

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 233**

51 Int. Cl.:

A61K 33/44	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01)
A61P 39/02	(2006.01)
B01J 20/20	(2006.01)
B01J 20/30	(2006.01)
C01B 31/10	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
A61L 15/18	(2006.01)
B01J 20/28	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2011 PCT/JP2011/072960**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO2012050025**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2011 E 11832460 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2628483**

54 Título: **Adsorbente médico y método para producirlo**

30 Prioridad:

14.09.2011 JP 2011200213
12.10.2010 JP 2010229408

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2017

73 Titular/es:

FUTAMURA KAGAKU KABUSHIKI KAISHA
(100.0%)
29-16, Meieki 2-chome Nakamura-ku
Nagoya-shi, Aichi 450-0002, JP

72 Inventor/es:

KUROKAWA, HIROYUKI;
HIBI, KEITA;
KOUSAKA, TSUTOMU y
SUZUKI, KEISUKE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 615 233 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 médico y método para producirlo

CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente invención se refiere a un adsorbente médico para administración oral, que comprende carbón activado obtenido usando celulosa refinada o celulosa regenerada como material de partida, así como un método para producirlo, y en particular se refiere a un adsorbente médico para administración oral, que comprende carbón activado derivado de celulosa con excelente rendimiento de adsorción selectiva para sustancias tóxicas y excelente rendimiento de adsorción, así como a un método para producirlo.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

- 10 Los pacientes con enfermedad renal o hepática acumulan sustancias tóxicas en la sangre, que pueden causar encefalopatías como uremia y alteración de la conciencia. El número de estos pacientes está aumentando año tras año. Los riñones artificiales hemodializantes y similares se usan para el tratamiento de tales pacientes, para eliminar las sustancias tóxicas del cuerpo. Sin embargo, estos riñones artificiales son problemáticos en el sentido de que deben ser manejados por un profesional para la gestión de la seguridad, y crean una carga física, psicológica y económica sobre los pacientes durante la extracción de sangre fuera del cuerpo, y por lo tanto son menos que satisfactorios.

- 15 Se han desarrollado métodos alternativos a los órganos artificiales, tales como adsorbentes administrados oralmente que son ingeridos oralmente y adsorben sustancias tóxicas en el cuerpo, y son excretados fuera del cuerpo (ver PTL 1 y PTL 2). Sin embargo, estos adsorbentes utilizan el rendimiento de adsorción del carbón activado, y su capacidad de adsorción para eliminar toxinas, y su adsorción selectiva para toxinas sobre sustancias esenciales, no ha sido suficiente. El carbón activado tiene generalmente una elevada hidrofobicidad y, por tanto, presenta un problema en cuanto a que no es adecuado para la adsorción de sustancias causales de uremia, y sus precursores, que son compuestos orgánicos iónicos tales como arginina y creatinina.

- 20 Para eludir los problemas de los adsorbentes de carbón activado, el uso de xilógeno (xilema), a base de petróleo o a base de breas de hulla como sustancias de partida para formar compuestos de resina esférica, y la preparación de agentes para el síndrome anti nefrótico que comprenden carbón activado, usando estos como materiales de partida, ha sido reportado (véase PTL 3, por ejemplo). El carbón activado antes mencionado se prepara usando hidrocarburo a base de petróleo (brea) o similar como sustancia de partida, hasta un tamaño de partícula relativamente uniforme, y se carboniza y se activa. Además, se ha descrito también un adsorbente para administración oral que tiene el tamaño de las partículas del propio carbón activo hecho relativamente uniforme y que tiene la distribución del volumen de poro del carbón activado modificado (véase PTL 4). Por lo tanto, ha sido un objetivo lograr un tamaño de partícula relativamente uniforme para el carbón activado para uso medicinal y mejorar la deficiente propiedad de flujo intestinal, al mismo tiempo que mejorar el rendimiento de adsorción del carbón activado por ajuste de los poros. Por lo tanto, es ingerido por muchos pacientes con insuficiencia renal crónica leve.

- 25 El carbón activado para uso medicinal debe ser capaz de adsorber rápida y eficientemente las sustancias causales de la uremia y sus precursores. Con el carbón activado existente para uso medicinal, sin embargo, ha sido difícil reducir el tamaño de partícula manteniendo formas esféricas. Además, el ajuste de los poros en el carbón activado convencional para uso medicinal no ha sido satisfactorio y el rendimiento de adsorción no siempre es suficiente, por lo que la dosis diaria debe incrementarse. Especialmente dado el hecho de que los pacientes con insuficiencia renal crónica están restringidos en su consumo de agua, la reducción de los niveles de agua hace que la deglución sea una fuente importante de angustia para los pacientes.

- 30 Además, el tracto gastrointestinal incluyendo el estómago y el intestino delgado es un ambiente que contiene numerosas sustancias que incluyen compuestos que son indispensables para la función fisiológica, tales como sacáridos y proteínas, y enzimas secretadas por la pared intestinal. En consecuencia, ha habido una demanda de carbón activado para uso medicinal que tiene un rendimiento de adsorción selectiva que impide la adsorción de compuestos tales como tripsina que son enzimas esenciales para la función fisiológica, mientras que permite la adsorción de arginina, creatinina y similares, que se consideran sustancias causantes de la uremia.

- 35 Los adsorbentes mencionados anteriormente para administración oral emplean resinas de brea de petróleo y termoendurecibles tales como resinas de fenol como los materiales de partida. Debido a que dependen de materiales de partida derivados del petróleo, no son en absoluto preferibles desde un punto de vista de carbono neutro. El coste de la energía de producción de los materiales de partida es también muy alto y, por tanto, existe una demanda de productos de carbón activado para uso medicinal que sean adsorbentes para administración oral derivados de la biomasa.

