

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 33/44 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년07월13일 10-0600635 2006년07월06일
-----------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------------

(21) 출원번호 (22) 출원일자	10-2002-0061408 2002년10월09일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	10-2004-0032320 2004년04월17일
------------------------	--------------------------------	------------------------	--------------------------------

(73) 특허권자                    가부시끼가이샤 구레하  
                                         일본 도쿄도 주오꾸 니혼바시 하마쵸 3쵸메 3반 2고

(72) 발명자                        소노베나오히로  
                                         일본국후쿠시마이와키시니시키마치오치아이16구레하가가쿠고교가부  
                                         시키가이샤니시키종합연구소내

이세미치히토  
일본국도쿄주오꾸니혼바시호리도메쵸1-9-11구레하가가쿠고교가부시  
키가이샤의약품부내

모리모토스스무  
일본국도쿄신주쿠구야쿠닌쵸3-26-2구레하가가쿠고교가부시키가이샤  
의약품개발부내

야마토히 데유키  
일본국도쿄아다치구다케노츠카3-24-21

미즈하시사토시  
일본국사이타마사이타마시사쿠라기쵸4-590라이온즈만손오미야사쿠라  
기쵸104

하야시하루히사  
일본국도쿄이타바시구아카즈카신마치3-32-4-1002

(74) 대리인                        서종완

심사관 : 강태현

(54) 경구투여용 흡착제 및 상기 경구투여용 흡착제를 포함하는의약조성물

요약

직경이 0.01~1 mm이고, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 700 m<sup>2</sup>/g 이상이며, 세공직경 20~15000 nm의 세공용적이 0.04 mL/g 이상 0.10 mL/g 미만이며, 전산성기가 0.30~1.20 meq/g이고, 전염기성기가 0.20~1.00 meq/g인 다공성 구상 탄소질물질로 되는 경구투여용 흡착제 및 상기 다공성 구상 탄소질물질을 함유하는 의약조성물을 개시한다. 상기 경구투여용 흡착제는, 독성물질과 유익물질에 관한 우수한 선택흡착성을 갖는다.

**대표도**

도 1

**색인어**

경구투여용 흡착제, 세공용적, 다공성

**명세서**

**도면의 간단한 설명**

도 1은, 실시예 1~5 및 비교예 1~2에서 제조한 7종류의 탄소질흡착제에 대해서, 선택흡착률과 탄소질흡착제의 세공용적과의 관계를 나타내는 그래프이다.

**발명의 상세한 설명**

**발명의 목적**

**발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술**

본 발명은, 경구투여용 흡착제 및 상기 경구투여용 흡착제를 포함하는 의약조성물에 관한 것이다. 본 발명에 의한 경구투여용 흡착제는, 특정범위의 세공용적을 갖는 다공성 구상 탄소질물질로 되고, 경구복용한 경우에, 소화효소 등 체내 유익성분의 흡착성이 작음에도 불구하고, 유독한 독성물질(Toxin)의 소화기계 내에 있어서의 흡착성능이 우수하다는 특성을 갖는다. 더욱이, 간신질환자(肝腎疾患者)에 대해서 경구적으로 복용시키면, 현저한 치유효과를 나타낸다.

신장기능이나 간기능의 결손환자들은, 그들의 장기기능장애와 함께, 혈액중 등의 체내에 유해한 독성물질이 축적되거나 생성되거나 하기 때문에, 요독증이나 의식장애 등의 뇌증을 일으킨다. 이들의 환자수는 해마다 증가하는 경향을 나타내고 있기 때문에, 이들 결손장기 대신에 독성물질을 체외로 제거하는 기능을 갖는 장기대용기기 또는 치료약 개발이 중요한 과제가 되고 있다. 현재, 인공신장으로서, 혈액투석에 의한 유독물질의 제거방식이 가장 많이 보급되어 있다. 그러나, 이러한 혈액투석형 인공신장에서는, 특수한 장치를 사용하기 위해, 안전관리상 전문기술자를 필요로 하고, 또한 혈액의 체외배출로 인한 환자의 육체적, 정신적 및 경제적 부담이 높은 등 결점을 가지고 있어, 반드시 만족할 만한 것은 아니다.

근래, 이들의 결점을 해결하는 수단으로서, 경구적인 복용이 가능하고, 신장이나 간장의 기능장애를 치유할 수 있는 경구흡착제가 주목받고 있다. 구체적으로는, 일본국특공소 62-11611호공보에 기재된 흡착제는, 특정의 관능기를 갖는 다공성 구상 탄소질물질로 되고, 생체에 대한 안전성이나 안정성이 높으며, 동시에 장내에서의 담즙산의 존재하에서도 유독물질의 흡착성이 우수하고, 더욱이, 소화효소 등 장내 유익성분의 흡착이 작다는 유익한 선택흡착성을 가지며, 또한, 변비 등의 부작용이 작은 경구치료약으로서, 예를 들면, 간신기능 장애환자에 대해 널리 임상적으로 이용되고 있다.

**발명이 이루고자 하는 기술적 과제**

그러나, 본 발명자는, 상기의 다공성 구상 탄소질물질로 되는 경구흡착제 보다도 한층 우수한 선택적 흡착성을 나타내는 경구흡착제의 탐구를 진행하고 있던 중, 놀랍게도, 특정범위의 세공용적을 갖는 다공성 구상 탄소질물질은, 신장병에서의 독성물질인  $\beta$ -아미노이소부티르산의 흡착성이 우수함에도 불구하고, 유익물질인 소화효소(예를 들면,  $\alpha$ -아밀라아제) 등에 대한 흡착성이, 상기 일본국특공소 62-11611호공보에 기재된 흡착제 보다도 작다는 우수한 선택흡착성을 갖는 것을 발견했다.

더욱이, 본 발명자가 새로 발견한 다공성 구상 탄소질물질은, 상기 일본국특공소 62-11611호공보에 기재된 흡착제와 마찬가지로, 변비 등의 부작용이 작아, 우수한 경구 간신질환 치료약으로서의 작용도 나타내는 것을 알 수 있었다.

본 발명은 이러한 사실을 토대로 하는 것이다.

**발명의 구성 및 작용**

본 발명은, 직경이 0.01~1 mm이고, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 700 m<sup>2</sup>/g 이상이며, 세공직경 20~15000 nm의 세공용적이 0.04 mL/g 이상 0.10 mL/g 미만이며, 전산성기(全酸性基)가 0.30~1.20 meq/g이고, 전염기성기가 0.20~1.00 meq/g인 다공성 구상 탄소질물질로 되는 것을 특징으로 하는, 경구투여용 흡착제에 관한 것이다.

또한, 본 발명은, 상기 다공성 구상 탄소질물질과, 약제학적으로 받아들일 수 있는 담체 또는 희석제를 함유하는, 의약조성물에도 관한 것이다.

본 발명에 의한 경구투여용 흡착제로서 사용하는 다공성 구상 탄소질물질은, 상기와 같이, 특정범위의 세공용적을 갖는다. 즉, 세공직경 20~15000 nm의 세공용적이 0.04 mL/g 이상 0.10 mL/g 미만이다. 한편, 상기 일본국특공소 62-11611호 공보에는, 세공반경 100~75000 Å의 공극용적(즉, 세공직경 20~15000 nm의 세공용적)이 0.1~1 mL/g인 다공성 구상 탄소질물질로 되는 흡착제가 기재되어 있고, 담즙산중에서, 간성뇌증 원인물질인 옥토파민이나 α-아미노부티르산, 더욱이 신장병에서의 독성물질 및 그 전구체인 디메틸아민, β-아미노이소부티르산, 아스파라긴산, 또는 아르기닌 등의 수용성인 염기성 및 양성 물질의 흡착성이 우수하며, 더욱이 유익물질인 소화효소 등에 대한 흡착성은 작다는 것이 기재되어 있다. 또한, 상기 일본국특공소 62-11611호 공보의 실시예 1~3에서는, 세공반경 37.5~75000 Å의 공극용적이 0.20~0.23 mL/g인 흡착제가 실제로 조제되어 있고, β-아미노이소부티르산, γ-아미노-n-부티르산, 디메틸아민 및 옥토파민의 흡착성이 우수한 것이 실제로 확인되고 있다.

