

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4447218号  
(P4447218)

(45) 発行日 平成22年4月7日 (2010.4.7)

(24) 登録日 平成22年1月29日 (2010.1.29)

(51) Int. Cl.

A 2 4 D 3/10 (2006.01)

F 1

A 2 4 D 3/10

請求項の数 11 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2002-504839 (P2002-504839)  
 (86) (22) 出願日 平成12年6月26日 (2000.6.26)  
 (65) 公表番号 特表2004-500901 (P2004-500901A)  
 (43) 公表日 平成16年1月15日 (2004.1.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/017452  
 (87) 国際公開番号 W02002/000046  
 (87) 国際公開日 平成14年1月3日 (2002.1.3)  
 審査請求日 平成19年6月26日 (2007.6.26)

(73) 特許権者 503010966  
 セラミ コンサルティング コーポレイシ  
 ョン  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 105  
 91 タリータウン オールド ソー ミ  
 ル リヴァー ロード 765  
 (74) 代理人 100059959  
 弁理士 中村 稔  
 (74) 代理人 100067013  
 弁理士 大塚 文昭  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100065189  
 弁理士 穴戸 嘉一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タバコ及びタバコの煙からの求核性毒素の除去方法、薬剤及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

タバコ燃焼生成物を含む空気を前記空気中に存在する求核性毒素を除去し得るフィルタ  
 ーエレメントに通すことによる前記空気中に存在する求核性毒素のレベルの低減方法であ  
 って、前記フィルターエレメントがアルデヒド基で誘導体化されたポリマーを含むことを  
 特徴とする空気中に存在する求核性毒素のレベルの低減方法。

【請求項 2】

前記空気がタバコ主流煙を含み、前記煙が前記フィルター中の通過後に望ましい風味成  
 分を保持する請求の範囲第 1 項記載の方法。

【請求項 3】

前記ポリマーが過ヨウ素酸塩酸化セルロース、過ヨウ素酸塩酸化澱粉、過ヨウ素酸塩酸  
 化アガロース、過ヨウ素酸塩酸化部分アセチル化セルロース、及びこれらの組み合わせか  
 らなる群から選ばれる請求の範囲第 1 項記載の方法。

【請求項 4】

アルデヒド基で誘導体化された前記ポリマーがジアルデヒド澱粉、ジアルデヒドセルロ  
 ース、及びこれらの組み合わせからなる群から選ばれる請求の範囲第 1 項記載の方法。

【請求項 5】

前記毒素除去剤がジアルデヒド澱粉である請求の範囲第 1 項記載の方法。

【請求項 6】

タバコ燃焼生成物を含む空気中に存在する毒素のレベルの低減装置（前記装置は空気が

10

20

通過するフィルターエレメントを含む)であって、前記フィルターエレメントが前記空气中に存在する求核性毒素を除去することができ、前記フィルターエレメントがアルデヒド化合物を含むことを特徴とするタバコ燃焼生成物を含む空气中に存在する毒素のレベルの低減装置。

【請求項 7】

前記装置がタバコ主流煙を濾過し、前記煙が前記フィルター中の通過後に望ましい風味成分を保持する請求の範囲第 6 項記載の装置。

【請求項 8】

前記アルデヒド化合物がアルデヒド基で誘導体化されたポリマーである請求の範囲第 6 項記載の装置。

10

【請求項 9】

前記ポリマーが過ヨウ素酸塩酸化セルロース、過ヨウ素酸塩酸化澱粉、過ヨウ素酸塩酸化アガロース、過ヨウ素酸塩酸化部分アセチル化セルロース、及びこれらの組み合わせからなる群から選ばれる請求の範囲第 8 項記載の装置。

【請求項 10】

アルデヒド基で誘導体化された前記ポリマーがジアルデヒド澱粉、ジアルデヒドセルロース、及びこれらの組み合わせからなる群から選ばれる請求の範囲第 8 項記載の装置。

【請求項 11】

前記アルデヒド化合物が、アデノシンジアルデヒド、イノシンジアルデヒド、o-フタルジアルデヒド、エチレンジオキシビス(3-ベンズアルデヒド)、及びこれらの組み合わせからなる群から選ばれる請求項 6 記載の装置。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は一般にタバコ及びタバコの煙中に存在する求核性毒素の除去方法、装置及び薬剤に関する。求核性毒素は求核性毒素除去フィルター装置中のタバコの煙又はタバコの煙を含む空気の通過により除去される。薬剤はまた喫煙タバコ及び無煙タバコ中に混入されて求核性毒素の気化及び吸収を夫々防止し得る。求核性タバコ燃焼生成物の線量測定が毒素暴露を監視するのに使用される。

【0002】

30

(背景技術)

タバコの煙は多くの化学化合物及び粒状物(これらは大きな程度に喫煙の楽しみ及びそうする際の健康への危険の両方の原因である)を含む複雑な混合物である。タバコ生成物の使用、特に喫煙は肺癌及びその他の型の癌、気腫、及び心血管疾患の増大された発生率と関連している。それ程致死性ではない副作用、例えば、歯の変色及び顔面のしわ形成がまた生じる。タバコの煙中に存在する多くの化合物の中に、意図される常用成分ニコチン、風味の原因の化合物、及びヒトの健康に有害と判明し、又は有害であると考えられる化合物がある。タバコの煙は化学毒素、例えば、一酸化炭素及びシアン化水素、並びに既知の発癌物質、例えば、ホルムアルデヒド及びヒドラジンを含む。タバコの煙中の特定化合物は一種より多いこれらのカテゴリー、例えば、風味の原因のカテゴリーに入るかもしれない。煙の風味に影響しないこれらの毒性化合物への喫煙者の暴露を軽減する方法が何十年にもわたって探求されていた。

40

【0003】

タバコ使用、主としてシガレット喫煙の有害な作用は、タバコ中に存在し、その燃焼中に気化される毒性化合物だけでなく、燃焼の結果として生成される毒性化合物の生体への送出に由来する。これらとして、ガス状化合物、例えば、一酸化炭素、シアン化水素、アンモニア、及びホルムアルデヒド、並びにタバコの煙中で気化されるその他の化合物、例えば、ベンゼン、アクロレイン、ヒドラジン、及びアニリンが挙げられる。集約して、タバコの煙から凝縮し得る物質がタールとして知られている。煙及びタール中の幾つかの化合物が発癌物質として分類される：ベンゼン、2-ナフチルアミン、4-アミノビフェニル、及

50

び放射性元素ポロニウム-210。その他の化合物、例えば、ホルムアルデヒド、ヒドラジン、N-ニトロソジメチルアミン、N-ニトロソジエチルアミン、N-ニトロソピロリジン、ベンゾ〔a〕ピレン、N-ニトロソジエタノールアミン、及びカドミウムが可能性のあるヒト発癌物質と考えられる。タバコの煙中の更に別の化合物が動物発癌物質であると判明されていた。これらのタバコの煙成分の発癌潜在性はヒトで直接に試験されていなかったが、喫煙と上記副作用の間の原因と作用の関係が疫学研究により強く証明されていた。

#### 【 0 0 0 4 】

タバコ及びタバコの煙から毒性成分を軽減又は除去するための多くの方法及び装置が提案され、構築されていた。一般に、多孔性フィルターが煙の流れと口の間に介在された、有害な成分の第一ライントラップとして用意される。しばしば酢酸セルロースを含む、機械的及び吸着の両方の、この型のフィルターは、煙中に存在するタールの或るフラクションをトラップする。この型のフィルターは利用できる殆どのシガレットに存在し、しかもそれはかなりの量の有害化合物が口に流入することを許す。疫学データはフィルター付きシガレットの使用を健康上悪影響と関連させる。

上記のフィルターの如き機械型フィルターにより与えられる有効性の改良は煙中に存在する不快かつ有害な成分を化学的にトラップすることにより与えられるかもしれない。例えば、米国特許第5,076,294号は煙の不快さを軽減する有機酸、例えば、クエン酸を含むフィルターエレメントを提供する。かなりの技術が証明され、かつ悪い毒物学的プロフィールを有するタバコの煙の主成分であるホルムアルデヒドを除去することに集中している。米国特許第4,300,577号は吸収剤 + アミン含有成分（これはタバコの煙からアルデヒド及びシアン化水素を除去する）を含むフィルターを記載している。

