

## EGY VAGY TÖBB SHOGAOL ALKALMAZÁSA AFRODIZIÁKUMKÉNT

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A találmány tárgya egy vagy több shogaol alkalmazása afro-  
diziákus hatású gyógyszer előállítására. Előnyösen a shogaol  
az (I) általános képlettel írható le, ahol n értéke 1, 2, 4, 6  
vagy 8, előnyösen 1. Egy vagy több shogaol egyénnek történő  
10 adagolásával az egyén libidója felkelthető vagy stimulálható.

2003 NOV 17

FELVÉTEL (1)

**EGY VAGY TÖBB SHOGAOL ALKALMAZÁSA  
AFRODIZIÁKUMKÉNT**

AZ

**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

5 A találmány afrodisziákumokra vonatkozik. Közelebbről, egy vagy több shogaolnak afrodisziákumként történő alkalmazását érinti.

Az idők kezdete óta számos anyagot alkalmaztak abból a célból, hogy növeljék a szexuális vágyat (a libidót). Ezek közül  
10 számos anyag igen sikeres volt, és alkalmazása századokon át folytatódott. Egyik anyag sem szerepelt azonban sikerrel a tudósok alapos vizsgáján. Következésképpen folytatódik a kutatás egy valódi afrodisziákum megtalálásáért.

Arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy az egy vagy több  
15 shogaolnak afrodisziákus hatása van férfiakra és nőkre egyaránt.

A shogaolokról már ismert, hogy dezodoráló és/vagy anti-szeptikus hatásuk van [lásd az FR 2 758 086 számú francia szabadalmi leírást].

20 Ugyancsak ismert, hogy bizonyos shogaolok bizonyos növények alkotóelemei, ilyen növények például az *Alpinia* nemhez tartozók, például az *Alpinia galanga* vagy az *Alpinia officinarum* vagy a *Zingiber* nemhez tartozók, például a *Zingiber officinalis*, a *Zingiber cassumunar* vagy a *Zingiber zerumbet*, ezeket a rizómájukból történő extrakcióval állítják  
25 elő.

Például a gyömbér, amely a *Zingiber officinalis* családba tartozik, ismert fűszer, számos konyhai készítményben alkal-



mazzák, és azt feltételezik róla, hogy afrodiziákum. Azonban, ha figyelembe vesszük a rizómájában jelenlévő kémiai komponensek nagy mennyiségét (geraniol, geranil-acetát, linalool, citronil-acetát,  $\alpha$ -terpineol, borneol, bornil-acetát, nerál, genarial,  $\beta$ -biszabolén, (-)-zingiberén, (+)-ar-kurkumén,  $\beta$ -szeszkvifellandrén, gingerolok stb.), nehezen állapítható meg, hogy ezek közül melyikhez vagy melyekhez tartozik ez az afrodiziákus hatás. Ezen kívül annak ellenére, hogy a gyömbér egyéb gyógyszerészeti tulajdonságait, például a hányingerellenes hatását, a tengeribetegségek ellenes hatását és gyulladásgátló hatását már tudományosan igazolták, az afrodiziákus hatását azonban mindezideig nem sikerült igazolni.

Hasonlóképpen, annak ellenére, hogy az *Alpinia galangal* az ősi indiai és arab kéziratokban afrodiziákus hatásúnak tekintették [lásd *Indian Materia Medica*, K. M., 1, 79 (1976), Bombay Popular Prakashan Ed.; *Notices et manuscrits de la Bibliothèque Nationale*, Tome 25, IBN EL BEITAR, 61, 1993, Editions de l'Institut de France], ezt a hatást a mai napig nem igazolták, és az talán a shogaolon kívül meglévő számos egyéb komponenseinek tulajdonítható.

Tehát arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy az egy vagy több shogaol, amely az arilalkanon családba tartozó vegyület, férfiakra és/vagy nőkre afrodiziákus hatással rendelkezik.

A találmány tárgya tehát egy vagy több shogaol alkalmazása afrodiziákumként.

Az "afrodiziákum" kifejezésen a találmány értelmében a libidó, vagyis a szexuális vágy stimulálását vagy kiváltását értjük.

A találmány tárgya tehát előnyösen egy vagy több shogaol alkalmazása erektogénként vagy embernél a libidó stimulálásá-



ra vagy felkeltésére.

Előnyösen az egy vagy több shogaol az (I) általános képlettel jellemezhető, a képletben n értéke 1, 2, 4, 6 vagy 8, ezeket a vegyületeket a fenti sorrendben [3]-shogaolnak, [4]-shogaolnak, [6]-shogaolnak, [8]-shogaolnak és [10]-shogaolnak nevezzük.

