



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **237591**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **425606**

(51) Int.Cl.
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **17.05.2018**

(54) **Nowe zastosowanie medyczne kwasu kynureninowego
i jego soli w leczeniu spojówki i rogówki oka**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
18.11.2019 BUP 24/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
04.05.2021 WUP 09/21

(73) Uprawniony z patentu:

TURSKI WALDEMAR, Lublin, PL
WOŹNIAK ANNA,
Jakubowice Konińskie Kolonia, PL
ŻARNOWSKI TOMASZ, Lublin, PL
REJDAK ROBERT, Lublin, PL
ŚWIĄDER KATARZYNA, Lublin, PL
JÜNEMANN ANSELM GERHARD MARIA,
Rostock, DE

(72) Twórca(y) wynalazku:

ANNA WOŹNIAK,
Jakubowice Konińskie Kolonia, PL
WALDEMAR TURSKI, Lublin, PL
TOMASZ ŻARNOWSKI, Lublin, PL
ROBERT REJDAK, Lublin, PL
KATARZYNA ŚWIĄDER, Lublin, PL
ANSELM GERHARD MARIA JÜNEMANN,
Rostock, DE
ROMAN PADUCH, Lublin, PL

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest nowe zastosowanie kwasu kynureninowego i jego farmaceutycznie dopuszczalnych soli oraz zawierająca go kompozycja farmaceutyczna, do zapobiegania i leczenia zmian w spojówce i rogówce oka w organizmie człowieka i zwierząt powstających wskutek przewlekłych procesów zapalnych prowadzących do patologicznej ich przebudowy i częściowej lub całkowitej utraty funkcji.

Spojówka wchodzi w skład struktury określanej mianem powierzchni oka, która stanowi jedną funkcjonalną całość. Schorzenia powierzchni oka to obecnie jeden z najczęstszych problemów w okulistyce. Zazwyczaj są to choroby przewlekłe i wieloczynnikowe. Zaburzenia spojówki mogą mieć bardzo istotny i negatywny wpływ na widzenie. Spojówka chroni gałkę oczną przed szkodliwym wpływem czynników zewnętrznych i bierze udział w wytwarzaniu filmu łzowego. Gruczoły łzowe dodatkowe znajdujące się w spojówce są odpowiedzialne głównie za wydzielanie podstawowe warstwy wodnej filmu łzowego. Z kolei komórki kubkowe spojówki, jako jedyne w oku, produkują mucynę – białko zwiększające lepkość łez, dzięki któremu warstwa łez utrzymuje się na powierzchni gałki ocznej. Tak więc przebudowa spojówki, związana z utratą komórek wydzielniczych skutkować może przewlekłymi i nieodwracalnymi skutkami tj. ciężkim zespołem suchego oka. Ponadto spojówka dostarcza tlen i czynniki odżywcze dla rogówki, która to struktura nie posiada własnych naczyń krwionośnych. Spojówka bierze także udział w mechanizmach odpornościowych oka, chroniąc je przed drobnoustrojami. Nieprawidłowa funkcja spojówki pociąga za sobą schorzenia rogówki, której przejrzystość jest niezbędna dla prawidłowego widzenia. Stąd spojówka i rogówka są nierozdzielnie związane ze sobą nie tylko anatomicznie ale i czynnościowo. Bardzo często obie te struktury chorują jednocześnie, czego dowodem może być stosowane w okulistyce określenie „keratoconjunctivitis”. Dlatego leczenie zmian patologicznych spojówki ma istotny wpływ na dobrostan i funkcję rogówki.

