



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 11.03.75 (P. 178674)

Pierwszeństwo: 11.03.74 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 17.01.77

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1979

Int. Cl.² A61K 31/095

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Bionar Corporation, Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania środka wywołującego niechęć do spożywania alkoholu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania środka wywołującego niechęć do spożywania alkoholu, który może znaleźć zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu alkoholizmu oraz zapobieganiu zatruciom alkoholem.

Z pracy Emannuela Revici „Research in Physiopathology as Basis of Guided Chemotherapy”, wydawnictwo D. van Nostrand Company, Inc. (1961) znane są siarkowane polinienasycone oleje i siarkowane oleje. W podręczniku tym w § 7, str. 711 podano sposób przygotowywania siarkowanych polinienasyconych olejów określanych terminem „wodoronadsiarczki”. Jednakże w podręczniku tym nie ujawniono, że mogłyby one znaleźć zastosowanie jako środki, wywołujące niechęć do spożywania alkoholu ani nie podano jakiejś określonej mieszanki.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że z polinienasyconych olejów, kwasów tłuszczowych lub trójglicerydów można otrzymać środek, wywołujący niechęć do alkoholu, przez poddanie ich w określonych warunkach, reakcji z siarką dokładnie rozdrobioną.

Sposobem według wynalazku środek wywołujący niechęć do spożywania alkoholu i ewentualnie zapobiegający zatruciom alkoholem wytwarza się przez poddanie reakcji polinienasyconego oleju, kwasu tłuszczowego lub trójglicerydu z siarką, korzystnie sublimowaną, którą wprowadza się do oleju w ilości od około 0,1% do około 2,5% wago-

2

wych, przy czym reakcję prowadzi się mieszając reagenty w temperaturze 90—130°C przez okres czasu niezbędny do związania co najmniej 0,1% wagowego siarki w przeliczeniu na ilość oleju, a następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej.

W sposobie według wynalazku stosuje się różne polinienasycone kwasy tłuszczowe, oleje, lub trójglicerydy, które reagują lub łączą się z subtelnie rozdrobioną siarką. Takie kwasy tłuszczowe są dobrze znane i obejmują: olej sezamowy, skoniurowany kwas linoleinowy, skoniguowany kwas oleostearynowy, olej z ziarn bawełny i mieszaniny kwasów tłuszczowych z różnych źródeł, np. olej z wątroby dorsza, olej rybny itp.

Siarkę stosuje się w postaci przesublimowanej, zwanej często kwiatem siarkowym. Sublimowana siarka, otrzymywana w wyniku sublimacji siarki elementarnej, jest substancją powszechnie dostępną na rynku.

Siarkowane oleje lub kwasy tłuszczowe wytwarza się przez dodanie sublimowanej siarki do oleju, np. oleju sezamowego, mieszaninę ogrzewa się następnie mieszając do temperatury nie przekraczającej 130°C. Dobre rezultaty osiąga się, ogrzewając mieszaninę do temperatury 120—127°C. Ogrzewanie do temperatury wyższej niż 130°C powoduje szereg niekorzystnych skutków np. postępującą zmianę barwy mieszaniny. Wyżej podana temperatura została ustalona dla oleju sezamowe-

go. Zakres korzystnych temperatur prowadzenia procesu siarkowania zmienia się w zależności od stosowanego oleju, jednakże na ogół temperatura 120°C, a korzystnie 125°C—127°C jest wystarczająca dla większości olejów, nadających się do tego rodzaju zastosowań.

W przypadku, gdy mieszaninę olej-siarka ogrzewa się w temperaturze niższej niż około 90°C, siarka łączy się z olejem z trudnością i ogrzewanie przy równoczesnym mieszaniu w takiej temperaturze nie prowadzi do wytworzenia trwałego połączenia obu substancji. Dotychczas dobre wyniki uzyskiwano, utrzymując odpowiednią temperaturę przez dłuższy czas, od około 30 minut do 1 godziny. Doświadczalnie ustalono korzystny wpływ intensywnego mieszania na przebieg reakcji, zwłaszcza gdy mieszanina nie jest poddawana długotrwałemu ogrzewaniu. Korzystny wpływ tej operacji wynika z doprowadzenia pewnej ilości powietrza do mieszaniny.

Mieszaninę reakcyjną oziębia się po zakończeniu reakcji. Zazwyczaj w zależności od ilości użytej siarki, część kryształów siarki pozostaje na dnie naczynia w stanie nieprzereagowanym. Pozostałość tę można łatwo oddzielić przez odfiltrowanie. Ciecz, otrzymana po przesączeniu mieszaniny poreakcyjnej, jest gotowa do stosowania po odpowiedniej sterylizacji do wstrzykiwania lub do kapsułkowania do otoczek np. żelatynowych, gdy środek przeznaczony jest do podawania doustnego.