이것에 대해서, 본 발명자가 발견한 바에 의하면, 본 명세서의 실시예에 나타내는 대로, 세공직경 20~15000 nm의 세공용적을 0.04 mL/g 이상 0.10 mL/g 미만으로 조정하면, 독성물질인 β-아미노이소부티르산에 대한 높은 흡착특성을 유지하면서, 유익물질인 α-아미라아제에 대한 흡착특성이 유의하게 저하된다. 다공성 구상 탄소질흡착제의 세공직경 20~15000 nm의 세공용적이 커지면 커질수록 소화효소 등 유익물질의 흡착이 일어나기 쉬워지기 때문에, 유익물질의 흡착을 작게 하는 관점에서는, 상기 세공용적은 작을수록 바람직하다. 그러나, 한편으로, 세공용적이 지나치게 작으면 독성물질의 흡착량도 저하된다. 따라서, 경구투여용 흡착제에 있어서는, 독성물질 흡착량(T)의 유익물질 흡착량(U)에 대한 비(T/U), 즉, 선택흡착률이 중요하다. 예를 들면, 다공성 구상 탄소질물질의 선택흡착률을, DL-β-아미노이소부티르산(독성물질) 흡착량(Tb)의 α-아미라아제(유익물질) 흡착량(Ua)에 대한 비(Tb/Ua)로서 평가할 수 있다. 즉, 선택흡착률은, 예를 들면, 아래의 식:

$$A=Tb/Ua$$

(여기에서, A는 선택흡착률이고, Tb는 DL-β-아미노이소부티르산의 흡착량이며, Ua는 α-아미라아제의 흡착량이다)

에 의해 평가할 수 있다.

본 발명의 다공성 구상 탄소질흡착제는, 세공직경 20~15000 nm의 세공용적이 0.04 mL/g 이상 0.10 mL/g 미만인 범위 내에서 우수한 선택흡착률을 나타내고, 상기 세공용적이 0.05 mL/g 이상 0.10 mL/g 미만인 범위내에서 한층 우수한 선택흡착률을 나타낸다.

본 발명에 의한 경구투여용 흡착제로서 사용하는 다공성 구상 탄소질물질은, 직경이 0.01~1 mm이다. 다공성 구상 탄소질물질의 직경이 0.01 mm 미만이면, 다공성 구상 탄소질물질의 외표면적이 증가하여, 소화효소 등 유익물질의 흡착이 일어나기 쉬워지기 때문에 바람직하지 않다. 또한, 직경이 1 mm를 초과하면, 다공성 구상 탄소질물질 내부로의 독성물질의 확산거리가 증가하여, 흡착속도가 저하되기 때문에 바람직하지 않다. 직경은, 바람직하게는 0.02~0.8 mm이다. 또한, 본 명세서에서 「직경이 D1~Du이다」라는 표현은, JIS K 1474에 준하여 작성한 입도누적선도(평균입자경의 측정방법에 관련하여 나중에 설명한다)에 있어서, 체의 눈크기 D1~Du의 범위에 대응하는 체 통과백분율(%)이 90% 이상인 것을 의미한다.

본 발명에 의한 경구투여용 흡착제로서 사용하는 다공성 구상 탄소질물질은, BET법에 의해 구해지는 비표면적(이하 「SSA」로 생략하는 경우가 있다)이 700 m<sup>2</sup>/g 이상이다. SSA가 700 m<sup>2</sup>/g 보다 작은 다공성 구상 탄소질물질에서는, 독성물질의 흡착성능이 낮아지기 때문에 바람직하지 않다. SSA는, 바람직하게는 800 m<sup>2</sup>/g 이상이다. SSA의 상한은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 숯밀도(嵩密度) 및 강도의 관점에서, SSA는, 2500 m<sup>2</sup>/g 이하인 것이 바람직하다.

더욱이, 본 발명의 경구투여용 흡착제로서 사용하는 다공성 구상 탄소질물질에서는, 관능기의 구성에 있어서, 전산성기가 0.30~1.20 meq/g이고, 전염기성기가 0.20~1.00 meq/g이다. 관능기의 구성에 있어서, 전산성기가 0.30~1.20 meq/g이고, 전염기성기가 0.20~1.00 meq/g인 조건을 만족하지 않는 다공성 구상 탄소질물질에서는, 상술한 유독물질의 흡착능

이 낮아지기 때문에 바람직하지 않다. 관능기의 구성에 있어서, 전산성기는 0.30~1.00 meq/g인 것이 바람직하고, 전염기성기는 0.30~0.60 meq/g인 것이 바람직하다. 본 발명의 경구투여용 흡착제를 간신질환 치료약으로서 사용하는 경우, 그 관능기의 구성은, 전산성기가 0.30~1.20 meq/g, 전염기성기가 0.20~1.00 meq/g, 페놀성수산기가 0.20~0.70 meq/g 및 카르복실기가 0.15 meq/g 이하인 범위에 있고, 또한 전산성기(a)와 전염기성기(b)와의 비(a/b)가 0.40~2.5이며, 전염기성기(b)와 페놀성 수산기(c)와 카르복실기(d)와의 관계[(b+c)-d]가 0.60 이상인 것이 바람직하다.

본 발명의 경구투여용 흡착제로서 사용하는 다공성 구상 탄소질물질은, 예를 들면, 아래의 방법에 의해 제조할 수 있다.

맨 처음에, 석유피치 또는 석탄피치 등의 피치에 대해, 첨가제로서, 비점 200℃ 이상의 2환식 또는 3환식의 방향족 화합물 또는 그 혼합물을 가하여 가열혼합한 후, 성형하여 피치 성형체를 얻는다. 또한, 상기의 다공성 구상 탄소질물질은 경구투여용이기 때문에, 그 원료도, 안전상 충분한 순도를 갖고, 또한 품질적으로 안정된 것이 필요하다.

다음에, 70~180℃의 열수중에서, 상기의 피치 성형체를 교반하에 분산조립하여 미소구체화(微小球體化)한다. 더욱이, 피치에 대해서 저용해도를 갖고, 또한 상기 첨가제에 대해서 고용해도를 갖는 용제로, 피치 성형체로부터 첨가제를 추출제거하여, 얻어진 다공성 피치를, 산화제를 사용하여 산화하면, 열에 대해서 불용성인 다공성 피치가 얻어진다. 이렇게 하여 얻어진 불용성 다공성 피치를, 더욱이 탄소와 반응성을 갖는 기류(예를 들면, 스팀 또는 탄산가스)중에서, 800~1000℃의 온도로 처리하면, 다공성 탄소질물질을 얻을 수 있다.

이렇게 하여 얻어진 다공성 탄소질물질을, 이어서, 산소함유량 0.1~50 vol%(바람직하게는 1~30 vol%, 특히 바람직하게는 3~20 vol%)의 분위기하, 300~800℃(바람직하게는 320~600℃)의 온도에서 산화처리하고, 더욱이 800~1200℃(바람직하게는 800~1000℃)의 온도하, 비산화성가스 분위기하에서 가열반응에 의한 환원처리를 함으로써, 본 발명의 경구투여용 흡착제로서 사용하는 다공성 구상 탄소질물질을 얻을 수 있다.

상기의 제조방법에 있어서, 특정량의 산소를 함유하는 분위기로서는, 순수한 산소, 산화질소 또는 공기 등을 산소원으로 사용할 수 있다. 또한, 탄소에 대해서 불활성인 분위기로서는, 예를 들면, 질소, 아르곤, 또는 헬륨 등을 단독으로 사용하거나, 또는 그들의 혼합물을 사용할 수 있다.

