



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 288 176**

(51) Int. Cl.:

A61K 33/44 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61K 9/18 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02007918 .2**

(86) Fecha de presentación : **09.04.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1249241**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **16.10.2002**

(54) Título: **Adsorbente para administración oral.**

(30) Prioridad: **11.04.2001 JP 2001-112264**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.01.2008

(72) Inventor/es: **Sonobe, Naohiro;**
Ise, Michihito y
Morimoto, Susumu

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.01.2008

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 administración oral.

5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a un adsorbente para una administración oral. El adsorbente para una administración oral, de acuerdo con la presente invención, comprende una substancia carbonosa esférica porosa que tiene un volumen de poro dentro de un objetivo específico, y muestra una excelente adsorbibilidad de toxinas perjudiciales en tractos gastrointestinales, a pesar de una baja adsorbibilidad de componentes útiles tales como enzimas digestivas en el cuerpo, cuando se administra oralmente. Además, cuando el presente adsorbente se administra a pacientes que sufren de enfermedades hepáticas o renales, puede obtenerse un importante efecto curativo.

15 2. Descripción de la técnica relacionada

En pacientes con una carencia de una función renal o una función hepática, se acumulan o forman substancias tóxicas perjudiciales en los cuerpos, tal como sangre, con un progreso de un trastorno de las funciones de los órganos, y con ello, se produce una encefalopatía tal como un trastorno de la conciencia o uremia. Existe un número creciente de dichos pacientes de año en año, y por ello, ha llegado a ser un serio problema el desarrollo de un aparato substitutivo del órgano o un medicamento que tenga la función de eliminar substancias tóxicas de los cuerpos, en lugar de dichos órganos defectuosos. Un procedimiento para la eliminación de substancias tóxicas mediante una hemodiálisis es actualmente el que predomina en forma de un riñón artificial. Sin embargo, el riñón artificial basado en la hemodiálisis requiere un aparato especial, y por ello, se requiere un especialista experto desde un punto de vista de una manipulación segura. Además, debe tomarse sangre del cuerpo del paciente, y por ello, existen inconvenientes dado que los pacientes deben soportar altas cargas físicas, mentales y económicas. De acuerdo con ello, la hemodiálisis no es satisfactoria.

30 La patente GB 2.053.176A, describe partículas esféricas de carbón activado adecuadas para uso en una composición farmacéutica. El volumen de poro, en relación con poros que tienen un radio de poro de desde 20 hasta 15.000 nm es desde 0,05 hasta 1,0 ml/g. Más aún, estas partículas han sido tratadas con amoníaco de manera tal que su pH es desde 6 hasta 8. La patente de EE.UU. 4.761.284 y la EP 0.711.561A2, describen carbón esférico activado como un medicamento para la reducción de nefrotoxicidad causada por medicamentos perjudiciales o para absorber otras 35 toxinas exógenas o endógenas en el tracto gastrointestinal. El volumen de poro de poros que tienen un diámetro de 20 hasta 15.000 nm es de 0,01 hasta 1 ml/g o de 0,05 hasta 1,0 ml/g en la patente de EE.UU. 4.761.284, en base, sin embargo, a un intervalo de diámetro de poro de 1.000 hasta 15.000 nm.

40 Recientemente, como un medio para remediar los anteriores inconvenientes, se ha prestado una considerable atención a un adsorbente oral que puede administrarse oralmente y curar un trastorno de las funciones renal o hepática. Específicamente, un adsorbente descrito en la Publicación de Patente Japonesa Examinada (Kokoku) No. 62-11611 (= 45 patente de EE.UU. No. 4.681.764) comprende una substancia carbonosa esférica porosa que tiene grupos funcionales particulares; tiene un alto factor de seguridad y es estable para el cuerpo; y tiene una útil adsorbibilidad selectiva, es decir, una excelente adsorbibilidad de substancias perjudiciales en la presencia de un ácido biliar en el intestino, y una baja adsorbibilidad de substancias útiles tales como enzimas digestivas en el intestino. Por estas razones, el adsorbente oral es ampliamente y clínicamente usado por el paciente que sufre de un trastorno de una función hepática o renal, como un adsorbente que tiene pocos efectos secundarios tal como estreñimiento.

Sumario de la invención

50 Los inventores de la presente invención ocupados en una intensa investigación para desarrollar un adsorbente oral que tenga una más excelente adsorbibilidad selectiva que el adsorbente oral anteriormente mencionado que comprende la substancia carbonosa esférica porosa, han encontrado de manera sorprendente que una substancia carbonosa esférica porosa que tiene un volumen de poro dentro de un objetivo especial muestra una excelente adsorbibilidad selectiva, es decir, una excelente adsorbibilidad de octopamina y ácido α -aminobutírico, que es una substancia que causa una 55 encefalopatía hepática, dimetilamina, ácido β -aminoisobutírico, o ácido aspártico, que es una substancia tóxica o un precursor del mismo en una enfermedad renal, o una substancia anfótera o básica soluble en agua, tal como arginina, en la presencia de un ácido biliar o en una atmósfera intestinal, a pesar de una baja adsorbibilidad de substancias útiles, por ejemplo, enzimas digestivas, tal como α -amilasa, menor que la del adsorbente descrito en la Publicación de Patente 60 Japonesa Examinada (Kokoku) No. 62-11611. Además, los presentes inventores han encontrado igualmente que la substancia carbonosa esférica porosa recién encontrada tiene pocos efectos secundarios tales como estreñimiento, y muestra una excelente función como un medicamento oral para el tratamiento de una enfermedad hepática o renal.

65 La presente invención se basa en los hallazgos anteriores.

65 De acuerdo con ello, el objeto de la presente invención es proporcionar un adsorbente oral que muestra una excelente adsorbibilidad selectiva.

ES 2 288 176 T3

Otros objetos y ventajas de la presente invención resultarán obvios a partir de la siguiente descripción.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un adsorbente para una administración oral, que comprende una substancia carbonosa esférica porosa en la que el diámetro es de 0,01 hasta 1 mm, el área superficial específica determinada mediante el procedimiento BET es de 700 m²/g o más, el volumen de poros que tienen un diámetro de poro de 20 hasta 15.000 nm es desde no menos de 0,04 ml/g hasta no menos de 0,10 ml/g, la cantidad total de grupos ácidos es de 0,30 hasta 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 hasta 0,70 meq/g.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que muestra la relación entre la proporción de adsorción selectiva y el volumen de poro de un adsorbente carbonoso para los siete (7) adsorbentes carbonosos preparados en los Ejemplos 1 a 5 y los Ejemplos Comparativos 1 a 2.

