



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **335002**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 36/16 (2006.01)

A61K 36/39 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20060679	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.07.06 PCT/EP2004/07374
(22)	Inng.dag	2006.02.10	(85)	Videreføringsdag	2006.02.10
(24)	Løpedag	2004.07.06	(30)	Prioritet	2003.07.11, IT, MI03A001428
(41)	Alm.tilgj	2006.02.10			
(45)	Meddelt	2014.08.18			
(73)	Innehaver	Indena SpA, Viale Ortles, 12, IT-20132 MILANO, Italia			
(72)	Oppfinner	Ezio Bombardelli, Via Val di Sole, 22, IT-20141 MILANO, Italia			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Kombinasjoner av vasoaktive substanser og deres anvendelse i behandlingen av seksuell dysfunksjon			
(56)	Anførte publikasjoner	US 2003008020 A1 US 2002034557 A1 DREWES SIEGFRIED ET AL., "Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity", Phytochemistry, vol. 62, no. 7, 2003, s. 1019-1025 EP 0304603 A1 EP 0418806 A1 EP 0692250 A2 US 2002013280 A1			
(57)	Sammendrag				

Denne oppfinnelsen vedrører kombinasjoner av vasoaktive substanser som er nyttige ved behandling av seksuelle dysfunksjoner forbundet med dårlig blodtilførsel og/eller utilstrekkelig lubrikasjon. De aktive forbindelsene velges fra a: esculosid eller visnadin; - forskolin eller ekstrakter inneholdende det, eller alternativt rensede lipofile ekstiakter av planter av genuset Ipomea; - *estere av ximønenyic syre*; - eventuelt minst én forbindelse valgt fra icarin eller derivater eller ekstrakter derav inneholdende det og *Ginkgo biloba* dimeriske flavoner. Kombinasjonen av disse vasokative substansene er inkorporert i geler og lotioner designet for påføring på de genitale organene. Disse formuleringene er nyttige for å indusere ereksjon i de mannlige og kvinnelige kjønnsorganene og for å forbedre orgasme og seksuell utførelse. Formuleringene er spesielt nyttige ved behandlingen av seksuell dysfunksjon hos kvinner.

Foreliggende oppfinnelse vedrører kombinasjoner av vasoaktive substanser som er nyttige ved behandling av seksuell dysfunksjon forbundet med dårlig lokal blodtilførsel og/eller utilstrekkelig lubrikasjon. Nærmere bestemt vedrører oppfinnelsen en topisk sammensetning som angitt i krav 1 og en anvendelse av en kombinasjon av sammensetningen som angitt i krav 4.

Tap av erektile kapasitet hos menn er en hendelse som negativt påvirker den skadelidendes fysiske, følelsesmessige og sosiale sfære. Når denne seksuelle dysfunksjonen oppstår, fører det til at menn forventer enda en "fiasko" hver gang de har samleie, således fremkalles en spesiell sinnsstemning som er både årsak til og resultat av et problem som opprinnelig bare var fysisk.

Da seksualitet er et viktig kommunikasjonsmiddel for et par, fører forringelse av erektile potens til en opphopning av følelsesmessig spenning mellom de to partnerne og en konsekvent forringelse av deres forhold. Tap eller fravær av erektile kapasitet og lubrikasjon i ulik grad utgjør også et alvorlig problem hos kvinnen med uheldige konsekvenser for parets forhold. Et mangfold av formidlere og mottakere er involvert i oppsvulmingen av de mannlige og kvinnelige genitale organene. Acetylkolin (Ach) er for eksempel den best kjente parasympatiske nevrotransmitteren. *In vitro* forårsaker det avslapping av stripet glattmuskulatur tidligere sammentrukket ved noradrenalin, og sammentrekning av glattmuskulaturcelle isolerer. Dette antyder at hovedoppgaven til Ach er å trekke sammen den glatte muskulaturen og bestemme frigivningen av en substans som forårsaker kavernøs avslapping. I tillegg til Ach frigir de parasympatiske nervene andre nevrotransmittere inkludert nitrogenoksid (NO), VIP og CGRP (calcitonin genrelatert peptid).