상기의 원료 피치에 대해서, 방향족 화합물을 첨가하는 목적은, 원료 피치의 연화점을 강하시킴으로써 유동성을 향상시켜 미소구체화를 용이하게 하는 것 및 성형후의 피치 성형체로부터 그 첨가제를 추출제거시킴으로써 성형체를 다공질로 하고, 그후 공정의 산화에 의한 탄소질재료의 구조제어 및 소성을 용이하게 하는 것에 있다. 이와 같은 첨가제로서는, 예를 들면, 나프탈렌, 메틸나프탈렌, 페닐나프탈렌, 벤질나프탈렌, 메틸안트라센, 페난트렌, 또는 비페닐 등을 단독으로, 또는 그들의 2종 이상의 혼합물을 사용할 수 있다. 피치에 대한 첨가량은, 피치 100중량부에 대해서 방향족 화합물 10~50중량부의 범위가 바람직하다.

피치와 첨가제와의 혼합은, 균일한 혼합을 달성하기 위해, 가열하여 용융상태에서 행하는 것이 바람직하다. 피치와 첨가제와의 혼합물은, 얻어지는 다공성 구상 탄소질흡착제의 입경(직경)을 제어하기 위해, 입경 약 0.01~1 mm의 입자로 성형하는 것이 바람직하다. 성형은 용융상태에서 행하더라도 좋고, 또한 혼합물을 냉각후에 분쇄하는 등의 방법에 의하더라도 좋다.

피치와 첨가제와의 혼합물로부터 첨가제를 추출제거하기 위한 용제로서는, 예를 들면, 부탄, 펜탄, 헥산, 또는 헵탄 등의 지방족 탄화수소, 나프타, 또는 케로신 등의 지방족 탄화수소를 주성분으로 하는 혼합물, 또는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 또는 부탄올 등의 지방족 알코올류 등이 적합하다.

이와 같은 용제로 피치와 첨가제와의 혼합물 성형체로부터 첨가제를 추출함으로써, 성형체의 형상을 유지한 채로, 첨가제를 성형체로부터 제거할 수 있다. 이 때, 성형체중에 첨가제가 빠져나갈 구멍이 형성되어, 균일한 다공성을 갖는 피치 성형체가 얻어지는 것으로 추정된다. 또한, 첨가제가 빠져나갈 구멍 사이즈(즉, 세공용적)의 제어는, 일반적인 방법, 예를 들면, 첨가제의 양, 피치 성형체의 미소구체화 공정에 있어서의 첨가제의 석출온도(냉각온도)를 제어함으로써 실시할 수 있다. 또한, 첨가제의 추출에 의해 생성된 세공용적은 불용화조건에 의해서도 영향을 받는다. 예를 들면, 불용화처리가 강하면 열처리에 의한 열수축이 작아져, 첨가제의 추출에 의해 얻어진 세공이 유지되기 쉬운 경향이 있다.

이렇게 하여 얻어진 다공성 피치 성형체를, 이어서 불용화처리, 즉 산화제를 사용하여, 바람직하게는 상온부터 300℃까지의 온도에서 산화처리함으로써, 열에 대해서 불용성인 다공성 불용성 피치 성형체를 얻을 수 있다. 여기에서 사용하는 산화제로서는, 예를 들면, 산소가스(O<sub>2</sub>), 또는 산소가스(O<sub>2</sub>)를 공기나 질소 등으로 희석한 혼합가스를 들 수 있다.

본 발명의 경구투여용 흡착제로서 사용하는 다공성 구상 탄소질물질이 갖는 각 물성값, 즉, 평균입자경, 비표면적, 세공용적, 전산성기 및 전염기성기는, 아래의 방법에 의해 측정한다.

(1) 평균입자경

다공성 구상 탄소질물질에 대해서 JIS K 1474에 준하여 입도누적선도를 작성한다. 평균입자경은, 입도누적선도에 있어서, 가로축의 50%인 점의 수직선과 입도누적선과의 교점으로부터, 가로축에 수평선을 그어 교점이 나타내는 체의 눈크기(mm)를 구하여, 평균입자경으로 한다.

(2) 비표면적

연속유통식 가스흡착법에 의한 비표면적 측정기(예를 들면, MICROMERITICS 사제 「Flow Sorb II 2300」)를 사용하여, 다공성 구상 탄소질물질 시료의 가스흡착량을 측정하여, BET의 식에 의해 비표면적을 계산할 수 있다. 구체적으로는, 시료인 다공성 구상 탄소질물질을 시료관에 충전하고, 그 시료관에 질소 30 vol%를 함유하는 헬륨가스를 흘러나오게 하면서 아래의 조작을 행하여, 다공성 구상 탄소질물질 시료에의 질소흡착량을 구한다. 즉, 시료관을 -196℃로 냉각하여, 다공성 구상 탄소질물질 시료에 질소를 흡착시킨다. 다음에, 시료관을 실온으로 되돌린다. 이 때 다공성 구상 탄소질물질 시료로부터 탈리하게 되는 질소량을 열전도도형 검출기로 측정하여, 흡착가스량(v)으로 한다.

BET의 식으로부터 유도된 근사식:

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

을 사용하여 액체질소온도에 있어서의, 질소흡착에 의한 1점법(상대압력 x=0.3)에 의해 v<sub>m</sub>을 구하고, 다음식:

$$\text{비표면적} = 4.35 \times v_m \text{ (m}^2/\text{g)}$$

에 의해 시료의 비표면적을 계산한다. 상기의 각 계산식에서, v<sub>m</sub>은 시료표면에 단분자층을 형성하는 데 필요한 흡착량(cm<sup>3</sup>/g)이고, v는 실측되는 흡착량(cm<sup>3</sup>/g)이며, x는 상대압력이다.

(3) 수은압입법에 의한 세공용적

수은 포로시미터(Porosimeter)(예를 들면, MICROMERITICS 사제 「AUTOPORE 9200」)를 사용하여 세공용적을 측정할 수 있다. 시료인 다공성 구상 탄소질물질을 시료용기에 넣어, 2.67 Pa 이하의 압력으로 30분간 탈기한다. 이어서, 수은을 시료용기 내에 도입하고, 서서히 가압하여 수은을 다공성 구상 탄소질물질 시료의 세공에 압입한다(최고압력=414 MPa). 이 때의 압력과 수은의 압입량과의 관계로부터 아래의 각 계산식을 사용하여 다공성 구상 탄소질물질 시료의 세공용적 분포를 측정한다.

구체적으로는, 세공직경 15 μm에 상당하는 압력(0.07 MPa)부터 최고압력(414 MPa: 세공직경 3 nm 상당)까지 다공성 구상 탄소질물질 시료에 압입된 수은의 체적을 측정한다. 세공직경의 산출은, 직경(D)의 원통형 세공에 수은을 압력(P)로 압입하는 경우, 수은의 표면장력을 「γ」로 하고, 수은과 세공벽과의 접촉각을 「θ」로 하면, 표면장력과 세공단면에 작용하는 압력이 균형을 이루기 때문에, 다음식:

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

가 성립된다. 따라서

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

가 된다.

본 명세서에 있어서는, 수은의 표면장력을 484 dyne/cm로 하고, 수은과 탄소와의 접촉각을 130도로 하며, 압력 P를 MPa로 하고, 그리고 세공직경 D를  $\mu\text{m}$ 로 표시하여, 아래식:

$$D = 1.27/P$$

에 의해 압력 P와 세공직경 D의 관계를 구한다. 본 발명에 있어서의 세공직경 20~15000 nm의 범위의 세공용적이란, 수은 압입압 0.07 MPa부터 63.5 MPa까지 압입된 수은의 체적에 상당한다.

