



(12) PATENT

(19) NO

(11) 332806

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 36/00 (2006.01)
A61K 36/10 (2006.01)
A61K 36/18 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/296 (2006.01)
A61K 31/11 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20044877	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.05.02 PCT/EP2003/04611
(22)	Inng.dag	2004.11.09	(85)	Videreføringsdag	2004.11.09
(24)	Løpedag	2003.05.02	(30)	Prioritet	2002.05.10, IT, MI02A000994
(41)	Alm.tilgj	2004.11.09			
(45)	Meddelt	2013.01.14			

(73)	Innehaver	Indena SpA, Viale Ortles, 12, IT-20132 MILANO, Italia
(72)	Oppfinner	Ezio Bombardelli, Via Val di Sole, 22, IT-20141 MILANO, Italia Roberto Seghizzi, c/o Indena SpA, Viale Ortles, 12, IT-20139 MILANO, Italia Paolo Morazzoni, c/o Indena SpA, Viale Ortles, 12, IT-20139 MILANO, Italia Antonella Riva, c/o Indena SpA, Viale Ortles 12, IT-20139 MILANO, Italia
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Farmasøytiske sammensetninger inneholdende ekstrakter og anvendelse av ekstraktene for fremstilling av medikamenter til behandling av seksuelle dysfunksjoner hos kvinner og menn
(56)	Anførte publikasjoner	ARIF ADIMOELJA, "Phytochemicals and the breakthrough of traditional herbs in the management of sexual dysfunctions", International Journal of Andrology, vol. 23, Suppl. 2, 2000, s. 82-84 US 2001008638 A1 WO 0213842 A1
(57)	Sammendrag	

Farmasøytiske sammensetninger omfattende: ekstrakter av *Tribulus terrestris*, *Epimedium koreanum*, *Cinnamon cassia* i henholdsvis vektforholdet 1,5-3,5:1-2:0,1-0,4, samt eventuelt arginin eller en fysiologisk ekvivalent ester, salt eller prekurser derav. Sammensetningene er egnet til behandling av seksuelle dysfunksjoner hos merm og kvinner.

Foreliggende oppfinnelse angår formuleringer av farmasøytiske sammensetninger inneholdende ekstrakter samt anvendelse av nevnte ekstrakter for fremstilling av medikamenter til behandling av seksuelle dysfunksjoner hos
5 kvinner og menn.

Seksuelle dysfunksjoner har stor viktighet og utgjør gjenstanden for intens biomedisinsk forskning. I henhold til nylig statistikk påvirker problemet med impotens i sine forskjellige former (fravær av libido og erektile dysfunksjoner) omkring 70 % av befolkningen med alder omkring 50
10 og over. Graden av impotens i sine forskjellige former varierer selvfølgelig i sin alvorlighet, spesielt blant de eldre hvor den ofte er fysiologisk assosiert med andre lidelser så som hjerte- eller nyresykdom.

15 Medikamentene som nå er tilgjengelige for å behandle slike dysfunksjoner, spesielt erektile dysfunksjon, innbefatter hormoner så som testosteron, VIP, prostaglandinderivater (PG_s) samt kardiovaskulære midler så som papaverin, fenoksybenzamin og fentolamin.

20 Imidlertid gir ingen av disse medikamenter en tilfredsstillende permanent løsning på problemet på grunn av bieffektene de gir og behovet for en intrakavernøs eller intrauretral injeksjon i tilfellet med for eksempel papaverin og PGE₂.

25 Nylig har cGMP fosfodiesteraseinhibitorer blitt utviklet som er spesielt nyttige ved behandling av impotens og er aktive via oral rute. Et av disse midler, kalt Sildenafil (WO 94/28902), er allerede på markedet.

Her igjen er imidlertid bieffektene ikke små og behovet for
30 sikrere og mer effektive behandlinger er allerede sterkt følt.

Flere produkter av naturlig opprinnelse (i hovedsak plante-, men også dyrebaserte) blir nå studert av moderne farmakologi på basis av indikasjoner oppnådd fra tradisjonell medisin for å vurdere den mulige vitenskapelige basis for deres empiriske bruk.

Biokjemiske studier har vist den store kompleksitet av mekanismene involvert i de fysiologiske prosesser assosiert med seksuell aktivitet så som penil og klitoriell ereksjon, vaginal lubrikasjon, ejakulering og orgasme.

10 Fremmende forbindelser så som nitrogenoksid (NO), enzymfaktorene involvert i metabolismen av cAMP- og cGMP-messengere, de adrenergiske reseptorer hos de glatte muskelcellemembraner, dopaminergiske neurotransmittere og reseptorene for PG eller andre hormoner er mulige mål for
15 en farmakologisk behandling av impotens og andre seksuelle dysfunksjoner.

