenta. El área de superficie de macroporo es más preferiblemente $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$ o mayor, y aún más preferiblemente $0,40 \text{ m}^2/\text{g}$ o mayor. Un método específico para medir el área de superficie de macroporos mediante porosimetría de penetración de mercurio es como en los ejemplos descritos a más adelante.

La densidad aparente del carbón activado no está particularmente limitada, y es preferiblemente de $0,30 \text{ g/cm}^3$ o mayor y más preferiblemente de $0,40 \text{ g/cm}^3$ o mayor, desde el punto de vista de la fuerza de compresión. Desde el punto de vista de las propiedades de adsorción, la densidad es preferiblemente $0,70 \text{ g/cm}^3$ o menor, y más preferiblemente $0,60 \text{ g/cm}^3$ o menor. Además, en esta memoria descriptiva, la densidad aparente es un valor

obtenido dividiendo el peso seco W (g) del carbón activado cuando el carbón activado se introduce en un recipiente por el volumen V (cm³) del carbón activado introducido.

5 La fuerza de compresión del carbón activado no está particularmente limitada, y desde el punto de vista de reducir la generación de polvo fino, la resistencia a la compresión es preferiblemente 100 g/partícula o mayor, y más preferiblemente 200 g/partícula o mayor. En la presente memoria descriptiva, la fuerza de compresión del carbón activado puede medirse según los ejemplos descritos más adelante.

10 La resistencia a la compresión del carbón activado no está particularmente limitada, y desde el punto de vista de reducir la generación de polvo fino, la resistencia a la compresión es preferiblemente de 2,0 kg/mm³ o mayor, y más preferiblemente 3,5 kg/mm³ o mayor. En la presente memoria descriptiva, la resistencia a la compresión del carbón activado puede medirse según los ejemplos descritos más adelante.

15 La forma del carbón activado no está particularmente limitada, y los ejemplos de los mismos incluyen una forma esférica, una forma fibrosa, una forma pulverulenta y un material granulado. La forma del carbón activado es preferiblemente una forma esférica. En el caso de la forma esférica, el área de contacto entre los átomos de carbono activados es pequeña, de modo que el fluido biológico pasa fácilmente entre el carbón activado. Además, dado que la estructura no tiene esquinas, es menos probable que ocurra el astillado, y es menos probable que se genere polvo fino y, por lo tanto, se puede reducir la obstrucción. Como resultado, el fluido biológico pasa fácilmente y se mejora también la seguridad.

20 En el caso en el que el carbón activado sea esférico, el tamaño de partícula promedio no está particularmente limitado, y desde el punto de vista de la pérdida de presión, el tamaño de partícula promedio es preferiblemente 100 pm o mayor, más preferiblemente 200 pm o mayor, y aún más preferiblemente 250 pm o mayor. Desde el punto de vista de la velocidad de adsorción, es preferiblemente de 1500 μm o menor, más preferiblemente de 800 μm o menor, y aún más preferiblemente de 600 μm o menor. En esta memoria descriptiva, un tamaño de partícula promedio significa el tamaño de partícula en un porcentaje de tamaño de partícula acumulativo del 50 % en una curva de distribución de tamaño de partícula acumulada basada en volumen (D_{v50}).

25 Desde el punto de vista de suprimir la generación de polvo fino y garantizar la seguridad, es preferible usar un carbón activado que se produce como grumo en lugar de carbón activado en polvo que se granula con un aglutinante o similar.

30 El carbón activado puede usar cualquier material que contenga carbono como fuente de carbono. Los ejemplos de material que contiene carbono incluyen resina sintética y alquitrán. Como resina sintética, se puede usar tanto una resina termofusible (resina termoendurecible) como una resina termoinfusible (resina termoplástica). Los ejemplos de alquitrán incluyen alquitrán de petróleo y alquitrán de carbón. Además, se puede usar el carbón activado que es una materia prima vegetal, y los ejemplos del mismo incluyen madera, carbón vegetal, cáscaras de arroz, cáscaras de palma y cáscaras de palma. Desde el punto de vista de la baja cantidad de impurezas, es preferible una resina sintética o alquitrán.

35 El carbón activado puede producirse, por ejemplo, según los ejemplos descritos más adelante.

40 El separador de toxinas incluye el carbón activado. En una realización, el separador de toxinas es una columna. La cantidad del carbón activado en la columna no está particularmente limitada, y puede seleccionarse según sea apropiado dependiendo del tipo de fluido biológico, la cantidad del fluido biológico, la forma del carbón activado y similares. En una realización, el separador de toxinas es una columna de purificación de sangre, y la cantidad de carbón activado es preferiblemente de 50 a 500 g/columna, preferiblemente de 75 a 400 g/columna, y más preferiblemente de 100 a 300 g/columna.

45 Además, el tamaño de la carcasa de la columna no está particularmente limitado, y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del propósito.

50 En otra realización, el separador de toxinas es un filtro. El tamaño del filtro no está particularmente limitado, y puede seleccionarse según sea apropiado dependiendo del tipo de fluido biológico, la cantidad del fluido biológico, la forma del carbón activado y similares.

[2. Sistema de purificación de sangre]

55 Un sistema de purificación de sangre según una realización de la presente invención incluye el separador de toxinas descrito anteriormente y un dializador. De aquí en adelante, el sistema de purificación de sangre se describirá con referencia a la Fig. 1. La Fig. 1 es un diagrama esquemático que ilustra un ejemplo de un sistema 100 de purificación de sangre según una realización de la presente invención.

60 Como se muestra en la Fig. 1, el sistema 100 de purificación de sangre incluye al menos un separador 1 de toxinas y un dializador 3.

El separador 1 de toxinas es una columna (columna de purificación de sangre) que incluye una gran proporción de carbón activado 2 en la misma. El separador 1 de toxinas incluye una entrada 1a de sangre para la sangre entrante y una salida 1b de sangre para la salida de la sangre purificada.

El dializador 3 es un dializador existente (por ejemplo, un dializador de tipo de fibra hueca). En el dializador 3, el tamaño de poro de la membrana de separación porosa se ajusta para eliminar toxinas de bajo peso molecular tales como urea y creatina mediante filtración y difusión desde el lado de la sangre hasta el lado del dializado, pero no permite que las proteínas tales como células sanguíneas, plaquetas, albúmina y complemento de la sangre pasen a su través. El dializador 3 incluye una entrada 3a de sangre para la sangre entrante y una salida 3b de sangre para la salida de la sangre purificada. Además, el dializador 3 incluye una entrada 3c de dializado para la entrada del dializado y una salida 3d de dializado para la salida del dializado. La entrada 3c de dializado está conectada a una unidad 16 de suministro de dializado (por ejemplo, con un dispositivo de suministro de dializado y un dispositivo de monitorización de diálisis) mediante un tubo 17. Un tubo 18 está conectado a la salida 3d de dializado. En el momento de uso, el dializado fluye desde la unidad 16 de suministro de dializado en el orden del tubo 17, el dializador 3, y el tubo 18, y se desecha en una unidad de recuperación de dializado (no ilustrada, puede ser el dispositivo de monitorización de diálisis, por ejemplo) o similar corriente abajo del tubo 18.