Często korzystne jest ponowne wymieszanie odsączonych kryształów siarki z otrzymaną cieczą, gdyż osiągnąć można w ten sposób wzrost zawartości siarki w preparacie. Kryształy siarki ulegają powolnemu rozpuszczeniu. Korzystnie jest, gdy kryształy ulegają całkowitemu rozpuszczeniu przed zastosowaniem otrzymanego preparatu.

Dobre rezultaty w leczeniu czy zapobieganiu alkoholizmowi osiąga się, stosując preparaty olejowe, wytwarzane sposobem według wynalazku zawierające 0,1—2,5% wagowych siarki w przeliczeniu na ilość oleju. Można stosować preparaty o wyższej zawartości siarki, lecz nie jest to ani konieczne ani szczególnie polecane, gdyż zalecaną dawkę siarki można wprowadzać do organizmu, regulując odpowiednio — zwiększając lub zmniejszając — podawane porcje preparatu. Można wytwarzać preparaty, zawierające przykładowo maksymalnie 4—5% wagowych siarki, lecz dotychczasowe doświadczenia wskazują, że nie uzyskuje się żadnych dodatkowych korzyści, stosując tak silnie nasycone siarką preparaty i że zadowalające wyniki osiąga się, stosując preparaty o zawartości siarki nie wyższej niż 1,0—2,5%.

Obserwuje się, jak wykazano poniżej w przykładzie II, że stosując zalecaną technikę można wytwarzać siarkowane oleje nienasycone o zawartości siarki nie wyższej niż 1%.

Zawartość tę można podwyższyć, wprowadzając ponownie do roztworu wytrącone uprzednio, nasycone olejem kryształy siarki. Przynajmniej część tych kryształów stopniowo ulegnie rozpuszczeniu, dzięki czemu wzrasta zawartość siarki. Stosując tę procedurę wskazane jest zmniejszenie wymiarów wytrącających się kryształów siarki, osiągnąć to

można przez intensywne mieszanie mieszaniny poreakcyjnej w trakcie oziębiania jej. Otrzymane w ten sposób mikrokryształy siarki dodaje się następnie do roztworu. Mieszaninę z niecałkowicie rozpuszczonymi kryształami siarki można kapsułkować i podawać doustnie.

Preparaty mogą zawierać znacznie poniżej 1% siarki, co jest pożądane zwłaszcza w przypadku, gdy preparat jest przeznaczony do podawania w drodze iniekcji. Również w przypadku podawania preparatu doustnie dopuszczalna jest niska zawartość siarki w preparacie, to jest poniżej 1% wagowych,żądana ilość siarki jest wówczas podawana w odpowiednio większej porcji kapsułek.

Dane doświadczalne wykazują, że najkorzystniejsza zawartość siarki w preparacie wynosi w przypadku środków doustnych 1%, zaś w przypadku zastrzyków 0,1—0,3% wagowych w przeliczeniu na masę użytego oleju.

Zalecana dawka jest oczywiście uzależniona od indywidualnego stanu pacjenta oraz od celu z jakim podaje się środek. W przypadku leczenia alkoholizmu, przykładowo, zalecana jest dzienna dawka 5 kapsułek, zawierających po 1 ml siarkowanego oleju o zawartości siarki 1—2% przez pierwsze 3 dni kuracji oraz 3—4 takich kapsułek przez dalsze 4 dni. Dawki takie są na ogół wystarczające do zwalczania całkowitego lub zmniejszenia zapotrzebowania chorego organizmu lub apetytu na alkohol. Niechęć do alkoholu występuje zazwyczaj u pacjenta już w ciągu 24 godzin. Ta prosta kuracja może być prowadzona przez szereg miesięcy. Jednakże, można podawać pacjentowi dodatkowe porcje kapsułkowanego oleju siarkowego w chwilach, gdy odczuwa głód alkoholu.

W przypadku podawania środków, otrzymanych sposobem według wynalazku, w postaci zastrzyków domięśniowych lub dożylnych, korzystne jest stosowanie preparatów, zawierających poniżej 0,5% wagowych siarki, najkorzystniej 0,1—0,3% wagowych i wstrzykiwanie każdorazowo porcji 0,5—3 ml. Stwierdzono doświadczalnie, że zastrzyki mogą być w pewnym stopniu bolesne, jeśli preparat zawiera więcej niż 0,5% siarki.

