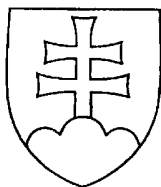


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **5. 3. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **01/02961**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **5. 3. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 9. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FR02/00784**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/070069**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1114-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

A61K 31/05,
A61P 15/10

(71) Prihlasovateľ: **LMD, Verre-Monton, FR;**

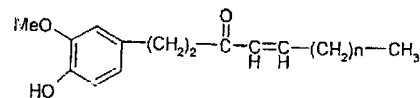
(72) Pôvodca: **Jean Daniel, Vic-Le-Comte, FR;**
Cariel Léon, Paris, FR;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie jedného alebo viacerých šogaólov ako afrodisiak**

(57) Anotácia:

Predkladaný vynález sa týka použitia jedného alebo viacerých šogaolu (ov) ako afrodisiak. Výhodne šogaol (ly) majú všeobecný vzorec (I), kde n je 1, 2, 4, 6 alebo 8 a výhodne 1. Ďalej sa opisuje spôsob stimulácie vybudenia pohlavnej túžby u ľudských jedincov podaním účinného množstva jedného alebo viacerých šogaolu (ov).



(I)

Použitie jedného alebo viacerých šogaólov ako afrodiázik

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka afrodiázik, týka sa predovšetkým použitia jedného alebo viacerých šogaólov ako afrodiázik.

Doterajší stav techniky

Mnohé látky sa už oddávna používali na zvýšenie sexuálnej túžby (libida). Niektoré z týchto látok zaznamenali veľký úspech a používali sa po stáročia. Avšak žiadna z týchto látok neprežila prísne hodnotenia vedcov. Preto pokračuje výskum zameraný na pravé afrodiázikum.

Predkladateľ prekvapivo zistil, že šogaóly majú afrodiázický účinok na muža aj ženu.

Bolo popísané, že šogaóly majú dezodoračnú a/alebo antiseptickú aktivitu (FR 2 758 086).

Niektoré šogaóly sú známe chemické zložky rastlín rodu *Alpinia*, ako *Alpinia galanga* alebo *Alpinia officinarum* alebo rodu *Zingiber*, ako *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* alebo *Zingiber zerumbet*, ktoré sa získajú extrakciou koreňa.

Predovšetkým dobre známy je d'umbier, ktorý patrí do rodiny *Zingiber officinalis*, ako korenie používané v mnohých kulinárskych prípravkoch, a ktorý má povest' afrodiázika. Avšak z pohľadu množstva chemických zložiek prítomných v koreni (geraniol, geranyl acetát, linalool, citronyl acetát, α -terpineol, borneol, bornyl acetát, neral, genarial, β -bisabolén, (-)-zingiberén, (+)-ar-kurkumén, β -sesquifelandrén, gingeroly atď.) je ťažko prisúdiť jednej z nich afrodiázickú aktivitu. Okrem toho, farmaceutické vlastnosti

dumbiera ako je antiemetický účinok, účinok voči chorobe z cestovania a protizápalový účinok, boli vedecky dokázané, nie však jeho afrodisiatická aktivita.

V starovekých indických a arabských spisoch bol *Alpinia galanga* pripisovaný afrodisiatický účinok (*Indian Materia Medica K.M., 1976, sv. 1, str. 79, Bombay Popular Prakashan Ed.; Notices et manuscrits de la Bibliothèque Nationale (Notices and Manuscripts of the National Library), sv. 25, IBN EL BEITAR, str. 61, 1883, Editions de l'Institut de France*), ktorý však do dnešných dní nebol potvrdený z dôvodu veľkého počtu iných zložiek okrem šogaolu.

Predkladateľ prekvapivo zistil, že šogaol (šogaóly) má (majú) afrodisiatický účinok u mužov a/alebo žien.

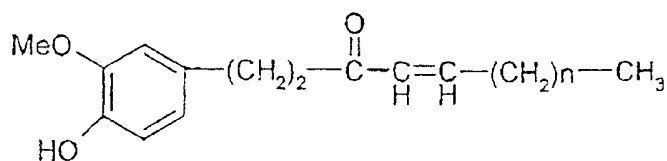
Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka použitia jedného alebo viacerých šogaólov ako afrodisiák.

