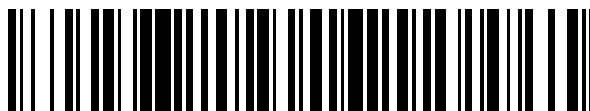


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 176**

51 Int. Cl.:

A61K 33/44 (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 39/02 (2006.01)
D01F 9/14 (2006.01)
D01F 9/22 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
B01J 20/20 (2006.01)
B01J 20/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2012 PCT/JP2012/075897**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13051680**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2012 E 12838141 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2772261**

54 Título: **Adsorbente administrado por vía oral que contiene fibra de carbono activado**

30 Prioridad:

07.10.2011 JP 2011222949
20.08.2012 JP 2012181466

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2018

73 Titular/es:

TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)
2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-8585, JP

72 Inventor/es:

NISHIWAKI, YASUMI;
MURAKAMI, TAKASHI;
ETO, NOBUAKI;
IMAIZUMI, KEIICHIRO;
OHTAKI, AKIHITO y
SHIMAZAKI, KENJI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 655 176 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 administrado por vía oral que contiene fibra de carbono activado

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a adsorbentes para la administración oral y, en particular, a un adsorbente de toxinas urémicas para la administración oral, que comprende fibras de carbón activado (en ocasiones denominadas en adelante en este documento como "ACF" [*activated carbon fibers*]), como un componente activo para emplear en el tratamiento o en la prevención de las enfermedades renales o de las complicaciones que surgen por la diálisis.

Antecedentes

- 10 Las enfermedades renales, por lo general, incluyen patologías en sus fases aguda y crónica y, en particular, la enfermedad renal crónica afecta aproximadamente al 11 % de los adultos en Japón, cifra que se incrementa año tras año (referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 1). Con el deterioro de la función renal, la enfermedad renal crónica empeora y se convierte en uremia, debido a la acumulación en el organismo —por ejemplo, en la sangre— de una sustancia tóxica nociva (una toxina urémica), que en principio es excretada por el organismo. Se cree que la uremia en sí induce, además, a la disfunción renal y también promueve el avance de la
- 15 enfermedad renal crónica, pese a que la uremia puede causar debilidad muscular, sensación anormal e incluso hipertensión, anemia e hipertrofia cardíaca, además de insomnio, cefalea, mal aliento y reducción del apetito (referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 2).

- 20 Los adsorbentes administrados por vía oral han sido objeto de atención como agentes capaces de eliminar las toxinas urémicas del organismo y tratar las disfunciones renales y hepáticas. Específicamente, un adsorbente como el que se describe en la referencia bibliográfica relacionada con patentes número 1 comprende una sustancia carbonácea esférica y porosa, que tiene grupos funcionales específicos (que en adelante se denomina en ocasiones en este documento como "carbón activado esférico") y que puede lograr la adsorción intestinal y la excreción en las heces de las toxinas urémicas y sus precursores (por ejemplo, ácido indolacético) acumulados *in vivo*, lo cual deriva en una reducción en las toxinas urémicas (por ejemplo, ácido indoxilsulfúrico) en la sangre. Como agentes capaces
- 25 de lograr tal objeto, hasta el momento se han desarrollado algunos adsorbentes para la administración oral que comprenden carbón activado esférico, y según informes, el uso de tales adsorbentes puede suprimir la lesión renal y demorar la inducción de la diálisis. (Referencia bibliográfica relacionada con patentes número 2, referencia bibliográfica relacionada con patentes número 3, referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 3, referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 4, referencia bibliográfica no relacionada con patentes
- 30 número 5, referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 6 y referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 7).

El documento de patente japonesa con el número JP-A-2006 008 602 describe el uso de nanotubos de carbono como un agente oral de adsorción de las toxinas urémicas, para mejorar/tratar la uremia, la insuficiencia renal crónica y el fallo renal.

- 35 No obstante, los adsorbentes para la administración oral que comprenden carbón activado esférico tienen algunas desventajas; estos adsorbentes tienen un rendimiento insuficiente de adsorción y, en consecuencia, deben administrarse en dosis diarias muy altas, lo cual causa síntomas gastrointestinales, tales como constipación y anorexia. En particular, los pacientes con enfermedad renal crónica, que deben controlar la ingesta de agua, tienen que tragar una dosis alta de 6 g por día de adsorbentes para la administración oral, que comprenden carbón
- 40 activado esférico, con una pequeña cantidad de agua, lo cual les impone un gran esfuerzo.

- En la actualidad, la hemodiálisis permite que los pacientes con enfermedad renal crónica que han perdido la función renal sobrevivan por un período más largo, y el advenimiento de la terapia con diálisis ha sido una excelente noticia para muchos de ellos. No obstante, salvo que se haga un trasplante renal, la terapia con diálisis —que acarrea complicaciones crónicas, tales como comezón y anemia— debe hacerse de por vida, lo que se traduce en un
- 45 esfuerzo mental y físico de magnitud para estos pacientes. A menudo se dice que la acumulación de sustancias urémicas en el organismo tiene que ver con la aparición de las complicaciones que trae la diálisis (referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 8), y por ende, el hecho de buscar el modo de reducir en la mayor medida y lo más rápido posible las sustancias nocivas del organismo que son imposibles de eliminar o no lo suficiente recurriendo a la diálisis es todo un problema.

- 50 Además, otros adsorbentes administrados por vía oral incluyen carbono medicinal (en ocasiones, denominado en adelante "carbón activado en polvo"). El carbón medicinal administrado puede usarse como uno de los abordajes terapéuticos para la intoxicación farmacológica aguda que se produce cuando se administran agroquímicos intencional o accidentalmente, tales como insecticidas y herbicidas, analgésicos e hipnóticos en dosis altas por un largo período, que es una patología que causa trastornos de la conciencia, trastornos respiratorios y/o circulatorios o
- 55 trastornos de órganos tales como el riñón y el hígado. El carbón medicinal puede adsorber o precipitar un tóxico presente en el tubo digestivo para suprimir la absorción del tóxico en el organismo. El carbón medicinal debe administrarse en una cantidad de 40 a 60 g por kg de peso corporal en adultos y de 1 g incluso para los niños (referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 9), lo cual indica que el rendimiento de la de adsorción

del carbón medicinal como adsorbente de las toxinas urémicas es confuso.

Lista de citas.

Referencias bibliográficas relacionadas con patentes

5 Referencia bibliográfica relacionada con patentes número 1: publicación de patente japonesa examinada número 62-11611.

Referencia bibliográfica relacionada con patentes número 2: publicación de patente japonesa examinada número 62-29368.

Referencia bibliográfica relacionada con patentes número 3: publicación de patente japonesa examinada número 63-60009.

10 Referencias bibliográficas no relacionadas con patentes

Referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 1: Japanese Society of Nephrology CKD Shinryo gaido 2009, TOKYO IGAKUSHA

Referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 2: Niwa T., Semin Nephrol., 16 (3), 1996

Referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 3: Shozo Koshikawa et al., Jin to Touseki, 23 (2), 1987

15 Referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 4: Keizo Koide et al., Rinsho Hyoka, 15 (3), 1998

Referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 5: Tadao Akizawa et al., Jin to Touseki, 45 (3), 1998

Referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 6: Hayashino Y. et al., Diabetes Res Clin Pract. 90 (2)

Referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 7: Nakamura T. et al., Metabolism., 60 (2), 2011

Referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 8: Goto S. et al., Ther Apher Dial., 15 (2), 2011

20 Referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 9: Kyusei yakubutsu chudoku no shishin, Nihon so go byoin seishin igakukai Chiryō senryaku kento iinkai, Seiwa shoten, 2008

Referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 10: Masaaki Arakawa et al., Jinzo no saishiniryō, Sentan-iryō Gijutsu Kenkyusho, 2001

Reseña de la invención

25 Problema a solucionar con la invención.

Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un adsorbente para la administración oral, que comprenda ACF con un alto rendimiento de adsorción o remoción, al adsorber o remover sustancias tóxicas *in vivo* en gran medida y con rapidez.