Descripción de las realizaciones preferidas

La substancia carbonosa esférica porosa usada como el adsorbente para una administración oral de acuerdo con la presente invención, tiene un volumen de poro dentro de un objetivo específico. Es decir, un volumen de poros que tienen un diámetro de 20 hasta 15.000 nm que varía desde no menos de 0,04 ml/g hasta menos de 0,10 ml/g. Por otra parte, la Publicación de Patente Japonesa Examinada (Kokoku) No. 62-11611 anteriormente mencionada, describe un adsorbente que comprende una substancia carbonosa esférica porosa en la que el volumen de huecos que tienen un radio de poro de 100 hasta 75.000 angstrom, es decir, el volumen de poros que tienen un diámetro de 20 hasta 15.000 nm, es de 0,1 hasta 1 ml/g. Además, la Publicación Japonesa menciona que el adsorbente muestra excelente adsorbibilidad de octopamina y ácido α -aminobutírico, que es una substancia que causa una encefalopatía hepática, dimetilamina, ácido β -aminoisobutírico, o ácido aspártico, que es una substancia tóxica o un precursor de la misma en una enfermedad renal, o una substancia anfótera o básica soluble en agua, tal como arginina, en la presencia de un ácido biliar, a pesar de una baja adsorbibilidad de substancias útiles, por ejemplo, enzimas digestivas. En los Ejemplos 1 a 3 de la Publicación Japonesa, se prepararon realmente adsorbentes en los que el volumen de huecos que tenían un radio de poro de 37,5 hasta 75.000 angstrom era de 0,20 hasta 0,23 ml/g, confirmándose realmente una excelente adsorbibilidad del ácido β -aminoisobutírico, ácido γ -amino-n-butírico, dimetilamina, y octopamina.

Por el contrario, los inventores de la presente invención han encontrado que, tal como se muestra en los Ejemplos de trabajo de la presente memoria descriptiva, cuando el volumen de poros que tienen un diámetro de poro de 20 hasta 15.000 nm se ajusta a un intervalo a partir de no menos de 0,04 ml/g hasta menos de 0,10 ml/g, se reduce de manera significativa la adsorbibilidad de α -amilasa que es una substancia útil, en tanto que se mantiene una alta adsorbibilidad de ácido β -aminoisobutírico, que es una substancia tóxica. Cuando se incrementa el volumen de poros que tienen un diámetro de poro de 20 hasta 15.000 nm, son más fácilmente adsorbidas las substancias útiles tales como enzimas digestivas. Por ello, es preferible desde un punto de vista de una adsorción reducida de substancias útiles un volumen más pequeño de poros que tengan un diámetro de poro de 20 hasta 15.000 nm. Por otra parte, si el volumen de poros que tiene un diámetro de poro de este tipo llega a ser demasiado pequeño, se reduce la adsorción de substancias perjudiciales.

Por ello, en el adsorbente para una administración oral, es importante una proporción (T/U) de la cantidad de adsorción (T) de substancias tóxicas con respecto a la cantidad de adsorción (U) de substancias útiles, es decir, una proporción de adsorción selectiva. Por ejemplo, la proporción de adsorción selectiva de la substancia carbonosa esférica porosa puede evaluarse mediante la proporción (Tb/Ua) de la cantidad de adsorción (Tb) de ácido DL- β -aminoisobutírico (substancia tóxica) con respecto a la cantidad de adsorción (Ua) de α -amilasa (substancia útil). Más particularmente, la proporción de adsorción selectiva puede evaluarse, por ejemplo, mediante la ecuación:

$$A = Tb/Ua$$

en la que A indica la proporción de adsorción selectiva, Tb indica la cantidad de adsorción de ácido DL- β -aminoisobutírico, y Ua indica la cantidad de adsorción de α -amilasa.

El adsorbente carbonoso esférico poroso de la presente invención muestra una excelente proporción de adsorción selectiva cuando el volumen de poros que tienen un diámetro de poro de 20 hasta 15.000 nm varía desde no menos de 0,04 ml/g hasta no menos de 0,10 ml/g, y una más excelente proporción de adsorción selectiva cuando el volumen de poros que tienen un diámetro de poro de 20 hasta 15.000 nm varía desde no menos de 0,05 ml/g hasta no menos de 0,10 ml/g.

La substancia carbonosa esférica porosa usada como el adsorbente para una administración oral de acuerdo con la presente invención, tiene un diámetro de 0,01 hasta 1 mm. Cuando el diámetro de la substancia carbonosa esférica porosa llega a ser menor de 0,01 mm, se incrementa el área superficial exterior de la substancia carbonosa esférica porosa, y son fácilmente adsorbidas las substancias útiles tal como enzimas digestivas. Cuando el diámetro es mayor de 1 mm, se incrementa la distancia de difusión de substancias tóxicas dentro del interior de la substancia carbonosa esférica porosa, y se reduce la proporción de adsorción. Preferiblemente, el diámetro es de 0,02 hasta 0,8 mm. La expresión de que "el diámetro es de Dl hasta Du" tal como se usa aquí, significa que el porcentaje (%) de paso de

ES 2 288 176 T3

tamiz en un intervalo de una abertura de tamiz de DI hasta Du es del 90% o más en una curva patrón de acumulación de tamaños de partículas preparada de acuerdo con JIS K 1474 tal como se menciona más adelante en relación con un procedimiento para la determinación de un diámetro de partícula promedio.

5 La substancia carbonosa esférica porosa usada como el adsorbente para una administración oral de acuerdo con la presente invención, tiene un área superficial específico (denominada aquí como "SSA" más adelante) determinado mediante el procedimiento BET de 700 m²/g o mayor. Cuando la substancia carbonosa esférica porosa tiene el SSA menor de 700 m²/g, se reduce la adsorbibilidad de substancias tóxicas. Preferiblemente, el SSA es de 800 m²/g o mayor. El límite superior del SSA no está particularmente limitado, pero, preferiblemente, el SSA es de 2.500 m²/g o menor con vistas a una densidad aparente y resistencia.

10 La substancia carbonosa esférica porosa usada como el adsorbente para una administración oral de acuerdo con la presente invención, tiene una constitución especial de grupos funcionales, es decir, la cantidad total de grupos ácidos es de 0,30 hasta 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 hasta 0,70 meq/g. Cuando la substancia 15 carbonosa esférica porosa no satisface la exigencia de grupos funcionales, es decir, que la cantidad total de grupos ácidos sea de 0,30 hasta 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos sea de 0,20 hasta 0,70 meq/g, se reduce la adsorbibilidad de las substancias perjudiciales. En la exigencia de grupos funcionales, la cantidad total de grupos ácidos es, preferiblemente, de 0,30 hasta 1,00 meq/g y la cantidad total de grupos básicos es, preferiblemente, de 0,30 hasta 0,60 meq/g. Cuando el adsorbente para una administración oral de acuerdo con la presente invención se usa 20 como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hepática o renal, una constitución de grupos funcionales preferida es que la cantidad total de grupos ácidos sea de 0,30 hasta 1,20 meq/g, la cantidad total de grupos básicos sea de 0,20 hasta 0,70 meq/g, el grupo hidroxilo fenólico sea de 0,20 hasta 0,70 meq/g, y el grupo carboxilo sea de 0,15 meq/g o menor, y la proporción (a/b) de la cantidad total de grupos ácidos (a) a la cantidad total de grupos básicos (b) sea de 0,40 hasta 2,5, y la relación [(b+c)-d] entre la cantidad total de grupos básicos (b), el grupo fenólico (c), y el 25 grupo carboxilo (d) sea de 0,60 o mayor.

