

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **239745**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **420206**

(22) Data zgłoszenia: **17.01.2017**

(51) Int.Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(54) **Zastosowanie kwasu kynureninowego w celu zredukowania przyrostu masy ciała**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
30.07.2018 BUP 16/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
03.01.2022 WUP 01/22

(73) Uprawniony z patentu:

PALUSZKIEWICZ PIOTR, Lublin, PL
TURSKI WALDEMAR, Lublin, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

PIOTR PALUSZKIEWICZ, Lublin, PL
WALDEMAR TURSKI, Lublin, PL

PL 239745 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest zastosowanie kwasu kynureninowego i jego soli farmaceutycznie dopuszczalnej w celu zapobiegania nadwadze i otyłości do stosowania przez matki w okresie karmienia i osoby zagrożone nadwagą i otyłością szczególnie w okresie rozwoju i dojrzewania.

Nadwaga i otyłość są problemem społecznym. Według danych WHO co najmniej 1,9 miliarda osób dorosłych cierpi na otyłość, a ponad 600 milionów osób ma nadwagę. Uważa się, że narastanie liczby osób otyłych wynika z nadmiernego poboru energii w przyjmowanym pożywieniu przy jednoczesnej redukcji jej wydatkowania, co prowadzi do zwiększenia masy tkanki tłuszczowej i w konsekwencji do rozwoju wielu chorób. Otyłość sprzyja rozwojowi wielu chorób, w tym cukrzycy typu 2, kamicy żółciowej, chorobom układu krążenia, stłuszczeniu wątroby, chorobom układu oddechowego, schorzeniom neurodegeneracyjnym oraz niektórym chorobom nowotworowym (Górska i wsp., *Postępy Hig Med Dosw* 2015; 69:1384–1404). Współczesne metody walki z otyłością nie przynoszą oczekiwanych efektów, dlatego należy przewidywać, że liczba osób otyłych i cierpiących na nadwagę będzie się powiększać.

Uważa się, że odżywianie w okresie płodowym i niemowlęcym programuje metabolizm dziecka na całe życie. W przypadku 95% otyłości u dzieci jest to otyłość prosta, która wynika z nieodpowiedniej diety i niezdrowego trybu życia (Socha. http://www.poradnikzdrowie.pl/diety/otylosc/otylosc-u-dzieci-przyczyny-leczenie-zapobieganie_43108.html).

Badania naukowe przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że zwierzęta laboratoryjne pozostawione w optymalnych warunkach bytowych z nieograniczonym dostępem do pożywienia cierpią na nadwagę i otyłość czego konsekwencją są zmiany biochemiczne i morfologiczne typowe dla chorób metabolicznych. W dodatku stwierdzono, że czas życia takich zwierząt jest znacznie krótszy niż zwierząt utrzymywanych w identycznych warunkach laboratoryjnych, które miały częściowo ograniczony dostęp do żywności (Hubert i wsp., *Toxicol Sci* 2000; 58:195–207; Martin i wsp., *PNAS* 2010; 107:6127–6133).

W ramach prowadzenia badań nad rolą kynurenin, które są pochodnymi egzogennej aminokwasu – tryptofanu podawano szczurom badane substancje w okresie karmienia i rozwoju od 1 dnia życia do 2 miesiąca życia co odpowiada okresowi dojrzałości u szczura. Zwierzęta badane jak i kontrolne miały nieograniczony, swobodny dostęp do żywności dlatego zwierzęta kontrolne traktowano jako zwierzęta ze skłonnością do nadwagi i otyłości. Zwierzęta badane otrzymywały badane substancje w wodzie do picia. Ilość wody do picia nie była ograniczona. W przebiegu badań nieoczekiwanie stwierdzono, że dodatek kwasu kynureninowego powoduje mniejsze przyrosty masy ciała w porównaniu do zwierząt kontrolnych z otyłością. Wynik był nieoczekiwany ponieważ wcześniej opisano, że kwas kynureninowy podawany przez 21 dni w wodzie do picia nie spowodował zmiany masy ciała u dorosłych szczurów samców o początkowej masie ciała 220–260 gram (Turski i wsp., *Pharmacol Rep* 2014;66:1127–33).