- 5 El documento EP 1 440 692 B1 describe un adsorbente médico que comprende carbón activado obtenido por carbonización de una resina fenólica esférica en una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 400-1000°C, activación de la resina fenólica carbonizada esférica a una temperatura de 800-1000°C, se lava con ácido clorhídrico diluido, se trata térmicamente a una temperatura de 150-1000°C en un gas mixto que comprende oxígeno y nitrógeno y luego se clasifica; el carbón activado tiene una relación de área a peso de 500-2000 m²/g, un volumen de poro de 0.2-1.0 mL/g y una densidad de empaque de 0.5-0.75 g/mL.

LISTA DE CITAS

LITERATURA DE PATENTES

- PTL 1: Publicación de Patente Japonesa No. 3835698 (JP 3835698 B)
- 10 PTL 2: Publicación de Patente Japonesa No Examinada No. 2008-303193 (JP 2008-303193 A)
- PTL 3: Publicación de Patente Japonesa No Examinada HEI No. 6-135841 (JP 6-135841 A)
- PTL 4: Publicación de Patente Japonesa No Examinada No. 2002 - 308785 (JP 2002-308785 A)

RESUMEN DE LA INVENCION

PROBLEMA TÉCNICO

- 15 La presente invención se ha llevado a cabo a la luz de esta situación y proporciona un adsorbente médico para administración oral que tiene baja dosificación y excelente capacidad de adsorción y adsorción selectiva para toxinas que deben eliminarse, y también es económico y respetuoso con el medio ambiente.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

- 20 Específicamente, la invención según la reivindicación 1 se refiere a un adsorbente médico que comprende carbón activado granular que es carbón activado obtenido por carbonización y activación de celulosa refinada o celulosa regenerada y que tiene un diámetro medio de poro de 1.5 a 2.2 nm, un área superficial específica BET de 700 a 3000 m²/g, un tamaño medio de partícula de 100 a 1100 µm, un contenido de óxido superficial de 0.05 meq/g o mayor y una densidad de empaque de 0.4 a 0.8 g/mL.

- 25 La invención de la reivindicación 2 se refiere a un adsorbente médico según la reivindicación 1, en donde el carbón activado granular es un agente terapéutico o profiláctico para enfermedad renal o hepática, para administración oral.

La invención de la reivindicación 3 se refiere a un método para producir un adsorbente médico para su uso en la producción de carbón activado granular de acuerdo con la reivindicación 1, la celulosa refinada o la celulosa regenerada se carboniza entre 300°C a 700°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y después se somete a una activación por vapor entre 750°C a 1000°C, a limpieza con ácido y tratamiento térmico entre 500°C a 800°C.

- 30 La invención de la reivindicación 4 se refiere a un método para producir un adsorbente médico para su uso en la producción de carbón activado granular de acuerdo con la reivindicación 1, la celulosa refinada o la celulosa regenerada se impregna en fosfato de amonio o en un fosfato metálico, se carboniza entre 300°C a 700°C bajo una atmósfera de nitrógeno y después se somete a activación por vapor entre 750°C a 1000°C, a limpieza con ácido y tratamiento térmico entre 500°C a 800°C.

35 EFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCION

- 40 Dado que el adsorbente médico de acuerdo con la invención de la reivindicación 1 comprende carbón activado granular que es carbón activado obtenido por carbonización y activación de celulosa refinada o celulosa regenerada, y que tiene un diámetro medio de poro de 1.5 a 2.2 nm, un área superficial específica BET entre 700 a 3000 m²/g, un tamaño medio de partícula entre 100 a 1100 µm, un contenido de óxido superficial de 0.05 meq/g o mayor, y una densidad de empaque entre 0.4 a 0.8 g/mL, puede servir como un adsorbente médico para administración oral que tiene baja dosificación y excelente capacidad de adsorción y adsorción selectiva para toxinas que se deben eliminar, y es también económico y respetuoso con el medio ambiente.

- 45 Dado que el adsorbente médico de acuerdo con la invención de la reivindicación 2 emplea el carbón activado granular de acuerdo con la invención de acuerdo con la reivindicación 1 como un agente terapéutico o profiláctico para enfermedad renal o hepática, para administración oral, tiene un alto efecto para la adsorción selectiva de las

sustancias causantes de enfermedad del riñón o enfermedad del hígado, y promete como un agente terapéutico o profiláctico.

5 El método para producir un adsorbente médico según la invención de la reivindicación 3 es un método por el cual, en la producción de carbón granular activado según la reivindicación 1, la celulosa refinada o la celulosa regenerada son carbonizadas entre 300°C a 700°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego sometidas a la activación de vapor entre 750°C a 1000°C, limpieza con ácido y el tratamiento térmico entre 500°C a 800°C, y por consiguiente esto establece satisfactoriamente un método para producir un adsorbente médico que usa materiales sacados por biomasa como material de partida.

10 El método para producir un adsorbente médico según la invención de la reivindicación 4 es un método por el cual, en la producción de carbón granular activado según la reivindicación 1, la celulosa refinada o la celulosa regenerada son impregnadas en el fosfato de amonio o un fosfato metálico, carbonizadas entre 300°C a 700°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego sujetas a la activación de vapor entre 750°C a 1000°C, la limpieza con ácido y el tratamiento térmico entre 500°C a 800°C, y por consiguiente esto establece satisfactoriamente un método para producir un adsorbente médico que usa materiales derivadas de la biomasa como material de partida al mismo tiempo que facilita el control de las propiedades físicas del producto de carbón activado granular.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES

20 El adsorbente médico de la invención es carbón activado granular obtenido utilizando celulosa refinada o celulosa regenerada como material de partida, siendo el material de partida de celulosa carbonizado y activado para desarrollar poros. Un material de partida de celulosa refinado es celulosa obtenida con mayor pureza disolviendo la pulpa natural con un ácido o un álcali y lavándolo. La celulosa regenerada es celulosa de alta pureza preparada a partir de pulpa mediante un método convencionalmente conocido, tal como el método de viscosa o el método de cobre-amoníaco.