30 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un fármaco terapéutico o profiláctico que contenga ACF para las enfermedades renales o las complicaciones que surgen por la diálisis.

Medios para solucionar el problema.

35 Los presentes inventores han investigado diligentemente en busca de un adsorbente para la administración oral, que tuviera un rendimiento de adsorción muy superior al de los adsorbentes para la administración oral convencionales que comprenden carbón activado esférico y, como resultado de ello, descubrieron que es posible obtener un adsorbente para la administración oral con un rendimiento de adsorción y/o una tasa inicial de absorción excelentes si se emplean ACF como componente activo.

Más específicamente, la presente invención consiste en lo siguiente:

40 Una fibra de carbón activado para usar en un método destinado al tratamiento o a la prevención de enfermedades renales o complicaciones que surgen por la diálisis, donde la fibra de carbón activado se administra por vía oral y el método comprende la adsorción de toxinas urémicas mediante la fibra de carbón activado. Las realizaciones específicas son tales como se las define en las reivindicaciones 2 a 8.

Efectos ventajosos de la invención

45 En comparación con los adsorbentes convencionales para la administración oral, el adsorbente para la administración oral según la presente invención tiene un mayor rendimiento de adsorción o una tasa de absorción inicial superior, y puede adsorber rápidamente las sustancias tóxicas nocivas *in vivo* en el tracto intestinal y en

- consecuencia, es posible bajar la dosis. Además, el adsorbente para la administración oral según la presente invención tiene una baja adsorptividad hacia compuestos de alto peso molecular, tales como las enzimas, que son esenciales para los organismos vivos y, por lo tanto, una adsorptividad selectiva suficiente. Por otro lado, el adsorbente de la invención es fácil de tragar, porque tiene un tamaño significativamente pequeño, en comparación con los adsorbentes convencionales para la administración oral. Tal como se mencionó con anterioridad, el adsorbente para la administración oral según la presente invención se convierte en un fármaco terapéutico o profiláctico superior para las enfermedades renales y las complicaciones que surgen por la diálisis, en comparación con los adsorbentes convencionales para la administración oral.

Breve descripción de las figuras

- La figura 1 es un gráfico que muestra la adsorptividad de la toxina urémica en los componentes dietarios para los ejemplos.
- La figura 2 es un gráfico que muestra el efecto de reducir el nivel sérico de toxinas urémicas en un ratón normal para los ejemplos.
- La figura 3 es un gráfico que muestra la distribución del largo de la fibra del ACF después de la molienda en el ejemplo 2.
- La figura 4 es un gráfico que muestra la distribución del largo de la fibra del ACF en el ejemplo 10.

Descripción de las realizaciones

ACF

- Los ACF en la presente invención —conocidos como fibras de carbón activado o carbón activado fibroso— se preparan curando fibras basadas en acrilonitrilo, fibras fenólicas y fibras de alquitrán fiberizado (productos derivados del petróleo, de la hulla, del alquitrán de hulla y similares), mediante tratamiento por oxidación, seguido por activación.

Los ACF tienen las siguientes propiedades:

- (a) La purificación de las impurezas en los componentes de la materia prima se realiza hasta un alto nivel.
- (b) Con un alto nivel de estiramiento uniaxialmente en el proceso de hilatura, los ACF tienen una estructura altamente orientada, en comparación con el carbón activado esférico.
- (c) Es de esperar poder preparar un material que tenga una gran área de superficie específica y un alto volumen de de microporo, adecuado para la adsorción de pequeñas moléculas, tales como las toxinas urémicas.
- (d) En comparación con el carbón activado esférico, la fibra tiene un diámetro de sección transversal altamente uniforme (a veces denominado en la presente, como “diámetro de la fibra”) (tamaño).
- (e) En comparación con el carbón activado esférico convencional, la fibra es más fina (un décimo o menos de diámetro), y es de esperar que tenga una mayor tasa de adsorción.

- Los ACF de la presente invención tienen un diámetro de sección transversal de la fibra (diámetro promedio) de 5 a 50 μm preferiblemente, y más preferiblemente, de 5 a 30 μm . No se prefieren los ACF que tienen un diámetro menor que 5 μm debido a la preocupación que causan los ACF residuales *in vivo* y a la captación celular, aunque la cantidad y la tasa de adsorción aumenten. No se prefieren los ACF cuyo diámetro supera los 50 μm porque la tasa de adsorción se ralentiza y el efecto como adsorbente para la administración oral disminuye. La frase “diámetro promedio”, tal como se utiliza en la presente invención se refiere a un valor Dv_{50} en el diámetro de sección transversal de la fibra tal como se describe a continuación.

- El diámetro puede variar dependiendo de la fineza de la fibra usada como materia prima y del grado de estiramiento y/o contracción en los procesos de tratamiento intermedios, tales como pruebas ignífugas y el grado de activación.

Los ACF de la presente invención pueden tener cualquier forma de sección transversal, por ejemplo, redonda, ovalada, en forma de crisantemo y poligonal, según la forma de sección transversal de la fibra empleada como materia prima.

- Los ACF de la presente invención pueden tener cualquier largo de la fibra. Preferiblemente, el largo de la fibra es de 10 a 5000 μm y, más preferiblemente, de 15 a 3000 μm . El largo de la fibra es todavía más preferiblemente, de 20 a 3000 μm , y lo más preferiblemente, de 90 a 3000 μm . No se prefieren los ACF cuyo largo supera los 5000 μm porque estos ACF se reúnen en ovillos y forman bolillas con facilidad. Para mejorar este problema, resulta efectivo acortar el largo de la fibra. Para acortar el largo de la fibra, es posible usar molidoras convencionales. Por ejemplo, para triturar la fibra es posible usar un molino de bolas, un molino de chorro o una molidora giratoria mecánica. Por otro lado, cuando la forma fibrosa se destruye por la molienda, lo cual resulta en una menor capacidad de adsorción,

el material en partículas formado por la destrucción de la fibra puede eliminarse por tamizado o con un clasificador. El ajuste del largo de la fibra se logra triturando las fibras largas o sometiendo al ACF en fibra larga, fieltro o de material textil a la molienda (trituración). Es posible llevar a cabo ciertos tratamientos, tales como tamizado, para ecualizar el largo de la fibra.

5 Los ACF de la presente invención preferiblemente tienen un área de superficie específica, de 250 a 4000 m²/g, más preferiblemente, de 800 a 4000 m²/g, y todavía más preferiblemente, de 600 a 3500 m²/g. No se prefieren los ACF que tienen un área de superficie específica menor que 250 m²/g porque la cantidad adsorbida de toxinas urémicas se reduce. No se prefieren los ACF que tienen un área de superficie específica mayor que 4000 m²/g porque tienen
10 poros agrandados, lo cual reduce la cantidad adsorbida de sustancias de bajo peso molecular, tales como las toxinas urémicas, al tiempo que aumentan la cantidad adsorbida de sustancias beneficiosas de alto peso molecular, tales como las enzimas, lo cual deriva en una disminución en la adsorptividad selectiva hacia las toxinas urémicas. El área de superficie específica varía preferiblemente de 900 a 3000 m²/g, más preferiblemente todavía, de 1000 a 3000 m²/g, más preferiblemente aún, de 1400 a 2700 m²/g, todavía más preferiblemente, de 1400 a 2500 m²/g, y más preferiblemente, de 1400 a 2200 m²/g.