Kwas kynureninowy jest metabolitem tryptofanu powstającym na szlaku przemian kynureniny. Występuje on w tkankach i płynach ustrojowych w organizmie człowieka i innych ssaków. Jest on wchłaniany z przewodu pokarmowego i osiąga wysokie stężenie we krwi i tkankach (Kuc i wsp., *Amino Acids* 2008, 35:503–5). Kwas kynureninowy nie penetruje do ośrodkowego układu nerwowego przez barierę krew-mózg w wystarczającym stopniu (Fukui i wsp. *J Neurochem* 1991;56:2007–17).

Kwas kynureninowy działa na receptory glutaminianergiczne, takie jak: receptor N-metylo-D-asparaginowy (NMDA), kainianowy i α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo-propionowy (AMPA). Kwas kynureninowy jest antagonistą nikotynowego receptora alfa-7 (Kemp i wsp., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85: 6547–50; Hilmas i wsp., *J Neurosci*, 2001, 21: 7463–73). Ponadto wpływa na receptor GPR35 (Wang i wsp., *J Biol Chem* 2006; 281: 22021–8) i receptor AHR (DiNatale i wsp., *Toxicol Sci*. 2010;115:89–97). Receptory GPR35 i AHR są szczególnie obficie reprezentowane w przewodzie pokarmowym.

Znane jest działanie kwasu kynureninowego hamujące rozwój stresu oksydacyjnego i zapobiegające peroksydacji lipidów w niedrożności jelit (Kaszaki i wsp., *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20:53–62). Kwas kynureninowy wywiera również działanie przeciwbólowe (Näsström i wsp., *Eur J Pharmacol*, 1992, 212:21–9). Znane jest także działanie ochronne kwasu kynureninowego przed owrzodzeniami żołądka (Glavin i wsp., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:569–72, Glavin i wsp., *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1989;64:111–9). Znane jest zastosowanie kwasu kynureninowego i jego pochodnych do wytwarzania leków stosowanych w leczeniu stanów chorobowych przebiegających ze wzmożoną perystaltyką jelit (Kaszaki i wsp., *Neurogastroenterol Motil*

2008; 20:53–62), a także w dnie moczanowej i stwardnieniu rozsianym (WO/2008/087461). Kwas kynureninowy jest także skuteczny w leczeniu wstrząsu septycznego (WO/2006/117624).

Wykazano, że kwas kynureninowy występuje w roślinach, w tym ziołach mających zastosowanie medyczne [Zgrajka i wsp., *Ann Agric Environ Med* 2013; 20:800–2] oraz w żywności, głównie pochodzenia roślinnego [Turski i wsp., *Amino Acids* 2009; 36:75–80] i nie wykazuje działania toksycznego [Turski i wsp., *Pharmacol Rep* 2014; 66:1127–33]. Wykazano również, że kwas kynureninowy występuje w wyjątkowo dużej ilości w miodzie kasztanowym i kwiatach kasztana jadalnego [Turski i wsp., *J Food Compos Anal* 2016; 48:67–72], co czyni miód kasztanowy i kwiaty kasztana naturalnym źródłem kwasu kynureninowego w sensie farmaceutycznym.

Z uwagi na występowanie kwasu kynureninowego w roślinach (Turski i wsp., *Planta Med* 2011; 77:858–64) i miodzie pszczelim (Turski i wsp., *J Food Compos Anal* 2016; 48:67–72) źródłem kwasu kynureninowego w preparacie jest materiał roślinny sporządzony znanymi w przemyśle farmaceutycznym metodami, korzystnie z kwiatów kasztana jadalnego lub miód pszczeli, korzystnie miód kasztanowy albo wyciąg z miodu pszczelego, korzystnie z miodu kasztanowego.

Kwas kynureninowy nie był dotychczas stosowany doustnie u ludzi. Zapotrzebowanie dobowe dla dorosłego człowieka można oszacować na podstawie obliczenia dobowego wydalania kwasu kynureninowego z moczem, które waha się w granicach 1,1–5,4 mg (Turski i wsp., *Int J Tryptophan Res* 2013; 6:47–55).

Ponieważ kwas kynureninowy jest z organizmu szybko wydalany z moczem (Turski i Schwarcz, *Exp Brain Res* 1988; 71:563–7) preparat powinien być przyjmowany kilkakrotnie w ciągu doby albo mieć postać preparatu o przedłużonym działaniu, który jest sporządzany znanymi w przemyśle farmaceutycznym metodami.

