

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044487**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.30

(21) Номер заявки
202092760

(22) Дата подачи заявки
2019.04.17

(51) Int. Cl. **A61K 36/185** (2006.01)
A61K 35/68 (2006.01)
A61K 36/81 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ АФРОДИЗИАКА И ТЕРАПИЯ МУЖСКОЙ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

(31) 201941006993

(32) 2019.02.22

(33) IN

(43) 2021.12.21

(86) PCT/US2019/027783

(87) WO 2020/171833 2020.08.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САМИ ЛАБС ЛИМИТЕД (IN)

(56) US-A1-20110064712

WO-A1-2017153555

WO-A1-2018033892

Chauhan et al., "A Review on Plants Used for Improvement of Sexual Performance and Virility", 18 August 2014 (18.08.2014), BioMed Research International Volume 2014, Article ID 868062 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/868062>; entire document

US-A1-20010041187

IN-A-201941006993

(72) Изобретатель:
**Маджид Мухаммед (IN),
Нагабхушанам Кальянам (US), Бани
Саранг, Пандей Анджали (IN)**

(74) Представитель:
**Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)**

(57) В изобретении раскрыта композиция для терапевтического лечения мужской сексуальной дисфункции. В частности, изобретение раскрывает композицию афродизиака, содержащую 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera* нормированного до содержания 0,25% витаферина и 7% витанолидов, 12-18 мас.% экстракта *Mucuna pruriens*, нормированного до содержания 10 мас.% леводопа, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskolii*, нормированного до содержания 10 мас.% форсколина, 12-18 мас.% экстракта *Caempferia parviflora*, нормированного до содержания 2,5 мас.% 5,7-диметоксифлавона и не менее 10 мас.% общих флавоноидов, и 0,1-2 мас.% экстракта *Piper nigrum* нормированного до содержания 95 мас.% пиперина. Также изобретение раскрывает способ повышения либидо и способ терапевтического лечения мужской сексуальной дисфункции у млекопитающих, которые включают введение указанной композиции.

B1

044487

044487

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Изобретение представляет собой конвенционную заявку, испрашивающую приоритет на основании индийской патентной заявки IN 201941006993, поданной 22 февраля 2019 г.

Область техники

Настоящее изобретение относится к композициям для терапевтического лечения мужской сексуальной дисфункции. В частности, изобретение относится к композициям, содержащим экстракты растений и фитохимические соединения, для терапии расстройств, связанных с мужской сексуальной дисфункцией.

Предшествующий уровень техники

Сексуальное возбуждение у мужчин вызывается сложными биохимическими путями, физическими и психологическими событиями, которые затрагивают нервную и сосудистую системы, включая мозг, нейротрансмиттеры, вторичные посредники, гладкие мышцы, кровеносные сосуды и т.д. Сексуальная дисфункция возникает, если нарушены проводящие пути, связанные с любым из вышеперечисленных. Общие типы мужской сексуальной дисфункции включают эректильную дисфункцию, преждевременную эякуляцию, отсроченную или задержанную эякуляцию и снижение либидо.

Комбинация физических и физиологических проблем может вызвать мужскую сексуальную дисфункцию, особенно эректильную дисфункцию. Мозг играет ключевую роль в запуске серии физических событий, вызывающих эрекцию, начиная с чувства сексуального возбуждения. Депрессия, беспокойство или другие психические расстройства, стресс или проблемы в отношениях из-за стресса, плохого общения вызывают или ухудшают эректильную дисфункцию.

Современные исследования объясняют, что пенильная эрекция представляет собой сложный процесс, включающий психогенные и гормональные функции и нейрососудистый неадренергический, нехолинергический механизм. Оксид азота, продуцируемый пещеристыми телами, является основным вазоактивным нехолинергическим и неадренергическим нейромедиатором и химическим медиатором эректильной функции. Оксид азота стимулирует фермент гуанилатциклазу, который превращает GTP (гуанозинтрифосфат) в 3',5'-циклический гуанозинмонофосфат (сGMP).

сGMP вызывает расслабление гладких мышц артерий, что увеличивает приток крови к половому члену. Вены, которые отводят кровь от полового члена, сужаются, задерживая находящуюся под давлением кровь в пещеристых телах, что приводит к эрекции.

Более того, уровень сGMP играет важную роль в поддержании эрекции в течение длительного времени. В идеале сGMP превращается в 5'-GMP под воздействием фермента фосфодиэстеразы, таким образом уменьшая эрекцию. Ингибирование фермента фосфодиэстеразы может продлить эрекцию полового члена, обеспечивая сексуальное удовлетворение.