Különösen előnyös a [3]-shogaol.

A találmány egyik előnyös változatában az egy vagy több shogaol egy Zingibéraceae családba tartozó növény nyerskivonata formájában van, előnyösen egy olyan eljárással van előállítva, amely az alábbi lépésekből áll:

a) a növény friss vagy szárított rizómáiból nyers kivonatot készítünk, a rizóma őrlemény 10 és 35 °C között végzett macerálásával, majd az őrlemény forralással végzett egy vagy több extrahálásával vagy a rizóma őrlemény 10 és 35 °C között végzett perkolálásával, ahol valamennyi műveletet (macerálás, forralással történő extrahálás és perkolálás) szerves oldószerrel vagy megfelelő szerves oldószerek keverékével végzünk.

A rizóma őrlemény extrakciót megelőző macerálásának főként az a hatása, hogy javul az érintkezés a növényi szövetek és az oldószer között az extrakció során. Ennek időtartama néhány tíz óra és egy hét közötti az alkalmazott rizóma frissességétől függően.

Az őrlemény macerálásához, forralás melletti extrahálásához és perkolálásához előnyösen olyan szerves oldószereket használunk, amelyek vízzel elegyednek, és viszonylag alacsony forráspontúak. Így ugyanis később egyszerű lepárlással eltávolíthatók. Ilyen oldószerek például az etanol, a metanol, az aceton és ezek vízzel alkotott elegyei. Mivel azonban a shogaolok számos szerves oldószerben oldhatók, alkalmaz-



hatunk egyéb szerves oldószereket, például etil-acetátot, di-  
etil-étert, kloroformot vagy metilén-kloridot is.

A találmány egyik előnyös változatánál az egy vagy több  
shogaol Zingibéraceae családba tartozó növény tisztított ki-  
vonata formájában van, amelyet előnyösen egy olyan eljárás-  
sal állítunk elő, amely az alábbiakból áll: a fentebb ismertetett  
5 a) lépésen kívül az alábbi további lépések:

b) az a) lépésben kapott nyers kivonatot úgy tisztítjuk, hogy a  
benne lévő egy vagy több oldószer eltávolítása után a kivo-  
natot vízben felvesszük, majd egy vagy több ellenáramú  
10 extrakciót végzünk szerves oldószerral vagy vízzel nem ele-  
gyedő szerves oldószerek elegyével, és kívánt esetben

c) a shogaolokat kromatográfiás eljárással történő szétvá-  
lasztjuk.

15 A nyers kivonat tisztítása céljából végzett ellenáramú  
extrakciókhoz használható, vízzel nem elegyedő szerves ol-  
dószert vagy oldószereket többek között a következők közül  
választjuk: etil-acetát, dietil-éter, kloroform, metilén-klorid és  
ezek keverékei.

20 Előnyösen a Zingibéraceae családba tartozó növényt a követ-  
kezők közül választjuk: *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum*,  
*Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* és *Zingiber*  
*zerumbet* fajok, különösen előnyösen az *Alpinia galanga*-t  
használjuk.

25 Például a [3]-shogaolt, a [6]-shogaolt és a [8]-shogaolt az  
*Alpinia* nemhez tartozó növényekből, például az *Alpinia*  
*galangaból* vagy az *Alpinia officinarumból* extrahálhatjuk, míg  
a [4]-shogaolt és a [10]-shogaolt a *Zingiber* nemhez tartozó  
növényekből, például a *Zingiber officinalis*, *Zingiber*  
30 *cassumunar* vagy *Zingiber zerumbet*-ből extrahálhatjuk, külö-  
nösen a fentebb ismertetett eljárás alkalmazásával.



Előnyösen az *Alpinia galangából* nyert nyers kivonat a kivonat szárazanyag tartalmára vonatkoztatva körülbelül 1-5 tömeg% [3]-shogaolt tartalmaz. A találmány szerint ezt a kivonatot az említett növény friss vagy szárított rizómáiból nyerjük.

- 5 Előnyösen az *Alpinia galanga* tisztított kivonata a kivonat szárazanyag tartalmára vonatkoztatva legalább 75 tömeg% [3]-shogaolt tartalmaz.

A találmány további tárgya egy vagy több shogaol alkalmazása afrodiziákus hatású készítmény előállítására.