En el sistema 100 de purificación de sangre, el separador 1 de toxinas está dispuesto corriente arriba del dializador 3, y la salida 1b de sangre del separador 1 de toxinas y la entrada 3a de sangre del dializador 3 están conectadas a través de un tubo 14. Por lo tanto, se ha configurado que la sangre que pasa a través del separador 1 de toxinas fluya hacia el dializador 3.

El tubo 13 está conectado a la entrada 1a de sangre del separador de toxinas 1. Además, hay una bomba 12 para bombear sangre conectada al tubo 13. Además, el tubo 11 está conectado a la bomba 12. El tubo 11 se inserta en un vaso sanguíneo de un paciente de diálisis en el momento de usar el sistema 100 de purificación de sangre.

El tubo 15 está conectado a la salida 3b de sangre del dializador 3. El tubo 15 se inserta en un vaso sanguíneo de un paciente de diálisis en el momento de usar el sistema 100 de purificación de sangre.

Es decir, el sistema 100 de purificación de sangre es uno en el que el separador 1 de toxinas está dispuesto además delante (corriente arriba) del dializador 3 en una configuración de hemodiálisis típica en la técnica relacionada.

Téngase en cuenta que, dado que la descripción de la configuración está simplificada, otros elementos pueden insertarse en cualquier posición. Además, el sistema 100 de purificación de sangre está configurado para incluir al menos el separador 1 de toxinas y el dializador 3, pero pueden incluirse opcionalmente otros elementos (tales como los elementos descritos anteriormente, por ejemplo) en el sistema 100 de purificación de sangre.

Durante el uso del sistema 100 de purificación de sangre, la sangre fluye desde el paciente de diálisis en el orden del tubo 11, la bomba 12, el tubo 13, el separador 1 de toxinas, el tubo 14, el dializador 3 y el tubo 15, y luego vuelve al paciente de diálisis.

En otras realizaciones, el separador 1 de toxinas puede estar dispuesto corriente abajo del dializador 3.

Téngase en cuenta que, en la memoria descriptiva de la presente invención, "purificación" significa que al menos una parte de las toxinas de al menos un tipo (uno o más tipos) de toxinas unidas a proteínas del fluido biológico se separa del fluido biológico. En una realización, el 40 % o mayor, preferiblemente el 70 % o mayor, y más preferiblemente el 90 % o mayor de la toxina de al menos uno (uno o más tipos) de la toxina unida a proteínas en el fluido biológico se separa del fluido biológico.

[3. Método de separación de toxinas]

Un método de separación de toxinas según una realización de la presente invención es un método para separar toxinas de un fluido biológico, en donde la toxina está unida a la proteína que está presente en el fluido biológico, y el método incluye hacer pasar el fluido biológico a través del separador de toxinas. La descripción del fluido biológico, la toxina, la proteína y similares es como se describe en [1. Separador de toxinas].

Como ejemplo del método de separación de toxinas, se describirá un método que incluye hacer pasar sangre a través del separador 1 de toxinas con referencia a la Fig. 2. La Fig. 2 es un diagrama esquemático que ilustra la separación de la toxina unida a proteína durante el uso del sistema 100 de purificación de sangre.

(a) Primero, la sangre (fluido biológico) procedente del paciente de diálisis fluye desde la entrada 1a de sangre al separador 1 de toxinas. En la sangre, hay un complejo 21 toxina-proteína en el que la toxina 22 unida a proteína (por ejemplo, una toxina urémica unida a proteína) está unida a la proteína 23.

(b) La sangre que fluye hacia el separador 1 de toxinas entra en contacto con el carbón activado 2 en el separador 1 de toxinas. En este momento, el mecanismo específico no está particularmente limitado, pero el carbón activado 2 adsorbe la toxina 22 del complejo 21 de toxina-proteína. Por otro lado, el carbón activado 2 no adsorbe las proteínas 23.

(c) La sangre fluye a continuación por la salida 1b de sangre. En la sangre que fluye desde la salida 1b de sangre, la cantidad de toxina 22 disminuye en la cantidad adsorbida por el carbón activado 2. De esta manera, al pasar sangre a través del separador 1 de toxinas, la toxina 22 unida a la proteína 23 presente en la sangre puede separarse de la sangre.

(d) Además, la sangre que sale del separador 1 de toxinas pasa a través del dializador 3 para realizar la diálisis en la técnica relacionada. Esto elimina otras toxinas. En este momento, el dializador 3 no elimina la proteína 23 de la sangre, como se ha descrito anteriormente.

(e) Por lo tanto, la proteína 23, tal como la albúmina, permanece en la sangre que sale del dializador 3.

Como se ha descrito anteriormente, según el sistema 100 de purificación de sangre, la cantidad de eliminación de la toxina 22 que está unida a la proteína 23 presente en la sangre aumenta drásticamente en comparación con el caso (es decir, la configuración que utiliza solamente el dializador 3) de la técnica relacionada. El separador 1 de toxinas puede separar una pluralidad de tipos de toxinas 22. Además, la toxina (toxina no unida a proteína) que no está unida a proteínas también puede separarse mediante el separador 1 de toxinas.

Debe mencionarse que, en el método de separación de toxinas, los puntos (d) y (e) mencionados anteriormente son opcionales. En una realización, el método de separación de toxinas incluye además hacer pasar el fluido biológico a través del dializador antes o después de hacer pasar el fluido biológico a través del separador de toxinas descrito anteriormente.

Además, dado que el fluido biológico se purifica por este método de separación de toxinas, el “método de separación de toxinas” también puede denominarse “método de purificación de fluido biológico”.

El separador de toxinas según la presente realización se usa fuera del cuerpo y, por lo tanto, el método de separación de toxinas se realiza fuera del cuerpo.

[4. Carbón activado para la separación de toxinas]

Según una descripción, se proporciona un carbón activado para la separación de toxinas que separa toxinas de un fluido biológico, en donde la toxina está unida a proteína que está presente en el fluido biológico, y el carbón activado tiene un volumen de poro de poros que tienen un diámetro de poro de 1,4 a 35 nm, medido por un método de adsorción de nitrógeno, de 0,06 cm³/g o mayor y 1,0 cm³/g o menor.

La descripción del fluido biológico, la toxina, la proteína y similares, y las descripciones específicas del carbón activado son como se describen en [1. Separador de toxinas].

[5. Otros]

La presente invención también proporciona un método de diálisis que usa el separador de toxinas descrito anteriormente o el sistema de purificación de sangre que se ha descrito anteriormente.

La presente invención también proporciona un método para tratar o prevenir la uremia que usa el separador de toxinas descrito anteriormente o el sistema de purificación de sangre que se ha descrito anteriormente. En este método, en particular, se trata o previene la uremia causada por una toxina urémica unida a proteína.

La presente invención también proporciona carbón activado cuyo volumen de poro de los poros que tienen un diámetro de poro de 1,4 a 35 nm medido por el método de adsorción de nitrógeno es de 0,06 cm³/g o mayor y 1,0 cm³/g o menor.

La presente invención también proporciona un relleno de columna para rellenar una columna que separa toxinas del fluido biológico, en donde la toxina está unida a proteína que está presente en el fluido biológico, y el relleno contiene carbón activado cuyo volumen de poro de los poros que tienen un diámetro de poro de 1,4 a 35 nm, medido por un método de adsorción de nitrógeno, es de 0,06 cm³/g o mayor y 1,0 cm³/g o menor.