25 Alternativamente, se prepara celulosa después de disolver la pulpa usando un líquido iónico tal como NMMO (óxido de N-metilmorfolina) o BMIMCL (cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio). Para el ajuste de la viscosidad de la solución de celulosa y la distribución de poros de los agregados de celulosa, se puede añadir almidón que es soluble en el material de partida de celulosa o insoluble en agua hasta un 20% en masa (% en peso). Con el fin de aumentar aún más la resistencia del carbón activado, se puede añadir fibra de celulosa o fibra inorgánica tal como sílice como relleno, hasta un 20% en masa (% en peso).

30 La forma de la celulosa refinada y la celulosa regenerada es preferiblemente granular, considerando que debe ser ingerida como un adsorbente médico. Especialmente en consideración a la propiedad de flujo en el tracto intestinal, la forma preferida de carbón activado para uso médico es esférica. La celulosa refinada o celulosa regenerada se puede obtener por solidificación en agua o un ácido fuerte. Se forman partículas esféricas sencillas de celulosa por caída de una concentración prescrita de la solución de viscosa en una solución solidificante de agua o un ácido fuerte, o por agitación y dispersión en una solución de solidificación por un método conocido. El tamaño medio de partículas esféricas de celulosa se ajusta según se desee mediante la concentración y viscosidad de la solución de viscosa, el diámetro del orificio de la boquilla de descarga de líquido durante la solidificación y la velocidad de rotación de la solución solidificante. El aparato de descarga de la solución de celulosa se ajusta de manera que se obtiene carbón activado con un tamaño de partícula medio final de 100 a 1100 µm. El tamaño de partícula es de 150 a 2000 µm en la etapa de celulosa granular seca, antes de la carbonización.

40 Un uso comúnmente considerado de partículas de celulosa es en polvos cosméticos o excipientes farmacéuticos. Debido a que las partículas de celulosa deben tener propiedades de suavidad y auto desintegración, no se espera que presenten un grado particular de dureza. Además, las partículas finas de celulosa microcristalina se usan como aceleradores de moldeo para la darle forma esferización de productos farmacéuticos, y se formulan junto con fármacos para servir como núcleos en los fármacos. Con la celulosa microcristalina, sin embargo, incluso si es posible preparar partículas de celulosa esféricas duras con un tamaño de partícula constante, la dureza no se mantiene en el cuerpo.

50 Por otra parte, la celulosa es un componente derivado naturalmente, y tiene la ventaja de la obtención más fácil del material de partida y preparación de material de partida. Además, se requiere un tiempo más corto para la activación en comparación con el carbón activado de resinas a base de fenol. Los presentes inventores han demostrado que controlando la concentración cuando se disuelve la celulosa, se ajusta el grado de polimerización molecular de la solución de viscosa o se mezcla e impregna un componente incombustible para aumentar la dureza, es posible modificar el tamaño de las partículas y la dureza dentro de amplios intervalos. Al someter adicionalmente a la carbonización y activación los gránulos de celulosa obtenidos, se obtuvo con éxito un adsorbente médico de carbón activado granular con la dureza deseada incluso cuando se usaron materiales de partida de celulosa que presentaban dificultades en la técnica anterior.

55

A continuación se describirá el carbón activado granular como el componente principal del adsorbente médico, partiendo del método de producción. En primer lugar, como se especifica en la reivindicación 3, la celulosa granular que comprende la celulosa refinada antes mencionada o la celulosa regenerada se pone en un horno de cocción tal como un horno eléctrico de retorta cilíndrica y se carboniza en el horno a una temperatura entre 300 y 700°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, para formar celulosa granulada carbonizada.

Alternativamente, como se especifica por la invención de la reivindicación 4, la celulosa granular que comprende celulosa refinada o celulosa regenerada se impregna en una solución de fosfato de amonio o un fosfato metálico tal como fosfato de sodio o fosfato de potasio. La celulosa granular que contiene el fosfato se pone en un horno de cocción tal como un horno eléctrico de retorta cilíndrica y se carboniza en el horno a una temperatura entre 300 y 700°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, para formar celulosa carbonizada granulada. La impregnación en la solución de fosfato se lleva a cabo para retardar la llama de la celulosa granular.

La celulosa carbonizada granular obtenida mediante cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente se somete a activación por vapor entre 750 y 1000°C, preferiblemente entre 800 y 1000°C, e incluso más preferiblemente entre 850 y 950°C. El tiempo de activación dependerá de la escala de producción y el equipo, pero puede estar entre 0.5 y 50 horas. Después de enfriar bajo una atmósfera de nitrógeno, la celulosa carbonizada granular activada se somete a un lavado ácido con ácido clorhídrico diluido o similar. Después de la limpieza con ácido, se enjuaga con agua para eliminar las impurezas tales como cenizas. Después de la limpieza con ácido, la celulosa carbonizada granulada activada se somete a tratamiento térmico durante 15 minutos y 2 horas en una mezcla gaseosa que contiene oxígeno y nitrógeno, para eliminar el contenido residual de ácido clorhídrico. El contenido de óxido superficial del carbón activado se ajusta a través de cada uno de los tratamientos. Durante el tratamiento térmico, la concentración de oxígeno se controla para no ser mayor que entre 0.1 y 5% en volumen. Después de la limpieza con ácido, la celulosa carbonizada granulada activada se calienta entre 500 y 800°C.

