

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 243183 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **383112**

(22) Data zgłoszenia: **2007.08.09**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2009.02.16 BUP 04/2009**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.07.10 WUP 28/2023**

(51) MKP:

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**FORTY-FOUR PHARMACEUTICALS SPÓŁKA
Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ,
Opole Lubelskie, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**MONIKA TURSKA, Lublin, PL
CHRISTOPHER TURSKI, Berlin, DE
GABRIELLE TURSKI, Berlin, DE
MICHAŁ TURSKI, Lublin, PL**

(54) Tytuł:

**Sposoby zmniejszania szkodliwego działania palenia papierosów, cygar i tytoniu,
i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu**

PL 243183 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób zmniejszania szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu charakteryzujący się tym, że do papierosów, cygar lub tytoniu dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.

Korzystnie sposób zmniejszania szkodliwego działania palenia papierosów cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu charakteryzuje się tym, że do filtra do papierosa, do bibułki lub papieru papierosowego dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.

Korzystnie sposób zmniejszania szkodliwego działania palenia papierosów cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu charakteryzuje się tym, że użyto komponentu papierosa lub cygara, albo kombinacji komponentów papierosa lub cygara, zawierających kwas kynureninowy lub jego sól.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób zmniejszenia szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu charakteryzujący się tym, że do urządzenia służącego do palenia tytoniu (takiego jak ustnik, lufka, fajka, fajka wodna, szisza, bonga, szabonga, filtr, inhalator) wprowadzony jest komponent zawierający kwas kynureninowy lub jego sole.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób zmniejszenia szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu charakteryzujący się tym, że do inhalatora dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób zmniejszenia szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu charakteryzujący się tym, że do elektrofumigatora dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób zmniejszenia szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu charakteryzujący się tym, że do wkładów do klimatyzacji dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób zmniejszenia szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu charakteryzujący się tym, że do wkładów stosowanych w systemach nawiewowych w samochodach dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób zmniejszenia szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu charakteryzujący się tym, że kwas kynureninowy lub jego sól jest dodany do gumy do żucia, napojów, cukierków, tabletek lub syropów.

PODSTAWY TEORETYCZNE

Kwas kynureninowy jest endogennym składnikiem występującym w różnych płynach ustrojowych w ludzkim organizmie. W tabeli 1 zestawiono stężenia kwasu kynureninowego zmierzone w tkankach i płynach ustrojowych człowieka i innych ssaków.

Tabela 1. Zawartość kwasu kynureninowego w tkankach oraz płynach

Tkanka	Stężenie KYNA [μM]	Komentarz	Piśmiennictwo
Surowica krwi	0,023	człowiek	Amirkhani et al., 2002, <i>J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci</i> , 780, 381-387
	0,06	człowiek	Ilzecka et al., 2003, <i>Acta Neurol Scand</i> , 107, 412-418
	0,027	człowiek	Kepplinger et al., 2005, <i>Neurosignals</i> , 14, 126-135
	0,045	człowiek	Hartai et al., 2005, <i>J Neurol Sci</i> , 239, 31-35
	0,004	człowiek	Urbanska 2006, <i>Pharmacol Rep</i> , 58, 507-511
	0,016	człowiek, kobiety w ciąży	Milart et al., 1998, <i>Ginekolog Pol</i> , 69, 968-973
	0,066	człowiek	Milart et al., 1999, <i>Neurosci Res Comm</i> , 24, 173-178
	0,122	małpa	Jauch et al., 1993, <i>Neuropharmacology</i> , 32, 467-472
	0,028 – 0,065	szczur	Moroni et al., 1988, <i>Neurosci Lett</i> , 94, 145-150
	~ 0,1	szczur	Baran et al., 1995, <i>Eur J Pharmacol</i> , 286, 167-175
	0,049	szczur	Pawlak et al., 2001, <i>J Physiol Pharmacol</i> , 52, 755-766
	0,045	szczur	Pawlak et al., 2003, <i>J Physiol Pharmacol</i> , 54, 175-189