Las realizaciones de la presente invención se describirán adicionalmente de aquí en adelante utilizando ejemplos. La presente invención no se limita a los ejemplos siguientes, y no hace falta decir que son posibles diversos aspectos con respecto a los detalles de los mismos. Además, la presente invención no se limita a las realizaciones descritas anteriormente, y son posibles diversas modificaciones dentro del alcance indicado en las reivindicaciones.

Ejemplos

<Diversos métodos de medición>

5 [Tamaño de partícula promedio]

Se trazó una curva de acumulación del tamaño de partícula según la norma JIS K 1474 para carbón activado esférico. Para el tamaño de partícula promedio, en la curva de acumulación del tamaño de partícula, se dibuja una línea horizontal en un eje horizontal desde la intersección de una línea vertical en el punto del 50 % del eje horizontal y la línea de acumulación del tamaño de partícula, y se obtiene una abertura de tamiz (mm) indicada por la intersección que se establece como el tamaño de partículas promedio.

[Densidad aparente]

15 Tras llenar una probeta con carbón activado, se repitió el golpeteo hasta que el volumen no cambió. Se dividió el peso seco W (g) del carbón activado en este momento por el volumen V (cm³) del carbón activado, y se calculó la densidad aparente.

[Fuerza de compresión]

20 Se aplicó una fuerza a una partícula de carbón activado esférica intercalada entre tamices que tienen el mismo tamaño que el tamaño de partícula promedio, y se midió la fuerza cuando el carbón activado esférico se rompió a $N = 30$, y su promedio se estableció como la fuerza de compresión.

25 [Resistencia a la compresión]

Se calculó la resistencia a la compresión dividiendo la fuerza de compresión por el volumen calculado a partir del tamaño promedio de partículas.

30 [Área de superficie específica]

Se midió el área de superficie específica (SSA) según el método estipulado en la norma JIS Z8830. Es decir, la cantidad de adsorción de gas de carbón activado puede medirse utilizando un analizador específico de superficie específica que utiliza el método de adsorción de gas (por ejemplo, ASAP2010 comercializado por Micromeritics Corp.), y se puede calcular un área de superficie específica usando la ecuación que se indica más adelante. Específicamente, se llenó un tubo de muestra con la muestra de carbón activado y después de secar al vacío a 300 °C, se midió el peso de la muestra después del secado. A continuación, el tubo de muestra se enfrió a -196 °C y se introdujo nitrógeno en el tubo de muestra para adsorber nitrógeno en la muestra de carbón activado esférico, y se midió la relación entre la presión parcial de nitrógeno y la cantidad adsorbida (isoterma de adsorción).

Se creó un gráfico de BET, tomando la presión relativa de nitrógeno como p y tomando la cantidad adsorbida en ese momento como v (cm³/g STP). Específicamente, el intervalo de p de 0,02 a 0,20 se representó con $p/(v(1-p))$ en el eje vertical y p en el eje horizontal, y se determinó el área de superficie específica S (unidades: m²/g) mediante la siguiente ecuación a partir de la pendiente b (unidades: g/cm³) y la intersección c (unidades: g/cm³) en ese momento.

(Ecuación 1)

$$S = \frac{MA \times (6,02 \times 10^{23})}{22414 \times 10^{18} \times (b + c)}$$

50 Aquí, MA era el área de sección transversal de un átomo de nitrógeno y se substituyó por 0,162 nm².

[Volumen de microporos]

55 Se midió usando “Autosorb (marca registrada)-iQ” comercializado por Quantachrome Instruments. Primero, se llenó un tubo de muestra con una muestra y se realizó un secado mediante calor al vacío a 200 °C durante 12 horas para eliminar impurezas tales como humedad en los poros de la muestra. A continuación, se redujo la temperatura de la muestra a -78 °C usando etanol con hielo seco a presión reducida. Aquí, se cambió la presión del dióxido de carbono y se introdujo por etapas, y se midió la cantidad de adsorción de dióxido de carbono de la muestra en cada presión. A partir de la relación entre la presión obtenida y la cantidad de adsorción del dióxido de carbono, se midió el volumen

(cm³/g) de los poros que tienen un diámetro de poro de 0,4 a 1,5 nm usando la teoría funcional de densidad deslocalizada (NLDFT).

[Volumen de mesoporos]

El volumen de mesoporos se midió usando “Autosorb (marca registrada)-iQ” comercializado por Quantachrome Instruments. Primero, se llenó un tubo de muestra con una muestra y se realizó un secado mediante calor al vacío a 200 °C durante 12 horas para eliminar impurezas tales como humedad en los poros de la muestra. A continuación, se redujo la temperatura de la muestra a -196 °C usando nitrógeno líquido a presión reducida. Aquí, se cambió la presión del nitrógeno y se introdujo por etapas, y se midió la cantidad de adsorción de nitrógeno de la muestra en cada presión. A partir de la relación entre la presión obtenida y la cantidad de adsorción del nitrógeno, se midió el volumen (cm³/g) de los poros que tienen un diámetro de poro de 1,5 a 35 nm usando el método de Barrett Joyner Hallenda.

[Volumen de macroporos]

El volumen de macroporos se midió usando un porosímetro de mercurio (por ejemplo, AUTOPOREIV 9500 comercializado por Micromeritics Corp.). Primero, se colocó una muestra en un portamuestras y se desgasificó durante 30 minutos a una presión de 2,67 Pa o inferior. A continuación, se introdujo mercurio en el portamuestras, la presión se incrementó gradualmente para que el mercurio penetrara (presión máxima: 414 MPa). A partir de la relación entre la presión y la cantidad de penetración de mercurio en este momento, se midió la distribución del volumen de poros utilizando la ecuación de cálculo siguiente. Específicamente, el volumen de mercurio que penetra en la muestra se mide a partir de la presión equivalente al diámetro de poro de 89 µm (0,01 MPa) con respecto a la presión máxima (414 MPa, equivalente al diámetro de poro de 3 nm). En el cálculo del diámetro de poro, cuando el mercurio penetra en los poros de un cilindro que tiene un diámetro (D) a una presión (P), y la tensión superficial del mercurio se toma como “γ” y el ángulo de contacto entre el mercurio y la pared de poro se toma como “θ”, se cumple la siguiente ecuación: $-\pi D \gamma \cos \theta = \pi (D/2)^2 \cdot P$ Por lo tanto,

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

En la presente memoria descriptiva, la tensión superficial del mercurio se toma como 484 dinas/cm y el ángulo de contacto entre mercurio y carbono se toma como 130 grados. Cuando la presión P se expresa en MPa y el diámetro de poro D se expresa en µm, la relación entre la presión P y el diámetro de poro D se determina usando la siguiente ecuación: $D = 1,27/P$.

Por ejemplo, el volumen de poro en el intervalo de diámetro de poro de 50 nm a 300 nm es equivalente al volumen de mercurio que penetra a la presión de penetración del mercurio de 4,2 MPa a 25,4 MPa.