15 Los ACF en la presente invención preferiblemente tienen un volumen de poro total de 0,2 a 3,0 ml/g y, más preferiblemente, de 0,4 a 2,0 ml/g. No se prefieren los ACF que tienen un volumen de poro total menor que 0,2 ml/g porque la cantidad de toxinas urémicas adsorbidas disminuye. No se prefieren los ACF que tienen un volumen de poro total mayor que 3,0 ml/g porque tienen poros agrandados, lo cual reduce la cantidad adsorbida de sustancias de bajo peso molecular, tales como toxinas urémicas, a la vez que aumentan la cantidad adsorbida de benefici
20 sustancias de alto peso molecular, tales como enzimas, lo cual resulta en una reducción en la adsorptividad selectiva hacia las toxinas urémicas. El volumen de poro total es, más preferiblemente, de 0,5 a 1,8 ml/g, todavía más preferiblemente, de 0,8 a 1,8 ml/g, y más preferiblemente todavía, de 1,0 a 1,7 ml/g.

Los ACF de la presente invención preferiblemente tienen un volumen de microporo de 0,1 a 2,0 ml/g y, más preferiblemente, de 0,3 a 1,5 ml/g. No se prefieren los ACF que tienen un volumen de microporo menor que 0,1 ml/g porque la cantidad adsorbida de moléculas pequeñas, tales como toxinas urémicas, se reduce. Todavía más
25 preferiblemente, el volumen de microporo es de 0,5 a 1,0 ml/g y, más preferiblemente todavía, de 0,6 a 0,8 ml/g.

Los ACF de la presente invención, preferiblemente, tienen un volumen de mesoporo de 0,8 ml/g o menos, más preferiblemente, de 0,7 ml/g o menos y todavía más preferiblemente, de 0,5 ml/g o menos. No se prefieren los ACF que tienen un volumen de mesoporo mayor que 0,8 ml/g porque la cantidad adsorbida de compuestos beneficiosos de alto peso molecular, tales como las enzimas, se reduce.
30

Los ACF de la presente invención, preferiblemente, tienen un volumen de macroporo de 0,3 ml/g o menos y, más preferiblemente, de 0,2 ml/g o menos.

Es posible usar cualquier fibra normalmente utilizada como materia prima para producir ACF como la materia prima empleada en la producción de ACF de la presente invención, tales como ACF basados en poliacrilonitrilo (PAN),
35 fenólicos, de alquitrán, rayón, celulosa, aramida, poliimida, poliamida, poliamideimida, polifenilbenzobisoxazol, alcohol polivinílico, polisulphonéter, polisulfona, óxido de polifenileno y lignina. En particular, se prefieren más los ACF basados en poliacrilonitrilo (PAN), fenólicos, basados en alquitrán y basados en rayón debido a su rendimiento de adsorción y/o productividad superiores.

Los ACF de la presente invención pueden producirse mediante cualquiera de los siguientes métodos, que se brindan a modo de ejemplo, aunque sin limitarse a ellos. También es posible utilizar ACF comerciales.
40

ACF basados en poliacrilonitrilo (PAN)

Los ACF basados en poliacrilonitrilo (PAN) pueden obtenerse oxidando las fibras basadas en poliacrilonitrilo en el aire, seguido por activación. El tratamiento por oxidación se lleva a cabo a una temperatura de 220 a 300 °C, al cabo de 0,1 a 10 horas. La activación puede incluir activación gaseosa o activación química y se prefiere más la
45 activación gaseosa. Como el gas activador, el posible utilizar vapor y/o dióxido de carbono e incluso, una mezcla gaseosa compuesta de estos gases y un gas inerte, como por ejemplo, nitrógeno.

ACF fenólicos

Los ACF fenólicos se pueden obtener activando las fibras de novolac fenólico. Si primero se realiza el curado (la oxidación) en un sistema de fase líquida o en un sistema de fase gaseosa, la producción del ACF fenólicos no implica el tratamiento por oxidación que se requiere para el ACF basado en poliacrilonitrilo y puede requerir
50 solamente el curado.

ACF basados en alquitrán

Los ACF basados en alquitrán pueden obtenerse oxidando fibras derivadas de material de alquitrán isotrópico derivado de petróleo o carbón, seguido por activación.

ACF basados en rayón

Los ACF basados en rayón pueden obtenerse oxidando el rayón en el aire, seguido por activación.

Los ACF de la presente invención pueden emplearse en una mezcla de unos con otros o en una mezcla o combinación con un carbón activado esférico convencional conocido (por ejemplo, Kremezín (marca registrada)) como un fármaco terapéutico o profiláctico para combatir las enfermedades renales o las complicaciones que surgen por la diálisis.

Reactivación

Para los ACF de la presente invención, los ACF como materia prima pueden volver a activarse (reactivación). Es posible usar cualquier tipo de ACF como materia prima, tales como, por ejemplo, ACF basados en PAN, fenólicos, basados en alquitrán y basados en rayón. Pueden usarse los ACF que tengan un área de superficie específica de 300 m²/g o más y, preferiblemente, de 500 a 2500 m²/g para la reactivación. Los ACF que tengan un área de superficie específica superior a los 2500 m²/g pueden aumentar la tasa de reactivación de manera que se dificulta controlar las condiciones de activación. Esto puede provocar incineración, entre otras cosas, y, por ende, un menor rendimiento de activación. Las condiciones de activación (tipo de gas activador, temperatura, duración, etc.) son similares a las empleadas en la producción de ACF como materia prima.

Desorción de la superficie

Para reducir la cantidad de grupos funcionales de la superficie en los ACF, los ACF de la presente invención pueden someterse a la desorción de la superficie mediante un tratamiento por calor en un gas inerte a una temperatura de 400 a 1200 °C en el último estadio del proceso de activación de los ACF o después de la activación. En el tratamiento por calor, no se prefiere una temperatura superior a los 1200 °C porque a esa temperatura, los poros se contraen y producen una reducción en el área de superficie específica y, por lo tanto, la temperatura preferida es de 1200 °C o menos. Los ACF usados en el tratamiento por calor tienen cualquier área de superficie específica, aunque se prefiere que sea de 800 m²/g o más.

Es posible usar cualquier gas inerte, tales como los gases nitrógeno, argón y helio. Por otro lado, el tratamiento por calor puede llevarse a cabo con un gas reductor, tal como gas hidrógeno a una temperatura variable entre la ambiental y los 500 °C.

Formas como agentes a administrar

El adsorbente para la administración oral según la presente invención como fármaco terapéutico o profiláctico para las enfermedades renales o complicaciones que surgen por la diálisis comprende los ACF antes citados como un componente activo. La forma de dosificación puede ser en polvo, gránulo, comprimido, comprimido recubierto con azúcar, cápsula, suspensión, varilla, envase individual, jalea o emulsión. Cuando el adsorbente se usa en forma de cápsula, además de las cápsula de gelatina convencionales, también se puede usar una cápsula con recubrimiento entérico, según las necesidades. Cuando el adsorbente se emplea en forma de comprimido, el comprimido debe desintegrarse en la forma fibrosa original. El adsorbente se puede usar en forma de complejo con el cual se prepara un compuesto con otros agentes farmacéuticos, tales como carbonato de lantano y clorhidrato de sevelamer o agentes que regulan el balance electrolítico, tales como Kalimate y Kayexalate.

El adsorbente para la administración oral según la presente invención se puede usar en cualquier forma de dosificación, tales como preparaciones sólidas, semisólidas y líquidas.

Una formulación según la presente invención se prepara usando aditivos comúnmente empleados en la preparación farmacéutica. Estos aditivos incluyen excipientes tales como: lactosa, azúcar blanca suave, glucosa, almidón de maíz, almidón de papa, celulosa microcristalina, ácido silícico anhídrido suave, silicato de aluminio sintérico, aluminometasilicato de magnesio y fosfato de hidrógeno cálcico; aglutinantes, tales como celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona; desintegrantes tales como almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica y almidón de carboximetilo sódico; lubricantes, tales como talco y ácido esteárico; agentes de recubrimiento, tales como hidroximetilpropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa y agentes colorantes, para la preparación sólida; bases, tales como petrolato blanco para la preparación semisólida, y disolventes tales como etanol, solubilizantes, tales como etanol, conservantes, tales como ésteres p-hidroxibenzoicos, agentes isotonzantes, tales como glucosa, agentes tampón, tales como ácido cítrico, antioxidantes, tales como ácido L-ascórbico, agentes quelantes, tales como EDTA y agentes de suspensión/agentes emulsionantes tales como polisorbato 80 para la preparación líquida.