Środek początkowo jest bardziej skuteczny, jeśli jest podawany w formie zastrzyku. Na ogół, gdy pacjentom podaje się preparat w postaci zastrzyku, zalecane jest równoczesne podawanie 3—4 kapsułek, zawierających siarkowany olej, dziennie przez okres 1 tygodnia od przyjęcia zastrzyku.

W celu wyeliminowania lub zmniejszenia zatrucia alkoholem zalecane jest podanie 2—5 kapsułek. Zatrucie alkoholem powinno ustąpić w ciągu 20—30 minut.

Zatruciom alkoholem można przeciwdziałać, podając 1—2 kapsułki, zawierające po 1 ml siarkowanego oleju o zawartości siarki 1% wagowy, przed rozpoczęciem spożycia alkoholu lub równoległe z pierwszą porcją spożywanego alkoholu.

Przykład I. Siarkowany olej przygotowano przez zmieszanie 50 g sublimowanej siarki (produkt firmy Fischer Scientific) z 1 litrem oleju sezamowego. Mieszaninę ogrzewano do temperatury 127°C, stosując stosunkowo intensywne mieszanie za pomocą powietrza tak długo, aż cała użyta ilość siar-

ki zostanie związana przez olej sezamowy. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono następnie do temperatury pokojowej i na dnie reaktora pojawiły się w trakcie chłodzenia niewielkie ilości kryształów siarki. Kryształy oddzielono od cieczy przez filtrację i około połowy wydzielonych kryształów zmieszano ponownie z otrzymaną cieczą i pozostawiono do powolnego rozpuszczenia.

Otrzymany siarkowany olej poddano kapsułkowaniu, przy czym kapsułki zawierały około 1 ml preparatu każda.

Badaniu poddano 50-letniego pacjenta B.G., alkoholika, od dwudziestu lat spożywającego 0,75—2 litrów wysokoprocentowego alkoholu dziennie. Pacjent poddawany był uprzednio różnym zabiegom, mającym na celu zwalczanie nałogu (nawet leczenia szpitalnego), lecz bezskutecznie. Pacjentowi podano 5 kapsulek, wytworzonych w wyżej opisany sposób, pierwszego dnia i zalecono przyjmowanie po 5 kapsulek drugiego i trzeciego dnia oraz po 3 kapsułki dziennie przez dalsze 4 dni.

Pacjent zameldował o całkowitym braku apetytu na alkohol po pierwszym dniu, przy czym niechęć jego do alkoholu utrzymywała się przez następne dni. Pacjent czuł się przy tym wyjątkowo dobrze.

Przykład II. Odważono 4 g siarki i umieszczono je w kolbie Erlenmeyera. Następnie dodano 200 ml oleju sezamowego. Całość ogrzewano do 125°C mieszając do całkowitego rozpuszczenia siarki. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, w ciągu 5 godzin. Wydzielone kryształy siarki odsączono na lejku Büchnera, przemyto heksanem do usunięcia pozostałości oleju i zważono.

Powyższe doświadczenie wykonano 3 razy. Osad siarki ważono oddzielnie dla każdej próby i zawartość siarki w wytworzonym preparacie obliczano z różnicy w następujący sposób:

Początkowa ilość siarki: 4,00 g.

Ciężar osadu siarki:

Próba 1	2,05 g
Próba 2	2,00 g
Próba 3	1,92 g

Procentowa zawartość siarki w oleju sezamowym (g/ml):

Próba 1	1,02%
Próba 2	1,00%
Próba 3	0,96%
Średnio	0,99%

Z danych tych wynika, że otrzymano roztwory, zawierające po przefiltrowaniu około 1% siarki. Stosując mieszaninę przygotowaną według przykładu II przeprowadzono badania, mające na celu ustalenie skutków podawania preparatu. Badania przeprowadzono na szczurach. Obserwowano, czy istnieje zależność spożycia alkoholu przez szczury od ilości przyjętego preparatu.

Zwierzęta do badań otrzymano z Charles River Breeding Laboratories, Inc. z siedzibą w Wilmington, Massachusetts.

10 szczurom rodzaju żeńskiego, umieszczonym w

dwóch klatkach po 5 sztuk i 10 szczurom rodzaju męskiego, umieszczonym również w 2 klatkach po 5 sztuk podawano dziennie te same ilości wody do picia, wody zawierającej 8% etanolu i pożywienia (puryny).

Dwóm innym grupom zwierząt, z których jedną stanowiło 6 szczurów rodzaju żeńskiego, zaś drugą 6 szczurów rodzaju męskiego, podawano takie same jak poprzednio dzienne porcje pożywienia i czystej wody do picia, lecz nie podawano roztworu alkoholu. Zwierzęta te stanowiły grupę kontrolną.