Pre účely predkladaného vynálezu výraz „afrodisiákum“ znamená stimuláciu alebo vybudenie libida, to znamená pohlavnej túžby.

Predkladaný vynález sa výhodne týka použitia jedného alebo viacerých šogaólov ako erekto génnych látok, alebo pre stimuláciu alebo vybudenie libida u ľudí.

Šogaol (šogaóly) majú všeobecný vzorec (I):



(I)

kde n sa rovná 1, 2, 4, 6 alebo 8, a ktoré sú známe ako (3)-šogaol, (4)-šogaol, (6)-šogaol, (8)-šogaol a (10)-šogaol. Výhodnejší je (3)-šogaol.

Podľa jedného uskutočnenia vynálezu šogaol (šogaóly) je (sú) vo forme hrubých extraktov rastliny z rodu Zingiberacea, výhodne získané spôsobom obsahujúcim nasledovné kroky:

- a) príprava hrubého extraktu z čerstvých alebo sušených koreňov, macerácia pomletého materiálu týchto koreňov pri teplote 10 až 35 °C, jedna alebo niekoľko extrakcií tohoto pomletého materiálu pod refluxom, alebo vystavenie pomletého materiálu uvedených koreňov perkolácii pri teplote 10 až 35 °C. Každý z týchto krokov (macerácia, extrakcie pod refluxom a perkolácia) sa uskutočňujú pomocou vhodného organického rozpúšťadla, alebo zmesou organických rozpúšťadiel.

Macerácia pomletého materiálu koreňov pred extrakciou má hlavne účinok na zlepšenie kontaktu rastlinných tkanív s rozpúšťadlom počas extrakcie. Čas macerácie môže byť dvanásť hodín až jeden týždeň v závislosti od toho, ako je použitý koreň čerstvý.

Pre maceráciu, extrakciu pod refluxom a perkoláciu pomletého materiálu sa výhodne používajú s vodou miešateľné organické rozpúšťadlá s relatívne nízkym bodom varu, z dôvodu možnosti ich následného ľahkého odstránenia jednoduchým odparením. Sú to etanol, metanol alebo acetón, alebo ich zmes s vodou. Keďže šogaóly sú rozpustné v mnohých organických rozpúšťadlách, je možné použiť tiež iné organické rozpúšťadlá, ako sú etylacetát, etyléter, chloroform alebo metylén chlorid.

V inom uskutočnení vynálezu, šogaol (šogaóly) je (sú) vo forme prečisteného extraktu rastliny z rodiny Zingiberacea, výhodne získané postupom, ktorý okrem kroku a) popísanom vyššie, obsahuje ďalšie nasledovné kroky:

- b) prečistenie hrubého extraktu získaného v kroku a) tak, že po odstránení rozpúšťadla (rozpúšťadiel) je extrakt prenesený do vody a uskutoční sa jedna alebo viac protiprúdových extrakcií organickým rozpúšťadlom nemiešateľným s vodou, alebo zmesou organických rozpúšťadiel, a keď je potrebné,
- c) chromatografické rozdelenie šogaólov.

S vodou nemiešateľné organické rozpúšťadlo (rozpúšťadlá), ktoré je (sú) výhodné pre protiprúdové extrakcie hrubého extraktu sú etylacetát, etyléter, chloroform, metylén chlorid a ich zmes.

Výhodne sa používa rastlina z rodiny Zingiberácea, druhov *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum*, *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* a *Zingiber zerumbet*, výhodnejšia je *Alpinia galanga*.

Napríklad, (3)-šogaol, (6)-šogaol a (8)-šogaol môžu byť extrahované z rastlín rodu *Alpinia*, ako sú *Alpinia galanga* alebo *Alpinia officinarum*, a (4)-šogaol a (10)-šogaol môžu byť extrahované z rastlín rodu *Zingiber* ako sú *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* alebo *Zingiber zerumbet*, spôsobom ako je popísané vyššie.

Výhodne hrubý extrakt *Alpinia galanga* obsahuje (3)-šogaol v množstve 1 až 5 % (hmotnostných) suchej hmotnosti daného extraktu. V súhlase s predkladaným vynálezom, tento extrakt sa získa z čerstvých alebo suchých koreňov uvedenej rastliny.