Det er innlysende vanskelig å gi en tilfredsstillende løsning på dette spesielle problem fordi i tillegg til de rent biokjemiske og fysiologiske aspekter finnes det også
20 miljømessige og psykologiske faktorer som ytterligere kan komplisere det kliniske bilde av pasienter som lider av seksuelle forstyrrelser.

Fra ARIF ADIMOELJA, «Phytochemicals and the breakthrough of traditional herbs in the management of sexual
25 dysfunctions», International Journal of Andrology, vol. 23, Suppl. 2, 2000, s. 82-84, er det kjent at tradisjonelle urter har stått for et gjennombrudd innen behandling av erektil dysfunksjon. Dokumentet omhandler effekten av Tribestan® som er protodioscin phytokjemiske forbindelser
30 utledet fra *Tribulus terrestris* L.

Fra US 2001008638 A1 er det kjent en oral formulering beregnet på å øke nivået av testosteron i et menneske. Formuleringen består av en kjerne inneholdende minst ett

prohormon av bl.a. *Tribulus terrestris* som lenge har vært kjent som en medisinsplante brukt mot bl.a. impotens.

Fra WO 0213842 A1 er det kjent sammensetninger for behandling av seksuell dysfunksjon bestående av ikarisid I eller anhydroikaritin utledet fra planter tilhørende
5 *Epimedium* familien, hvor planten kan være *Epimedium koreanum*.

Det har nå blitt funnet at en kombinasjon av ekstrakter av medisinske planter med spesielle egenskaper, i visse
10 forhold, gir spesielt tilfredsstillende terapeutiske resultater ved behandling av seksuelle dysfunksjoner hos menn og kvinner.

Oppfinnelsen angår spesielt farmasøytiske sammensetninger omfattende:

15 • ekstrakter av *Tribulus terrestris*, *Epimedium koreanum*, *Cinnamon cassia* i henholdsvis vektforholdet 1,5-3,5:1-2:0,1-0,4; samt eventuelt

• arginin eller en fysiologisk ekvivalent ester, salt eller prekursor derav og et egnet bæremiddel eller
20 eksipient.

Ekstrakter av *Tribulus terrestris*, *Epimedium koreanum*, *Cinnamon cassia* er kjent og allerede brukt i enkelte typer tradisjonell medisin for liknende forhold, men ingen assosiasjon mellom dem er kjent, spesielt i de spesifikke
25 forhold som er angitt ovenfor.

Spesielt er *Tribulus terrestris*-ekstrakt kjent for å inducere syntese av testosteron som er et hormon som er ansvarlig for stimulering av seksuell lyst hos både menn og kvinner; *Epimedium koreanum*-ekstrakt, som er rik på prenylerte flavonoider, har en vasodilaterende effekt fremmet
30 av NO-frigjøring slik at ekstraktet utfører en vasokinetisk

aktivitet på arteriene og arteriolene; og *Cinnamon cassia*-ekstrakt stimulerer indirekte libido ved å virke på de lyst-relaterte dopaminreseptorer.

Imidlertid kan de terapeutiske resultater som kan bli opp-
5 nådd med sammensetninger ifølge oppfinnelsen, ikke bli for-
klart alene på basis av aktiviteten av hvert ekstrakt;
faktisk har det overraskende blitt funnet at når ekstrak-
tene blir assosiert i mengdeforhold som er forskjellige fra
dem angitt ovenfor, forblir de inaktive og kan til og med
10 forverre forstyrrelsen. En reell økning i seksuell aktivi-
tet kan følgelig kun bli oppnådd ved å bruke ekstraktene av
de forskjellige planter i et nøyaktig forhold som øker både
libido og blodtilførselen til de genitale organer.

Vektforholdet av ekstrakter av *Tribulus terrestris*,
15 *Epimedium koreanum* og *Cinnamon cassia* er fortrinnsvis
2,5:1,5:0,2.

Arginin, dets salt, ester eller prekursor er, når det blir
brukt, tilstede i et kvantitativt forhold på mellom 0,5 og
1,5, fortrinnsvis 1, i forhold til planteekstraktene.

20 Ekstrakter av de medisinske planter angitt ovenfor, oppnådd
ved konvensjonelle teknikker så som ekstraksjon med opp-
løsningsmidler eller superkritiske væsker, kan bli brukt
for formålene med foreliggende oppfinnelse.