#### (4) 전산성기

0.05 규정의 NaOH용액 50 mL중에, 200메시 이하로 분쇄한 다공성 구상 탄소질물질 시료 1 g을 첨가하여, 48시간 진탕한 후, 다공성 구상 탄소질물질 시료를 여별(濾別)하여, 중화적정에 의해 구해지는 NaOH의 소비량이다.

#### (5) 전염기성기

0.05 규정의 HCl용액 50 mL중에, 200메시 이하로 분쇄한 다공성 구상 탄소질물질 시료 1 g을 첨가하여, 24시간 진탕한 후, 다공성 구상 탄소질물질 시료를 여별하여, 중화적정에 의해 구해지는 HCl의 소비량이다.

본 발명의 경구투여용 흡착제로서 사용하는 다공성 구상 탄소질물질은, 상기와 같이 양 이온성기(즉, 산성기 및 염기성기)를 가지고, 또한 장내에서의 독성물질의 선택흡착성이 우수하기 때문에, 신질환의 치료용 또는 예방용 경구투여용 흡착제로서 사용하거나, 또는, 간질환의 치료용 또는 예방용 경구투여용 흡착제로서 사용할 수 있다.

신질환으로서, 예를 들면, 만성 신부전, 급성 신부전, 만성 신우신염, 급성 신우신염, 만성 신염, 급성 신염증후군, 급성 진행형 신염증후군, 만성 신염증후군, 네프로제증후군, 신경화중, 간질성 신염, 세노관증, 리포이드 네프로제, 당뇨병성 신증, 신혈관성 고혈압, 또는 고혈압증후군, 또는 상기의 원질환에 동반되는 속발성 신질환, 더욱이, 투석전의 경도신부전(輕度腎不全)을 들 수 있고, 투석전의 경도신부전의 병태개선이나 투석중의 병태개선에도 사용할 수 있다(「임상신장학」 아사쿠라서점, 혼다 니시오, 고이소 겐키치, 구로카와 기요시, 1990년판 및 「신장병학」 의학서원, 오마에 테루오, 후지미 사토루 편집, 1981년판 참조).

또한, 간질환으로서, 예를 들면, 극증(劇症) 간염, 만성 간염, 바이러스성 간염, 알코올성 간염, 간선유증, 간경변, 간암, 자기면역성 간염, 약제알레르기성 간장애, 원발성 담즙성 간경변, 진진, 뇌증, 대사이상, 또는 기능이상을 들 수 있다. 기타, 체내에 존재하는 유해물질로 인한 병, 즉, 정신병 등의 치료에도 사용할 수 있다.

본 발명의 경구투여용 흡착제를 간신질환 치료약으로서 사용하는 경우, 그 투여량은, 투여대상이 인간인지 또는 기타 동물인지에 따라, 또, 연령, 개인차, 또는 증상 등에 영향받기 때문에, 경우에 따라서는 아래 범위의 투여량이 적당한 것도 있지만, 일반적으로 인간을 대상으로 하는 경우의 경구투여량은 1일당 1~20 g을 3~4회로 나눠서 복용하고, 더욱이 증상에 따라서 적절히 증감할 수 있다. 투여형태는, 산제, 과립, 정제, 당의정, 캡셀제, 현탁제, 스틱제, 분포포장제, 또는 유제 등일 수 있다. 캡셀제로서 복용하는 경우는, 통상의 젤라틴 외에, 필요에 따라서 장용성(腸溶性)의 캡셀을 사용할 수도 있다. 정제로서 사용하는 경우는, 체내에서 원래의 미소립체로 해정(解錠)되는 것이 필요하다. 더욱이 다른 약제인 알루미겔이나 케익살레이트(kayexalate) 등의 전해질 조절제와 배합한 복합제의 형태로 사용할 수도 있다. 더욱이, 본 발명의 경구투여용 흡착제를, 약제학적으로 받아들일 수 있는 담체 또는 희석제와 함께 의약조성물로서 이용할 수도 있다.

#### 실시예

아래, 실시예에 의해 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 이들은 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

아래의 실시예에 있어서,  $\alpha$ -아밀라아제 흡착시험 및 DL- $\beta$ -아미노이소부티르산 흡착시험은 아래의 방법으로 실시하고, 선택흡착률은 아래의 방법으로 계산했다.

##### (1) $\alpha$ -아밀라아제 흡착시험

다공성 구상 탄소질물질 시료를 건조한 후, 건조시료 0.125 g을 정확하게 재어 공진부(共栓付) 삼각플라스크에 담는다. 한편,  $\alpha$ -아밀라아제(액화형) 0.100 g을 정확하게 칭량하여, pH 7.4의 인산염완충액을 가하여 녹이고, 정확하게 1000 mL로

한 액(원액) 50 mL를, 상기의 공전부 삼각 플라스크에 정확하게 가하여, 37±1℃에서 3시간 휘젓는다. 플라스크의 내용물을 여과구멍 0.65 μm의 멤브레인필터로 흡인여과하여, 최초의 여과액 약 20 mL를 제거하고, 다음의 여과액 약 10 mL를 얻어 시료용액으로 한다.

한편, pH 7.4의 인산염완충액을 사용하여 동일한 조작을 행하고, 그 여과액을 보정액으로 한다. 시료용액 및 보정액에 대해, pH 7.4의 인산염완충액을 대조로 하고, 흡광도 측정법에 의해 시험을 행하여, 파장 282 nm에 있어서의 흡광도를 측정한다. 시료용액의 흡광도와 보정액의 흡광도의 차를 시험흡광도로 한다.

검량선은 α-아밀라아제 원액을 0 mL, 25 mL, 50 mL, 75 mL 및 100 mL의 양으로 메스플라스크에 정확하게 분취하고, pH 7.4 인산염완충액으로 100 mL로 메스업하여 파장 282 nm에 있어서의 흡광도를 측정함으로써 작성했다.

시험흡광도와 검량선으로부터, α-아밀라아제 잔존량(mg/dL)을 계산했다.

다공성 구상 탄소질물질 시료의 양의 의존성을 측정하기 위해, 다공성 구상 탄소질물질 시료의 양을 0.500 g으로 하여, 상기 방법과 동일한 방법으로 시험흡광도를 측정하여, α-아밀라아제 잔존량을 계산했다.

### (2) DL-β-아미노이소부티르산 흡착시험

다공성 구상 탄소질물질 시료를 건조한 후, 건조시료 2.500 g을 정확하게 재어 공전부 삼각 플라스크에 담는다. 한편, DL-β-아미노이소부티르산 0.100 g을 정확하게 재어, pH 7.4의 인산염완충액을 가하여 녹이고, 정확하게 1000 mL로 한 액(원액) 50 mL를, 상기의 공전부 삼각플라스크에 정확하게 가하여, 37±1℃에서 3시간 휘젓는다. 플라스크의 내용물을 여과구멍 0.65 μm의 멤브레인필터로 흡인여과하여, 최초의 여과액 약 20 mL를 제거하고, 다음의 여과액 약 10 mL를 얻어 시료용액으로 한다.

시료용액 0.1 mL를 시험관에 정확하게 담아, pH 8.0의 인산염완충액 5 mL를 정확하게 가하여 혼합한 후, 플루오레스카민 0.100 g을 비수적정용(非水滴定用) 아세톤 100 mL에 녹인 액 1 mL를 정확하게 가하여 혼합한 후에, 15분간 정치한다. 이 액에 대해, 형광광도법에 의해 시험을 행하여, 여기파장 390 nm 및 형광파장 475 nm에서 형광강도를 측정한다.

