



⑪

628 619

⑫ PATENTSCHRIFT A5

②1) Gesuchsnummer: 11966/76

⑦3) Inhaber:
The Vinoxen Company, New York/NY (US)

②2) Anmeldungsdatum: 21.09.1976

⑦2) Erfinder:
Emanuel Revici, New York/NY (US)

②4) Patent erteilt: 15.03.1982

⑦4) Vertreter:
Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

④5) Patentschrift
veröffentlicht: 15.03.1982

⑤4) Verfahren zur Herstellung einer flüssigen Mischung, enthaltend peroxid-, hydroperoxid- und/oder schwefelhaltige, ungesättigte Fettsäuren und/oder Fettsäureester.

⑤7) Die neuen flüssigen Mischungen, welche peroxid-, hydroperoxid- und/oder schwefelhaltige, ungesättigte Fettsäuren und/oder Fettsäureester enthalten, werden aus den entsprechenden Fettsäuren und/oder Fettsäureestern gewonnen, indem dieselben mit Sauerstoff und/oder Schwefel kontaktiert werden. Die Umsetzung geschieht bei erhöhter Temperatur.

Die neuen Produkte eignen sich zur therapeutischen Verminderung der Rauchsucht bei Menschen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer flüssigen Mischung enthaltend peroxid-, hydroperoxid- und/oder schwefelhaltige, ungesättigte Fettsäuren und/oder Fettsäureester, dadurch gekennzeichnet, dass die Fettsäuren und/oder die Fettsäureester mit Sauerstoff und/oder Schwefel kontaktiert werden, dass die Reaktionsmischung auf Temperaturen zwischen 110 und 250°C erwärmt wird und dass das Produkt anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt wird.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung durch Kontaktieren der Ausgangsprodukte mit Luft oder Sauerstoff geschieht.

3. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die ungesättigten Fettsäuren und/oder Fettsäureester vegetable oder tierische Öle, speziell Fischöle, sind.

4. Verfahren gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die genannten Öle in Anwesenheit eines radikalischen Initiators mit Sauerstoff kontaktiert werden.

5. Verfahren gemäss Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung durch Erwärmen der Ausgangssubstanz mit dem Initiator, zusammen mit Sauerstoff während einer Zeit zwischen 15 min und 2 h ausgeführt wird.

6. Verfahren gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die genannten Öle zusammen mit Sauerstoff in Anwesenheit von Schwefel erwärmt werden.

7. Verfahren gemäss Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung durch Erwärmen der Ausgangssubstanz mit Schwefel auf Temperaturen zwischen 120 und 130°C zusammen mit Sauerstoff in einer Zeit zwischen 30 min und 1 h erfolgt, wobei der Sauerstoff in Form von Luft in die Mischung eingeblasen wird.

8. Verfahren gemäss Patentanspruch 6, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:

- Beschickung des Öls mit Schwefel
- Erwärmen der Reaktionsmischung auf Temperaturen zwischen 120 und 130°C
- Einblasen von Luft zwecks Oxidation und Rühren
- Halten der Reaktionsmischung auf der genannten Temperatur während mindestens 30 min und
- Abkühlenlassen des Produktes auf Raumtemperatur.

9. Verfahren gemäss Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der in der abgekühlten Mischung wieder ausgefallene Schwefel von der Mischung abfiltriert und zum Teil wieder in die Mischung gegeben wird, worauf diese bei Raumtemperatur weiter gerührt werden kann, um weiteren Schwefel in das Produkt zu überführen.

10. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Schwefel ein- bzw. zweimal ausgefällt oder sublimierter Schwefel (sog. Schwefelblume) ist.

11. Verfahren gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Öl eine polyungesättigte Fettsäure oder ein Triglycerid ist.

12. Verfahren gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die polyungesättigte Fettsäure konjugierte Linolensäure, konjugierte Eleostearinsäure, Baumwollsamenöl oder eine Mischung von verschiedenen Fettsäuren, wie sie aus Fischlebern, speziell Doroschleber, erhalten werden, ist.