#### 【 0 0 0 5 】

米国特許第5,009,239号はタバコの煙からアルデヒドを除去するために、有機酸で変性されたポリエチレンイミンで処理されたフィルターエレメントを記載している。米国特許第5,850,840号はアセトアルデヒドの如き化合物との反応によるタバコ及びタバコの煙中の早期グリコシル化生成物の安定化を記載している。米国特許第4,246,910号はタバコの煙からシアン化水素を除去するための、アルカリ鉄酸塩化合物で含浸されたフィルター、又は過マンガン酸カリウムで含浸された活性炭もしくはアルミナを記載している。タール、ニコチン、ホルムアルデヒド及び全粒状物の送出の制御は米国特許第4,811,745号に記載されたように、チオシアン酸亜鉛、サルコシン塩酸塩、塩化亜鉛、臭化鉄(II)、臭化リチウム、又は硫酸マンガンを含むフィルターエレメントにより与えられた。アルデヒドを除去するためのフィルター材料中のアスコルビン酸の混入が米国特許第4,753,250号に開示されている。米国特許第5,060,672号はまたアルデヒドのラジカル脱除剤、例えば、酸化グルタチオンもしくは尿素、又は高い求核活性の化合物、例えば、リシン、システイン、5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン、もしくはチオグリコール酸と一緒の、エンジオール化合物、例えば、ジヒドロキシフマル酸又はL-アスコルビン酸の組み合わせを用意することによるタバコの煙からホルムアルデヒドの如きアルデヒドを特別に除去するためのフィルターを記載している。米国特許第5,706,833号は崩壊性接着剤として利用できる或る種の水溶性ポリマーを含む湿気崩壊性フィルターロッドを記載している。

#### 【 0 0 0 6 】

この出願中に使用される求核物質及び求核性という用語は電子対を別の分子又は陽イオン（求電子体（これは電子対を受け入れることができる）と称される）、例えば、活性カルボニル基との化学反応にもたらす陰イオン又は中性分子、例えば、アミノ基又は一級もしくは二級アミンを表す。求核性化合物は活性カルボニル基を有する化合物、例えば、アルデヒド、酸無水物、活性化ケトン、及び活性エステルと化学反応するであろう。

無煙タバコは喫煙以外の方法により、例えば、かぎタバコ及びかみタバコとして使用されるタバコ製品を含む。タバコ中に存在する毒性生成物がまた燃焼を伴わないタバコを使用するこれらの方法により生体に入り、これらの生成物がまたタバコ使用の多くの悪い後遺症と関連している。

フィルター中に混入される求核性化合物がタバコの煙中のアルデヒド型毒素をトラップす

10

20

30

40

50

るのに使用された上記従来技術とは逆に、タバコ及びタバコの煙中に存在する求核性毒素が求核性化合物を化学的にトラップする薬剤、又はこれらの薬剤を含む化学部分で誘導体化されたフィルターによりタバコ及びタバコの煙から除去し得ることが発見された。タバコ及びタバコの煙中に存在するタール、突然変異原、及び既知の発癌物質が求核性毒素を化学的にトラップするこれらの薬剤、又はこれらの薬剤を含むフィルターにより有効に除去し得る。

更に、求核性毒素をトラップする薬剤はエアーフィルターに混入されて室内空気からタバコ由来毒素を除去し、副流煙への暴露を軽減し得る。

【0007】

(発明の開示)

本明細書に記載された発明はタバコ燃焼生成物中に存在する求核性化合物と化学反応し、求核性化合物をトラップする薬剤をタバコに混入し、又はタバコの煙をその薬剤を含むフィルターエレメントに通すことによりタバコ又はタバコの主流煙及び/又は副流煙中に存在する求核性毒素のレベルを低減する方法を提供する。薬剤は喫煙タバコ又は無煙タバコと混合されてもよい。フィルターエレメントは多孔性フィルターマトリックスを含んでもよく、そのフィルターマトリックスは求核物質をトラップする化学置換基を有し、又はフィルターは多孔性マトリックス及び求核物質をトラップする一種以上の薬剤を含んでもよい。低い蒸気圧及び高い融点を有する薬剤、例えば、不溶性のポリマー薬剤が喫煙装置フィルター中の使用に好ましい。更に、本発明の求核物質トラップ剤はタバコ燃焼生成物毒素を室内空気から除去するためのエアーフィルターを構成してもよく、又はそれらに混入されてもよい。タバコに添加されてもよく、又は求核物質をトラップする本発明のフィルターを構成し、又はフィルターに混入されてもよい薬剤の型の非限定例として、下記のクラスに属する化合物が挙げられる：アルデヒド、活性化ケトン、酸無水物、及び活性エステル。化合物ヘマテインがまた使用されてもよい。

【0008】

本発明の方法、薬剤及び装置は、毒性の求核性化合物をタバコ及びタバコの煙から除去するが、タバコ製品の風味を損なわないことが好ましい。本発明の薬剤及び装置はシガレット、シガー、パイプとともに使用されてもよいだけでなく、タバコ源と口の間に置かれた別のフィルターの形態で使用されてもよい。主流煙及び副流煙からの毒性の求核性化合物の除去が本発明の局面である。

喫煙タバコへの混入について、好適な薬剤はタバコ中に存在し、又は燃焼中に生成される求核物質をトラップし、また薬剤それ自体が、例えば、シガレットの喫煙中に燃焼する場合にそれらを放出しないであろう。無煙タバコに混入される薬剤は許容し得る低毒性及び口腔又は暴露のその他の経路内に存在する間に求核性毒素のトラップを達成するための安定性のものである必要がある。

シガレットの如きタバコ喫煙装置用のフィルター又はセパレートシガレットフィルターだけでなく、室内空気又は周囲空気が積極的に、又は受動的に暴露されてそれから求核性毒素を除去する空気処理用フィルター又は濾過系が意図されている。このようなフィルターはシガレットのフィルターから商用又は工業用の空気取扱系に至るサイズの範囲であってもよい。

【0009】

求核物質をトラップし得る置換基を有する好適なフィルターマトリックスは多糖セルロース、澱粉、アガロース、及び部分アセチル化セルロースの過ヨウ素酸塩酸化（ジアルデヒド）誘導体；又はタバコの煙フィルターとしての使用に適する多孔度の、かつアルデヒド部分で誘導体化し得るその他のポリマー、樹脂もしくはプラスチックを含んでもよい。また、タバコの煙中に存在する求核性毒素をトラップし得る薬剤を含むシガレットフィルターの如き多孔性フィルターエレメントが調製し得る。

本発明の多孔性フィルター又はタバコ添加剤中の薬剤として使用し得るアルデヒド化合物の非限定例として、ジアルデヒド澱粉、ジアルデヒドセルロース、アデノシンジアルデヒド、イノシンジアルデヒド、0-フタルジアルデヒド、アルデヒドアガロース、及びエチレ

10

20

30

40

50

ンジオキシビス(3-ベンズアルデヒド)が挙げられる。ジアルデヒド澱粉が好ましい。本発明の実施に有益な活性化ケトンとして、 $\alpha$ -ジカルボニル化合物、 $\beta$ -ジカルボニル化合物、 $\gamma$ -ジカルボニル化合物、及び $\delta$ -ジカルボニル化合物、 $\epsilon$ -ジカルボニル化合物、及び $\zeta$ -ジカルボニル化合物、 $\eta$ -ジカルボニル化合物、及び $\theta$ -ジカルボニル化合物が挙げられる。 $\alpha$ -ジカルボニル化合物の非限定例として、ショウノウキノン、ニンヒドリン、フェニルグリオキサール、及びアロキサンが挙げられる。 $\beta$ -ジカルボニル化合物として、5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン及びジベンゾイルメタンが挙げられる。 $\gamma$ -ジカルボニル化合物として、スクシニルフェノン及びヒドリンダンチンが挙げられ、また $\delta$ -ジカルボニル化合物として、1,2-ジベンゾイルエチレン、クルクミン、及びジシンナマルアセトンが挙げられる。