La dosis de un componente activo en el adsorbente para la administración oral según la presente invención normalmente varía entre aproximadamente 1 y 3000 mg/día, más preferiblemente, entre aproximadamente 1 y 1000 mg/día, y la frecuencia de la dosis es, por lo general, de una vez a tres veces por día. Por otro lado, para los adsorbentes destinados a la administración oral que comprenden carbón activado esférico convencional, la dosis es normalmente de 6000 mg/día.

Formas como bebida y productos alimenticios y aditivos para alimentos

El adsorbente para la administración oral según la presente invención no solo se puede utilizar como un adsorbente farmacéutico de toxinas urémicas, sino que también se puede aplicar para usar en una forma en la que el adsorbente está contenido en una bebida y un producto alimenticio o en un aditivo para alimentos, es decir, como una bebida y un producto alimenticio o un aditivo para alimentos que adsorbe las toxinas urémicas. Para proveer la bebida y el producto alimenticio o el aditivo para alimentos en forma de un compuesto con un adsorbente para la administración oral según la presente invención, el adsorbente puede formar compuesto en una cantidad apropiada como un polvo o un líquido, dependiendo del tipo o de la forma de la bebida y del producto alimenticio o del aditivo para alimentos de base. Las bebidas y los productos alimenticios en los cuales el adsorbente se encuentra presente como un compuesto incluyen, por ejemplo, los productos alimenticios sólidos convencionales (por ejemplo, galletas, pan y fideos), productos alimenticios líquidos (por ejemplo, bebidas sin alcohol y bebidas saludables) y productos alimenticios semilíquidos (por ejemplo, flan y gelatina), y los aditivos para alimentos en los cuales el adsorbente está incluido en forma de compuesto incluyen, por ejemplo, los conservantes, antioxidantes, edulcorantes, colorantes, agentes emulsionantes, aderezos, especias y acidulantes convencionales.

Indicaciones

Las enfermedades renales pueden incluir, por ejemplo: enfermedad renal crónica, insuficiencia renal aguda, pielonefritis crónica, pielonefritis aguda, glomerulonefritis crónica, síndrome nefrítico rápidamente progresivo, síndrome nefrótico, nefroesclerosis, nefritis intersticial, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal, nefropatía membranosa, síndrome de riñón poliquístico, hipertensión renovascular y síndrome hipertensivo, así como también, enfermedades renales secundarias asociadas con las enfermedades primarias antes mencionadas (referencia bibliográfica no relacionada con patentes número 10). Además, es posible incluir hiperfosfatemia, hiperpotasemia, hiperuricemia e hipernatremia que acompañan a la enfermedad renal crónica dentro de las enfermedades renales en un sentido amplio.

Las complicaciones que surgen por la diálisis incluyen, por ejemplo, prurito, anemia, síndrome de las piernas inquietas, insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, amiloidosis asociada a diálisis, hiperfosfatemia, hiperpotasemia y edema pulmonar.

Las fibras de carbón activado según la presente invención son excelentes en adsorptividad hacia las toxinas urémicas *in vivo*, tales como ácido indoxilsulfúrico, indol, ácido indolacético, ácido guanidinoacético, p-cresol, ácido hipúrico, ácido furandicarboxílico y homocisteína, así como también, sustancias de bajo peso molecular, tales como precursores de los mismos. Por otro lado, las fibras de carbón activado tienen una adsorptividad selectiva beneficiosa, donde la adsorptividad hacia las sustancias beneficiosas para el organismo vivo —tales como las enzimas digestivas (por ejemplo, amilasa, tripsina y lipasa)— es baja.

La frase “toxina urémica”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a una sustancia tóxica nociva que es responsable de la uremia, lo cual incluye, además de las toxinas urémicas en sí, sus precursores.

El adsorbente para la administración oral según la presente invención casi no produce los efectos secundarios, tales como constipación, que se presentarían con dosis altas, es excelente para adsorber compuestos orgánicos de bajo peso molecular, que son un agente causante de la uremia, muestra un rendimiento de adsorción suficiente, incluso en dosis bajas y suprime la adsorción de compuestos de alto peso molecular, tales como las enzimas esenciales para los organismos vivos.

Por consiguiente, el adsorbente según la presente invención es eficaz como un adsorbente para la administración oral, en particular, para los pacientes que presentan patologías tales como enfermedad renal crónica, en las que las toxinas se acumulan *in vivo*.

En la presente solicitud, los métodos de medición de las propiedades físicas son los siguientes:

(A) Diámetro de sección transversal de la fibra

El diámetro de sección transversal de la fibra (diámetro de la fibra) se calculó empleando el siguiente método. Utilizando un instrumento de medición de la distribución del tamaño de partículas/de la forma basado en un análisis de imágenes PITA-II (de SEISHIN ENTERPRISE Co., LTD.), con una lente que tenía un aumento de 4x, se midió un total de 4000 a 8000 formas de fibras repitiendo mediciones múltiples.

El valor numérico obtenido al dividir el “área” de la fibra captada como imagen por el instrumento de medición por el “largo del esqueleto” (el largo obtenido después de que la imagen resultante se somete a un proceso de adelgazamiento) se definió como el diámetro de la fibra de dicha fibra.

El volumen de la fibra se calculó según la ecuación $V = \pi(A/2)^2 \times B$, donde V representa el volumen de la fibra, A representa el diámetro de la fibra, y B representa el largo de la fibra. Los datos para las fibras individuales se disponen en orden de diámetro creciente de la fibra; el volumen de cada fibra se añade en orden ascendente del diámetro de la fibra y los diámetros de la fibra cuando la suma alcanza el 10 %, el 50 % y el 90 % del volumen total

se definieron como el 10 %, el 50 % y el 90 % acumulativos del diámetro de la fibra (en adelante, Dv10, Dv50, y Dv90), respectivamente. El valor Dv50 calculado se definió como el diámetro de sección transversal de la fibra (diámetro promedio).

5 Por otra parte, para los ACF comerciales, se muestran los diámetros de la fibra publicados por los fabricantes como especificaciones del producto.

(B) Largo de la fibra

10 El largo de la fibra se calculó empleando el siguiente método. Utilizando un instrumento de medición de la distribución del tamaño de partículas/de la forma basado en un análisis de imágenes PITA-II (de SEISHIN ENTERPRISE Co., LTD.) con una lente con un aumento de 4x, se midió un total de 4000 a 8000 formas de fibras repitiendo mediciones múltiples.

El "largo máximo" de la fibra cuya imagen captó el instrumento de medición se definió como el largo de la fibra.

15 El volumen de la fibra se calculó según la ecuación $V = \pi(A/2)^2 \times B$, donde V representa el volumen de la fibra, A representa el diámetro de la fibra, y B representa el largo de la fibra. Los datos para las fibras individuales se disponen en orden de largo creciente de la fibra; el volumen de cada fibra se añade en orden ascendente del largo de la fibra y los largos de la fibra cuando la suma alcanza el 10 %, el 50 % y el 90 % del volumen total se definieron como el 10 %, el 50 % y el 90 % acumulativos del largo de la fibra (en adelante, Dv10, Dv50 y Dv90), respectivamente. El valor Dv50 calculado se definió como el largo de sección transversal de la fibra (diámetro promedio).