13. Verfahren gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Öl Sesamsamenöl ist.

14. Verfahren gemäss Patentanspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionsmischung auf Temperaturen zwischen 120 und 127°C erwärmt und dort gehalten wird.

15. Verfahren gemäss Patentanspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur zwischen 125 und 127°C liegt.

16. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionsmischung zwischen 30 und 60 min lang auf der Reaktionstemperatur gehalten wird.

17. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionsmischung mittels Einblasen von Luft kräftig gerührt wird.

18. Verfahren gemäss Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass je kürzer die Reaktionszeit ist, desto intensiver gerührt wird.

19. Verfahren gemäss Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass bis zu 5 Gew.% Schwefel, bezogen auf das Öl, zugegeben werden.

20. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die ungesättigte Gruppe konjugierte und/oder nicht konjugierte Doppelbindungen und Allylmethylenwasserstoff enthält.

21. Flüssige Mischung, enthaltend peroxid-, hydroperoxid- und/oder schwefelhaltige, ungesättigte Fettsäuren und/oder Fettsäureester, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1.

15

Die hier beschriebene Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer flüssigen Mischung, enthaltend peroxid-, hydroperoxid- und/oder schwefelhaltige, ungesättigte Fettsäuren und/oder Fettsäureester sowie die damit erhaltene flüssige Mischung.

Prozesse, die mit dem erfindungsgemässen Verfahren verglichen werden können, sind der Anmelderin aus dem Stand der Technik nicht bekannt.

Das erfindungsgemäss Verfahren zur Herstellung einer flüssigen Mischung, enthaltend peroxid-, hydroperoxid- und/oder schwefelhaltige, ungesättigte Fettsäuren und/oder Fettsäureester ist im Patentanspruch 1 charakterisiert.

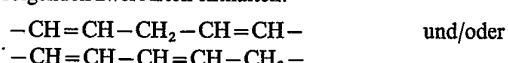
Mit der Verabreichung der genannten Produkte an Menschen wird erreicht, dass die so behandelten Patienten eine stark verringerte Sucht nach Tabakrauch haben. Das Produkt kann dabei mittels bekannter Methoden verabreicht werden. Beispiele dafür sind Injektionen oder oral einzunehmende Kapseln.

Es ist festgestellt worden, dass spezielle allylisch ungesättigte Verbindungen, wenn sie in Gegenwart von Sauerstoff genügend hoch und genügend lang erwärmt werden, ihren Peroxidgehalt wesentlich vergrössern. Der Einbau von Schwefel in die genannten Verbindungen während oder vor der Aufheizung hat sich für die genannte Anwendung als sehr nützlich erwiesen. Es hat sich gezeigt, dass die Kombination der beiden Vorgänge zu Produkten führt, welche die besten Resultate zeigt unter den Verbindungen, welche auf diese Art hergestellt werden können.

Das erfindungsgemäss Verfahren führt also zu Produkten, welche mittels Oxidation der Fettsäuren oder Fettsäureestern erhalten werden. Beispielsweise kann dazu Luft durch die entsprechende Reaktionsmischung geblasen werden. Die ungesättigten Fettsäuren oder deren Ester umfassen als Ausgangssubstanz mit Vorteil entweder elementaren Schwefel und/oder ein konventioneller, radikalischer Initiator wie zum Beispiel das tertiar-Butylperoxid während des Aufheizungsvorganges.

Die Ausgangssubstanz mit den Allylgruppen ist mit Vorteil ein natürlicher Fettsäureester, wie das die vegetabilen oder die tierischen Öle darstellen. Ein speziell geeignetes Beispiel für ein vegetabiles Öl ist das Sesamöl, speziell geeignet für tierische Öle sind Fischöle. Das Sesamöl ist ein vegetabiles Öl, welches zu einem grossen Teil aus Triglyceriden besteht. Als Ausgangssubstanz für das erfindungsgemäss Verfahren ist es nach der heutigen Kenntnis das vorteilhafteste.