#### 【0010】

本発明に有益な酸無水物の非限定例として、非ポリマー酸無水物、例えば、2-ドデセン-1-イル無水コハク酸、ピシクロ(2,2,2)オクト-7-エン-2,3,5,6-テトラカルボン酸ジ無水物、ジエチレントリアミンペンタ酢酸ジ無水物、エチレンジアミンテトラ酢酸ジ無水物、及び(+)-ジアセチル-1-酒石酸無水物が挙げられる。活性エステルの非限定例として、N- $\alpha$ -t-プトキシカルボニル-L-アラニン-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N- $\beta$ -t-プトキシカルボニル-L-グルタミン酸-N-ベンジルエステル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、 $\alpha$ -t-プトキシカルボニル-アミノカプロン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシスクシンイミジル変性アガロース、及び6-アミノヘキサン酸N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル変性アガロースが挙げられる。N-ヒドロキシスクシンイミジル変性アガロースが好ましい。

本発明の別の目的はタバコの煙中に存在する求核性毒素のレベルの低減装置を提供することである。その装置は多孔性フィルターマトリックスを含んでもよく、フィルターマトリックスは求核物質をトラップする化学置換基を有し、又はフィルターは多孔性マトリックス及び求核物質を化学的にトラップする一種以上の薬剤を含んでもよい。低い蒸気圧及び高い融点を有する薬剤、例えば、不溶性ポリマー薬剤が喫煙装置中の使用に好ましい。本発明のフィルター中で使用し得る薬剤の型の非限定例として、下記のクラスに属する化合物が挙げられる：アルデヒド、活性化ケトン、酸無水物、及び活性エステル。また、化合物ヘマテインが使用されてもよい。タバコの煙中に存在する求核性化合物と化学反応し、それらをトラップすることができる薬剤の非限定例は上記されている。装置中のタバコの煙の通過が化合物及び粒状物を機械的また吸着的に除去し、薬剤又は部分がタバコの煙中に存在する求核性化合物と化学反応し、それらをトラップする。

#### 【0011】

本発明の更に別の目的はフィルターを通過するタバコの煙中に存在する求核性毒素のレベルを低減することができるフィルター材料を提供することであり、そのフィルターマトリックスは求核物質をトラップする化学置換基を有する。求核物質をトラップし得る置換基又は部分を有する好適なフィルターマトリックスとして、多糖セルロース、澱粉、アガロース、及び部分アセチル化セルロースの過ヨウ素酸塩酸化(ジアルデヒド)誘導体；又はタバコの煙フィルターとしての使用に適する多孔度の、かつアルデヒド部分で誘導体化し得るその他のポリマーもしくはプラスチックが挙げられる。

本発明の更に別の目的はタバコの煙中に存在する求核性毒素を化学的にトラップすることができ、多孔性フィルターマトリックス中に含まれてもよい薬剤を提供することである。低い蒸気圧及び高い融点を有する薬剤、例えば、不溶性ポリマー薬剤が好ましい。本発明のフィルター中で使用し得る薬剤の型の非限定例として、下記のクラスに属する化合物が挙げられる：アルデヒド、活性化ケトン、酸無水物、及び活性エステル。また、化合物ヘマテインが使用されてもよい。好適な化合物の非限定例は上記されている。

本発明の更に別の目的はタバコ製品を使用する楽しみを減じないでタバコ及びタバコの煙中の毒性成分への個人の暴露の低減を提供することである。

本発明の更に別の目的は本発明の薬剤を利用して環境中に存在する求核性毒素への暴露のレベルの指示を与える線量測定装置を提供することである。

本発明のこれらの局面及びその他の局面は図面及び以下の詳細な説明を参照することにより良く理解されるであろう。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 2 】

( 発明を実施するための最良の形態 )

喫煙の悪い結果に寄与すると考えられるタバコ中で従来同定された多くの成分の中に、直接の毒素、ヒト発癌物質、突然変異原、可能性のあるヒト発癌物質及び判明した動物発癌物質が存在する。ヒト発癌物質として、ベンゼン、2-ナフチルアミン、4-アミノビフェニル、及び放射性元素ポロニウム-210が挙げられる。潜在的なヒト発癌物質として、ホルムアルデヒド、ヒドラジン、N-ニトロソジメチルアミン、N-ニトロソジエチルアミン、N-ニトロソピロリジン、ベンゾ〔a〕ピレン、N-ニトロソジエタノールアミン、及びカドミウムのような化合物が挙げられる。タバコの煙中の更なる化合物が動物発癌物質であることが判明され、ベンゾ〔a〕アントラセン、ブチロラクトン及びN-ニトロソノルニコチンが挙げられる。上記化合物の多くがまた生体中の細胞に直接に毒性である。これらのタバコの煙成分の毒物学的、突然変異原性かつ発癌性の潜在性がヒトで直接の実験により試験されていなかったが、喫煙と副作用の間の強い原因と作用の関係が疫学的に証明されていた。

10

## 【 0 0 1 3 】

タバコの喫煙、主としてシガレット喫煙（またシガー喫煙及びパイプ喫煙を含む）は上記の悪い後遺症に疫学的に強く連関されるが、かみタバコ及びかぎタバコを含む、無煙タバコ製品への暴露がまた悪い健康上の作用を発生するリスクを有する。更に、喫煙者が“主流”煙と称されるもの、即ち、喫煙装置から吸入されるものに主として暴露される。しかしながら、最近の研究は“副流”煙と称されるもの（これは喫煙装置それ自体から生じる）への非喫煙個人への暴露が悪い作用を有することを示していた。後者の暴露は“副流”煙を吸う個人が喫煙者に典型的であるのと同じ悪い健康上の結果を発生するおそれがあるという重大な関心をもたらした。タバコそして特にタバコの煙、主流煙及び副流煙からの毒性成分の除去方法がタバコ及びタバコの煙の暴露の結果と関連する過度の健康ケアコストを低減するのに望ましい。

20

## 【 0 0 1 4 】

タバコ及びタバコの煙中の毒性成分への個人の暴露の低減はタバコ製品を使用する楽しみを減じないでなされることが望ましい。ニコチンの除去又は保持は本発明の方法又は装置の特徴ではないが、本発明の一実施態様において、煙のニコチン含量の一部又は全部の保持が所望される。

30

タバコ及びタバコの煙中に存在する毒性化合物への個人の暴露の低減はタバコそれ自体から個人による暴露の位置までの経路に沿った幾つかの位置で本発明の薬剤及び装置により達成し得る。薬剤は喫煙タバコ又は無煙タバコのタバコそれ自体に添加又はブレンドされてもよく、これが毒素を結合し、封鎖し、それらが無煙タバコから滲出もしくは吸収されることを許さず、又はタバコが燃焼する際にそれらが煙中に気化されることを許さない。喫煙タバコについて、介入の第二段階は毒性生成物を煙の流れから除去することにある。これはタバコそれ自体に添加される毒素封鎖剤により或る程度達成されるかもしれない、これらは燃焼前にフィルターとして作用する。燃焼しているタバコのカラムと口の間に、又はセパレート装置（煙が生体に入る前にその中を通過する）中に置かれたフィルターが更に有益である。機械的性質及び吸着性により、本フィルターが煙から粒状物、タール、及びその他の成分を除去する。更なる段階で、燃焼している喫煙装置から生成され、また環境中に存在する吐き出されたタバコの煙又は副流煙は周囲の室内空気を毒素を除去する材料又はフィルターに通し、又はそれと接触させることにより毒素を濾過し得る。

40

## 【 0 0 1 5 】

上記のように、多孔性の、繊維状煙フィルターが機械的トラッピング及び繊維状表面への吸着によりこれらの毒性化合物の一部を除去する。それにもかかわらず、毒性化合物が吸入された煙中に残り、大きい罹病率及び致死率、主として肺癌及びその他の癌、その他の肺疾患、例えば、気腫、並びに心臓発作及び卒中を含む心血管疾患に寄与する。多くの理論が特定のタバコの煙成分による病態生理学的疾患プロセスに関して存在する。タバコの煙が健康と不適合である毒素を含むこと、及びこれらの毒素の生体への暴露の低減が賢明

50

であることがこの研究の本体から明らかである。喫煙を控えること、そしておそらくタバコの葉中の成分を遺伝的に変化することを除いて、タバコの煙の毒素への喫煙者の暴露の低減は毒素封鎖剤をタバコに添加し、又は毒素を吸入前に煙から選択的に除去することのみにより達成し得る。

