

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 septembre 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/070069 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61P 15/10, A61K 31/12, 35/78

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00784

(22) Date de dépôt international : 5 mars 2002 (05.03.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/02961 5 mars 2001 (05.03.2001) FR

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : "SOCI-
ETE D'ETUDES ET DE RECHERCHES EN PHAR-
MACOGNOSIE" SERP [FR/FR]; 283, rue de la Chaus-
sade, F-63270 Vic le Comte (FR).

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport*

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : JEAN,
Daniel [FR/FR]; 283, rue de la Chaussade, F-63270 Vic
le Comte (FR). CARIEL, Léon [FR/FR]; 6, rue de Seine,
F-75006 Paris (FR).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 26, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

A2

(54) Title: USE OF ONE OR MORE SHOGAOL(S) AS AN APHRODISIAC

69

(54) Titre : UTILISATION D'UN OU PLUSIEURS SHOGAOL(S) EN TANT QU'APHRODISIAQUE

WO 02/070069

(57) Abstract: The invention relates to the use of one or more shogaol(s) as an aphrodisiac. Advantageously, the shogaol(s) fit general formula (I) wherein n is equal to 1, 2, 4, 6 or 8, and preferably 1. The invention also relates to a method for stimulating or arousing an individual's libido comprising the administering of an effective quantity of one or more shogaol(s) to an individual.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un ou plusieurs shogaol(s) en tant qu'aphrodisiaque. Avantageusement le(s) shogaol(s) répond(ent) à la formule générale (I) dans laquelle n est égal à 1, 2, 4, 6 ou 8, avantageusement 1. La présente invention concerne également un procédé pour stimuler ou éveiller la libido chez l'être humain comprenant l'administration à un être humain d'une quantité efficace d'un ou plusieurs shogaol(s).

TITRE : « UTILISATION D'UN OU PLUSIEURS SHOGAOL(S) EN TANT QU'APHRODISIAQUE ».

La présente invention concerne les aphrodisiaques. Elle concerne en particulier l'utilisation d'un ou plusieurs shogaol(s) en tant qu'aphrodisiaque.

5 Depuis la nuit des temps, beaucoup de substances ont été utilisées dans le but d'augmenter le désir sexuel (la libido). Certaines d'entre elles ont connu beaucoup de succès et se sont transmises au cours des siècles. Cependant, aucune de ces substances n'a survécu à l'examen minutieux des scientifiques. En conséquence, la recherche d'un aphrodisiaque réel continue.

10 Le demandeur a découvert de façon surprenante que le ou les shogaol(s) avai(en)t une action aphrodisiaque sur l'homme et la femme.

Les shogaols ont déjà été décrits comme ayant une activité déodorante et/ou antiseptique (FR 2758086).

15 Certains shogaols sont également des constituants chimiques connus des plantes du genre *Alpinia*, telle qu'*Alpinia galanga* ou *Alpinia officinarum* ou *Zingiber*, telles que *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* ou *Zingiber zerumbet*, obtenus par extraction de leur rhizome.

20 En particulier le gingembre appartenant à la famille des *Zingiber officinalis* est une épice bien connue et utilisée dans de nombreuses préparations culinaires et a la réputation d'être aphrodisiaque. Toutefois, vu la quantité des constituants chimiques présents dans son rhizome (géraniol, acétate de géranyl, linalool, acétate de citronyle, α -terpinol, bornol, acétate de bornyle, néral, générinal, β -bisabolène, (-)-zingibérène, (+)-*ar*-curcumène, β -sesquiphellandrène, gingérols etc...), il est difficile de savoir auquel ou auxquels d'entre eux cette activité aphrodisiaque est due. De plus, bien que les autres propriétés pharmaceutiques du gingembre telles que son action antiémétique, contre le mal des transports et anti-inflammatoire aient été scientifiquement prouvées, son activité aphrodisiaque ne l'a jamais été.

25 De même, bien que *l'Alpinia galanga* ait également été considéré dans d'anciens manuscrits indiens et arabes comme ayant un effet aphrodisiaque (*Indian Materia Medica K.M.*, 1976, vol.1, p.79, *Bombay Popular Prakashan Ed.* ; *Notices et manuscrits de la Bibliothèque Nationale*, Tome 25, *IBN EL BEITAR*, p.61, 1883,

Editions de l'Institut de France) a cet effet, non prouvé à ce jour, peut être dû à l'un de ses nombreux constituants autre que le shogaol.

