

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

1980 GŁOSZONY

OPIS PATENTOWY

105831

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 17.09.77 (P. 200897)

Pierwszeństwo: 17.09.76 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 08.05.78

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1980

Int. Cl². A61K 31/23
A61K 31/20

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Vinoxen Company,
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania środka do leczenia alkoholizmu i/lub kontrolowania stanu zatrucia alkoholem

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania środka do leczenia alkoholizmu i/lub kontrolowania stanu zatrucia alkoholem.

Ogólnie znana jest konieczność posiadania sposobu leczenia lub pomocy w leczeniu alkoholizmu u ludzi przez kontrolowanie pożądania alkoholowego, kontrolowanie symptomów cofania się pożądania alkoholowego lub kontrolowanie zatrucia alkoholem. Konieczne jest również dysponowanie środkami pomocy przy zatruciu alkoholem u ludzi niealkoholików drogą redukcji lub wyeliminowania zatrucia alkoholem przed lub po zażyciu alkoholu.

Z powyższego względu ostatnio obserwuje się zwiększenie zainteresowania badaniami alkoholizmu w aspekcie biologicznym, psychologicznym i społecznym. Niektóre z tych badań zajmują się skutkami spowodowanymi przez pewne chemikalia w połączeniu z alkoholem.

Artykuł E.B. Truitta i M.J. Walsh na stronie 100 i następnym „Proceedings of the first annual alcoholism conference of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, wydawnictwo DHEW nr 74-75 (1973) podaje pewną liczbę środków chemicznych i preparatów farmaceutycznych, wykazujących działanie przeciwalkoholowe. Lista tych środków obejmuje dwusiarczek disulfiramu (czteroetylotiuramu) patrz również opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2567814, Jacobsen i wsp.) karbimid wapnia (patrz również opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2998350), de Grunigen i wsp). oraz tiocyjaniany, szczególnie chętnie stosowane z uwagi na ich właściwości antyalkoholowe.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3860719 Marshall ujawnia zastosowanie chlorowodoru 2,(3,4-dwuchlorofenoksyl)metylo-2-imidazoliny (chlorowodorek fenmetozolu) do zwalczania zatrucia etanolowego u ssaków.

Z artykułu H.B. Mc Namee i wsp. „Fenmetozole in acute alcohol intoxication in man”, Clinical Pharmacology and Therapeutics tom 17, nr 6 str. 735-737, wynika jednak że fenmetozol nie antagonizuje lub nie modyfikuje w znacznym stopniu efektów ostrych zatruc alkoholem u ludzi.

Inna publikacja, zatytułowana „Testing for a sobering pill” DOT. HS.—801 288 (1974) dostępna w Narodowym Centrum Informacji Technicznej, Springfield, Virginia 22151 informuje iż przebadano niketamid, propanolol (L) dopa, pipradrol, aminofilinę, efedrynę, jak i preparat witaminowy, wykazujący zdolność neutralizowania alkoholu u ludzi, znany pod nazwą sted-eze oraz chlorek amonowy, w celu określenia ich zdolności blokowania lub neutralizowania działania alkoholu na mózg ludzki. Najbardziej skutecznym środkiem okazał się 2-dopa.

J.L. Mottin w artykule zatytułowanym „Drug-induced attenuation of alcohol consumption”, Quart. J. Stud. Alc., 34, 444—472 (1973) dyskutował między innymi stosowanie takich środków jak disulfiram, cytrynianocyjanamid wapniowy oraz metronidazol.

Radzieckie świadectwo autorskie nr 187250 ujawnia użycie preparatów tiolikowych, unitolu i dicaptolu, w leczeniu alkoholizmu. Katalog Mercka (8-e) wydanie ujawnia, że dicaptol (BAL lub brytyjski anti-lewisite) jest 2,3-dwumerkapto propanolem i w handlu występuje jako 10 lub 9-procentowy roztwór w oleju arachidowym z 20-procentowym dodatkiem benzoesanu benzylu. W ZSRR pod nazwą Unitolu lub Unithioliu dostępna jest jego postać rozpuszczalna w wodzie, a mianowicie 2,3-dwumerkapto-1-propanolosulfonian sodowy.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2799619 ujawniają kompozycje, zawierające pewne fenotiazyny jako skuteczne środki do leczenia alkoholików, a brytyjski opis patentowy nr 1399992 podaje, że przy leczeniu alkoholizmu użyteczne są kompozycje, zawierające pewne etery organiczne.

Stwierdzono, że można uzyskać środek, odpowiedni do leczenia alkoholizmu i kontroli pożądania alkoholowego, jeśli mieszaninę ciekłych związków z grupy kwasów tłuszczowych lub estrów kwasów tłuszczowych, zawierającą związki allilowe typu $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ i/lub $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, stanowiącą oleje roślinne, zwierzęce lub rybne podda się utlenieniu w ciągu od 15 minut do 2 godzin w temperaturze 110—150°C ewentualnie w obecności znanego związku inicjującego tworzenie się wolnych rodników, do uzyskania liczby nadtlenkowej znacznie wyższej niż związku poddanego obróbce.