[Área de superficie de macroporos]

Suponiendo que la forma de los poros es cilíndrica, el volumen es $V = \pi D^2 L / 4$ y el área de la superficie lateral $A = \pi D L$, que puede estar representada por $D = 4V/A$. Suponiendo que un aumento de volumen dV en una sección de medición (sección de diámetro de poro) se debe a poros cilíndricos que tienen un diámetro de poro promedio, el aumento del área de superficie específica en esa sección se determina como $dA = 4dV/D_{av}$ (D_{av} es un diámetro de poro promedio). El área de superficie específica de los poros se determinó calculando un área de superficie específica integrada $\sum A$ en un diámetro de poro promedio de 50 a 10000 nm.

[Pérdida de presión]

Se midió la pérdida de presión (resistencia a la transmisión) cuando un fluido pasó a través de la muestra de carbón activado. Se creó un minimódulo llenando un recipiente que tenía una entrada para hacer entrar un fluido y una salida para hacer salir el fluido (por ejemplo, la “columna de polipropileno Mobicol” comercializada por Mobitec) con 200 mg de muestra de carbón activado. Se hizo pasar agua usando una bomba peristáltica, se midió la presión (P1) en el lado de entrada del minimódulo y la presión (P2) en el lado de salida del minimódulo, y se calculó la caída de presión ($\Delta P = P1 - P2$) antes y después del minimódulo.

[Cantidad de polvo fino generado]

Se añadió agua a la muestra de carbón activado, el polvo adherido se tamizó por limpieza ultrasónica, la suspensión se filtró a través de un filtro de membrana, y el aumento de peso después del secado se estableció como la cantidad de polvo de carbono. Específicamente, primero, 5,0 g de la muestra de carbón activado se introdujeron en un matraz Erlenmeyer de 100 ml y se pesó con precisión de 0,1 mg en una balanza química. Se añadieron 100 ml de agua pura al matraz Erlenmeyer, la mezcla se colocó en un limpiador ultrasónico durante 3 minutos, y la suspensión se filtró a través de un tamiz con una abertura de malla de 105 µm para separar el filtrado de la suspensión del carbón activado. Por otra parte, el filtro de membrana se secó a 110 °C durante 1 hora, después se enfrió en un desecador y se pesó con precisión de 0,1 mg en una balanza analítica de precisión. El filtro de membrana así pesado se colocó

en un dispositivo de filtración por succión Millipore y se filtró el filtrado de la suspensión. El carbón activado restante en el tamiz se devolvió al matraz Erlenmeyer, se añadieron 100 ml de agua corriente y las operaciones de limpieza ultrasónica y separación del filtrado de la suspensión y el carbón activado se repitieron tres veces en total.

- 5 El filtro de membrana se secó tras la filtración a 110 °C durante 1 hora, a continuación, se enfrió en un desecador durante 30 minutos, y se pesó con precisión de 0,1 mg en una balanza analítica de precisión. La cantidad de polvo de carbono (D) se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$D \text{ (ppm)} = [(B - A)/S] \times 10^6$$

- 10 En la ecuación anterior, A es la masa (g) del filtro de membrana antes de la primera filtración, B es la masa (g) del filtro de membrana después de la tercera filtración, y S es la masa (g) de la muestra de carbón activado cargada en primer lugar en el matraz Erlenmeyer.

- 15 [Ensayo de adsorción 1 (método de inmersión)]

Se realizó un experimento de adsorción de sulfato de indoxilo y albúmina en muestras de carbón activado de la siguiente manera. Se preparó una solución de ensayo añadiendo una solución acuosa de sulfato de indoxilo (sal de potasio, comercializada por Sigma-Aldrich) ajustada a 5 mg/ml en sangre de bovino anticoagulada por adición de heparina (10 U/ml). Se pesaron 50 mg (Tabla 1) o 10 mg (Tabla 2) de muestra de carbón activado en un tubo de fondo redondo de polipropileno (PP) que tenía una capacidad de 2,0 ml, se añadieron 0,1 ml de solución salina fisiológica y se mezclaron, a continuación se añadieron 0,9 ml de solución de ensayo, y la mezcla se mezcló por inversión (10 revoluciones/minuto) a temperatura ambiente usando una centrífuga de tubos. Después de eso (en 5, 30, 60 minutos), la centrifugación se realizó a 3000 g durante 10 minutos usando una centrífuga, y se obtuvo un sobrenadante como muestra de plasma posterior al tratamiento. Se calculó la tasa de adsorción del sulfato de indoxilo de la muestra de carbón activado usando la muestra de plasma adquirida tras el tratamiento. Se indica a continuación la ecuación de cálculo de la tasa de adsorción. Se midió la concentración de sulfato de indoxilo en plasma usando cromatografía líquida-espectrometría de masas.

- 30 Tasa de adsorción del sulfato de indoxilo (%) = $(C_0 - C)/C_0 \times 100$

C_0 : Concentración inicial de sulfato de indoxilo antes del tratamiento

C: Concentración residual de sulfato de indoxilo después del tratamiento

- 35 La concentración inicial C_0 , la concentración de sulfato de indoxilo antes del tratamiento, se midió añadiendo 0,1 ml de solución salina fisiológica a un tubo de fondo redondo de polipropileno (PP) y mezclando, añadiendo a continuación 0,9 ml de la solución de ensayo y centrifugando inmediatamente a 3000 g durante 10 minutos usando una centrífuga para obtener un sobrenadante como muestra de plasma antes del tratamiento. La concentración de sulfato de indoxilo en la sangre de bovino fue de 3,5 a 3,8 mg/dl.

- La concentración inicial y la concentración residual de la misma muestra se midieron usando un analizador bioquímico automático (por ejemplo, "Unicel DxC600 Clinical System" comercializado por Beckman Coulter, Inc.), y se calculó la tasa de adsorción de la albúmina utilizando la ecuación de cálculo de la tasa de adsorción anterior.

- 45 La velocidad de adsorción inicial del sulfato de indoxilo se calculó dividiendo la cantidad adsorbida de sulfato de indoxilo después de 5 minutos por el tiempo (5 minutos).

[Ensayo de adsorción 2 (método de inmersión)]

- 50 Los experimentos de adsorción de ácido indol-3-acético, fenilsulfato, p-cresilsulfato y ácido hipúrico se llevaron a cabo en muestras de carbón activado mediante el siguiente método. Se obtuvo una muestra de plasma después del tratamiento por el mismo método que en el ensayo de adsorción 1, excepto que se añadió una solución mixta de 5 componentes que contenía los 4 componentes mencionados anteriormente en lugar de añadir una solución acuosa de sulfato de indoxilo. Se calculó la tasa de adsorción de sulfato de indoxilo con el mismo método que para el sulfato de indoxilo usando la muestra de plasma adquirida tras el tratamiento.

[Ensayo de adsorción 3 (método de paso de líquido)]

- 60 Se preparó un minimódulo llenando un recipiente que tenía una entrada para hacer entrar un fluido y una salida para hacer salir el fluido (por ejemplo, la "columna de polipropileno Mobicol" comercializada por Mobitec) con 200 mg de muestra de carbón activado. Se preparó una solución de ensayo añadiendo una solución acuosa de sulfato de indoxilo (sal de potasio, comercializada por Sigma-Aldrich) ajustada a 5 mg/ml en sangre de bovino anticoagulada por adición de heparina (10 U/ml). La solución de ensayo se hizo pasar a través de un minimódulo usando una bomba peristáltica, la solución de ensayo que sale de la salida se recogió después de 30 minutos, se centrifugó a 3000 g durante 10 minutos usando una

centrífuga, y se obtuvo un sobrenadante como muestra de plasma tras el tratamiento. Se calculó la tasa de adsorción de sulfato de indoxilo con el mismo método que para el ensayo de adsorción 1 usando la muestra de plasma adquirida tras el tratamiento.

