

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.03.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **05.03.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0102961**
(33) Země priority: **FR**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 6/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/FR2002/000784**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/070069**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2634

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
A 61 K 31/05
A 61 P 15/10

- (71) Přihlašovatel:
LMD, Verre-Monton, FR
- (72) Původce:
Jean Daniel, Vic le Comte, FR
Cariel Léon, Paris, FR
- (74) Zástupce:
Patentservis Praha a.s., Jivenská 1, Praha 4, 14000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Použití jednoho nebo více shogaolu(ů) jako afrodisiak

- (57) Anotace:
Použití jednoho nebo více shogaolů pro přípravu afrodisiakálního léčivého přípravku. Shogaol je získáván z rostliny z čeledi Zingiberacea a je vhodný pro přípravu erektoenního léčivého přípravku nebo léčivého přípravku pro povzbuzování nebo stimulaci libida u lidí, a to zejména pro orální podávání.

CZ 2003 - 2634 A3

Použití jednoho nebo více shogaolu(ů) jako afrodisiak

Oblast techniky

Vynález se týká afrodisiak. Zvláště se týká použití jednoho nebo více shogaolu(ů) jako afrodisiak.

Dosavadní stav techniky

Od počátku dějin se mnoho sloučenin používalo s cílem zvýšit sexuální touhu (libido). Některé z nich se setkaly s velkým úspěchem a předávaly se po staletí. Avšak žádná z těchto sloučenin neuspěla při pečlivém vědeckém zkoumání, takže hledání pravého afrodisiaka pokračuje.

Přihlašovatel s překvapením zjistil, že shogaol(y) má(mají) afrodisiakální účinek na muže a ženy.

U shogaolů byl již popsán deodorantní a/nebo antiseptický účinek (FR 2 758 086).

O některých shogaolech je též známo, že jsou chemickými složkami rostlin z rodu *Alpinia*, jako jsou *Alpinia galanga* nebo *Alpinia officinarum*, nebo rodu *Zingiber*, jako jsou *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* nebo *Zingiber zerumbet*. Tyto shogaoly jsou získány extrakcí jejich oddenků.

Zvláště zázvor, který patří do rodiny *Zingiber officinalis*, je velice známé koření používané v mnoha kulinářských výrobcích a těší se reputaci jako afrodisiakum. Z hlediska množství chemických složek přítomných v jeho oddenku (geraniol, geranyl-acetát, linalool, citronyl-acetát, α -terpineol, borneol, bornyl-acetát, neral, genarial, β -bisabolen, (-)-zingiberen, (+)-*ar*-kurkumen, β -sesquifelandren, gingeroly, atd.) je však těžké říci, která z nich má tento afrodisiakální účinek. A ačkoliv byly další farmakologické vlastnosti zázvoru, jako jsou jeho antiemetický účinek, jeho účinek proti cestovní nevolnosti a jeho protizánětlivý účinek, vědecky dokázány, afrodisiakální účinek nebyl nikdy takto prokázán.

Obdobně byla též *Alpinia galanga* považována ve starých indických a arabských rukopisech za rostlinu s afrodisiakálním účinkem (*Indian Materia Medica K.M.*, 1976, vol. 1, p. 79, *Bombay Popular Prakashan Ed.*; *Notices et manuscrits de la Bibliothèque Nationale [Notices and Manuscripts of the National Library]*, Volume 25, IBN EL BEITAR, p. 61, 1883, *Editions de l'Institut de France*). Má-li tento účinek, doposud neprokázaný, může být tento způsoben jednou z mnoha jejích složek odlišných od shogaolu.

Podstata vynálezu

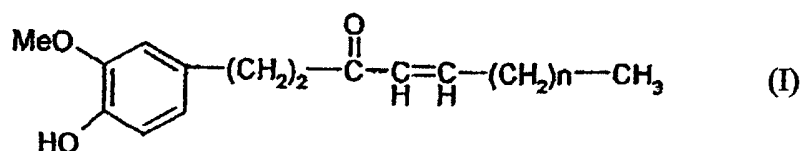
Přihlašovatel s překvapením zjistil, že shogaol(y), sloučenina(y) z arylalkanonové rodiny, má(mají) afrodisiakální účinek na muže a/nebo ženy.