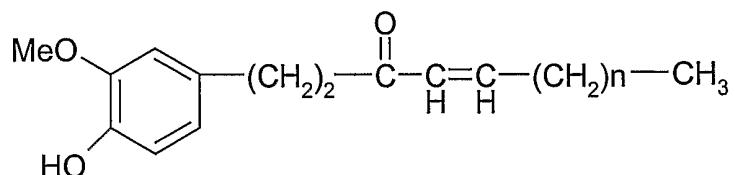
Le demandeur a donc découvert de façon surprenante que le(s) shogaol(s), composé(s) de la famille des arylalkanones, avai(en)t une action aphrodisiaque sur 5 l'homme et/ou la femme.

La présente invention concerne donc l'utilisation d'un ou plusieurs shogaol(s) en tant qu'aphrodisiaque.

Par le terme « aphrodisiaque », on entend au sens de la présente invention, la 10 stimulation ou l'éveil de la libido, i.e. du désir sexuel.

Avantageusement, la présente invention concerne l'utilisation d'un ou plusieurs shogaol(s) comme érectogène ou pour stimuler ou éveiller la libido chez l'être humain.

15 De façon avantageuse, le(s) shogaol(s) répond(ent) à la formule générale (I) :



(I)

20 dans laquelle n est égal à 1, 2, 4, 6 ou 8 et qui sont dénommés respectivement [3]-shogaol, [4]-shogaol, [6]-shogaol, [8]-shogaol et [10]-shogaol.

De façon encore plus avantageuse, il s'agit du [3]-shogaol.

25 Dans un mode de réalisation particulier, le(s) shogaol(s) sont sous la forme d'un extrait brut d'une plante de la famille des Zingibéracées, avantageusement par un procédé qui comprend l'étape suivante :

a) préparation d'extrait brut à partir de rhizomes, frais ou secs, de ladite plante, par macération d'un broyat de ces rhizomes à une température comprise entre 10 et 35°C, suivie d'une ou plusieurs extractions à reflux de ce broyat, ou en soumettant un broyat desdits rhizomes à une percolation à une température

comprise entre 10 et 35°C, chacune de ces opérations (macération, extractions à reflux et percolation) étant réalisées au moyen d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants organiques appropriés.

La macération du broyat de rhizomes, préalablement à son extraction, a 5 principalement pour effet d'améliorer la mise en contact des tissus végétaux et du solvant lors de l'extraction. Sa durée peut être comprise entre une douzaine d'heures et une semaine selon l'état de fraîcheur des rhizomes utilisés.

Pour les opérations de macération, d'extractions à reflux et de percolation du broyat, on utilise, avantageusement des solvants organiques miscibles à l'eau et 10 présentant un point d'ébullition relativement bas de manière à pouvoir être aisément éliminés ultérieurement par une simple évaporation, tels que l'éthanol, le méthanol, l'acétone ou leurs mélanges avec de l'eau. Toutefois, dans la mesure où les shogaols sont solubles dans de nombreux solvants organiques, il est également possible d'utiliser d'autres solvants organiques tels que l'acétate d'éthyle, l'éther 15 éthylique, le chloroforme ou le chlorure de méthylène.

Dans un autre mode de réalisation particulier, le(s) shogaol(s) sont sous la forme d'un extrait purifié d'une plante de la famille des zingibéracées, avantageusement obtenu par un procédé qui comprend outre l'étape a) décrite ci- 20 dessus, les étapes supplémentaires suivantes :

- b) purification de l'extrait brut obtenu à l'étape a) en soumettant ledit extrait, après élimination du ou des solvants qu'il renferme et sa reprise dans de l'eau, à une ou plusieurs extractions à contre-courant au moyen d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants organiques non miscibles à l'eau et, si 25 désiré,
- c) séparation chromatographique des shogaols.

Le ou les solvants organiques non miscibles à l'eau utiles pour effectuer les extractions à contre courant de l'extrait brut en vue de sa purification sont, eux, notamment choisis parmi l'acétate d'éthyle, l'éther éthylique, le chloroforme, le 30 chlorure de méthylène et leurs mélanges.

De façon avantageuse, la plante de la famille des zingibéracées est choisie parmi les espèces *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum*, *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* et *Zingiber zerumbet*, de façon encore plus avantageuse, il s'agit de *l'Alpinia galanga*.