(C) Área de superficie específica (método BET)

20 Usando un instrumento de medición de área de superficie específica/distribución de tamaños de poro (AUTOSORB-I de Quantachrome), se mide la cantidad de gas adsorbida por los ACF para determinar el área de superficie específica a partir de la ecuación BET. Específicamente, se permitió que la muestra de ACF adsorbiera el nitrógeno a -196 °C y se midió la relación entre la presión parcial del nitrógeno y la cantidad de adsorción (una isoterma de adsorción).

25 Expresión 1

$$\frac{1}{W \cdot ((P_0/P)-1)} = \frac{1}{W_m \cdot C} + \frac{C-1}{W_m \cdot C} \left(\frac{P}{P_0} \right)$$

Ecuación BET (1)

W: la cantidad de nitrógeno adsorbido a presión relativa (P/P₀) (g).

W_m: la cantidad de nitrógeno cuando se cubre con una capa monomolecular (g).

30 C: constante BET

Utilizando los datos en un intervalo en el cual la presión relativa (P/P₀) varía de 0,05 a 0,35 en la isoterma de adsorción, se realizó el gráfico (gráfico BET) de P/P₀ y 1/W (P₀/P-1). La cantidad de nitrógeno adsorbido en la capa monomolecular (W_m (g)) se calculó con el gradiente del o de los gráficos BET y la intersección (i).

Expresión 2

35 A partir de la ecuación BET (1) $S = (C-1)/(W_m C) \cdots (2)$

$i = 1/(W_m C) \cdots (3)$

A partir de (2) y (3) $W_m = 1/(s+i) \cdots (4)$

Área de superficie total $St (m^2) = W_m N_A c_s / M \cdots (5)$

N: número de Avogadro (6,023 x 10²³/mol)

40 M: peso molecular del nitrógeno

Acs: área de sección transversal de la molécula de nitrógeno (16,2 Å)

(D) Volumen de poro

Al igual que en el caso del método de medición para el área de superficie específica, se determinó el volumen de poro a partir de la isoterma de adsorción del nitrógeno, usando la teoría funciona de densidad.

- 5 Volumen de poro total: calculado a partir de la cantidad total de gas adsorbido a una presión relativa cercana a 1, asumiendo que los poros están llenos con nitrógeno líquido.

Volumen de microporo: primero, se definió un poro que tenía un diámetro del tamaño de poro de 20 Å o menos, como un microporo. Luego, se calculó el volumen de poro de los poros cuyo diámetro era de 20 Å o menos, a partir del tamaño de poro obtenido de la isoterma de adsorción y la curva acumulativa del volumen de poro.

- 10 Volumen de mesoporo: un poro con un diámetro del tamaño de poro de 20 a 100 Å se define como un mesoporo. El volumen de poro se calculó a partir del tamaño de poro obtenido de la isoterma de adsorción y la curva acumulativa de volumen de poro.

Volumen de macroporo: se determinó restando el volumen de microporo y el volumen de mesoporo del volumen de poro total.

Ejemplos

- 15 La presente invención se describirá particularmente en los siguientes ejemplos.

En la medición de las propiedades físicas y la evaluación del rendimiento de adsorción de los ACF preparados en los ejemplos, las fibras que tenían muy largas fueron descartadas. Las restantes se sometieron a molienda, seguida por tamizaje usando tamices con un tamaño de malla de 150 µm, 75 µm, 38 µm y 20 µm, y los materiales que quedaban en los respectivos tamices, con un tamaño de malla de 75 µm, 38 µm y 20 µm se recogieron y usaron para facilitar la operación de medición o la administración a los animales.

- 20

Ejemplo 1

Se usaron ACF basados en poliacrilonitrilo (diámetro de la fibra 9 µm: nombre comercial "FINEGARD: FW-510", de Toho Kako Kensetsu). Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 2

- 25 Se usaron ACF fenólicos (diámetro de la fibra 15 µm: nombre comercial "KURACTIVE" de KURARAY CHEMICAL CO., LTD.). Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1, el largo medido de las fibras se detalla en la tabla 2, y la distribución del largo de la fibra, en la figura 3.

Ejemplo 3

- 30 Se activaron fibras de novolac fenólico (diámetro de la fibra 17 µm: nombre comercial "KYNOL", de Gun Ei Chemical Industry Co., Ltd.) con vapor a 950 °C durante 120 minutos, para obtener los ACF de la presente invención. Las propiedades de los ACF resultantes se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 4

Se usaron ACF basados en alquitrán (diámetro de la fibra 15 µm: nombre comercial "A-I5" de AD'ALL). Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1.

- 35 **Ejemplo 5**

Se activaron unas fibras basadas en poliacrilonitrilo oxidado (diámetro de la fibra 14 µm: nombre comercial "Pyromex" de TOHO TENAX Co., Ltd.) con vapor a 950 °C, durante 60 minutos, para obtener los ACF de la presente invención. Las propiedades de los ACF resultantes se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 6

- 40 Se calentaron unos ACF fenólicos (diámetro de la fibra 15 µm: nombre comercial "KURACTIVE" de KURARAY CHEMICAL CO.,LTD.) a 900 °C, bajo una corriente de nitrógeno y, tras reemplazar el nitrógeno con vapor, se activaron con vapor durante 60 minutos. En el proceso de caída de temperatura después de completar la activación, la reacción volvió a detenerse bajo una corriente de nitrógeno, para obtener los ACF de la presente invención. Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1.

- 45 **Ejemplo 7**

Se calentaron unos ACF fenólicos (diámetro de la fibra 15 µm: nombre comercial "KURACTIVE", de KURARAY CHEMICAL CO.,LTD.) a 900 °C bajo una corriente de nitrógeno, a lo cual siguió la desorción de la superficie durante 120 minutos. En el proceso de caída de temperatura de la temperatura preestablecida, mientras se seguía

introduciendo gas nitrógeno, la reacción se detuvo para obtener los ACF de la presente invención. Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 8

- 5 Se calentaron unos ACF fenólicos (diámetro de la fibra 15 μm : nombre comercial "KURACTIVE" de KURARAY CHEMICAL CO.,LTD.) a 800 °C bajo una corriente de nitrógeno, a lo cual siguió la desorción de la superficie durante 30 minutos. En el proceso de caída de temperatura respecto de la temperatura preestablecida, mientras todavía se introducía gas nitrógeno, la reacción se detuvo para obtener los ACF de la presente invención. Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 9

- 10 Se activaron unas fibras basadas en poliacrilonitrilo oxidado (diámetro de la fibra 14 μm : nombre comercial "Pyromex" de TOHO TENAX Co., Ltd.) con vapor a 950 °C durante 70 minutos, para obtener los ACF de la presente invención. Las propiedades de los ACF resultantes se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 10

(Referencia)

- 15 Los ACF preparados en el ejemplo 2 se sometieron a clasificación, usando un instrumento de medición de tamizaje del flujo de aire circulante, con un tamiz que tenía un tamaño de malla de 10 μm después de la molienda. Los materiales que pasaron a través del tamiz se recogieron para obtener los ACF cuyo largo de la fibra era escaso. Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1, el largo medido de las fibras, se muestra en la tabla 2, y la distribución del largo de la fibra se muestra en la figura 4.

20 Ejemplo 11

Se usaron unos ACF fenólicos (diámetro de la fibra 16 μm : nombre comercial "KURACTIVE", de KURARAY CHEMICAL CO., LTD.). Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 12

- 25 Se activaron unas fibras de novolac fenólico (diámetro de la fibra 12 μm : nombre comercial "KYNOL", de Gun Ei Chemical Industry Co., Ltd.) con vapor a 900 °C, durante 50 minutos, para obtener los ACF de la presente invención. Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1, y los diámetros de sección transversal medidos de las fibras se presentan en la tabla 3.