DL-β-아미노이소부티르산 원액을 0 mL, 15 mL, 50 mL, 75 mL 및 100 mL의 양과 pH 7.4 인산염완충액으로 100 mL로 하여 교반하고, 여과하여, 여과액 0.1 mL를 시험관에 정확하게 담아, pH 8.0의 인산염완충액 5 mL를 정확하게 가하여 혼합한 후, 플루오레스카민 0.100 g을 비수적정용 아세톤 100 mL에 녹인 액 1 mL를 정확하게 가하여 혼합한 후에, 15분간 정치한다. 이들 액에 대해, 형광광도법에 의해 시험을 행하여, 여기파장 390 nm 및 형광파장 475 nm에서 형광강도를 측정하고, 검량선을 작성한다. 마지막에 DL-β-아미노이소부티르산의 잔존량(mg/dL)을 상기 검량선을 사용하여 계산한다.

다공성 구상 탄소질물질 시료의 양의 의존성을 측정하기 위해, 다공성 구상 탄소질물질 시료의 양을 0.500 g으로 하여 상기 방법과 동일한 방법으로 시험형광강도를 측정하여, DL-β-아미노이소부티르산의 잔존량을 계산했다.

### (3) 선택흡착물

탄소질흡착제의 사용량이 0.500 g인 경우의 α-아밀라아제 흡착시험에 있어서의 α-아밀라아제 잔존량 및 마찬가지로, 탄소질흡착제의 사용량이 0.500 g인 경우의 DL-β-아미노이소부티르산 흡착시험에 있어서의 DL-β-아미노이소부티르산 잔존량 각각의 데이터를 토대로 하여, 아래의 계산식:

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

(여기에서, A는 선택흡착물이고, Tr은 DL-β-아미노이소부티르산의 잔존량이며, Ur은 α-아밀라아제 잔존량이다)

로부터 계산했다.

### 실시예 1

석유계 피치(연화점=210℃; 퀴놀린 불용분=1 중량% 이하; H/C 원자비=0.63) 68 kg과, 나프탈렌 32 kg을, 교반날개가 부착된 내용적 300 L의 내압용기에 담아, 180℃에서 용융혼합을 행한 후, 80~90℃로 냉각하고 압출하여, 유상(紐狀)성형체를 얻었다. 이어서, 이 유상성형체를 직경과 길이의 비가 약 1~2가 되도록 과쇄했다.

0.23 중량%의 폴리비닐알코올(비누화도=88%)을 용해하여 93℃로 가열한 수용액중에, 상기의 파쇄물을 투입하고, 교반 분산에 의해 구상화(球狀化)한 후, 상기의 폴리비닐알코올수용액을 물로 치환함으로써 냉각하고, 20℃에서 3시간 냉각하여, 피치의 고화 및 나프탈렌결정의 석출을 행하여, 구상 피치 성형체 슬러리를 얻었다.

대부분의 물을 여과에 의해 제거한 후, 구상 피치 성형체의 약 6배 중량의 n-헥산으로 피치 성형체중의 나프탈렌을 추출 제거했다. 이와같이 하여 얻은 다공성 구상 피치를, 유동상을 사용하여, 가열공기를 통하게 하면서, 235℃까지 승온한 후, 235℃로 1시간 유지하여 산화하고, 열에 대해서 불용성인 다공성 구상 산화피치를 얻었다.

이어서, 다공성 구상 산화피치를, 유동상을 사용하여, 50 vol%의 수증기를 포함하는 질소가스 분위기중에서 900℃에서 170분간 부활(賦活)처리하여 다공성 구상 활성탄을 얻고, 더욱이 이것을 유동상에서, 산소농도 18.5 vol%의 질소와 산소와의 혼합가스 분위기하에서 470℃에서 3시간 15분간, 산화처리하고, 이어서 유동상에서 질소가스 분위기하에서 900℃에서 17분간 환원처리를 행하여, 다공성 구상 탄소질물질을 얻었다.

얻어진 탄소질재료의 특성을 표 1 및 표 2에 나타낸다.

#### 실시예 2

다공성 구상 산화피치의 부활처리시간을 80분간으로 한 것 이외에는, 실시예 1에 기재된 방법을 반복하여, 다공성 구상 탄소질물질을 얻었다. 얻어진 탄소질재료의 특성을 표 1 및 표 2에 나타낸다.

#### 실시예 3

다공성 구상 산화피치의 부활처리시간을 120분간으로 한 것 이외에는, 실시예 1에 기재된 방법을 반복하여, 다공성 구상 탄소질물질을 얻었다. 얻어진 탄소질재료의 특성을 표 1 및 표 2에 나타낸다.

#### 실시예 4

다공성 구상 산화피치의 부활처리시간을 240분간으로 한 것 이외에는, 실시예 1에 기재된 방법을 반복하여, 다공성 구상 탄소질물질을 얻었다. 얻어진 탄소질재료의 특성을 표 1 및 표 2에 나타낸다.

#### 실시예 5

구상화 피치의 석출 및 나프탈렌결정 석출을 위한 냉각수의 온도를 25℃로 한 것 이외에는, 실시예 1에 기재된 방법을 반복하여, 다공성 구상 탄소질물질을 얻었다. 얻어진 탄소질재료의 특성을 표 1 및 표 2에 나타낸다.

#### 비교예 1

다공성 구상 산화피치의 부활처리를 행하는 대신에, 유동상에서 질소가스하에서 90분간 900℃까지 승온한 것 및 900℃에 달한 후에 방랭(放冷)한 것 이외에는, 실시예 1에 기재된 방법을 반복하여, 다공성 구상 탄소질물질을 얻었다. 얻어진 탄소질재료의 특성을 표 1 및 표 2에 나타낸다.

#### 비교예 2

구상화 피치의 석출 및 나프탈렌결정 석출을 위한 냉각수의 온도를 30℃로 한 것 및 다공성 구상 피치를 다공성 구상 산화 피치로 하기 위한 산화처리온도를 260℃로 한 것 이외에는, 실시예 1에 기재된 방법을 반복하여, 다공성 구상 탄소질물질을 얻었다. 얻어진 탄소질재료의 특성을 표 1 및 표 2에 나타낸다.

#### 비교예 3

실시예 1의 다공성 구상 탄소질물질을 분쇄기로 평균입자경 20 μm로 분쇄하여, 분말상 다공성 탄소질물질로 했다. 얻어진 탄소질재료의 특성을 표 1 및 표 2에 나타낸다.

#### 비교예 4



다공성 구상 활성탄의 환원처리를 행하지 않는 것 이외에는, 실시예 1에 기재된 방법을 반복하여, 다공성 구상 탄소질물질을 얻었다. 얻어진 탄소질재료의 특성을 표 1 및 표 2에 나타낸다.

비교예 5

다공성 구상 활성탄의 산화처리 및 환원처리를 행하지 않는 것 이외에는, 실시예 1에 기재된 방법을 반복하여, 다공성 구상 탄소질물질을 얻었다. 얻어진 탄소질재료의 특성을 표 1 및 표 2에 나타낸다.

비교예 6

비교를 위해, 일본약국방 기재의 「약용탄」을 사용하여, 동일한 평가를 행했다. 또한, 상기 「약용탄」은 분말상이다. 얻어진 결과를 표 1 및 표 2에 나타낸다.

**[표 1]**

	원료	부활시간 분	SSA m <sup>2</sup> /g	세공용적 mL/g	평균입자경 μm
실시예 1	피치	170	1300	0.08	350
실시예 2	피치	80	800	0.06	350
실시예 3	피치	120	1100	0.07	350
실시예 4	피치	240	1800	0.09	350
실시예 5	피치	170	1320	0.09	350
비교예 1	피치	0	540	0.03	350
비교예 2	피치	170	1350	0.12	350
비교예 3	피치	170	1350	—	20
비교예 4	피치	170	1300	0.15	350
비교예 5	피치	170	1300	0.09	350
비교예 6	약용탄	—	900	0.42	40

표 1중의 세공용적은, 수은압입법에 의해 구한 세공직경 20~15000 nm의 범위의 세공용적에 상당한다.

