



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 915**

51 Int. Cl.:

A61K 33/44 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04025110 .0**

86 Fecha de presentación : **22.10.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1525886**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.04.2005**

54 Título: **Adsorbente para la administración por vía oral y agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad renal o hepática.**

30 Prioridad: **22.10.2003 JP 2003-362498**
14.09.2004 JP 2004-266198

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73 Titular/es: **Kureha Corporation**
3-3-2, Nihonbashi-Hamacho
Chuo-ku, Tokyo 103-8552, JP

72 Inventor/es: **Sonobe, Naohiro y**
Wakahoi, Takashi

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 301 915 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

Adsorbente para la administración por vía oral y agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad renal o hepática.

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a un adsorbente para la administración por vía oral que comprende un carbono activado esférico con la superficie modificada que tiene una estructura de poro específica. Además, la presente invención se refiere a un agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad renal o hepática, que comprende el agente adsorbente para la administración por vía oral como componente eficaz.

El agente adsorbente para la administración por vía oral, según la presente invención, presenta una elevada capacidad de adsorción de toxinas perjudiciales en el cuerpo, y por tanto, puede adsorber muchas toxinas dentro de un período de tiempo dado en el que se deben adsorber toxinas, durante un período de retención desde la administración oral a la excreción.

2. Descripción de la técnica relacionada

En pacientes que sufren una carencia de la función renal o la función hepática, se acumulan o se forman sustancias tóxicas perjudiciales en el cuerpo, tal como en la sangre, con una evolución de un trastorno de las funciones orgánicas, y así se produce una encefalopatía, tal como una alteración de la conciencia o uremia. Anualmente, hay un número creciente de esos pacientes, y por tanto, el desarrollo de un aparato o medicamento sustitutivo de los órganos que tenga la función de eliminar sustancias tóxicas del cuerpo, en lugar de esos órganos defectuosos, se ha vuelto un problema serio. Es frecuente un procedimiento para la eliminación de sustancias tóxicas por hemodiálisis en forma de riñón artificial. No obstante, el riñón artificial basado en hemodiálisis requiere un aparato especial, y así, es necesario un especialista experimentado desde el punto de vista de la seguridad de la operación. Además, la sangre se debe extraer del cuerpo del paciente, y así, existen desventajas en que los pacientes deben soportar elevadas cargas físicas, mentales y económicas. Por consiguiente, la hemodiálisis no es satisfactoria.

Como forma de remediar las desventajas anteriores, se ha desarrollado y utilizado un agente adsorbente oral que se puede administrar oralmente y cura un trastorno de las funciones renales y hepáticas [Publicación de patente japonesa examinada (Kokoku) N° 62-11611]. El agente adsorbente descrito en la Publicación de patente japonesa examinada (Kokoku) N° 62-11611 comprende una sustancia carbonosa esférica porosa con grupos funcionales concretos, esto es, un carbono activado esférico con la superficie modificada, que tiene un factor de seguridad elevado y es estable en el cuerpo, y con una capacidad de adsorción selectiva útil; esto es, una capacidad de adsorción de sustancias perjudiciales excelente en presencia de ácidos biliares en el intestino, y una baja capacidad de adsorción de sustancias útiles tales como enzimas digestivas en el intestino. Por estas razones, el agente adsorbente oral se usa ampliamente y clínicamente en un paciente que padezca un trastorno de la función hepática o renal, como agente adsorbente que tiene pocos efectos secundarios tales como el estreñimiento. El agente adsorbente anterior descrito en la Publicación de patente japonesa examinada (Kokoku) N° 62-11611 se preparó formando un carbono activado esférico a partir de brea tal como brea de petróleo como fuente de carbono, y a continuación llevando a cabo un tratamiento de oxidación y un tratamiento reductor.

El documento WO 2004/039381 que es un documento a tenor del Artículo 54 (3), (4) EPC describe un agente adsorbente para la administración por vía oral que comprende un carbono activado esférico preparado a partir de una resina termoendurecida como fuente de carbono, en la que el diámetro es de 0,01 a 1 mm, y el área superficial específica determinada por la ecuación de adsorción de Langmuir es de 1000 m²/g o superior. Se describe que estas absorbancias presentan una menor capacidad de adsorción de sustancias útiles en el cuerpo, y una mayor capacidad de adsorción de sustancias tóxicas. El documento EP 1.249.241 A1 describe un agente adsorbente para la administración por vía oral, que comprende una sustancia carbonosa esférica porosa en la que el diámetro es de 0,01 a 1 mm, el área superficial específica determinada mediante el método BET es de 700 m²/g o superior, el volumen de poros con un diámetro de poro de 20 a 15.000 nm es desde no menos de 0,04 ml/g a no menos de 0,10 ml/g, la cantidad total de grupos acético es de 0,30 a 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 a 0,70 meq/g.

Además, la patente japonesa N° 3.522.708 [Publicación de patente japonesa sin examinar (Kokoku) N° 2002-308785] describe un agente adsorbente para la administración por vía oral que proporciona una mejora en la capacidad de adsorción selectiva útil anterior; esto es, una capacidad de adsorción excelente de sustancias perjudiciales y una baja capacidad de adsorción de sustancias útiles en el intestino. El agente adsorbente para la administración por vía oral descrito en la patente japonesa N° 3.522.708 se basa en el hallazgo de que la capacidad de adsorción selectiva anterior se mejora dentro de un intervalo especial de volumen de poros, esto es, cuando el volumen de los poros que tienen un diámetro de poro de 20 a 15.000 nm es desde no menos de 0,04 ml/g a menos de 0,10 ml/g. El agente adsorbente para la administración por vía oral es muy eficaz en el tratamiento de enfermedades en las que se desea una adsorción suficiente de toxinas y una adsorción reducida de sustancias útiles en el intestino.

Resumen de la invención

La capacidad de adsorción selectiva anterior es una propiedad muy importante del agente adsorbente oral compuesto del carbono activado esférico con la superficie modificada. Por otra parte, es muy importante adsorber y eliminar tantas toxinas del cuerpo como sea posible, y tan pronto como sea posible. En general, el agente adsorbente oral compuesto del carbono activado esférico con la superficie modificada tiene un período de retención de 3 a 5 horas aproximadamente en la porción superior del intestino delgado. Por tanto, es deseable un carbono activado esférico con la superficie modificada que tenga una elevada capacidad de adsorción durante un período de 3 horas aproximadamente después de la puesta en contacto con las toxinas, y una capacidad de adsorción inicial excelente.

No obstante, como se muestra en los Ejemplos a continuación, los agentes adsorbentes orales descritos en la publicación de patente japonesa examinada (Kokoku) N° 62-11611 y en la patente japonesa N° 3.522.708 no tienen una capacidad de adsorción elevada durante 3 horas aproximadamente después de la puesta en contacto con las toxinas, y son transportados a una porción inferior del intestino delgado y del intestino grueso, y a continuación son excretados fuera del cuerpo, mientras la capacidad de adsorción no está completamente agotada, sino que aún se mantiene una capacidad de adsorción suficiente.

Por tanto, los inventores de la presente invención se embarcaron en una investigación intensiva para desarrollar un agente adsorbente oral con una elevada capacidad de adsorción, esto es, un agente adsorbente oral capaz de adsorber y eliminar una gran cantidad de toxinas, y con una velocidad de adsorción inicial excelente, y encontraron que se puede obtener un agente adsorbente oral con una capacidad de adsorción excelente y una velocidad de adsorción inicial excelente en un intervalo de volumen de poros diferentes de aquél de los agentes adsorbentes orales conocidos convencionalmente. Además, los inventores de la presente invención sorprendentemente encontraron que la velocidad de adsorción anterior no siempre se corresponde con un incremento o un descenso del área superficial específica. Por ejemplo, si se reduce el área superficial específica, se observa un incremento de la capacidad de adsorción y de la velocidad de adsorción inicial. El agente adsorbente oral encontrado por los inventores puede adsorber una gran cantidad de toxinas durante 3 horas en el período de retención en la porción superior del intestino delgado, y así, posibilita reducir la dosificación.

La presente invención se basa en los hallazgos anteriores.

Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar un agente adsorbente oral que presenta una elevada capacidad de adsorción de una gran cantidad de toxinas y una velocidad de adsorción inicial excelente.

Otros objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un agente adsorbente para la administración por vía oral, que comprende un carbono activado esférico con la superficie modificada en el que el diámetro medio es de 0,01 a 1 mm, el área superficial específica determinada mediante el método BET es de 700 m²/g o superior, el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm está entre 0,25 ml/g y 1,0 ml/g, la cantidad total de grupos ácidos es de 0,30 a 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 a 0,7 meq/g, excepto para un agente adsorbente para la administración por vía oral, que comprende un carbono activado esférico con la superficie modificada con un diámetro promedio de partícula de 350 μm con un área superficial específica (determinada mediante el método BET) de 1250 m²/g, un volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm de 0,42 ml/g, una cantidad total de grupos ácidos de 0,65 meq/g, y una cantidad total de grupos básicos de 0,59 meq/g, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad hepática.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un carbono activado esférico con la superficie modificada como el anterior.

De acuerdo con otro espectro más de la presente invención, se proporciona el tratamiento o la prevención de una enfermedad renal o hepática, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite, del carbono activado esférico con la superficie modificada como el anterior en una cantidad eficaz.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona el uso de un carbono activado esférico con la superficie modificada como el anterior, para la preparación de la composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad renal o hepática.

El agente adsorbente para la administración por vía oral de la presente invención tiene una elevada capacidad de adsorción, y así una capacidad de adsorción inicial excelente. Por tanto, el agente adsorbente oral de la presente invención puede adsorber muy rápidamente toxinas perjudiciales en el cuerpo durante el período de retención general en una porción superior del intestino delgado, y es eficiente como agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad renal o hepática. Además, la dosificación se puede reducir en comparación con un agente adsorbente oral convencional.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una gráfica que muestra los resultados de una comparación entre las velocidades de adsorción del ácido DL-β-aminoisobutírico.