Die Ausgangssubstanz sollte einen wesentlichen Anteil an Allylgruppen der folgenden zwei Arten enthalten:



Wie aus den Formeln ersichtlich ist, können die Doppelbindungen sowohl konjugiert wie auch nicht konjugiert vorliegen. Die Verbindung enthält immer Allylmethylenwasserstoff.

Die im einzelnen angegebenen Ausgangssubstanzen werden in Anwesenheit von Sauerstoff aufgewärmt und dabei oxidiert. Die dabei zu beachtende Temperatur liegt zwischen 110 und 150°C. Die Zu-

führung des Sauerstoffs kann dabei dadurch geschehen, dass die Ausgangssubstanz an freier Luft aufgewärmt wird. Vorteilhafterweise wird aber während der Aufwärmung der Ausgangssubstanz der Sauerstoff entweder in reiner Form oder als Luft durch das aufgewärmte Öl geblasen. Das Durchblasen der Luft dient dabei immer zugleich auch als Rührung.

Verschiedene polyungesättigte Fettsäuren, Öle oder Triglyzeride können verwendet werden, um im erfindungsgemäßen Verfahren mit dem Sauerstoff und mit dem Schwefel zu reagieren, um die geschwefelten Reaktionsprodukte gemäß der Erfindung zu erhalten. Diese polyungesättigten Fettsäuren stellen eine bekannte Verbindungsklasse dar und umfassen Fettsäuren wie konjugierte Linolensäure, konjugierte Eleostearinsäure, Baumwollsamenöl und Mischungen von verschiedenen Fettsäuren wie sie zum Beispiel aus Fischlebern, speziell Dorschlebern, erhalten werden. Das im erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugte Öl ist jedoch das Sesamöl.

Der im erfindungsgemäßen Verfahren verwendete Schwefel muss sehr rein sein. Es kann ein- bzw. zweimal ausgefällter Schwefel oder bevorzugterweise sublimierter Schwefel sein. Den letzteren nennt man auch Schwefelblumen.

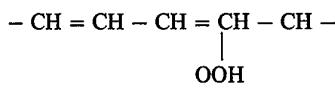
Wenn im erfindungsgemäßen Verfahren Schwefel zugegeben wird, beispielsweise zu Sesamöl, sollte die Reaktionstemperatur zwischen ungefähr 120 bis 130°C liegen. Noch besser ist es, wenn die Temperatur in diesem speziellen Fall zwischen 125 und 127°C liegt. Diese Reaktionstemperaturen beziehen sich auf Reaktionsdauer von ungefähr einer halben Stunden. Die spezielle Reaktionstemperatur kann auf die Reaktionsdauer eingestellt werden. Beispielsweise können für kürzere Reaktionsdauer der genannten speziellen Ausführung Temperaturen von 129 bis 130°C, ja sogar bis 140°C für sehr kurze Zeiten gehalten werden. Höhere Temperatur sind nicht zu empfehlen, da dadurch das Produkt des erfindungsgemäßen Verfahrens abgebaut wird.

Wenn im erfindungsgemäßen Verfahren kein Schwefel vorliegt, kann die Temperatur zwischen 110 und 150°C, vorteilhafterweise aber zwischen 120 und 140°C liegen.

Die Wärmebehandlung dauert je nach Fall zwischen 15 min und 2 h. Wenn Schwefel vorliegt, werden die besten Resultate mit Reaktionszeiten zwischen 30 min und 1 h erreicht. Wenn ein radikalischer Initiator vorhanden ist, oder wenn eine spezielle Ausgangsmischung einen solchen Inhalt in genügend hohen Mengen enthält, kann die Wärmebehandlung auch kürzer sein.

Es zeigt sich, dass ein Zusammenhang besteht zwischen Verbindungen, welche zu erfindungsgemäß nützlichen Mitteln führen und deren angenommenen Peroxid- oder Hydroperoxidgehalt. Beim Kontrollieren der genannten Gehalte mittels konventioneller iodometrischer Analyse hat es sich gezeigt, dass im erfindungsgemäßen Verfahren die Gehalte an Peroxide oder Hydroperoxide in den genannten Verbindungen wesentlich erhöht wird. Die Resultate können dabei zum Beispiel in Mikroäquivalenten pro Gramm ausgedrückt werden.