	~ 0,02	chomik	Richter et al., 1996, <i>Brain Res Dev Brain Res</i> , 92, 111-116
Mózg	0,14 – 1,58	człowiek	Turski et al., 1988, <i>Brain Res</i> , 454, 164-169
	0,35 – 0,99	człowiek	Jauch et al., 1995, <i>J Neurol Sci</i> , 130, 39-47
	0,002 – 0,005	człowiek	Baran 1996, <i>Life Sci</i> , 58, 1891-1899
	~ 0,001 – 0,005	szczur	Baran et al., 1995, <i>Eur J Pharmacol</i> , 286, 167-175
	0,049	szczur	Miranda 1997, <i>Neuroscience</i> , 78, 967-975
	~ 0,012	szczur	Cannazza et al., 2001, <i>Neurochem Res</i> , 26, 511-514
	0,037	szczur	Erhardt 2001, <i>Amino Acids</i> , 20: 353-362
	~ 0,002	chomik	Richter et al., 1996, <i>Brain Res Dev Brain Res</i> , 92, 111-116
	0,16	myszokoczek	Salvati et al., 1999, <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> , 23, 741-752
Płyn mózgowo-rdzeniowy	0,005	człowiek	Swartz 1990, <i>Anal Biochem</i> , 185, 363-376
	0,003	człowiek	Demitrack et al., 1995, <i>Biol. Psychiatry</i> , 37: 512-520
	0,001	człowiek	Rejdak et al., 2002, <i>Neurosci Lett</i> , 331, 63-65

	0,002	człowiek	Ilzecka et al., 2003, <i>Acta Neurol Scand</i> , 107, 412-418
	0,001	człowiek	Erhardt et al., 2003, <i>Adv Exp Med Biol</i> , 527, 155-165
	0,001	człowiek	Nilsson 2005, <i>Schizophr Res</i> , 80, 315-322
	0,003 – 0,004	człowiek	Kepplinger et al., 2005, <i>Neurosignals</i> , 14, 126-135
	~ 0,005	człowiek, 7-miesięczny	Yamamoto et al., 1995, <i>Brain Dev</i> , 17, 327-329
	0,006	małpa	Jauch et al., 1993, <i>Neuropharmacology</i> , 32, 467-472
	0,032	myszokoczek	Salvati et al., 1999, <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> , 23, 741-752
Nerka	0,815	szczur	Pawlak et al., 2003, <i>J Physiol Pharmacol</i> , 54, 175-189
Wątroba	0,161	szczur	Pawlak et al., 2003, <i>J Physiol Pharmacol</i> , 54, 175
Płuco	0,172	szczur	Pawlak et al., 2003, <i>J Physiol Pharmacol</i> , 54, 175
Jelito	0,09	szczur	Pawlak et al., 2003, <i>J Physiol Pharmacol</i> , 54, 175
Śledziona	0,129	szczur	Pawlak et al., 2003, <i>J Physiol Pharmacol</i> , 54, 175
Mięsień	0,197	szczur	Pawlak et al., 2003, <i>J Physiol Pharmacol</i> , 54, 175

Ślina	0,003	człowiek	Kuc et al., 2006, <i>Pharmacol Rep</i> , 58, 393-398
Płyn owodniowy	1,132	człowiek	Milart et al., 1999, <i>Neurosci Res Comm</i> , 24, 173-178
Płyn stawowy	0,016	człowiek, reumatoidalne zapalenie stawów	Parada-Turska et al., 2006, <i>Rheumatol Int</i> , 26, 422-426
Mocz	5 – 40	człowiek	Furnaletto et al., 1998, <i>J Pharm Biomed Anal</i> , 18, 67-73
	11,7	człowiek, kobiety w ciąży	Milart et al., 1998, <i>Ginekol Pol</i> , 69, 968-973