一方、本発明の目的によればタバコ製品を使用することの楽しみを減じないことが望ましい。

#### 【0016】

シガレット煙中のかなりの量の推定発癌物質ホルムアルデヒドの同定により、かなりの努力が、主としてアルデヒドトラップ薬品をフィルターに入れることにより、ホルムアルデヒドを煙から除去するための化学的トラッピング方法を開発することに他者により費やされていた。これは上記背景技術の節に記載されたようにアミノ基を含む求核性化合物の如き求核性化合物をフィルターに混入することにより達成し得る。リシンの如き求核性化合物を混入するフィルターの上記の例はそれらの所望の効果を明らかに達成しなかった。何とならば、それらは商業上導入されなかったからである。

タバコの煙中に存在する突然変異原及びタールのレベルの有意な低減が機械的多孔性バリアーを用意することに加えて、タバコの煙中に存在する求核性化合物をまたトラップするフィルターの使用により製品の楽しみを減じないで達成し得ることが驚くことに、かつ予期しないで本発明者らにより見出された。タール及びタバコの煙中に存在する求核性化合物として、その他の化合物の中でも、ヒドラジン並びに芳香族アミン4-アミノビフェニル、2-ナフチルアミン、及びアニリンが挙げられる。上記煙成分は既知の突然変異原及び既知の発癌物質又は推定発癌物質である。求核性毒素をタバコの煙からトラップすることができるフィルターとして、フィルターマトリックス材料が求核物質トラップ基、例えば、アルデヒド基を有するフィルターが挙げられる。また、求核物質をトラップすることができる一種以上の薬剤がフィルターマトリックスに混入されてもよい。これらの毒素はまた好適な求核物質トラップ剤をタバコに直接混入することにより除去されてもよく、更に、これらの毒素は好適な求核物質トラップ剤を無煙タバコ製品に混入することにより無煙タバコ製品から除去し得る。

#### 【0017】

例えば、フィルター材料にアルデヒド基を含む、本発明の求核物質トラップ方法、薬剤及び装置の意図を従来技術の有意な本体（アルデヒドの如き求電子性物質が求核物質を含むフィルターによりタバコの煙から除去されることが望ましかった）とは区別することが重要である。本発明は本質的には従来技術の逆である。従来技術を包含する例として、煙中のアルデヒドがフィルターのアミノ基によりトラップされた。本発明において、タバコの煙中のアミンがフィルターのアルデヒドによりトラップされる。

求核物質をトラップし得る置換基を有する好適なフィルターマトリックスとして、多糖セルロース、澱粉、アガロース、及び部分アセチル化セルロースの過ヨウ素酸塩酸化（ジアルデヒド）誘導体；又はタバコの煙フィルター用に適した多孔度の、かつアルデヒド部分で誘導体化可能なその他のポリマー、樹脂もしくはプラスチックが挙げられる。

求核性化合物をトラップすることができるフィルターマトリックスに混入し得る薬剤はアルデヒド、活性化ケトン、酸無水物、及び活性エステルから選ばれてもよい。また、化合物ヘマテインが使用されてもよい。化合物はフィルター内に留まり、加熱された空気及びタバコの煙の流れへの暴露時に気化されるようにならないために低い蒸気圧のものであることが好ましい。不溶性の、ポリマーの求核物質トラップ剤が好ましい。

#### 【0018】

喫煙タバコ製品及び無煙タバコ製品への直接の混入に適した化合物は意図される目的に適したものを含む。無煙タバコ製品について、好適な薬剤は個人への暴露の程度と適合性の毒物学的プロファイルを有し、更に製品の味、風味、又は楽しみを妨げないことが必要である。化合物は低毒性であるべきであり、吸収されないことが好ましい。タバコ中の求核性毒素及び燃焼後に生成された求核性毒素を封鎖するための喫煙タバコへの混入について、薬剤は製品の風味もしくは楽しみ、吸入中もしくは吸入の間の喫煙製品の燃焼の速度を

10

20

30

40

50

妨げてはならず、またタバコ内の薬剤が燃焼される場合に封鎖された毒素を放出してはならない。タバコ中に存在する求核物質結合剤はタバコカラムの未だ燃焼されていない部分中を通過する煙について一部多孔性フィルター材料のように作用する。毒素除去材料の存在はタバコカラム又はフィルター中の空気及び煙の吸込み、又は通過に対する抵抗を妨げるべきではない。

#### 【0019】

本発明に使用し得るアルデヒド化合物の非限定例として、ジアルデヒド澱粉、ジアルデヒドセルロース、アデノシンジアルデヒド、イノシンジアルデヒド、0-フタルジアルデヒド、アルデヒドアガロース、及びエチレンジオキシビス(3-ベンズアルデヒド)が挙げられる。ポリマーアルデヒド化合物が好ましい。これらの中で、ジアルデヒド澱粉が好ましい。活性化ケトンとして、 $\alpha$ -ジカルボニル化合物、 $\beta$ -ジカルボニル化合物、 $\gamma$ -ジカルボニル化合物、及び $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンが挙げられる。非限定例として、 $\alpha$ -ジカルボニル化合物として、ショウノウキノン、ニンヒドリン、フェニルグリオキサール、及びアロキサンが挙げられる。 $\beta$ -ジカルボニル化合物として、5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサジオン及びジベンゾイルメタンが挙げられる。 $\gamma$ -ジカルボニル化合物として、ヒドリンダンチン及びスクシニルフェノンが挙げられ、また $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンとして、1,2-ジベンゾイルエチレン、クルクミン、及びジシンナマルアセトンが挙げられる。

#### 【0020】

本発明に有益な酸無水物の非限定例として、非ポリマー酸無水物2-ドデセン-1-イル無水コハク酸、ビスクロ(2,2,2)オクト-7-エン-2,3,5,6-テトラカルボン酸ジ無水物、ジエチレントリアミンペンタ酢酸無水物、エチレンジアミンテトラ酢酸ジ無水物、及び(+)-ジアセチル-1-酒石酸無水物が挙げられる。活性エステルの非限定例として、N- $\alpha$ -t-ブトキシカルボニル-L-アラニン-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N- $\alpha$ -t-ブトキシカルボニル-L-グルタミン酸- $\beta$ -ベンジルエステル- $\gamma$ -N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、 $\gamma$ -t-ブトキシカルボニル-アミノカプロン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシスクシンイミジル変性アガロース、及び6-アミノヘキサン酸N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル変性アガロースが挙げられる。N-ヒドロキシスクシンイミジル変性アガロースが好ましい。

上記薬剤は本発明の装置のフィルターエレメントへの混入のためまた本発明の方法における使用のための種々の形態で調製し得る。このような形態はタバコの煙から求核性毒素を結合する薬剤の能力を減じないが、好適なフィルターの一層容易な製造を可能にする。当業者に知られている多くの方法がフィルターへの混入に適した形態で薬剤を調製するのに使用されてもよく、一つの非限定例はジアルデヒド澱粉の如き薬剤及びトウモロコシ澱粉の如きバインダーから調製された乾燥された、押し出されたペーストの微粉碎により調製された造粒材料である。別の結合剤はジアルデヒド澱粉それ自体を含んでもよい。

#### 【0021】

喫煙物品中のアルデヒドの従来の使用は芳香改良剤又は風味改良剤の如きアルデヒド化合物の包含に制限されていた。化合物n-ヘキサナール、n-オクタナール、n-ノネナール、n-デカナール、n-テトラデカナール、n-ヘプタナール、n-ウンデカナール、及びn-ドデカナールが米国特許第4,627,449号に従ってタバコの煙の芳香及び味、特に副流煙、即ち、燃焼しているタバコから環境に直接流入する煙の芳香を改良するためにタバコ又はフィルター材料に混入された。これらの化合物はタバコから煙中に気化されて燃焼しているシガレットの悪臭をマスクする。それらの蒸気圧はそれらを本発明における使用に不適にする。何とならば、それらが気化され、フィルターから失われ、タバコの煙から求核物質をトラップすることができないからであろう。

#### 【0022】

本発明の好ましい薬剤はジアルデヒド澱粉である。また酸化澱粉又はポリマージアルデヒドとして知られているように、それは澱粉の過ヨウ素酸塩酸化により調製され、これは求核物質、例えば、アルコール、アミン、ヒドラジン、ヒドラジド、及びアルデヒドと縮合するその他の試薬と反応し得る遊離アルデヒド基を生じる。ジアルデヒド澱粉は幾つかの