Im Falle von Triglyzeriden mit den genannten allylischen Gruppen scheinen die oxydischen Produkte Hydroperoxide der folgenden Gruppenformelstruktur zu sein:



Die genannte Strukturformel wird aus spektroskopischen Analysergebnissen und auch aus anderen, abgeleitet.

Wie auch immer die Formel des Produktes der erfindungsgemäßen Verfahrens aussieht, scheint doch festzustehen, dass deren Gehalt an Peroxid- oder Hydroperoxidgruppen mittels der konventionellen iodometrischen Analyse bestimmt werden kann. Diese Feststellung gilt sowohl für die Produkte des erfindungsgemäßen Verfahrens mit wie auch desjenigen ohne Schwefel.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die genannten, oxidierten Produkte nicht die einzigen, aktiven Bestandteile der Pro-

dukte sein müssen. Es kann angenommen werden, dass auch andere Produkte des erfindungsgemäßen Verfahrens an der Rauchsucht verminderten Wirkung teilhaben. Andere, mögliche Verbindungen sind zum Beispiel Radikale, welche von der Zersetzung von Triglyceridölen oder von Schwefel enthaltenden, olefinischen Polymerisationsprodukte herstammen. Ebenso können an der genannten Wirkung Dekompositionsprodukte von tieferem Molekulargewicht der genannten Öle oder der Additionsprodukte mit Schwefel, wie zum Beispiel Sulfide, Disulfide, Hydrosulfide usw. sein.

10 Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist diejenige, bei der während der Oxidation von Sesamöl elementarer Schwefel zugegeben wird. Die Zugabe und der Einbau in das Produkt liegen dabei bei ungefähr einem Gewichtsprozent Schwefel, bezogen auf das Sesamsamenöl. Die Zugabe von Schwefel scheint dabei die Menge von Oxidationsprodukten des Sesamöls zu erhöhen. Solche Oxidationsprodukte können zum Beispiel umfassen konjugierte Hydroperoxide, Diene, Triene, ungesättigte Karbonyle usw. Die genannte Wirkung scheint zudem um 127°C optimal vor sich zu gehen. Das letztere Resultat wird aus Untersuchungen mittels 15 UV-spektroskopischen Analysen gefolgt. In Abwesenheit von Schwefel scheint die Temperatur um 127°C ebenfalls optimal für die Produktion von Oxidationsprodukten der Ausgangssubstanz zu sein.

Wie weiter oben gesagt worden ist, scheint es, dass die wirksamsten Produkte diejenigen sind, welche einen relativ hohen Peroxidgehalt aufweisen. Ein Vergleich der bevorzugten Ausgangssubstanzen und Produkte, d.h. ein Vergleich von Sesamsamenöl, welches oxidiert worden ist, oder in Anwesenheit von Schwefel mit Luft behandelt worden ist, mit andern Triglyzeriden oder Triglycerid enthaltenden Ölen, wie zum Beispiel Getreideöl, Baumwollsamenöl und Triolein in bezug auf ihre Peroxidgehalte weist auf Peroxidgehalthöhen hin, welche mit den beobachteten Bioaktivitäten der Verbindungen in Alkoholikern übereinstimmt. Ein Hinweis auf einen solchen Zusammenhang der Bioaktivität stimmt im allgemeinen mit den Resultaten der Peroxidanalysen der obengenannten Verbindungen sowohl 20 in ihrem nicht behandelten Zustand wie auch nach Oxidation mit Anwesenheit von Schwefel unter gleichen Bedingungen. Die entsprechenden Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

(Tabelle nächste Seite oben.)