Descripción de las formas de realización preferidas

El carbono activado esférico con la superficie modificada usado como agente adsorbente para una administración oral de la presente invención tiene un volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm de entre 0,25 ml/g a 1,0 ml/g, como anteriormente.

Por el contrario, en los Ejemplos 1 a 3 de la publicación de patente japonesa examinada (Kokoku) N° 62-11611 anteriormente mencionada, en realidad se preparan agentes adsorbentes en los que el volumen de poros con un radio de poro de 37,5 a 75.000 Ångstrom es de 0,20 a 0,23 ml/g, y efectivamente se confirmó una capacidad de adsorción excelente del ácido β -aminoisobutírico, ácido γ -amino-n-butírico, dimetilamina, y octapamina. En relación a esto, la publicación de patente japonesa examinada (Kokoku) N° 62-11611 describe en general un agente adsorbente que comprende una sustancia carbonosa esférica porosa en la que el volumen de poros con un radio de poro de 100 a 75.000 Ångstrom, esto es, un volumen de poros con un diámetro de 20 a 15.000 nm, es de 0,1 a 1 ml/g. No obstante, sólo se describen concretamente en los Ejemplos 1 a 3 los agentes adsorbentes en los que el volumen de poros con un radio de poro de 37,5 a 75.000 Ångstrom es de 0,20 a 0,23 ml/g. Además, la publicación de patente japonesa examinada (Kokoku) N° 62-11611 no describe que se incremente la cantidad de adsorción y que se mejore la velocidad de adsorción inicial cuando el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es de 0,25 ml/g a 1,0 ml/g. La estructura de la sustancia carbonosa esférica porosa de la presente invención en la que el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es de 0,25 ml/g a 1,0 ml/g es diferente en el volumen de poros de aquélla de la sustancia carbonosa esférica porosa descrita en la publicación de patente japonesa examinada (Kokoku) N° 62-11611 en la que el volumen de poros con un radio de poro de 37,5 a 75.000 Ångstrom, esto es, un volumen de poros con un diámetro de 7,5 a 15.000 nm, es de 0,20 a 0,23 ml/g.

Los poros, esto es, los poros con un diámetro de 7,5 a 15.000 nm, en la sustancia carbonosa esférica porosa descrita en la publicación de patente japonesa examinada (Kokoku) N° 62-11611 se formaron principalmente mediante una disolución y extracción de naftaleno. En este caso, las formas cristalinas se pueden controlar mediante la cantidad de naftaleno añadida a la brea y la velocidad de extracción, y así, la estructura de los poros se puede controlar mediante su extracción. Para incrementar el volumen de poros por medio de la técnica conocida en el momento en el que se presentó la publicación de patente japonesa examinada (Kokoku) N° 62-11611, es necesario incrementar la cantidad de naftaleno extraída. Por esto, se supone que se debe incrementar la cantidad de naftaleno añadida. De hecho, cuando la cantidad de naftaleno añadida se incrementa excesivamente, las condiciones de extracción del naftaleno cambian, y se forman fácilmente una serie de poros grandes que provocan un problema en el que se reduce la resistencia de la brea esférica porosa del carbono activado esférico poroso. Además, se incrementa la cantidad de naftaleno depositado sobre la superficie de un producto de brea esférico, y así la forma superficial de la brea esférica se deteriora. Por tanto, la cantidad de naftaleno que se puede añadir estaba limitada en la técnica convencional en el momento en el que se presentó la publicación de patente japonesa examinada (Kokoku) N° 62-11611.

Según un avance tecnológico posterior en el control de la estructura del poro, ahora es posible incrementar la cantidad de naftaleno añadida en comparación con el procedimiento convencional. Además, por ejemplo, la estructura del poro se podría controlar independientemente de la cantidad de naftaleno añadida. Por tanto, se puede preparar el carbono activado esférico con la superficie modificada de la presente invención en el que el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es de 0,25 ml/g a 1,0 ml/g.

La patente japonesa N° 3.522.708 describe que un agente adsorbente en el que el volumen de poros con un diámetro de poro de 20 a 15.000 nm es de no menos de 0,04 ml/g a menos de 0,10 ml/g presenta una capacidad de adsorción selectiva excelente. También describe en los Ejemplos datos concretos que muestran la capacidad de adsorción selectiva, esto es, una capacidad de adsorción baja de α -amilasa útil, mientras se mantiene una capacidad de adsorción elevada de un ácido β -aminoisobutírico tóxico. No obstante, no describe el carbono activado esférico con la superficie modificada como se usa en la presente invención en el que el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es de 0,25 ml/g a 1,0 ml/g. Además, no describe que se incremente la capacidad de adsorción y que se mejore la velocidad de adsorción inicial cuando el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es de 0,25 ml/g a 1,0 ml/g.

Se creía que la capacidad de adsorción de un agente adsorbente oral dependía del número y/o del volumen de poros que actúan como lugar de adsorción, y así la capacidad de adsorción del agente adsorbente oral se podía mejorar incrementando el área superficial específica del agente adsorbente oral. Sin embargo, como se muestra en los Ejemplos a continuación, la capacidad de adsorción de un agente adsorbente oral, esto es, la cantidad de sustancias perjudiciales adsorbidas por un agente adsorbente oral, se incrementa en un intervalo de un volumen de poros de 0,25 ml/g o superior, y no está correlacionada con un incremento del área superficial específica.

La fuente de carbono para el carbono activado esférico con la superficie modificada usado como agente adsorbente para la administración por vía oral de la presente invención puede ser cualquier material que contenga carbono. El material que contiene carbono que se puede usar es, por ejemplo, una resina sintética o brea. La resina sintética puede ser una resina fusible térmicamente o una resina infusible térmicamente. El término "resina fusible térmicamente" como se usa en el presente documento significa una resina a partir de la cual no se puede producir un carbono activado debido a que se funde y posteriormente se descompone parcialmente a medida que se incrementa la temperatura, si se lleva a cabo un tratamiento de activación antes del tratamiento para conferir la infusibilidad. No obstante, cuando la resina fusible térmicamente se trata para conferirle infusibilidad, y a continuación se activa, se puede producir un

carbóno activado a partir de ella. Por el contrario, resina infusible térmicamente significa una resina a partir de la cual se puede producir un carbóno activado sin fusión o descomposición a medida que se incrementa la temperatura, incluso si previamente no se lleva a cabo un tratamiento para conferirle infusibilidad. El tratamiento para conferirle infusibilidad es, por ejemplo, un tratamiento de oxidación llevado a cabo de 150°C a 400°C en una atmósfera que contiene oxígeno, como se menciona a continuación.

Un ejemplo típico de una resina fusible térmicamente es una resina termoendurecible, tal como una resina de vinilo entrecruzado. Un ejemplo típico de una resina infusible térmicamente es una resina termoendurecida, tal como una resina de fenol o de furano. Se puede usar cualquier resina termoendurecible o termoplástica a partir de la cual se produzca una forma esférica. Cuando el carbóno activado esférico con la superficie modificada se produce a partir de la resina de vinilo entrecruzado, es necesario el tratamiento anterior para conferirle infusibilidad. Por otra parte, el tratamiento anterior para conferirle infusibilidad no es necesario cuando el carbóno activado esférico con la superficie modificada se produce a partir de una resina de intercambio iónico preparada aplicando grupos funcionales a la resina de vinilo entrecruzado. Se cree que la resina entrecruzada se modifica de resina fusible térmicamente a resina infusible térmicamente mediante el tratamiento usado para introducir los grupos funcionales en ella, y los grupos funcionales así introducidos. Esto es, la resina de vinilo entrecruzado pertenece a la resina fusible térmicamente como se usa en el presente documento, mientras que la resina de intercambio iónico pertenece a la resina infusible térmicamente como se usa en el presente documento.

En la presente invención, como fuente de carbóno preferentemente se usa una resina de intercambio iónico, una resina de vinilo entrecruzado, o brea, y más preferentemente se usa una resina de intercambio iónico o una resina de vinilo entrecruzado.

Cuando se usa la resina infusible térmicamente, tal como una resina de intercambio iónico, como fuente de carbóno para la preparación de carbóno activado esférico con la superficie modificada usado como agente adsorbente para la administración por vía oral de la presente invención se puede usar un procedimiento sustancialmente igual al procedimiento convencional para la producción a partir de brea. Por ejemplo, un material esférico de una resina infusible térmicamente se activa inicialmente de 700 a 1000°C en una corriente gaseosa reactiva con el carbóno (por ejemplo, vapor de agua o dióxido de carbóno gaseoso) para obtener el carbóno activado esférico. El término "carbóno activado" como se usa en el presente documento significa un producto poroso preparado mediante tratamiento térmico de un precursor de carbóno tal como una resina esférica infusible térmicamente, y la posterior activación, y el término "carbóno activado esférico" como se usa en el presente documento significa un carbóno activado que tiene una forma esférica y un área superficial específica de 100 m²/g o superior. En la presente invención, se usa el carbóno activado esférico con la superficie modificada que tiene un área superficial específica de 700 m²/g o superior. El tamaño promedio de partícula de la resina esférica infusible térmicamente usada como material de partida es de 0,02 mm a 1,5 mm aproximadamente.

Cuando la resina fusible térmicamente, tal como una resina de vinilo entrecruzado, se usa como fuente de carbóno, el material esférico de una resina fusible térmicamente se ablanda por tratamiento térmico y cambia a una forma no esférica, o se fusiona junto por tratamiento térmico. El ablandamiento se puede inhibir por una oxidación de 150°C a 400°C en una atmósfera que contiene oxígeno como tratamiento para impartir infusibilidad antes de la activación como anteriormente.

Además, si se generan muchos gases de pirólisis o similares mediante el tratamiento térmico de la resina esférica infusible térmicamente que se ha tratado para conferirle infusibilidad o de la resina esférica infusible térmicamente, los productos de pirólisis se pueden eliminar previamente llevando a cabo una precalcinaación, antes del tratamiento que confiere infusibilidad.