5 <Preparación del carbón activado>

Ejemplo 1

10 En primer lugar, 70 kg de alquitrán de petróleo con un punto de reblandecimiento de 205 °C y una relación de átomos H/C de 0,65 y 30 kg de naftaleno se introdujeron en un recipiente resistente a la presión con un volumen interno de 300 litros y que tenía una cuchilla agitadora y una boquilla de salida, y después de que las sustancias se fundieran y se mezclaran mientras se calentaban a 190 °C, la mezcla se enfrió hasta de 80 a 90 °C. El interior del recipiente resistente a la presión se presurizó mediante nitrógeno gaseoso, y el contenido se extruyó desde la boquilla de salida para obtener un compacto con forma de cadena con un diámetro de aproximadamente 500 µm. A continuación, este compacto con forma de cadena se pulverizó de modo que la relación (L/D) entre longitud (L) y diámetro (D) fue de aproximadamente 1,5, y el producto pulverizado resultante se añadió a una solución acuosa en la que se había disuelto un 0,53 % en masa de alcohol polivinílico (grado de saponificación: 88 %) calentado a 93 °C, se dispersó mientras se agitaba y se enfrió para obtener una suspensión compacta de alquitrán esférico. Después de eliminar la mayoría del agua mediante filtración, se extrajo el naftaleno de los cuerpos de alquitrán moldeados y se retiró con n-hexano en una cantidad de 6 veces la masa de los cuerpos de alquitrán moldeados esféricos. Usando un lecho fluidizado, el alquitrán esférico poroso obtenido de esta manera se calentó a 260 °C y se mantuvo durante 2 horas a 260 °C a la vez que se hacía pasar aire caliente para oxidarse, produciendo así un alquitrán oxidado esférico poroso termoinfusible.

25 A continuación, se colocaron 100 g del alquitrán oxidado esférico poroso en un horno tubular vertical de 50 mm de diámetro, y se calentaron a 850 °C a una velocidad de calentamiento de 200 °C/h bajo un flujo de nitrógeno gaseoso. Se mantuvo a 850 °C durante 1 hora para realizar el precalentamiento, y se obtuvo un precursor de carbono. A continuación, el precursor de carbono obtenido se sometió a un tratamiento de activación a 850 °C en nitrógeno gaseoso que contenía 50 % en vol. de vapor hasta que la densidad aparente fue de 0,46 g/cm³ para obtener carbón activado 1 esférico.

30 Ejemplo 2

Usando un lecho fluidizado, el alquitrán esférico poroso obtenido de esta manera como Ejemplo 1 se calentó a 240 °C y se mantuvo durante 2 horas a 240 °C a la vez que se hacía pasar aire caliente para oxidarse, produciendo así un alquitrán oxidado esférico poroso termoinfusible. A continuación, se colocaron 40 g del alquitrán oxidado esférico poroso en un horno tubular y se calentaron a 1350 °C a una velocidad de calentamiento de 250 °C/h bajo un flujo de nitrógeno gaseoso. Se mantuvo a 1350 °C durante 4 hora para realizar el precalentamiento, y se obtuvo un precursor de carbono. A continuación, el precursor de carbono obtenido se sometió a tratamiento de activación a 900 °C en nitrógeno gaseoso que contenía 50 % en vol. de vapor hasta que la densidad aparente fue de 0,47 g/cm³ para obtener carbón activado 2 esférico.

40 Ejemplo 3

El carbón activado 3 esférico se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que se realizó el tratamiento de activación hasta que la densidad aparente fue de 0,60 g/cm³.

45 Ejemplo 4

Usando un lecho fluidizado, el alquitrán esférico poroso obtenido de esta manera como Ejemplo 1 se calentó a 210 °C y se mantuvo durante 2 horas a 210 °C a la vez que se hacía pasar aire caliente para oxidarse, produciendo así un alquitrán oxidado esférico poroso termoinfusible. Se colocaron 100 g del alquitrán oxidado esférico poroso en un horno tubular vertical de 50 mm de diámetro, y se calentaron a 850 °C a una velocidad de calentamiento de 200 °C/h bajo un flujo de nitrógeno gaseoso. Se mantuvo a 850 °C durante 1 hora para realizar el precalentamiento, y se obtuvo un precursor de carbono. A continuación, el precursor de carbono obtenido se sometió a tratamiento de activación a 850 °C en nitrógeno gaseoso que contenía 50 % en vol. de vapor hasta que la densidad aparente fue de 0,60 g/cm³ para obtener carbón activado 4 esférico.

Ejemplo 5

60 A continuación, se colocaron 40 g del alquitrán oxidado esférico poroso, que es el mismo que en el Ejemplo 4, en un horno tubular y se calentaron a 1200 °C a una velocidad de calentamiento de 250 °C/h bajo un flujo de nitrógeno gaseoso. Se mantuvo a 1200 °C durante 4 horas para realizar el precalentamiento, y se obtuvo un precursor de carbono. A continuación, el precursor de carbono obtenido se sometió a tratamiento de activación a 900 °C en nitrógeno gaseoso que contenía 50 % en vol. de vapor hasta que la densidad aparente fue de 0,45 g/cm³ para obtener carbón activado 5 esférico.

65

Ejemplo 6

Se usaron Shirasagi esféricas (comercializado por Osaka Gas Chemical Co., Ltd.) como carbón activado. Téngase en cuenta que este carbón activado no se fabrica como grumo, sino que es un carbón activado finamente pulverizado con un aglutinante.

Ejemplo comparativo 1

A continuación, se colocaron 40 g del alquitrán oxidado esférico poroso, que es el mismo que en el Ejemplo 4, en un horno tubular y se calentaron a 1350 °C a una velocidad de calentamiento de 250 °C/h bajo un flujo de nitrógeno gaseoso. Se mantuvo a 1350 °C durante 4 horas para realizar el precalentamiento, y se obtuvo un precursor de carbono. A continuación, el precursor de carbono obtenido se sometió a tratamiento de activación a 900 °C en nitrógeno gaseoso que contenía 50 % en vol. de vapor hasta que la densidad aparente fue de 0,45 g/cm³ para obtener carbón activado 6 esférico.

Ejemplo comparativo 2

El carbón activado 7 esférico se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que se realizó el tratamiento de activación hasta que la densidad aparente fue de 0,84 g/cm³.