Nabłonek spojówki i rogówki tworzą kontinuum, które rozgraniczone jest przez rąbek rogówki i znajdujące się w nim komórki macierzyste. Komórki rąbka nie tylko stanowią źródło odnawiających się komórek nabłonka rogówki ale też hamują migrację komórek nabłonka spojówki na rogówkę (Ryc. 1). Komórki obu nabłonków komunikują się ze sobą przez połączenia szczelinowe (gap junctions) oraz cytokiny. W warunkach patologicznych spojówka jest źródłem cytokin prozapalnych, które mogą stymulować proliferację nabłonka spojówki jak też komórek wchodzących w skład jej istoty właściwej. W przypadku zaburzenia funkcji czy niewydolności komórek rąbka rogówki może dojść do niekontrolowanej ekspansji elementów spojówki na rogówkę (łącznie z nabłonkiem, fibroblastami i naczyniami krwionośnymi), co powoduje zmętnienie rogówki i pogorszenie widzenia. Stąd patologiczna przebudowa spojówki może powodować patologiczną przebudowę rogówki. W takich sytuacjach konieczne jest hamowanie tego procesu. Warto wspomnieć, że dotychczas stosowane w tym celu leki mają wiele działań niepożądanych (np. kortykosteroidy, krople z cyklosporyną u ludzi i zwierząt czy podawane off-label miejscowo leki anty- VEGF.) W leczeniu stosuje się także leczenie chirurgiczne: wycięcie narastających i włókniejących elementów spojówki, przeszczepy komórek rąbka rogówki i naszytce błony owodniowej.

Przebudowa spojówki może być wynikiem infekcji, przewlekłych stanów zapalnych o etiologii nieinfekcyjnej, narażenia na czynniki chemiczne, fizyczne i powikłań jatrogennych.

Do najcięższych chorób powodujących utratę widzenia w wyniku zapalenia spojówki zaliczyć można jaglicę. Podobnie oparzenia chemiczne powodujące zanik komórek wydzielniczych i zastąpienie ich innymi komórkami oraz kolagenem, przyczyniają się do spłycenia worka spojówkowego, nieprawidłowego ustawienia powiek i rzęs, zespołu suchego oka. Efektem tego są stany zapalne i zbliźnowacenie rogówki. Do patologicznej przebudowy spojówki może dojść także w wyniku powikłań jatrogennych np. przewlekłego stosowania kropli ocznych z konserwantami czy też leków przeciwjaskrowych. Tego typu zaburzenia mogą mieć wpływ na powodzenie procedur chirurgicznych u pacjentów z jaskrą, tzw. operacje przetokowe, w których prawidłowa budowa i funkcja spojówki odgrywa ogromne znaczenie. Lokalna przebudowa spojówki może mieć także związek z działaniem czynników fizycznych takich jak przewlekła ekspozycja na promieniowanie UV. Skutkiem tego może być tworzenie się zmian zwyrodnieniowych spojówki zwanych skrzydlikiem (pterygium), który w postaci fałdu narasta na rogówkę powodując astygmatyzm i zaburzenia widzenia. Bardzo często po chirurgicznym usunięciu skrzydlika dochodzi do jego nawrotu i konieczności powtórnych interwencji chirurgicznych. Po leczeniu onkologicznym, np. naświetlaniu okolic oczu może także dochodzić do zaburzeń w budowie spojówki.

Ponieważ przebudowa spojówki polegająca na utracie określonych typów komórek i zastąpieniu ich innymi komórkami (keratynizacja), która łączy się zwykle ze spłyceniem worka spojówkowego

lub/oraz narastaniem spojówki na rogówkę, może być przyczyną uciążliwych dolegliwości i poważnych komplikacji zdrowotnych, poszukiwane są substancje, które ograniczą te procesy. Pożądane są nowe substancje, które pozwalałyby kontrolować nadmierne procesy proliferacji spojówki, a jednocześnie nie miałyby negatywnego wpływu na rogówkę (zwłaszcza jej nabłonek).

Znane jest zastosowanie kwasu kynureninowego do przyspieszenia gojenia się ubytków nabłonka rogówki w organizmie żywym (P-412443).

W trakcie poszukiwania substancji przyspieszających gojenie się nabłonka rogówki nieoczekiwanie okazało się, że kwas kynureninowy o wzorze ogólnym 1 oraz jego sole, mogą mieć zastosowanie do wytwarzania leków do leczenia stanów polegających na nieprawidłowej przebudowie spojówki i rogówki oka.