Ejemplo 13

- 30 Se activaron unas fibras de novolac fenólico (diámetro de la fibra 38 μm : nombre comercial "KYNOL", de Gun Ei Chemical Industry Co., Ltd.) con vapor a 900°C, durante 50 minutos, para obtener los ACF de la presente invención. Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1, y los diámetros de sección transversal medidos de las fibras se muestran en la tabla 3.

Ejemplo 14

- 35 Se activaron unas fibras de novolac fenólico (diámetro de la fibra 17 μm : nombre comercial "KYNOL", de Gun Ei Chemical Industry Co., Ltd.) con vapor a 500 °C durante 10 minutos, para obtener los ACF de la presente invención. El área de superficie específica de los ACF fue menor que 600 m^2/g .

Ejemplo 15

Se usaron unos ACF basados en alquitrán (diámetro de la fibra 15 μm : nombre comercial "A-20", de AD'ALL). Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1.

40 Ejemplo 16

Se trataron unas fibras de rayón (diámetro de la fibra 31 μm) con una solución acuosa de fosfato de amonio, a lo cual siguió el tratamiento por oxidación en el aire, a 270 °C durante 2 horas, y luego se llevó a cabo la activación con vapor, a 900 °C durante 50 minutos, para obtener los ACF de la presente invención. Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1.

45 Ejemplo 17

Se calentaron unos ACF fenólicos (diámetro de la fibra 15 μm : nombre comercial "KURACTIVE", de KURARAY CHEMICAL CO.,LTD.) a 900 °C bajo una corriente de nitrógeno y, después de reemplazar el nitrógeno con vapor, se activaron con vapor durante 120 minutos. En el proceso de caída de temperatura después de completar la activación, la reacción se detuvo nuevamente, bajo una corriente de nitrógeno, para obtener los ACF de la presente

invención. Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 18

Se activaron unas fibras de novolac fenólico (diámetro de la fibra 17 μm : nombre comercial "KYNOL", de Gun Ei Chemical Industry Co., Ltd.) con vapor, a 900 °C durante 10 minutos, para obtener los ACF de la presente invención. Las propiedades de los ACF se muestran en la tabla 1.

Ejemplo comparativo 1

Se usó KREMEZIN (marca registrada, KUREHA CORPORATION "KREMEZIN Fine Granule").

Para los respectivos ACF preparados en los ejemplos 1 a 13 y 15 a 18, y carbón activado esférico en el ejemplo comparativo 1, se midieron ciertas propiedades físicas, es decir, el área de superficie específica y el volumen de poro (volumen de poro total, volumen de microporo, volumen de mesoporo y volumen de macroporo). Estos resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

	Área de superficie específica (m^2/g)	Volumen de poro total (ml/g)	Volumen de microporo (ml/g)	Volumen de mesoporo (ml/g)	Volumen de macroporo (ml/g)
Ejemplo comparativo 1	1400	0,83	0,51	0,25	0,07
Ejemplo 1	1440	1,08	0,43	0,60	0,05
Ejemplo 2	1420	0,81	0,66	0,05	0,10
Ejemplo 3	2190	1,45	0,79	0,45	0,21
Ejemplo 4	1240	0,70	0,48	0,20	0,05
Ejemplo 5	1300	0,81	0,44	0,30	0,10
Ejemplo 6	1935	1,30	0,76	0,39	0,14
Ejemplo 7	1467	1,01	0,62	0,24	0,15
Ejemplo 8	1520	1,00	0,64	0,24	0,11
Ejemplo 9	2098	1,38	0,63	0,66	0,10
Ejemplo 10	1132	0,81	0,48	0,19	0,14
Ejemplo 11	843	0,61	0,37	0,18	0,06
Ejemplo 12	1483	1,05	0,63	0,26	0,16
Ejemplo 13	1362	0,91	0,59	0,24	0,09
Ejemplo 15	1887	1,11	0,57	0,46	0,08
Ejemplo 16	1164	0,76	0,49	0,19	0,08
Ejemplo 17	2642	1,62	0,72	0,74	0,15
Ejemplo 18	658	0,49	0,32	0,12	0,05

Tabla 2

	Largo de la fibra (μm)		
	Dv10	DV50	Dv90
Ejemplo 2	90,4	190,1	336,4
Ejemplo 10	7,1	12,0	17,7

Tabla 3

	Diámetro de sección transversal de la fibra (µm)		
	Dv10	DV50	Dv90
Ejemplo 12	9,8	11,2	13,1
Ejemplo 13	23,5	29,8	37,0

La siguiente evaluación de rendimiento de adsorción para los ACF preparados en los ejemplos [se realizó] para comparar el rendimiento de adsorción con un adsorbente para la administración oral convencional.

5 Evaluación del rendimiento de adsorción de toxinas urémicas en los componentes dietarios

- Para medir el rendimiento de adsorción de las toxinas urémicas del adsorbente para la administración oral según la presente invención, en condiciones que reflejan el estado en el cual está presente la comida en el tubo digestivo, que se presume que es un lugar donde el adsorbente ejerce su actividad, y comparar el rendimiento de adsorción con el adsorbente para la administración oral convencional, se midió el rendimiento de adsorción en Ensure líquido, un nutriente enteral (nutriente dietario semidigerido), para el adsorbente destinado a la administración oral según la presente invención. En el ejemplo comparativo 1, se usó KREMEZIN (marca registrada, KUREHA CORPORATION "KREMEZIN Fine Granule"), un fármaco terapéutico para la insuficiencia renal crónica que comprende carbón activado esférico. Se midió el rendimiento de adsorción hacia el ácido indolacético empleando el siguiente método en el tiempo.
- Los ACF de los ejemplos 1 a 10 y el carbón activado esférico del ejemplo comparativo 1 se secaron a 115 °C durante 4 horas, y se midieron con exactitud 25 mg de cada una de las muestras, para colocarlos en tubos de polipropileno separados. Se disolvió una toxina urémica (ácido indolacético) en Ensure líquido (de Abbott) para obtener una concentración de 80 µg/ml, y se añadieron 10 ml de la solución resultante a los tubos de polipropileno antes citados. La mezcla se agitó a 37 °C, y una parte del sobrenadante de la mezcla se recogió luego de transcurridas 1, 3, 5 y 24 horas. Después se llevó a cabo la desproteinización (precipitación con acetonitrilo) usando acetonitrilo, se determinó la concentración de la toxina urémica en la solución después de la desproteinización por cromatografía líquida-espectrometría de masa (LC-MS, *liquid chromatography-mass spectrometry*). La adsortividad se calculó a partir de la concentración de la toxina urémica obtenida por cromatografía líquida-espectrometría de masa, asumiendo una adsortividad en el caso de la concentración de la toxina urémica en ausencia de cualquier adsorbente de 0 % y una adsortividad en ausencia de la toxina urémica en la solución de 100 %. La tasa de adsorción se expresó como el período (en horas) requerido para adsorber el 50 %, suponiendo que la cantidad de adsorción en 24 horas es del 100 %. Estos resultados se muestran en la tabla 4 y en la figura 1.

Tabla 4

	Tasa de adsorción (h)	Adsortividad (%)
Ejemplo comparativo 1	11,18	63,4
Ejemplo 1	1,51	88,1
Ejemplo 2	1,35	86,4
Ejemplo 3	1,03	86,0
Ejemplo 4	1,55	88,3
Ejemplo 5	0,73	98,8
Ejemplo 6	0,46	83,8
Ejemplo 7	0,43	81,8
Ejemplo 8	0,66	70,3
Ejemplo 9	1,22	98,7
Ejemplo 10	7,7	55,6

- Tal como se muestra en la tabla 4 y en la figura 1, los ACF de la presente invención tienen tasas de adsorción

mucho más elevadas y una mayor adsorptividad para diversos ACF provenientes de distintas materias primas, en comparación con el carbón activado esférico del ejemplo comparativo 1. Es decir, los ACF de la presente invención son capaces de adsorber el ácido indolacético —una toxina urémica— con rapidez, en gran medida y de manera persistente en una solución orgánica similar al estado en el cual se encuentra presente la comida en el tubo digestivo.

