



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.09.76 (P. 192577)

Pierwszeństwo: 22.09.75 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 17.07.78

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1984

Int. Cl.³ A61K 31/20
A61K 31/23
A61K 31/095

CZYTELNIA

Urząd Patentowy

Twórca wynalazku _____

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

Sposób wytwarzania środka do eliminowania lub ograniczania głodu tytoniowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania środka do eliminowania lub ograniczania głodu tytoniowego.

Wiele ludzi odczuwa potrzebę odzwyczajania się od tytoniu. W tym celu prowadzi się prace nad znalezieniem sposobów i środków mogących dopomóc w zwalczaniu wymienionego przyzwyczajania.

W książce Emanuela Revici „Research in Physiopathology as Basis of Guided Chemotherapy”, wyd. D. Van Nostrand Company, Inc. 1961, str. 334—335 opisano siarkowane oleje z większą liczbą nienasyconych wiązań, zwane wodoronadsiarczkami, oraz podano sposób ich wytwarzania w uwadze 7 na str. 711 tej książki. W publikacji tej nie ujawniono jednakże zastosowania siarkowanych związków do eliminowania lub ograniczania głodu tytoniowego.

Nieoczekiwanie okazało się, że pragnienie palenia tytoniu można znacznie ograniczyć lub wyeliminować przez podawanie kompozycji wytwarzanej przez ogrzewanie allilowo nienasyconego związku w obecności takiej ilości tlenu, która jest wystarczająca do znacznego zwiększenia miana nadtlenkowego.

Stwierdzono, że szczególnie dobre wyniki uzyskuje się wprowadzając w skład kompozycji przed lub podczas ogrzewania, siarkę. Kompozycje zawierające wodoronadsiarczki są bardzo skuteczne w eliminowaniu lub ograniczaniu głodu tytoniowego.

Według wynalazku sposób wytwarzania środka do eliminowania lub ograniczania głodu tytoniowego polega na tym, że kwasy tłuszczowe lub ich estry za-

2

wierające nienasycone wiązania allilowe typu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ i/lub $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ utlenia się w temperaturze 110—150°C tlenem lub tlenem powietrza, ewentualnie w obecności siarki i inicjatora wolnych rodników, przez dostatecznie długi okres czasu do wzrostu liczby nadtlenkowej od około 3 do około 100 w przypadku stosowania siarki oraz około 3 do około 400, gdy siarka nie jest stosowana do reakcji.

Tak więc kompozycję stanowiącą środek wytworzony sposobem według wynalazku otrzymuje się przez utlenianie kwasów tłuszczowych lub ich estrów, np. w drodze przepuszczania powietrza przez mieszaninę reakcyjną, zawierającą związki allilowo nienasycone. W etapie ogrzewania pożądana jest obecność w kwasach tłuszczowych lub ich estrach pierwiastkowej siarki i/lub konwencjonalnego inicjatora wolnorodnikowego, takiego jak nadtlenek III rz. butylu.

Jako allilowo nienasycony związek korzystnie stosuje się występujący w naturze ester kwasu tłuszczowego, taki jak olej zwierzęcy lub rybi. Jako najkorzystniejszy składnik kompozycji w sposobie według wynalazku stosuje się olej sezamowy, który jest roślinnym olejkim składającym się głównie z trójglicerydów.

Kompozycja powinna zawierać znaczną liczbę jednostek allilowych o częściowej strukturze $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ i/lub $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, a więc nienasyconych układów sprzężonych lub niesprzężonych. Warunkiem koniecznym jest obecność allilowego wodoru metylenowego. Takie kompo-

zycie powinny być utleniane lub ogrzewane w obecności tlenu, w temperaturze 110—150°C. Dostęp tlenu można osiągnąć przez ogrzewanie kompozycji w atmosferze powietrza, lecz korzystnym sposobem jest wprowadzenie do ogrzewanego oleju strumienia gazu zawierającego tlen, np. powietrza. Strumień powietrza spełnia rolę czynnika mieszającego.

Siarkowany olej można otrzymywać z wielu różnych surowców, jak wielokrotnie nienasycone kwasy tłuszczowe, oleje lub trójglicerydy. Wielokrotnie nienasycone kwasy tłuszczowe o sprzężonych podwójnych wiązaniach stanowią dobrze znaną klasę związków, jak kwas lino-
lenowy, kwas oleostearynowy, olej bawełniany i miesza-
niny kwasów tłuszczowych, otrzymanych z takich źródeł, jak tran dorszowy, olej rybi itp. Korzystny jest olej
sezamowy.