Výhodne prečistený extrakt *Alpinia galanga* obsahuje (3)-šogaol v množstve najmenej 75 % (hmotnostných) uvedeného suchého extraktu.

Predkladaný vynález sa tiež týka použitia jedného alebo viacerých šogaólov pre prípravu afrodiziatickej kompozície.

Výhodne afrodiziatická kompozícia je pripravená pre orálne podávanie, napríklad vo forme práškov, roztokov pre pitie alebo suspenzií, sirupov, tabliet alebo gélových kapsúl.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu nabudenia alebo stimulácie libida u ľudských jedincov, vyznačujúci sa tým, že obsahuje podanie účinného množstva jedného alebo viacerých šogaólov, ako je definované vyššie, ľudskému jedincovi.

Nasledujú príklady pre prípravu extraktov s obsahom šogaólov. Tieto príklady sú len pre ilustráciu predmetu vynálezu a nepredstavujú žiadne obmedzenie.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1: Príprava hrubého extraktu z koreňov *Alpinia galanga*

Jeden kilogram koreňov *Alpinia galanga* je pomletých na hrubo, treba dávať pozor, aby sa nezhriali pomleté časti. Stanoví sa obsah vody v pomletom materiáli, ktorý sa nechá potom macerovať v 7 litroch etanolu. Množstvo etanolu je zvolené tak, že obsah vody pomletého materiálu zriedi maceračné rozpúšťadlo na 50 % etanol.

Po macerácii počas 24 hodín pri teplote okolo 20 °C je pomletý materiál extrahovaný pod refluxom maceračným rozpúšťadlom po dobu 30 minút. Toto rozpúšťadlo je odstránené a nahradené rovnakým množstvom 50 % etanolu a pomletý materiál je opäť extrahovaný pod refluxom 30 minút. Tento krok sa opakuje ešte jedenkrát.

Tri extrakty sa spoja (za vzniku objemu asi 19 litrov), sú prefiltrované cez filtračný papier a odparené do sucha pri zníženom tlaku.

Získa sa zvyšok o hmotnosti asi 50 g. Približný výťažok je 30 % vzhľadom k suchej hmotnosti koreňov. Tento extrakt

obsahuje rôzne šogaóly prítomné v *Alpinia galanga* [(3)-šogaol, (6)-šogaol a (8)-šogaol]. Obsah (3)-šogaolu je v závislosti od použitých koreňov 1 až 5 % (hmotnosť/hmotnosť).

Príklad 2: Príprava čistého extraktu z koreňov *Alpinia galanga*

K 50 g hrubého extraktu pripraveného podľa Príkladu 1 bol pridaný 1 liter destilovanej vody a zmes bola za miešania povarená 1 minútu. Premiešavanie pokračovalo do dosiahnutia úplnej homogenity zmesi, potom bola zmes ochladená. Zmes bola potom spracovaná štyrmi protiprúdovými extrakciami, každá extrakcia sa uskutočnila použitím 100 ml etyléteru.

Éterové roztoky boli spojené; pridaním síranu sodného sa odstránila prítomná voda; roztok bol potom prefiltrovaný cez papier a odparený do sucha pri zníženom tlaku.

Získal sa zvyšok o hmotnosti 6,8 g, to znamená, že výťažok bol 4 % vzhľadom k suchej hmotnosti koreňov. Tento extrakt, obsahuje hlavne (3)-šogaol, ktorého obsah je všeobecne vyšší ako 75 % (hmotnosť/hmotnosť).

Príklad 3: Príprava (3)-šogaolu

(3)-šogaol môže byť získaný z koreňov *Alpinia galanga* prípravou hrubého extraktu z týchto koreňov podľa Príkladu 1, potom prečistením tohoto extraktu podľa Príkladu 2 a potom vystavením tohoto extraktu chromatografii na kolóne so silika gélom, napríklad nasledujúcim postupom.

K 10 g čistého extraktu, pripraveného podľa Príkladu 2, je za miešania pridaných 100 g silika gélu G60 a 500 ml chloroformu. Potom, ako je zmes homogénna, je odparená do sucha pri zníženom tlaku, čím sa získa prášok.

Tento prášok je umiestnený do kolóny s priemerom 10 cm a dĺžkou 50 cm, ktorá obsahuje silika gél G60 v petroléteru.