- 10 Előnyösen az afrodiziákus készítményt orális adagolásra, például por, oldat vagy iható szuszpenzió, szirup, tableta vagy kapszula formában történő adagolásra alkalmas formában állítjuk elő.

- 15 A találmány vonatkozik eljárásra is embernél libidó felkeltésére vagy stimulálására, amely abból áll, hogy az embernek hatékony mennyiségű egy vagy több fentebb meghatározott shogaolt adagolunk.

- 20 Az találmányt az alábbiakban példákkal illusztráljuk. A shogaolt tartalmazó kivonatok előállítását illusztráló példákat kizárólag a találmány tárgyának szemléltetésére mutatjuk be, ezek semmiképpen sem korlátozó jellegűek.

### **1. példa**

#### *Alpinia galanga* rizómákból nyers kivonat előállítása

- 25 1 kg friss *Alpinia galanga* rizómát durvára őrlünk, ügyelünk arra, hogy az őrlött részek ne melegedjenek fel túlságosan. Meghatározzuk az előállított örlemény víztartalmát, és azt 7 l etanolban maceráljuk, amelynek alkohol tartalmát úgy választjuk meg, hogy figyelembe véve az örlemény víztartalmát, a maceráló oldószer 50 %-os etanol legyen.

- 30 Körülbelül 20 °C-on a macerálást 24 órán keresztül folytatjuk,



majd az örleményt a maceráló oldószerrel 30 percig visszafolyató hűtő alatt forralva extraháljuk. Az oldószerrel eltávolítjuk, és azonos tömegű 50 %-os etanollal helyettesítjük, majd az örleményt ismét 30 percig visszafolyató hűtő alatt forralva extraháljuk. A műveletet még egyszer megismételjük.

A 3 kapott extraktumot egyesítjük (ezek körülbelül 19 l térfogatúak), papír szűrőn leszűrjük, majd vákuumban szárazra pároljuk.

Körülbelül 50 g maradékot kapunk, ez a rizómák száraz tömegére vonatkoztatva körülbelül 30 %-os kitermelés. Ez a kivonat tartalmazza az *Alpinia galanga* rizómákban jelenlévő különböző shogaolokat ([3]-shogaol, [6]-shogaol és [8]-shogaol) és [3]-shogaol tartalma általában az alkalmazott rizóma függvényében 1-5 tömeg% közötti.

## 15 2. példa

### Alpinia galanga rizómákból tisztított kivonat előállítás

50 g 1. példa szerint előállított nyers kivonatot felveszünk 1 l desztillált vízben, és az elegyet 1 percig állandó keverés mellett forrásig melegítjük. A keverést addig folytatjuk, amíg a kivonat teljesen homogénné válik, majd hagyjuk lehűlni. Ezután négyszer egymás után ellenáramban extraháljuk, minden alkalommal 100 ml dietil-étert használunk.

Az éteres oldatokat egyesítjük, a visszamaradó víz eltávolítása céljából vízmentes nátrium-szulfátot adunk hozzá, majd papír szűrőn leszűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. 6,8 g maradékot kapunk, ez a rizóma száraz tömegére vonatkoztatva körülbelül 4 %-os kitermelést jelent. Ez a kivonat főként [3]-shogaolt tartalmaz, ennek [3]-shogaol tartalma általában nagyobb, mint 75 tömeg%.



### 3. példa

#### [3]-shogaol előállítás

A [3]-shogaolt úgy állíthatjuk elő, hogy az *Alpinia galanga* rizómákból az 1. példa szerint nyers kivonatot állítunk elő, ezt a kivonatot a 2. példa szerint megtisztítjuk, majd az így kapott tiszta kivonatot szilikagél oszlopon egymás után követő eluálásoknak vetjük alá például az alábbiak szerint.

10 g 2. példa szerint előállított tisztított kivonathoz állandó keverés mellett hozzáadunk 100 g G60 szilikagélt és 500 ml kloroformot. Amint az elegy homogénné válik, vákuumban szárazra pároljuk, és így egy port kapunk.

Ezt a port egy 10 cm átmérőjű, 50 cm magasságú kolonnára visszük, a kolonna ugyancsak G60 szilikagélt tartalmaz petroléterben. Eluensként először petrolétert használunk, mindaddig, amíg a maradék már kisebb, mint 0,1 % (ehhez az értékhez körülbelül 10 l petroléter szükséges), ezután eluensként 12 l benzolt, végül 8 l kloroformot használunk.