[표 2]

	진산성기 meq/g	진염기성기 meq/g	$\alpha$ -아밀라아제 흡착 잔존량 (mg/dL)			DL- $\beta$ -아미노이소 부티르산 흡착 잔존량 (mg/dL)			선택 흡착률
			0.125g	0.50g	0.50g	0.50g	0.50g	2.50g	
실시예 1	0.67	0.54	8.47	7.19	5.24	0.14	1.69		
실시예 2	0.62	0.47	8.77	7.83	6.19	0.65	1.76		
실시예 3	0.65	0.50	8.61	7.55	5.72	0.32	1.75		
실시예 4	0.68	0.57	8.63	7.02	5.17	0.15	1.62		
실시예 5	0.67	0.54	8.38	7.15	5.23	0.14	1.67		
비교예 1	0.52	0.36	9.06	8.59	8.59	5.42	1.00		
비교예 2	0.67	0.54	7.85	5.56	5.25	0.14	1.07		
비교예 3	0.68	0.55	7.78	5.10	5.21	0.13	0.98		
비교예 4	2.48	0.06	6.33	2.56	7.70	4.67	0.31		
비교예 5	0.18	0.58	8.63	7.68	8.46	4.30	0.66		
비교예 6	0.65	0.44	0.04	0.00	8.99	5.70	0.10		

세공용적 이외의 특성이나 제조방법이 유사한 실시예 1~5 및 비교예 1~2의 7종류의 탄소질흡착제에 대해서, 선택흡착률과 탄소질흡착제의 세공용적과의 관계를 도 1에 나타낸다. 도 1로부터, 세공용적이 0.04~0.10 mL/g인 범위의 탄소질흡착제가, 우수한 선택흡착률을 나타냄을 알 수 있다.

또한, 표 2 및 도 1로부터, 본 발명의 다공성 구상 탄소질흡착제는 선택흡착률이 우수함을 알 수 있다.

안전성 확인 시험예

(1) 단회투여에 의한 안전성 확인

상기 실시예 1에서 얻어진 본 발명의 흡착제를 시료로서 사용했다. 옹성의 SD라트(6주령)를 5마리 사용하고, 래트용 플렉시블 디스포저블 존데를 사용하여 5 g/kg/일에 상당하는 시료를 강제 경구투여했다. 투여일로부터 8일간, 동물의 생사, 행동, 외관 및 체중의 변화 등에 대해서 관찰을 행했다. 투여후 9일째에 부검을 행하여, 간장, 신장 및 소화관에 대해서 육안적으로 관찰하는 동시에, 간장 및 신장에 대해서는 장기 중량측정을 행했다.

각 개체 모두 투여직후 및 관찰기간중에, 일반상태에 이상은 인지되지 않았다. 체중증가 억제 및 장기 중량 등의 변화도 인지되지 않았다. 또한, 각 개체 모두 부검소견에 있어서 육안적 변화는 보이지 않고, 소화관내 육안적 검사에서도 이상은 관찰되지 않았다. 이들로부터, 본 발명의 흡착제를 사용한 단회투여시험에 있어서, 독성학적 변화는 인지되지 않았다.

## (2) 반복투여에 의한 안전성 확인

상기 실시예 1에서 얻어진 본 발명의 흡착제를 시료로서 사용했다. 웅성의 SD랫트(6주령)를 5마리 사용하여, 5 g/kg/일의 투여량이 되도록 혼합사료를 제작하여, 24시간 자유섭취에 의해 28일간 투여했다. 투여기간에 있어서, 동물의 생사, 행동, 외관, 체중 및 섭이량(攝餌量)의 변화 등에 대해서 관찰을 행했다. 투여후 29일째에 채혈·부검을 행하여, 간장, 신장 및 소화관에 대해서 육안적으로 관찰하는 동시에, 간장 및 신장에 대해서는 장기 중량측정을 행했다. 또한, 혈액화학적 검사로서, 혈청중 단백질, 총 콜레스테롤 및 무기인에 대해서 측정했다.

각 개체 모두 시험기간중에 일반상태에 변화는 보이지 않고, 체중량 및 섭이량에 대해서도 순조롭게 추이했다. 섭이량으로부터 평균투약량을 구했더니, 시험기간중에 5 g/kg/일 전후의 투여가 행해져 있었다. 장기 중량 및 혈액화학적 검사에 있어서도 특별히 기록해야 할 변화는 없었다. 각 개체 모두 부검소견에 있어서 본건 시료투여에 의한다고 생각되는 육안적 변화 및 소화관내 육안적 검사의 이상은 관찰되지 않았다. 이들로부터, 본 발명의 흡착제를 사용한 28일간 반복투여시험에 있어서, 독성학적 변화는 확인되지 않았다.

## 약리 시험예

### (1) 신질환의 개선작용

상기 실시예 1에서 얻어진 본 발명의 흡착제를 시료로서 사용했다. 신아전적(腎亞全摘)에 의한 신장애랫트 18마리를 군간에 격차가 없도록, 대조군(9마리)과 본 발명의 흡착제투여군(9마리)으로 나눴다. 이 이후 19주간에 걸쳐, 대조군에는 통상사료를 주고, 투여군에는 통상사료에 더하여 본 발명의 흡착제를 체중 100 g당 0.4 g/일의 양으로 경구섭취시켰다. 종료시에 신기능(크레아티닌 클리어런스 및 혈청 크레아티닌값)의 평가를 행하여, 24시간 축뇨에 의한 뇨중의 단백질배설량을 검토했다. 또한, 신장의 병변을 PAS 염색표본에 의해 검토했다. 군간의 통계학적 검정은, t검정을 사용했다.

대조군의 크레아티닌 클리어런스, 혈청 크레아티닌값 및 단백질배설량은, 각각  $0.168 \pm 0.031$  (평균 $\pm$ SD) mL/분/100g 체중,  $1.5 \pm 0.2$  mg/dL 및  $118 \pm 43$  mg/일였던 것에 대해, 본 발명의 흡착제투여군의 각각의 값은,  $0.217 \pm 0.042$  (평균 $\pm$ SD) mL/분/100g 체중,  $1.2 \pm 0.1$  mg/dL 및  $64 \pm 37$  mg/일로, 통계학적으로 유의( $p < 0.05$ )하게 개선했다.

신장의 병리조직학 검사에 있어서도, 대조군과 비교하여 본 발명의 흡착제투여군의 사구체병변 및 간질병변의 명확한 억제를 인지했다.

즉, 본 발명의 흡착제투여군은, 대조군과 비교하여 신질환의 병태를 명확하게 개선하고 있었다.

### (2) 간질환의 개선작용

상기 실시예 1에서 얻어진 본 발명의 흡착제를 시료로서 사용했다. 사염화탄소 유발 간염랫트 14마리를 군간에 격차가 없도록, 대조군(7마리)과 본 발명의 흡착제투여군(7마리)으로 나눴다. 이 이후 10주간에 걸쳐, 대조군에는 통상사료를 주고, 투여군에는 본 발명의 흡착제 5%를 혼합한 혼합사료를 섭취시켰다. 간선유화의 지표로서, 혈청중 프로틸히드록시라아제(PH)를 측정하여, 간기능 검사를 목적으로 ICG(indocyanine green; 인도시아닌 그린) 부하시험을 0주, 9주간 경과후 및 10주간 경과후에 검토했다. 군간의 통계학적 검정은, t검정을 사용했다.