Nikotyna oraz nitrozaminy wykazują działanie rakotwórcze u ludzi. Częściowo jest to związane z ich działaniem na receptory nikotynowe alfa-7 (Arredondo J, Chernyavsky AI, Grando SA. *The nicotinic receptor antagonists abolish pathobiologic effects of tobacco-derived nitrosamines on BEP2D cells. J Cancer Res Clin Oncol.* 2006, 132: 653-63; Razani-Boroujerdi S, Sopori ML. *Early Manifestations of NNK-induced Lung Cancer: Role of Lung Immunity in Tumor Susceptibility. Am J Respir Cell Mol Biol* 200, 36(1): 13-9; Jull BA, Plummer HK 3rd, Schuller HM. *Nicotinic receptor-mediated activation by the tobacco-specific nitrosamine NNK of a Raf-1/MAP kinase pathway, resulting in phosphorylation of c-myc in human small cell lung carcinoma cells and pulmonary neuroendocrine cells. J Cancer Res Clin Oncol.* 2001; 127: 707-17).

Kwas kynureninowy jest antagonistą nikotynowego receptora alfa-7 (Hilmas C, Pereira EF, Alkondon M, Rassoulpour A, Schwarcz R, Albuquerque EX. *The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: physiopathological implications. J Neurosci.* 2001; 21: 7463-73).

Kwas kynureninowy wykazuje również działanie na inne systemy receptorowe, takie jak receptory glutaminianergiczne: receptory N-metylo-D-asparaginowe (NMDA) i α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo-propionowe (AMPA). Znane mechanizmy działania kwasu kynureninowego zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Znane mechanizmy działania kwasu kynureninowego

Receptor/miejsce wiązania	Stężenie [IC50; μ M]	Komentarz	Piśmiennictwo
Niewrażliwe na strychninę, miejsce glicynowe/receptor NMDA	8		Ganong et al., 1986, <i>J Pharmacol Exp Ther</i> , 236, 293-299
	41		Kemp et al., 1988, <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 85, 6547-6550
	15		Kessler et al., 1989, <i>J Neurochem</i> , 52, 1319-1328
	15		Hilmas et al., 2001, <i>J Neurosci</i> , 21, 7463-7473
NMDA	187		Kemp et al., 1988, <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 85, 6547-6550
	200-500		Kessler et al., 1989, <i>J Neurochem</i> , 52, 1319-1328
	235		Hilmas et al., 2001, <i>J Neurosci</i> , 21, 7463-7473
AMPA/Kainianowy	101	AMPA	Kemp et al., 1988, <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 85, 6547-6550
	400	GLUR6	Alt et al., 2004, <i>Neuropharmacology</i> , 46, 793-806
$\alpha 7$ nikotynowy	7		Hilmas et al., 2001, <i>J Neurosci</i> , 21, 7463-7473
GPR35	7	szczur	Wang et al., 2006, <i>J Biol Chem</i> , 281, 22021-22028
	11	mysz	
	39	człowiek	

Poli(ADP)ryboza polimeraza (PARP)	< 1000	1 mM 61% hamowania	Banasik et al., 1992, <i>J Biol Chem</i> , 267, 1569-1575
p75	Nieaktywny do 10 μ M < 25% hamowanie	NGF wiążący się do receptora p75 w komórkach PC12	Jaen et al., 1995, <i>J Med Chem</i> , 38, 4439-4445

Wykazano, że antagoniści cholinergicznego receptora nikotynowego alfa-7, receptorów glutaminianergicznych NMDA oraz receptorów AMPA zmniejszają rozrost guza nowotworowego (Arredondo J, Chernyavsky AI, Grando SA. *The nicotinic receptor antagonists abolish pathobiologic effects of tobacco-derived nitrosamines on BEP2D cells. J Cancer Res Clin Oncol.* 2006 Oct;132(10):653-63; Rzeski et al, *Glutamate antagonists limit tumor growth. Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 May 22;98(11):6372-7; Stepulak et al, *NMDA antagonist inhibits the extracellular signal-regulated kinase pathway and suppresses cancer growth. Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Oct 25; 102(43): 15605-10).