Přihláška se proto týká použití jednoho nebo více shogaolu(ů) jako afrodisiak.

Pro záměry této přihlášky termín „afrodisiakum“ znamená stimulaci nebo povzbuzení libida, tj. sexuální touhy.

S výhodou se přihláška týká použití jednoho nebo více shogaolu(ů) jako látek způsobující erekci nebo stimulaci nebo povzbuzení libida u lidí.

S výhodou je(jsou) shogaol(y) popsány obecným vzorcem I:



kde n je rovno 1, 2, 4, 6 nebo 8 a které jsou známy jako [3]-shogaol, [4]-shogaol, [6]-shogaol, [8]-shogaol respektive [10]-shogaol. Ještě výhodněji se jedná o [3]-shogaol.

Vzhledem k jednomu konkrétnímu provedení je(jsou) shogaol(y) ve formě hrubého extraktu z rostliny z čeledi Zingiberacea, získané s výhodou podle postupu zahrnujícího následující krok:

- a) příprava hrubého extraktu z čerstvých nebo sušených oddenků zmíněné rostliny macerováním rozemletého materiálu z těchto oddenků při teplotě od 10 do 35°C s následující jednou nebo více extrakcemi se zpětným tokem tohoto mletého materiálu, nebo vystavením rozemletého materiálu zmíněných oddenků louhování při teplotě od 10 do 35°C, každá z těchto operací (macerace, extrakce se zpětným tokem a louhování) se provedou vhodným organickým rozpouštědlem nebo směsí organických rozpouštědel.

Účinek macerace rozemletého materiálu z oddenků před vlastní extrakcí spočívá v tom, že zlepšuje kontakt mezi rostlinnými pletivy a rozpouštědlem během extrakce. Její délka se může pohybovat od dvanácti hodin do jednoho týdne podle čerstvosti použitých oddenků.

Pro operace macerace, extrakce se zpětným tokem a louhování rozemletého materiálu

se s výhodou použijí ve vodě rozpustná organická rozpouštědla s relativně nízkým bodem varu, jako jsou ethanol, methanol nebo aceton nebo jejich směsi s vodou, aby je bylo možné následně odstranit jednoduchým odpařením. Protože jsou však shogaoly rozpustné v mnoha organických rozpouštědlech, je také možné použít i jiná organická rozpouštědla, jako jsou ethyl-acetát, ethylether, chloroform nebo methylen-chlorid.

V dalším konkrétním provedení je(jsou) shogaol(y) ve formě purifikovaného extraktu z rostliny z čeledi Zingiberaceae, získané s výhodou podle postupu, který kromě kroku a) popsaného výše, zahrnuje následující dodatečné kroky:

- b) purifikace hrubého extraktu získaného v kroku a) vystavením zmíněného extraktu, po odstranění v něm obsaženého(ných) rozpouštědla(del) a jeho převedení do vody, jedné nebo více protiproudým extrakcím vodou nemísitelným organickým rozpouštědlem nebo směsí organických rozpouštědel a pokud je zapotřebí
- c) chromatografické separaci shogaolů.

S vodou nemísitelné(á) organické(á) rozpouštědlo(a), která jsou vhodná pro provedení protiproudých extrakcí hrubého extraktu s cílem jeho purifikace, jsou vybrána zejména ze skupiny obsahující ethyl-acetát, ethylether, chloroform a methylen-chlorid a jejich směsi.

S výhodou je rostlina z čeledi Zingiberaceae vybrána z druhů *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum*, *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* a *Zingiber zerumbet* a ještě výhodněji se jedná o *Alpinia galanga*. Například [3]-shogaol, [6]-shogaol a [8]-shogaol mohou být extrahovány z rostlin rodu *Alpinia*, jako jsou *Alpinia galanga* nebo *Alpinia officinarum*, zatímco [4]-shogaol a [10]-shogaol mohou být extrahovány z rostlin rodu *Zingiber*, jako jsou *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* nebo *Zingiber zerumbet*, a to zejména procesem popsaným výše.

S výhodou obsahuje hrubý extrakt *Alpinia galanga* [3]-shogaol v množství 1 až 5 hmotnostních procent suché hmotnosti zmíněného extraktu. V souladu s vynálezem se tento extrakt získá z čerstvých nebo sušených oddenků zmíněné rostliny.