Wytworzony sposobem według wynalazku środek jest odpowiedni do podawania ogólnie znanymi sposobami, np. drogą zastrzyku lub w postaci tabletek albo kapsułek razem ze znanymi nośnikami i/lub substancjami dodatkowymi.

W etapie ogrzewania wyżej podanej mieszaniny, kwas tłuszczowy lub jego ester mogą zawierać konwencjonalny inicjator wolnych rodników, taki jak nadtlenek III-rzęd-butylu.

Jako związek allilowy zaleca się naturalnie występujący ester kwasu tłuszczowego, np. olej zwierzęcy, roślinny lub rybi. Olej sezamowy jest olejem roślinnym, zawierającym głównie trójglicerydy i w praktyce niniejszego wynalazku stanowi najbardziej korzystną ze znalezionych dotychczas kompozycji.

Korzystnie jest, jeżeli stosowana kompozycja zawiera znaczne ilości związków allilowych, przy czym zgodnie z wynalazkiem szczególnie korzystna jest obecność związków o strukturach typu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ i/lub $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.

Wiązania nienasycone mogą być sprzężone lub niesprzężone, a kompozycja musi zawierać metylenowy wodór allilowy.

Kompozycje takie są utleniane lub ogrzewane w obecności tlenu w zakresie temperatur 110—150°C. Proces utleniania można prowadzić przez zwykłe ogrzewanie kompozycji na otwartym powietrzu, przy czym korzystnie jest, jeżeli źródłem tlenu jest gaz taki jak powietrze wprowadzane do ogrzewanego oleju, np. oleju sezamowego. Wprowadzane powietrze służy jednocześnie jako środek mieszania. W czasie ogrzewania, a przynajmniej przez pewien jego okres, korzystna jest obecność uprzedniej porcji utlenionego oleju z dodatkiem powszechnie znanego i dostępnego inicjatora wolnych rodników takiego jak nadtlenek III-rzęd-butylu.

Temperaturę należy utrzymywać w granicach pomiędzy około 110°C i około 150°C, a zwłaszcza pomiędzy około 120°C i około 140°C. Wydaje się, że dla wytworzenia produktów utleniania optymalny jest zakres około 127°C.

Obróbkę cieplną prowadzi się przez okres około 15 minut do około 2 godzin. Jeżeli obecny jest inicjator wolnych rodników lub jeżeli wybrana kompozycja zawiera samoistnie znaczną ilość inicjatora, to okres obróbki cieplnej może być stosunkowo krótki.

W szczególności wydaje się, że istnieje korelacja pomiędzy kompozycją użyteczną dla przedmiotowego celu, a jej założoną zawartością nadtlenków lub wodoronadtlenków. Stwierdzono, że zgodnie z niniejszym wynalazkiem można uzyskać skuteczną kompozycję o znacznej liczbie nadtlenkowej, oznaczonej drogą konwencjonalnej analizy jodometrycznej, przy czym wyniki wyraża się np. w mikrorównoważnikach na gram. Przez znaczną liczbę nadtlenkową rozumie się uzyskaną wartość, która jest większa niż wartość dla związku wyjściowego, nie poddanego obróbce.

W przypadku trójglicerydów, zawierających wiązania allilowe sądzi się, że otrzymane utlenione związki są wodoronadtlenkami o strukturze cząsteczkowej. $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$, co między innymi stwierdzono przy pomocy analizy widm UV.



Jaka by nie była natura utlenionych związków, to jest to możliwe do ustalenia drogą konwencjonalnej analizy jodometrycznej z dodatkiem lub bez dodatku siarki.

Jakkolwiek wydaje się, że aktywność kompozycji pozostaje w korelacji z obecnością nadtlenuków lub wodoronadtlenków, to efektywny środek nie musi koniecznie wywodzić się z tych klas związków. Związki te mogą być pochodnymi rodników, otrzymanych z rozpadu związków tej klasy, a także mogą brać udział w reakcji z innymi cząsteczkami, np. olejami trójglicerydowymi, zawierającymi produkty polimeryzacji olefinowej i/lub niskocząsteczkowymi produktami rozpadu olejów.

Jak wspomniano wyżej, wydaje się, że do najbardziej skutecznych kompozycji należą te, które posiadają stosunkowo wysoką liczbę nadtlenukową. Porównanie oleju sezamowego, poddanego obróbce powietrzem, z innymi trójglicerydami lub olejami, zawierającymi trójglicerydy, włącznie z olejem kukurydzianym i olejem z nasion bawełny oraz trójoleiną pod względem ich liczby nadtlenukowej wskazują na pewien trend w poziomach nadtlenuków, zgodny z obserwowaną aktywnością biologiczną tych substancji w zwalczaniu alkoholizmu u alkoholików. Taki trend aktywności biologicznej zgodny jest w ogólności z wynikami analizy nadtlenuków powyższych olejów w stanie nieobrobionym i utlenionym, przedstawionym w podanej tablicy.