Jednocześnie stwierdzono, że kwas kynureninowy nie działa toksycznie ani drażniąco na nabłonek spojówki i rogówki w badaniach *in vitro* i *in vivo*. 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 występuje w żółci i ślinie (Paluszkiewicz i wsp., *Amino Acids*. 2009; 37: 637-41; Kuc i wsp., *Pharmacol Rep*. 2006, 58 : 393-8). Kwas kynureninowy jest wydalany z moczem (Hiratsuka i wsp., *Int J Tryptophan Res*. 2012; 5: 33-47).

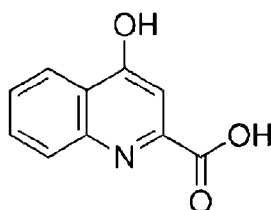
Znane jest działanie kwasu kynureninowego hamujące rozwój stresu oksydacyjnego i zapobiegające peroksydacji lipidów w niedrożności jelit (Kaszaki i wsp., *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20, 53-62). Kwas kynureninowy wywiera również działanie przeciwbólowe (Näsström i wsp., *Eur J Pharmacol*, 1992, 212, 21-9).

Znane jest także działanie ochronne kwasu kynureninowego w zwierzęcych modelach wrzodu żołądka (Glavin i wsp., *Próg Neuropsychopharmacol Biol Psychiatri*. 1989; 13(3-4):569-72, *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).

Znane jest zastosowanie kwasu kynureninowego w zapobieganiu lub leczeniu chorób trzustki (P.387584) oraz w leczeniu zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej organizmu (P.406517).

Przedmiotem wynalazku jest kwas kynureninowy o wzorze ogólnym 1 i jego sole do zastosowania w leczeniu i zapobieganiu nadmiernemu rozrostowi nabłonka spojówki oka i patologicznej przebudowy spojówki i rogówki w organizmie człowieka i zwierząt.



Wzór ogólny 1

Przedmiotem wynalazku jest zastosowanie kwasu kynureninowego do wytwarzania leku do zapobiegania i leczenia nadmiernego rozrostu nabłonka spojówki oka i patologicznej przebudowy spojówki i rogówki.

Przedmiotem wynalazku jest także kompozycja farmaceutyczna oraz sposób jej otrzymywania zawierająca kwas kynureninowy, dopuszczalny nośnik oraz dopuszczalne substancje pomocnicze, **znamienny tym**, że stężenie kwasu kynureninowego wynosi od 0,02%–3,0% wagowo-objętościowych, korzystnie 1%.

Dopuszczalnym nośnikiem jest woda do wstrzykiwań.

Kompozycja farmaceutyczna może zawierać dopuszczalne substancje pomocnicze:

– substancje stabilizujące lub regulujące pH takie jak np.: zasady, kwasy, bufony,

- substancje regulujące ciśnienie osmotyczne takie jak np.: chlorek sodu,
- środki konserwujące takie jak, np. chlorek benzalkoniowy, polyquaternium – 1,
- środki regulujące lepkość (polimery) takie jak, np.: metyloceluloza, hydroksyetyloceluloza, hydroksypropylometyloceluloza, alkohol poliwinylowy, sól sodowa karboksymetylocelulozy i podobne.

Kwas kynureninowy i jego sole mogą mieć zastosowanie w wytworzenia leku stosowanego do leczenia zmian w spojówce oka a w szczególności nadmiernego rozrostu nabłonka spojówki oka i patologicznej przebudowy tkanki łącznej spojówki, powodowanych przez przewlekłe stany zapalne powierzchni oka a także okulistyczne procedury chirurgiczne np. operacje przetokowe w jaskrze, nawroty skrzydlika po jego chirurgicznym usunięciu. A ponadto może być stosowany profilaktycznie do hamowania rozrostu nabłonka spojówki oka i patologicznej przebudowy spojówki i rogówki.

Preparaty zawierające kwas kynureninowy mogą być podawane wszystkimi dostępnymi drogami podawania leków okulistycznych, w tym: miejscowo do worka spojówkowego w postaci kropli lub maści albo uwalniane z soczewek kontaktowych lub innych aplikatorów.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że kwas kynureninowy o wzorze 1, hamuje metabolizm i żywotność nabłonka spojówki, dzięki czemu może on znaleźć zastosowanie w medycynie i weterynarii.

Aktywność kwasu kynureninowego objęta niniejszym wynalazkiem została potwierdzona następującymi wynikami badań.