25 40 Die tiefere Bioaktivität und der tiefere Peroxidgehalt des Baumwollsamenöls wird auf die Anwesenheit von natürlichen Antioxidantien im Ausgangsmaterial zurückgeführt. Die Elimination dieser Antioxidantien aus natürlichen Ölen wie Getreide- oder Baumwollsamenöl oder der Einsatz von relativ reinen, allylisch ungesättigten 45 Verbindungen oder Mischungen davon führt zu Produkten, welche nach der Behandlung gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren einen wesentlich erhöhten Peroxidgehalt aufweisen. Triolein enthält nur Oleinsäuregruppen, welche durch die allylisch ungesättigte Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ charakterisiert sind, und daher schwierig zu oxidiieren sind. Dies gilt speziell, wenn man die Verbindung mit den bevorzugten Ausgangssubstanz, d.h. dem Sesamsamenöl, vergleicht. Beim Sesamsamenöl wurde ein Endprodukt erhalten, welches einen Peroxidgehalt von 35,7 maeq/kg* im Falle der Öl-Schwefel-Luft Reaktion, während dem das gleiche Ausgangsprodukt bei 137°C 50 ohne Schwefelzugabe einen entsprechenden Wert von 63,3 maeq/kg* aufweist. Die entsprechende Erhöhung beträgt im Verfahren mit Schwefel 16,9 maeq/kg*, bei demjenigen ohne Schwefel bei 137°C 55 53,1 maeq/kg*.

55 Im allgemeinen kann festgestellt werden, dass die Erhöhung des Peroxidgehaltes bei Einlagerung von Schwefel als 3 bis ungefähr 100 und in den Fällen der Oxidation ohne Schwefel von 3 bis ungefähr 400 definiert werden kann.

60 Das Analysierverfahren zur Bestimmung des Peroxidgehaltes geschieht folgendermassen:

65 In einen Kolben werden 2 g zu untersuchenden Flüssigkeit gegeben. Während der Zugabe wird der Kolben dauernd mit Stickstoff ge-

Peroxidgehalte (maeq/kg)

Als Ausgangssubstanz verwendetes Öl (Peroxidgehalt)	a Öl mit Schwefel gesättigt	b* Öl in Anwesenheit von Schwefel mit Luft behandelt	b-a Differenz im Peroxidgehalt
Sesamsamenöl (10,2)	18,8	35,7	16,9
Getreideöl (6,8)	11,3	14,9	3,6
Baumwollsamenöl (7,3)	10,9	10,2	-0,7**
Olivenöl (5,9)	12,4	13,8	1,4
Triolein (7,2)	8,6	8,5	-0,1**

* 30 min lang auf 127°C erwärmt, Zugabe von 90 l/min Luft und schnelles, mechanisches Rühren; Mischung enthält 1,0 Gew. % elementarer Schwefel.

** innerhalb der experimentellen Ungenauigkeit.

spült. Zur Probe werden 2 ml konzentrierter Essigsäure und 0,5 g Kaliumjodid gegeben. Die Mischung wird hierauf in Kolben verschlossen, um den Zutritt der Luft zu verhindern. Der Kolben wird 30 min lang im Dunkeln aufgewahrt. Während dieser Zeit läuft die Reaktion vollständig ab. Anschliessend wird der Kolben geöffnet und die Seitenwände mit möglichst wenig Wasser heruntergespült. Zur Lösung werden hierauf 1 bis 2 ml einer 2%igen Stärkelösung gegeben. Hierauf wird die Lösung unmittelbar zum Endpunkt titriert und zwar mit 0,007 normaler $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung. Beim Endpunkt ist die Lösung weiss, wenn nur wenig Peroxide vorliegen, sie ist leicht gelb, wenn grössere Mengen der genannten Gruppe vorliegen.

Die Produkte des erfindungsgemässen Verfahrens sollen möglichst gleich nach Herstellung verabreicht werden. Es hat sich nämlich gezeigt, dass eine längere Lagerung derselben zu verminderter Aktivitäten der Produkte — möglicherweise auf Abbaureaktionen zurückzuführen — führt.