10

20

30

40

50



薬品供給業者、例えば、シグマ・ケミカル社（カタログ番号P9265）又は製造業者、モノマー-ポリマー&ダジャック・ラボラトリーズ社のいずれから得られてもよい。

ジアルデヒド澱粉はその他の用途、例えば、ティッシュペーパーの如き紙の湿潤強度の増大；ゼラチンの硬化；耐水性接着剤の製造；及びレザーのなめしに從來使用されていた。酵素研究において、ジアルデヒド澱粉はポリマーフィルムの水素キシル基と化学反応することによりポリマー表面へのタンパク質の付着を助けるのに使用されていた。更にそれは米国特許第5,281,660号及び同第5,563,215号においてポリマー表面改良剤として直接使用されて生物活性分子ひいては細胞が分子の生物学的性質を変えないで修飾表面に結合することを可能にした。適度の熱処理（50 ～ 150 ）がジアルデヒド澱粉をポリマー表面に結合させるのに必要であった。

10

#### 【0023】

本発明の実施に適したその他の薬剤はポリマー、例えば、アガロース（例えば、セファロース（登録商標））、セルロース、キトサン、デキストラン（例えば、セファデックス（登録商標））、ポリビニルピロリドン等から選ばれてもよく、これらは化学的に誘導体化されて遊離の求核物質トラップ基を得てもよい。例えば、アガロースは誘導体化されてN-ヒドロキシスクシンイミジル基を含んでもよい（例えば、シグマ・ケミカル社カタログ番号H8635、N-ヒドロキシスクシンイミジル活性化セファロース（登録商標）又はカタログ番号A9019、セファロース（登録商標）にカップリングされた6-アミノヘキササン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル）。アルデヒド-アガロース（シグマ・ケミカル社カタログ番号A9951）がまた使用されてもよい。一つの調製方法は4-アミノブチルアルデヒドジエチルアセタールによるアガロースの誘導体化、続いてアセタールの温和な酸加水分解を伴ってアルデヒドを生成する（Korpela及びHinkkanen, 1976, Analytical Biochem. 71:322-323）。

20

上記不溶性ポリマーはまた本発明のフィルター材料として直接使用し得る。

#### 【0024】

本発明の装置は当業者に知られている幾つかの方法のいずれか一つにより調製されてもよく、この場合、一種以上の毒素除去剤が製造方法の幾つかの段階のいずれかでエアフィルター又はタバコの煙フィルターに混入される。例えば、本発明の一種以上の薬剤が機械フィルターを含む原料と混合され、次いで同時押出又はスピニングされてフィルター材料及び毒素除去剤を含む繊維を形成し、次いでこれがフィルターにされてもよい。また、フィルター材料を含む押出又はスピニングされた繊維がフィルターの製造の前に本発明の一種以上の溶融薬剤、又は好適な溶媒中の一種以上の薬剤の溶液で被覆されてもよい。別の方法では、薬剤が可塑剤に溶解又は懸濁され、それらがフィルター繊維に噴霧されてもよい。別の例では、本発明のフィルター装置が溶媒中の一種以上の薬剤の溶液又は懸濁液を調製し、溶媒を多孔性フィルター材料に吸収させ、次いで溶媒を蒸発、乾燥、凍結乾燥、臨界点乾燥、又は別の好適な方法により除去することにより既存の機械フィルターから調製されてもよい。フィルター材料は粒状物のバリエーションとしてのその機械的性質及びタールが吸着し得る広範囲の表面を保持する。

30

#### 【0025】

別の実施態様において、本発明の薬剤は喫煙装置のフィルターへの混入のために顆粒形態で調製されてもよい。トウモロコシ澱粉又はアラビアゴムの如き結合剤が顆粒の調製を助けるために使用されてもよい。ジアルデヒド澱粉が求核性毒素トラップ剤として使用される別の実施態様において、ジアルデヒド澱粉それ自体はジアルデヒド澱粉を活性求核性毒素トラップ形態で造粒するためのバインダーとして使用されてもよい。本発明の薬剤を含むフィルター材料を調製するためのこれらの手段及びその他の手段が本明細書に含まれる。

40

別の実施態様において、フィルター材料それ自体、例えば、酢酸セルロースが調製され、化学的に誘導体化されて通常の方法後にアルデヒド基を含んでもよい。例えば、セルロースが部分アセチル化されてもよく、又は酢酸セルロースのアセート基の或る%が高pHにおける処理により加水分解されてもよい。次いで得られる部分アセチル化セルロースが過

50

ヨウ素酸塩酸化にかけられてもよい。こうして、酢酸セルロースはその繊維状かつ多孔性のフィルター特性を保持するとともにまたタバコの煙中の求核性毒素をトラップすることができるアルデヒド置換基を有してもよい。フィルターののような性質を有するその他の多糖、例えば、セルロース、アガロース等がまた過ヨウ素酸塩処理されて遊離アルデヒド基を生じてもよい。プラスチックを含むその他のポリマーがまた化学的に誘導体化されてアルデヒド置換基を生じてもよい。フィルター材料は、その求核物質結合活性に加えて、機械バリアー及びタールが吸着し得る広範囲の表面積を用意することにより、その機械的濾過特性を保持することが好ましいであろう。

#### 【0026】

工業用又は商用の空気取扱系中の使用について、粒状物及びその他の空気汚染物質を濾過するのにこれらの系に利用できるエアフィルターが調製されてもよく、これらはまた本発明の一種以上の薬剤を含む。また、フィルター材料それ自体が誘導体化されてもよく、又は本発明の薬剤から調製されてもよく、その結果、エアフィルターがその機械的濾過特性を保持し、加えて求核性毒素を空気から除去する能力を有する。同様のフィルター又は交換可能なフィルターカートリッジが一層小さいユニット、例えば、単一の部屋又は共有空間、自動車、バス、トレイン、カー、エアークラフト乗客区画、レーストラック、ギャンブルパーラー及びオフトラック・ベッティングパーラー、バー、サルーン、及びタバコ製品、特に喫煙タバコ製品が使用される同様の領域、また或る場合には副流煙への暴露がその中に存在する非喫煙者に特別な関心事である領域で空気を濾過し、又は浄化するのに使用されるユニットについて調製し得る。ガスマスク又は顔面マスクに構造が似ている  
10  
20  
20

#### 【0027】

本発明者らは理論により束縛されたくないが、求核物質と化学反応するアルデヒド及びその他の薬剤が以下の実施例に見られるようにタールをタバコの煙から除去するという観察はタバコの煙中に存在する毒性、突然変異原性及び発ガン性の化合物のかなりの部分が求核物質であることを示唆する。タバコの煙中に存在することが知られている証明された発癌物質のうち、4-アミノピフェニル、2-ナフチルアミン、アニリン、及びヒドラジンが一級アミノ基を有する。データは本発明の材料がまたN-ニトロソアミンを除去することを実験により示すが、除去のメカニズムは現在知られていない。本発明のフィルター薬剤はまた  
30

シアノ化水素を除去することを予想することは妥当であり、これはアルデヒド基と反応してシアノヒドリンを生成するであろう。本発明のフィルター薬剤は、化合物がアルデヒドによりトラップし得る基をまた有しない限り、ホルムアルデヒドの如きアルデヒドをタバコの煙から除去しないと予想されるであろう。しかしながら、本発明のフィルター薬剤によるアミンのトラップは新しい官能基を生じるかもしれない、次いでこれらがアルデヒド及びニトロソアミンを吸収し、トラップし、また化学的に失活することができるかもしれない。

#### 【0028】

本発明の別の目的は本発明の薬剤を利用する線量測定装置を提供して環境中に存在する求核性毒素への装置の暴露のレベルの指示を与えることである。その装置はタバコの煙から生じる求核性毒素の如き求核性毒素が空気に侵入し得る環境中で作業し、又は生活する個人に有益であるかもしれない、このような個人はこのような毒素への彼らの暴露を測定したいと願っている。その装置はまた求核性毒素を空気から除去するのに使用されるフィルターを換えるのに適した時点測定するのに有益であるかもしれない。一実施態様において、線量測定装置は本発明の薬剤を含むディスク又はパッチが被覆され、又はその中に混入される着用可能なバッジの形態である。バッジが環境の求核性毒素に暴露される際に、それらがディスクの薬剤と化学反応し、それに接着する。タバコの煙からの求核性毒素が褐色に着色されるので、ディスクは求核性毒素への暴露が増えると色が暗くなるであろう。線量測定装置の色比較領域はディスクの色と毒素暴露の間の前もって測定された関係に基づいて色をマッチし、暴露のレベルを読み取るのに使用し得る。求核性毒素が薬剤に結合  
40  
50