Na podstawie przeglądu stanu techniki można wnioskować, że działania podobne do kwasu kynureninowego można uzyskać przez zastosowanie: kynureniny, kwasu indolopirogronowego, pochodnych kwasu indolopirogronowego (CA1328658 i 5002963) lub analogów kwasu kynureninowego: kwasu 7-chlorokynureninowego, kwasu 5-jodo-7-chloro-kynureninowego, alkilowych lub azydowych pochodnych 1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dionów (US 5631373, US 5977107, US 6147075 i US 6251903), 2-aminobenzoiolo-alkiloaminy, -alkiloamidów i -alkilotioamidów (US 20060270733), 8-azo, 6-azo i 6,8-diazo-1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dionów (US 5620978, US 5863916), substancji zawierających człon chinolino lub tienopirydyny (US 5026700), substancji uzyskanych z chinoliny lub chinoksaliny (US 20060183909), pochodnych kwasu kynureninowego, pirydyny i 2-karboksyindolu (US 5493027 i WO/1994/017042 A), estrów i amidów dekahydroizochinolino-3-karboksylo- wych (WO/1994/011345A), 1,4-dihydrochinoksalino-2,3-dionów (US 5514680, US 5620979 i US 5622952), pochodnych 2,4-dioksy-1,2,3,4-tetrahydrochinoliny (EP459561 A), pochodnych 2,4-dipodstawionych-1,2,3,4-tetrahydrochinoliny (EP 386839 A), pochodnych 4,6-dipodstawionych tryptofanu i pochodnych 4,6-dipodstawionych kynureniny (US 5470870, US 5484814, US 5547991 A i EP501378 A), związków 9H-indeno[1,2b]pirazynowych (US 5468748), 6-halogeno-tryptofanu i 4-halogenokynureniny (EP624569 A), związków i pochodnych 2-indolokarboksylanowych (US 5229413), fosfonowych pochodnych izochinolinowych (EP 364996 A), amidowych pochodnych kwasu kynureninowego (WO/2006/010967), pochodnych kwasu kynureninowego (WO 9101973 A, US 5250541, US 5547991 A), związków 5,7-dihalogeno-2-karboksychinoliny (US 6962930), związków dekahydrochinolinowych (US 5356902 A), związków 4-okso-1,4-dihydrochinolinowych (US 5270309, CA1330660 i EP303387 A), pochodnych kwasu fosfonowego (US 5217963 A), pochodnych pirazolochinolinowych (GB2288800 A), pochodnych pirydazynochinolinowych (EP736531 A i WO/1996/015127 A), analogów 4-hydroksydihydrochinolinowych i związków chinolinowych (WO/1995/017410 A), pochodnych benzopirazynowych (US 5597922), pochodnych chinolinowych (US 5606063 A i WO/1992/015565 A), pochodnych 1,2,3,4-tetrahydrochinolinowych (WO/1997/01287), związków tetrahydrochinolinowych i benzopirazynowych (US 5801183), pochodnych tetrahydroizochinolinowych (GB2309642 A, EP336228 A i WO/1998/007704), związków 1,2,3,4-tetrahydrochinolinowych (US 5652368 i WO/1994/027605 A), dekahydroizochinolinowych pochodnych kwasu 3-karboksylowego (US 5527810 A), pochodnych kwasu 5,7-dichlorokynureninowego (US 5783700 i US 5914403) pochodnych kwasu karboksylowego (CA2016908 A) i ich soli.

Celem badań było sprawdzenie czy kwas kynureninowy obecny w tytoniu może dostać się do płuc w czasie palenia tytoniu, pomimo, że temperatura spalania kwasu kynureninowego wynosi 282,5°C a temperatura podczas palenia tytoniu osiąga 800°C.

Nieoczekiwanie okazało się, że dodanie kwasu kynureninowego do tytoniu lub w odpowiednie miejsce w papierosie powoduje zwiększenie ilości kwasu kynureninowego w dymie powstającym w czasie palenia tytoniu.

OPIS BADAŃ

Tytuł: Sposoby zwiększania stężenia kwasu kynureninowego w płucach

Przykłady

Przykład 1: Obecność kwasu kynureninowego w tytoniu z papierosów

Zawartość kwasu kynureninowego została zmierzona w pięciu różnych, dostępnych na rynku papierosach: Marlboro, Pall Mail, Sobieskie, Mocne, Lubelskie (Ryc. 1). Tytoń był ekstrahowany w wodzie destylowanej przez 24 godz. Zawartość kwasu kynureninowego była mierzona w wodzie.

