

(11) Número de Publicação: **PT 1644014 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 36/53 (2006.01) **A61K 36/23** (2006.01)
A61K 36/77 (2006.01) **A61K 36/39** (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2004.07.06**

(30) Prioridade(s): **2003.07.11 IT MI20031428**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.04.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.05.02**
048/2007

(73) Titular(es):

INDENA S.P.A.

12, VIALE ORTLES 20 139 MILANO

IT

(72) Inventor(es):

EZIO BOMBARDELLI

IT

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÕES DE AGENTES VASOACTIVOS E O SEU USO NO TRATAMENTO DE DISFUNÇÕES SEXUAIS.**

(57) Resumo:

COMBINAÇÕES DE AGENTES VASOACTIVOS E O SEU USO NO TRATAMENTO DE DISFUNÇÕES SEXUAIS.

RESUMO

«COMBINAÇÕES DE AGENTES VASOACTIVOS E O SEU USO NO TRATAMENTO DE DISFUNÇÕES SEXUAIS»

Esta invenção relaciona-se com combinações de substâncias vasoactivas que são úteis no tratamento de disfunções sexuais associadas com o fraco fornecimento de sangue e/ou lubrificação insuficiente. Os compostos activos são seleccionados a partir de um de: - esculósido e visnadina; - forscolina ou extractos que a contêm, ou alternativamente, extractos lipofílicos purificados de plantas do género Ipomea; - ésteres do ácido ximenínico; - opcionalmente, pelo menos um composto seleccionado a partir de uma icarina ou seus derivados ou extractos que a contêm, amentoflavona e flavonas diméricas de Gingko biloba. A combinação destas substâncias vasoactivas é incorporada em geles e loções concebidas para serem aplicadas nos órgãos genitais. Estas formulações são úteis na indução da erecção dos órgãos sexuais masculinos e femininos e na melhoria da performance sexual e no orgasmo. As formulações são particularmente úteis na indução da erecção no tratamento das disfunções sexuais femininas.

DESCRIÇÃO

«COMBINAÇÕES DE AGENTES VASOACTIVOS E O SEU USO NO TRATAMENTO DE DISFUNÇÕES SEXUAIS»

Esta invenção relaciona-se com combinações de substâncias vasoactivas que são úteis no tratamento de disfunções sexuais associadas a um fraco fornecimento local de sangue e/ou lubrificação insuficiente.

A perda da capacidade erétil no homem é um acontecimento que afecta adversamente a esfera física, emocional e social do indivíduo afectado. Quando esta disfunção sexual surge, os homens começam a ficar na expectativa de um outro "fracasso" sempre que têm um intercurso sexual, o que gera um estado mental particular que é simultaneamente causa e efeito de um problema que, originalmente, foi apenas físico.

Como a sexualidade é um meio importante de comunicação entre um casal, a deterioração da potência erétil leva a um aumento da tensão emocional entre os dois parceiros e a uma consequente deterioração da sua relação. A perda ou ausência da capacidade erétil e de lubrificação, em vários graus, constitui também um problema grave na mulher, com consequências adversas na relação do casal. Diversos mediadores e receptores estão envolvidos na tumescência dos órgãos genitais masculinos e femininos. A acetilcolina (Ach), por exemplo, é o neurotransmissor parassimpático mais conhecido. In vitro, causa o relaxamento do estiramento do músculo liso previamente contraído pelo efeito da noradrenalina, e a contracção de isolados de células de músculo liso. Isto sugere que a acção principal da Ach é contrair os músculos lisos e provocar a libertação de uma substância que causa o relaxamento do corpo

cavernoso. Em adição a Ach, os nervos parassimpáticos também libertam outros neurotransmissores, incluindo óxido nítrico (NO), VIP (vasoactive intestinal peptide - péptido vasoactivo intestinal) e CGRP (calcitonin gene related peptide; péptido relacionado com o gene da calcitonina).