En consecuencia, los adsorbentes para la administración oral que comprenden los ACF de la presente invención tienen un rendimiento de adsorción de las toxinas urémicas muy superior, en comparación con el adsorbente para la administración oral convencional, que comprende carbón activado esférico.

Por otro lado, según se observa por las tablas 2 y 4 y las figuras 3 y 4, los ACF del ejemplo 10 formados al recoger aquellos que tienen un escaso largo de la fibra de los ACF del ejemplo 2, tienen un rendimiento de adsorción de las toxinas urémicas mucho menor que los ACF del ejemplo 2. Según estos resultados, se cree que la forma de una fibra en la cual el largo es mayor que el diámetro de sección transversal, lo cual es una característica de las fibras, es importante para obtener un gran rendimiento de adsorción. Los adsorbentes para la administración oral que comprenden carbón activado fibroso tienen un rendimiento de adsorción superior en comparación con los adsorbentes para la administración oral convencionales que comprenden carbón activado esférico.

Evaluación del efecto de reducir los niveles séricos de la toxina urémica en un ratón normal

Para cada uno de los ACF preparados en los ejemplos 2, 3, 6, 7, 11 a 18, y el carbón activado esférico del ejemplo comparativo 1, se evaluó el efecto de reducir los niveles séricos de las toxinas urémicas en caso de la administración oral a los ratones. Unos ratones ICR macho, de 8-9 semanas de edad (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC., Japan SLC, Inc.) se dividieron entre: un grupo de tratamiento con el vehículo, un grupo de tratamiento con el ejemplo comparativo y un grupo de tratamiento con los ejemplos (n = 6 a 7), de acuerdo con el peso corporal de los ratones, de modo que no hubiera sesgo por el peso corporal entre los grupos. En el grupo de tratamiento con el ejemplo comparativo, el carbón activado esférico se administró a una dosis de 5 mg, 15 mg o 30 mg, una vez por día a los ratones, mientras que en el grupo de tratamiento con los ejemplos, los ACF se administraron a una dosis de 5 mg por sonda gástrica a los ratones. En una semana después de la administración, se extrajo sangre de la aorta abdominal de los ratones anestesiados. Tras la desproteinización del suero recogido con acetonitrilo al 85 %, los niveles séricos de ácido indoxilsulfúrico se midieron por LC-MS/MS (API4000 LC-MS/MS). Para mostrar claramente la resistencia a la actividad entre el ejemplo comparativo y los ejemplos, la diferencia en el valor promedio de los niveles séricos de ácido indoxilsulfúrico entre cada grupo y el grupo de tratamiento con el vehículo se dividió por el valor promedio de los niveles séricos de ácido indoxilsulfúrico del grupo de tratamiento con el vehículo, a fin de calcular la tasa de reducción (%). Estos resultados se muestran en la tabla 5 y en la figura 2.

Tabla 5

	Dosis (mg/cabeza)	Tasa de reducción (%)
Ejemplo comparativo 1	5	1,4
Ejemplo comparativo 1	15	14,2
Ejemplo comparativo 1	30	35,5
Ejemplo 2	5	44,0
Ejemplo 3	5	56,8
Ejemplo 6	5	61,0
Ejemplo 7	5	48,3
Ejemplo 11	5	26,5
Ejemplo 12	5	51,7
Ejemplo 13	5	49,5
Ejemplo 15	5	59,3
Ejemplo 16	5	56,5
Ejemplo 17	5	19,4
Ejemplo 18	5	16,6

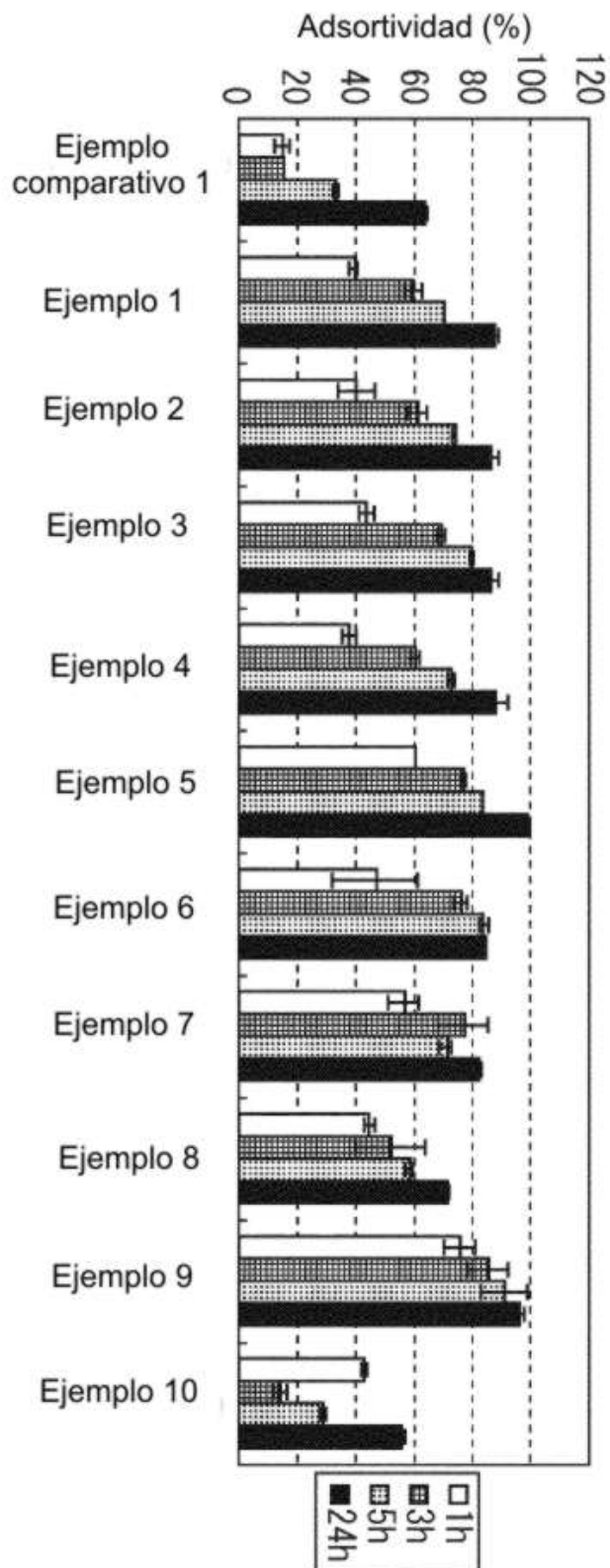
En una comparación entre los ACF de la presente invención y el carbón activado esférico del ejemplo comparativo 1, tal como se muestra en la tabla 5 y en la figura 2, los ACF de la presente invención, a una dosis de 5 mg, demostraron un alto efecto para reducir los niveles séricos del ácido indoxilsulfúrico para los diferentes ACF preparados con distintas materias primas, en tanto que el carbón activado esférico del ejemplo comparativo 1 apenas mostró este efecto usando la misma dosis. Por otro lado, los ACF de la presente invención, a una dosis de 5 mg denotaron un mayor efecto de reducción de los niveles séricos de ácido indoxilsulfúrico para los ACF de los ejemplos 11, 17 y 18 que cuando se administró el carbón activado esférico del ejemplo comparativo 1, a una dosis de 15 mg, y los otros ACF mostraron un mayor efecto de reducción de los niveles séricos de ácido indoxilsulfúrico que cuando se administró el carbón activado esférico del ejemplo comparativo 1, a una dosis de 30 mg. En consecuencia, los adsorbentes para la administración oral que comprenden los ACF de la presente invención son excelentes porque dichos adsorbentes tienen una actividad de adsorción de las toxinas urémicas sensiblemente superior en comparación con los adsorbentes para la administración oral convencionales que comprenden carbón activado esférico, y pueden solucionar el problema de las altas dosis asociadas con los adsorbentes para la administración oral convencionales que comprenden carbón activado esférico.