Bevorzugte Produkte können hergestellt werden, indem Schwefel zum Öl, beispielsweise Sesamöl, gegeben wird und die Mischung unter Rühren bei Temperaturen nicht über 130 °C erwärmt werden. Es ist in diesem Fall von Vorteil, die Mischung auf Temperaturen zwischen 120 bis 127°C aufzuheizen und dort zu halten. Beim Erwärmen der Mischung auf Temperaturen über 130°C während einer gewissen Zeit erfolgt eine Verfärbung der Mischung, zugleich scheint auch ein Abbau der in der erfindungsgemässen Verwendung nötigen Produkte stattzufinden. Die gegebenen Temperaturen beziehen sich auf das Verfahren mit Schwefelzugabe. Speziell beziehen sie sich auf die Behandlung von Sesamöl mit Schwefel. Die Behandlungstemperaturen hängen vom Ausgangsmaterial ab, liegen aber im allgemeinen immer über 120°C, mit Vorteil meistens zwischen 125 bis 127°C. Diese Angaben beziehen sich wie gesagt nur auf Öle, denen Schwefel zugegeben worden ist.

Wenn Öl-Schwefel-Gemische nicht über 90°C erwärmt werden, ist es schwierig, den Schwefel nur durch Heizen und Rühren in das Produkt einzubauen. Beim Einhalten der oben angegebenen Temperaturen wird der Schwefel in Zeiten zwischen 30 min und 1 h zu einem genügenden Ausmass in das Produkt eingebaut. Während dieser Zeit wird die Mischung gerührt. Es ist sogar nötig, dass relativ heftig gerührt wird. Dies kann beispielsweise dadurch geschehen, dass die Luft in die Reaktionsmischung eingeblasen wird, wodurch sowohl die Zufuhr des Sauerstoffes wie auch das Rühren gewährte ist. Es scheint auch so zu sein, dass ein heftiges Rühren die Reaktionsdauer, d.h. die Länge der Zeit, während der das Produkt auf den obengenannten Temperaturen gehalten werden muss, verringert.

Nachdem die Reaktion abgeschlossen worden ist, wird das Produkt stehengelassen, so dass es sich auf Raumtemperatur abkühlt. Dabei fallen zum Teil wiederum Schwefelkristalle aus der Mischung

aus. Diese setzen sich am Boden ab, wo eventuell noch Schwefel vorliegt, welcher nicht in die Reaktion eingegangen ist. Diese abgesetzten Schwefelkristalle können anschliessend leicht aus der Produkttemischung durch Filtration entfernt werden. Das Filtrat ist anschliessend bereit für die geeignete Sterilisation. Anschliessend kann es verabreicht werden, zum Beispiel mittels Injektionen oder in Kapseln eingebaut werden. Die Kapseln können zum Beispiel Gelatin enthalten und sind für die orale Verabreichung des erfindungsgemässen Produktes geeignet.

Die Menge Schwefel, welche so in das Öl eingebaut wird, liegt mit Vorteil zwischen 0,1 bis 2,5 Gew. %, bezogen auf das Öl. Wenn höhere Schwefelmengen eingesetzt werden, fallen die normalerweise beim Abkühlen wieder aus. Zudem scheint es auch nicht von Vorteil zu sein, Produkte zu verwenden, die höhere Schwefelgehalte aufweisen. Da zudem die Menge verabreichten Schwefels vor allem von der Anzahl Injektionen oder Kapseln abhängen, ist der Gehalt der einzelnen Kapsel oder Injektion nicht kritisch.

Aus den weiter unten beschriebenen Beispielen folgt, dass die obere Grenze des mittels des erfindungsgemässen Verfahrens in den Produkten eingebauten Schwefels bei ungefähr einem Gewichtsprozent liegt.

Der Schwefelgehalt kann aber auch viel weniger als 1% betragen, wenn dies gewünscht wird. Speziell bei Injektionslösungen ist es von Vorteil, wenn ein kleinerer Schwefelgehalt vorliegt. Wenn im Produkt für die orale Verabreichung, d.h. in Kapseln, der Schwefelgehalt tiefer liegt, bedeutet das einfach, dass mehr solcher Kapseln eingenommen werden müssen.