Imidlertid er bruken av standardiserte ekstrakter med et på
25 forhånd bestemt innhold av visse karakteristiske kompo-
nenter av ekstraktet foretrukket: for eksempel vil *Tribulus*
terrestris-ekstrakt inneholde omkring 40% av saponiner
uttrykt som dioscin; *Epimedium koreanum*-ekstrakt er for-
trinnsvis et ekstrakt med et flavonoid-innhold (uttrykt som
30 ikarin) på omkring 60%; og *Cinnamon cassia*-ekstrakt har
fortrinnsvis et kanelsyrealdehyd-innhold på omkring 70%.

Når ekstraktene fremstilles kan forskjellige deler av plantene bli brukt ettersom de inneholder de aktive bestanddeler i forskjellige konsentrasjoner.

5 Hele planten blir brukt for å fremstille spesielt *Epimedium koreanum*-ekstrakter, *Tribulus terrestris*-ekstrakter blir fortrinnsvis laget av de deler av planten som ligger over bakken samt frø fra planten. I begge tilfeller blir ekstraksjonen fortrinnsvis utført med en 40% etanol/vannblanding ved temperaturer på 25-85°C, fortrinnsvis ved
10 50°C.

Cinnamon cassia-ekstrakter blir fortrinnsvis fremstilt ved ekstraksjon fra barken av stammen med karbondioksid under superkritiske trykkbetingelser på mellom 150 og 300 bar, fortrinnsvis 210 bar.

15 Ekstraktene av *Tribulus* og *Epimedium* kan bli ytterligere anriket med hensyn på aktive bestanddeler ved tilbakeekstraksjon av de konsentrerte vandige ekstrakter med vannublandbare oppløsningsmidler, hvilket ekstraheres med tilstrekkelig selektivitet enten henholdsvis flavonoidene
20 eller saponinene. Passende vann-ublandbare eller delvis blandbare oppløsningsmidler er fortrinnsvis etylacetat eller n-butanol, hvor de benyttede oppløsningsmidler, etter tørking, blir konsentrert til tørrhet eller til et lite volum, fortynnet med aprotiske oppløsningsmidler så som
25 alifatiske estere eller alifatiske eller aromatiske hydrokarboner, hvor de aktive bestanddeler er uoppløselige. Utfelling av de aktive prinsipper i aprotiske oppløsningsmidler tillater å fjerne uønskede inerte substanser og konsentrere de aktive prinsipper.

30 Opprensning av ekstraktet av *Cinnamon cassia* er ikke nødvendig ettersom ekstraksjonssystemet er tilstrekkelig selektivt.

- Oppfinnelsen angår også anvendelsen av *Tribulus terrestris*-, *Epimedium koreanum*- og *Cinnamon cassia*-ekstrakter med et vektforhold på henholdsvis 1,5-3,5:1-2:0,1-0,4, samt eventuelt arginin eller fysiologisk ekvivalent estere,
- 5 salter eller prekursorer derav, ved fremstilling av medikamenter til behandling av seksuelle dysfunksjoner hos menn og kvinner, og spesielt til behandling av impotens, erektil dysfunksjon, libido-forstyrrelser, frigiditet og anorgasmia.
- 10 Blandingen av ekstrakter ifølge oppfinnelsen må bli tatt kronisk, ikke bare umiddelbart før seksuelt samleie, selv om responsen hos enkelte individer finner sted ved første behandling, innen 30 minutter fra inntak av medikamentet.

- Kronisk administrasjon av sammensetningene ifølge oppfin-
- 15 nelsen forårsaker ingen vesentlige bieffekter, blir godt tolerert og endrer ikke de delikate hormonbalansenem spesielt androgen/østrogen-balansen, som styrer større fysiologiske hendelser hos menn og kvinner så som andropausen og menopausen.

- 20 Eksempler på egnede former for administrasjon av sammensetningene ifølge oppfinnelsen innbefatter tabletter, myke og harde gelatinkapsler, suppositorier og drikkbare preparater inneholdende enhetsdoser på mellom 100 og 300 mg av *Tribulus terrestris*-ekstrakt og enhetsdoser av de andre
- 25 komponenter i samsvar med vektforholdene angitt ovenfor. Fastfase-formuleringer så som tabletter med umodifisert frigjøring eller som er gastroresistente eller drikkbare flytende former, er spesielt foretrukket.