Przykład. 500 g oleju sezamowego o liczbie nadtlenukowej 10,2 zawierającego 1% wagowy siarki elementarnej, utrzymywano w temperaturze 127°C w ciągu 0,5 godziny przy energicznym mieszaniu mechanicznym i przepuszczaniu strumienia powietrza przez mieszaninę reakcyjną z szybkością 90 litrów na godzinę. Otrzymano olej o żółtawym zabarwieniu, charakteryzujący się liczbą nadtlenukową 35,7 mg/kg.

Według wyżej podanego sposobu poddano utlenianiu olej bawełniany, oliwkowy i trójoleinę, przy czym każdorazowo oznaczono liczbę nadtlenukową w produkcie wyjściowym jak i w produkcie, zawierającym siarkę i utlenionym tlenem powietrza oraz w produkcie, zawierającym siarkę i nieutlenionym. Otrzymane wyniki przedstawiono w podanej tablicy, gdzie w ostatniej kolumnie podano uzyskany wzrost wartości liczby nadtlenukowej.

Tablica

Stosowany olej	A Olej nasycony siarką	B Olej poddany obróbce z siarką i powietrzem	B-A Różnica nadtlenuków
Ziarno sezamowe (10,2)	18,8	35,7	16,9
Kukurydza (6,8)	11,3	14,9	3,6
Bawełna (7,3)	10,9	10,2	-0,7 ^{**}
Oliwki (5,9)	12,4	13,8	1,4
Trójoleina (7,2)	8,6	8,5	-0,1 ^{**}

Wydaje się, że niższa aktywność biologiczna oraz niższa liczba nadtlenukowa oleju z nasion bawełny spowodowane są obecnością naturalnych antyutleniaczy. Usunięcie antyutleniaczy z takich olejów jak kukurydziany i olej z nasion bawełny względnie użycie stosunkowo czystych związków allilowych lub ich mieszanin po obróbce cieplnej sposobem według wynalazku, da znaczne zwiększenie liczby nadtlenukowej. Trójoleina zawiera jedynie pochodne kwasu oleinowego, które charakteryzują się posiadaniem ugrupowania allilowego $-CH=CHCH_2-$, a zatem jest trudna do utleniania (patrz J. Sci. Fd. Agric. 1975, 26, 1353-1356), zwłaszcza w porównaniu z zalecanym olejem z nasion sezamu. Wartość liczby nadtlenukowej 35,7 mg/kg ($\Delta = 35,7 - 18,8 = 16,9$) uzyskano dla kompozycji z oleju z nasion sezamu, potraktowanej siarką i tlenem, natomiast olej z nasion sezamu utleniony bez siarki w temperaturze 137°C daje wartość 63,3 mg/kg ($\Delta = 63,3 - 10,2 = 53,1$). W ogólności znaczny wzrost wartości liczby nadtlenukowej można określić jako $\Delta = 3$ do około $\Delta = 100$ w tych przypadkach, gdzie do kompozycji wprowadzono siarkę oraz od około $\Delta = 3$ do około $\Delta = 400$, gdy olej utleniany jest sam lub w obecności siarki. Omawiane i podawane wartości liczby nadtlenukowej, określa się przez umieszczenie próbki 2 g kompozycji w kolbie, przepłukanej azotem, dodanie 2 ml stężonego kwasu octowego oraz 0,5 g/KJ. Mieszaninę zamyka się szczelnie w celu wyeliminowania powietrza, a następnie pozostawia przez 30 minut w ciemności do zakończenia reakcji. Z kolei ścianki boczne zwilża się przy pomocy minimalnej ilości wody i dodaje do mieszaniny w przybliżeniu 1-2 ml 2% skrobi. Roztwór natychmiast się miareczkuje do punktu końcowego przy pomocy 0,07 n roztworu $Na_2S_2O_3$. Punkt końcowy przypada przy barwie białej, jeżeli obecne są małe ilości nadtlenuków, lub przy barwie lekko żółtej przy większej ilości nadtlenuków.

Środek przygotowany sposobem według wynalazku, powinien być użyty natychmiast po przygotowaniu, ponieważ przypuszcza się, że wartość liczby nadtlenukowej oraz skuteczność środka zmniejsza się po mieszanii.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania środka do leczenia alkoholizmu i/lub kontrolowania stanu zatrucia alkoholem, z n a m i e n n y t y m, że ciekłą mieszaninę związków z grupy kwasów tłuszczowych lub estrów kwasów tłuszczowych, zawierającą związki allilowe typu $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ i/lub typu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ stanowiącą zwłaszcza oleje roślinne, zwierzęce lub rybne, poddaje się utlenieniu w temperaturze $110-150^\circ\text{C}$ w ciągu od 15 minut do 2 godzin do uzyskania produktu o liczbie nadtlenkowej wyższej niż związku poddanego obróbce, przy czym reakcję prowadzi się ewentualnie przy dodatku znanego związku, ułatwiającego tworzenie się wolnych rodników, po czym otrzymany produkt ewentualnie miesza się z farmaceutycznie dozwolonym nośnikiem i/lub innymi znanymi substancjami dodatkowymi.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że utlenianie prowadzi się przez ogrzewanie ciekłej mieszaniny przy jednoczesnym stykaniu się jej z powietrzem lub tlenem.