A kloroformos fázist vákuumban szárazra pároljuk, és így körülbelül 2,3 g maradékot kapunk. Ezt a maradékot preparatív kromatográfiás eljárásnak vetjük alá 5 cm átmérőjű, 20 cm magasságú C18 szilikagéllal töltött kolonnán, eluensként víz/acetonnitril 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk, és gradiens eluálást végzünk. A [3]-shogaolt tartalmazó frakciót 30 ml/perc áramlási sebesség mellett körülbelül az 5. és 7. perc között eluáljuk.

A [3]-shogaolt tömegspektrométerhez kapcsolt nagynyomású kromatográfiás eljárással (HPLC) tudjuk azonosítani.

### 4. példa

#### Eljárás orálisan adagolható afrodisziákus készítmény előállítására



1 kg 1. példa szerint előállított nyers kivonatot bensőségesen elkeverünk 1 kg maltodextrinnel, a keverést késes őrlőberendezésben végezzük, így jó homogenitást érünk el, és nem tapadó, önthető port kapunk. A port ezután nullás kapszulákba 5 töltjük úgy, hogy 250 mg nyers kivonat legyen a dóziségséget tartalmazó kapszulákban.

Hasonlóképpen kapszulákat állíthatunk elő [3]-shogaolból is oly módon, hogy a dóziségség 25 mg [3]-shogaolt tartalmazzon.

10 A nyers vagy tisztított kivonatokat és az egy vagy több shogaolt orális formában sikerrel teszteltük férfiaknál és nőknél a készítmények afrodisziákus hatását vizsgálva.

### 5. példa

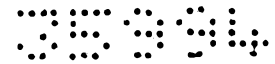
15 Sogaol vizsgálata egereken: funkcionális vizsgálat és a szexuális viselkedés vizsgálata

30 g-os hímnemű és 25 g-ot nőtény ICR(CD-1)(IFFA CREDO (CD-1)), (Iharlan, Franciaország) egereket vizsgáltunk. Az egereket 545 cm<sup>2</sup>-es ketrecenként 8 hímből, illetve 5 nőtényből és 1 hímből álló csoportokban kondicionáljuk.

20 Az állatokat szigorúan ellenőrzött fizikai paraméterek között tartjuk. Víz és táplálékot korlátozás nélkül adunk. A megfigyelést naponta kétszer végezzük, a hatóanyag beadást naponta egyszer 7 napon keresztül, és a mérést 7 hónapon keresztül hetente egyszer.

25 A shogaolt vízben szuszpendáljuk, 0,09 mg hatóanyag/200 ml oldat koncentrációban. Az egerek naponta tömésel 3 mg/kg hatóanyagot kapnak.

1 hónapi kezelés után a viselkedésben eltérést figyelünk meg. A pázási jelenség és homoszexuális viselkedés lényegesen 30 megnő mindhárom ketrecben a kezelt állatok esetében (SH+).



Nem figyelünk meg egy bizonyos hímnél dominációs jelenséget. A párzási jelenség kifejezetten érzékelhető az SH+ csoportba tartozó valamennyi hím hátán meglévő harapások (24 hím, 2 hím a kontroll csoportban) és a ritkásabb bunda révén.

- 5 Az SH" csoportba tartozó hímek kevésbé látszanak agresszívnek, mint a kontroll csoportba tartozó hímek, nem tapasztalható agresszió a hasonlókkal szemben.

Az SH+ csoportba tartozó hímek másfél hónapos kezelés után erőteljesebb szexuális aktivitást mutatnak, mint az összehasonlító csoportba tartozó hímek. Amint a hímeket nőstényekkel hozzák össze, megfigyelhető az SH+ csoportba tartozó hím viselkedésének változása: kerek hát, felálló szőrzet, a nőstények üldözése, anarchikus ejakuláció. Ez a szexuális aktivitás fennmarad vemhes nőstények jelenlétében. Bár a hímek által megtermékenyített nőstények százaléka azonos (68 %), az eredmények azt mutatják, hogy a nőstények az SH+ csoportban gyorsabban termékenyülnek meg, mint a kontroll csoportban.

20 Az alábbi táblázatban megadjuk a dátum függvényében a nőstények ellésének százalékát:

| Dátum                                  | 8.02. | 8.21.  | 8.22.  | 8.23.  | 8.24.  | 8.25. | 8.26. | 8.27. |
|--|-------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|
| Nős-tények<br>+ SH+<br>hímek           |       | 11,8 % | 35,3 % | 58,5 % | 88,2 % | 100 % |       |       |
| Nős-tények<br>+ kont-<br>roll<br>hímek |       | 0      | 17,6 % | 35,3 % | 70 %   | 70 %  | 70 %  | 70 %  |

Látható, hogy az azonos ellési százalék esetében (35,3 %-nál) az SH+ csoportba tartozó egerek egy nappal előbbre vannak, mint a kontroll csoportba tartozók, tehát a közösülés korábban történt sz SH+ hímekkel. A második peteérési cik-



lusban (ellés után) a nőtények 32 %-a újra vemhes lett, szemben a kontroll csoport nőtényeinél tapasztalható 11 %-kal.