S výhodou obsahuje purifikovaný extrakt *Alpinia galanga* [3]-shogaol v množství nejméně 75 hmotnostních procent suché hmotnosti zmíněného extraktu

Příhláška se také týká použití jednoho nebo více shogaolů pro přípravu afrodisiakálního přípravku.

S výhodou je afrodisiakálního přípravek připraven pro orální podávání, například ve formě prášků, pitných roztoků nebo suspenzí, sirupů, tablet nebo gelových kapslí.

Příhláška se také týká způsobu povzbuzování libida u lidí, který je charakterizován tím, že zahrnuje podávání účinného množství jednoho nebo více shogaolů definovaných výše

lidem.

Následující příklady přípravy extraktů shogaolů jsou uvedeny pouze jako ilustrace podstaty vynálezu a v žádném případě nepředstavují jeho omezení.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Příprava hrubého extraktu z oddenků *Alpinia galanga*

Jeden kilogram čerstvých oddenků *Alpinia galanga* se nahrubo namele a při tom se dává pozor, aby nedošlo k přehřátí namletého materiálu. U takto získaného namletého materiálu se určí obsah vody a ponechá se macerovat v 7 litrech ethanolu, jehož titr se stanoví tak, aby se vzhledem k obsahu vody v mletém materiálu získal 50% ethanol jako macerační rozpouštědlo.

Po maceraci 24 hodin při 20°C se namletý materiál extrahuje se zpětným tokem maceračním rozpouštědlem po dobu 30 minut. Toto rozpouštědlo se odstraní a nahradí se 50% ethanolom o stejné hmotnosti a mletý materiál se znovu extrahuje se zpětným tokem po dobu 30 minut. Operace se opakuje ještě jednou.

Tři získané extrakty se smíchají (tím se získá objem 19 litrů), přefiltrují se na papír a odpaří se do sucha za sníženého tlaku.

Získaný zbytek váží 50 g, tj. jedná se o výtěžek přibližně 30% vzhledem k suché hmotnosti oddenků. Tento extrakt obsahuje různé shogaoly přítomné v oddencích *Alpinia galanga* ([3]-shogaol, [6]-shogaol a [8]-shogaol) a obsah [3]-shogaolu se zpravidla pohybuje v mezích 1 až 5% (w/w) vzhledem k použitým oddenkům.

Příklad 2: Příprava purifikovaného extraktu z oddenků *Alpinia galanga*

50 g hrubého extraktu připraveného podle Příkladu 1 se převede do 1 litru destilované vody a směs se za stálého míchání povaří 1 minutu. V míchání se pokračuje, dokud není extrakt zcela homogenizován a potom se zchladí. Následně je vystaven 4 postupným protiproudým extrakcím, při každé se použije 100 ml ethyletheru.

Etherové roztoky se smíchají, přidá se bezvodý síran sodný, aby se odstranila přítomná voda, přefiltrují se přes papír a odpaří se do suchosti za sníženého tlaku.

Takto získaný zbytek váží 6,8 g, tj. jedná se o výtěžek přibližně 4% vzhledem k suché hmotnosti oddenků. Tento extrakt, který převážně obsahuje [3]-shogaol, má obsah [3]-shogaolu zpravidla větší než 75% (w/w).

Příklad 3: Příprava [3]-shogaolu

[3]-shogaol se může získat z oddenků *Alpinia galanga* připravením hrubého extraktu z těchto oddenků podle Příkladu 1, následnou purifikací tohoto extraktu podle Příkladu 2 a následně vystavením takto purifikovaného extraktu postupným elucím na kolonách se silikagelem, například následujícím způsobem.

10 g purifikovaného extraktu připraveného podle Příkladu 2 se za stálého míchání doplní 100 g silikagelu G60 a 500 ml chloroformu. Jakmile je směs homogenní, provede se odpaření do sucha za sníženého tlaku, aby se získal prášek.

Tento prášek se umístí na horní část kolony o průměru 10 cm a délce 50 cm, která také obsahuje silikagel G60 v petroletheru. Kolona se nejprve eluuje petroletherem, dokud není odparku méně než 0,1% (k tomu je zapotřebí asi 10 litrů petroletheru), potom 12 litry benzenu a nakonec 8 litry chloroformu.