Przebieg doświadczeń.

Badania na liniach komórkowych *in vitro*

Badania zostały przeprowadzone na linii komórkowej nabłonka spojówki człowieka (HC0597) i eksplancie ludzkiej spojówki. Komórki z eksplantu zostały otrzymane metodą liquid overlay. Komórki wyrastały z eksplantu po około 14 dniach. Po tym czasie zostały zebrane i hodowane przez 7 dni metodą klasyczną. Komórki HC0597 o gęstości 1×10^5 komórek/ml były hodowane w 96-dołkowych, płaskodennych płytkach. Roztwór kwasu kynureninowego był dodawany do podłoża w stężeniach końcowych od $1 \mu\text{M}$ do 10 mM (hodowla HC0597) oraz od $50 \mu\text{M}$ do $1000 \mu\text{M}$ (komórki uzyskane z eksplantu). Czas inkubacji wynosił 24 i 48 godziny (komórki HC0597) i 24 godziny (komórki eksplantu). Cytotoksyczność (test wychwyty czerwieni obojętnej – NR) oraz metabolizm komórkowy (test MTT) były badane przy pomocy metod spektrofotometrycznych. Do oznaczania metabolizmu komórek wykorzystano kolorymetryczną metodę wg Mosmanna, w której do barwienia komórek zastosowano bromek 3[4,5-dwumetylotiazolo-2yl]-2,5-dwufenyltetrazolu (MTT). Metoda ta oparta jest na reakcji redukcji MTT do formazanu przez dehydrogenazę mitochondrialną żywych komórek. Reakcji tej towarzyszy zmiana zabarwienia z żółtego na purpurowy. MTT rozcieńczano w PBS, tak aby otrzymać stężenie roztworu 5 mg/ml . Do hodowli komórek na 96-dołkowej plastikowej płytce po inkubacji z badaną substancją dodawano po $25 \mu\text{l}$ roztworu MTT/dołek, a po 3 godzinach inkubacji w temp. 37°C komórki lizowano przez dodanie mieszaniny lizującej (10% SDS w 0,01N HCl) w ilości $100 \mu\text{l}/\text{dołek}$. Po 24 godzinnej inkubacji w temp. 37°C mierzono OD w automatycznym czytniku mikroplatek (Molecular Devices Emax), przy długości fali $\lambda=570 \text{ nm}$. Uzyskana wartość absorbancji jest wprost proporcjonalna do stężenia przekształconego barwnika.

Do oznaczenia żywotności komórek wykorzystano kolorymetryczną metodę wychwyty czerwieni obojętnej (NR uptake assay) przez lizosomy żywych komórek. W metodzie ocenie podlega integralność błony komórkowej. Po inkubacji komórek na płytkach 96-dołkowych z badaną substancją usunięto płyn hodowlany. Do wszystkich dołków dodano po $100 \mu\text{l}$ odczynnika NR ($40 \mu\text{g/ml}$). Po 3 godzinach inkubacji usunięto barwnik, a do dołków dodano $200 \mu\text{l}$ roztworu utrwalacza (0,5% roztwór formaliny w 1% CaCl_2). Po 2 minutach usunięto utrwalacz, a do dołków dodano po $100 \mu\text{l}$ roztworu rozpuszczalnika (1% lodo-waty kwas octowy w 50% etanolu) i ekstrahowano z wytrząsaniem przez 20 minut w temperaturze pokojowej. Po tym czasie, oznaczono spektrofotometrycznie absorbancję przy długości fali $\lambda=550 \text{ nm}$ za pomocą czytnika płytek firmy Molecular Devices. Intensywność zabarwienia jest wprost proporcjonalna do ilości barwnika wychwyconego przez lizosomy żywych komórek.

P r z y k ł a d 1. Wpływ kwasu kynureninowego na metabolizm komórkowy

Wyniki

Kwas kynureninowy w stężeniach $1 \mu\text{M}$ – 10 mM zmniejszał metabolizm komórek nabłonka spojówki w sposób zależny od dawki (Tabela 1).