Cuando se usa brea como fuente de carbóno para la producción del carbóno activado esférico con la superficie modificada usado como agente adsorbente para la administración por vía oral de la presente invención, el carbóno activado esférico con la superficie modificada de la presente invención se puede producir activando un material carbonoso esférico que contiene un metal para obtener un carbóno activado esférico en el que el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es de 0,25 ml/g a 1,0 ml/g; lavando con un ácido para eliminar el metal, y oxidando, y a continuación reduciendo para modificar la superficie.

El carbóno activado esférico en el que el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 es de 0,25 ml/g a 1,0 ml/g se puede preparar, por ejemplo, mediante los siguientes procedimientos.

Se añade un compuesto aromático dicíclico o tricíclico con un punto de ebullición de 200°C o superior o una de sus mezclas como aditivo a una brea tal como brea de petróleo o brea de hulla. Se calienta y se mezcla todo, y a continuación se conforma para obtener una brea conformada. A continuación, la brea conformada se dispersa y se granula en agua caliente de 70°C a 180°C, con agitación, para obtener una brea conformada microesférica. Posteriormente, el aditivo se extrae y se elimina de la brea conformada mediante un disolvente que tiene una baja solubilidad en la brea pero una solubilidad elevada en el aditivo, para obtener así una brea porosa esférica.

El propósito de la adición del compuesto aromático a la brea en crudo es que la brea porosa se produce extrayendo y eliminando el aditivo de la brea conformada esféricamente, por lo que se vuelve más fácil controlar la estructura y la calcinación del material carbonoso por oxidación en las etapas posteriores. Como aditivo, por ejemplo, se puede

ES 2 301 915 T3

usar naftaleno, metilnaftaleno, fenilnaftaleno, bencilnaftaleno, metilantraceno, fenantreno, o bifenilo, solos o en una de sus mezclas. La cantidad del aditivo añadido a la brea es preferentemente de 10 a 50 partes en peso del compuesto aromático con respecto a 100 partes en peso de la brea.

Es preferible que la brea y el aditivo se mezclen en estado fundido con calentamiento para conseguir una mezcla homogénea. Además, es preferible que la mezcla de la brea y el aditivo se conformen para formar partículas con un tamaño de partícula de 1 mm aproximadamente o inferior, de manera que el aditivo se pueda extraer fácilmente de la mezcla. La conformación se puede llevar a cabo durante el estado fundido, o por molienda de la mezcla después del enfriamiento.

Un disolvente preferible usado para extraer y eliminar el aditivo de la mezcla de la brea y el aditivo puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo alifático, tal como butano, pentano, hexano, o heptano, una mezcla que comprende un hidrocarburo alifático como componente principal, tal como nafta o queroseno, o un alcohol alifático, tal como metanol, etanol, propanol, o butanol.

El aditivo se puede eliminar de la mezcla conformada por extracción del aditivo con el disolvente de la mezcla conformada de la brea y el aditivo, mientras se mantiene la forma. Se asume que, después de la extracción, se forman agujeros a través del aditivo en el producto conformado, y se puede obtener una brea conformada con una porosidad uniforme.

A continuación, la brea porosa esférica resultante se trata para conferirle infusibilidad, esto es, se oxida con un agente oxidante, preferentemente de temperatura ambiente a 300°C para obtener la brea infusible porosa esférica con una no fusibilidad al calor. Como agente oxidante, por ejemplo, se puede usar oxígeno gaseoso (O₂), o una mezcla de gases preparada diluyendo oxígeno gaseoso (O₂) con aire, nitrógeno y similares.

El material carbonoso esférico que contiene un metal se puede preparar, por ejemplo, mediante (1) la adición a la brea, (2) impregnación a la brea porosa, (3) impregnación a la brea infusible porosa, (4) impregnación al carbono esférico preparado calentando la brea infusible porosa, o (5) impregnación al carbono activado esférico preparado llevando a cabo el tratamiento para conferir infusibilidad. La adición o la impregnación de un compuesto metálico se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto metálico en un disolvente, para preparar una disolución de un compuesto metálico, añadir o impregnar la disolución con un precursor de carbono, y calentar para evaporar y eliminar el disolvente, para obtener así una brea que contiene un metal, una brea porosa esférica que contiene un metal, una brea infusible porosa esférica que contiene un metal, o un carbono activado esférico que contiene un metal, o similar. En caso de que el compuesto metálico se añada a la brea o se impregne con la brea porosa esférica, el carbono activado esférico anterior se puede obtener preparando la brea infusible porosa esférica que contiene un metal según el procedimiento anterior; activando de 800°C a 1000°C en una corriente gaseosa que es reactiva al carbono, tal como vapor de agua o dióxido de carbono gaseoso, o una mezcla de gases que contiene el gas anterior como componente principal, para obtener un carbono activado esférico poroso que contiene un metal, y lavando con un ácido para eliminar el metal. Además, en caso de que el compuesto metálico esté impregnado con el carbono activado esférico, el carbono activado esférico anterior se puede obtener impregnando el compuesto metálico con el carbono activado esférico, llevando a cabo el tratamiento para conferirle de nuevo infusibilidad, y lavando con un ácido para eliminar el metal.

Se puede usar cualquier metal que presente un efecto catalítico en la activación del vapor de agua como metal para preparar el material carbonoso esférico que contiene un metal. El metal preferido es, por ejemplo, un metal de transición, tal como cobalto, hierro, o níquel, un metal de tierras raras, tal como itrio, o uno de sus compuestos, o una sal del compuesto. El compuesto metálico o la sal del compuesto puede ser, por ejemplo, un compuesto inorgánico, tal como un hidróxido, cloruro, nitrato, o sulfato, una sal orgánica, tal como sal de acetilacetona o acetato, una sal compleja orgánica-inorgánica, cada una que contiene el elemento metálico. El metal se introduce en el carbono de manera que la concentración del átomo metálico en el material carbonoso antes de llevar a cabo el tratamiento de activación abarca preferentemente del 0,001 al 10% en peso, más preferentemente del 0,001 al 5% en peso.

El tratamiento de lavado se lleva a cabo para asegurar una pureza suficiente del carbono activado esférico con la superficie modificada desde el punto de vista de la seguridad para la administración por vía oral. Es necesario eliminar el contenido metálico mediante el lavado con agua o una disolución ácida de ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, o ácido fluorhídrico. Después de lavado, el contenido metálico del carbono activado esférico es preferentemente de 150 ppm o inferior, más preferentemente de 100 ppm o inferior, particularmente de manera preferente de 50 ppm o inferior.

El carbono activado esférico resultante con poros grandes se oxida de 300°C a 800°C, preferentemente de 320°C a 600°C, en una atmósfera que contiene del 0,1 al 50% en volumen, preferentemente del 1 al 30% en volumen, particularmente de manera preferente del 3 al 20% en volumen de oxígeno, y a continuación se reduce de 800°C a 1200°C, preferentemente de 800°C a 1000°C, en una atmósfera de un gas no oxidante, para así obtener el carbono activado esférico con la superficie modificada usado como agente adsorbente para la administración por vía oral según la presente invención. En la atmósfera particular que contiene oxígeno, es posible usar oxígeno puro, óxido de nitrógeno, o aire como fuente de oxígeno. La atmósfera inactiva al carbono significa nitrógeno, argón, o helio solos, o una de sus combinaciones. El término "carbono activado esférico con la superficie modificada" como se usa en el presente documento significa un producto poroso preparado mediante tratamientos de oxidación y reducción del carbono activado esférico como anteriormente, en el que se añaden sitios ácidos y básicos de una forma bien

ES 2 301 915 T3

equilibrada sobre la superficie del carbono activado esférico, para así mejorar la capacidad de adsorción de sustancias perjudiciales en la porción superior del intestino delgado. Por ejemplo, se puede mejorar la especificidad a las toxinas a ser adsorbidas oxidando y reduciendo el carbono activado esférico anterior.

5 Es importante para la resina infusible térmicamente usada como material de partida que se pueda formar un producto esférico, y que no se funda o se ablande, y que la forma no cambie, mediante el tratamiento térmico a una temperatura de 500°C o inferior. Preferentemente se puede usar una resina infusible térmicamente, después de tratarse para conferirle infusibilidad, por ejemplo, oxidarse, para convertirse así a un estado que puede evitar la oxidación por fusión.

10 Como resina infusible térmicamente usada como material de partida es preferible una resina capaz de obtener un rendimiento de carbonización elevado mediante tratamiento térmico. Si el rendimiento de carbonización es bajo, la resistencia del carbono activado esférico se vuelve baja. Además, se forman poros no deseables y se reduce la densidad aparente del carbono activado esférico, y así, se reduce el área superficial específica por volumen. Por tanto, se incrementa el volumen para ser administrado oralmente, y así, surge el problema de que la administración por
15 vía oral se vuelve difícil. Por consiguiente, es preferible una resina infusible térmicamente con un rendimiento de carbonización superior. El rendimiento mediante tratamiento térmico a 800°C en una atmósfera de un gas no oxidante es preferentemente del 30% en peso o superior, más preferentemente del 35% en peso o superior.

20 Como resina infusible térmicamente usada como material de partida es preferible una resina de intercambio iónico, debido a que se puede producir un agente adsorbente oral con una elevada capacidad de adsorción de las toxinas a eliminar. Generalmente, una resina de intercambio iónico comprende un copolímero (esto es, una resina fusible térmicamente, tal como una resina de vinilo entrecruzado) de divinilbenceno y estireno, acrilonitrilo, ácido acrílico, o ácido metacrílico, y esencialmente tiene una estructura en la que grupos de intercambio iónico están unidos a una
25 matriz copolimérica con un esqueleto tridimensional. La resina de intercambio iónico generalmente se clasifica, con respecto a los tipos de grupos de intercambio iónico, en una resina de intercambio iónico muy ácida con grupos ácidos sulfónico, una resina de intercambio iónico poco ácida con grupos ácido carboxílico o sulfónico, una resina de intercambio iónico muy básica con sales de amonio cuaternario, y una resina de intercambio iónico poco básica con aminas primarias o terciarias. Además, la denominada resina de intercambio iónico híbrida que tiene grupos de
30 intercambio iónicos tanto ácidos como básicos está incluida como resina de intercambio iónico especial. En la presente invención, todas las resinas de intercambio iónico anteriores se pueden usar como material de partida.