する際に発色を増進するために、その他の試薬が装置中に含まれてもよい。別の実施態様において、線量測定装置はポンプ又はファンの如き空気収集系を含んでもよく、これは連続的に、又は始動後に本発明の薬剤を含む多孔性又は顆粒状のフィルター材料が入れられた透明な、目盛付きの開放端部のカラムの一端に周囲空気を導入する。導入された空気サンプル中に存在する毒素は空気サンプルが導入されるカラムの端部に初期に接近して薬剤に結合し、次いでフィルターの化学反応性部位が毒素と結合されるようになるにつれて、付加的な毒素が導入の端部から遠位で薬剤を含むカラムに沿って更に結合する。

#### 【0029】

求核性毒素が着色されるので、カラムの目盛から目視で読み取られた、カラム中に存在する着色材料のカラムの長さが空気中に存在する毒素の量を示すであろう。目盛は空気サンプリングの速度及びカラム中の空気流の速度における着色された毒素を封鎖する効率に応じて前もって較正されてもよい。更なる実施態様において、線量測定装置内の薬剤に結合された求核性毒素の量は反射率測定により着色密度を測定することにより、又は色密度もしくは化学誘導体化を測定するのに当業者により知られている別の検出器装置により測定されてもよい。自動化装置が環境品質のモニターとして周囲毒素レベルのアナログもしくはデジタルの読み取りを与えてもよく、又は、例えば、毒素除去エアフィルターが新しいフィルターと交換されるべき時を示す目的のために、或る主の毒素レベルに達した時を示すために存在してもよい。フィルターに結合された求核性毒素のレベルに関係するフィルターの物理化学的性質の変化を検出するためのその他の手段、及びフィルターに結合された求核性毒素のレベルを示すためのその他の手段が本明細書に含まれる。

#### 【0030】

線量測定装置実施態様に記載されたような本発明の薬剤及びフィルター材料のカラム形態がまた煙中の減少された求核性毒素でもって喫煙装置の製造を助けるために、特別な喫煙装置から求核性毒素を有効に除去するのに必要なフィルター材料の量を決めるのに使用し得る。タバコの煙を本発明の求核性毒素結合剤を含む較正されたカラムに吸引することにより、着色されたフィルター薬剤の得られる長さが存在する毒素の量に相当し、喫煙装置中に存在するタバコの量から毒素を有効に除去するために、例えば、シガレットフィルターに混入される必要があるフィルター材料の量を示す。

本発明の薬剤及びフィルター材料はまた本発明の薬剤及びフィルター材料を浸漬スティックフォーマットで使用することにより喫煙タバコ又は無煙タバコ及びその他の材料中に存在する求核性毒素のレベルを測定するのに使用し得る。本発明の薬剤を含む前もって決めた量の多孔性フィルター材料がタバコの葉、抽出されたシガレットフィルターの懸濁液もしくは抽出液、又は定量を要する着色求核性毒素を含むと推定された別の溶液中に浸漬し得る。除去後に、浸漬スティックの着色の強さが既知の標準物質に対し目視で、又は電氣的に、反射率測定により前もって確立された標準曲線に対し比較されて毒素レベルを示し得る。

以下の実施例は本発明の好ましい実施態様を更に十分に説明するために示される。しかしながら、それらは本発明の広い範囲を限定するものと何ら見なされるべきではない。

#### 【0031】

##### (実施例)

##### 実施例 1

比色測定されたタバコの煙からのタールの除去

シガレットの煙を表 1 にリストされた化合物の夫々の部分 250mg により濾過した。ジアルデヒド澱粉及び酸化澱粉からつくられたフィルターによる十分な吸引を得るために、これらの化合物をスワッチ 0.25x3 インチに広げられた酢酸セルロース繊維に付着した。次いで処理繊維を 37 ° で一夜乾燥させた。一つのシガレットからの煙をフィルター材料に吸引し、次いで水パイプ喫煙装置（これは約 35ml / 分の空気流量を有する真空源に取り付けられた 25ml のガラス三角フラスコからつくられた）を使用して蒸留水 3ml 中に吸引した。三つの 100 µl のアリコートをつまのフラスコから除去し、ELISA プレートリーダーに入れ、ELISA プレートリーダー中で 405nm で読み取った。タール除去率（%）は試験薬剤を含むフィ

ルターを含むシガレットと適当な対照シガレットの比較に基づいている。結果を下記の表に示す。

【 0 0 3 2 】

【表 1】

化合物	タール除去率、 %
ジアルデヒド澱粉	92.3
酸化澱粉	93
ショウノウキノン	53.9
ニンヒドリン	83
フェニルグリオキサール	53
ヘマテイン (6a, 7-ジヒドロ-3, 4, 6a, 10テトラヒドロキシベン [b] インデノ [1, 2-d] ピラン-9(6H)-オン)	48.7
0-フタルジアルデヒド	84
(5, 5-ジメチル-1, 3-シクロヘキサンジオン	26
ヒドリンダンチン	95
アロキサン	96.9
N- $\alpha$ -t-BOC-L-アラニン-N-ヒドロキシスクシンイミドエステ ル	25
フマロフェノン	87.5
エチレンジオキシビス (3-ベンズアルデヒド)	19.3
N- $\alpha$ -t-BOC-L-グルタミン酸- $\alpha$ -ベンジルエステル- $\gamma$ -N-ヒ ドロキシスクシンイミドエステル	96.7
BOC- $\epsilon$ -アミノカプロン酸-N-ヒドロキシスクシンイミドエス テル	74
クルクミン	97.9
ジシンナマルアセトン	98.1
2-ドデセン-1-イル無水コハク酸	98.2
ビスクロ (2, 2, 2) オクト-7-エン-2, 3, 5, 6-テトラカルボン酸 ジ無水物	98.2
エチレンジアミンテトラ酢酸ジ無水物	98.2
(+)-ジアセチル-1-酒石酸無水物	32.1

【 0 0 3 3 】

タールをタバコの煙から除去する際の本発明の薬剤の次第に増加する量の用量-応答効果を実証するために、酢酸セルロースフィルター繊維をスワッチ0.25x3インチに広げ、次いで蒸留水中に懸濁された下記の量のジアルデヒド澱粉で被覆した：250mg、125mg、25mg及

10

20

30

40

50

び0mg。処理繊維を37℃で一夜乾燥させ、次いで管シガレットマーカ―を使用してタバコシガレットにした。次いで水パイプ喫煙装置（これは約35ml/分の空気流量を有する真空源に取り付けられた小さい(25ml)ガラス三角フラスコからつくられた）を使用して夫々の型のフィルターシガレットの一つからの煙を蒸留水3ml中に吸引した。三つの100μlのアリコートを手々のフラスコから除去し、ELISAプレートウェルに入れ、ELISAプレートリーダー中で405nmで読み取った。

図1に示されるように、次第に増大する量のジアルデヒド澱粉はタバコの煙からのタールの除去の増大された有効性をもたらした。

【0034】

#### 実施例2

重量測定されたタバコの煙からのタールの除去

酢酸セルロースフィルター繊維をスワッチ0.25x3インチに広げ、次いで蒸留水中に懸濁された下記の量のジアルデヒド澱粉で被覆した：250mg、125mg、100mg、50mg、25mg及び0mg。処理繊維を37℃のオーブン中で一夜乾燥させ、次いで管シガレットマーカ―を使用してタバコシガレットにした。次いで水パイプ喫煙装置（これは約35ml/分の空気流量を有する真空源に取り付けられた小さい(25ml)ガラス三角フラスコからつくられた）を使用して夫々の型のフィルターシガレットの五つからの煙をアセトン5ml中に吸引した。シガレットを燃焼させた後、タールを含むアセトン5mlをフラスコの夫々から除去し、濾紙の前もって計量したディスクに吸収させた。次いで夫々のフラスコを追加のアセトン1mlで2回すすいだ。すすぎからのアセトンをもた適当な濾紙ディスクに吸収させた。フィルターディスクを一夜乾燥させ、次いで計量した。個々のフィルターディスクの初期の前重量を個々のフィルターディスクの最終重量から引いてフィルターシガレットの夫々から得られたタールのミリグラム数を得、結果をタール除去率（％）として表す。