O óxido nítrico (NO) é sintetizado a partir da L -Arginina através da acção da enzima NOS (óxido nítrico sintetase). As duas fontes de NO no pénis e no clítoris são representadas pelas terminações do nervo parassimpático e pelo endotélio, e são sintetizadas por diferentes enzimas NOS: A nNOS (NOS neuronal), presente no citoplasma das células nervosas parassimpáticas, e eNOS (NOS endotelial), encontrada no endotélio dos vasos sanguíneos e no tecido trabecular, que parece se ligar, principalmente, as membranas celulares. Numerosas experiências têm demonstrado que a estimulação dos nervos parassimpáticos conduz a libertação de NO como resultado da acção directa das terminações nervosas (reacção catalisada pela nNOS) e acção indirecta que resulta do efeito da Ach, libertada pelos nervos parassimpáticos, no endotélio vascular, que provoca a estimulação de eNOS. Também existe evidência que suporta uma libertação tónica de NO pelo endotélio e o envolvimento da pressão parcial de oxigénio. De facto, períodos quando a tensão parcial de oxigénio é baixa, como nas condições de flacidez, estão associados com uma actividade reduzida da NOS. Por fim, vários estudos têm confirmado a capacidade de outras substâncias, cujo significado fisiológico ainda não foi demonstrado, de determinar a libertação de NO pelo endotélio. A evidência clínica de que o NO tem um papel na erecção do pénis inclui a observação de que a injecção intracavernosa de substâncias que libertam NO podem produzir uma erecção em homens impotentes bem como em homens com uma potência sexual normal.

A Ach libertada pelas fibras parassimpáticas liga-se aos receptores muscarínicos presentes nas membranas celulares endoteliais e as membranas celulares dos músculos lisos. No endotélio, estas ligações promovem a activação da eNOs com a subsequente libertação de NO e a inibição da noradrenalina (NA). A inibição da libertação de NA é essencial para a fisiologia da erecção. A NA, libertada pelas terminações dos nervos simpáticos, liga-se com receptores al-adrenérgico da membrana (no tecido cavernoso, sendo que os receptores do tipo α_1 excedem os receptores tipo β numa razão de 0 : 1, o que conduz a um aumento na actividade da fosfolipase C (PLC), que converte fosfatidilinositol (PIP) em trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG). O IP3 induz a libertação de iões de cálcio a partir do retículo sarcoplásmico e o DAG estimula a enzima proteína cinase C (PKC). Esta enzima, ao provocar a abertura dos canais de cálcio de tipo L e o fecho dos canais de potássio, aumenta a concentração intracitoplásmica de cálcio, o que conduz a contracção dos músculos lisos.

O NO libertado pelas terminações dos nervos parassimpáticos e pelo endotélio é uma molécula lipofílica e, por isso, é capaz de atravessar a membrana das células dos músculos lisos.

Apesar da sua semivida curta (aprox. 5 segundos), após alcançar o citoplasma da célula muscular estimula o seu receptor, a enzima guanilato ciclase, para converter guanosina trifosfato (GTP) no segundo mensageiro activo, guanosina monofosfato cíclico (cGMP). Os níveis intracitoplásmicos de cGMP são controlados pela extensão do estímulo nitrérgico e a taxa catabólica da enzima fosfodiesterase V (PDE). Uma vez estimulado, o cGMP activa a enzima proteína cinase G (PKG), que fecha os canais de

cálcio tipo L e abre os canais de potássio. O VIP, tal como os prostanóides (PGE1), actua principalmente por via de receptores específicos na superfície das células dos músculos lisos, estimulando a enzima adenilato ciclase (uma enzima de membrana). Esta enzima converte ATP em AMP cíclico (cAMP), que por sua vez causa uma redução na concentração intracelular de cálcio e o relaxamento dos músculos lisos. Actualmente, foi descoberto que a associação de esculósido ou visnadina, icarina e derivados ou extractos que os contêm, amentoflavona, dímeros de Gingko biloba, forskolina ou extractos purificados de *Coleus forskohlii*, extractos purificados de plantas do género *Ipomea* e ésteres do ácido ximenínico, que modificam ou parâmetros fisiologicamente atenuados ou alterados, e explorando as interações sinérgicas entre os constituintes activos, a funcionalidade dos órgãos genitais pode ser restaurada muito eficazmente.

Esta invenção diz respeito em particular a combinações de substâncias vasoactivas úteis no tratamento de disfunções sexuais associadas com um fornecimento local insuficiente de sangue aos órgãos sexuais masculinos e femininos.

As composições tópicas de acordo com a invenção são definidas na reivindicação 1.