Preparat o kompozycji farmaceutycznej według wynalazku, dla matek karmiących i osób zagrożonych nadwagą i otyłością, sporządza się znanymi w przemyśle farmaceutycznym sposobami. Preparat zawiera kwas kynureninowy lub jego sól farmaceutycznie dopuszczalną oraz co najmniej jeden nośnik lub rozcieńczalnik farmaceutyczny.

W rozumieniu niniejszego opisu postać farmaceutycznie dopuszczalną stanowi dowolna z jej postaci nie powodująca działań niepożądanych. Postacie takie są dobrze znane farmakologom i specjalistom w zakresie farmacji i technologii farmaceutycznej.

Istotą niniejszego wynalazku jest zastosowanie kwasu kynureninowego i jego soli farmaceutycznie dopuszczalnych do stosowania przez matki w okresie karmienia, w celu zapobiegania nadwadze i otyłości u karmionego potomstwa oraz do stosowania przez dzieci i potomstwo ssaków zagrożone nadwagą i otyłością, szczególnie w okresie rozwoju i dojrzewania.

Przykłady

Zwierzęta

Zdrowe oleski szczurze szczepu Wistar obojga płci były hodowane przez 2 miesiące w standardowych warunkach laboratoryjnych, w pomieszczeniach o kontrolowanej temperaturze i wilgotności oraz 12-godzinny cykl dziennie-nocny. Standardowa dieta laboratoryjna była dostępna bez ograniczeń dla grup badanych i kontrolnych. Woda była dostępna bez ograniczeń. Do badań użyto miotów liczących 8–12 olesków szczurzych.

Losowanie

Losowanie zwierząt wykonywano przy pomocy oprogramowania komputerowego Stat-Direct. Zwierzęta losowo przydzielano do jednej z trzech grup (1:1:1) oznaczonych jako kontrola i dwie grupy badane. Badano samce i samice, które przechowywano oddzielnie od 21 dnia życia.

Interwencja

Grupy badane otrzymały kwas kynureninowy w wodzie do picia w dwóch stężeniach 25 i 250 mg/l. Wodę do picia z kwasem kynureninowym podawano od 1 doby po porodzie. Założono, że oleski szczurze otrzymały kwas kynureninowy za pośrednictwem karmiącej matki. W 21 dniu po porodzie zwierzęta odizolowano od matek i podzielono według płci. Nadal podawano wodę do picia z kwasem kynureninowym w odpowiednim stężeniu. Grupa kontrolna otrzymała do picia standardową wodę wodociągową bez kwasu kynureninowego przez cały czas doświadczenia. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa założono, że w grupie kontrolnej, która otrzymuje standardowe pożywienie i pitną wodę bez ograniczeń rozwija się nadwaga i otyłość (Hubert i wsp., *Toxicol Sci* 2000; 58:195–207; Martin i wsp., *PNAS* 2010; 107:6127–6133).

Wszystkie testy pomiarowe oraz ocenę narządów wewnętrznych wykonano w zaślepionych próbach. Porównanie statystyczne przeprowadzono testem t-Studenta. Grupy liczyły co najmniej 6 zwierząt.

Punkty końcowe badania

21 dzień życia osesków był pierwszym punktem oceny rozwoju narządów wewnętrznych.

2-miesięczny wzrost zwierząt doświadczalnych był drugim punktem oceny rozwoju narządów wewnętrznych zwierząt.

Metody

Masa ciała zwierząt

Stan ogólny zwierząt oceniano makroskopowo. Wzrost i rozwój zwierząt oceniano na podstawie pomiarów masy ciała w regularnych odstępach czasowych przez cały czas trwania eksperymentu.

Ocena narządów wewnętrznych

Badania sekcyjne wykonywano u 3-tygodniowych osesków i 8-tygodniowych zwierząt. Stan narządów oceniano wzrokowo i dokonywano pomiaru masy narządów po usunięciu otaczających je tkanek, naczyń pozanarządowych i tkanki tłuszczowej.

P r z y k ł a d 1. Stan ogólny zwierząt i stan narządów wewnętrznych

Podczas trwania eksperymentu nie stwierdzono śmiertelności badanych zwierząt związanych z podaniem badanej substancji i w grupie kontrolnej. Systematyczne obserwacje nie wykazywały zmian w zachowaniu zwierząt pomiędzy grupami kontrolnymi a grupami poddanymi działaniu badanego kwasu kynureninowego. U żadnego ze zwierząt podczas badania autopsyjnego nie stwierdzono anomalii rozwojowych ani makroskopowych patologii w obrębie ocenianych narządów wewnętrznych. Makroskopowo zaobserwowano zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej.