図2は本発明の薬剤を含むフィルターが“ライト”タバコ及び“レギュラー”タバコの両方からタールの90％以上を除去し得ることを示す。250mg以上/フィルターが使用される場合、タールが依然として除去されるが、“薬物”が代表的な喫煙者によりあまりにもつらいと判断されるかもしれない。

【0035】

#### 実施例3

顆粒ジアルデヒド澱粉の調製

種々のバインダーを使用してジアルデヒド澱粉を顆粒形態で調製し、これらの例を以下に記載する。

1)バインダーとしてのトウモロコシ澱粉の使用。トウモロコシ澱粉(0.15g)を蒸留水10ml中に懸濁させ、数分にわたって加熱して沸騰させ、次いでその混合物を室温に冷却した。ジアルデヒド澱粉(15g)を混入し、得られるペーストを#16ワイヤメッシュ中を押出した。押出された材料の二つのパッチを合わせ、70℃で一夜乾燥させ、次いで軽く圧潰して顆粒を形成した。これらを#16メッシュにより篩分け、#30メッシュに保持された材料を得た。次いでこれらの顆粒を70℃で18gの一定重量まで乾燥させた。これらの顆粒は圧潰に対する適度の抵抗を有していた。

2)バインダーとしてのアラビアゴムの使用。トウモロコシ澱粉に代えてアラビアゴム(0.15g)を使用することにより(1)に上記された操作を変更した。また、アラビアゴムを室温で水10mlに溶解し、ジアルデヒド澱粉15gを添加する前に加熱しなかった。得られるペーストの三つのパッチを合わせ、上記のように顆粒に変換し、一定重量までの乾燥後に計量して17.5gであった。これらの顆粒は圧潰に対し不十分な抵抗を有していた。

【0036】

3)バインダーとしてのジアルデヒド澱粉の使用。ジアルデヒド澱粉(10g)を蒸留水50ml中に懸濁させた。この溶液が透明な黄色のペーストになるまで、それを2時間沸騰させた。ペーストを室温に冷却し、四つの10mlのアリコートに分けた。下記の量の乾燥ジアルデヒド澱粉をアリコートの夫々一つにブレンドした：2g、5g、10g及び25g。次いで材料を37℃で38時間乾燥させ、次いで顆粒に圧潰した。異なる型の顆粒の全てを#16メッシュにより

10

20

30

40

50

篩分けて#30メッシュに保持された材料を得た。次いで全ての顆粒を37 で一定重量まで乾燥させた。全ての顆粒が圧潰に対し適度から良好の抵抗を有していた。

タールをシガレットの煙から除去する上記方法3に従って調製された顆粒の能力を上記実施例2に記載されたようにして評価した。“レギュラー”シガレットタバコを使用した。図3に示されるように、次第に増加する量の顆粒はタールの除去の比例する増大を示した。

#### 【0037】

##### 実施例4

タバコの煙からの染色色素の除去

酢酸セルロースフィルターを0.25x3インチのスワッチに広げ、次いで蒸留水中に懸濁されたジアルデヒド澱粉250mg又は0mgで被覆した。次いで処理繊維を37 のオープン中で一夜乾燥させ、次いでタバコシガレットにした。夫々の型のシガレットの二つからの煙を食塩加リン酸緩衝液1mlに吸引し、直ちに氷の上に置いた。次いで夫々のサンプルを5%の無脂肪ミルクで被覆されたELISAプレートウェルに適用した(100 $\mu$ l/ウェル)。プレートを37 で3日間インキュベートし、次いで0.05%トウイン/PBSで4回洗浄した。次いでウェルに結合されて残った色素をDMSO100 $\mu$ lに可溶化した。次いで吸光度を405nmで読み取った。図4中の結果は三つのウェルの平均 $\pm$ 標準偏差を示す。

#### 【0038】

##### 実施例5

タバコの煙からの突然変異原の除去

細菌突然変異原性アッセイをAmesらにより記載されたようにして行なった(Maron DM及びAmes BN, 1983, “サルモネラ突然変異原性アッセイの改訂方法”, Mutation Research 113:173-215)。簡単に言えば、サルモネラ株TA98をオキシド栄養ブロー#2中で37 で一夜培養し、下記のフィルターシガレットからのシガレットの煙凝縮物の連続希釈液とともに3回反復で30分間にわたって37 でインキュベートした: 33mM KCl、8mM MgCl<sub>2</sub>、5mM グルコース-6-ホスフェート、500 $\mu$ モルのNADP及びラット肝臓S9ミクロソームヌクレアーゼを含む0.1Mのリン酸ナトリウム、pH 7.4中で希釈された250mgのジアルデヒド澱粉/フィルター、125mgのジアルデヒド澱粉/フィルター、及び0mg/フィルター。次いで細菌を最小グルコースプレートに塗布した。37 で48時間のインキュベーション期間後に、夫々のプレートの関連突然変異体の数をカウントした。グラフ中の夫々のバーは三つのプレートのコロニーの平均数 $\pm$ 標準偏差を表す。試験株TA98は芳香族一級アミンにより発生される突然変異の如きフレームシフト突然変異を検出する。サンプル中の突然変異原はそれらの野生型表現型に反転されるように誘発された細菌の数として検出される。

図5はシガレットフィルター中に存在する次第に増加する量のジアルデヒド澱粉が煙抽出物の突然変異原性の低下をもたらすことを示す。250mgのフィルターを使用して、反転体の数は陰性対照と異ならなかった。

#### 【0039】

##### 実施例6

タバコの煙からのニトロソアミンの除去

酢酸セルロースフィルター繊維をスワッチ0.25x3インチに広げ、次いで蒸留水中に懸濁されたジアルデヒド澱粉250mgで被覆した。処理繊維を37 で一夜乾燥させ、次いで管シガレットマーカーを使用してタバコシガレットにした。次いで水パイプ喫煙装置(これは約35ml/分の空気流量を有する真空源に取り付けられた小さい(25ml)ガラス三角フラスコからつくられた)を使用して夫々の型のフィルターシガレットの一つからの煙を蒸留水3ml中に吸引した。夫々のサンプル500 $\mu$ lを下記の溶液の夫々500 $\mu$ lに添加した: (1)30%酢酸中1%のスルファニル酸、(2)30%酢酸中0.1%のナフチルアミン。次いでその混合物を56 でインキュベートした。サンプルを0分、10分、20分及び30分で除去し、基準値として620nmを使用して540nmで読み取った。発色はニトロソアミン化合物の存在を示す。

図6は本発明の薬剤250mgがタバコの煙抽出物中のニトロソアミンのレベルを数倍減少したことを示す。

## 【 0 0 4 0 】

## 実施例 7

## 味試験

二重盲検味試験を大都市のオフィス環境中で12人の個人について行なった。被験者に彼らの年齢、喫煙の年数、毎日の使用量及び好ましい銘柄についての簡単な質問表に答えるように依頼した。これらの質問に答えた後、被験者はその後に二つのシガレット、一つはジアルデヒド澱粉を含む本発明のフィルターを有するもの、また一つはレギュラーフィルターを有するものに火をつけた。彼らは並んでシガレットを喫煙した際に、彼らにどのシガレットが好きであるかを記録し、二つの間で認められた相違を記載するように依頼した。参加者の平均年齢は41才であり、喫煙の平均期間は18.4年であり、夫々が毎日平均25.7本のシガレットを喫煙した。12人の参加者のうちの8人が対照シガレットよりもジアルデヒド澱粉フィルターを有する試験シガレットを好み、4人の個人が他方よりも一つのシガレットを好まなかった。

10

## 【 0 0 4 1 】

## 実施例 8

## 分析及び味試験

酢酸セルロースフィルター又は本発明の薬剤を含むフィルターを有するシガレットを標準化FTC方法に従って全粒状物、ニコチン、タール、水及び一酸化炭素について独立の実験で評価した。酢酸セルロースフィルターを蒸留水中のジアルデヒド澱粉(DAS)250mgで処理することにより試験シガレットをつくった(“DASフィルターシガレット”)。処理繊維を一夜乾燥させ、管シガレットマーカーを使用してシガレットに混入した。この一連の試験において、二つの型の対照シガレットを実験した：標準“ケンタッキー基準”シガレット(ラブ・スタット(キッチンナー、オンタリオ、カナダ)により提供された)及び“通常のシガレット”(これらは本発明者らの研究所でつくられた)。通常のシガレットを本発明のフィルターシガレットと同じ方法で作り、それらは同じ量のタバコ及び酢酸セルロース繊維を含むが、フィルター添加剤を含まない。