A visnadina é uma cumarina encontrada principalmente nas sementes de *Ammi visnaga*, uma planta tradicionalmente usada para tratar condições do tipo angina. O composto tem sido recentemente usado no campo farmacêutico como um dilatador coronário. Demonstrámos, em várias ocasiões, que este composto, quando aplicado topicamente, tem uma forte acção vasocinética sobre as artérias pré-capilares e arteríolas, aumentando o fluxo sanguíneo e perfusão tecidual (EP 0418806). O fornecimento de sangue arterial aos tecidos erécteis induz o início da erecção e mantém-na durante o

tempo em que o composto se encontra presente nos tecidos. A visnadina também tem uma actividade anti-fosfodiesterase útil para manter os nucleótidos cíclicos.

O esculósido, um glucósido de cumarina presente em muitas plantas, tais como *Aesculus hippocastanum*, *Fraxinus communis*, etc., possui uma acção vasocinética e actividade venotrópica, tanto ao nível venoso como arterial.

A icarina e os seus derivados actuam sobre a cGMP fosfodiesterase V. São necessários níveis elevados de cGMP para manter a erecção nos órgãos genitais masculinos e femininos e, desse modo, o desempenho necessário para o intercurso sexual. Os derivados de icarina incluem 7-hidroxietyl-icarina ou 7-aminoetyl-icarina, 7-hidroxietyl-3-O-ramnosil-icarina, 7-aminoetyl-7-desgluco-3-ramnosil-icarina, 8-dihidro-icarina e seus glucósidos em 7 e 3, bem como 7-hidroxietyl-7-desgluco-icarina.

A amentoflavona é uma biflavona presente em quantidades modestas em várias plantas tais como *Gingko biloba*, *Brakeringea zanguibarica* e *Taxus sp.* A adição de amentoflavona é particularmente útil nalgumas formulações e é um dos objectos desta invenção, porque actua como um inibidor muito potente da fosfodiesterase, bem como sobre a libertação de oxitocina, que é um conhecido afrodisíaco em doses baixas.

A forscolina, e os extractos que a contêm, é um conhecido agonista da adenilato ciclase. Um extracto purificado de *Coleus forskohlii* é particularmente preferido.

Os extractos de plantas do género *Ipomea* também possuem uma actividade significativa sobre a adenilato ciclase; os extractos lipofílicos padronizados de *Ipomea hederacea*, *Ipomea parassitica* e *Ipomea batatas* são particularmente preferidos.

As formulações de acordo com a invenção melhoram o desempenho sexual, especialmente na mulher. Por exemplo, uma combinação em forma de gel contendo 1% de esculósido, 0,2% de forskolina e 1% de ximeninato de etilo foi administrada a um grupo de 10 mulheres voluntárias em idade fértil. O teste de eficácia, em que os parâmetros de fluxo sanguíneo nos órgãos genitais externos foram medidos instrumentalmente através de um método não invasivo (videocapilaroscopia por sonda óptica e Laser Doppler), demonstrou que o fluxo sanguíneo aumentou até 200% em relação ao valor de base; com respeito as sensações subjectivas, as pacientes referiram bem-estar geral e excitação sexual no espaço de meia hora. Nos homens, a aplicação de formulações de acordo com a invenção conduz a uma erecção rápida que é prolongada durante tanto tempo quanto o necessário para completar o acto de intercurso sexual.

Os exemplos que se seguem ilustram a invenção.

EXEMPLO 1

Esculósido	1,00 g
Ximeninato de etilo	2,00 g
Extracto purificado de Coleus > 80%	0,20 g
Polietileno 400	10,00 g
Etoxidiglicol (Transcutol - Gattefossé)	10,00 g
Glicerídeos PEG-6 Cáprico/Caprílico (Softigen 767 - Huls)	10,00 g
Sorbitol	10,00 g
Polisorbato 20	8,00 g
Carbómero (Ultrez 10 - BF Goodrich)	1,00 g
Imidazolidinil ureia	0,30 g
Goma de xantano (Keltrol TF - Kelco)	0,30 g

Metil parabeno	0,20 g
EDTA dissódico	0,10 g
Butóxido de hidroxitolueno	0,05 g
Solução de hidróxido de sódio a 10%	2,00 g
Perfume (Jenny - Dragoco)	0,01 g
Água	q.b. para 100 g