P r z y k ł a d 2. Masa ciała

We wszystkich poddanych badaniu miotach stwierdzono niezakłócony rozwój osesków szczurzych obserwując systematyczny przyrost masy ciała (Tabela 1 i 2).

W 8 dniu życia, czyli w czasie kiedy zwierzęta przebywały z matką i były karmione mlekiem matki, natomiast matka spożywała wodę do picia z kwasem kynureninowym stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie masy ciała osesków w grupie zwierząt pojętej kwasem kynureninowym w stężeniu 25 mg/l (Tabela 1).

W 14 dniu życia, czyli w czasie kiedy zwierzęta przebywały z matką i były karmione mlekiem matki, natomiast matka spożywała wodę do picia z kwasem kynureninowym stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie masy ciała osesków w grupie pojętej kwasem kynureninowym w stężeniu 25 mg/l i 250 mg/l (Tabela 1).

Po odstawieniu młodych szczurów od matki w 21 dniu życia, w 52 dniu życia, kiedy zwierzęta stale pojęne były wodą z kwasem kynureninowym stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała w grupie zwierząt pojętej kwasem kynureninowym w stężeniu 25 mg/l. W grupie zwierząt pojętej kwasem kynureninowym w stężeniu 250 mg/l zmniejszenie masy ciała wynosiło 10% i było bliskie istotności statystycznej ($p < 0,07$) (Tabela 1).

T a b e l a 1. Średnia masa ciała samic wyrażona w gramach rejestrowana w grupie zwierząt kontrolnych i poddanych interwencji polegającej na podaży kwasu kynureninowego w wodzie do picia w stężeniu 25 mg/l i 250 mg/l.

Doba życia zwierzęcia	Kontrola	Kwas kynureninowy 25 mg/l (% kontroli)	Kwas kynureninowy 250 mg/l (% kontroli)	p# 25 mg/l vs kontrola	p# 250 mg/l vs kontrola
8	21,2	18,7 (88%)	19,9 (94%)	0,05	0,12
14	35,2	30,6 (87%)	32,9 (94%)	0,01	0,05
50	266,8	232,2 (87%)	241,4 (90%)	0,05	0,07

poziom istotności p (test t-Student).

W 8 dniu życia i 14 dniu życia, czyli w czasie kiedy zwierzęta przebywały z matką i były karmione mlekiem matki, natomiast matka spożywała wodę do picia z kwasem kynureninowym stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie masy ciała osesków w grupie zwierząt pojętej kwasem kynureninowym w stężeniu 25 mg/l i 250 mg/l (Tabela 2).

Po odstawieniu młodych szczurów od matki w 21 dniu życia, w 52 dniu życia kiedy zwierzęta stale pojęne były wodą z kwasem kynureninowym stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała w grupie zwierząt pojętej kwasem kynureninowym w stężeniu 25 mg/l i 250 mg/l (Tabela 2).

T a b e l a 2. Średnia masa ciała samców wyrażona w gramach rejestrowana w grupie zwierząt kontrolnych i poddanych interwencji polegającej na podaży kwasu kynureninowego w wodzie do picia w stężeniu 25 mg/l i 250 mg/l.

Doba życia zwierzęcia	Kontrola	Kwas kynureninowy 25 mg/l (% kontroli)	Kwas kynureninowy 250 mg/l (% kontroli)	p# 25 mg/l vs kontrola	p# 250 mg/l vs kontrola
8	23,6	18,0 (76%)	20,4 (86%)	0,01	0,05
14	38,6	30,0 (78%)	32,2 (83%)	0,01	0,01
50	350,8	318,0 (90%)	325,6 (93%)	0,01	0,05

poziom istotności p (test t-Student);

Wnioski:

Kwas kynureninowy podawany drogą doustną w okresie żywienia osesków przez matkę spowodował istotne statystycznie zmniejszenie masy osesków.

Kwas kynureninowy podawany drogą doustną w okresie dojrzewania i wzrostu w czasie gdy zwierzęta samodzielnie pobierały pokarm spowodował istotne statystycznie zmniejszenie masy zwierząt.

Kwas kynureninowy spowodował zmniejszenie masy ciała bez ograniczenia zwierzętom dostępu do żywności.