20

## 【 0 0 4 2 】

## 【表 2】

“銘柄”	重量 mg/cig	吸い数 (cig当り)	TPM (mg/cig)	CO (mg/cig)	水 (mg/cig)	ニコチン (mg/cig)	タール (mg/cig)
ケンタッキー基準	1069	8.6	11.3	13.2	0.892	0.831	9
対照シガレット	986	8.7	17.99	15.8	3.245	1.056	13
DASフィルターシ ガレット	1189	8.2	6.9	13.41	0.778	0.464	5

30

40

## 【 0 0 4 3 】

下記の結果を得た。

味試験を以下のように設計した：被験者、n=20；シガレット#1＝マルボロ・ウルトラライト・タバコカラム(ストアーで買ったマルボロ・ウルトラライトから取り外した)を有するDASフィルター付きシガレット；シガレット#2＝マルボロ・ウルトラライト・シガレット(ストアーで買った)。両方の型のシガレットは同じタール等級及びニコチン等級を有していた。被験者に彼らの年齢、喫煙の年数、毎日の用量及び好ましい銘柄を尋ねる簡単な質問表に答えるように依頼した。これらの質問に答えた後に、被験者は二つのシガレッ

50

ト、DASフィルターを有するもの及びマルボロ・ウルトラライトに火をつけた。それが新しい型のシガレットであること以外は、被験者にDASフィルターの推定の性質に関する情報を与えなかった。彼らが並んでシガレットを喫煙した際に、彼らに彼らがDASフィルター付きシガレット中のタール及びニコチンのレベルをどのように等級付けるのか（即ち、レギュラー、ライト又はウルトラライト）を決めるように依頼した。

【 0 0 4 4 】

示された結果はこのグループの喫煙者の58%がDASフィルター付きシガレットがレギュラーシガレットであると考え、33%がそれがライトシガレットであると考え、8%がそれがウルトラライトシガレットであると考えたことを示す。一緒にされると味試験結果はDASフィルター付きシガレットが通常のシガレット（その他の“一層安全な”シガレットとは違

10

う）のような味がするだけでなく、喫煙者により好まれることを実証する。本発明はその精神又は必須の特徴から逸脱しないでその他の形態で具体化され、又は別の方法で実施し得る。それ故、本開示は全ての面で限定ではなく例示と考えられるべきであり、本発明の範囲は特許請求の範囲により示され、均等物の意味及び範囲内に入る全ての変化がその中に含まれることが意図されている。

本発明の装置は本明細書の記載（これらは本発明を実施する最良の形態の単なる例示であると考えられ、これらは形態、サイズ、部品の配置及び操作の詳細の改良を受け得る）に限定されないことが理解されるべきである。むしろ、本発明はその精神及び特許請求の範囲により特定される範囲内である全てのこのような改良を含むことが意図されている。

直前の刊行物に加えて種々の刊行物が本明細書に引用され、これらの開示が参考としてそのまま含まれる。

20

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の薬剤及び装置によるシガレットの煙からの、比色測定された、タールの除去の用量応答を示すグラフである。

【図2】 本発明の薬剤及び装置による二つの異なる型のシガレットの煙からの、重量測定された、タールの除去の用量応答を示すグラフである。

【図3】 顆粒の形態の本発明の薬剤の配合によるタールの除去を示す。

【図4】 本発明の薬剤及び装置によるタバコの煙からの染色色素の除去を示す。

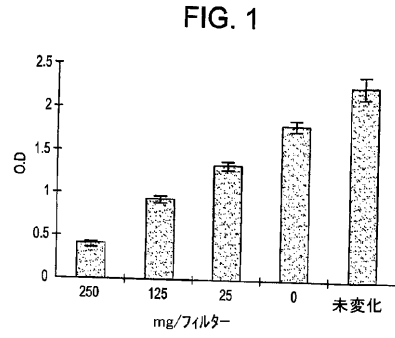
【図5】 本発明の薬剤及び装置によるタバコの煙からの突然変異原の除去の用量応答を示す。

30

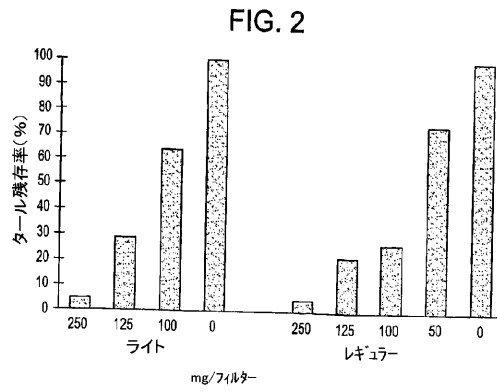
【図6】 本発明の薬剤及び装置によるタバコの煙からのニトロソアミンの除去を示す。



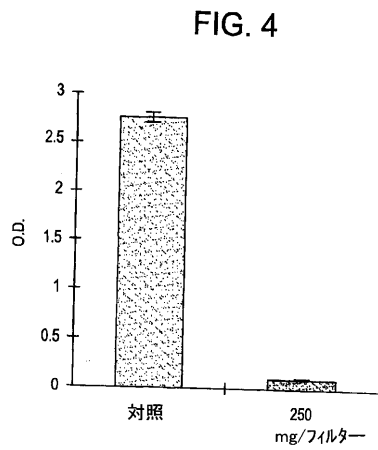
【図 1】



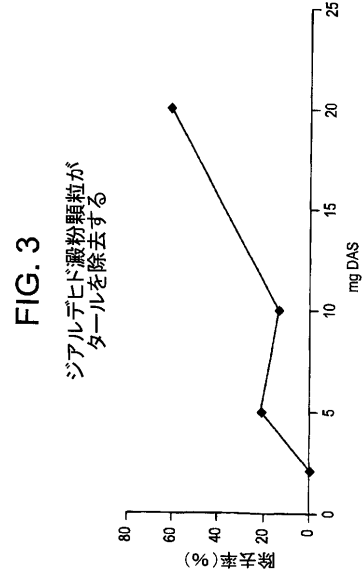
【図 2】



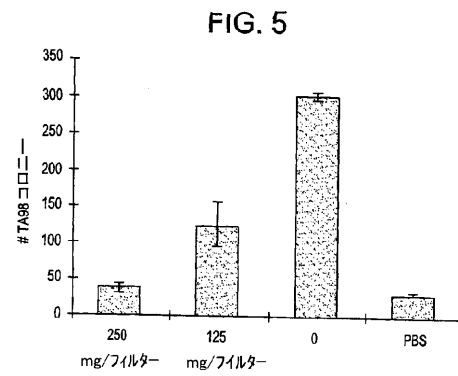
【図 4】



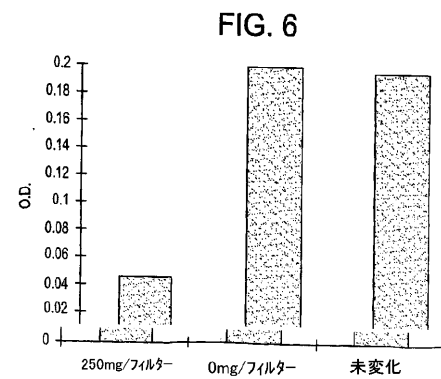
【図 3】



【図 5】



【図 6】



---

フロントページの続き

- (74)代理人 100074228  
弁理士 今城 俊夫
- (74)代理人 100084009  
弁理士 小川 信夫
- (74)代理人 100082821  
弁理士 村社 厚夫
- (74)代理人 100086771  
弁理士 西島 孝喜
- (74)代理人 100084663  
弁理士 箱田 篤
- (72)発明者 セラミ アンソニー  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10021 ニューヨーク イースト セヴンティセカンド  
ストリート #48イー - 525
- (72)発明者 セラミ カーラ  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10009 ニューヨーク アベニュー エイ 131 アパ  
ートメント 10
- (72)発明者 ウルリック ピーター  
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07675 オールド タッパン デウォルフ ロード  
148

審査官 中村 達之

- (56)参考文献 特表2001-526059(JP,A)  
特開平02-303475(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A24D 3/10