대조군의 혈청중 프로틸히드록시라아제(PH)는, 9주간 경과후 및 10주간 경과후에 있어서, 각각  $832.3 \pm 517.5$  (평균 $\pm$ SD) ng/mL 및  $854.6 \pm 575.6$  ng/mL였던 것에 대해, 본 발명의 흡착제투여군의 각각의 값은,  $435.0 \pm 138.0$  (평균 $\pm$ SD) ng/mL 및  $417.2 \pm 255.6$  ng/mL로, 통계학적으로 유의차는 없었지만, 대조군에 비해 낮은 값을 나타내는 경향이 인지되었다. 대조군의 ICG 부하시험은, 9주 경과후 및 10주 경과후에 있어서, 각각  $1.02 \pm 0.16$  (평균 $\pm$ SD) mg/dL 및  $0.78 \pm 0.14$  mg/dL였던 것에 대해, 본 발명의 흡착제투여군의 각각의 값은,  $0.49 \pm 0.02$  (평균 $\pm$ SD) mg/dL,  $0.44 \pm 0.06$  mg/dL로, 대조군에서는 혈중에 부하한 ICG의 정체(停滯)가 인지되었지만, 본 발명의 흡착제투여군에서는, 그 정체는 유의하게 억제되었다.

이상의 결과, 본 발명의 흡착제는, 본 모델에 있어서 간의 선유화를 지연하고, 선유화에 동반되는 간기능장애를 개선하여 간염으로부터 간경변으로의 진전을 억제할 가능성이 강하게 시사되었다.

(3) 간장장애에의 작용

(a) 간기능장애가 발생한 남성(79세)의 환자로, GOT(glutamic-oxaloacetic transaminase; 글루타민산-옥살로초산 트랜스아미나아제)가 47U이고, GPT(glutamic-pyruvic transaminase; 글루타민산-피루브산 트랜스아미나아제)가 66U의 높은 값을 나타내고 있었는데, 본 발명의 흡착제 3 g/일의 용량으로 경구투여를 계속한 결과, 투여개시로부터 4개월 후에 GOT가 21U로 저하되고, GPT가 24U로 저하되었다. 더욱이 투여를 계속하면 투여개시로부터 7개월 경과후에는 GOT가 18U로 저하되고, GPT가 21U까지 저하되어, 간기능장애의 회복이 보였다.

(b) 만성 간염을 갖는 남성(46세)의 환자로, GOT가 169U이고, GPT가 353U의 높은 값을 나타내고 있었는데, 본 발명의 흡착제 6 g/일의 용량으로 경구투여를 계속한 결과, 투여개시 1개월 후에 GOT가 15U로, GPT가 15U로 저하되고, 투여개시로부터 6개월후까지, GOT가 14~22U로, GPT가 14~21U로 안정적으로 추이하여, 간기능장애의 회복이 보였다.

(4) 신기능 회복에

(a) 남성(73세)의 만성 신부전환자로, S-Cr이 3.1 mg/dL, BUN이 64.8 mg/dL의 높은 값을 나타내고 있었는데, 본 발명의 흡착제 6 g/일의 용량으로 경구투여를 계속한 결과, 투여개시 1개월 후에 S-Cr이 1.5 mg/dL로, BUN이 17.2 mg/dL로 저하됐다. 더욱이 투여를 계속하면 투여개시 6개월후까지 S-Cr은 1.5~2.2 mg/dL, BUN이 17.0~29.1 mg/dL로 안정적으로 추이하여, 신기능의 회복이 보였다.

(b) 사구체신염을 원질환으로 하는 남성(42세)의 만성 신부전환자로, S-Cr이 2.9 mg/dL, BUN이 55 mg/dL의 높은 값을 나타내고 있었는데, 본 발명의 흡착제 6 g/일의 용량으로 경구투여를 계속한 결과, 투여개시 2개월 후에 S-Cr이 2.2 mg/dL로, BUN이 52 mg/dL로 저하됐다. 더욱이 투여를 계속하면 투여개시 6개월후에는 S-Cr이 1.8 mg/dL로, BUN이 42 mg/dL까지 저하되어, 신기능의 회복이 보였다.

(5) 당뇨병성 신증에 대한 효과

(a) 시험방법

체중 300 g의 6주령 수컷인 Jcl-Sprague-Dawley계 래트(일본구레아)에 스트렙토조토신(Sigma Chemical) 40 mg/kg 용량을 경정맥내에 투여하여 당뇨병을 유발시켰다. 혈당값이 250 mg/dL 이상을 나타낸 래트에, 스트렙토조토신 투여로부터 2주간 경과시점에서 우신장 적출수술을 시행했다. 우신장 적출수술후 2주간 경과시점으로부터 13주간에 걸쳐 고지방식을 섭취시켜, 혈당값이 268~746 mg/dL을 나타내는 당뇨병래트 26마리를 얻었다. 비당뇨병래트로서는, 정상래트와 우신장 적출래트를 각각 7마리씩 대조로서 사용했다.

우신장 적출수술후 2주간 경과시점으로부터 13주간 경과한 후, 당뇨병래트 13마리에, 상기 실시예 1에서 얻어진 본 발명의 흡착제 4 g/kg/일의 용량으로 분말 고지방식(라보 MR-DBT; 일본농산공업주식회사)에 혼합하여 10주간 연속 경구투여했다. 다른 당뇨병래트 13마리를 콘트롤로서 사용하여, 분말 고지방식만을 주었다.

본 발명의 흡착제의 투여를 개시하고 나서, 섭취량을 2일에 1회, 체중을 매주 1회 측정하고, 혈압, 혈청생화학 검사 및 신장기능 검사를 13주째, 18주째 및 23주째에 실시했다.

혈압은 비관혈식 자동혈압계(BP-98A; 소프트론사)로 측정했다. 혈당값은 효소전극을 사용한 효소레이트법(싱크론 C×3 delta; 벡크만사)에 의해 측정하고, HbA<sub>1c</sub>는, 항체 라텍스 응집법(DCA 2000 HbA<sub>1c</sub> Analyzer; 마일스산쿄)에 의해 측정했다. 뇨중단백량은, 피로갈롤레드법(마이크로 TP-테스트; 와코준야쿠)에 의해 측정하여, 일반적인 방법으로 산출했다. 크레아티닌·클리어런스값은, 뇨중 크레아티닌 농도를 Jaff의 방법(싱크론 C×3 delta; 벡크만사)에 의해 측정하여, 일반적인 방법으로 산출했다.

(b) 시험결과

본 발명에 의한 흡착제의 투여는, 체중, 섭이량 및 당뇨병으로 인한 혈당값, HbA<sub>1c</sub>에 영향을 미치지 않았다.

본 발명에 의한 흡착제의 투여는, 당뇨병래트에 있어서의 혈압상승에 대해서, 23주 경과시에서 유의한 상승억제작용을 나타냈다. 표 3에 혈압을 평균±표준오차로 나타낸다.

**[표 3]**

투여군	예 수 (例數)	혈압 (mmHg)		
		13주	18주	23주
정상래트	7	139±9	134±9	129±18
우신장적출대조래트	7	134±8	137±6	138±9
당뇨병래트	13	145±11	147±14	152±9
당뇨병+흡착제투여	13	146±10	140±6	143±11*

당뇨병래트의 혈압에 대한 통계학적 유의성 (스튜던트의 t 검정)

\*p < 0. 05 ( 당뇨병래트에 대한 유의성 )

본 발명에 의한 흡착제의 투여는, 당뇨병래트에 있어서 증가한 크레아티닌·클리어런스값을 억제시키는 경향을 나타냈다. 표 4에 각 군의 크레아티닌·클리어런스값을 평균±표준오차로 나타낸다.

**[표 4]**

투여군	예 수	크레아티닌·클리어런스값 (mL/분 /100g체중)		
		13주	18주	23주
정상래트	7	0.48±0.120	0.53±0.159	0.45±0.063
우신장적출대조래트	7	0.41±0.097	0.41±0.057	0.342±0.029
당뇨병래트	13	0.45±0.011	0.59±0.411	0.46±0.061
당뇨병+흡착제투여	13	0.42±0.092	0.46±0.095	0.42±0.060

본 발명에 의한 흡착제의 투여는, 당뇨병래트에 있어서 증가한 뇨단백 배설량을 18주째부터 통계학적으로 유의하게 감소시켰다. 표 5에 각 군의 뇨중단백 배설량을 평균±표준오차로 나타낸다.