La substancia carbonosa esférica porosa usada como el adsorbente para una administración oral de acuerdo con la presente invención puede prepararse, por ejemplo, mediante los procedimientos siguientes.

30 En primer lugar, se agrega un compuesto aromático dicíclico o tricíclico o una mezcla de los mismos con un punto de ebullición de 200°C o superior, como un aditivo a una brea tal como una brea de petróleo o una brea de carbón. El conjunto se calienta y mezcla y, a continuación, se conforma para obtener una brea conformada. La substancia carbonosa esférica porosa es para una administración oral, y la materia prima debe tener una pureza suficiente desde un punto de vista de seguridad, y tener propiedades estables.

35 A continuación, la brea conformada se dispersa y granula en agua caliente a 70 a 180°C, con agitación, para obtener una brea conformada microesférica. Posteriormente, se extrae el aditivo y se elimina de la brea conformada mediante un disolvente que tenga una baja solubilidad para la brea, pero una alta solubilidad para el aditivo. La brea porosa resultante se oxida mediante un agente oxidante para obtener una brea porosa infusible al calor. La brea porosa 40 infusible resultante se trata a 800 a 1.000°C en un flujo de gas tal como vapor o dióxido de carbono gaseoso reactivo con el carbón para obtener una substancia carbonosa porosa.

45 A continuación, la substancia carbonosa porosa resultante se oxida a 300 a 800°C, preferiblemente a 320 a 600°C en una atmósfera que contiene de 0,1 hasta 50% en volumen, preferiblemente de 1 hasta 30% en volumen, preferiblemente de manera particular de 3 hasta 20% en volumen de oxígeno y, a continuación, se reduce con calentamiento a 800 a 1.200°C, preferiblemente a 800 a 1.000°C, en una atmósfera de un gas no oxidable para obtener la substancia carbonosa esférica porosa usada como el adsorbente para una administración oral de acuerdo con la presente invención.

50 En el procedimiento anterior, la atmósfera que contiene oxígeno en la cantidad particular puede ser oxígeno puro, u óxidos de nitrógeno o aire como la fuente de oxígeno. Como atmósfera inerte frente al carbón, puede usarse, por ejemplo, nitrógeno, argón o helio solos o en la forma de una mezcla de los mismos.

55 Los fines de la adición del compuesto aromático a la brea bruta son para potenciar la capacidad de flujo de la brea bruta y, de esta forma, hacer más fácil su granulación, y que la brea porosa se produzca mediante la extracción y eliminación del aditivo de la brea conformada y, de esta forma, sea más fácil un control de la estructura y unas calcinaciones del material carbonoso mediante oxidación en las etapas posteriores. Como aditivo, puede usarse, por ejemplo, naftaleno, metilnaftaleno, fenilnaftaleno, bencilnaftaleno, metilantraceno, fenantreno, o bifenilo, solos o en una mezcla de los mismos. Una cantidad del aditivo agregado a la brea es, preferiblemente, de 10 hasta 50 partes en peso del compuesto aromático con respecto a 100 partes en peso de la brea.

60 Es preferible que la brea y el aditivo se mezclen bajo un estado fundido con calentamiento, para lograr un mezclado homogéneo. Además, es preferible que la mezcla de la brea y el aditivo esté conformada en forma de partículas con un tamaño de partícula de aproximadamente 0,01 hasta 1 mm, para controlar el tamaño de partícula (diámetro) del adsorbente carbonoso esférico poroso resultante. La conformación puede llevarse a cabo durante el estafo fundido, o mediante el molido de la mezcla después de haberse enfriado.

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 comprenda un

ES 2 288 176 T3

hidrocarburo alifático como un componente principal, tal como nafta o queroseno, o un alcohol alifático, tal como metanol, etanol, propanol, o butanol.

El aditivo puede eliminarse de la mezcla conformada mediante extracción del aditivo con el disolvente procedente de la mezcla conformada de la brea y el aditivo, a la vez que se mantiene la forma. Se supone que, tras la extracción, se forman agujeros pasantes del aditivo en el producto conformado, pudiéndose obtener una brea conformada que tiene una porosidad uniforme.

A continuación, la brea conformada porosa resultante se hace no fusible, es decir, la brea conformada porosa resultante se oxida mediante un agente oxidante, preferiblemente a temperatura ambiente hasta 300°C, para obtener la brea conformada infusible porosa, infusible al calor. Como el agente oxidante, puede usarse, por ejemplo, gas oxígeno (O_2), o una mezcla preparada diluyendo gas oxígeno (O_2) con aire o nitrógeno.

Las propiedades de la substancia carbonosa esférica porosa usada como el adsorbente para una administración oral de acuerdo con la presente invención, fundamentalmente el diámetro de partícula promedio, el área superficial específica, el volumen de poro, la cantidad total de grupos ácidos, y la cantidad total de grupos básicos, se midieron mediante los procedimientos siguientes.

(1) Diámetro de partícula promedio

Se preparó una curva patrón de acumulación de tamaños de partículas de acuerdo con JIS K 1474 para la substancia carbonosa esférica porosa. El diámetro de partícula promedio se determinó a partir de una abertura de tamiz (mm) en un punto de intersección con una línea que es horizontal con respecto a un eje de abscisas y empieza a partir de un punto de intersección en la curva patrón de acumulación de tamaños de partículas con una línea perpendicular a partir de un punto al 50% con respecto al eje de abscisas.

(2) Área superficial específica

Se midió una 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 por la muestra de substancia carbonosa esférica porosa, pudiéndose calcular el área superficial específica mediante una ecuación BET. Más particularmente, la substancia carbonosa esférica porosa se cargó como una muestra en un tubo de muestras. A través del tubo de muestras se pasó una corriente de gas helio que contenía 30% en volumen de nitrógeno, y se midió la cantidad de nitrógeno adsorbido por la substancia carbonosa esférica porosa mediante los procedimientos siguientes. Específicamente, el tubo de muestra se enfrió a -196°C, con lo cual el nitrógeno se adsorbió por la muestra de substancia carbonosa esférica porosa y, a continuación, se elevó la temperatura del tubo de muestra hasta la temperatura ambiente. Durante la elevación de temperatura, el nitrógeno fue emitido fuera de la muestra de substancia carbonosa esférica porosa. La cantidad de nitrógeno emitido se midió mediante un detector de tipo de conductividad térmica en forma de una cantidad (v) de gas adsorbido.