Siarka stosowana w procesie wytwarzania siarkowa-
nych olejów korzystnie stanowi siarkę wytrąconą, po-
dwójnie wytrąconą lub sublimowaną, czyli tzw. kwiat
siarczany. Korzystne jest stosowanie materiału sublimo-
wanego. Siarka powinna być obecna w kompozycji
łącznie z tlenem co najmniej w ciągu części okresu o-
grzewania.

Korzystna jest również obecność w kompozycji, co
najmniej w ciągu części okresu ogrzewania, uprzednio
utlenionego oleju z siarką i/lub nadtlentem III rz. bu-
tylu. Po dodaniu kompozycji, np. oleju sezamowego,
siarki, mieszaninę należy utrzymać w temperaturze
120—130°C, korzystnie 125—127°C. Temperaturę tę
należy utrzymywać w ciągu około pół godziny. Dopusz-
czalne są zmiany temperatury, połączone z odpowied-
nimi zmianami czasu ogrzewania. Przykładowo, przy
krótkim czasie ogrzewania można stosować temperaturę
129—130°C, a przy bardzo krótkim około 140°C. U-
trzymywanie wysokiej temperatury w ciągu dłuższego
czasu należy unikać, ponieważ powoduje to degradację
kompozycji. Jeżeli w czasie ogrzewania kompozycja nie
zawiera siarki, to należy utrzymywać temperaturę 110—
150°C, korzystnie 120—140°C. Obróbkę cieplną
prowadzi się w ciągu od około 30 minut do około godziny.
W przypadku obecności inicjatora wolnorodnikowego
lub gdy wybrana kompozycja z natury zawiera znaczną
ilość inicjatora, obróbkę cieplną można prowadzić
w stosunkowo krótszym czasie.

Dokładny skład kompozycji powstającej w wyżej opi-
sanej obróbce i tożsamość jej aktywnego składnika lub
składników nie są obecnie zgłaszaczemu znane. Przed-
stawiając poniższe teorie i fakty zgłaszający nie ogranicza
do nich zakresu wynalazku.

Wydaje się, że istnieje korelacja między użytecznością
środka wytworzonego sposobem według wynalazku, a za-
wartością w nim nadtlentów lub wodoronadtlenków.
Stwierdzono, że wyżej opisana obróbka daje skutecz-
nie działające kompozycje o znaczącym mianie nad-
tlentowym oznaczonym metodą konwencjonalnej ana-
lizy jodometrycznej i wyrażonym przykładowo w mi-
kro równownikach na gram.

Przez znaczące miano nadtlentu rozumie się wartość
wyższą od miana wyjściowego związku. W przypadku
trójglicerydów zawierających ugrupowanie alilowe wy-
żej opisanego typu, produkt utleniania jest prawdopo-
dobnie wodoronadtlenkiem o częściowej strukturze
($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{OOH}$), na co wskazuje
między innymi analiza spektroskopowa w nadfiolecie.
Niezależnie od tego, jaka jest w rzeczywistości budowa

utlenionego związku, możliwe jest jego oznaczenie w dro-
dze konwencjonalnej analizy jodometrycznej, z dodate-
kiem siarki lub bez.

Wprawdzie czynność środka jest zbieżna z obecnością
nadtlentów lub wodoronadtlenków, lecz czynny skład-
nik nie koniecznie musi bezpośrednio wyprowadzać się
z tych klas związków. Może to być produkt reakcji wol-
nych rodników powstających w wyniku rozkładu, przy-
kładowo, olejów, trójglicerydów lub siarki, taki jak olefi-
nowe produkty polimeryzacji i/lub niskocząsteczkowe
produkty rozkładu olejów lub produkty addycji siarki,
jak siarczki, dwusiarczki, wodoronadsiarczki itp.

W korzystnej postaci wynalazku wydaje się, że obecność
pierwiastkowej siarki (około 1% wagowego w sto-
sunku do oleju sezamowego) w czasie utleniania oleju
sezamowego zwiększa ilość produktów utleniania tj.
sprzężonych wodoronadtlenków, dienów, trienów, nie-
nasyconych ugrupowań aldehydowych, a wzrost ten
jest optymalny, gdy stosuje się temperaturę ogrzewania
około 127°C, co wykazuje analiza spektroskopowa w nad-
fiolecie. Pod nieobecność siarki temperatura około 127°C
jest optymalna dla tworzenia produktów utleniania.