El carbono activado esférico con la superficie modificada en el que el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es de 0,25 ml/g a 1,0 ml/g se puede obtener llevando a cabo el tratamiento para conferir infusibilidad
35 a la resina infusible térmicamente, particularmente una resina de intercambio iónico, usada como fuente de carbono según el procedimiento anteriormente mencionado.

Se puede usar brea como material de partida. La brea usada como material de partida preferentemente tiene un rendimiento de carbonización elevado obtenido por tratamiento térmico. Si el rendimiento de carbonización es bajo, la resistencia del carbono activado esférico se vuelve baja. Además, se forman poros no deseables y se reduce la densidad aparente del carbono activado esférico, y así, se reduce el área superficial específica por volumen. Por tanto, se incrementa el volumen a administrar oralmente, y así, surge el problema de que la administración oral se vuelve difícil. Por consiguiente, es preferible una brea con un rendimiento de carbonización superior. El rendimiento obtenido por tratamiento térmico a 800°C en una atmósfera de un gas no oxidante es preferentemente del 50% en peso o superior,
45 más preferentemente del 60% en peso o superior.

Una resina de vinilo entrecruzado que pertenece a las resinas fusibles térmicamente se ablanda y se funde cuando se calienta en una atmósfera de un gas no oxidante, y así, sólo se obtiene como máximo un rendimiento de carbonización del 10% aproximadamente. No obstante, cuando la resina de vinilo entrecruzado se oxida de 150°C a 400°C en una
50 atmósfera que contiene oxígeno como tratamiento para conferir infusibilidad, se puede obtener un material carbonoso esférico con un rendimiento de carbonización elevado del 30% o superior sin ablandamiento o fusión. El carbono activado esférico se puede obtener llevando a cabo un tratamiento de activación idéntico a aquél de la resina infusible térmicamente.

55 La resina de vinilo entrecruzado usada como material de partida puede ser, por ejemplo, un polímero esférico poroso preparado mediante polimerización en emulsión, polimerización en crudo, o polimerización en disolución, preferentemente un polímero esférico poroso preparado mediante polimerización en suspensión.

Por ejemplo, cuando la resina de vinilo entrecruzado porosa se prepara mediante polimerización en suspensión,
60 se añade una fase orgánica que contiene monómeros de vinilo, un agente de entrecruzamiento, un formador de poros, y un iniciador de la polimerización a un medio de dispersión acuoso que contiene un agente dispersante, se mezcla todo con agitación para formar muchas gotas orgánicas suspendidas en una fase acuosa, y los monómeros en las gotas orgánicas se polimerizan por calentamiento, para preparar así la resina de vinilo entrecruzado esférica porosa.

65 Como monómero basado en vinilo, se puede usar cualquier monómero basado en vinilo a partir del cual se pueda formar una forma esférica. Por ejemplo, se puede usar un monómero basado en un vinilo aromático, tal como estireno, un derivado de estireno en el que se sustituye un átomo de hidrógeno de un grupo vinilo o de un grupo fenilo, o un compuesto en el que está unido un compuesto heterocíclico o policíclico en lugar de un grupo fenilo. Un ejemplo

de monómero basado en un vinilo aromático puede ser α - o β -metilestireno, α - o β -etilestireno, metoxiestireno, fenilestireno, o cloroestireno, o, *o*-, *m*-, *p*-metilestireno, metoxiestireno, metilsililestireno, hidroxilestireno, cloroestireno, cianoestireno, nitroestireno, aminoestireno, carboxiestireno, o sulfoxiestireno, estirenosulfonato sódico, o vinilpiridina, viniltiofeno, vinilpirrolidona, vinilnaftaleno, vinilantraceno, o vinilbifenilo. Además, se puede usar un monómero basado en vinilo alifático. Por ejemplo, se pueden mencionar ésteres de vinilo tales como etileno, propileno, isobutileno, diisobutileno, cloruro de vinilo, éster de ácido acrílico, éster de ácido metacrílico, o acetato de vinilo; vinilcetonas tales como vinilmetilcetona, o viniltilcetona; vinilaldehídos, tales como acroleína o metacroleína; o viniléteres, tales como vinilmetiléter, o viniltiléter.

Se puede usar cualquier agente de entrecruzamiento que se pueda usar para el entrecruzamiento de los monómeros basados en vinilo anteriores. Por ejemplo, se puede mencionar divinilbenceno, divinilpiridina, diviniltolueno, divinilnaftaleno, dialil ftalato, etilenglicol diacrilato, etilenglicol dimetilato, divinilxileno, diviniletilbenceno, divinilsulfona, polivinil o polialiléter de glicol o glicerol, polivinil o polialiléter de pentaeritritol, polivinil o polialiléter de un mono- o ditio derivado de glicol, polivinil o polialiléter de resorcinol, divinilcetona, divinilsulfuro, alil acrilato, dialil maleato, dialil fumarato, dialil succinato, dialil carbonato, dialil malonato, dialil oxalato, dialil adipato, dialil sebacato, trialil tricarbailato, trialil aconitato, trialil citrato, trialil fosfato, N,N'-metilendiácridamida, 1,2-di(α -metilmetileno-sulfonamido)etileno, trivinilbenceno, trivinilnaftaleno, polivinilantraceno, o trivinilciclohexano. Un agente de entrecruzamiento particularmente preferible es un hidrocarburo aromático de polivinilo, tal como divinilbenceno, un glicol trimetacrilato, tal como etilenglicol dimetacrilato, o un hidrocarburo de polivinilo tal como trivinil ciclohexano. El divinilbenceno es el más preferido, debido a unas propiedades de descomposición térmica excelentes.

Como agente formador de poros apropiado, se puede mencionar un alcanilo con 4 a 10 átomos de carbono, tal como, n-butanol, *sec*-butanol, 2-etilhexanol, decanol, o 4-metil-2-pentanol, ésteres de alquilo con al menos 7 átomos de carbono, tales como acetato de n-hexilo, acetato de 2-etilhexilo, oleato de metilo, sebacato de dibutilo, adipato de dibutilo, o carbonato de dibutilo, alquilcetonas con 4 a 10 átomos de carbono, tales como dibutilcetona o metilisobutilcetona, o un ácido alquilcarboxílico, tal como ácido heptanoico, un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, xileno, o benceno, un hidrocarburo alifático saturado superior, tal como hexano, heptano, o isooctano, o un hidrocarburo alifático cíclico, tal como ciclohexano.

El iniciador de la polimerización no está particularmente limitado, y en la presente invención se puede usar un iniciador usado habitualmente en este campo. Es preferible un iniciador que sea soluble en un monómero polimerizable y soluble en aceite. Como ejemplo de iniciador de la polimerización, se puede mencionar un peróxido de dialquilo, un peróxido de diacilo, un peroxiéster, un peroxidicarbonato y un azocompuesto. Más particularmente un peróxido de dialquilo, tal como peróxido de metiletilo, peróxido de di-*t*-butilo, o peróxido de dicumilo; un peróxido de diacilo, tal como peróxido de isobutilo, peróxido de benzoilo, peróxido de 2,4-diclorobenzoilo, o peróxido de 3,5,5-trimetilhexanoilo; un peroxiéster, tal como peroxipivalato de *t*-butilo, peroxipivalato de *t*-hexilo, peroxineodecanoato de *t*-butilo, peroxineodecanoato de *t*-hexilo, 1-metiletilperoxineodecanoato de 1-ciclohexilo, peroxineodecanoato de 1,1,3,3-tetrametilbutilo, peroxineodecanoato de cumilo, o (α , α -bisneodecanoilperoxi)diisopropilbenceno; un peroxidicarbonato, tal como peroxidicarbonato de bis(4-*t*-butilciclohexilo), peroxidicarbonato de di-n-propilo, peroxidicarbonato de diisopropilo, dicarbonato de di(2-etiletilperoxi), peroxidicarbonato de dimetoxibutilo, dicarbonato de di(3-metil-3-metoxibutilperoxi); o un azocompuesto, tal como 2,2'-azobisisobutylonitrilo, 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), o 1,1'-azobis(1-ciclohexanocarbonitrilo).

El carbono activado esférico con la superficie modificada usado como agente adsorbente para la administración por vía oral de la presente invención tiene un diámetro medio de 0,01 a 1 mm. Si el diámetro medio del carbono activado esférico con la superficie modificada es inferior a 0,01 mm, se incrementa el área superficial exterior del carbono activado esférico con la superficie modificada y se adsorben fácilmente sustancias útiles tales como enzimas digestivas. Esto es desfavorable. Cuando el diámetro medio es superior a 1 mm, se incrementa la distancia de difusión de las sustancias tóxicas al interior del carbono activado esférico con la superficie modificada, y se reduce la velocidad de adsorción. Eso también es desfavorable. El diámetro medio preferentemente es de 0,02 a 0,8 mm.

En el carbono activado esférico con la superficie modificada usado como agente adsorbente para la administración por vía oral de la presente invención, el área superficial específica (denominada "ASE" en lo sucesivo) determinada mediante el método BET es de 700 m²/g superior. Cuando el carbono activado esférico con la superficie modificada tiene un ASE inferior a 700 m²/g, la capacidad de adsorción de sustancias tóxicas se reduce de manera desfavorable. El ASE preferentemente es de 1000 m²/g o superior. El límite superior del ASE no está limitado particularmente, pero el ASE preferentemente es de 3000 m²/g o inferior en vista de la densidad aparente y la resistencia.