Chloroformová fáze se odpaří do sucha za sníženého tlaku a zůstane odparek 2,3 g. Tento odparek je potom podroben preparativní chromatografii na koloně o průměru 5 cm a délce 20 cm naplněnou silikagelem C18. Jako elučního gradientu se použije směsi voda/acetonitril (70/30). Frakce obsahující [3]-shogaol se vyeeluje v čase 5 až 7 minut při průtoku 30 ml/min.

[3]-shogaol může být identifikován vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC) spojenou s hmotnostním spektrometrem.

Příklad 4: Příprava afrodiziakálního přípravku k orálnímu podávání

1 kilogram hrubého extraktu připraveného podle Příkladu 1 se dokonale promíchá s 1 kilogramem maltodextrinu v čepelové mísičce, aby se dosáhlo lepší homogenity směsi a získal se nelepivý sypký prášek. Tento prášek se potom umístí do gelových kapslí č. 0 tak, že se získá jednotková dávka 250 mg hrubého extraktu.

Obdobně mohou být gelové kapsle vyrobeny s použitím [3]-shogaolu, takže se získá jednotková dávka obsahující 25 mg [3]-shogaolu.

Afrodiziakální účinek těchto hrubých nebo purifikovaných extraktů nebo shogaolu(ů) byl úspěšně testován při orálním podávání na mužích a ženách.

Příklad 5: Testování shogaolu na myších: funkční studie a studie sexuálního chování

Použijí se ICR(CD-1) myši (IFFA CREDO (CD-1)), Harlan, Francie, samci o hmotnosti 30 g a samice o hmotnosti 25 g. Zvířata jsou chována ve skupinách 8 samců v jedné kleci 545 cm² a 5 samic + 1 samec v jedné kleci.

Jsou chovány ve zvěřinci s přísně kontrolovanými fyzikálními parametry. Vodu a potravu si mohou brát podle libosti. Pozorování se provádějí dvakrát denně, nucené krmení jednou denně 7 dní v týdnu a vážení jednou týdně po dobu 2 měsíců.

Shogaol se rozsuspenduje ve vodě v poměru 0,09 mg aktivní látky/200 ml roztoku. Myši dostávají 3 mg/kg aktivní látky za den nuceným krmením.

Změna v chování se zaznamenává po měsíčním podávání. Úkazy obskakování a homosexuálního chování jsou velmi zvýšeny u testované skupiny (SH+) ve třech klecích. Zejména zde není pozorován jev samčí dominance. Úkaz obskakování je zřetelně pozorovatelný podle přítomnosti kousanců na zádech všech samců ze skupiny SH+ (24 samců oproti 2 samcům v kontrolní skupině) a podle nepravidelnější srsti.

Samci z SH+ skupiny se zdají být méně agresivní než samci z kontrolní skupiny – není mezi nimi žádná agrese. Samci z SH+ skupiny, kterým byl přípravek podáván po dobu jednoho a půl měsíce, vykazují rozvinutější sexuální aktivitu než samci z kontrolní skupiny. Jakmile jsou samci přemístěni do přítomnosti samic, okamžitě dochází ke změně v chování SH+ samce – nahlíbí se, má rozčuchanou srst, honí samice, má neuspořádanou ejakulaci. Tato sexuální aktivita pokračuje i v přítomnosti březích samic. Ačkoliv je procento krytí samic samci stejné (68%), výsledky ukazují, že k pokrytí samic dochází rychleji ve skupině SH+ ve srovnání s kontrolní skupinou. Následující tabulka ukazuje procento porodů u samic jako funkce data:

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

Za povšimnutí stojí, že při stejném procentu porodů (35,3%) jsou myši ze skupiny SH+ jeden den napřed před kontrolní skupinou a ke koitu proto došlo dříve u SH+ samců. Při druhém menstruačním cyklu (po porodu) je 32% samic opět březích ve srovnání s 11% samic v kontrolní skupině.

Co se týče vzhledu srsti, barvy tlapek a tonusu nejsou mezi oběma skupina myši žádné významné rozdíly. U SH+ samců byla pozorována hypertrofie šourku doprovázená hypervaskularizací. Tento rozdíl se nezdá být způsoben zánětem a nezpůsobuje zvířeti žádné komplikace (žádný náznak očišťování se v křížové oblasti).