De acuerdo con un procedimiento de un solo punto (presión relativa $x = 0,3$) se calculó el valor v_m por la adsorción de nitrógeno a la temperatura del nitrógeno líquido, usando la ecuación aproximada:

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

derivada a partir de la ecuación BET. A continuación, se calculó 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_m es la cantidad de adsorción (cm^2/g) necesaria para formar una capa monomolecular sobre la superficie de la muestra, v es la cantidad de adsorción (cm^2/g) realmente encontrada, y x es la presión relativa.

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

El volumen de poro puede medirse mediante un porosímetro de mercurio (por ejemplo, AUTOPORE 9200 fabricado por MICROMERITICS). La substancia carbonosa esférica porosa se cargó como una muestra en un recipiente de muestras, y se desgasificó bajo una presión de 2,67 Pa o menor durante 30 minutos. A continuación, se introdujo mercurio dentro del recipiente de muestras aplicándose una presión que gradualmente se incrementó (presión máxima = 414 MPa) para forzar al mercurio a entrar dentro de los microporos de la muestra de substancia carbonosa esférica porosa. La distribución del volumen de poro de la muestra de substancia carbonosa esférica porosa se midió a partir de la relación entre la presión y la cantidad de mercurio forzado mediante las ecuaciones mencionadas más adelante. Específicamente, se insertó un volumen de mercurio dentro de la muestra de substancia carbonosa esférica porosa mientras se aplicaba una presión creciente desde una presión (0,07 MPa) correspondiente a un diámetro de poro de 15 μm hasta la presión máxima (414 MPa) correspondiente a un diámetro de poro de 3 nm. El diámetro de poro puede calcularse tal como sigue. Cuando el mercurio se fuerza dentro de un microporo cilíndrico con un diámetro (D) me-

ES 2 288 176 T3

diante la aplicación de una presión (P), la tensión superficial (γ) del mercurio se compensa con una presión que actúa sobre una sección del microporo, y en consecuencia, 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. De acuerdo con ello, se cumple la ecuación siguiente:

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

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

$$D = 1,27/P$$

dado que la tensión superficial de mercurio es de 484 dinas/cm, el ángulo de contacto del mercurio y el carbón es de 130°, la unidad de presión P es en MPa, y la unidad de diámetro de poro D es en μm . El volumen de poros que tienen un diámetro de poro de 20 hasta 15.000 nm en la presente invención corresponde a un volumen de mercurio insertado mediante la aplicación de una presión creciente de desde 0,07 MPa hasta 63,5 MPa.

(4) Cantidad total de grupos ácidos

La cantidad total de grupos ácidos es la cantidad de NaOH consumida, la cual puede determinarse agregando 1 g de la muestra de substancia carbonosa esférica porosa, después de haberla triturado para formar partículas con un tamaño menor de malla 200, a 50 ml de una solución de NaOH 0,05 N, agitando la mezcla durante 48 horas y, a continuación, separando por filtración la muestra de substancia carbonosa esférica porosa y valorándola hasta neutralización.

(5) Cantidad total de grupos básicos

La cantidad total de grupos básicos es la cantidad de ClH consumida, la cual puede determinarse agregando 1 g de muestra de substancia carbonosa esférica porosa, después de haberla triturado para formar partículas con un tamaño menor de malla 200, a 50 ml de una solución de ClH 0,05 N, agitando la mezcla durante 24 horas y, a continuación, separando por filtración la muestra de substancia carbonosa esférica porosa y valorándola hasta neutralización.

La substancia carbonosa esférica porosa usada como el adsorbente para una administración oral de acuerdo con la presente invención, contiene ambos grupos iónicos, es decir, grupos ácidos y grupos básicos, tal como se ha indicado anteriormente, y muestra una excelente adsoribilidad selectiva de substancias tóxicas bajo una atmósfera intestinal. De acuerdo con ello, la substancia carbonosa esférica porosa es eficaz en el tratamiento de una enfermedad hepática, tal como temblor, encefalopatía, disbolismo, o disfunción, e igualmente es eficaz en la mejora de una afección de enfermedad para un paciente que sufre de una enfermedad renal en un fallo renal leve antes de la terapia de diálisis o para un paciente durante la terapia de diálisis. Además, la substancia carbonosa esférica porosa puede usarse en el tratamiento de una enfermedad causada por substancias tóxicas en el cuerpo, tal como psicosis.

Cuando el adsorbente para una administración oral de acuerdo con la presente invención se usa como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hepática o renal, la dosificación depende del sujeto (humano u otro animal), edad, diferencias individuales, afecciones de la enfermedad, etc. De acuerdo con ello, en algunos casos, puede ser apropiada una dosificación fuera de la dosificación siguiente, pero, en general, la dosificación oral en el caso de un humano es usualmente de 1 hasta 20 g del adsorbente por día, en el que la dosificación diaria puede dividirse en tres o cuatro porciones. De manera apropiada, la dosificación puede variar con las afecciones de la enfermedad. La formulación puede administrarse en cualquier forma, tal como polvos, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, suspensiones, bastones, envases divididos, o emulsiones. En el caso de cápsulas, pueden usarse las cápsulas de gelatina usuales, o si es necesario, cápsulas entéricas. En el caso de comprimidos, las formulaciones deben separarse en las partículas finas originales dentro del cuerpo. El adsorbente puede usarse como una mezcla con un agente de control de electrolitos, tal como un gel de aluminio o KAYEXALATE® (Windrop Lab, U.S.A.) u otros agentes.

Ejemplos

La presente invención se ilustrará a continuación adicionalmente, pero de ninguna forma sin limitarse a ellos, mediante los Ejemplos siguientes.

En los Ejemplos siguientes, se llevaron a cabo un ensayo de adsorción de α -amilasa y un ensayo de adsorción de ácido DL- β -aminoisobutírico de acuerdo con los procedimientos siguientes, y la proporción de adsorción selectiva se calculó mediante el procedimiento siguiente.