En el carbono activado esférico con la superficie modificada usado como agente adsorbente para la administración por vía oral de la presente invención, el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es de 0,25 ml/g a 1,0 ml/g, preferentemente de 0,3 ml/g a 0,8 ml/g. Cuando el volumen de poros que tiene un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es inferior a 0,25 ml/g, se puede reducir la capacidad de adsorción de sustancias perjudiciales. Cuando el volumen de poros que tiene un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es superior a 1,0 ml/g, se puede incrementar la cantidad adsorbida de sustancias útiles, tales como enzimas digestivas.

En la constitución de grupos funcionales del carbono activado esférico con la superficie modificada usado como agente adsorbente para la administración por vía oral de la presente invención, la cantidad total de grupos ácidos es de 0,30 a 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 a 0,7 meq/g. Cuando la constitución de

ES 2 301 915 T3

grupos funcionales no satisface la condición de que la cantidad total de grupos ácidos sea de 0,30 a 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos sea de 0,20 a 0,7 meq/g, se reduce desfavorablemente en la capacidad de adsorción de sustancias perjudiciales. La cantidad total de grupos ácidos preferentemente es de 0,30 meq/g a 1,00 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos preferentemente es de 0,30 meq/g a 0,60 meq/g.

Las propiedades del carbono activado esférico con la superficie modificada usado como agente adsorbente para la administración por vía oral de la presente invención, a saber, el diámetro promedio de partícula, el área superficial específica, el volumen de poros, la cantidad total de grupos ácidos, y la cantidad total de grupos básicos, se miden mediante los siguientes procedimientos.

(1) Diámetro promedio de partícula

Se preparó una curva patrón de acumulación de tamaños de partículas con respecto a un volumen base mediante un aparato de difracción láser para medir la distribución del tamaño de partículas [SALAD-3000S; Shimadze Corporation]. Se determinó el tamaño de partícula a una relación de acumulación de tamaños de partícula del 50% como diámetro promedio de partícula.

(2) Área superficial específica (procedimiento para calcular el área superficial específica mediante el método BET)

Se midió la cantidad de gas adsorbido mediante un aparato de medición del área superficial específica (por ejemplo, Flow Sorb II 2300 fabricado por MICROMERITICS) de acuerdo con un procedimiento de adsorción de gas de flujo continuo para la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada, y se puede calcular el área superficial específica mediante una ecuación BET. Más particularmente, el carbono activado esférico con la superficie modificada se carga como muestra en un tubo de muestras. Se pasa una corriente de helio gaseoso que contiene un 30% en volumen de nitrógeno a través del tubo de muestras, y se mide la cantidad de nitrógeno adsorbida a la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada mediante los siguientes procedimientos. Específicamente, el tubo de muestras se enfrió al -196°C , por lo que el nitrógeno se adsorbe a la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada, y a continuación la temperatura del tubo de muestras se incrementa hasta temperatura ambiente. Durante el incremento de la temperatura se emite nitrógeno de la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada. La cantidad de nitrógeno emitido se mide mediante un detector de tipo conductividad térmica como cantidad (v) de gas adsorbido.

El valor de v_m se calcula de acuerdo con un procedimiento de un punto (presión relativa $x = 0,3$) mediante adsorción de nitrógeno a la temperatura del nitrógeno líquido, usando una ecuación aproximada:

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

obtenida de la ecuación de BET. A continuación, se calcula el área superficial específica de la muestra mediante la ecuación:

$$\text{Área superficial específica} = 4,35 \times v_m \text{ (m}^2\text{/g)}$$

En las ecuaciones anteriores, v es la cantidad de adsorción (cm^3/g) encontrada realmente, y x es la presión relativa.

(3) Volumen de poros mediante un procedimiento de inyección de mercurio

El volumen de poros se puede medir mediante un porosímetro de mercurio (por ejemplo, AUTOPORE 9200 fabricado por MICROMERITICS). El carbono activado esférico con la superficie modificada se carga como muestra en un matraz de muestras, y se desgasifica a una presión de 2,67 Pa o inferior durante 30 minutos. A continuación, se introduce mercurio en el matraz de muestras, la presión aplicada se incrementa gradualmente (presión máxima = 414 MPa) para forzar al mercurio a entrar en los microporos de la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada. Se mide la distribución del volumen de poros de la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada a partir de la relación entre la presión y la cantidad de mercurio forzado, mediante ecuaciones como las mencionadas anteriormente. Específicamente, el volumen de mercurio insertado en la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada mientras se aplica presión se incrementa desde una presión (0,06 MPa) correspondiente a un diámetro de poro de $15 \mu\text{m}$ hasta la presión máxima (414 MPa) correspondiente a un diámetro de poro de 3 nm. El diámetro de poro se puede calcular como sigue. Cuando el mercurio se fuerza a entrar en un microporo cilíndrico con un diámetro (D) aplicando una presión (P), la tensión superficial (γ) de mercurio se equilibra con la presión que actúa sobre una sección del microporo, y así, se cumple la siguiente ecuación:

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

en la que θ es el ángulo de contacto del mercurio y la pared del microporo. Por tanto, se cumple la siguiente ecuación:

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

ES 2 301 915 T3

En la presente memoria descriptiva, la relación entre la presión (P) y el diámetro de poro (D) se calcula mediante la ecuación:

$$D = 1,27/P$$

dado que la tensión superficial del mercurio es de 484 dinas/cm, el ángulo de contacto del mercurio y el carbono es de 130°, la unidad de presión P es MPa, y la unidad del diámetro de poro D es μm . El volumen de poros que tiene un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm en la presente invención corresponde a un volumen de mercurio insertado aplicando una presión creciente desde 0,085 MPa a 169 MPa.

(4) Cantidad total de grupos ácidos

La cantidad total de grupos ácidos es la cantidad de NaOH consumida, que se puede determinar añadiendo 1 g de la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada, después de molerse para formar partículas con un tamaño de red 200 o inferior, a 50 ml de una disolución de NaOH 0,05 N, agitando la mezcla durante 48 horas, a continuación filtrando la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada, y titulando hasta neutralización.

(5) Cantidad total de grupos básicos

La cantidad total de grupos básicos es la cantidad de HCl consumida, que se puede determinar añadiendo 1 g de la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada, después de molerse para formar partículas con un tamaño de red 200 o inferior, a 50 ml de una disolución de HCl 0,05 N, agitando la mezcla durante 24 horas, a continuación filtrando la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada, y titulando hasta neutralización.

Como se muestra en los Ejemplos mencionados a continuación, el carbono activado esférico con la superficie modificada usado como agente adsorbente para la administración por vía oral de la presente invención presenta una capacidad de adsorción excelente de factores de exacerbación de enfermedades hepáticas o sustancias perjudiciales de enfermedades renales, y por tanto, se puede usar como agente adsorbente para la administración por vía oral para tratar o prevenir una enfermedad renal o una enfermedad hepática.

Como enfermedad renal, se pueden mencionar, por ejemplo, insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal aguda, pielonefritis crónica, pielonefritis aguda, nefritis crónica, síndrome nefrítico agudo, síndrome nefrítico agudo progresivo, síndrome nefrítico crónico, síndrome nefrótico, nefroesclerosis, nefritis intersticial, tubulopatía, nefrosis lipoide, nefropatía diabética, hipertensión renovascular, o síndrome de hipertensión, o enfermedades renales secundarias provocadas por estas enfermedades primarias, o una insuficiencia renal leve antes de la terapia de diálisis, y se puede usar en una mejora de la insuficiencia renal leve antes de la terapia de diálisis o de un estado patológico para un paciente durante la terapia de diálisis (véase "Clinical Nephrology", Asakura-shoten, Nishio Honda, Kenkichi Koiso, y Kiyoshi Kurokawa, 1990; y "Nephrology" Igaku-shoin, Teruo Omae y Sei Fujimi, ed., 1981).

Como enfermedad hepática, se pueden mencionar, por ejemplo, hepatitis fulminante, hepatitis crónica, hepatitis vírica, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, cáncer hepático, hepatitis autoinmunitaria, hepatopatía alérgica a fármacos, cirrosis biliar primaria, temblores, encefalopatía, disbolismo, o disfunción. Además, la sustancia carbonosa esférica porosa se puede usar en el tratamiento de una enfermedad provocada por sustancias tóxicas en el cuerpo, tales como psicosis.

Por tanto, cuando se usa el adsorbente para la administración oral como agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad renal, contiene el carbono activado esférico con la superficie modificada como componente activo. Cuando el adsorbente para la administración oral según la presente invención se usa como agente para el tratamiento de una enfermedad hepática o renal, su dosificación depende del sujeto (humano u otro animal), edad, diferencias individuales, condiciones patológicas, etc. Por tanto, en algunos casos, puede ser apropiada una dosificación fuera de las dosificaciones siguientes, pero en general, la dosificación oral en el caso de un humano normalmente es de 1 a 20 g del agente adsorbente al día, en el que la dosificación diaria se puede dividir de tres a cuatro porciones. La dosificación se puede variar de forma apropiada con las condiciones patológicas. La formulación se puede administrar en cualquier forma, tal como polvos, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcares, cápsulas, suspensiones, barritas, paquetes divididos, o emulsiones. En el caso de cápsulas, se pueden usar las cápsulas de gelatina habituales, o si fuera necesario, cápsulas entéricas. En el caso de comprimidos, las formulaciones se deben romper en las partículas finas originales dentro del cuerpo. El adsorbente se puede usar como una mezcla con un agente que controla los electrolitos, tal como un gel de aluminio o Kayexalato.

El carbono activado esférico con la superficie modificada de la presente invención en el que el volumen de poros que tiene un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es de 0,25 ml/g a 1,0 ml/g se puede usar como agente para tratar o prevenir una enfermedad renal o hepática, en forma de mezcla con un carbono activado esférico conocido de forma convencional, esto es, un carbono activado esférico o un carbono activado esférico con la superficie modificada en el que el volumen de poros que tiene un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm está fuera del intervalo anterior. Además, el carbono activado esférico con la superficie modificada de la presente invención en el que el volumen de poros que tiene

ES 2 301 915 T3

un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm es de 0,25 ml/g a 1,0 ml/g se puede usar como agente para tratar o prevenir una enfermedad renal o hepática, en combinación con un carbono activado esférico conocido de forma convencional, esto es, un carbono activado esférico o un carbono activado esférico con la superficie modificada en el que el volumen de poros que tiene un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm está fuera del intervalo anterior.