Jak wspomniano wydaje się, że najskuteczniejsze są
kompozycje wykazujące stosunkowo wysokie miano
nadtlentów. Porównanie korzystnego środka, mianowi-
cie oleju sezamowego utlenionego lub poddanego działā-
niu powietrza w obecności siarki z innymi trójglicery-
dami lub olejami zawierającymi trójglicerydy, włączając
w to olej kukurydziany, olej bawełniany i trójoleinę,
odnośnie miana nadtlentów, wykazuje trend poziomu
nadtlentów zgodny z obserwowaną bioczynnością reszt
alkoholowych. Ten trend ogólnie pokrywa się z wyni-
kami oznaczeń nadtlentów w wyżej wymienionych
olejach w stanie wyjściowym i po utlenieniu w obecności
pierwiastkowej siarki w podobnych warunkach, co
przedstawiono w tablicy.

Tablica

Użyty olej	Zawartość nadtlentów miligramów równowników/kg		
	wysycony siarką a	obróbka siarką i po- wietrzem * b	różnica zawartości nadtlent- ków b—a
sezamowy (10,2)	18,8	35,7	16,9
kukury- dziany (6,8)	11,3	14,9	3,6
bawełniany (7,3)	10,9	10,2	—0,7**
oliwkowy (5,9)	12,4	13,8	1,4
trioleina (7,2)	8,6	8,5	—0,1**

* ogrzewanie w temperaturze 127°C w ciągu
0,5 godziny z przepuszczeniem powietrza w ilości
90 l/minutę i szybkim mieszaniem

** w granicach błędów doświadczenia

Niższa czynność biologiczna i niższe miano nadtlent-
kowe oleju bawełnianego są przypuszczalnie spowodowa-
ne obecnością naturalnych przeciwutleniaczy. Efi-

minacja przeciwutleniaczy z olejów takich jak olej kukurydziany i olej bawełniany lub stosowanie względnie czystych alilowo nienasyconych związków lub ich mieszanin daje w sposobie według wynalazku wzrost miana nadtlenkowego.

Trójetylina zawiera jedynie rodniki kwasu oleinowego, które charakteryzują się alilowo nienasyconą grupą $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ i dlatego są trudne do utlenienia, zwłaszcza w porównaniu z korzystnym olejem sezamowym.

Dla kompozycji z oleju sezamowego poddanego działaniu siarki i tlenu uzyskano miano nadtlenkowe 35,7 miligramów równoważników/kg ($35,7-18,8=16,9$) podczas, gdy dla oleju utlenianego w temperaturze 137°C bez siarki 63,3 miligramów równoważników/kg ($63,3-10,2=53,1$), (J. Sci. Fd. Agric. 1975, 26, 1353—1356). Ogólnie wzrost miana nadtlenkowego w przypadku obecności w kompozycji siarki wynosi 3—100, natomiast w przypadku utleniania bez siarki 3—400 miligramów równoważników/kg.

Miano nadtlenkowe oznacza się w następujący sposób: 2 g kompozycji wprowadza się do naczynia przepłukanego szotem, dodaje 2 ml stężonego kwasu octowego i 0,5 g KJ. Mieszaninę zabezpieczoną przed dopływem powietrza utrzymuje się w ciągu 30 minut w ciemności, dla umożliwienia pełnego przebiegu reakcji. Następnie ścianę naczynia spłukuje się małą objętością wody i dodaje 1—2 ml 2% roztworu skrobi, po czym natychmiast miareczkuje roztwór do punktu końcowego za pomocą 0,007 n roztworu $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. W punkcie końcowym roztwór przyjmuje białą barwę w przypadku małej ilości nadtlenków, a żółtawą w przypadku większego ich stężenia.

Kompozycje sporządzone sposobem według wynalazku należy stosować wkrótce po sporządzeniu, bowiem z upływem czasu spada ich miano nadtlenkowe i skuteczność działania.

Korzystne kompozycje sporządzone sposobem według wynalazku można otrzymać, dodając siarkę do oleju, takiego jak olej sezamowy i ogrzewając mieszaninę, z mieszaniami w temperaturze nie przekraczającej około 130°C . Korzystna jest temperatura $120-127^\circ\text{C}$. Ogrzewanie mieszaniny w temperaturze powyżej 130°C powoduje stopniową zmianę barwy i jest szkodliwe. Podana temperatura odnosi się do obróbki oleju sezamowego w obecności siarki. Zakres temperatury przy wytwarzaniu kompozycji może się zmieniać w zależności od wyjściowego oleju, z reguły w obecności siarki wystarczająca jest temperatura 120°C , korzystnie $125-127^\circ\text{C}$.