ES 2 288 176 T3

(1) Ensayo de adsorción de α -amilasa

La muestra de substancia carbonosa esférica porosa se secó, se pesaron con exactitud 0,125 g de la muestra seca y se cargaron dentro de un matraz cónico equipado con un tapón esmerilado. Por otra parte, se pesaron con exactitud 0,100 g de α -amilasa (de tipo licuado) y se disolvieron mediante la adición de un tampón de fosfato (pH 7,4) para preparar una solución madre con un volumen exacto de 1.000 ml. La solución madre en una cantidad exacta 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 con succión a través de un filtro de membrana de 0,65 μm . Se descartó un primer filtrado (aproximadamente de 20 ml), tomándose un filtrado posterior (aproximadamente de 10 ml) como una solución de muestra.

Además, se repitieron los mismos procedimientos excepto que únicamente se usó un tampón de fosfato (pH 7,4), para obtener un filtrado como una solución correctora. La solución de muestra y la solución correctora se analizaron mediante un análisis adsorciométrico, usando un tampón de fosfato (pH 7,4) como un control. Se midió la adsorbancia a una longitud de onda de 282 nm. La diferencia entre la adsorbancia de la solución de muestra y la adsorbancia de la solución correctora se tomó como la adsorbancia del ensayo.

Se preparó una curva patrón adicionando la solución madre de α -amilasa en una cantidad exacta de 0 ml, 25 ml, 50 ml, 75 ml, ó 100 ml a un matraz calibrado, adicionando un tampón de fosfato (pH 7,4) a 100 ml, y midiendo la adsorbancia a una longitud de onda de 282 nm. A partir de la adsorbancia del ensayo y la curva patrón, se calculó la cantidad (mg/dl) de α -amilasa remanente en la solución.

Para medir la dependencia con la cantidad de muestra de substancia carbonosa esférica porosa, se repitió el mismo procedimiento, excepto que la cantidad de muestra de substancia carbonosa esférica porosa usada fue de 0,500 g, midiéndose la adsorbancia del ensayo y calculándose la cantidad de α -amilasa remanente en la solución como anteriormente.

(2) Ensayo de adsorción de ácido DL- β aminoisobutírico

La muestra de substancia carbonosa esférica porosa se secó, se pesaron con exactitud 2,500 g de la muestra seca y se cargaron dentro de un matraz cónico equipado con un tapón esmerilado. Por otra parte, se pesaron con exactitud 0,100 g de ácido DL- β -aminoisobutírico y se disolvieron mediante la adición de un tampón de fosfato (pH 7,4) para preparar una solución madre con un volumen exacto de 1.000 ml. La solución madre en una cantidad exacta 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 con succión a través de un filtro de membrana de 0,65 μm . Se descartó un primer filtrado (aproximadamente de 20 ml), tomándose un filtrado posterior (aproximadamente de 10 ml) como una solución de muestra.

A continuación, se pesaron con exactitud 0,1 ml de la solución de muestra y se cargaron en un tubo de ensayo. Al mismo, se agregó tampón de fosfato (pH 7,4) en una cantidad exacta de 5 ml, y el conjunto se mezcló. Despues de esto, se agregó una solución preparada mediante la disolución de 0,100 g de fluorescamina en 100 ml de acetona (para una valoración no acuosa) en una cantidad exacta de 1 ml, y el conjunto ser mezcló y dejó reposar durante 15 minutos. La solución resultante se analizó mediante fluorometría, y la fluorescencia se midió a una longitud de onda de excitación de 390 nm y una longitud de onda fluorescente de 475 nm.

Se preparó una curva patrón mediante la producción de 100 ml de una mezcla de 0 ml, 25 ml, 50 ml, 75 ml, ó 100 ml de la solución madre de ácido DL- β -aminoisobutírico y el resto de un tampón de fosfato (pH 7,4), agitación y filtración de la mezcla, carga del filtrado resultante en una cantidad exacta de 0,1 ml a un tubo de ensayo, adición de un tampón de fosfato (pH 8,0) en una cantidad exacta de 5 ml, mezclado del conjunto, adición de una solución (una cantidad exacta de 1 ml) preparada mediante la disolución de 0,100 g de fluorescamina en 100 ml de acetona (para una valoración no acuosa), mezclado del conjunto, reposo durante 15 minutos, análisis de la solución resultante mediante fluorometría, y medición de 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 remanente en la solución, usando una curva patrón.

Para medir la dependencia con la cantidad de muestra de substancia carbonosa esférica porosa, se repitió el mismo procedimiento, excepto que la cantidad de muestra de substancia carbonosa esférica porosa usada fue de 0,500 g, midiéndose la fluorescencia del ensayo y calculándose la cantidad de ácido DL- β -aminoisobutírico remanente en la solución como anteriormente.

(3) Proporción de adsorción selectiva

La proporción de adsorción selectiva se calculó a partir a partir de la cantidad de α -amilasa remanente en la solución en el ensayo de adsorción de α -amilasa, en el cual la cantidad del adsorbente carbonoso usado fue de 0,500 g y la cantidad de ácido DL- β -aminoisobutírico remanente en la solución en el ensayo de adsorción del ácido DL- β -aminoisobutírico, en el que la cantidad de adsorbente carbonoso usada fue de 0,500 g, usando la ecuación:

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

ES 2 288 176 T3

en la que A indica la proporción de adsorción selectiva, Tr indica la cantidad de ácido DL- β -aminoisobutírico remanente en la solución, y Ur indica la cantidad de α -amilasa remanente en la solución.

Ejemplo 1

5 Se cargaron brea de petróleo (68 kg) (punto de reblandecimiento = 210°C; contenido en insolubles en quinoleína = no más del 1% en peso; proporción de átomos de hidrógeno/átomos de carbono = 0,63) y naftaleno (32 kg) dentro de un autoclave (volumen interno = 300 l) equipado con palas de agitación, se fundieron a 180°C y se mezclaron. La mezcla se extruyó a 80 a 90°C para formar productos conformados tipo hilera. A continuación, los productos conformados tipo hilera se partieron de manera tal que la relación de diámetro a longitud fuera aproximadamente de 1 a 2.

10 Los productos partidos resultantes se agregaron a una solución acuosa que contenía 0,23% en peso de alcohol polivinílico (índice de saponificación = 88%) y se calentaron a 93°C, y dispersaron con agitación con el fin de darles forma esférica. A continuación, se enfrió el conjunto reemplazando la solución acuosa de alcohol polivinílico con agua, a 20°C durante 3 horas, con lo cual, la brea se solidificó, los cristales de naftaleno se precipitaron y se obtuvo una suspensión de productos conformados esféricos de brea.

15 Despues de eliminar la mayor parte del agua por filtración, se extrajo el naftaleno de la brea y se eliminó con n-heptano en una cantidad de aproximadamente 6 veces la de los productos conformados esféricos de brea. La brea esférica porosa resultante se calentó a 235°C mediante el paso de aire caliente en un lecho fluidizado y se dejó reposar a 235°C durante 1 hora con el fin de oxidarla, obteniéndose una brea oxidada esférica porosa, la cual es infusible al calor.