Ejemplo 7

Se mezclaron un alquitrán de petróleo y SiO₂ de manera homogénea entre sí en una relación de peso de 25:75, se agitó a 300 °C con calentamiento, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para preparar un material de alquitrán compuesto en el que se dispersó SiO₂. El alquitrán compuesto obtenido se pulverizó de forma basta mediante un molino de martillos y a continuación se pulverizó mediante un molino de chorro (Hosokawa Micron Corporation/100-AFG) para obtener un alquitrán compuesto finamente pulverizado. A continuación, el alquitrán compuesto finamente pulverizado se calentó a 260 °C en atmósfera de aire y se mantuvo a 260 °C durante 1 hora para llevar a cabo un tratamiento de infusión. El alquitrán compuesto infusible finamente molido obtenido se mantuvo a 650 °C durante 1 hora, y después se trató con una solución acuosa de ácido fluorhídrico para eliminar el SiO₂ y, de ese modo, se obtuvo un material de carbono poroso. Tras colocar 30 g de este material de carbono poroso en un crisol y mantenerlo a 850 °C durante 1 hora bajo flujo de nitrógeno gaseoso en un horno tubular vertical, en nitrógeno gaseoso que contiene 50 % en vol. de vapor, el tratamiento de activación se llevó a cabo a 850 °C hasta que la densidad aparente fue de 0,16 g/cm³ y, de este modo, se obtuvo carbón activado 1 en polvo.

Ejemplo 8

El carbón activado 2 pulverulento se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 7, excepto que se realizó el tratamiento de activación hasta que la densidad aparente fue de 0,20 g/cm³.

Ejemplo 9

30 g de una resina de fenol (Asahi Yukizai Corporation: BEAPS) se colocaron en un crisol y se mantuvieron en un horno tubular vertical bajo flujo de nitrógeno gaseoso a 850 °C durante 1 hora para llevar a cabo el calentamiento preliminar y obtener un precursor de carbono. A continuación, el precursor de carbono obtenido se sometió a tratamiento de activación a 850 °C en nitrógeno gaseoso que contenía 50 % en vol. de vapor hasta que la densidad aparente fue de 0,51 g/cm³ para obtener carbón activado 8 esférico.

Ejemplo 10

Se usó fibra de carbón activado (Soen) en lugar del carbón activado esférico.

Ejemplo 11

Se colocaron 220 g de agua de intercambio iónico y 58 g de metilcelulosa en un matraz separable de 1 l, y se añadieron 105 g de estireno, 184 g de divinilbecceno al 57 % (57 % de divinilbenceno y 43 % de etilvinilbenceno), 2,2'-azobis (1,68 g de 2,4-dimetilvaleronitrilo), y 63 g de 1-butanol como porógeno apropiadamente al matraz. A continuación, el interior del sistema se sustituyó con nitrógeno gaseoso, y este sistema bifásico se calentó a 55 °C mientras se agitaba a 150 rpm, y a continuación se mantuvo en ese estado durante 20 horas. La resina obtenida se filtró, se secó en un evaporador rotatorio, y se retiró 1-butanol de la resina mediante secado al vacío. La resina resultante se secó al vacío durante 12 horas a 90 °C, para producir una resina sintética porosa esférica que tenía un tamaño de partícula promedio de 180 µm. Se colocaron 100 g de la resina sintética porosa esférica obtenida en un tubo de reacción con una rejilla, y se realizó un tratamiento de infusión en un horno tubular vertical. Como condiciones de infusión, se hizo que el aire seco fluyera desde abajo hasta la parte superior del tubo de reacción a 3 l/min, se calentó a 260 °C a 5 °C/h, y luego se mantuvo a 260 °C durante 4 horas para obtener una resina de óxido porosa esférica. Una vez que la resina de óxido porosa esférica se tratara térmicamente en una atmósfera de nitrógeno a 600 °C durante 1 hora usando un lecho fluidizado, se realizó un tratamiento de activación a 820 °C en

una atmósfera de nitrógeno gaseoso que contenía 64,5 % en vol. de vapor hasta que la densidad aparente fue de 0,50 g/cm³ para obtener carbón 9 activado esférico.

Ejemplo comparativo 3

Se obtuvo carbón activado 3 pulverulento con el mismo método que en el Ejemplo 7, excepto que no se realizó el tratamiento de activación.

<Resultados>

Los resultados para el sulfato de indoxilo en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos comparativos se indican en las Tablas 1 y 2 y la Fig. 3. La proporción de adsorción de sulfato de indoxilo de la Fig. 3 es el valor después de 30 minutos.

Tabla 1

	Tamaño de partícula [μm]	Densidad aparente [g/cm ³]	Fuerza de compresión [g/partícula]	Resistencia a la rotura [kg/mm ²]	Área de superficie específica [m ² /g]	Volumen de microporos [cm ³ /g]	Volumen de mesoporos [cm ³ /g]	Volumen de macroporos [cm ³ /g]	Proporción de adsorción del sulfato de indoxilo, %	Proporción de adsorción de albúmina después de 60 minutos, %	Cantidad de polvo fino generado (ppm)	Pérdida de presión (MPa)	Área de superficie de macroporo [m ² /g]	Proporción de adsorción del sulfato de indoxilo, %	Velocidad inicial de adsorción del sulfato de indoxilo [μg/min]
Ejemplo 1	500	0,46	454	6,9	1913	0,21	0,36	0,07	92	0	222	0,019			
Ejemplo 2	500	0,47	276	4,2	1370	0,28	0,51	0,12	98	0	265	0,017			
Ejemplo 3	500	0,60	838	12,8	1239	0,33	0,11	0,06	76	0	123	0,019	0,33	8	0,6
Ejemplo 4	500	0,60	774	11,8	924	0,25	0,09	0,09	75	0	135	0,018			
Ejemplo 5	500	0,45	280	4,3	664	0,18	0,42	0,11	97	0	270				
Ejemplo 6	1500	0,51	541	0,3	770	0,24	0,08	0,25	73	0	2340				
Ejemplo comparativo 1	500	0,45	92	1,4	9,9	0,01	0,02	0,87	13	0	1202				
Ejemplo comparativo 2	500	0,84	1487	22,7	476	0,19	0,04	0,03	7	0	78	0,02			

[Tabla 2]

	Tamaño de partícula [μm]	Densidad aparente [g/cm ³]	Área de superficie específica [m ² /g]	Volumen de microporos [cm ³ /g]	Volumen de mesoporos [cm ³ /g]	Área de superficie de macroporo [m ² /g]	Proporción de adsorción del sulfato de indoxilo, %	Proporción de adsorción del sulfato de indoxilo, %	Velocidad inicial de adsorción del sulfato de indoxilo [μg/min]	Proporción de adsorción de albúmina después de 60 minutos, %	Pérdida de presión (MPa)
Ejemplo 7	2,7	0,16	472	0,15	0,17	29,2	95	99	7,2	0	No determinado
Ejemplo 8	2,9	0,20	168	0,10	0,10	28,2	50	60	3,8	0	No determinado
Ejemplo 9	8,7	0,51	1560	0,58	0,13	5,3	98	100	7,4	0	No determinado
Ejemplo 10	-	0,04	1200	0,29	0,24	0,80	31	60	2,3	0	
Ejemplo 11	111	0,50	1763	0,23	0,32	0,46	51	83	3,9	0	
Ejemplo comparativo 3	5,2	0,23	42	0,02	0,050	27,6	2	3	0,1	0	No determinado

Como se indica en las Tablas 1 y 2 y la Fig. 3, se ha descubierto que la proporción de adsorción del sulfato de indoxilo no se correlacionaba con el volumen de microporos y el volumen de macroporos, pero estaba fuertemente correlacionada con el volumen de mesoporos. Además, en cada uno de los Ejemplos, la proporción de adsorción aumentó y se aproximó al 100 % a medida que transcurría el tiempo. Por otro lado, en el ejemplo comparativo, la proporción de adsorción apenas aumentó y se mantuvo baja incluso después de un periodo de tiempo. Además, en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos comparativos, la albúmina no se adsorbió en absoluto.