En cualquier método de producción, el carbón activado granular que ha completado el calentamiento final se tamiza con un tamiz o similar para ajustar el tamaño de partícula y la separación del carbón activado granular. Se obtiene así carbón activado granular como adsorbente médico según la invención. El tamizado elimina el carbón activado con grandes tamaños de partícula, que tiene una tasa de adsorción lenta y no puede exhibir suficiente potencia de adsorción.

El carbón activado granular obtenido por el método de producción descrito anteriormente debe adsorber sustancias causantes de deterioro de la función hepática o de la función renal deteriorada mencionadas en los ejemplos que se describen a continuación, mientras que tiene una adsorción absolutamente mínima de las enzimas necesarias para el cuerpo, es decir, mientras que exhibe un rendimiento mejorado de adsorción selectiva, y también debe presentar un rendimiento de adsorción suficiente a dosis relativamente bajas. Para que las propiedades estén dentro de un intervalo equilibrado, el adsorbente médico de la invención se define por los parámetros de [1] diámetro medio de poro, [2] área superficial específica BET, [3] tamaño medio de partícula, [4] contenido de óxido superficial y [5] densidad de empaque, según la invención de la reivindicación 1. Los intervalos preferidos para los valores de cada parámetro también se harán evidentes mediante los ejemplos descritos a continuación. Los métodos y condiciones para medir las propiedades físicas del carbón activado se describen en detalle en los ejemplos.

En primer lugar, el [1] diámetro medio de poro se especifica para estar entre 1.5 y 2.2 nm. El diámetro medio de poro es preferiblemente no inferior a 1.5 nm debido a que el rendimiento de adsorción para sustancias tóxicas se reducirá. Por el contrario, el diámetro medio de los poros es preferiblemente no mayor de 2.2 nm porque estarán presentes más poros que adsorberán compuestos de alto peso molecular tales como enzimas y polisacáridos que son necesarios para el cuerpo. Por lo tanto, el diámetro medio de poro está preferiblemente dentro del intervalo mencionado anteriormente, y más preferiblemente entre 1.6 y 2.0 nm.

Se especifica que el [2] área superficial específica BET está entre 700 y 3000 m²/g. El área superficial específica BET preferiblemente no es inferior a 700 m²/g porque se reducirá el rendimiento de adsorción de sustancias tóxicas. El área superficial específica BET tampoco es preferiblemente mayor que 3000 m²/g debido a que la densidad de empaque se reducirá y el volumen de poro aumentará, tendiendo a deteriorar la resistencia del propio carbón activado granular. Por lo tanto, el área superficial específica BET está preferiblemente dentro del intervalo mencionado anteriormente, más preferiblemente entre 900 y 2400 m²/g, e incluso más preferiblemente entre 1000 y 2000 m²/g.

El [3] tamaño medio de partícula se especifica entre 100 y 1100 μm. El tamaño de partícula medio no es preferiblemente inferior a 100 μm porque las sustancias útiles tales como las enzimas digestivas tienden a ser adsorbidas, lo que es indeseable desde el punto de vista de la adsorción selectiva. Además, un tamaño medio de partícula de menos de 100 μm, tal como 20 μm, es teóricamente posible pero difícil de producir en la práctica. Si el tamaño medio de partícula es mayor que 1100 μm, las partículas se harán demasiado grandes, reduciendo el área superficial relativa, y la tasa de adsorción será menor como resultado. El tamaño medio de partícula está

preferiblemente dentro del intervalo especificado anteriormente, más preferiblemente entre 100 y 1000 μm , e incluso más preferiblemente entre 300 y 1000 μm . El término "tamaño medio de partícula" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al tamaño de partícula con un valor integral de 50% en la distribución de tamaños de partícula determinada por difracción/dispersión láser utilizando un analizador de distribución de tamaño de partícula de dispersión de luz láser mencionado en los ejemplos siguientes.

El [4] contenido de óxido superficial se especifica como mínimo de 0.05 meq/g. Un aumento del contenido de óxido superficial en la superficie de carbón activado granular provoca un aumento de los grupos funcionales iónicos sobre la superficie de carbono activado. Por lo tanto, para mejorar el rendimiento de adsorción del compuesto orgánico iónico, el contenido de óxido superficial debe ser de al menos 0.05 meq/g, e incluso más preferiblemente de al menos 0.10 meq/g. Un contenido de óxido superficial de menos de 0.05 meq/g no puede considerarse adecuado ya que la propiedad de adsorción será inferior.

La [5] densidad de empaque se especifica entre 0.4 y 0.8 g/mL. Si la densidad de empaque es inferior a 0.4 g/mL, la dosis aumentará y la deglución durante la administración oral se volverá difícil. Una densidad de empaque superior a 0.8 g/mL es inadecuada porque resultará en un pobre equilibrio con la adsorción selectiva deseada. Por lo tanto, la densidad de empaque está preferiblemente dentro del intervalo especificado anteriormente, y preferiblemente entre 0.5 y 0.7 g/mL.

El carbón activado granular que tiene las propiedades físicas descritas anteriormente es un agente destinado a la administración oral, según se especifica en la invención de la reivindicación 2, y puede servir como agente terapéutico o profiláctico de enfermedad renal o hepática. Como se mencionó anteriormente, si las sustancias causantes de enfermedades y síntomas crónicos son adsorbidas y retenidas en los poros desarrollados en la superficie del carbón activado granular y son excretados fuera del cuerpo, entonces es posible prevenir el empeoramiento de los síntomas y mejorar la patología. Además, el uso interno previo de carbón activado granular de acuerdo con la invención para trastornos metabólicos congénitos o adquiridos reales o posibles puede reducir la concentración de sustancias causantes de enfermedades y síntomas crónicos en el cuerpo. La ingestión también se puede considerar para la prevención evitando el empeoramiento de los síntomas.