Počet porodů u SH+: 8,7 porodů; počet kontrolních porodů: 8,8 porodů. Nebyl

pozorován rozdíl v počtu potratů ani žádné malformace. Je proto patrné, že shogaol nemá žádný vliv na spermatogenezi a/nebo maturaci samčích gamet.

Závěry týkající se účinků shogaolu jsou proto následující:

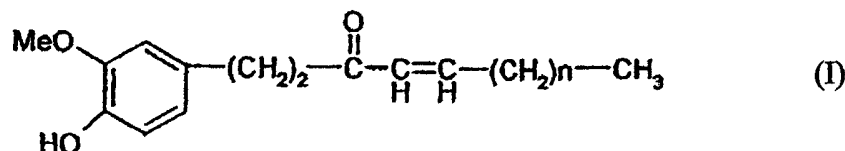
- žádná toxicita produktu zjištěná vizuálně nebo při analýze chování zvířat
- výrazný účinek na zvýšení sexuální aktivity samců

Průmyslová využitelnost

U shogaolu(ů) získaných z rostliny z čeledi Zingiberacea bylo zjištěno, že má(mají) afrodisiakální účinek. Shogaol(y) je(jsou) proto vhodné pro přípravu erektogenního léčivého přípravku nebo léčivého přípravku pro povzbuzování nebo stimulaci libida u lidí, a to zejména pro orální podávání.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití jednoho nebo více shogaolu(ů) pro přípravu afrodisiakálního léčivého přípravku.
2. Použití jednoho nebo více shogaolu(ů) podle předcházejícího nároku 1, kde je(jsou) shogaol(y) popsány obecným vzorcem I:



kde n je rovno 1, 2, 4, 6 nebo 8, s výhodou 1.

3. Použití jednoho nebo více shogaolu(ů) podle kteréhokoliv předcházejícího nároku 1 až 2, kde je(jsou) shogaol(y) ve formě hrubého extraktu z rostliny z čeledi Zingiberacea, získané s výhodou podle postupu zahrnujícího následující krok:

- a) příprava hrubého extraktu z čerstvých nebo sušených oddenků zmíněné rostliny macerováním rozemletého materiálu z těchto oddenků při teplotě od 10 do 35°C s následující jednou nebo více extrakcemi se zpětným tokem tohoto mletého materiálu, nebo vystavením rozemletého materiálu zmíněných oddenků louhování při teplotě od 10 do 35°C, každá z těchto operací (macerace, extrakce se zpětným tokem a louhování) se provedou vhodným organickým rozpouštědlem nebo směsí organických rozpouštědel.

4. Použití jednoho nebo více shogaolu(ů) podle kteréhokoliv předcházejícího nároku 1 a 2, kde je(jsou) shogaol(y) ve formě purifikovaného extraktu z rostliny z čeledi Zingiberacea, získané s výhodou podle postupu, který kromě kroku a) definovaného v předcházejícím nároku 3, zahrnuje následující dodatečné kroky:

- b) purifikace hrubého extraktu získaného v kroku a) vystavením zmíněného extraktu, po odstranění v něm obsaženého(ných) rozpouštědla(del) a jeho převedení do vody, jedné nebo více protiproudým extrakcím vodou nemísitelným organickým rozpouštědlem nebo směsí organických rozpouštědel a pokud je zapotřebí
- c) chromatografické separaci shogaolů.

5. Použití jednoho nebo více shogaolu(ů) podle kteréhokoliv předcházejícího nároku 3 a 4, kde je rostlina z čeledi Zingiberacea vybrána z druhů *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum*, *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* a *Zingiber zerumbet* a s výhodou se jedná o *Alpinia galanga*.

6. Použití jednoho nebo více shogaolu(ů) podle kteréhokoliv předcházejícího nároku 1 až 5 pro přípravu erektočního léčivého přípravku nebo léčivého přípravku pro povzbuzování nebo stimulaci libida u lidí.

7. Použití jednoho nebo více shogaolu(ů) podle kteréhokoliv předcházejícího nároku 1 až 6, kde je léčivý přípravek připraven pro orální podávání.