Además, cuando se compara el Ejemplo 3 con el Ejemplo 8 en el que se cerraron los volúmenes de mesoporos, se descubrió que el Ejemplo 8 que tenía un área de superficie de macroporo mayor tenía una mayor velocidad de adsorción (velocidad de adsorción inicial).

Los resultados para el ácido indol-3-acético, fenilsulfato, p-cresilsulfato y ácido hipúrico se indican en la Tabla 3. Aquí, como representativos, se indican los resultados del Ejemplo 5, Ejemplo 11, Ejemplo comparativo 1 y Ejemplo comparativo 2 después de 30 minutos.

[Tabla 3]

	proporción de adsorción después de 30 minutos, %				
	Sulfato de indoxilo	Ácido indol-3-acético	Fenilsulfato	sulfato de p-cresilo	Ácido hipúrico
Ejemplo 5	97	98	98	93	100
Ejemplo 11	100	100	100	99	100
Ejemplo comparativo 1	13	0	0	0	7
Ejemplo comparativo 2	7	0	1	0	2

Como resulta evidente a partir de la Tabla 3, el ácido indol-3-acético, el fenilsulfato, el p-cresilsulfato y el ácido hipúrico también mostraron el mismo nivel de adsorción que el sulfato de indoxilo. Debe mencionarse que, en otros Ejemplos y Ejemplos comparativos, se obtuvieron los mismos resultados que en el caso del sulfato de indoxilo. Además, la proporción de adsorción de albúmina fue del 0 % en un experimento usando ácido indol-3-acético, fenilsulfato, p-cresilsulfato y ácido hipúrico.

Además, los resultados obtenidos por el método de hacer pasar líquido se indican en la Tabla 4. Aquí, como representativo, se indican los resultados del Ejemplo 1 después de 30 minutos.

[Tabla 4]

	Método de evaluación	Sulfato de indoxilo, %
Ejemplo 1	Método de inmersión	92
	Método de paso de líquido	87

Como resulta evidente a partir de la Tabla 4, incluso en el caso del método de paso de líquido, se mostró una buena proporción de adsorción del sulfato de indoxilo como en el método de inmersión. Además, la proporción de adsorción aumentó y se aproximó al 100 % a medida que transcurría el tiempo. Además, también en los otros Ejemplos y Ejemplos comparativos, se obtuvieron los mismos resultados que en el método de inmersión para el caso del método de paso de líquido. Además, la proporción de adsorción de la albúmina fue del 0 % incluso mediante el método de paso de líquido.

Aplicabilidad industrial

La presente invención puede usarse para la hemodiálisis y similares.

Lista de signos de referencia

- 1 Separador de toxinas
- 1a Entrada de sangre
- 1b Salida de sangre
- 2 Carbón activado
- 3 Dializador
- 3a Entrada de sangre
- 3b Salida de sangre
- 3c Entrada de dializado
- 3d Salida de dializado
- 11 Tubo
- 12 Bomba
- 13 Tubo
- 14 Tubo
- 15 Tubo
- 16 Unidad de suministro de dializado
- 17 Tubo
- 18 Tubo
- 100 Sistema de purificación de sangre.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un separador (1) de toxinas que separa toxina de un fluido biológico,
en donde la toxina está unida a proteína que está presente en el fluido biológico,
caracterizada por que
el separador (1) de toxinas incluye carbón activado (2) que tiene un volumen de poro de poros
que tienen un diámetro de poro de 1,4 a 35 nm medido por el método de adsorción de nitrógeno,
10 de 0,06 cm³/g o mayor y 1,0 cm³/g o menor, y por que el carbón activado (2) tiene una superficie
específica de poro de 0,10 m²/g o mayor y 29,2 m²/g o menor de los poros que tienen un diámetro de
poro de 50 a 10000 nm medido por un método de porosimetría de penetración de mercurio.
- 15 2. El separador (1) de toxinas según la reivindicación 1, en donde la toxina es una toxina urémica.
3. El separador (1) de toxinas según la reivindicación 1 o 2, en donde el carbón activado (2) es esférico.
4. El separador (1) de toxinas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el fluido biológico
20 es sangre.
5. El separador (1) de toxinas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es una columna de
purificación de sangre.
- 25 6. Un sistema (100) de purificación de sangre que comprende:
el separador (1) de toxinas descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y
un dializador (3).
- 30 7. Un método de separación de toxinas no terapéutico y no quirúrgico para separar la toxina de un fluido
biológico,
en donde la toxina está unida a proteína que está presente en el fluido biológico, y
el método incluye hacer pasar el fluido biológico a través del separador (1) de toxinas descrito en
una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