Nitrogenoksid (NO) syntetiseres fra L-Arginin gjennom virkningen av enzymet NOS (nitrogenoksid syntetase). De to NO-kildene i penis og klitoris er representert ved de parasympatiske nerveendene og endotelet, syntetisert ved forskjellige NOS-enzymmer: nNOS (nevronalt NOS), som er tilstede i de parasympatiske nervernes cytoplasma, og eNOS (endotel NOS), funnet i blodkarenes og trabakelvevets endotel, som hovedsakelig ser ut til å binde til cellemembranene. Mange forsøk har vist at stimulering av de parasympatiske nervene fører til NO-frigiving som et resultat av direkte virkning ved nerveendene (reaksjon katalysert ved nNOS) og indirekte virkning resulterende fra effekten av Ach, frigitt ved de parasympatiske nervene, på det vaskulære endotelet, med stimulering av eNOS. Det vises også støtte av en tonisk frigivning av NO ved endotelet og involveringen av delvis oksygentrykk. Perioder når det delvise oksygentrykket er lavt, som i tilstander av

slapphet, forbindes faktisk med redusert NO-aktivitet. Endelig har forskjellige studier bekreftet andre substansers evne, hvis fysiologiske betydning ikke ennå er etablert, til å bestemme NO-frigivningen ved endoteliet. Det kliniske beviset på at NO spiller en rolle ved ereksjon av penis inkluderer observasjonen om at intravenøs injisering av NO-frigivende substanser kan frembringe en ereksjon hos både impotente menn og hos menn med normal seksuell potens.

Ach frigitt ved de parasympatiske fibre binder til muskarinreseptorer tilstede på endotel cellemembranene og de glatt muskulaturcellemembranene. I endotelet fremmer denne bindingen aktiveringen av eNOs med påfølgende frigivning av NO og inhibering av noradrenalin (NA). Inhibering av NA-frigivning er viktig for ereksjonens fysiologi. NA, frigitt ved de sympatiske nerveendene, binder med α_1 -adrenerge membranreseptorer (i det kavernøse vevet er det flere type α -reseptorer enn type β -reseptorer i et forhold på 10:1), som fører til en økning av fosfolipase C-aktivitet (PLC), som konverterer fosfatidylinositol (PIP) til inositoltrifosfat (IP3) og diacylglycerol (DAG). IP3 induserer frigivningen av kalsiumioner fra sarkoplasma reticulum, og DAG stimulerer enzymproteinkinase C (PKC). Dette enzymet øker den intracytoplasmiske kalsiumkonsentrasjonen ved å åpne L-type kalsiumkanaler og stenge kaliumkanaler, noe som fører til sammentrekningen av den glatte muskulaturen.

NO frigitt ved de parasympatiske nerveendene og endotelet, er et lipofilt molekyl og derfor i stand til å krysse glattmuskulaturcellemembranen.

Til tross for dets korte halveringstid (omkring 5 sekunder) etter å ha nådd muskelcellens cytoplasma, stimulerer det dens reseptor, enzymguanylatcyklase, for å konvertere guanosintrifosfat (GTP) til den andre aktive signalforbindelse, syklisk guanosinmonofosfat (cGMP). cGMPs intracytoplasmiske nivåer kontrolleres ved omfanget av den nitrgiske stimulansen og katabolismen til enzymfosfodiesterase V (PDE). Når den er stimulert, aktiverer cGMP-enzym proteinkinase G (PKG), som stenger L-type kalsiumkanalene og åpner kaliumkanalene. VIP, som prostanoide (PGE1), reagerer hovedsakelig via spesifikke reseptorer på den myke muskelcellens overflate, og stimulerer enzymadenylatcyklase (et membran-enzym). Dette enzymet konverterer ATP til syklisk AMP (cAMP), som på sin side forårsaker reduksjon av den intracellulære kalsiumkonsentrasjonen og avslapping av de myke musklene.

Det har nå blitt funnet at ved å assosiere esculosid eller visnadin, icarin og derivater eller ekstrakter som inneholder det, amentoflavon, dimere av *Ginkgo biloba*, forskolin eller rensede ekstrakter av *Coleus forskolii*, rensede ekstrakter av planter av genuset *Ipomea* og estere av ximenynicsyre, som modifierer fysiologisk dempede eller endrede parametere, og utnytte de synergiske vekselvirkningene mellom de aktive bestanddelene, kan funksjonaliteten til de genitale organene gjenopprettes svært effektivt.

Foreliggende oppfinnelse vedrører spesielt kombinasjoner av vasoaktive substanser nyttige ved behandlingen av seksuelle dysfunksjoner forbundet med lav lokal blodtilførsel til de mannlige og kvinnelige kjønnsorganene.

Den topiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen er angitt i krav 1.