Kolóna je najprv premytá petroléterom kým zvyšok nie je menší ako 0,1 % (na dosiahnutie tohoto stavu je potrebných asi 10 litrov petroléteru), potom 12 litrami benzénu a nakoniec 8 litrami chloroformu.

Chloroformová fáza je odparená do sucha pri zníženom tlaku, získa sa zvyšok hmotnosti asi 2,3 g. Tento zvyšok je potom vystavený preparatívnej chromatografii v kolóne s priemerom 5 cm s dĺžkou 20 cm s náplňou C18 silikagélu, za použitia zmesi voda/acetonitril (70/30) ako elučného roztoku. Frakcia obsahujúca (3)-šogaol je eluovaná po 5 až 7 minútach pri rýchlosti prietoku 30 ml/min.

(3)-šogaol môže byť definovaný vysokotlakovou kvápalnou chromatografiou (HPLC) spolu s vyhodnotením hmotnostnou spektroskopiou.

Príklad 4: Príprava orálnej formy afrodiázickej kompozície

1 kilogram hrubého extraktu, pripraveného podľa Príkladu 1, bol zmiešaný s 1 kilogramom maltodextrínu v nožovom mlyne, čím sa dosiahne homogenita zmesi, a nelepivosť prášku. Tento prášok je potom distribuovaný do gélových kapsúl č. 0, čím sa dosiahne jednotná dávka 250 mg hrubého extraktu.

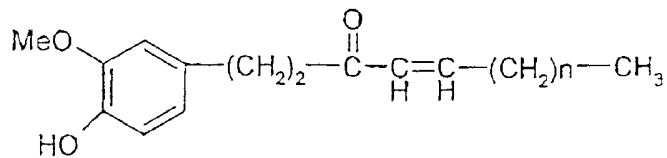
Podobne, gélové kapsuly môžu byť pripravené použitím (3)-šogaolu, čím sa dosiahne jednotná dávka 25 mg (3)-šogaolu.

Tieto hrubé alebo čisté extrakty alebo šogaóly boli testované v orálnej forme na afrodiázický účinok u mužov a žien.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie jedného alebo viacerých šogaol(ov) pre prípravu afrodisiakického liekového výrobku.

2. Použitie podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že šogaol(ly) má (majú) všeobecný vzorec (I) :



(I)

kde n je 1, 2, 4, 6 alebo 8, výhodne 1.

3. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že šogaol(ly) je (sú) vo forme hrubého extraktu rastliny rodiny Zingiberacea, výhodne získané postupom, ktorý obsahuje nasledovný krok:

a) príprava hrubého extraktu z čerstvých alebo sušených koreňov uvedenej rastliny, macerácia pomletého materiálu týchto koreňov pri teplote 10 až 35 °C, jedna alebo niekoľko extrakcií tohoto pomletého materiálu pod refluxom, alebo vystavenie pomletého materiálu uvedených koreňov perkolácií pri teplote 10 až 35 °C. Každý z týchto krokov (macerácia, extrakcie pod refluxom a perkolácia) sa uskutočňujú pomocou vhodného organického rozpúšťadla, alebo zmesou organických rozpúšťadiel.

4. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 a 2, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že šogaol(ly) je (sú) vo forme čistého extraktu rastliny z rodiny Zingiberacea, výhodne získaného postupom, ktorý obsahuje krok a), ako je definované v Nároku 3 a dodatočnými krokmi:

- b) prečistenie hrubého extraktu získaného v kroku a) tak, že po odstránení rozpúšťadla (rozpúšťadiel) je extrakt prenesený do vody a uskutoční sa jedna alebo viac proti-prúdových extrakcií organickým rozpúšťadlom nemiešateľným s vodou, alebo zmesou organických rozpúšťadiel, a keď je potrebné,
- c) chromatografické rozdelenie šogaolátov.

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 3 a 4, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že rastlina z rodiny Zingiberacea je vybratá z druhu *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum*, *Zingiber officinalis*, *Zingiber cassumunar* a *Zingiber zerumbet*, výhodnou je *Alpinia galanga*.

6. Použitie jedného alebo viacerých šogaolu(ov) podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, pre výrobu erekto-génneho lieku alebo lieku pre vybudenie alebo stimuláciu pohlavnej túžby u ľudských jedincov.

7. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že liek je vo forme pre orálne podanie.