Ejemplos

La presente invención se ilustrará ahora adicionalmente mediante, pero no está de ninguna forma limitada a, los siguientes Ejemplos.

Ejemplo comparativo 1a

Una resina de intercambio iónico (basada en estireno; diámetro efectivo = 0,50 a 0,65 mm; nombre comercial = Amberlite 15WET; Organo Corporation) que se había secado a 120°C durante 3 horas se tamizó a través de un tamiz con un tamaño de apertura de 250 μ m para eliminar los polvos finos. A continuación, la resina de intercambio iónico esférica resultante sin los polvos finos se calentó a 600°C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno gaseoso en un lecho fluidizado para obtener un material carbonoso esférico. A continuación, 100 g del material carbonoso esférico resultante se cargaron en un tubo de reacción de cuarzo vertical con una rejilla, y se calentó a 820°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno gaseoso en un lecho fluidizado. Después de eso, el producto se activó a 820°C durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno gaseoso que contiene el 64,5% en volumen de vapor de agua para obtener 32 g de carbono activado esférico.

El carbono activado esférico resultante se oxidó a 470°C durante 195 minutos en una atmósfera de una mezcla de nitrógeno gaseoso y el 18,5% en volumen de oxígeno gaseoso en un lecho fluidizado, y a continuación, se redujo a 900°C durante 17 minutos en una atmósfera de nitrógeno gaseoso en un lecho fluidizado para obtener un carbono activado esférico con la superficie modificada. El tamaño promedio de partícula fue de 0,35 mm.

Las propiedades del carbono activado esférico con la superficie modificada resultante se listan en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo 2

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo comparativo 1a, excepto que el tiempo de activación fue de 14 horas en la etapa de activación para obtener 17 g de un carbono activado esférico con la superficie modificada. El tamaño promedio de partícula fue de 0,35 mm.

Las propiedades del carbono activado esférico con la superficie modificada resultante se listan en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo 3

Se cargaron brea de petróleo (68 kg) (punto de ablandamiento = 210°C, contenido en quinolina insoluble = no superior al 1% en peso, relación de átomos de hidrógeno/átomos de carbono = 0,63) y naftaleno (32 kg) en un autoclave (volumen interno = 300 l) equipado con ventiladores de agitación, se fundieron a 180°C, y se mezclaron. A continuación, se añadieron 68 g de la sal de cobalto de acetilacetona a la brea y se disolvieron por agitación. Después de eso, la mezcla se enfrió de 140°C a 160°C y se extruyó para formar productos conformados similares a cuerdas. A continuación, los productos conformados similares a cuerdas se rompieron de manera que la relación del diámetro a la longitud pasó a ser de 1 a 2 aproximadamente.

Los productos rotos resultantes se añadieron a una disolución acuosa preparada disolviendo el 0,23% en peso de alcohol polivinílico (valor de saponificación = 88%) y calentando a 93°C, y se dispersaron con agitación para darles forma esférica. A continuación, se enfrió todo sustituyendo la disolución acuosa de alcohol polivinílico con agua, a 20°C durante 3 horas, por lo que la brea se solidificó y los cristales de naftaleno precipitaron, y se obtuvo una suspensión de productos de brea con forma esférica.

Después de que la mayoría del agua se hubo eliminado por filtración, se extrajo el naftaleno de los productos de brea con forma esférica y se eliminó con n-hexano en una cantidad en peso de 6 veces aproximadamente aquella de los productos de brea con forma esférica. La brea esférica porosa resultante se calentó a 235°C pasando aire caliente en un lecho fluidizado, y se dejó reposar a 235°C durante 1 hora, para que así se oxidase, y se obtuvo una brea oxidada esférica porosa, que era no fusible al calor.

Después de eso, la brea oxidada esférica porosa resultante se activó en un lecho fluidizado a 820°C durante 1 hora con una atmósfera de nitrógeno gaseoso que contiene el 64,5% en volumen de vapor de agua para obtener un carbono activado esférico. El carbono activado esférico resultante que contiene un metal se lavó con ácido clorhídrico al 10%, se filtró, se lavó con agua de intercambio iónico hasta que el pH del filtrado alcanzó 7, y se secó en atmósfera de nitrógeno gaseoso. Además, el carbono activado esférico resultante se oxidó en el lecho fluidizado a 470°C durante 195 minutos en atmósfera de nitrógeno-oxígeno que contiene el 18,5% en volumen de oxígeno, y se redujo en el lecho fluidizado a 900°C durante 17 minutos en atmósfera de nitrógeno gaseoso, para obtener un carbono activado esférico con la superficie modificada. El tamaño promedio de partícula fue de 0,35 mm.

ES 2 301 915 T3

Las propiedades del carbono activado esférico con la superficie modificada resultante se listan en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo 4

- 5 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, excepto que la cantidad de sal de cobalto de acetilacetona usada en la brea fundida fue de 6,8 g, y el tiempo de activación en la etapa de activación fue de 2 horas, para obtener un carbono activado esférico con la superficie modificada. El tamaño promedio de partícula fue de 0,35 mm.

Las propiedades del carbono activado esférico con la superficie modificada resultante se listan en las Tablas 1 y 2.

10

Ejemplo 5

- 15 Se cargaron brea de petróleo (68 kg) (punto de ablandamiento = 210°C, contenido en quinolina insoluble = no superior al 1% en peso, relación de átomos de hidrógeno/átomos de carbono = 0,63) y naftaleno (32 kg) en un autoclave (volumen interno = 300 l) equipado con ventiladores de agitación, se fundieron a 180°C, y se mezclaron. Después de eso, la mezcla se enfrió de 140°C a 160°C y se extruyó para formar productos conformados similares a cuerdas. A continuación, los productos conformados similares a cuerdas se rompieron de manera que la relación del diámetro a la longitud pasó a ser de 1 a 2 aproximadamente.

- 20 Los productos rotos resultantes se añadieron a una disolución acuosa preparada disolviendo el 0,23% en peso de alcohol polivinílico (valor de saponificación = 88%) y calentando a 93°C, y se dispersaron con agitación para darles forma esférica. A continuación, se enfrió todo sustituyendo la disolución acuosa de alcohol polivinílico con agua, a 20°C durante 3 horas, por lo que la brea se solidificó y los cristales de naftaleno precipitaron, y se obtuvo una suspensión de productos de brea con forma esférica.

25

- Después de que la mayoría del agua se hubo eliminado por filtración, se extrajo el naftaleno de los productos de brea con forma esférica y se eliminó con n-hexano en una cantidad en peso de 6 veces aproximadamente aquella de los productos de brea con forma esférica. La brea esférica porosa resultante se calentó a 235°C pasando aire caliente en un lecho fluidizado, y se dejó reposar a 235°C durante 1 hora, para que así se oxidase, y se obtuvo una brea oxidada esférica porosa, que era no fusible al calor.

30

- Después de eso, la brea oxidada esférica porosa resultante se activó en un lecho fluidizado a 820°C durante 230 minutos con una atmósfera de nitrógeno gaseoso que contiene el 64,5% en volumen de vapor de agua para obtener un carbono activado esférico con una densidad de empaquetamiento de 0,6 ml/g.

35

- A continuación, 50 g del carbono esférico poroso resultante se impregnaron con una disolución preparada disolviendo 0,3 g de la sal de cobalto de acetilacetona en 5 ml de tolueno, y el tolueno se evaporó a presión reducida. El carbono activado impregnado con la sal de cobalto resultante se activó en un lecho fluidizado a 820°C durante 8 minutos con una atmósfera de nitrógeno gaseoso que contiene el 64,5% en volumen de vapor de agua. El carbono 40 activado esférico que contiene un metal resultante se lavó con ácido clorhídrico al 10%, se filtró, se lavó con agua de intercambio iónico hasta que el pH del filtrado alcanzó 7, y se secó en atmósfera de nitrógeno gaseoso.

- Además, el carbono activado esférico resultante se oxidó en el lecho fluidizado a 470°C durante 195 minutos en atmósfera de nitrógeno-oxígeno que contiene el 18,5% en volumen de oxígeno, y se redujo en el lecho fluidizado 45 a 900°C durante 17 minutos en atmósfera de nitrógeno gaseoso, para obtener un carbono activado esférico con la superficie modificada. El tamaño promedio de partícula fue de 0,35 mm.

Las propiedades del carbono activado esférico con la superficie modificada resultante se listan en las Tablas 1 y 2.

50 Ejemplo 6

- El agua de intercambio iónico (658 g) y una disolución acuosa de metilcelulosa al 1,44% (32 g) se cargaron en un matraz separable de 1 l. Además, se añadieron 109 g de estireno, 120 g de divinilbenceno con una pureza del 57% (57% de divinilbenceno y 43% de etilvinilbenceno), 1,3 g de 2,2'-azobis-(2,4-dimetilvaleronitrilo), y una cantidad 55 apropiada de 1-butanol como agente formador de poros. A continuación, se llevó a cabo el reemplazo con nitrógeno gaseoso. El sistema de dos fases se agitó a 150 rpm, y se calentó a 55°C, y a continuación se dejó reposar durante 20 horas. La resina resultante se filtró, y se secó a presión reducida a 90°C durante 12 horas en un secador de vacío para así evaporar el agua y el agente formador de poros a presión reducida. Se obtuvo una resina sintética porosa esférica con un tamaño promedio de partícula de 600 µm. El área superficial específica de la resina sintética porosa fue de 60 30 m²/g.