Kwas kynureninowy w wyższym stężeniu 250 mg/l nie powodował większego zmniejszenia masy ciała niż kwas kynureninowy w stężeniu 25 mg/l, co wskazuje, że zwiększenie podaży kwasu kynureninowego nie prowadzi do nadmiernego ubytku masy ciała, czyli wyniszczenia organizmu.

P r z y k ł a d 3. Masa narządów wewnętrznych

Pomiar masy narządów wewnętrznych wykonany na koniec okresu karmienia osesków szczurzych przez matki wskazuje, że podawanie kwasu kynureninowego w stężeniu 25 i 250 mg/l nie spowodowało istotnego statystycznie zmniejszenia podstawowych narządów wewnętrznych u samic. Przeciwnie, stwierdzono zwiększenie masy serca i płuc przy stosowaniu kwasu kynureninowego w stężeniu 250 mg/l (Tabela 3).

T a b e l a 3. Średnia masa narządów wewnętrznych samic szczura w 21 dobie badania wyrażona w gramach rejestrowana w grupie zwierząt kontrolnych i poddanych interwencji polegającej na podaży kwasu kynureninowego w wodzie do picia w stężeniu 25 mg/l i 250 mg/l.

Narząd	Grupa	Masa [g]	[% kontroli]	p# 25 mg/l vs kontrola	p# 250 mg/l vs kontrola
wątroba	Kontrola	1,70	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	1,72	101	0,85	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	1,64	96	-	0,44
nerki	Kontrola	0,55	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	0,53	96	0,48	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	0,53	96	-	0,30
serce	Kontrola	0,24	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	0,27	112	0,08	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	0,27	112	-	0,01
płuca	Kontrola	0,42	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	0,45	107	0,39	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	0,48	114	-	0,05
mózgowie	Kontrola	1,42	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	1,39	98	0,12	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	1,40	99	-	0,18

poziom istotności p (test t-Student).

Pomiar masy narządów wewnętrznych wykonany na koniec okresu karmienia osesków szczurzych przez matki wskazuje, że podawanie kwasu kynureninowego w stężeniu 25 i 250 mg/l spowodowało

dowało istotne statystycznie zmniejszenie wątroby u samców i nie wpłynęło istotnie statystycznie na masę pozostałych badanych narządów (Tabela 4).

T a b e l a 4. Średnia masa narządów wewnętrznych samców szczura w 21 dobie badania wyrażona w gramach rejestrowana w grupie zwierząt kontrolnych i poddanych interwencji polegającej na podaży kwasu kynureninowego w wodzie do picia w stężeniu 25 mg/l i 250 mg/l.

Narząd	Grupa	Masa [g]	[% kontroli]	p# 25 mg/l vs kontrola	p# 250 mg/l vs kontrola
wątroba	Kontrola	2,00	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	1,55	78	0,05	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	1,59	80	-	0,05
nerki	Kontrola	0,56	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	0,49	88	0,28	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	0,53	95	-	0,40
serce	Kontrola	0,27	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	0,26	96	0,72	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	0,29	107	-	0,97
płuca	Kontrola	0,46	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	0,41	89	0,30	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	0,48	104	-	0,98
mózgowie	Kontrola	1,47	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	1,38	94	0,14	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	1,42	97	-	0,16

poziom istotności p (test t-Student).

Pomiar masy narządów wewnętrznych wykonany w 56 dniu życia zwierząt wskazuje, że podawanie kwasu kynureninowego w stężeniu 25 mg/l spowodowało istotne statystycznie zmniejszenie wątroby u samic i nie wpłynęło istotnie statystycznie na masę pozostałych badanych narządów (Tabela 5). Podawanie kwasu kynureninowego w stężeniu 250 mg/l nie wpłynęło istotnie statystycznie na masę badanych narządów wewnętrznych (Tabela 5).

T a b e l a 5. Średnia masa narządów wewnętrznych samic szczura w 56 dobie badania wyrażona w gramach rejestrowana w grupie zwierząt kontrolnych i poddanych interwencji polegającej na podaży kwasu kynureninowego w wodzie do picia w stężeniu 25 mg/l i 250 mg/l.

Narząd	Grupa	Masa [g]	[% kontroli]	p# 25 mg/l vs kontrola	p# 250 mg/l vs kontrola
wątroba	Kontrola	9,10	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	7,58	83	0,05	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	8,49	93	-	0,30
nerki	Kontrola	2,04	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	1,91	94	0,59	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	1,89	93	-	0,15
serce	Kontrola	0,83	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	0,76	92	0,09	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	0,77	93	-	0,14
płuca	Kontrola	1,12	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	1,07	96	0,47	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	1,01	90	-	0,18
mózgowie	Kontrola	1,86	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	1,81	97	0,14	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	1,87	97	-	0,85

poziom istotności p (test t-Student).