Średnia ilość kwasu kynureninowego w tytoniu (przed paleniem) wynosiła 32092,84 pmol/g lub 21778,13 pmol/papieros.

Wniosek: kwas kynureninowy jest obecny w tytoniu papierosowym.

Przykład 2: Obecność kwasu kynureninowego w dymie papierosowym.

Papieros był spalany w urządzeniu pokazanym na Ryc. 2a oraz Ryc. 2b. Dym przechodził przez filtr wodny i zawartość kwasu kynureninowego była oceniana w wodzie.

Ilość kwasu kynureninowego w wodzie wahała się od 12,2 do 29,76 pmol/papieros lub od 17,9 do 38,31 pmol/g tytoniu (Tabela 3).

Wnioski:

- Kwas kynureninowy występuje w dymie papierosowym.
- Kwas kynureninowy może być przenoszony z dymem do płuc.
- Zawartość kwasu kynureninowego w dymie tytoniowym jest niska. Jest to spowodowane rozkładem kwasu kynureninowego. Temperatura spalania kwasu kynureninowego wynosi 282,5°C. Temperatura podczas palenia sięga 800°C.

Tabela 3

	Ilość KYNA w dymie [pmol/papieros]	Ilość KYNA w dymie [pmol/g tytoniu]	Stosunek papieros+KYNA/papieros
Lubelskie	28,35	35,35	-
Mocne	18,35	33,73	-
Sobieski	30,55	51	-
Pall Mall	12,2	17,94	-
Marlboro	28,35	38,31	-
Casablanca*	29,76	27	-
Lubelskie + KYNA podany strzykawką do papierosa	106,65	132,98	3,76
Mocne + KYNA podany strzykawką do papierosa	233,35	428,95	12,72
Sobieski + KYNA podany strzykawką do papierosa	52,44	87,54	1,72
Casablanca* + KYNA (tytoń był spryskany KYNA)	7309,3	14618,6	541,43
Casablanca* + KYNA (tytoń był spryskany KYNA)	5318,44	6043,68	223,84

* Casablanca to nazwa komercyjnego tytoniu używanego do samodzielnego przygotowywania papierosów przez palacza.

Przykład 3: Zwiększona ilość kwasu kynureninowego w dymie papierosowym po dodaniu kwasu kynureninowego do papierosa (Ryc. 3).

Kwas kynureninowy został rozpuszczony w NaOH i wodzie. 0,1 ml roztworu dodano do tytoniu w papierosie przy użyciu strzykawki Hamiltona. Ilość dodanego kwasu kynureninowego wynosiła 1 000 000 pmol/papieros. Papierosy były suszone w temperaturze pokojowej przez 48 godz.

Papieros był spalany w urządzeniu pokazanym na Ryc. 2a. Dym przechodził przez filtr wodny (Ryc. 2b) i zawartość kwasu kynureninowego była oceniana w wodzie.

Zawartość kwasu kynureninowego w dymie papierosowym po dodaniu kwasu kynureninowego do tytoniu wahała się od 52,44 do 233,35 pmol/papieros (Tabela 3).

Wniosek: Dodanie kwasu kynureninowego do papierosa zwiększyło zawartość kwasu kynureninowego w dymie od 1,7 do 12,7 razy.

Przykład 4: Zwiększona ilość kwasu kynureninowego w dymie papierosowym po dodaniu kwasu kynureninowego do filtra papierosa (Ryc. 4).

Kwas kynureninowy został rozpuszczony w NaOH i wodzie. 0,1 ml roztworu dodano do tytoniu w papierosie przy użyciu strzykawki Hamiltona. Ilość dodanego kwasu kynureninowego wynosiła 1 000 000 pmol/papieros. Papierosy były suszone w temperaturze pokojowej przez 48 godz.

Papieros był spalany w urządzeniu pokazanym na Ryc. 2a. Dym przechodził przez filtr wodny (Ryc. 2b) i zawartość kwasu kynureninowego była oceniana w wodzie.

Wniosek: Dodawanie kwasu kynureninowego do filtra papierosa zwiększyło zawartość kwasu kynureninowego w dymie papierosowym 7,7 razy.