5 Par exemple, les [3]-shogaol, [6]-shogaol et [8]-shogaol peuvent être extraits des plantes du genre *Alpinia* telles qu'*Alpinia galanga* ou *Alpinia officinarum*, tandis que les [4]-shogaol et [10]-shogaol peuvent être extraits des plantes du genre *Zingiber* telles que *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* ou *Zingiber zerumbet*, en particulier en utilisant le procédé tel que décrit ci-dessus.

10 Avantageusement, l'extrait brut d'*Alpinia galanga*, contient une quantité de [3]-shogaol comprise en poids entre environ 1 à 5 % du poids sec dudit extrait. Conformément à l'invention, cet extrait est obtenu à partir de rhizomes, frais ou secs, de ladite plante.

15 De façon avantageuse, l'extrait purifié d'*Alpinia galanga* contient une quantité de [3]-shogaol au moins égale en poids à 75 % du poids sec dudit extrait.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un ou plusieurs shogaol(s) pour la préparation d'une composition aphrodisiaque.

20 Avantageusement, la composition aphrodisiaque est formulée pour une administration orale, par exemple, sous la forme de poudres, de solutions ou de suspensions buvables, de sirops, de comprimés ou de gélules.

25 La présente invention concerne également un procédé pour éveiller ou stimuler la libido chez l'être humain caractérisé en ce qu'il comprend l'administration à un être humain d'une quantité efficace d'un ou plusieurs shogaol(s) tel(s) que défini(s) ci-dessus.

30 Les exemples suivants de préparation d'extraits contenant des shogaols sont donnés uniquement à titre d'illustrations de l'objet de l'invention dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

Exemple 1 : Préparation d'un extrait brut de rhizomes d'*Alpinia galanga*

5 Un kilo de rhizomes frais d'*Alpinia galanga* est broyé grossièrement en veillant à ne pas provoquer un échauffement trop important des parties broyées. On détermine la teneur en eau du broyat ainsi obtenu et on le met à macérer dans 7 litres d'éthanol dont le titre est choisi de manière à ce que, compte-tenu de la teneur en eau du broyat, le solvant de macération soit de l'éthanol à 50 %.

10 Après 24 heures de macération à 20°C environ, le broyat est extrait à reflux par le solvant de macération pendant 30 minutes. Ce solvant est écarté et remplacé par un poids égal d'éthanol à 50 %, et l'on extrait à nouveau à reflux le broyat pendant 30 minutes. L'opération est renouvelée une fois.

15 Les 3 extraits obtenus sont réunis (constituant ainsi un volume d'environ 19 litres), filtrés sur papier, puis évaporés à sec sous pression réduite.

On obtient un résidu qui pèse environ 50 g, soit un rendement approximatif de 30 % par rapport au poids sec des rhizomes. Cet extrait renferme les différents shogaols présents dans les rhizomes d'*Alpinia galanga* ([3]-shogaol, [6]-shogaol et [8]-shogaol) et sa teneur en [3]-shogaol est généralement comprise entre 1 et 5 %

20 (p/p) selon les rhizomes utilisés.

Exemple 2 : Préparation d'un extrait purifié de rhizomes d'*Alpinia galanga*

50 g d'un extrait brut, préparé conformément à l'exemple 1, sont repris dans 25 1 litre d'eau distillée et l'ensemble est porté à ébullition pendant 1 minute sous agitation constante. On poursuit l'agitation jusqu'à obtenir une complète homogénéisation de cet extrait et on le laisse refroidir. On le soumet alors à 4 extractions successives à contre-courant réalisées chacune avec 100 ml d'éther éthylique.

30 Les solutions éthérées sont réunies ; elles sont additionnées de sulfate de sodium anhydre pour éliminer l'eau qu'elles renferment ; elles sont filtrées sur papier et évaporées à sec sous pression réduite.

On obtient ainsi un résidu qui pèse 6,8 g, soit un rendement d'environ 4 % par rapport au poids sec des rhizomes. Cet extrait, qui contient majoritairement du [3]-shogaol a une teneur en [3]-shogaol qui est généralement supérieure à 75 % (p/p).