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 2

Visnadina	1,00 g
Ximeninato de etilo	2,00 g
Extracto purificado de Coleus > 80%	0,20 g
Polietileno 400	10,00 g
Etoxidiglicol (Transcutol - Gattefossé)	10,00 g
Glicerídeos PEG-6 Cáprico/Caprílico (Softigen 767 - Huls)	10,00 g
Sorbitol	10,00 g
Polisorbato 20	8,00 g
Carbómero (Ultrez 10 - BF Goodrich)	1,00 g
Imidazolidinil ureia	0,30 g
Goma de xantano (Keltrol TF - Kelco)	0,30 g
Metil parabeno	0,20 g
EDTA dissódico	0,10 g
Butóxido de hidroxitolueno	0,05 g
Solução de hidróxido de sódio a 10%	2,00 g
Perfume (Jenny - Dragoco)	0,01 g
Água	q.b. para 100 g

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 3

Visnadina	1,00 g
7-hidroxietil-7-desgluco-icarina	1,00 g
Forscolina	0,20 g

Arnentoflavona	0,20 g
Ximeninato de etilo	2,00g
Polietileno 400	10,00 g
Etoxidiglicol (Transcutol - Gattefossé)	10,00 g
Glicerídeos PEG-6 Cáprico/Caprílico (Softigen 767 - Huls)	10,00 g
Sorbitol	10,00 g
Polisorbato 20	8,00 g
Carbómero (Ultrez 10 - BF Goodrich)	1,00 g
Imidazolidinil ureia	0,30 g
Goma de xantano (Keltrol TF - Kelco)	0,30 g
Metil parabeno	0,20 g
EDTA dissódico	0,10 g
Butóxido de hidroxitolueno	0,05 g
Solução de hidróxido de sódio a 10%	2,00 g
Perfume (Jenny - Dragoco)	0,01 g
Água	q.b. para 100 g

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 4

Esculósido	1,00 g
7-Hidroxietil-7-desgluco-icarina	1,00 g
Extracto lipofílico padronizado de <i>Ipomea hederacea</i>	0,20 g
Flavonas diméricas de <i>Ginkgo biloba</i>	0,20 g
Ximeninato de etilo	1,00 g
Polietileno 400	10,00 g
Etoxidiglicol (Transcutol - Gattefossé)	10,00 g
Glicerídeos PEG-6 Cáprico/Caprílico (Softigen 767 - Huls)	10,00 g
Sorbitol	10,00 g
Polisorbato 20	8,00 g
Carbómero (Ultrez 10 - BF Goodrich)	1,00 g

Imidazolidinil ureia	0,30 g
Goma de xantano (Keltrol TF - Kelco)	0,30 g
Metil parabeno	0,20 g
EDTA dissódico	0,10 g
Butóxido de hidroxitolueno	0,05 g
Solução de hidróxido de sódio a 10%	2,00 g
Perfume (Jenny - Dragoco)	0,01 g
Água	q.b para 100 g

Lisboa, 19/07/2007

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição tópica que contém:

- esculósido;
- extracto purificado de *Coleus forskohlii*;
- éster etílico do ácido ximenínico;

e, opcionalmente,

- um composto seleccionado a partir de icarina ou seus derivados ou extractos que a contém, amentoflavona e flavonas diméricas de *Gingko biloba*.

2. Uma composição como reivindicada na reivindicação 1, caracterizada por os derivados de icarina compreenderem 7-hidroxietyl-7-desgluco-icarina, 7-hidroxietyl-icarina, 7-aminoetyl-icarina, 7-hidroxietyl-3-O-ramnosil-icarina, 7-aminoetyl-3-ramnosil-icarina, 8-dihidro-icarina ou os seus glucósidos em 7 e 3.

3. Uma composição como reivindicada na reivindicação 1, caracterizada por as flavonas diméricas de *Gingko biloba* incluírem amentoflavona.

4. O uso de uma combinação de:

- esculósido;
- extracto purificado de *Coleus forskohlii*;
- éster etílico do ácido ximenínico;

e, opcionalmente,

- um composto seleccionado de entre icarina ou seus derivados ou extractos que a contêm, amentoflavona, e flavonas diméricas de Gingko biloba,

para a preparação de composições para o tratamento tópico de disfunções sexuais.

Lisboa, 19/07/2007