Przykład 5: Zwiększona ilość kwasu kynureninowego w dymie papierosowym po spryskaniu tytoniu papierosowego kwasem kynureninowym.

Aby osiągnąć równomierne rozmieszczenie dodanego kwasu kynureninowego (kwas kynureninowy rozpuszczony w NaOH i wodzie), na komercyjny tytoń (Casablanca), rozpylono (przy pomocy dozownika kosmetycznego typu spray) roztwór kwasu kynureninowego (10 mg kwasu kynureninowego/g tytoniu) i suszono w temperaturze pokojowej przez 48 godzin.

Następnie, przygotowano papieros z filtrem przy użyciu komercyjnego zestawu do samodzielnego robienia papierosów z tytoniu (Ryc. 5). Przygotowany papieros został spalony w urządzeniu pokazanym na Ryc. 2a i Ryc. 2b.

Oceniano stężenie kwasu kynureninowego w dymie papierosowym.

Zawartość kwasu kynureninowego w dymie papierosowym po spryskaniu tytoniu kwasem kynureninowym wyniosła: próbka 1 – 7309 pmol/papieros; próbka 2 – 5318 pmol/papieros (Tabela 3).

Wnioski:

- Spryskiwanie tytoniu kwasem kynureninowym podniosło zawartość kwasu kynureninowego w dymie papierosowym o 224 do 541 razy.
- Ilość kwasu kynureninowego zaabsorbowana na filtrze wodnym wyniosła 1–2/mikrogramów na 1 papieros.

Przykład 6: Zwiększona ilość kwasu kynureninowego w płucach szczura po podaniu doustnym.

Kwas kynureninowy został rozpuszczony w NaOH i wodzie. pH roztworu doprowadzono do 7,0. Dorosłym szczurom płci męskiej podawano kwas kynureninowy dożołądkowo w dawce 25 mg/kg. Zawartość kwasu kynureninowego była oceniana po 30 min, 1, 2 oraz 4 godz. po podaniu kwasu kynureninowego.

Zawartość kwasu kynureninowego w płucach wyniosła 162 pmol/g. Stężenie kwasu kynureninowego wyniosło odpowiednio 2325, 1487, 1385 i 1266 pmol/g po 30 min, 1, 2 oraz 4 godz. po dodaniu (Tabela 4).

Wniosek: Podanie kwasu kynureninowego do przewodu pokarmowego zwiększyło stężenie kwasu kynureninowego w płucach. Wzrost był widoczny już po 30 min od podania i trwał 4 godziny.

Tabela 4

Czas	Stężenie kwasu kynureninowego w płucach szczura [pmol/g tkanki]	Współczynnik
0 min	161,7	-
30 min	2324,6	14
1 godz.	1486,9	9
2 godz.	1385,1	8,5
4 godz.	1265,6	8