20 Despues de esto, la brea oxidada esférica porosa resultante se activó en un lecho fluidizado a 900°C durante 170 minutos mediante una atmósfera de gas nitrógeno que contenía 50% en volumen de vapor, para obtener un carbón activado esférico poroso. A continuación, el carbón activado esférico poroso resultante se oxidó en un lecho fluidizado a 470°C durante 195 minutos mediante una atmósfera de nitrógeno-oxígeno que contenía 18,5% en volumen de oxígeno, y se redujo en un lecho fluidizado a 900°C durante 17 minutos mediante una atmósfera de gas nitrógeno, obteniéndose una substancia carbonosa esférica porosa.

30 En las Tablas 1 y 2 se enumeran las propiedades de la substancia carbonosa resultante.

Ejemplo 2

35 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que el tiempo de activación de la brea oxidada esférica porosa fue de 80 minutos, para obtener la substancia carbonosa esférica porosa. En las Tablas 1 y 2 se enumeran las propiedades de la substancia carbonosa resultante.

Ejemplo 3

40 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que el tiempo de activación de la brea oxidada esférica porosa fue de 120 minutos, para obtener la substancia carbonosa esférica porosa. En las Tablas 1 y 2 se enumeran las propiedades de la substancia carbonosa resultante.

Ejemplo 4

45 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que el tiempo de activación de la brea oxidada esférica porosa fue de 240 minutos, para obtener la substancia carbonosa esférica porosa. En las Tablas 1 y 2 se enumeran las propiedades de la substancia carbonosa resultante.

Ejemplo 5

50 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que la temperatura del baño de enfriamiento para la precipitación de la brea y los cristales de naftaleno fue de 25°C, para obtener la substancia carbonosa esférica porosa. En las Tablas 1 y 2 se enumeran las propiedades de la substancia carbonosa resultante.

Ejemplo Comparativo 1

55 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que, en lugar de la activación de la brea oxidada esférica porosa, se elevó la temperatura de la brea oxidada esférica porosa hasta 900°C durante 90 minutos en un lecho fluidizado mediante una corriente de nitrógeno y, una vez que se alcanzó la temperatura de 900°C, la brea se dejó reposar hasta enfriarse, para obtener la substancia carbonosa esférica porosa. En las Tablas 1 y 2 se enumeran las propiedades de la substancia carbonosa resultante.

Ejemplo Comparativo 2

60 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que la temperatura del baño de enfriamiento para la precipitación de la brea y los cristales de naftaleno fue de 30°C, y la temperatura para la oxidación de la brea esférica porosa a la brea oxidada esférica porosa fue de 260°C, para obtener la substancia carbonosa esférica porosa. En las Tablas 1 y 2 se enumeran las propiedades de la substancia carbonosa resultante.

ES 2 288 176 T3

Ejemplo Comparativo 3

La substancia carbonosa esférica porosa obtenida en el Ejemplo 1 se molió mediante un molino hasta un material en polvo que tenía un tamaño de partícula promedio de 20 µm, para obtener una substancia carbonosa esférica porosa en polvo. En las Tablas 1 y 2 se enumeran las propiedades de la substancia carbonosa resultante.

Ejemplo Comparativo 4

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que no se llevó a cabo el tratamiento de reducción del carbón activado esférico poroso, para obtener la substancia carbonosa esférica porosa. En las Tablas 1 y 2 se enumeran las propiedades de la substancia carbonosa resultante.

Ejemplo Comparativo 5

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que no se llevaron a cabo el tratamiento de oxidación y el tratamiento de reducción del carbón activado esférico poroso, para obtener la substancia carbonosa esférica porosa. En las Tablas 1 y 2 se enumeran las propiedades de la substancia carbonosa resultante.

Ejemplo Comparativo 6

Para comparación, se evaluó de la misma manera un carbón activado medicinal citado en la *Japanese Pharmacopoeia*. El carbón activado medicinal es un carbón en polvo. En las Tablas 1 y 2 se enumeran los resultados.

TABLA 1

	Materia prima	Tiempo de activación min	Volumen de poro ml/g	Diámetro de partícula promedio	
				SSA m ² /g	µm
	Ejemplo 1	brea	170	1300	0,08
	Ejemplo 2	brea	80	800	0,06
	Ejemplo 3	brea	120	1100	0,07
	Ejemplo 4	brea	240	1800	0,09
	Ejemplo 5	brea	170	1320	0,09
	Ejemplo				
	Comp. 1	brea	0	540	0,03
	Ejemplo				
	Comp. 2	brea	170	1350	0,12
	Ejemplo				
	Comp. 3	brea	170	1350	-
	Ejemplo				20
	Comp. 4	brea	170	1300	0,15
	Ejemplo				
	Comp. 5	brea	170	1300	0,09
	Ejemplo				
	Comp. 6	carbón medicinal activado	-	900	0,42
					40

El volumen de poro en la Tabla 1 se determinó mediante un procedimiento de inyección de mercurio y corresponde a un volumen de poros con un diámetro de 20 hasta 15.000 nm.

Tabla 2

	Cantidad total de grupos ácidos Meq/g	Cantidad total de grupos básicos meq/g	Cantidad de α -amilasa remanente en soluciones (mg/dl)	Cantidad de ácido DL- β -aminoisobutírico en soluciones (mg/dl)	Proporción de adsorción selectiva
Ejemplo 1	0,67	0,54	8,47	7,19	5,24
Ejemplo 2	0,62	0,47	8,77	7,83	6,19
Ejemplo 3	0,65	0,50	8,61	7,55	5,72
Ejemplo 4	0,68	0,57	8,63	7,02	5,17
Ejemplo 5	0,67	0,54	8,38	7,15	5,23
Ejemplo Comp. 1	0,52	0,36	9,06	8,59	8,59
Ejemplo Comp. 2	0,67	0,54	7,85	5,56	5,25
Ejemplo Comp. 3	0,68	0,55	7,78	5,10	5,21
Ejemplo Comp. 4	2,48	0,06	6,33	2,56	7,70
Ejemplo Comp. 5	0,18	0,58	8,63	7,68	8,46
Ejemplo Comp. 6	0,65	0,44	0,04	0,00	8,99

ES 2 288 176 T3

La Figura 1 muestra la relación entre la proporción de adsorción selectiva y el volumen de poro del adsorbente carbonoso, para siete (7) adsorbentes carbonosos preparados en los Ejemplos 1 a 5 y los Ejemplos Comparativos 1 a 2. Los siete adsorbentes tienen propiedades similares aparte del volumen de poro, y se prepararon mediante procedimientos similares. Tal como resulta obvio a partir de la Figura 1, el adsorbente carbonoso que tiene el volumen de poro de 0,04 hasta 0,10 ml/g muestra una excelente proporción de adsorción selectiva. Además, tal como resulta evidente a partir de la Tabla 2 y de la Figura 1, el adsorbente carbonoso esférico poroso de la presente invención tiene una excelente y selectiva proporción de adsorción.