- De følgende eksempler er gitt for å illustrere oppfinnelsen.
- 30

Eksempel 1 - Fremstilling av belagte tabletter

Hver 700 mg belagte tablett inneholder:

	<i>Tribulus terrestris</i>	250,00 mg
	<i>Epimedium koreanum</i>	150,00 mg
	<i>Cinnamon cassia</i>	20,00 mg
	L-arginin	100,00 mg
5	Soyapolysakkarider	55,00 mg
	Silisiumdioksid	14,00 mg
	Silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose	92,00 mg
	Magnesiumstearat	4,00 mg
	Hydroksypropylmetylcellulose	6,40 mg
10	Talkum	5,20 mg
	Titandioksid	2,00 mg
	Glyserol	0,12 mg
	Polysorbat 80	0,80 mg
	Kinolin	0,43 mg
15	Indigotin	0,05 mg

Eksempel 2 - Fremstilling av harde gelatinkapsler

Hver 340 mg kapsel inneholder:

	<i>Tribulus terrestris</i>	125,00 mg
	<i>Epimedium koreanum</i>	75,00 mg
20	<i>Cinnamon cassia</i>	10,00 mg
	L-arginin	50,00 mg
	Soyapolysakkarider	25,00 mg
	Silisiumdioksid	7,00 mg
	Silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose	45,00 mg
25	Magnesiumstearat	1,50 mg
	Talkum	1,50 mg

Eksempel 3 - Fremstilling av myke gelatinkapsler

Hver 700 mg myk gelatinkapsel inneholder:

	<i>Tribulus terrestris</i>	125,00 mg
30	<i>Epimedium koreanum</i>	75,00 mg
	<i>Cinnamon cassia</i>	10,00 mg
	L-arginin	50,00 mg

	Soyapolysakkarider	20,00 mg
	Middelskjedete triglyserider	100,00 mg
	Polysorbat 80	10,00 mg
	Soyaolje	300,00 mg
5	Kolloidalt silisiumdioksid	10,00 mg

Eksempel 4 - Fremstilling av en drikkbar oppløsning

Hver 10 ml kapsel inneholder:

	<i>Tribulus terrestris</i>	250,00 mg
	<i>Epimedium koreanum</i>	150,00 mg
10	<i>Cinnamon cassia</i>	20,00 mg
	L-argininhydroklorid	100,00 mg
	Glyserol	3000,00 mg
	Polysorbat 20	800,00 mg
	Propylenglykol	1000,00 mg
15	Acesulfam K	175,00 mg
	Natriumsakkarin	40,00 mg
	Neohespiridin DC	2,50 mg
	Smakstilsetning	300,00 mg
	Kaliumsorbat	11,70 mg
20	Metylparaben	8,30 mg
	Renset vann q.s. til	10,00 ml.

Eksempel 5 - Fremstilling av et oppløselig granulat

Hver 5000 mg pose inneholder:

	<i>Tribulus terrestris</i>	250,00 mg
25	<i>Epimedium koreanum</i>	150,00 mg
	<i>Cinnamon cassia</i>	20,00 mg
	L-argininhydroklorid	100,00 mg
	Polysorbat 20	500,00 mg
	Acesulfam K	175,00 mg
30	Natriumsakkarin	40,00 mg
	Neohespiridin DC	2,50 mg
	Smakstilsetning	300,00 mg

Inulin	1000,00 mg
Mannitol	2412,50 mg

P a t e n t k r a v

1. Farmasøytiske sammensetninger omfattende:

- ekstrakter av *Tribulus terrestris*, *Epimedium koreanum*, *Cinnamon cassia* i henholdsvis vektforholdet 1,5-
5 3,5:1-2:0,1-0,4; samt eventuelt

- arginin eller en fysiologisk ekvivalent ester, salt eller prekursor derav og et egnet bæremiddel eller eksipient.

2. Sammensetninger ifølge krav 1, hvor vektforholdet av
10 ekstraktene av *Tribulus terrestris*, *Epimedium koreanum* og *Cinnamon cassia* er 2,5:1,5:0,2.

3. Sammensetninger ifølge krav 1 eller 2 inneholdende *Tribulus terrestris*, *Epimedium koreanum*, *Cinnamon cassia*-ekstrakter samt henholdsvis L-arginin eller L-arginin-
15 hydroklorid i vektforhold på 1,5-3,5:1-2:0,1-0,4:0,5-1,5.

4. Sammensetninger ifølge krav 3, hvor vektforholdet av *Tribulus terrestris*, *Epimedium koreanum*, *Cinnamon cassia*-ekstrakter og L-arginin eller L-argininhydroklorid er 2,5:1,5:0,2:1.

- 20 5. Anvendelse av *Tribulus terrestris*-, *Epimedium koreanum*-, *Cinnamon cassia*-ekstrakter med et vektforhold på henholdsvis 1,5-3,5:1-2:0,1-0,4, samt eventuelt arginin eller fysiologisk ekvivalente estere, salter eller prekursorer derav, ved fremstilling av medikamenter til be-
25 handling av seksuelle dysfunksjoner hos menn og kvinner.

6. Anvendelse ifølge krav 5 hvor medikamentet er egnet til behandling av impotens, erektil dysfunksjon, libidoforstyrrelser, frigiditet og anorgasmia.