Anvendelsen ifølge oppfinnelsen av en kombinasjon av nevnte sammensetning for fremstillingen av sammensetninger for den topiske behandlingen av seksuelle dysfunksjoner er angitt i krav 4.

Visnadin er en kumarin hovedsakelig funnet i frøene fra *Ammi visnaga*, en plante tradisjonelt anvendt for å behandle anginoforstyrrelser. Forbindelsen har nylig blitt anvendt innen farmasien som en koronar dilator. Vi har i flere tilfeller vist at denne forbindelsen ved topisk påføring har en sterk vasokinetisk virkning på de prekapillære arteriene og arteriolene, og øker blodstrømningen og vevsperfusjonen (EP 0418806). Avleveringen av arterieblod på de erektile vevene induserer begynnelsen av ereksjonen og opprettholder den så lenge forbindelsen er tilstede i vevene. Visnadin har også en anti-fosfodiesteraseaktivitet nyttig for å opprettholde de sykliske nukleotidene.

Esculosid, et kumaringlukosid tilstede i mange planter, slik som *Aesculus hippocastanum*, *Fraxinus communis*, etc., innehar en vasokinetisk virkning og venotropisk aktivitet på både venøse og arterielle nivåer.

Icarin og dens derivater virker på cGMP fosfodiesterase V. Høye cGMP-nivåer kreves for å opprettholde ereksjonen i de mannlige og kvinnelige genitale organene og følgelig prestasjonen nødvendig for samleie. Icarinderivater inkluderer 7-hydroksyetyl-icarin eller 7-aminoetyl-icarin, 7-hydroksyetyl-3-O-ramnosyl-icarin, 7-aminoetyl-7-desgluko-3-ramnosyl-icarin, 8-dihydro-icarin og dens glukosider i 7 og 3, og 7-hydroksyetyl-7-desgluko-icarin.

Amentoflavon er et biflavon tilstede i beskjedne mengder i mange planter, slik som *Ginkgo biloba*, *Brakeringea zanguebarica* og *Taxus sp.* Tilsetningen av amento-
 flavon er spesielt nyttig i noen formuleringer, og den er en av gjenstandene for i
 denne oppfinnelsen da den virker som en svært kraftig fosfodiesteraseinhibitor og
 5 på oksytocinfrigivingen, som er et kjent afrodisiakum i små mengder.

Forskolin og ekstraktene som inneholder det er en kjent adenylatsyklaseagonist. Et
 rensset ekstrakt av *Coleus forskolii* er spesielt foretrukket.

Planteekstrakter av genuset *Ipomea* innehar også vesentlig aktivitet på adenylat-
 syklase, den standardiserte ekstrakten av *Ipomea hederacea*, *Ipomea parassitica*
 10 og *Ipomea batatas* er spesielt foretrukket.

Formuleringene ifølge oppfinnelsen bedrer seksuell utførelse, spesielt hos kvinner.
 En forbindelse i gelform inneholdende 1% esculosid, 0,2% forskolin og 1% etyl-
 ximenynat ble for eksempel administrert til en gruppe på 10 frivillige kvinner i
 fruktbar alder. Effektivitetstesten, der blodstrømningsparametrene i de eksterne
 15 genitale organene ble instrumentelt målt ved en ikke-invasiv fremgangsmåte (Laser
 Doppler og optisk prøve videokapillarskopi) viste at blodstrømningen økte med opp
 til 200 % av den basale verdien; når det gjelder subjektive følelser, rapporterte
 pasientene generelt velvære og seksuell opphisselse innen en halv time. Hos menn
 fører anvendelse av formuleringene ifølge oppfinnelsen til en rask ereksjon som
 20 forlenges så lenge som kreves for å fullføre samleiet.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

Esculosid	1,00 g
Etylximeniat	2,00 g
Coleus rensset ekstrakt > 80%	0,20 g
Polyetylen 400	10,00 g
Etoksydiglykol (Transcutol – Gattefossé)	10,00 g
Caprylic/Capric PEG-6 glyserider	10,00 g
(Softigen 767 – Huls)	
Sorbitol	10,00 g
Polysorbat 20	8,00 g
Karbomer (Ultrez 10 – BF Goodrich)	1,00 g

Imidazolidinylurea	0,30 g
Xantangummi (Keltrol TF – Kelco)	0,30 g
Metylparaben	0,20 g
Dinatrium EDTA	0,10 g
Hydroksytoluenbutoksid	0,05 g
10 % sol. natriumhydroksid	2,00 g
Parfyme (Jenny – Dragoco)	0,01 g
Vann	q.s. til 100 g