Gdy olej i siarkę ogrzewa się w temperaturze poniżej 90°C wprowadzenie do oleju siarki jedynie w wyniku działania temperatury i mieszania jest trudne. Najlepsze wyniki uzyskiwano dotychczas, utrzymując kompozycje w wyżej podanej temperaturze w ciągu od około 30 minut do godziny. Mieszanie ułatwia przebieg reakcji, korzystne jest mieszanie bardzo intensywne. Również bardzo korzystne jest doprowadzanie do mieszaniny w czasie ogrzewania powietrza, zwłaszcza gdy czas ogrzewania mieszaniny nie jest długi. Mieszać można za pomocą strumienia powietrza.

Po zakończeniu reakcji mieszaninę oziębia się. Pozostałe na dnie naczynia kryształy siarki można łatwo oddzielić przez sączenie. Pozostała ciecz po odpowiedniej sterylizacji nadaje się do użycia w postaci iniekcji lub do

rozdziania w kapsułki, np. żelatynowe, do stosowania doustnego.

Korzystna ilość siarki wprowadzanej do oleju wynosi 0,1—2,5% wagowych. Siarka stosowana w większej ilości z reguły wytrąca się. W żadnym przypadku nie wydaje się korzystne stosowanie siarki w większej ilości, gdyż kryterium jakości preparatu jest wielkość dawki podawanej pacjentowi, a nie zawartość siarki w oleju.

Jak wynika z podanego dalej przykładu II, w sposobie według wynalazku wytwarzania siarkowanych nienasyconych olejów ilość siarki, którą można wprowadzić do tych olejów jest ograniczona do około 1%.

Zawartość siarki może być znacznie mniejsza niż 1%. Mniejsza zawartość siarki jest pożądana przy wprowadzaniu iniekcijnym, jak omówiono niżej. Zmiana zawartości siarki w siarkowanym wielokrotnie nienasyconym oleju poniżej 1% ma jedynie wpływ na liczbę kapsulek, jakie w danym czasie musi przyjąć dany pacjent.

Dotychczasowe badania wykazują, że optymalna zawartość siarki przy wprowadzaniu doustnym wynosi około 1%, a przy wprowadzaniu iniekcijnym 0,1—0,3% wagowych w odniesieniu do wagi oleju.

Przepisana pacjentowi dawka oczywiście zmienia się w zależności od danego pacjenta i liczby wypalanych dziennie papierosów. Z reguły odpowiednia jest dawka 3—5 kapsulek zawierających około 1 ml siarkowanego oleju w ciągu pierwszych trzech dni, po czym dawkę stopniowo zmniejsza się.

W przypadku pacjenta wypalającego dużą ilość papierosów korzystnie jest stosować po około 8 kapsulek zawierających po 1 ml siarkowanego oleju z zawartością 1—2% siarki w ciągu pierwszych trzech dni i po 3—4 kapsułki dziennie w ciągu następnych czterech dni. Z reguły wystarcza to do wyeliminowania lub ograniczenia głodu tytoniowego. Zabieg ten może działać w ciągu miesięcy. Jeżeli jednak pacjent odczuwa głód tytoniu, to można mu podać większą ilość zakapsułkowanego siarkowanego oleju.

W przypadku wprowadzania iniekcijnego, domięśniowo lub dostrzewnowo, korzystna zawartość siarki w oleju wynosi poniżej 0,5, zwłaszcza 0,1—0,3% wagowych, a korzystna objętość roztworu 0,5—3 ml. Leczenie można kontynuować stosując pojedyncze iniekcje w ciągu 2—5 dni. Dotychczasowe badania wykazują, że iniekcja siarkowanego oleju jest nieco bolesna przy zawartości w nim powyżej 0,5% siarki. Wprowadzanie w drodze iniekcji nie jest oczywiście konieczne, lecz początkowo może działać szybciej. Z reguły pacjent otrzymujący siarkowany olej w zastrzyku może również otrzymać kapsułki doustne, a następnie w ciągu tygodnia po iniekcji przyjmować po 3—4 kapsułki dziennie.

Przykład I. Sporządzono siarkowany olej, mieszając 50 g sublimowanej siarki produkującej Fisher Scientific z litrem oleju sezamowego. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze około 127°C mieszając ją intensywnie przy użyciu powietrza aż do wprowadzania do oleju całej siarki. Mieszaninę reakcyjną oziębiono do temperatury pokojowej. Pozostałe na dnie naczynia kryształy siarki odsączono i połowę z nich ponownie wprowadzono do cieczy, gdzie uległa powolnemu rozpuszczeniu.