Po 23 dniach stosowania takiej diety zwierzęta grup badanych przejawiały chęć do alkoholu i stale spożywały podawany im wodny roztwór alkoholu.

Losowo wybrano jedną grupę szczurów rodzaju żeńskiego i jedną grupę szczurów rodzaju męskiego spośród grup badanych. Zwierzętom tym zmieniono dzienną dietę, podając im pożywienie wzbogacone o mieszaninę, otrzymaną w sposób, przedstawiony w przykładzie II, w ilości 1 ml/100 g pożywienia (grupa A). Pozostałym dwóm grupom zwierząt podawano w dalszym ciągu pożywienie i napoje w postaci niezmiennionej (grupa B).

Obliczono dzienne spożycie wody, roztworu etanolu i pożywienia na jednego szczura w grupie A, B i w grupie kontrolnej (grupa C).

Zauważono, że przybytek wagi, spożycie pożywienia i spożycie etanolu w okresie poprzedzającym wprowadzenie do diety mieszaniny, otrzymanej w sposób, opisany w przykładzie II, u szczurów grupy A były równomierne, wykresy przedstawiające rozwój zwierząt miały przebieg analogiczny jak obserwowany dla zwierząt grupy B. Od momentu wprowadzenia środka, wytwarzanego sposobem, opisanym w przykładzie II, obserwowano różnice powyższych wielkości dla obu grup zwierząt.

W trakcie 23-dniowego okresu początkowego wszystkie zwierzęta, należące do grup A i B nabrały zwyczaju picia alkoholu i po 23 dniach spożycie alkoholu w obu badanych grupach zwierząt było niemal identyczne. Średnie dzienne spożycie roztworu etanolu wynosiło około 22 ml na jednego szczura. Bezpośrednio po wprowadzeniu do diety zwierząt grupy A środka, wytworzonego w sposób, opisany w przykładzie II, już 24 dnia zaobserwowano u tych zwierząt wyraźne i samorzutne zmniejszenie spożycia alkoholu. W ciągu ósmego i dziewiątego dnia po wprowadzeniu preparatu, otrzymanego sposobem według wynalazku, do diety zwierząt grupy A spożycie alkoholu spadło do 10,5 ml roztworu alkoholu na jedno zwierzę. Średni spadek spożycia alkoholu w grupie szczurów rodzaju żeńskiego grupy A wynosił 12 ml na jedno zwierzę dziennie; spadek ten był statystycznie istotny. W grupie szczurów rodzaju męskiego zaobserwowano średni spadek spożycia alkoholu o 8 ml dziennie na jedno zwierzę, co było również statystycznie istotną wartością. Większy spadek spożycia alkoholu w grupie szczurów rodzaju żeńskiego wynika prosto z większej objętości przyjmowanego przez nie roztworu alkoholu.

Nie stosowano żadnych specjalnych zabiegów,

mających na celu zniechęcenie lub zachęcenie zwierząt do picia alkoholu ani specjalnych środków, odciągających uwagę zwierząt w trakcie picia przez nie alkoholu.

Nie obserwowano żadnych ubocznych efektów, wynikających ze stosowania środka, otrzymanego w sposób opisany w przykładzie II, wszystkie zwierzęta przetrwały i rozwijały się dalej w sposób przewidziany przez Charles Biver Breeding Laboratories Inc.

Powyższe doświadczenia wskazują wyraźnie, że środek, wytworzony według przykładu II, zmniejsza w wyraźny sposób spożycie alkoholu przez szczury, przy czym zmniejszenie spożycia następuje w sposób samorzutny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania środka wywołującego niechęć do spożywania alkoholu i ewentualnie zapo-

biegającego zatruciom alkoholem, znamienny tym, że polinienasycony olej, kwas tłuszczowy lub trójgliceryd poddaje się reakcji z siarką, korzystnie sublimowaną, wprowadzając do oleju siarkę w ilości 0,1—2,5% wagowych, przy czym reakcję prowadzi się, mieszając reagenty w temperaturze 90—130°C przez okres czasu niezbędny do związania co najmniej 0,1% wagowego siarki w przeliczeniu na ilość oleju, następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej, po czym ewentualnie przeprowadza się dodatkowo oddzielanie wytrąconych kryształów siarki od siarkowego oleju, z których ewentualnie co najmniej część umieszcza się z powrotem w siarkowanym oleju i pozostawia do powolnego rozpuszczenia, zaś siarkowany olej ewentualnie poddaje się sterylizacji.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się do związania 0,1—1% wagowego siarki w przeliczeniu na ilość oleju.