Eksempel 2

Visnadin	1,00 g
Etylximeninat	2,00 g
Coleus renset ekstrakt > 80 %	0,20 g
Polyetylen 400	10,00 g
Etoksydiglykol (Transcutol – Gattefossé)	10,00 g
Caprylic/Capric PEG-6-glyserider	10,00 g
(Softigen 767 – Huls)	
Sorbitol	10,00 g
Polysorbat 20	8,00 g
Karbomer (Ultrez 10 – BF Goodrich)	1,00 g
Imidiazolidinylurea	0,30 g
Xantangummi (Keltrol TF – Kelco)	0,30 g
Metylparaben	0,20 g
Dinatrium EDTA	0,10 g
Hydroksytoluenbutoksid	0,05 g
10 % sol. natriumhydroksid	2,00 g
Parfyme (Jenny – Dragoco)	0,01 g
Vann	q.s. til 100 g

Eksempel 3

Visnadin	1,00 g
7-hydroksyetyl-7-desgluko-ikarin	1,00 g
Forskolin	0,20 g
Amentoflavon	0,20 g

Etylximeninat	2,00 g
Polyetylen 400	10,00 g
Etoksydiglykol (Transcutol – Gattefossé)	10,00 g
Caprylic/Capric PEG-6-glyserider	10,00 g
(Softigen 767 – Huls)	
Sorbitol	10,00 g
Polysorbat 20	8,00 g
Karbomer (Ultrez 10 – BF Goodrich)	1,00 g
Imidiazolidinylurea	0,30 g
Xantangummi (Keltrol TF – Kelco)	0,30 g
Metylparaben	0,20 g
Dinatrium EDTA	0,10 g
Hydroksytoluenbutoksid	0,05 g
10 % sol. natriumhydroksid	2,00 g
Parfyme (Jenny – Dragoco)	0,01 g
Vann	q.s. til 100 g

Eksempel 4

Esculosid	1,00 g
7-hydroksyetyl-7-desgluko-ikarin	1,00 g
<i>Ipomea hederacea</i> lypofil standardisert ekstrakt	0,20 g
<i>Ginko biloba</i> dimeriske flavoner	0,20 g
Etylximeninat	1,00 g
Polyetylen 400	10,00 g
Etoksydiglykol (Transcutol – Gattefossé)	10,00 g
Caprylic/Capric PEG-6-glyserider	10,00 g
(Softigen 767 – Huls)	
Sorbitol	10,00 g
Polysorbat 20	8,00 g
Karbomer (Ultrez 10 – BF Goodrich)	1,00 g
Imidiazolidinylurea	0,30 g
Xantangummi (Keltrol TF – Kelco)	0,30 g
Metylparaben	0,20 g
Dinatrium EDTA	0,10 g
Hydroksytoluenbutoksid	0,05 g
10 % sol. natriumhydroksid	2,00 g

Parfyme (Jenny – Dragoco)
Vann

0,01 g
q.s. til 100 g

Patentkrav

1. Topisk sammensetning inneholdende:

- esculosid,
- *Coleus forskolii*-renset ekstrakt;
- ximenynicsyre etylester;

og eventuelt

- én forbindelse valgt fra icarin eller derivater derav eller ekstrakter inneholdende det, amentoflavon og *Ginkgo biloba* dimeriske flavoner.

2. Sammensetning ifølge krav 1, hvori icarinderivater omfatter 7-hydroksyetyl-7-desgluco-icarin, 7-hydroksyetyl-icarin, 7-aminoetyl-icarin, 7-hydroksyetyl-3-O-rhamnosyl-icarin, 7-aminoetyl-3-rhamnosyl-icarin, 8-dihydro-icarin eller dens glycosider i 7 og 3.

3. Sammensetning ifølge krav 1, hvori *Ginkgo biloba*-dimeriske flavoner omfatter amentoflavon.

4. Anvendelse av en kombinasjon av:

- esculosid,
- *Coleus forskolii*-renset ekstrakt;
- ximenynicsyre etylester;

og eventuelt

- én forbindelse valgt fra icarin eller derivater derav eller ekstrakter inneholdende det, amentoflavon og *Ginkgo biloba* dimeriske flavoner,

for fremstillingen av sammensetninger for den topiske behandlingen av seksuelle dysfunksjoner.