Ejemplos de enfermedades renales incluyen insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal aguda, pielonefritis crónica, pielonefritis aguda, nefritis crónica, síndrome de nefritis aguda, síndrome de nefritis avanzada aguda, síndrome de nefritis crónica, síndrome nefrótico, esclerosis renal, nefritis intersticial, síndrome tubular nefrótico, nefrosis lipóide, nefropatía diabética, hipertensión renal, síndrome de hipertensión y complicaciones secundarias de la enfermedad renal de las condiciones mencionadas, así como insuficiencia renal leve antes de la diálisis. Ejemplos de enfermedades hepáticas incluyen hepatitis fulminante, hepatitis crónica, hepatitis viral, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, cáncer hepático, hepatitis autoinmune, hepatopatía alérgica a fármacos, cirrosis hepática biliar primaria, frémito, encefalopatía, trastornos metabólicos y disfunción.

La dosificación para el uso de carbón activado granular de acuerdo con la invención como adsorbente médico oral no puede especificarse para todos los casos, ya que se verá afectada por la edad, el sexo, la constitución física y los síntomas. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes humanos, se puede suponer la administración de carbón activado granular de 2 a 4 veces entre 1 y 20 g por día, basado en el peso corporal. El adsorbente médico oral de carbón activado granular se administra en un tipo y forma de dosificación tal como polvo, gránulos, tabletas, tabletas recubiertas de azúcar, cápsulas, o un agente en suspensión, agente adherido, paquete o emulsión dividida.

40 EJEMPLOS

MÉTODOS PARA LA MEDICIÓN DE PARÁMETROS

Los presentes inventores midieron las propiedades físicas del tamaño medio de partícula (μm), el área superficial específica de BET (m^2/g), el volumen de poro (mL/g), diámetro medio de poro (nm), densidad de empaque (g/mL) y contenido de óxido superficial (meq/g), para los carbones activados granulares de los ejemplos y ejemplos comparativos descritos a continuación. También se evaluaron simultáneamente el rendimiento de adsorción de las sustancias tóxicas creatinina y arginina (sustancias tóxicas causantes) y el rendimiento de adsorción de la sustancia esencial tripsina. Además, se midió la potencia de adsorción de yodo (mg/g) para evaluar el rendimiento general de adsorción del carbón activado.

El tamaño medio de partícula (μm) se midió usando un analizador de distribución de tamaño de partícula de dispersión de luz láser (SALD3000S) por Shimadzu Corp., y el tamaño de partícula se registró como 50% del valor integrado en la distribución del tamaño de partícula determinada por difracción/dispersión láser.

El área superficial específica BET (m^2/g) se determinó mediante el método BET, midiendo la isoterma de adsorción de nitrógeno a 77K usando un BELSORP mini de Bel Japan, Inc.

Se usaron los dos métodos siguientes para el volumen de poros (mL/g).

El volumen de poros N_2 V_{mi} se determinó aplicando la ley de Gurvitsch, utilizando un BELSORPmini de Bel Japan, Inc., basado en la adsorción de nitrógeno en términos de nitrógeno líquido a una presión relativa de 0.990. Se usó el mismo método para un intervalo de diámetro de poro de 0.6 a 100 nm.

- 5 El volumen de poro de mercurio V_{me} se determinó usando una AUTOPORE 9500 de Shimadzu Corp., con el ángulo de contacto ajustado a 130° y la tensión superficial ajustada a 484 dyne/cm (484 mN/m), midiendo el volumen de poros por la porosimetría de mercurio para diámetros de poro de 7.5 a 15.000 nm.

El diámetro medio de poro D_p (nm) se determinó mediante la siguiente fórmula (i), suponiendo formas de poro cilíndricas circulares. En la fórmula, V_{mi} es el volumen de poro N_2 , y S_a es el área superficial específica BET.

- 10 Formula 1

$$D P (nm) = \left[\frac{(4 \times V_{mi})}{S_a} \right] \times 1000 \dots (i)$$

La densidad de empaque (g/mL) se midió según JIS K 1474 (2007).

- 15 El contenido de óxido superficial (meq/g) fue la cantidad de hidróxido sódico determinada mediante la aplicación del método de Boehm, agitando el carbón activado granular en una solución hidrosoluble de hidróxido sódico 0.05N y filtrando y haciendo la titulación de neutralización con el filtrado usando ácido clorhídrico 0.05N.

La potencia de adsorción de yodo (mg/g) se midió de acuerdo con JIS K 1474 (2007).

- 20 Para ejemplos de sustancias adsorbidas se utilizaron creatinina y arginina como sustancias tóxicas y se utilizó tripsina como sustancia esencial y se evaluó el rendimiento de adsorción por el carbono activado granular de cada ejemplo de ensayo. En primer lugar, se disolvió cada sustancia a adsorber en tampón fosfato a pH 7.4, para preparar una solución patrón con una concentración de 0.1 g/L para cada sustancia a adsorber.

El carbón activado granular de los ejemplos y ejemplos comparativos se añadieron cada uno a 2.5 g a 50 mL de solución patrón de creatinina y se agitó durante 3 horas a una temperatura de 37°C .

El carbón activado granular de los ejemplos y ejemplos comparativos se añadieron cada uno a 0.5 g a 50 mL de solución patrón de arginina y se agitó durante 3 horas a una temperatura de 37°C .

- 25 Los carbonos activados granulares de los ejemplos y ejemplos comparativos se añadieron cada uno a 0.125 g a 50 mL de solución patrón de tripsina, y se agitó durante 3 horas a una temperatura de 21°C .