5 A két csoport között nincs szignifikáns eltérés a szőr külleme, a paták színe és az egerek tónusa tekintetében. Az SH+ csoportba tartozó hímeknél a herezacskó hipertrófiáját és hipervaszakularizációt figyelhetünk meg. Ez az eltérés láthatóan nem kapcsolódik gyulladásához, és nem zavarja az állatot (nem tapasztalható a nemi szervek tisztításának jelensége).

10 A születések száma az SH+ csoportban 8,7 születés; a kontroll csoportban 8,8 születés. Nincs eltérés a halvaszületések számában, és nem tapasztalhatók fejlődési rendellenességek. Úgy látszik tehát, hogy a shogaolnak nincs hatása a sperma keletkezésére és/vagy a hím gamétaérésére.

15 A shogaol hatásával kapcsolatban tehát az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

- nincs a terméknek toxicitása, ami a vizuális analízisből és az állatok viselkedéséből látható,

20 - a hímek szexuális aktivitása növekedésére lényeges hatása van.



## Szabadalmi igénypontok

1. Egy vagy több shogaol alkalmazása afrodiziákus hatású gyógyszer előállítására.

5

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az egy vagy több shogaol az (I) általános képletnek felel meg, ahol  $n$  értéke 1, 2, 4, 6 vagy 8, előnyösen 1.

10 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az egy vagy több shogaol egy Zingibéraceae családba tartozó növény nyerskivonata formájában van, amelyet előnyösen egy olyan eljárással állítunk elő, amely az alábbi lépésekből áll:

15 a) a növény friss vagy szárított rizómaiból nyers kivonatot készítünk, a rizóma őrlemény 10 és 35 °C között végzett macerálásával, majd az őrlemény forralással végzett egy vagy több extrahálásával vagy a rizóma őrlemény 10 és 35 °C között végzett perkolálásával, ahol valamennyi műveletet (macerálás, forralással történő extrahálás és perkolálás) szerves oldószerrel vagy megfelelő szerves oldószerek keverékével  
20 végzünk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az egy vagy több shogaol Zingibéraceae családba tartozó növény tisztított kivonata formájában van, amelyet előnyösen egy olyan eljárással állítunk elő, amely az alábbiakból áll: elvégezzük a 3. igénypont szerinti a) lépést, és az alábbi további lépéseket:

25



- b) az a) lépésben kapott nyers kivonatot úgy tisztítjuk, hogy a benne lévő egy vagy több oldószer eltávolítása után a kivonatot vízben felvesszük, majd egy vagy több ellenáramú extrakciót végzünk szerves oldószerrel vagy vízzel nem elegyedő szerves oldószerek elegyével, és kívánt esetben
- c) a shogaolokat kromatográfiás eljárással szétválasztjuk.

5. A 3. vagy 4. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemelve, hogy** a Zingibéraceae családba tartozó növényt a következők közül választjuk: *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum*, *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* és *Zingiber zerumbet* fajok, előnyösen a növény az *Alpinia galanga*.

6. Egy vagy több az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti shogaol alkalmazása erektogén gyógyszer vagy olyan gyógyszer előállítására, amely embernél a libidó felkeltésére vagy stimulálására szolgál.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, **azzal jellemelve, hogy** a gyógyszer orálisan adagolható formában van.

Tisztelettel:  
a meghatalmazott:

**DANUBIA**  
*Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.*

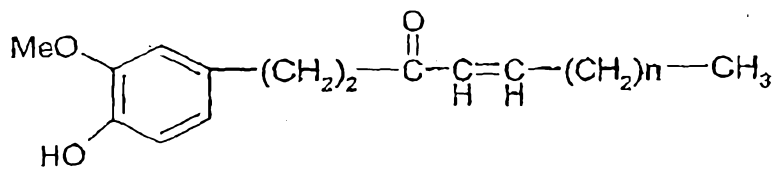
*RP*  
Barányi Éva  
szabadalmi ügyvivő

*Alac ROZNA*  
*2003 NOV 04*

P03 3468

1/1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)

2003 NOV 04  
30