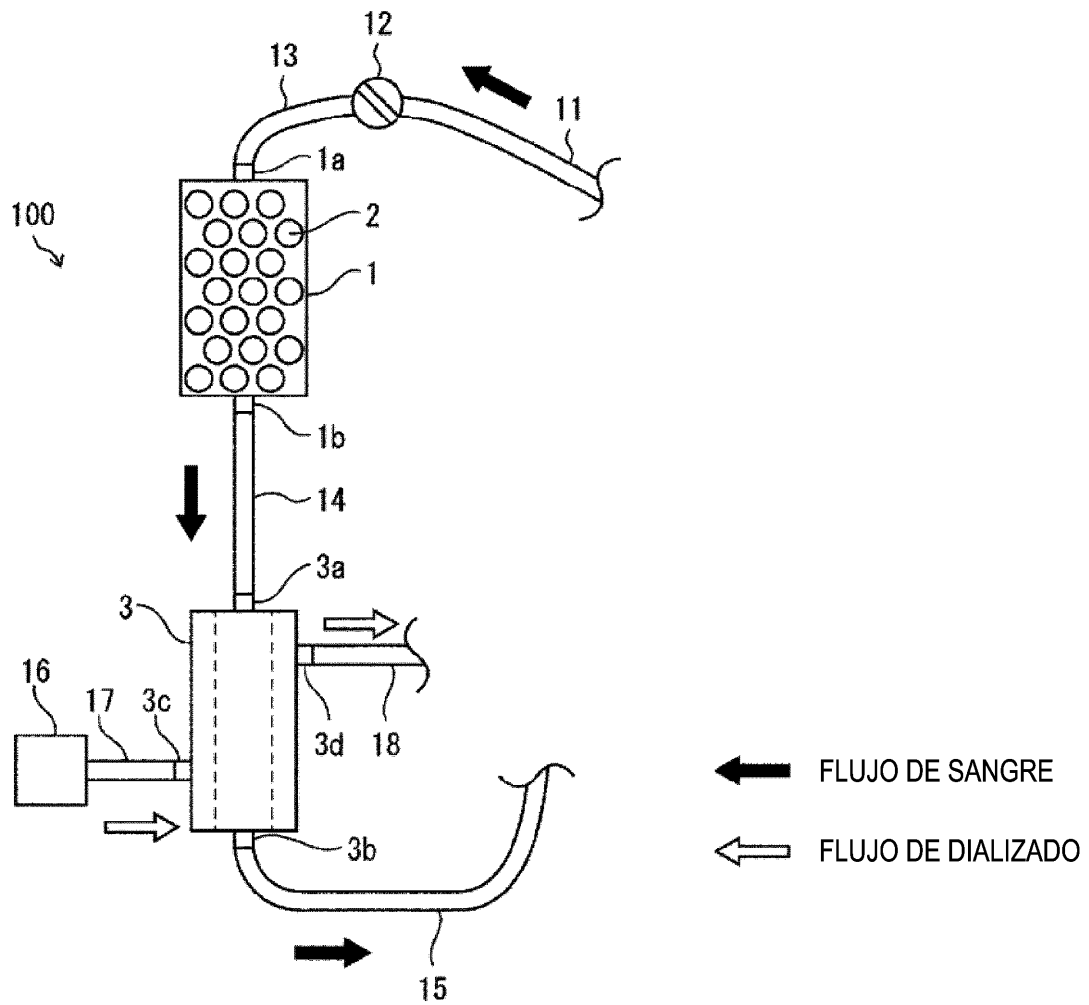


Fig. 1

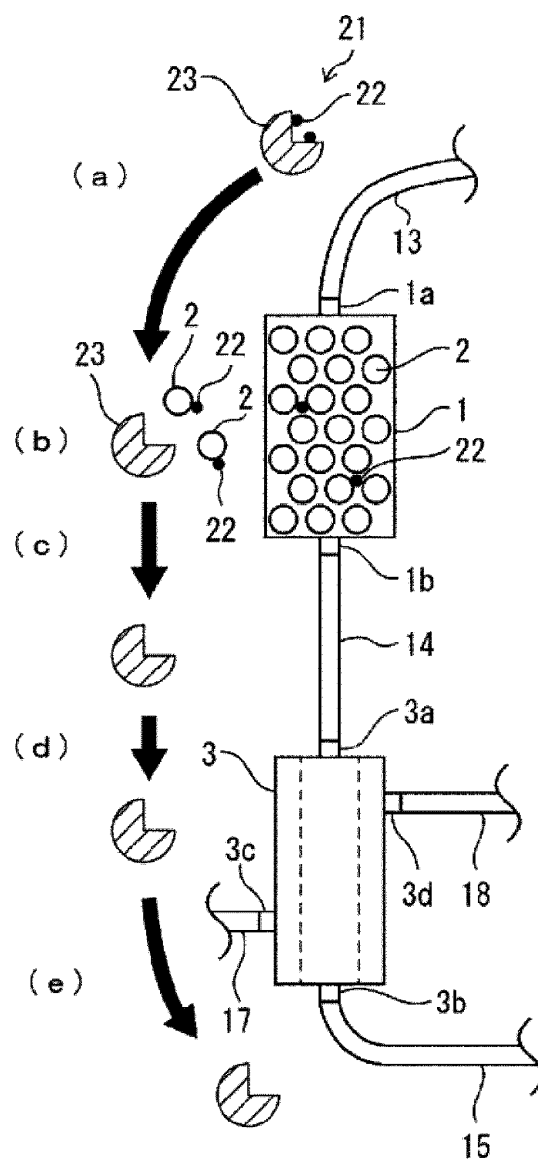


Fig. 2

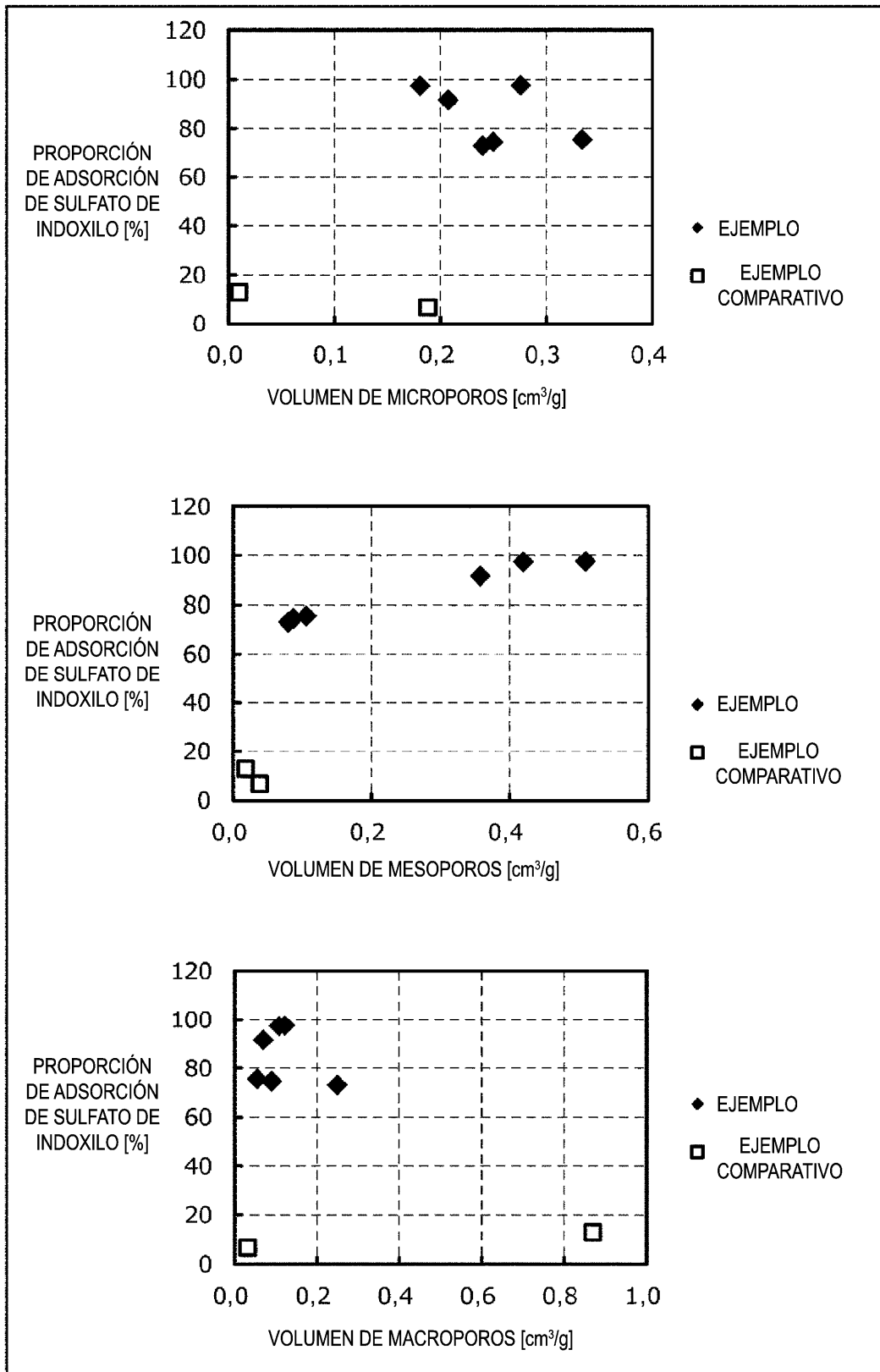


Fig. 3