- 30 El filtrado obtenido por filtración subsiguiente se usó para medir la concentración de TOC (mg/L) en cada filtrado usando un medidor de carbono orgánico total (TOC5000A de Shimadzu Corp.), y se calculó la masa de la sustancia a adsorber en cada filtrado. La tasa de adsorción (%) para cada sustancia a adsorber se determinó mediante la siguiente fórmula (ii).

Fórmula 2

$$\text{Tasa de Adsorción (\%)} = \left[\frac{\text{concentración de solución estándar} - \text{concentración de filtrado}}{\text{concentración de solución estándar}} \right] \times 100 \dots (ii)$$

PRODUCCIÓN DE CARBÓN ACTIVADO GRANULAR PARA EJEMPLOS Y EJEMPLOS COMPARATIVOS

- 35 **Ejemplo 1**

Una parte de 2 kg de pulpa disuelta LNBP (producto de Nippon Paper Chemicals Co., Ltd.) que contenía 90% en peso de α -celulosa por unidad de peso se sumergió con una solución de hidróxido sódico (concentración del 18.5%) a 55°C durante 15 minutos y se presionó para eliminar el contenido en exceso de hidróxido sódico para preparar celulosa alcalina AC) con una concentración de celulosa de 33.5% en masa (% en peso). La celulosa alcalina se dejó en reposo a 40°C durante 7 horas, y 5 kg de la celulosa alcalina se hicieron reaccionar con 436 mL de disulfuro de carbono de $\geq 97\%$ de pureza durante 70 minutos, para obtener xantato de celulosa que tiene una viscosidad de 0.055 Pa.s (55 cP) a 40°C.

Una vez completada la reacción, se añadieron aproximadamente 13 L de una solución diluida de hidróxido de sodio al xantato de celulosa y la mezcla se agitó durante 100 minutos para obtener viscosa. También se sometió a etapas de despumado, maduración y filtración para preparar viscosa con una concentración de celulosa de 9.0%. La viscosa preparada se diluyó a una concentración de viscosa del 80% con agua destilada y se dejó caer en un gran exceso de mezcla de un baño de ácido sulfúrico diluido (baño coagulante) suavemente agitado a 40°C desde una boquilla con un diámetro interno de aproximadamente 0.9 mm (calibre 18), regenerando la celulosa, para obtener celulosa esférica (celulosa regenerada). La inmersión de la celulosa esférica en el baño de ácido sulfúrico diluido fue durante 30 minutos. Después de enjuagar la celulosa esférica con un exceso de agua para eliminar el ácido sulfúrico diluido, se sumergió durante 1 hora en una solución diluida de hidróxido de sodio soluble en agua a 40°C. Después de enjuagar de nuevo en un exceso de agua para eliminar el contenido de hidróxido sódico en los gránulos esféricos, se realizó el secado a 105°C para obtener celulosa esférica.

A 250 g de la celulosa esférica obtenida mediante esta preparación se añadieron 500 mL de una solución soluble en agua de fosfato de amonio (concentración del 5%) y la mezcla se dejó reposar durante 12 horas. Después se drenó el agua y la mezcla se secó a 120°C durante 3 horas con un secador. La cantidad total de celulosa esférica tratada con fosfato de amonio se colocó en un horno eléctrico de retorta cilíndrica, se cargó nitrógeno y luego se elevó la temperatura a 600°C a 100°C/hora y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora para carbonización. El producto carbonizado se calentó entonces a 900°C, se añadió vapor de agua y la mezcla se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora para activación (temperatura de activación: 900°C, tiempo de activación: 1 hora). El carbón activado se lavó con ácido clorhídrico diluido, se cargó nitrógeno y se llevó a cabo el tratamiento térmico en un horno eléctrico de retorta cilíndrica a 600°C durante 1 hora para obtener carbón activado granular para el Ejemplo 1 (rendimiento: 19,6%).

Ejemplo 2

Se obtuvo carbón activado granular para el Ejemplo 2 de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que la temperatura de activación para el Ejemplo 1 se cambió a 750°C y el tiempo de activación fue de 2 horas (rendimiento: 30.1%).

Ejemplo 3

Se obtuvo carbón activado granular para el Ejemplo 3 de la misma manera que en El ejemplo 1, excepto que la temperatura de activación para el Ejemplo 1 se cambió a 750°C y el tiempo de activación fue de 8 horas (rendimiento: 22,6%).

Ejemplo 4

Durante la preparación de celulosa esférica para el Ejemplo 4, se diluyó viscosa con una concentración de celulosa al 9.0% a una concentración de viscosa del 50% con agua destilada, y se dejó caer en un gran exceso de un baño de ácido sulfúrico diluido (baño coagulante) suavemente agitado a 40°C desde una boquilla con un diámetro interno de aproximadamente 0.9 mm (calibre 18), regenerando la celulosa, para obtener celulosa esférica (celulosa regenerada).

A 250 g de la celulosa esférica obtenida mediante esta preparación se añadieron 500 mL de una solución soluble en agua de fosfato de amonio (concentración del 5%) y la mezcla se dejó reposar durante 12 horas. Después se drenó el agua y la mezcla se secó a 120°C durante 3 horas con un secador. La cantidad total de celulosa esférica tratada con fosfato de amonio se colocó en un horno eléctrico de retorta cilíndrica, se cargó nitrógeno y luego se elevó la temperatura a 600°C a 100°C/hora y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora para la carbonización. El producto carbonizado se calentó después a 900°C, se añadió vapor de agua y la mezcla se mantuvo a esa temperatura durante 45 minutos para la activación (temperatura de activación: 900°C, tiempo de activación: 0.75 horas). El carbón activado se lavó con ácido clorhídrico diluido, se cargó nitrógeno y se llevó a cabo el tratamiento térmico en un horno eléctrico de retorta cilíndrica a 600°C durante 1 hora para obtener carbón activado granular para el Ejemplo 4 (rendimiento: 14,4%).