5

Exemple 3 : Obtention du [3]-shogaol

Le [3]-shogaol peut être obtenu à partir de rhizomes d'*Alpinia galanga* en préparant un extrait brut de ces rhizomes conformément à l'exemple 1, en purifiant 10 ensuite cet extrait conformément à l'exemple 2 puis, en soumettant l'extrait ainsi purifié à des éluctions successives sur colonnes de gel de silice, par exemple de la manière suivante.

10 g d'un extrait purifié, préparé conformément à l'exemple 2, sont additionnés de 100 g d'un gel de silice G60 et de 500 ml de chloroforme sous 15 agitation constante. Dès que ce mélange est homogène, il est évaporé à sec sous pression réduite de manière à obtenir une poudre.

On dépose cette poudre au sommet d'une colonne de 10 cm de diamètre et de 50 cm de hauteur, contenant également du gel de silice G60 dans de l'éther de pétrole. On élue d'abord par de l'éther de pétrole jusqu'à ce que le résidu soit 20 inférieur à 0,1 % (10 litres environ d'éther de pétrole nécessaire pour parvenir à ce stade), puis par 12 litres de benzène et, enfin, par 8 litres de chloroforme.

La phase chloroformique est évaporée à sec sous pression réduite laissant la place à un résidu d'environ 2,3 g. Ce résidu est alors soumis à une chromatographie préparative sur une colonne de 5 cm de diamètre et de 20 cm de hauteur, remplie de 25 gel de silice C18, et en utilisant un mélange eau/acetonitrile (70/30) comme gradient d'éluion. La fraction contenant le [3]-shogaol est éluee dans un temps compris entre 5 et 7 minutes pour un débit de 30 ml/mn.

Le [3]-shogaol peut être identifié par une chromatographie liquide à haute pression (HPLC) couplée à une spectrométrie de masse.

Exemple 4 : Préparation d'une composition aphrodisiaque sous forme orale

1 kilo d'extrait brut, préparé conformément à l'exemple 1, a été mélangé intimement avec 1 kilo de maltodextrine dans un broyeur à couteaux afin d'assurer 5 une meilleure homogénéité au mélange et d'obtenir une poudre mobile non collante. Cette poudre a ensuite été répartie dans des gélules n°0 de manière à obtenir un dosage unitaire de 250 mg d'extrait brut.

De même, des gélules peuvent être fabriquées à partir du [3]-shogaol pour obtenir un dosage unitaire de 25 mg de [3]-shogaol.

10

Ces extraits bruts ou purifiés ou le(s) shogaol(s) ont été testés avec succès sous forme orale au niveau de leur action aphrodisiaque sur des hommes et des femmes.

15

Exemple 5 : Essai du shogaol sur les souris : étude fonctionnelle et du comportement sexuel.

Les souris ICR(CD-1) (IFFA CREDO (CD-1)), Harlan, France, pèsent 30 g pour les mâles et 25 g pour les femelles. Elles sont conditionnées par 8 mâles par cage de 545 cm² et 5 femelles + 1 mâle par cage.

20

Elles sont maintenues dans une enceinte d'animalerie aux paramètres physiques strictement contrôlés. L'eau et la nourriture sont données sans restriction. L'observation a lieu 2 fois par jour, le gavage 1 fois par jour, 7 jours sur 7, et la pesée 1 fois par semaine pendant 2 mois.

25

Le shogaol est mis en suspension dans l'eau à raison de 0,09 mg d'actif/200 ml de solution. Les souris reçoivent par gavage 3 mg/kg d'actif par jour.

30

On note, au bout d'un mois de traitement, une différence de comportement. Le phénomène de monte et de comportement homosexuel est fortement augmenté dans le lot traité (SH+) dans les trois cages. Il n'y a pas de phénomène de domination par un mâle en particulier. Ce phénomène de monte est nettement appréciable par la

présence de morsures sur le dos de tous les mâles du groupe SH+ (24 mâles versus 2 mâles dans le lot témoins) et un pelage plus clairsemé.

Les mâles du lot SH+ semblent moins agressifs que les mâles du lot témoins : pas 5 d'agression entre congénères.

Les mâles du groupe SH+, traités depuis 1 mois et demi, montrent une activité sexuelle plus développée que les mâles du groupe témoin. Dès la mise en présence du mâle avec les femelles, on note un changement de comportement du mâle SH+ : 10 dos rond, poil ébouriffé, poursuite des femelles, éjaculation anarchique. Cette activité sexuelle perdure en présence de femelles pleines. Bien que le pourcentage de femelles prises par le mâle soit identique (68 %), les résultats montrent que les femelles sont prises plus rapidement dans le lot SH+ que dans le lot témoin.