Tabela 1.
Wpływ rozwoju kwasu kynureniowego na metabolizm komórek nabłonka spojówki mierzony w teście MTT. * p < 0,05 w porównaniu do kontroli

Stężenie kwasu kynureninowego [μM]	Po 24 godzinach inkubacji [% kontroli]	Po 48 godzinach inkubacji [% kontroli]
1	90	74*
10	88	74*
50	68*	57*
100	62*	56*
250	58*	56*
500	56*	56*
1000	56*	53*
2500	55*	53*
5000	51*	46*
10000	35*	27*

Przykład 2. Wpływ kwasu kynureninowego na proliferację komórek

Wyniki

Kwas kynureninowy w stężeniach 1 μM – 10 mM zmniejszał proliferację komórek nabłonka spojówki (Tabela 2).

Tabela 2.
Wpływ kwasu kynureninowego na proliferację komórek nabłonka spojówki mierzoną w teście NR. * p < 0,05 w porównaniu do kontroli

Stężenie kwasu kynureninowego [μM]	Po 24 godzinach inkubacji [% kontroli]	Po 48 godzinach inkubacji [% kontroli]
1	61*	79
10	67*	94
50	71*	88
100	74*	96
250	78*	89
500	78*	92
1000	79*	93
2500	80*	80
5000	68*	59*
10000	60*	44*

Przeprowadzone badania po raz pierwszy wskazują, że kwas kynureninowy hamuje metabolizm i proliferację nabłonka spojówki oka.

Przykład 3 Wpływ kwasu kynureninowego na metabolizm komórkowy eksplantu 220 ludzkiej spojówki
Wyniki

Kwas kynureninowy w stężeniach 500 μM i 1 μM zmniejszał metabolizm komórek eksplantu ludzkiej spojówki w sposób zależny od dawki (Tabela 3).

Tabela 3.
Wpływ roztworu kwasu kynureninowego na metabolizm komórek eksplantu ludzkiej spojówki mierzony w teście MTT. * $p < 0,05$ w porównaniu do kontroli

Stężenie kwasu kynureninowego [μM]	Po 24 godzinach inkubacji [% kontroli]
50	106
100	106
250	98
500	84*
1000	55*

Przykład 4. Wpływ kwasu kynureninowego na proliferację komórek eksplantu ludzkiej spojówki

Wyniki

Kwas kynureninowy w stężeniach 50 μM i 1 mM zmniejszał proliferację komórek eksplantu ludzkiej spojówki (Tabela 4).

Tabela 4
Wpływ kwasu kynureninowego na proliferację komórek eksplantu ludzkiej spojówki mierzoną w teście NR. * $p < 0,05$ w porównaniu do kontroli

Stężenie kwasu kynureninowego [μM]	Po 24 godzinach inkubacji [% kontroli]
50	85*
100	86
250	90
500	90
1000	82*

Badania kompozycji farmaceutycznej.

Przykłady, które objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład 5

Krople do oczu

Skład (g):

Kwas kynureninowy	0,1
Chlorek sodu	0,09
Polyquatemium – 1 (Polyquad)	0,0001
Wodorotlenek sodu/kwas solny do pH	7,8-8,5
Woda do wstrzykiwań do	10,0
pH otrzymanego roztworu wynosi	8,0
ciśnienie osmotyczne	330 mOsm/l

Krople oczne według przykładu otrzymuje się w następujący sposób.

W warunkach aseptycznych kwas kynureninowy rozpuszcza się w wodzie do wstrzykiwań z dodatkiem wodorotlenku sodu i chlorku sodu. Proces rozpuszczania przeprowadza się w łaźni ultradźwiękowej przez 15 min w temp. 70°C. Po całkowitym rozpuszczeniu dodaje się środek konserwujący Polyquad. Roztwór doprowadza się do pH 7,8 – 8,5 za pomocą kwasu solnego. Otrzymany roztwór wyjąławia się poprzez sączenie przez sączek membranowy Sartorius o wielkości porów 0,22 µm wprost do jałowej buteleczki zakrętką z zakraplaczem.

Przykłady 6-9

Dalsze receptury kompozycji farmaceutycznej wg wynalazku zawiera tabela 5.

Opis wykonania analogicznie jak w Przykładzie 5 odpowiednio do użytych składników.