[표 5]

투여군	예 수	노중단백 배설량 (mg / 일)		
		13주	18주	23주
정상래트	7	10.6±3.58	10.4±4.18	9.7±3.14
우신장적출대조래트	7	12.4±3.12	12.2±4.88	12.7±9.52
당뇨병래트	13	8.9±4.04	15.2±8.38	22.3±19.4
당뇨병+흡착제투여	13	9.3±4.61	8.2±4.49**	8.08±2.93*

당뇨병래트의 노중단백 배설량에 대한 통계학적 유의성 (스튜던트의 t검정)

\*p < 0. 05 (당뇨병래트에 대한 유의성)

\*\*p < 0. 02 (당뇨병래트에 대한 유의성)

(6) 간선유화에 대한 효과

(a) 시험방법

체중 130~150 g의 6주령 수컷 Wistar계 래트(SLC) 10마리에 콜린결핍 아미노산 분말식(Dyets사제: USA)을 주어, 2주간 후에 GOT 및 GPT의 측정값을 토대로 하여, 간선유화 발증래트 8마리를 선택하여, 그들을 군간에 격차가 발생하지 않도록 대조군 4마리와, 본 발명에 의한 흡착제투여군 4마리로 나눴다.

대조군래트에는 콜린결핍 아미노산 분말식을 주고, 본 발명에 의한 흡착제투여군에는, 콜린결핍 아미노산 분말식에 상기 실시예 1에서 얻어진 본 발명에 의한 흡착제 4%(중량/중량%)의 비율로 혼합한 사료를 주어, 각각 16주간 관찰했다.

섭이량을 1주간에 3회 및 체중을 1주간에 1회의 비율로 측정하여, GOT 및 GPT를 2주간에 1회의 비율로 측정했다. 더욱이, ICG(인도시아닌 그린) 테스트를 11주째(본 발명에 의한 흡착제투여로부터)에 실시하고, 간선유화율 측정을 16주째(본 발명에 의한 흡착제투여로부터)에 실시했다.

GOT 및 GPT는, 2과장 반사광도법에 의하는 엔드포인트법(전자동 슈퍼드라이 시스템·스팟캠 SP-4410)에 의해 측정했다. ICG 테스트는, 인도시아닌 그린(디아그노 그린; 제일제약)을 5 mg/kg체중으로 투여하여, 15분후에 채혈을 행하고, 인도시아닌 그린 투여전후의 흡광도의 차에 의해서 산출했다. 간선유화율은, 아잔염색된 병리조직을 현미경하 화상처리시스템(Image Analyzer V10; 도요보)을 사용해, 식별하여, 측정했다.

(b) 시험결과

본 발명에 의한 흡착제투여는, 체중, 섭이량, GOT 및 GPT에 영향을 미치지 않았다.

본 발명에 의한 흡착제투여군은, 11주째의 ICG 테스트에 있어서, 대조군과 비교하여, 통계학적으로 유의한 낮은 값을 나타냈다. 표 6에 각 군의 ICG값을 평균±표준오차로 나타낸다.

[표 6]

	예 수	I C G 값 (m g / d L)
		1 1 주
대조래트	4	3.544±0.981
흡착제투여래트	4	1.636±0.300*

대조래트의 I C G 값에 대한 통계학적 유의성 (스튜던트의 t 검정)  
 \*p < 0. 0 1 (대조래트에 대한 유의성)

본 발명에 의한 흡착제투여군은, 16주째의 간선유화율에 있어서 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 낮은 값을 나타내고 간선유화를 억제했다. 표 7에 각 군의 간선유화율을 평균±표준오차로 나타낸다.

[표 7]

	예 수	간선유화율 (%)
		1 6 주
대조래트	4	5.511±0.695
흡착제투여래트	4	2.457±0.974*

대조래트의 간선유화율에 대한 통계학적 유의성 (스튜던트의 t 검정)  
 \*p < 0. 0 0 2 (대조래트에 대한 유의성)

**발명의 효과**

본 발명의 다공성 구상 탄소질물질로 되는 경구흡착제는, 일본국특공소 62-11611호공보에 기재된 종래 공지의 흡착성에 비해, 신장병에서의 독성물질인 β-아미노이소부티르산의 흡착성을 실질적으로 유지한 채, 유익물질인 소화효소 등에 대한 흡착성이 저하된다. 또한, 상기 일본국특공소 62-11611호공보에 기재된 흡착제와 마찬가지로, 변비 등의 부작용이 작아, 우수한 경구 간신질환 치료약으로서의 작용도 나타낸다.

이상, 본 발명을 특정 태양에 따라 설명했는데, 당업자에게 자명한 변형이나 개량은 본 발명의 범위에 포함된다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

직경이 0.01~1 mm이고, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 700 m<sup>2</sup>/g 이상이며, 세공직경 20~15000 nm의 세공용적이 0.04 mL/g 이상 0.10 mL/g 미만이며, 전산성기가 0.30~1.20 meq/g이며, 전염기성기가 0.20~1.00 meq/g인 다공성 구상 탄소질물질로 되는 것을 특징으로 하는, 경구투여용 흡착제.

**청구항 2.**

제1항에 있어서, 직경이 0.02~0.8 mm인 경구투여용 흡착제.

**청구항 3.**

제1항에 있어서, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 700~2500 m<sup>2</sup>/g인 경구투여용 흡착제.

#### 청구항 4.

제1항에 있어서,

만성 신부전, 급성 신부전, 만성 신우신염, 급성 신우신염, 만성 신염, 급성 신염증후군, 급성진행형 신염증후군, 만성 신염증후군, 네프로제증후군, 간질성 신염, 리포이드 네프로제, 당뇨병성 신증, 신혈관성 고혈압, 또는 투석전의 경도신부전의 치료 또는 예방용인 경구투여용 흡착제.

#### 청구항 5.

삭제

#### 청구항 6.

제1항에 있어서,

만성 간염, 알코올성 간염, 간선유증, 간경변, 약제알레르기성 간장애 또는 원발성 담즙성 간경변의 치료 또는 예방용인 경구투여용 흡착제.

#### 청구항 7.

삭제

#### 청구항 8.

직경이 0.01~1 mm이고, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 700 m<sup>2</sup>/g 이상이며, 세공직경 20~15000 nm의 세공용적이 0.04 mL/g 이상 0.10 mL/g 미만인 구상 활성탄을 산소함유량 0.1~50 vol%의 분위기하 300~800℃의 온도에서 산화처리하고, 더욱이 800~1200℃의 온도하, 비산화성가스 분위기하에서 가열반응에 의해 환원처리를 행하는 것을 특징으로 하는, 경구투여용 흡착제의 제조방법.

#### 청구항 9.

직경이 0.01~1 mm이고, BET법에 의해 구해지는 비표면적이 700 m<sup>2</sup>/g 이상이며, 세공직경 20~15000 nm의 세공용적이 0.04 mL/g 이상 0.10 mL/g 미만이고, 전산성기가 0.30~1.20 meq/g이며, 전염기성기가 0.20~1.00 meq/g인 다공성 구상 탄소질물질과, 약제학적으로 받아들일 수 있는 담체 또는 희석제를 함유하는,

만성 신부전, 급성 신부전, 만성 신우신염, 급성 신우신염, 만성 신염, 급성 신염증후군, 급성진행형 신염증후군, 만성 신염증후군, 네프로제증후군, 간질성 신염, 리포이드 네프로제, 당뇨병성 신증, 신혈관성 고혈압, 또는 투석전의 경도신부전의 치료 또는 예방용, 또는

만성 간염, 알코올성 간염, 간선유증, 간경변, 약제알레르기성 간장애 또는 원발성 담즙성 간경변의 치료 또는 예방용 의약 조성물.

#### 청구항 10.

삭제



청구항 11.

삭제

도면

도면1