Otrzymany siarkowany olej rozprowadzono do żelatynowych kapsulek w objętości po 1 ml w kapsułce.

Czterem pacjentom wypalającym dziennie po 3 do 4 paczek papierosów podano po 5 kapsulek pierwszego dnia, 5 kapsulek drugiego i po 3 kapsułki w ciągu kolej-

nych czterech dni. Po upływie trzeciego dnia pacjenci nie przejawiali silnego głodu tytoniowego i wypalali po 3—4 papierosów dziennie bez objawów nerwowości odwykowych i symptomów odwykowych.

Pacjentce wypalającej w ciągu 20 lat po 60—80 papierosów dziennie podano 8 kapsulek zawierających po 1 ml oleju z 1% zawartością siarki, powtarzając tę dawkę w ciągu trzech dni. Pacjentka nie przejawiała w tym czasie złego samopoczucia. Leczenie trwało w ciągu 10 dni przy stopniowo malejących dawkach. Pacjentka nie paliła w ciągu czterech miesięcy nie przejawiając głodu tytoniowego.

Te same dawki podano również innym nałogowym palaczom o różnym stopniu nasilenia nałogu. Około 80% z nich prawie natychmiast przestało odczuwać głód tytoniowy, a u około 50% pozostałych nasilenie głodu tytoniowego w trakcie leczenia znacznie się zmniejszyło. Pozostali głodu tytoniowego nie utracili.

Przykład II. Do kolby Erlenmayera odważono 4 g siarki, a następnie wiano 200 ml oleju sezamowego, po czym, mieszając, zawartość ogrzewano w temperaturze 125°C do rozpuszczenia siarki. Ogrzewanie przerwano i doprowadzono kolbę do temperatury pokojowej (5 godzin). Na sączku Büchnera odsączono kryształ siarki, dokładnie przemyto heksanem dla usunięcia oleju i zważono.

Powyższe postępowanie powtórzono trzykrotnie, wając wytrąconą siarkę i obliczając, przez odjęcie, ilość siarki w oleju. Uzyskano następujące wyniki:

początkowa waga siarki: 4,00 g

waga siarki wytrąconej:

próba 1 — 2,05 g

próba 2 — 2,00 g

próba 3 — 1,92 g

% (waga w objętości) siarki w oleju sezamowym:

próba 1 — 1,02%

próba 1 — 1,00%

próba 3 — 0,96%

średnio — 0,99%

Z powyższego wnioskuje się, że roztwory zawierały po przesączeniu około 1% siarki. Preparat stosowano w spo-

sób opisany w przykładzie I. Przy stosowaniu środka opisanego w przykładach nie obserwowano objawów toksyczności u ludzi i zwierząt. Stwierdzono, że również koloidalna siarka skutecznie zapobiega głodowi tytoniowemu lub zmniejsza jego nasilenie, przy podawaniu w dużych dawkach, 5—50 mg 3—10 razy dziennie w ciągu 3—5 dni i stopniowo w większych dawkach w ciągu kilku następnych dni.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania środka do eliminowania lub ograniczania głodu tytoniowego, **znamienny tym**, że kwasy tłuszczowe lub estry kwasów tłuszczowych, o nie-nasyconych wiązaniach allilowych typu $-\text{CH}=\text{CH}-$ $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ i/lub $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ $-\text{CH}_2-$ utlenia się, w temperaturze 110—150°C tlenem lub tlenem powietrza ewentualnie w obecności siarki i/lub inicjatora wolnych rodników, przez dostatecznie długi okres czasu do wzrostu liczby nadtlencowej od około 3 do około 100 w przypadku stosowania siarki oraz około 3 do 400 pod nieobecność siarki.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utlenianiu poddaje się olej zwierzęcy, roślinny lub rybi, korzystnie olej sezamowy.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że olej ogrzewa się w obecności siarki stosowanej w ilości 0,1—3% wagowych.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że olej utlenia się tlenem w obecności inicjatora wolnych rodników.

5. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że utlenianie prowadzi się przez ogrzewanie w obecności tlenu przez okres czasu od około 15 minut do około 2 godzin.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że ogrzewanie prowadzi się przez 0,5—1 godziny w temperaturze 120—130°C.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do oleju wprowadza się siarkę w ilości co najmniej 0,1% wagowych siarki w przeliczeniu na olej.