Le tableau suivant indique le pourcentage de mise bas des femelles en fonction de la date :

15

	2/08	21/08	22/08	23/08	24/08	25/08	26/08	27/08
Femelles	+ mâles SH+	11,8 %	35,3 %	58,8 %	88,2 %	100 %		
Femelles	+ mâles témoins	0	17,6 %	35,3 %	70 %	70 %	70 %	70 %

On peut noter qu'à pourcentage égal de mise bas (35,3 %), les souris du lot SH+ sont en avance d'un jour par rapport au lot témoin et donc que le coït a été plus 20 pécocé avec les mâles SH+. Au deuxième cycle d'oestrus, (après mise bas), 32 % des femelles sont de nouveaux pleines versus 11 % pour les femelles du lot témoin.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux lots sur l'aspect du poil, la couleur des pattes et la tonicité des souris. On note une hypertrophie du scrotum 25 accompagnée d'une hypervascularisation chez les mâles SH+. Cette différence ne semble pas liée à une inflammation et ne gène pas l'animal (pas de phénomènes de toilettage de la région sacrale).

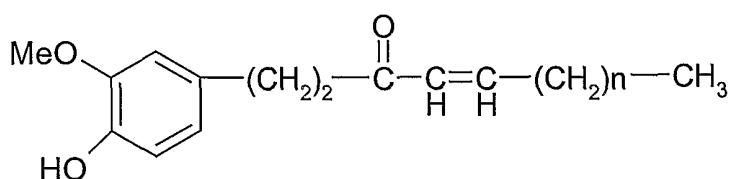
Nombre de naissances SH+ : 8,7 naissances ; nombre de naissances témoins : 8,8 naissances. Il n'y a pas de différence dans le nombre de mort né et pas de malformation. Le shogaol ne semble donc pas avoir d'influence sur la 5 spermatogénèse et/ou la maturation des gamètes mâles.

Les conclusions sur les effets du shogaol sont donc les suivants :

- 10
- Pas de toxicité du produit visible par l'analyse visuelle et comportementale des animaux
 - Effet important sur l'augmentation de l'activité sexuelle des mâles.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un ou plusieurs shogaol(s) pour la fabrication d'un médicament aphrodisiaque.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le(s) shogaol(s) répond(ent) à la formule générale (I) :



(I)

10 dans laquelle n est égal à 1, 2, 4, 6 ou 8, avantageusement 1.

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le(s) shogaol(s) est sous la forme d'un extrait brut d'une plante de la famille des Zingibéracées, avantageusement obtenu par un procédé qui comprend l'étape suivante :

15 a) préparation d'extrait brut à partir de rhizomes, frais ou secs, de ladite plante, par macération d'un broyat de ces rhizomes à une température comprise entre 10 et 35°C, suivie d'une ou plusieurs extractions à reflux de ce broyat, ou en soumettant un broyat desdits rhizomes à une percolation à une température comprise entre 10 et 35°C, chacune de ces opérations (macération, extractions à reflux et percolation) étant réalisées au moyen d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants organiques appropriés.

20 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le(s) shogaol(s) est sous la forme d'un extrait purifié d'une plante de la famille des Zingibéracées avantageusement obtenu par un procédé qui comprend l'étape a) tel que décrit dans la revendication 3 et les étapes supplémentaires suivantes :

25 b) purification de l'extrait brut obtenu à l'étape a) en soumettant ledit extrait, après élimination du ou des solvants qu'il renferme et sa reprise

dans de l'eau, à une ou plusieurs extractions à contre-courant au moyen d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants organiques non miscibles à l'eau et, si désiré,

c) séparation chromatographique des shogaols.

5 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que la plante de la famille des zingibéracées est choisie parmi les espèces *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum*, *zingiber officinalis*, *zingiber cassumunar* et *zingiber zerumbet*, avantageusement il s'agit de l'*Alpinia galanga*.

10 6. Utilisation d'un ou plusieurs shogaol(s) selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la fabrication d'un médicament érectogène ou destiné à éveiller ou stimuler la libido chez l'être humain.

7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament est formulé pour une administration orale.