Zastrzeżenia patentowe

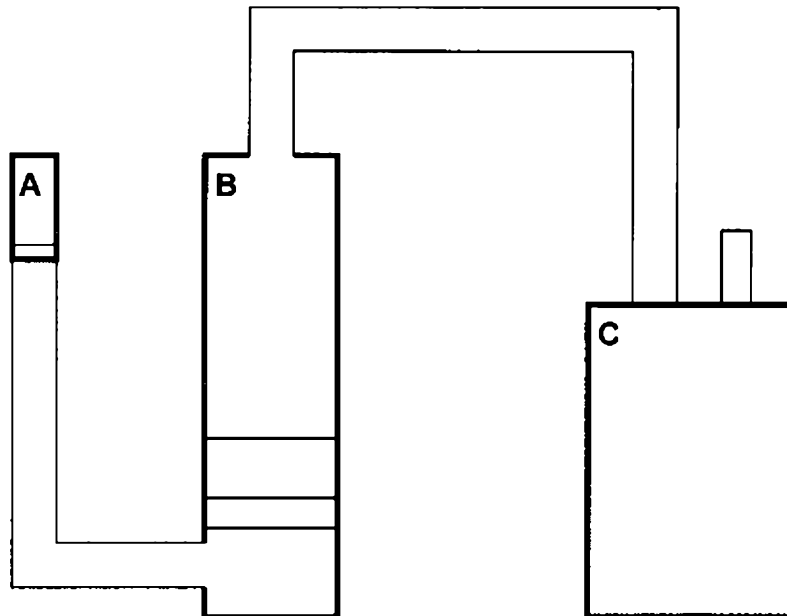
1. Sposób zmniejszania szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu **znamienny tym**, że do papierosów, cygar lub tytoniu dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do filtra do papierosa, do bibułki lub papieru papierosowego dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że użyto komponentu papierosa lub cygara, albo kombinacji komponentów papierosa lub cygara, zawierających kwas kynureninowy lub jego sól.
4. Sposób zmniejszania szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu **znamienny tym**, że do urządzenia służącego do palenia tytoniu (takiego jak ustnik, lufka, fajka, fajka wodna, szisza, bonga, szabonga, filtr, inhalator) wprowadzony jest komponent zawierający kwas kynureninowy lub jego sole.
5. Sposób zmniejszania szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu **znamienny tym**, że do inhalatora dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.
6. Sposób zmniejszania szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu **znamienny tym**, że do elektrofumigatora dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.
7. Sposób zmniejszania szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu **znamienny tym**, że do wkładów do klimatyzacji dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.
8. Sposób zmniejszania szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu **znamienny tym**, że do wkładów stosowanych w systemach nawiewowych w samochodach dodaje się kwas kynureninowy lub jego sól.
9. Sposób zmniejszania szkodliwego działania palenia papierosów, cygar, i tytoniu, i ekspozycji na dym ze spalania papierosów, cygar i tytoniu **znamienny tym**, że kwas kynureninowy lub jego sól jest dodawana do gumy do żucia, napojów, cukierków, tabletek lub syropów.

Rysunki

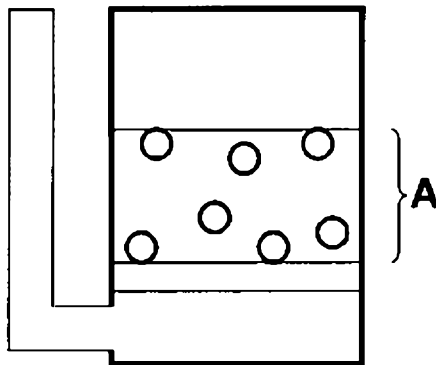
**Ryc. 1. Marki papierosów, w których badano stężenie kwasu
kynureninowego.**

MARLBORO	PALL MALL	SOBIESKI	MOCNE	LUBELSKIE
----------	-----------	----------	-------	-----------

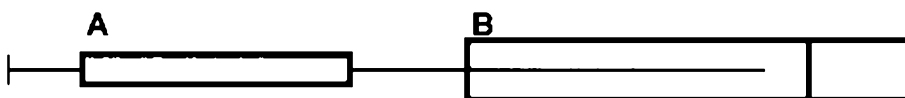
Ryc. 2a. Urządzenie do palenia papierosów. A – papieros; B – filtr wodny; C – pompa.



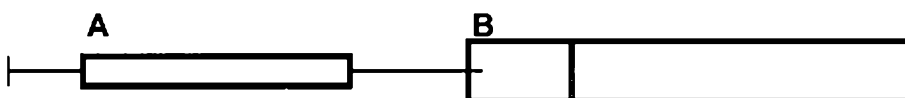
Ryc. 2b. „Filtr wodny” – dym papierosowy przechodzi przez warstwę wody.
A – pęcherzyki dymu w wodzie.



**Ryc. 3. Wstrzyknięcie kwasu kynureninowego do papierosa. A – strzykawka;
B – papieros.**



**Ryc. 4. Podanie kwasu kynureninowego do filtra papierosa. A – strzykawka;
B – papieros.**



**Ryc. 5. Zestaw do samodzielnego wykonania papierosa. A – bibulka z filtrem;
B – komercyjny zestaw do wykonania papierosa; C – tytoń pokryty kwasem
kynureninowym.**