Следовательно, для лечения пенильной дисфункции и терапевтического лечения ассоциированных мужских сексуальных дисфункций необходимо воздействовать на каждую стадию механизма, где уровень оксида азота увеличивается, увеличивая пенильный кровоток, активацию фермента гуанилатциклазы для повышения уровня циклического монофосфата, и повышаются уровни сGMP-специфической протеинкиназы для увеличения расслабления гладких мышц.

Современные химические композиции включают один или более агентов, которые действуют различными путями при лечении мужской сексуальной дисфункции. Ниже упоминаются несколько предшествующих уровней техники:

В заявке под присвоенным ВОИС номером WO 2018220232 объясняется композиция, содержащая ботулинический токсин, в основном токсин онаботулина типа А, аботулинумтоксин типа А и инкоботулинумтоксин типа А; ингибиторы PDE-5 (ингибитор фосфодиэстеразы 5), в основном, цитрат силденафила, лоденафил, аванафил, мироденафил, силдеафил, тадалафил и другие производные для одновременного, последовательного или отдельного применения при лечении эректильной функции.

В заявке США № 15/434226, озаглавленной "Композиция и способ лечения эректильной дисфункции", раскрыто применение одного химически активного лекарственного средства против эректильной дисфункции (AED), такого как ваеденафил, аванафил и его приемлемые соли, а также каннабис и его экстракт в комбинации.

Патент США № 7 147 874 раскрывает фармацевтическую композицию для предупреждения и лечения преждевременной эякуляции и/или гиперчувствительности при сексуальной стимуляции. Композиция содержит очищенный экстракт сумзу и очищенный экстракт женьшеня, содержащий сапонин в качестве основного компонента, без других компонентов эфирных масел трав.

В US 2006/0269623 рассказывается о травяных композициях и способах лечения для предупреждения или лечения расстройств эректильной дисфункции и облегчения их симптомов и в качестве предупредительных мер против эректильной дисфункции.

Способы включают введение терапевтически эффективной композиции, содержащей следующие травяные и другие компоненты: *Herba synomorii*, *Rhizomnas atractylodis macrocephalae*, *Radix rehmannia glutinosea longui*, *Herba epimedii*, *Fructus lycii*, *Fructus schisandrae chinensis*, *Radix polygoni multiflor*, *Cortex cinnamonia cassiae*, *Fructus amoni*, and *Radix ginseng*. Котта и др., (Kotta et al., Exploring scientifically proven herbal aphrodisiacs, *Pharmacogn Rev.* 2013 Jan-Jun; 7(13): 1-10) рассматривают различные травяные

афродизиаки, используемые в аюрведической системе медицины.

Доступны различные другие устройства, такие как вакуумные устройства, пенильные имплантаты, но они приносят пользу только тем пациентам, функция которых серьезно нарушена. Было замечено, что при использовании этих устройств могут возникать синяки, разрушение кожи и пенильная боль.

Существующие методы лечения мужской сексуальной дисфункции не охватывают все аспекты сексуальной дисфункции, что приводит к рецидиву состояния. Кроме того, сообщается, что они обладают побочными эффектами или не очень удобны в применении. Следовательно, существует неудовлетворенная промышленная потребность в продукте, который был бы безопасным и эффективным для терапевтического лечения мужской сексуальной дисфункции, охватывающем все патофизиологические аспекты сексуальной дисфункции.

Настоящее изобретение решает указанную выше проблему, раскрывая композицию афродизиака, содержащую экстракты растений и фитохимические соединения, для терапевтического лечения мужской сексуальной дисфункции.

Главной задачей изобретения является создание композиции, содержащей 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera*, нормированного до содержания 0,25% витаферина и 7% витанолидов, 12-18 мас.% экстракта *Mucana pruriens*, нормированного до содержания 10 мас.% леводопа, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskohlii*, нормированного до содержания 10 мас.% форсколина, 12-18 мас.% *Caempferia parviflora*, нормированного до содержания 2,5 мас.% 5,7-диметоксифлавона и не менее 10 мас.% общих флавоноидов, и 0,1-2 мас.% экстракта *Piper nigrum*, нормированного до содержания 95 мас.% пиперина, для применения в качестве афродизиака.

Другой целью изобретения является создание способа терапевтического лечения мужской сексуальной дисфункции с применением композиции, содержащей 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera*, нормированного до содержания 0,25% витаферина и 7% витанолидов 12-18 мас.% экстракта *Mucana pruriens*, нормированного до содержания 10 мас.% леводопа, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskohlii*, нормированного до содержания 10 мас.% форсколина, 12-18 мас.% *Caempferia parviflora*, нормированного до содержания 2,5 мас.% 5,7-диметоксифлавона и не менее 10 мас.% общих флавоноидов, и 0,1-2 мас.% экстракта *Piper nigrum*, нормированного до содержания 95 мас.% пиперина.