Ejemplos para confirmar la seguridad

(1) Confirmación de la seguridad en dosis únicas

El adsorbente preparado en el Ejemplo 1 de acuerdo con la presente invención se usó como una muestra. La muestra se administró oralmente de manera forzada a cinco ratas SD macho (de 6 semanas de edad) a una dosificación de 5 g/kg/día mediante un catéter desechable flexible para cada rata. Al octavo día después del día de la administración, se observaron la supervivencia, comportamiento, aspecto y cambio de peso. Al noveno día después del día de la administración, se llevó a cabo la autopsia. Se observaron visualmente los hígados, riñones y tractos gastrointestinales, y se comprobó el peso de cada uno de los hígados y riñones.

No se observó anormalidad general en cada rata, poco después de la administración ni durante el período de observación. No se observaron ni supresión de incremento de peso corporal, ni cambio en el peso de los órganos. Además, en la autopsia, no se observó visualmente cambio en las ratas. No se observó visualmente cambio en los tractos gastrointestinales de cada rata. Al igual que anteriormente, no se observaron cambios toxicológicos en un ensayo de dosis única del adsorbente de acuerdo con la presente invención.

(2) Confirmación de seguridad en dosis repetidas

El adsorbente preparado en el Ejemplo 1 de acuerdo con la presente invención se usó como una muestra. Se preparó un alimento mezclado de manera que la dosis fuera de 5 g/kg/día. Durante 28 días, se dejaron a cinco ratas SD macho (de 6 semanas de edad) que ingirieron libremente el alimento durante las 24 horas. Mientras se llevó a cabo la administración, se observaron la supervivencia, comportamiento, aspecto, y cambio de peso. El día 29 después de comenzada la administración, se extrajeron muestras de sangre y se llevaron a cabo las autopsias. Se observaron visualmente los hígado, riñones y tractos gastrointestinales, y se comprobaron los pesos de cada uno de los hígados y riñones. Mediante un sistema hemoquímico, se comprobaron las fracciones de proteína en suero, el colesterol total, y el fósforo inorgánico.

No se observaron cambios en las condiciones generales en cada rata durante el período de ensayo. El peso corporal de cada rata y la cantidad de alimento ingerido se incrementaron satisfactoriamente. A partir del alimento ingerido de aproximadamente 5 g/kg/día se calculó una dosificación promedio. No se observó ningún cambio particular en los pesos de los órganos ni en los análisis hemoquímicos. Además, en las autopsias, no se observó visualmente en cada rata ningún cambio que pudiera haber sido causado por la administración del adsorbente de la presente invención. No se observó visualmente ninguna anormalidad en los tractos gastrointestinales de cada rata. Al igual que anteriormente, no se observó ningún cambio toxicológico durante 28 días en un ensayo de una dosis repetida del adsorbente de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo farmacológico

(1) Mejoramiento de la función de una enfermedad renal

El adsorbente preparado en el Ejemplo 1 de acuerdo con la presente invención se usó como una muestra. Dieciocho ratas con un trastorno renal se dividieron en dos grupos, un grupo de control (9 ratas) y un grupo de administración del presente adsorbente (9 ratas), de manera que no hubo un desequilibrio importante entre ellos. Durante 19 semanas, se administró un alimento normal a las ratas del grupo de control, en tanto que a las ratas del grupo de administración se le administró oralmente el alimento normal y el adsorbente de la presente invención (en una cantidad de 0,4 g/día por 100 g de peso corporal). Después de la administración, se evaluaron las funciones renales, es decir, el lavado de creatinina y el valor de creatinina en suero, y se analizó la cantidad de proteínas en orina después de la recogida de orina de 24 horas. Además, la lesión en el riñón se examinó mediante una muestra teñida con PAS. Para un ensayo estadístico entre los grupos, se usó el ensayo t.

En el grupo de control, el lavado de creatinina fue de $0,168 \pm 0,031$ (promedio \pm DS) ml/min/100 g de peso, el valor de creatinina en suero fue de $1,5 \pm 0,2$ mg/dl, y la cantidad de proteínas en orina excretadas fue de 118 ± 43 mg/día. Por el contrario, en el grupo de administración, el lavado de creatinina fue de $0,217 \pm 0,042$ (promedio \pm DS) ml/min/100 g de peso, el valor de creatinina en suero fue de $1,2 \pm 0,1$ mg/dl, y la cantidad de proteínas en orina excretadas fue de 64 ± 37 mg/día. La mejora fue estadísticamente significativa ($p<0,05$).

Un examen histológico-patológico del riñón reveló que las lesiones en el glomérulo y estroma fueron claramente inhibidas en el grupo de administración, en comparación con el grupo de control.

ES 2 288 176 T3

De acuerdo con ello, las afecciones de la enfermedad renal fueron mejoradas de manera definitiva en el grupo de administración del presente adsorbente en comparación con el grupo de control.

(2) Mejoramiento de la función de una enfermedad hepática

El adsorbente preparado en el Ejemplo 1 de acuerdo con la presente invención se usó como una muestra. Catorce ratas con hepatitis inducida mediante tetracloruro de carbono se dividieron en dos grupos, un grupo de control (7 ratas) y un grupo de administración del presente adsorbente (7 ratas), de manera que no hubo un desequilibrio importante entre ellos. Durante 10 semanas, se administró un alimento normal a las ratas del grupo de control, en tanto que a las ratas del grupo de administración se le administró un alimento mezclado que contenía 5% de adsorbente de la presente invención. Como un índice de fibrosis hepática, se midió la prolilhidroxilasa (PH) en suero, y para examinar la función del hígado se llevó a cabo un ensayo de tolerancia al ICG (verde de indocianina), 0 semanas, 9 semanas, y 10 semanas después de iniciarse la administración. Para un ensayo estadístico entre los grupos, se usó el ensayo t.

En el grupo de control, la prolilhidroxilasa (PH) en suero fue de $832,3 \pm 517,5$ (promedio \pm DS) ng/ml después de 9 semanas, y de $854,6 \pm 575,6$ ng/ml después de 10 semanas; por el contrario, en el grupo de administración del presente adsorbente, la prolilhidroxilasa (PH) en suero fue de $435,0 \pm 138,0$ (promedio \pm DS) ng/ml después de 9 semanas, y de $417,2 \pm 255,6$ ng/ml después de 10 semanas. Aunque no se encontró una significación estadística, existe una tendencia a observar valores más bajos en el grupo de administración en comparación con el grupo de control.