Ejemplo 5

Durante la preparación de la celulosa esférica para el Ejemplo 5, la viscosa con una concentración de celulosa del 9.0% se diluyó a una concentración de viscosa del 50% con agua destilada y se dejó caer en un gran exceso de un baño de ácido sulfúrico diluido (baño de coagulación) suavemente agitado a 40°C desde una boquilla con un diámetro interno de aproximadamente 0.7 mm (calibre 19), regenerando la celulosa, para obtener celulosa esférica (celulosa regenerada).

5

Los tratamientos de tratamiento con fosfato de amonio, calentamiento, activación por vapor, lavado con ácido clorhídrico diluido y calentamiento se llevaron a cabo según el Ejemplo 4, para obtener carbón activado granular para el Ejemplo 5 (rendimiento: 15.1%).

Ejemplo 6

El Ejemplo 6 utilizó perlas de celulosa D-200 (producto de Daito Kasei Kogyo Co., Ltd.) como la celulosa esférica. A 250 g de la celulosa esférica se añadieron 500 mL de una solución soluble en agua de fosfato de amonio (concentración al 5%) y la mezcla se dejó reposar durante 12 horas. Después se drenó el agua y la mezcla se secó a 120°C durante 3 horas con un secador. La cantidad total de celulosa esférica tratada con fosfato de amonio se colocó en un horno eléctrico de retorta cilíndrica, se cargó nitrógeno y después se elevó la temperatura a 600°C a 100°C/hr y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora para la carbonización. El producto carbonizado se calentó luego a 900°C, se añadió vapor de agua y la mezcla se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos para la activación (temperatura de activación: 900°C, tiempo de activación: 0.5 horas). El carbón activado se lavó con ácido clorhídrico diluido, se cargó nitrógeno y se llevó a cabo el tratamiento térmico en un horno eléctrico de retorta cilíndrica a 750°C durante 15 minutos para obtener carbón activado granular para el Ejemplo 6 (rendimiento: 27.1%).

15

Ejemplo comparativo 1

Se colocó una parte de 250 g de la celulosa esférica preparada en el Ejemplo 1 en un horno eléctrico de retorta cilíndrica, se cargó nitrógeno y después se elevó la temperatura a 600°C a una velocidad de 100°C/hora y se mantuvo a 600°C durante 1 hora para la carbonización. El producto carbonizado se calentó entonces a 900°C, se añadió vapor de agua y la mezcla se mantuvo a 900°C durante 1 hora para activación (temperatura de activación: 900°C, tiempo de activación: 1 hora). El carbón activado se lavó con ácido clorhídrico diluido, se cargó nitrógeno y se llevó a cabo el tratamiento térmico en un horno eléctrico de retorta cilíndrica a 600°C durante 1 hora para obtener carbón activado granular para el Ejemplo Comparativo 1 (rendimiento: 11.6%).

25

Ejemplo Comparativo 2

Después de cargar 250 g de una resina de fenol esférica (AH-1131, producto de Lignyte, Inc.) en un horno eléctrico de retorta cilíndrica de reacción, se cargó nitrógeno para ajustar la concentración de oxígeno a no más de 3%, y después se elevó la temperatura a 600°C a 100°C/h y se mantuvo la temperatura durante 1 hora para la carbonización. El producto carbonizado se calentó después a 900°C, se añadió vapor de agua y la mezcla se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora para la activación. El carbón activado se lavó con ácido clorhídrico diluido y después se cargó nitrógeno y se llevó a cabo el tratamiento térmico en un horno eléctrico de retorta cilíndrica a 600°C durante 1 hora para obtener carbón activado granular para el Ejemplo Comparativo 2 (rendimiento: 45,6%).

30

35

Ejemplo Comparativo 3

Se obtuvo carbón activado granular para el Ejemplo Comparativo 3 por el mismo método que en el Ejemplo Comparativo 2, excepto que el tiempo de activación del Ejemplo Comparativo 2 se cambió a 3 horas (rendimiento: 29,3%).

40

45

Los carbones activados granulares de cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos se enumeran en las Tablas 1 a 3, junto con las condiciones de reacción para el carbón activado granular. En orden desde la parte superior de las tablas están las condiciones de carbonización (°C x hr), condiciones de activación (°C x hr), condiciones de elevación de la temperatura (°C/hr), rendimiento (%), diámetro medio de poro (nm), el área superficial específica BET (M²/g), el tamaño medio de partícula (µm), densidad de empaque (g/mL), volumen de poro de mercurio y volumen de poro N₂ (ambos mL/g), el contenido de óxido superficial (meq/g), potencia de adsorción de yodo (mg/g) y tasas de adsorción de creatinina, arginina y tripsina (%). La indicación "<0.1" en las tablas indica un valor por debajo del valor umbral de medición.