Pomiar masy narządów wewnętrznych wykonany w 56 dniu życia zwierząt wskazuje, że podawanie kwasu kynureninowego w stężeniu 25 i 250 mg/l nie spowodowało istotnie statystycznych zmian masy badanych narządów wewnętrznych u samców (Tabela 6).

T a b e l a 6. Średnia masa narządów wewnętrznych samic szczura w 56 dobie badania wyrażona w gramach rejestrowana w grupie zwierząt kontrolnych i poddanych interwencji polegającej na podaży kwasu kynureninowego w wodzie do picia w stężeniu 25 mg/l i 250 mg/l.

Narząd	Grupa	Masa [g]	[% kontroli]	p# 25 mg/l vs kontrola	p# 250 mg/l vs kontrola
wątroba	Kontrola	11,47	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	10,70	93	0,10	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	12,05	105	-	0,34
nerki	Kontrola	2,67	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	2,54	95	0,23	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	2,73	102	-	0,54
serce	Kontrola	1,10	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	1,10	100	0,98	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	1,03	94	-	0,24
płuca	Kontrola	1,61	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	1,40	87	0,18	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	1,49	93	-	0,66
mózgowie	Kontrola	1,88	-	-	-
	Kwas kynureninowy 25 mg/l	1,93	103	0,16	-
	Kwas kynureninowy 250 mg/l	1,94	103	-	0,38

poziom istotności p (test t-Student).

Wnioski:

Doustna podaż kwasu kynureninowego nie powoduje istotnego statystycznie zmniejszenia masy narządów wewnętrznych za wyjątkiem wątroby. Ponieważ masa wątroby stanowi 3,4% i 3,5% masy ciała odpowiednio u samic i samców w wieku 21 dni oraz 3% masy ciała u samic i samców w wieku 56 dni, nawet maksymalne odnotowane zmniejszenie masy wątroby o 22% nie odpowiada za stwierdzone w badaniu zmniejszenie masy całego ciała. Na podstawie tej analizy oraz obserwacji makroskopowej poczynionej podczas sekcji można wnioskować, że zmniejszenie masy ciała zwierząt pojo-nych kwasem kynureninowym jest wynikiem zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej.

P r z y k ł a d 4. Formuła suplementu diety

Suplement diety o kompozycji według wynalazku, dla matek karmiących i osób zagrożonych nadwagą i otyłością, sporządza się znanymi w przemyśle farmaceutycznym sposobami. Preparat zawiera kwas kynureninowy lub jego sól farmaceutycznie dopuszczalną oraz co najmniej jeden nośnik lub rozcieńczalnik farmaceutyczny.

Preparat zawiera materiał roślinny sporządzony znanymi w przemyśle farmaceutycznym metodami, korzystnie z kwiatów kasztana jadalnego lub miód pszczele, korzystnie miód kasztanowy albo wyciąg z miodu pszczelego, korzystnie z miodu kasztanowego.

W rozumieniu niniejszego opisu postać farmaceutycznie dopuszczalną stanowi dowolna z jej postaci nie powodująca działań niepożądanych. Postacie takie są dobrze znane farmakologom i specjalistom w zakresie farmacji i technologii farmaceutycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kwas kynureninowy i jego sole farmaceutycznie dopuszczalne do stosowania przez matki w okresie karmienia w celu zapobiegania nadwadze i otyłości karmionego potomstwa.
2. Kwas kynureninowy i jego sole farmaceutycznie dopuszczalne do stosowania przez osoby zagrożone nadwagą i otyłością szczególnie w okresie rozwoju i dojrzewania w celu zapobiegania nadwadze i otyłości.
3. Kwas kynureninowy i jego sole farmaceutycznie dopuszczalne do stosowania przez samice w okresie karmienia w celu zapobiegania nadwadze i otyłości karmionego potomstwa.
4. Kwas kynureninowy i jego sole farmaceutycznie dopuszczalne do stosowania u zwierząt zagrożonych nadwagą i otyłością szczególnie w okresie rozwoju i dojrzewania w celu zapobiegania nadwadze i otyłości.