Tabela 5

Składniki	Przykład 6	Przykład 7	Przykład 8	Przykład 9
Kwas kynureninowy	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g
Tetraboran sodu	0,00572 g	-	-	-
Chlorek wapnia	0,0294 g	-	-	-
Chlorek sodu	-	0,09 g	-	-
Sorbitol	-	-	0,5 g	-
Wodorotlenek sodu/kwas solny	do pH 7,8-8,5	do pH 7,8-8,5	do pH 7,5-8,0	do pH 7,5-8,0
Środek regulujący lepkość	HEC 0,05 g	MC 0,025 g	Carbopol 943P 0,15 g	-
Podłoże maściowe	-	-	-	Lanolina, parafina
Środek konserwujący	Chlorek benzalkoniowy 0,0001 g	Polyquad 0,0001 g	Cetrimid 0,0001 g	Chlorek benzalkoniowy 0,0002 g
Woda do wstrzykiwań	do 10,0 g	do 10,0 g	do 10,0 g	do 10,0 g
Postać farmaceutyczna	krople	krople	żel	maść

HEC – hydroksyetyloceluloza (80-125 cP), MC – metyloceluloza (4,000 cP).

Postacie kompozycji farmaceutycznej do zastosowania okulistycznego według obecnego wynalazku można otrzymać według technik, które są dobrze znane farmaceutom i chemikom, obejmujących procesy mieszania, rozpuszczania, sterylizację i podobne.

Kwas kynureninowy i jego sole mogą być użyte także do wytworzenia leku stosowanego do hamowania nadmiernego rozrostu nabłonka spojówki oka i patologicznej przebudowy spojówki i rogówki, powodowanych przez przewlekłe stany zapalne powierzchni oka a także okulistyczne procedury chirurgiczne np. operacje przetokowe w jaskrze, nawroty skrzydlika po jego chirurgicznym usunięciu. A ponadto może być stosowany profilaktycznie do hamowania rozrostu nabłonka spojówki oka i patologicznej przebudowy spojówki i rogówki.

Preparaty zawierające kwas kynureninowy mogą być podawane wszystkimi dostępnymi drogami podawania leków okulistycznych, w tym: miejscowo do worka spojówkowego w postaci kropli lub maści albo uwalniany z soczewek kontaktowych lub innych aplikatorów. Wymagana dawka zależy od wielu czynników, a w szczególności od rodzaju związku chemicznego, postaci leku, drogi podania, wieku i stanu zdrowia pacjenta.

Na podstawie badań wykazano, że podanie roztworu kwasu kynureninowego w kroplach do oczu w stężeniu 0,002% i 1% u królika było dobrze tolerowane.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kwas kynureninowy i jego sole do zastosowania w leczeniu i profilaktyce zmian w spojówce oka, a w szczególności nadmiernego rozrostu nabłonka spojówki oka i patologicznej przebudowy spojówki i rogówki.
2. Kwas kynureninowy i jego sole do wytwarzania leku do leczenia i w profilaktyce zmian w spojówce oka, a w szczególności nadmiernego rozrostu nabłonka spojówki oka i patologicznej przebudowy spojówki i rogówki.
3. Kompozycja farmaceutyczna do zastosowania w leczeniu i profilaktyce zmian w spojówce oka, a w szczególności nadmiernego rozrostu nabłonka spojówki oka i patologicznej przebudowy spojówki i rogówki, **znamienna tym**, że jako substancję aktywną zawiera kwas kynureninowy korzystnie w ilości od 0,02%–3,0% wagowych, w połączeniu z dopuszczalnym nośnikiem lub rozcieńczalnikiem farmaceutycznym, oraz co najmniej jedną dopuszczalną substancją pomocniczą.
4. Kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 3, **znamienna tym**, że jest w postaci kropli, preparatów półstałych do oczu (np. maści, żeli).
5. Sposób otrzymywania kompozycji farmaceutycznej w postaci kropli do oczu i preparatów półstałych, **znamienny tym**, że łączy się kwas kynureninowy z dopuszczalnym nośnikiem i ewentualnie dodaje się dodatkowe dopuszczalne substancje pomocnicze.