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
--	-----------	-----------	-----------

ES 2 615 233 T3

Condiciones de carbonización (°C x hr)	600°C x 1 hr	600°C x 1 hr	600°C x 1 hr
Condiciones de activación (°C x hr)	900°C x 1 hr	750°C x 2 hr	750°C x 8 hr
Condiciones de aumento de la temperatura (°C/hr)	100°C/hr	100°C/hr	100°C/hr
Rendimiento (%)	19.6	30.1	22.6
Diámetro medio de los poros Dp (nm)	1.94	1.83	1.92
Sa área superficial específica BET (m ² /g)	1411	845	1139
Tamaño medio de partícula (μm)	969	1002	920
Densidad de empaque (g/mL)	0.57	0.75	0.64
Volumen de poro de mercurio V _{me} (mL/g)	0.11	0.07	0.09
N ₂ Volumen de poro V _{ni} (mL/g)	0.684	0.386	0.546
El contenido de óxido superficial (meq/g)	0.38	0.45	0.35
Potencia de adsorción de yodo (mg/g)	1210	810	1040
Adsorción de creatinina (%)	93.8	91.4	92.6
Adsorción de arginina (%)	74.0	33.5	77.1
Adsorción de tripsina (%)	<0.1	<0.1	<0.1

Tabla 2

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Condiciones de carbonización (°C x hr)	600°C x 1 hr	600°C x 1 hr	600°C x 1 hr
Condiciones de activación (°C x hr)	900°C x 0.75 hr	900°C x 0.75 hr	900°C x 0.5 hr
Condiciones de aumento de temperatura (°C/hr)	100°C/hr	100°C/hr	100°C/hr
Rendimiento (%)	14.4	15.1	27.1
Diámetro medio de poro Dp (nm)	2.11	2.04	1.82
Sa área superficial específica BET (m ² /g)	1471	1386	895
Tamaño medio de partícula (μm)	580	388	115
Densidad de empaque (g/mL)	0.45	0.50	0.77
Volumen de poro de mercurio V _{me} (mL/g)	0.28	0.16	0.03
N ₂ Volumen de poro V _{ni} (mL/g)	0.776	0.706	0.408
El contenido de óxido superficial (meq/g)	0.19	0.48	0.14
Potencia de adsorción de yodo (mg/g)	1190	1070	1050
Adsorción de creatinina (%)	91.3	90.7	92.9

Adsorción de arginina (%)	91.5	87.7	48.4
Adsorción de tripsina (%)	5.1	3.1	1.7

Tabla 3

	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo Comparativo 3
Condiciones de carbonización (°C x hr)	600°C x 1 hr	600°C x 1 hr	600°C x 1 hr
Condiciones de activación (°C x hr)	900°C x 1 hr	900°C x 1 hr	900°C x 3 hr
Condiciones de aumento de temperatura (°C/hr)	100°C/hr	100°C/hr	100°C/hr
Rendimiento (%)	11.6	45.6	29.3
Diámetro medio de poro D _p (nm)	3.64	1.76	1.83
Sa área superficial específica BET (m ² /g)	1132	862	1210
Tamaño medio de partícula (μm)	770	360	300
Densidad de empaque (g/mL)	0.42	0.72	0.62
Volumen de poro de mercurio V _{me} (ml/g)	0.38	0.03	0.10
N ₂ Volumen de poro V _{ni} (ml/g)	1.030	0.380	0.554
El contenido de óxido superficial (meq/g)	0.61	0.03	0.10
Potencia de adsorción de yodo (mg/g)	1010	910	1250
Adsorción de creatinina (%)	93.8	90.4	93.4
Adsorción de arginina (%)	83.5	42.2	78.5
Adsorción de tripsina (%)	47.8	<0.1	5.4

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- 5 El carbón activado granular de cada uno de los ejemplos mostró propiedades físicas generalmente equivalentes a las del carbón activado granular derivado de resina fenólica existente (Ejemplo Comparativo 2). Por lo tanto, se demostró que la celulosa granular es útil como material de partida sustitutivo para la resina esférica de fenol. Además, el carbono activado granular de cada uno de los ejemplos exhibió adsorción selectiva, con tasas de adsorción aumentadas para sustancias tóxicas tales como creatinina y arginina, al tiempo que se minimizó la adsorción de sustancias esenciales tales como tripsina. En particular, los ejemplos 1 a 3 no adsorbían esencialmente tripsina, mientras que los ejemplos 4 a 6 tenían adsorción extremadamente baja de tripsina. Los resultados de la medición de adsorción indicaron que el carbono activado granular de cada uno de los ejemplos tiene un rendimiento de adsorción selectivo altamente superior.

- 15 Las densidades de empaquetamiento de los carbonos activados granulares de los ejemplos también sugirieron la posibilidad de un adsorbente médico en una forma de dosificación altamente compacta, independientemente del tipo. Por lo tanto, puede considerarse adecuado como adsorbente médico para la absorción eficaz de sustancias tóxicas.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El carbón activado granular que presenta propiedades físicas de acuerdo con la invención alcanza los órganos digestivos por vía oral y es altamente promisorio como un adsorbente médico que absorbe y elimina eficazmente sustancias tóxicas mientras que limita la absorción de sustancias que son esenciales para el cuerpo humano.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un adsorbente médico que comprende carbón activado granular que es carbón activado obtenido por carbonización y activación de celulosa refinada o celulosa regenerada y que tiene un diámetro medio de poro de 1.5 a 2.2 nm, un área superficial específica BET de 700 a 3000 m²/g, un tamaño medio de partícula de 100 a 1100 µm, un contenido de óxido superficial de 0.05 meq/g o mayor y una densidad de empaque de 0.4 a 0.8 g/mL.
2. El adsorbente médico según la reivindicación 1 para uso como agente terapéutico o profiláctico para enfermedad renal o hepática por administración oral.
- 10 3. Un método para producir un adsorbente médico, por lo que en la producción de carbón activado granular de acuerdo con la reivindicación 1, la celulosa refinada o la celulosa regenerada se carboniza de 300°C a 700°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y después se somete a una activación por vapor de 750°C a 1000°C, limpieza con ácido y tratamiento térmico de 500°C a 800°C.
4. El método para producir un adsorbente médico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la celulosa refinada o la celulosa regenerada se impregna en fosfato de amonio o un fosfato metálico, antes de ser carbonizada.