- La resina sintética porosa esférica resultante (100 g) se cargó en un reactor con una rejilla, y se trató para conferirle infusibilidad en un horno tubular vertical. El tratamiento para conferirle infusibilidad se llevó a cabo en condiciones en las que se pasó verticalmente aire seco (3 l/min) desde la porción inferior del tubo del reactor, la temperatura se incrementó hasta 260°C a una velocidad de 5°C/h, y todo se dejó reposar a 260°C durante 4 horas. La resina oxidada 65 porosa esférica resultante se trató térmicamente a 600°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno, y a continuación se activó en un lecho fluidizado a 820°C durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno gaseoso que contiene el 64,5% en volumen de vapor de agua, para obtener un carbono activado esférico.

ES 2 301 915 T3

El carbono activado esférico resultante se oxidó en un lecho fluidizado a 470°C durante 195 minutos en una atmósfera de nitrógeno-oxígeno que contiene el 18,5% en volumen de oxígeno, y se redujo en un lecho fluidizado a 900°C durante 17 minutos en atmósfera de nitrógeno gaseoso, para obtener un carbono activado esférico con la superficie modificada. El tamaño promedio de partícula fue de 310 μm .

Las propiedades del carbono activado esférico con la superficie modificada resultante se listan en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo comparativo 1

Se cargaron brea de petróleo (68 kg) (punto de ablandamiento = 178°C, contenido en quinolina insoluble = no superior al 1% en peso, relación de átomos de hidrógeno/átomos de carbono = 0,67) y naftaleno (32 kg) en un autoclave (volumen interno = 300 l) equipado con ventiladores de agitación, se fundieron a 200°C, y se mezclaron. La mezcla se enfrió de 140°C a 160°C y se extrudió para formar productos conformados similares a cuerdas. A continuación, los productos conformados similares a cuerdas se rompieron de manera que la relación del diámetro a la longitud pasó a ser de 1 a 2 aproximadamente.

Los productos rotos resultantes se añadieron a una disolución acuosa preparada disolviendo el 0,23% en peso de alcohol polivinílico (valor de saponificación = 88%) y calentando a 93°C, y se dispersaron con agitación para darles forma esférica. A continuación, se enfrió todo sustituyendo la disolución acuosa de alcohol polivinílico con agua, a 20°C durante 3 horas, por lo que la brea se solidificó y los cristales de naftaleno precipitaron, y se obtuvo una suspensión de productos de brea con forma esférica.

Después de que la mayoría del agua se hubo eliminado por filtración, se extrajo el naftaleno de los productos de brea con forma esférica y se eliminó con n-hexano en una cantidad en peso de 6 veces aproximadamente aquella de los productos de brea con forma esférica. La brea esférica porosa resultante se calentó a 235°C pasando aire caliente en un lecho fluidizado, y se dejó reposar a 235°C durante 1 hora, para que así se oxidase, y se obtuvo una brea oxidada esférica porosa, que era no fusible al calor.

Después de eso, la brea oxidada esférica porosa resultante se activó en un lecho fluidizado a 820°C durante 400 minutos con una atmósfera de nitrógeno gaseoso que contiene el 64,5% en volumen de vapor de agua para obtener un carbono activado esférico con una densidad de empaquetamiento de 0,5 ml/g. El carbono activado esférico resultante se oxidó en el lecho fluidizado a 470°C durante 195 minutos en atmósfera de nitrógeno-oxígeno que contiene el 18,5% en volumen de oxígeno, y se redujo en el lecho fluidizado a 900°C durante 17 minutos en atmósfera de nitrógeno gaseoso, para obtener un carbono activado esférico con la superficie modificada. El tamaño promedio de partícula fue de 0,35 mm.

Las propiedades del carbono activado esférico con la superficie modificada resultante se listan en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo comparativo 2

Una resina de intercambio iónico (basada en estireno; diámetro efectivo = 0,50 a 0,65 mm; nombre comercial = Amberlite 15WET; Organo Corporation) que se había secado a 120°C durante 3 horas se tamizó a través de un tamiz con un tamaño de apertura de 250 μm para eliminar los polvos finos. A continuación, la resina de intercambio iónico esférica resultante sin los polvos finos se calentó a 600°C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno gaseoso en un lecho fluidizado para obtener un material carbonoso esférico. A continuación, 100 g del material carbonoso esférico resultante se cargaron en un tubo de reacción de cuarzo vertical con una rejilla, y se calentó a 820°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno gaseoso en un lecho fluidizado. Después de eso, el producto se activó a 820°C durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno gaseoso que contiene el 64,5% en volumen de vapor de agua para obtener 32 g de carbono activado esférico. El tamaño promedio de partícula fue de 0,35 mm.

Las propiedades del carbono activado esférico con la superficie modificada resultante se listan en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo comparativo 3

Una resina fenólica esférica (diámetro de partícula = 10 a 700 μm ; nombre comercial = High functional true spherical resin "Maririn" HF500 type; Gun Ei Chemical Industry Co., Ltd.) se tamizó a través de un tamiz con un tamaño de apertura de 250 μm para eliminar los polvos finos. A continuación, 150 g de la resina fenólica esférica resultante sin los polvos finos se cargaron en un tubo de reacción de cuarzo vertical con una rejilla, y se calentó a 900°C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno gaseoso en un lecho fluidizado para obtener 68 g de un material carbonoso esférico. A continuación, los 68 g del material carbonoso esférico resultante se cargaron en un tubo de reacción de cuarzo vertical con una rejilla, y se calentó a 900°C durante 2,5 horas en atmósfera de nitrógeno gaseoso en un lecho fluidizado, y se activó a 900°C en atmósfera de nitrógeno gaseoso que contiene el 64,5% en volumen de vapor de agua para obtener 30 g de carbono activado esférico con una densidad de empaquetamiento de 0,5 ml/g.

El carbono activado esférico resultante se oxidó posteriormente en el lecho fluidizado a 470°C durante 195 minutos en atmósfera de nitrógeno-oxígeno que contiene el 18,5% en volumen de oxígeno, y se redujo en el lecho fluidizado a 900°C durante 17 minutos en atmósfera de nitrógeno gaseoso, para obtener un carbono activado esférico con la superficie modificada. El tamaño promedio de partícula fue de 0,28 mm.

ES 2 301 915 T3

Las propiedades del carbono activado esférico con la superficie modificada resultante se listan en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo comparativo 4

5 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo comparativo 3, excepto que se usó una resina fenólica esférica (diámetro de partícula = 700 μm ; nombre comercial = Spherical cured phenolic resin ACS series PR-ACS-2-50C; Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) en lugar de la resina fenólica esférica usada en el Ejemplo comparativo 3, es decir, la resina fenólica esférica fabricada por Gunei Kagaku K.K., para obtener un carbono activado esférico con superficie modificada. El tamaño promedio de partícula fue de 0,41 mm.

10 Las propiedades del carbono activado esférico con la superficie modificada resultante se listan en las Tablas 1 y 2.

Procedimiento de evaluación de los agentes adsorbentes orales

15 Las propiedades mostradas en las Tablas 1 y 2 se midieron mediante los siguientes procedimientos.

(1) Volumen de poros

20 El carbono activado esférico con la superficie modificada o el carbono activado preparado en los Ejemplos 2 a 5 y en los Ejemplos comparativos 1 a 4 se midió mediante el procedimiento de inyección de mercurio como se ha mencionado anteriormente. Los valores mostrados en la Tabla 1 corresponden a volúmenes de poro con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm y un diámetro de poro de 20 a 15.000 nm.

(2) Cantidad total de grupos ácidos y básicos

25 La muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada (1 g) que se había molido para formar partículas con un tamaño de red 200 o inferior se añadió a 50 ml de una disolución de NaOH 0,05 N (grupos ácidos totales) o 50 ml de una disolución de HCl 0,05 N (grupos básicos totales), y la mezcla se agitó durante 48 horas. La muestra del carbono activado esférico con la superficie modificada se filtró, y se determinó la cantidad de NaOH consumida (grupos ácidos totales) o la cantidad de HCl consumida (grupos básicos totales) mediante titulación por neutralización.

(3) Prueba para medir la cantidad residual de ácido DL- β -aminoisobutírico

35 Se llevó a cabo como sigue una prueba de adsorción de ácido DL- β -aminoisobutírico para el carbono activado esférico con la superficie modificada o el carbono activado preparado en los Ejemplos 2 a 5 y los Ejemplos comparativos 1 a 4.

40 La muestra de carbono activado esférico o la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada se secó, y se pesaron con precisión 0,500 g de la muestra seca y se cargaron en un matraz cónico equipado con un tapón esmerilado. Por otra parte, se pesaron con precisión 0,100 g de ácido DL- β -aminoisobutírico y se disolvieron añadiendo tampón fosfato (pH 7,4) para preparar una disolución madre con un volumen preciso de 1000 ml. La disolución madre, en una cantidad precisa de 50 ml, se cargó en el matraz cónico equipado con un tapón esmerilado. El matraz se agitó a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 3 horas. El producto del matraz se filtró por succión a través de un filtro de membrana de 0,65 μm . Se descartó el primer filtrado (20 ml aproximadamente), y se tomó el siguiente filtrado (10 ml aproximadamente) como disolución de muestra.

45 A continuación, se pesaron con precisión 0,1 ml de la disolución de muestra y se cargaron en un tubo de prueba. Se le añadió tampón fosfato (pH 8,0) en una cantidad precisa de 5 ml, y se mezcló todo. Después de eso, se añadió una disolución preparada disolviendo 0,100 g de fluorescamina en 100 ml de acetona (para una titulación no acuosa) en una cantidad precisa de 1 ml, y se mezcló todo y se dejó reposar durante 15 minutos. La disolución resultante se analizó por fluorometría, y se midió la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 390 nm y a una longitud de onda fluorescente de 475 nm.