Experimente deuten darauf hin, dass für die orale Verabreichung der optimale Schwefelgehalt bei ungefähr 1 Gew. %, für Injizierungen der entsprechende Gehalt zwischen 0,1 bis 0,3 Gew. %, immer bezogen auf das Öl, liegt.

Die Dosierung für den einzelnen Patienten hängt natürlich von diesem selbst und von den Anzahl Zigaretten ab, die der entsprechende pro Tag raucht. Normalerweise genügt eine tägliche Dosierung von 3 bis 5 Kapseln, welche ungefähr 1 ml des geschwefelten Öls enthält für die ersten drei Tage. Anschliessend wird die Dosierung progressiv verringert. Für einen speziell starken Raucher kann es aber auch beispielsweise von Vorteil sein, die ersten drei Tage 8 Kapseln je 1 ml ein- bis zweiprozentigem Öl zu nehmen und die nächsten vier Tage drei bis vier solcher Kapseln. Dies genügt im allgemeinen, um die Sucht nach Rauchen stark zu verringern, ja sogar aufzuheben. Die genannte Sucht nach Tabak verschwindet im allgemeinen nach 2 bis 3 Tagen Behandlung. Die einzelne Behandlung kann natürlich monatlang dauern. Es hat sich dabei als richtig erwiesen, dem Patienten einzelne Kapseln zur freien Verfügung zu überlassen,

die er immer dann einnehmen soll, wenn er spezielles Rauchverlangen fühlt.

Wenn das geschwefelte Öl injiziert wird, kann dies intermuskular oder intraperitoneal geschehen. Dabei ist es von Vorteil, wenn das Produkt einen Schwefelgehalt unter 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Öl, aufweist. Mit Vorteil liegt dieser Gehalt speziell zwischen 0,1 bis 0,3 Gew.-%. Injiziert werden jeweils zwischen 0,5 bis 3 ml dieser Lösung. 2 bis 5 Tage lang werden solche einzelnen Injektionen verabreicht. Dabei hat sich gezeigt, dass die Injektion von geschwefeltem Öl, welches mehr als 0,5 Gew.-% Schwefel enthält, in einigen Fällen Schmerzen verursacht. Die Verabreichung mittels Injektionen ist natürlich nicht nötig, diese Art von Verabreichung hat aber den Vorteil, dass die Wirkung schneller eintreten kann. Ein Patient, dem das genannte Produkt injiziert wird, kann natürlich daneben auch oral einzunehmende Kapseln verwenden. Beispielsweise können nach den angegebenen Anzahl Injektionen eine Woche lang täglich 3 bis 4 Kapseln eingenommen werden.

Beispiel 1:

Ein geschwefeltes Öl wurde nach dem erfundungsgemässen Verfahren so hergestellt, dass 50 g sublimierter Schwefel der Fisher Scientific Co. in 1 l Sesamsamenöl gegeben wurden. Unter kräftigem Rühren durch Einblasen von Luft wurde die Mischung auf eine Temperatur von 127°C gebracht. Auf dieser Temperatur wurde sie belassen, bis der gesamte Schwefel im Sesamöl eingebaut worden war. Hierauf wurde die Reaktionsmischung stehengelassen; beim Abkühlen auf Raumtemperatur fiel eine kleine Menge an Schwefelkristallen aus, die sich am Boden des Behälters ansammelten. Die Kristalle wurden von der Mischung abfiltriert und ungefähr zur Hälfte wieder in die Lösung gegeben, worin sie sich anschliessend langsam auflösten.

Je 1 ml dieses geschwefelten Öls wurde — nach geeigneter Sterilisation — in Gelatinkapseln eingeschlossen.

Vier Patienten, welche angaben, dass sie bis anhin 3 bis 4 Päckchen Zigaretten pro Tag rauchten, erhielten während der Behandlung in den ersten drei Tagen 5 der genannten Kapseln. Während der anschliessenden vier Tage nahmen sie 3 solcher Kapseln ein. Alle Patienten gaben an, dass sie nach dem dritten Tag kein starkes Verlangen nach Tabakrauchen mehr hatten und dass sie nur noch 3 bis 4 Zigaretten im Tag rauchten. Dies soll dabei ohne nervöse Störungen oder anderen Entziehungssymptomen geschehen sein.