En el grupo de control, el ensayo de tolerancia a ICG fue de $1,02 \pm 0,16$ (promedio \pm DS) mg/dl después de 9 semanas, y de $0,78 \pm 0,14$ mg/dl después de 10 semanas, en tanto que, en el grupo de administración del presente adsorbente, el ensayo de tolerancia a ICG fue de $0,49 \pm 0,02$ (promedio \pm DS) mg/dl después de 9 semanas, y de $0,44 \pm 0,06$ mg/dl después de 10 semanas. En el grupo de control, se observó un remanente de ICG agregada en sangre, en tanto que en el grupo de administración del presente adsorbente, dicho remanente fue inhibido de manera significativa.

Al igual que anteriormente, se sugiere fuertemente que el adsorbente de la presente invención puede mejorar una disfunción hepática acompañada de fibrosis, e inhibe cualquier progreso de la hepatitis hacia la cirrosis hepática.

30 Ejemplo de aplicación a la disfunción hepática

(1) Un paciente hombre (de 79 años de edad) que sufría de una disfunción hepática mostró 47 unidades de GOT (transaminasa glutámico-oxaloacética) y 66 unidades de GPT (transaminasa glutámico-pirúvica). Se inició una administración oral del adsorbente de la presente invención con el paciente y se continuó a una dosis de 3 g/día. Cuatro meses después, la GOT bajó a 21 unidades, y la GPT bajó a 24 unidades. Se continuó la administración, y 7 meses después del comienzo de la administración, la GOT bajó a 18 unidades, y la GPT bajó a 21 unidades. Al igual que anteriormente, se observó una mejora de la función hepática.

(2) Un paciente hombre (de 46 años de edad) que sufría de hepatitis crónica mostró 169 unidades de GOT y 353 unidades de GPT. Se inició una administración oral del adsorbente de la presente invención con el paciente y se continuó a una dosis de 6 g/día. Un mes más tarde, la GOT bajó a 15 unidades, y la GPT bajó a 15 unidades, y seis meses más tarde, la GOT bajó a 14 a 22 unidades, y la GPT bajó a 14 a 21 unidades. Al igual que anteriormente, se observó una afección estable y una mejora de la función hepática.

45 Ejemplo de aplicación a la disfunción renal

(1) Un paciente hombre (de 73 años de edad) que sufría de un fallo renal crónico mostró 3,1 mg/dl de S-Cr, y 64,8 mg/dl de BUN. Se inició una administración oral del adsorbente de la presente invención con el paciente y se continuó a una dosis de 6 g/día. Un mes después, la S-Cr bajó a 1,5 mg/dl, y la BUN bajó a 17,2 mg/dl. Se continuó la administración, y 6 meses después del comienzo de la administración, la S-Cr bajó a 1,5 a 2,2 mg/dl, y la BUN bajó a 17,0 a 29,1 mg/dl. Al igual que anteriormente, se observó una afección estable y una mejora de la función renal.

(2) Un paciente hombre (de 42 años de edad) que sufría de un fallo renal crónico causado por nefritis glomerular mostró 2,9 mg/dl de S-Cr, y 55 mg/dl de BUN. Se inició una administración oral del adsorbente de la presente invención con el paciente y se continuó a una dosis de 6 g/día. Dos meses después, la S-Cr bajó a 2,2 mg/dl, y la BUN bajó a 52 mg/dl. Se continuó la administración, y 6 meses después del comienzo de la administración, la S-Cr bajó a 1,8 mg/dl, y la BUN bajó a 42 mg/dl. Al igual que anteriormente, se observó una mejora de la función renal.

Al igual que anteriormente, en comparación con el adsorbente oral descrito en la Solicitud de Patente Japonesa Examinada (Kokoku) No. 62-11611, el adsorbente oral que comprende la substancia carbonosa esférica porosa de acuerdo con la presente invención, puede mantener una excelente adsorbibilidad de octopamina y ácido α -aminobutírico, que es una substancia que causa encefalopatía hepática, dimetilamina, ácido β -aminoisobutírico, o ácido aspártico, que es una substancia tóxica o un precursor del mismo en una enfermedad renal, o una substancia anfótera o básica soluble en agua, tal como arginina, en la presencia de un ácido biliar o en una atmósfera intestinal, al tiempo que disminuye la adsorbibilidad de substancias útiles, por ejemplo, enzimas digestivas. Además, el adsorbente oral de la presente invención tiene pocos efectos secundarios tales como estreñimiento, y muestra una excelente función como un medicamento oral para el tratamiento de una enfermedad hepática o renal, como el adsorbente oral descrito en la Solicitud de Patente Japonesa Examinada (Kokoku) No. 62-11611.

ES 2 288 176 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un adsorbente para una administración oral, que comprende una substancia carbonosa esférica porosa en la que el diámetro es de 0,01 hasta 1 mm, el área superficial específica determinada mediante el procedimiento BET es de 700 m²/g o más, el volumen de poros que tienen un diámetro de poro de 20 hasta 15.000 nm es desde no menos de 0,04 ml/g hasta no menos de 0,10 ml/g, la cantidad total de grupos ácidos es de 0,30 hasta 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 hasta 0,70 meq/g.
- 10 2. El adsorbente de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el diámetro es de 0,02 hasta 0,8 mm.
- 15 3. El adsorbente de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el área superficial específica determinada mediante el procedimiento BET es de 700 hasta 2.500 m²/g.
- 20 4. Una composición farmacéutica que comprende una substancia carbonosa esférica porosa en la que el diámetro es de 0,01 hasta 1 mm, el área superficial específica determinada mediante el procedimiento BET es de 700 m²/g o más, el volumen de poros que tienen un diámetro de poro de 20 hasta 15.000 nm es desde no menos de 0,04 ml/g hasta no menos de 0,10 ml/g, la cantidad total de grupos ácidos es de 0,30 hasta 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 hasta 0,70 meq/g, y un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente.
- 25 5. Uso de una substancia carbonosa esférica porosa en la que el diámetro es de 0,01 hasta 1 mm, el área superficial específica determinada mediante el procedimiento BET es de 700 m²/g o más, el volumen de poros que tienen un diámetro de poro de 20 hasta 15.000 nm es desde no menos de 0,04 ml/g hasta no menos de 0,10 ml/g, la cantidad total de grupos ácidos es de 0,30 hasta 1,20 meq/g, y la cantidad total de grupos básicos es de 0,20 hasta 0,70 meq/g, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad hepática o renal.
- 30 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la composición farmacéutica es para el tratamiento de fallo renal crónico, hepatitis crónica, o cirrosis hepática.

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