Aplicabilidad industrial

Los adsorbentes para la administración oral según la presente invención pueden usarse para tratar o prevenir las enfermedades renales o las complicaciones que surgen por la diálisis.

REIVINDICACIONES

1. Una fibra de carbón activado para usar en un método destinado al tratamiento o a la prevención de las enfermedades renales o de las complicaciones que surgen por la diálisis, en la que la fibra de carbón activado se administra por vía oral, y el método comprende la adsorción de toxinas urémicas mediante la fibra de carbón activado.
2. La fibra de carbón activado para usar según se establece en la reivindicación 1, en la que las fibras de carbón activado tienen un volumen de microporo de 0,1 a 2,0 ml/g.
3. La fibra de carbón activado para usar según se establece en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, en la que las fibras de carbón activado tienen un largo de la fibra de 15 μm o más y un volumen de microporo de 0,5 a 1,0 ml/g.
4. La fibra de carbón activado para usar según se establece en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el método comprende la adsorción selectiva de toxinas urémicas mediante la fibra de carbón activado.
5. La fibra de carbón activado para usar según se establece en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el adsorbente se administra a una dosis diaria de 1 a 3000 mg.
6. La fibra de carbón activado para usar según se establece en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la fibra de carbón activado tiene un diámetro de sección transversal de 5 a 50 μm , un largo de la fibra de 15 μm o más, un área de superficie específica según se determina por el método BET para 1400 a 2700 m^2/g , un volumen de poro total de 0,8 a 1,8 ml/g, y un volumen de microporo de 0,5 a 1,0 ml/g.
7. La fibra de carbón activado para usar según se establece en la reivindicación 1, en la que la enfermedad renal se selecciona entre las siguientes: enfermedad renal crónica, insuficiencia renal aguda, pielonefritis crónica, pielonefritis aguda, glomerulonefritis crónica, síndrome nefrítico rápidamente progresivo, síndrome nefrótico, nefroesclerosis, nefritis intersticial, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal, nefropatía membranosa, síndrome de riñón poliquístico, hipertensión renovascular y síndrome hipertensivo, así como también, enfermedades renales secundarias asociadas con las enfermedades primarias antes citadas, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, hiperuricemia y hipernatremia que acompañan a la enfermedad renal crónica.
8. La fibra de carbón activado para usar según se establece en la reivindicación 1, en la que la complicación por la diálisis es prurito, anemia, síndrome de las piernas inquietas, insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, amiloidosis por diálisis, hiperfosfatemia, hiperpotasemia y edema pulmonar.



Adsortividad del ácido indolacético en los componentes dietarios

Figura 1

Figura 2

Efecto de reducir los niveles séricos del ácido indoxilsulfúrico

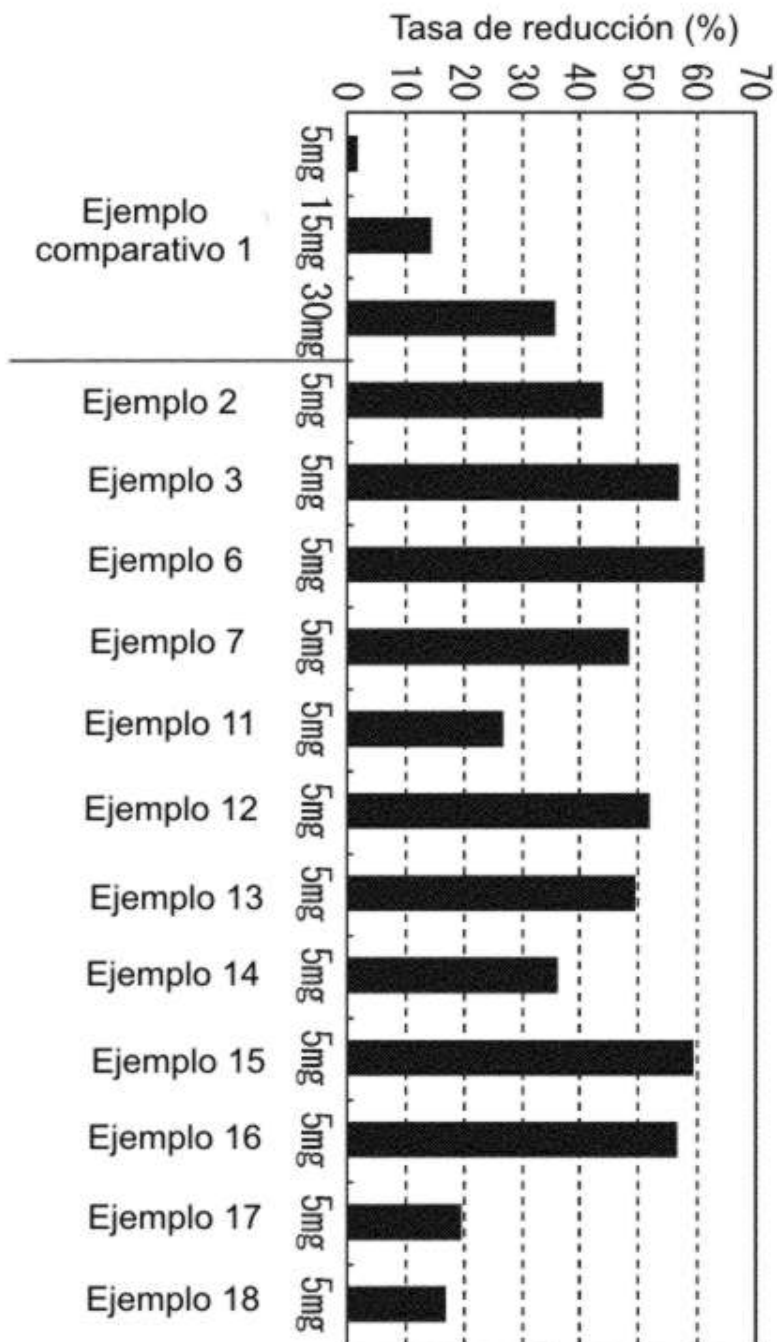


Figura 3

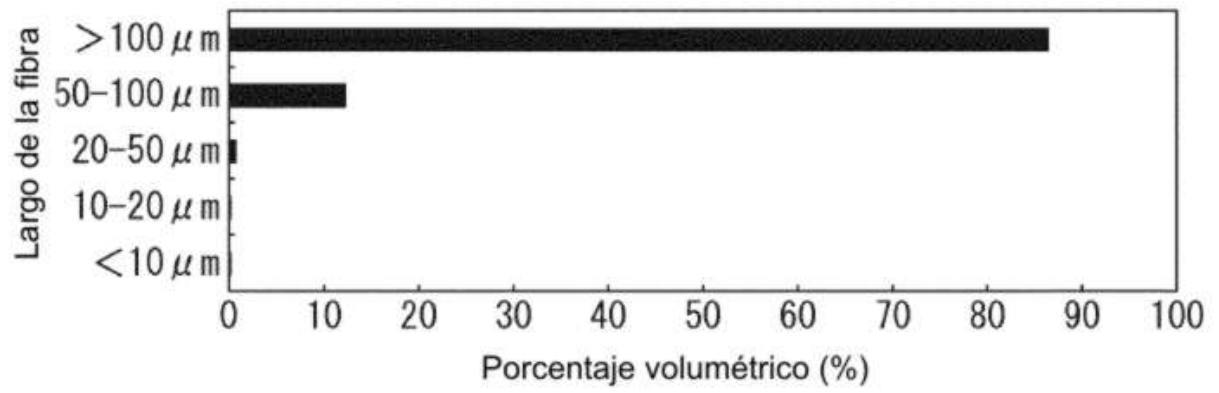


Figura 4