50 Se preparó una curva patrón produciendo 100 ml de una mezcla de 0 ml, 15 ml, 50 ml, 75 ml, y 100 ml de la disolución madre de ácido DL- β -aminoisobutírico y el resto de tampón fosfato (pH 7,4), agitando y filtrando la mezcla, cargando el filtrado resultante en una cantidad precisa de 0,1 ml en un tubo de prueba, añadiendo el tampón fosfato (pH 8,0) en una cantidad precisa de 5 ml, mezclándolo todo, añadiendo una disolución (una cantidad precisa de 1 ml) preparada disolviendo 0,100 g de fluorescamina en 100 ml de acetona (para una titulación no acuosa), mezclándolo todo, dejando reposar durante 15 minutos, analizando la disolución resultante por fluorometría, y midiendo la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 390 nm y una longitud de onda fluorescente de 475 nm. Finalmente, se calculó la cantidad (mg/dl) de ácido DL- β -aminoisobutírico restante en la disolución, usando la curva patrón.

Los valores mostrados en la Tabla 2 indican evaluaciones de “10” (no adsorbido) a “0” (completamente adsorbido).

(4) Prueba para medir cambios de la cantidad residual de ácido DL- β -aminoisobutírico

65 En la prueba (3) anteriormente mencionada, “Prueba para medir la cantidad residual de ácido DL- β -aminoisobutírico”, la muestra de carbono activado esférico o la muestra de carbono activado esférico con la superficie modificada se puso en contacto y se agitó con el ácido DL- β -aminoisobutírico durante un período de tiempo predeterminado, es

ES 2 301 915 T3

decir, durante 3 horas. Por el contrario, en la presente prueba (4), se varió el tiempo de agitación y se midió un cambio en la velocidad de adsorción para el carbono activado esférico con la superficie modificada preparado mediante el Ejemplo comparativo 1.

Las cantidades residuales de ácido DL- β -aminoisobutírico se determinaron según el procedimiento mencionado en el punto (3) anterior cuando la concentración inicial de ácido DL- β -aminoisobutírico era de 10 mg/dl, y el tiempo de agitación fue de 1 hora, 2 horas, 3 horas, 5 horas, 8 horas, 18 horas o 24 horas. Los resultados se presentan en la Figura 1 en la que también se muestran los datos para el carbono activado esférico con la superficie modificada preparado en el Ejemplo 5 (tiempo de agitación = 3 horas) como referencia.

(5) Área superficial específica

El área superficial específica se midió mediante el método BET anteriormente mencionado.

TABLA 1

Ejemplos	Material de partida	Volumen de poros (ml/g)		Grupos ácidos totales (meq/g)	Grupos básicos totales (meq/g)
		Diámetro de poro 7,5-15000 nm	Diámetro de poro 20-15000 nm		
Ejemplo comparativo 1a	Resina de intercambio iónico	0,42	0,25	0,65	0,59
Ejemplo 2	Resina de intercambio iónico	0,45	0,27	0,65	0,58
Ejemplo 3	Brea	0,64	0,54	0,58	0,55
Ejemplo 4	Brea	0,40	0,21	0,56	0,57
Ejemplo 5	Brea	0,27	0,12	0,51	0,54
Ejemplo 6	Resina de vinilo entrecruzado	0,41	0,22	0,57	0,56
Ejemplo comparativo 1	Brea	0,23	0,13	0,56	0,55
Ejemplo comparativo 2	Resina de intercambio iónico	0,41	0,27	0,17	0,60
Ejemplo comparativo 3	Resina fenólica	0,04	0,02	0,67	0,72
Ejemplo comparativo 4	Resina fenólica	0,06	0,03	0,56	0,57

TABLA 2

Ejemplos	Cantidad residual de ácido DL- β - aminoisobutírico (mg/dl)	Área superficial específica (m ² /g)	Tamaño promedio de partícula (mm)
Ejemplo comparativo 1a	3,9	1250	0,35
Ejemplo 2	3,6	1350	0,35
Ejemplo 3	3,9	1510	0,35
Ejemplo 4	4,0	1490	0,35
Ejemplo 5	4,5	1373	0,35
Ejemplo 6	3,9	1500	0,31
Ejemplo comparativo 1	6,5	1520	0,35
Ejemplo comparativo 2	7,9	1330	0,35
Ejemplo comparativo 3	4,8	1609	0,28
Ejemplo comparativo 4	5,1	1515	0,41

El agente adsorbente para la administración por vía oral según la presente invención se puede usar como agente adsorbente para la administración por vía oral para el tratamiento o la prevención de una enfermedad renal, o como agente adsorbente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad hepática.

Como enfermedad renal, se pueden mencionar, por ejemplo, insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal aguda, pielonefritis crónica, pielonefritis aguda, nefritis crónica, síndrome nefrítico agudo, síndrome nefrítico agudo progresivo, síndrome nefrítico crónico, síndrome nefrítico, nefroesclerosis, nefritis intersticial, tubulopatía, nefrosis lipóide, nefropatía diabética, hipertensión renovascular, o síndrome de hipertensión, o enfermedades renales secundarias provocadas por estas enfermedades primarias, o una insuficiencia renal leve antes de la terapia de diálisis, y se puede usar en una mejora desde la insuficiencia renal leve antes de la terapia de diálisis o de un estado patológico para un paciente durante la terapia de diálisis (véase "Clinical Nephrology", Asakura-shoten, Nishio Honda, Kenkichi Koiso, y Kiyoshi Kurokawa, 1990; y "Nephrology" Igaku-shoin, Teruo Omae y Sei Fujimi, ed., 1981).

Como enfermedad hepática, se pueden mencionar, por ejemplo, hepatitis fulminante, hepatitis crónica, hepatitis vírica, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, cáncer hepático, hepatitis autoinmunitaria, hepatopatía alérgica a fármacos, cirrosis biliar primaria, temblores, encefalopatía, disbolismo, o disfunción. Además, la sustancia carbonosa esférica porosa se puede usar en el tratamiento de una enfermedad provocada por sustancias tóxicas en el cuerpo, tales como psicosis.

La presente invención se ha explicado en lo que antecede con referencia a formas de realización particulares.

REIVINDICACIONES

1. Un adsorbente para la administración por vía oral, que comprende un carbono activado esférico con la superficie modificada en el que el diámetro medio es de 0,01 a 1 mm, el área superficial específica determinada mediante el método BET es de 700 m²/g o superior, el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm está entre 0,25 ml/g y 1,0 ml/g, la cantidad total de grupos ácidos es de 0,30 a 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 a 0,7 meq/g, excepto para un agente adsorbente para la administración por vía oral, que comprende un carbono activado esférico con la superficie modificada con un diámetro promedio de partícula de 350 μm con un área superficial específica (determinada mediante el método BET) de 1250 m²/g, un volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm de 0,42 ml/g, una cantidad total de grupos ácidos de 0,65 meq/g, y una cantidad total de grupos básicos de 0,59 meq/g.

2. Una composición farmacéutica que comprende un carbono activado esférico con la superficie modificada en el que el diámetro medio es de 0,01 a 1 mm, el área superficial específica determinada mediante el método BET es de 700 m²/g o superior, el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm está entre 0,25 ml/g y 1,0 ml/g, la cantidad total de grupos ácidos es de 0,30 a 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 a 0,7 meq/g, excepto para un agente adsorbente para la administración por vía oral, que comprende un carbono activado esférico con la superficie modificada con un diámetro promedio de partícula de 350 μm con un área superficial específica (determinada mediante el método BET) de 1250 m²/g, un volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm de 0,42 ml/g, una cantidad total de grupos ácidos de 0,65 meq/g, y una cantidad total de grupos básicos de 0,59 meq/g.

3. Uso de un carbono activado esférico con la superficie modificada en el que el diámetro medio es de 0,01 a 1 mm, el área superficial específica determinada mediante el método BET es de 700 m²/g o superior, el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm está entre 0,25 ml/g y 1,0 ml/g, la cantidad total de grupos ácidos es de 0,30 a 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 a 0,7 meq/g, excepto para un agente adsorbente para la administración por vía oral, que comprende un carbono activado esférico con la superficie modificada con un diámetro promedio de partícula de 350 μm con un área superficial específica (determinada mediante el método BET) de 1250 m²/g, un volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm de 0,42 ml/g, una cantidad total de grupos ácidos de 0,65 meq/g, y una cantidad total de grupos básicos de 0,59 meq/g, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad renal.

4. El uso según la reivindicación 3, en el que la enfermedad renal es una enfermedad seleccionada del grupo constituido por insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal aguda, pielonefritis crónica, pielonefritis aguda, nefritis crónica, síndrome nefrítico agudo, síndrome nefrítico agudo progresivo, síndrome nefrítico crónico, síndrome nefrótico, nefroesclerosis, nefritis intersticial, tubulopatía, nefrosis lipoide, nefropatía diabética, hipertensión renovascular, y síndrome de hipertensión, enfermedades renales secundarias provocadas por estas enfermedades primarias, y una insuficiencia renal leve antes de la terapia de diálisis.

5. Uso de un carbono activado esférico con la superficie modificada en el que el diámetro medio es de 0,01 a 1 mm, el área superficial específica determinada mediante el método BET es de 700 m²/g o superior, el volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm está entre 0,25 ml/g y 1,0 ml/g, la cantidad total de grupos ácidos es de 0,30 a 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 a 0,7 meq/g, excepto para un agente adsorbente para la administración por vía oral, que comprende un carbono activado esférico con la superficie modificada con un diámetro promedio de partícula de 350 μm con un área superficial específica (determinada mediante el método BET) de 1250 m²/g, un volumen de poros con un diámetro de poro de 7,5 a 15.000 nm de 0,42 ml/g, una cantidad total de grupos ácidos de 0,65 meq/g, y una cantidad total de grupos básicos de 0,59 meq/g, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad hepática.

6. El uso según la reivindicación 5, en el que la enfermedad hepática es una enfermedad seleccionada del grupo constituido por hepatitis fulminante, hepatitis crónica, hepatitis vírica, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, cáncer hepático, hepatitis autoinmunitaria, hepatopatía alérgica a fármacos, cirrosis biliar primaria, temblores, encefalopatía, disbolismo, y disfunción.

Fig. 1