Eine andere Patientin, welche während der letzten 20 Jahre 60 bis 80 Zigaretten im Tag geraucht hatte, nahm an den ersten drei Tagen der Behandlung 8 Kapseln mit je 1 ml geschwefeltem Öl (1 Gew.-%) ein. Während dieser Zeit war ihr Befinden relativ normal. Die gesamte Behandlung dauerte 10 Tage mit progressiv reduzierten Dosen. Beim Niederschreiben dieses Berichtes hat die Patientin während 4 Monaten nicht geraucht und auch kein Verlangen nach Tabakrauchen bemerkt.

Verschiedene andern Personen, welche zu verschiedenen Graden chronische Raucher waren, erhielten die gleiche Dosierung. 80% aller dieser Leute hörten schon während der Behandlung mit Rauchen auf, währenddem 50% der restlichen Leute eine starke Verringerung der Rauchsucht während der Behandlung oder in der Nachbehand-

lung feststellten. Die restlichen behandelten Patienten verloren ihre Rauchsucht anscheinend nicht.

Beispiel 2:

4 g Schwefel wurden in einen Erlenmeyer-Kolben eingewogen. Dazu wurden 200 ml Sesamsamenöl gegeben. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 125°C erwärmt und bei dieser Temperatur belassen, bis der Schwefel vollständig aufgelöst war. Anschliessend wurde der Kolben stehengelassen; die Abkühlung auf Raumtemperatur dauerte 5 h. Während des Abkühlens fielen Schwefelkristalle aus, welche auf einem Büchner-Filter abfiltriert wurden. Die ausgefällten Schwefelkristalle wurden auf dem Filter mit Hexan gewaschen, um so restliches, an den Kristallen klebendes Öl auszuwaschen. Die getrockneten Schwefelkristalle wurden hierauf gewogen. Dieses Vorgehen wurde dreimal wiederholt. Aus den daraus gewonnenen Daten wurden die Schwefelaufnahme absolut und prozentual festgestellt. Die entsprechenden Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Schwefelaufnahme in Sesamsamenöl

Schwefeleinwaage: 4,00 g		
	Schwefelaufnahme (g)	Schwefelaufnahme in % (Gew. pro Volumen)
Versuch 1	2,05	1,02
Versuch 2	2,00	1,00
Versuch 3	1,92	0,96
Mittel		0,99%

Aus diesen Resultaten kann abgeleitet werden, dass das Produkt des erfundungsgemässen Verfahrens, wenn Sesamsamenöl und Schwefel vorliegt, ungefähr 1 Gew.-% Schwefel enthält.

Das so gewonnene Produkt kann gleich verwendet werden wie im Beispiel 1.

Weder in den behandelten Patienten noch in Tierversuchen sind toxische oder sonstige Nebeneffekte des Produktes des erfundungsgemässen Verfahrens festgestellt worden.

Es ist daneben auch festgestellt worden, dass kolloidaler Schwefel auch die Rauchsucht in Menschen verringert, wenn er in hohen Dosen von 5 bis 50 mg 3 bis 10 mal am Tag während 3 bis 5 Tagen mit progressiv zunehmender Dosierung verabreicht wird.

Das erfundungsgemäss Verfahren kann auch die Zugabe von Selen anstelle von Schwefel umfassen. Wenn Selen eingesetzt wird, wird es ebenfalls im allylischen Rest eingebaut wie das mit Schwefel geschieht. Die Reaktionstemperatur liegt aber höher, und zwar im Bereich von 230 bis 250°C. Vorteilhafterweise ist eine Reaktionsdauer von 15 min bis zu 1 h bei ungefähr 240°C. Dadurch wird ebenfalls der Peroxidgehalt des Produktes wesentlich erhöht. Allerdings sind die Verwendung von selenhaltigen Produkten noch nicht gleicherweise gesichert und abgeklärt, wie diejenigen mit oder ohne Schwefel.