Настоящее изобретение решает указанные выше задачи и обеспечивает дополнительные связанные с этим преимущества.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении раскрыта композиция для терапевтического лечения мужской сексуальной дисфункции.

Более конкретно, изобретение раскрывает композицию афродизиака, содержащую 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera*, нормированного до содержания 0,25% витаферина и 7% витанолидов, 12-18 мас.% экстракта *Mucana pruriens*, нормированного до содержания 10 мас.% леводопа, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskohlii*, нормированного до содержания 10 мас.% форсколина, 12-18 мас.% *Caempferia parviflora*, нормированного до содержания 2,5 мас.% 5,7-диметоксифлавона и не менее 10 мас.% общих флавоноидов, и 0,1-2 мас.% экстракта *Piper nigrum*, нормированного до содержания 95 мас.% пиперина. Данная композиция оказывает действие в качестве афродизиака за счет повышения уровней оксида азота, тестостерона и cGMP.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего ниже более подробного описания вместе с сопровождающими изображениями, которые иллюстрируют, в качестве примера, принцип изобретения.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой графическое изображение, показывающее влияние препарата на тенденцию к садкам самцов крыс линии Вистар (долгосрочный эффект).

Фиг. 2 представляет собой графическое изображение, показывающее уровни тестостерона в сыворотке у самцов крыс линии Вистар, которым вводили различные концентрации препарата.

Фиг. 3 представляет собой графическое изображение, показывающее уровни андростендиона в сыворотке у самцов крыс линии Вистар, которым вводили различные концентрации препарата.

Фиг. 4 представляет собой графическое изображение, показывающее уровни cGMP в сыворотке у самцов крыс линии Вистар, которым вводили различные концентрации препарата.

Фиг. 5 представляет собой графическое изображение, показывающее уровни cGMP-специфической киназы в сыворотке у самцов крыс линии Вистар, которым вводили различные концентрации препарата.

Фиг. 6 представляет собой графическое изображение, показывающее сравнительную оценку влияния препарата и отдельных растительных биологически активных веществ на уровни cGMP в сыворотке у самцов крыс линии Вистар.

Фиг. 7 представляет собой графическое изображение, показывающее сравнительную оценку влияния препарата и отдельных растительных биологически активных веществ на уровни cGMP-специфической киназы в сыворотке у самцов крыс линии Вистар.

Описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения

Изобретение подробно описано с каждым предпочтительным вариантом осуществления для лучше-

го понимания и для того, чтобы дать возможность среднему специалисту в данной области техники реализовать или применить изобретение на практике.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение раскрывает композицию, содержащую 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera*, 12-18 мас.% экстракта *Mucana pruriens*, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskohlii*, 12-18 мас.% экстракта *Caempferia parviflora* и 0,1-2 мас.% экстракта *Piper nigrum*. В связанном аспекте композиция содержит по меньшей мере одно фитохимическое соединение, выбранное из группы ингибитора фосфодиэстеразы 5; усилитель тестостерона, усилитель оксида азота, усилитель cGMP, антиспазматическое средство и вазодилататор, активатор рецептора андрогенов и активатор протеинкиназы cGMP.

В связанном аспекте экстракт *Withania somnifera* нормирован до содержания 0,25% витаферина и 7% витанолидов. В другом связанном аспекте экстракт *Mucana pruriens* нормирован до содержания 10 мас.% леводопа. В еще одном связанном аспекте экстракт *Coleus forskohlii* нормирован до содержания 10 мас.% форсколина. В другом связанном аспекте экстракт *Caempferia parviflora* нормирован до содержания 2,5 мас.% 5,7-диметоксифлавона и не менее 10 мас.% общих флавоноидов.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение раскрывает композицию, содержащую 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera*, нормированного до содержания 0,25% витаферина и 7% витанолидов, 12-18 мас.% экстракта *Mucana pruriens*, нормированного до содержания 10 мас.% леводопа, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskohlii*, нормированного до содержания 10 мас.% форсколина, 12-18 мас.% *Caempferia parviflora*, нормированного до содержания 2,5 мас.% 5,7-диметоксифлавона и не менее 10 мас.% общих флавоноидов, и 0,1-2 мас.% экстракта *Piper nigrum*, нормированного до содержания 95 мас.% пиперина, для применения в качестве афродизиака.

В связанном аспекте композиция содержит по меньшей мере одно фитохимическое соединение, выбранное из группы ингибитора фосфодиэстеразы 5 (PDE-5); усилитель тестостерона, усилитель оксида азота, усилитель cGMP, антиспазматическое средство и вазодилататор, активатор рецептора андрогенов и активатор протеинкиназы cGMP. В другом связанном аспекте композиция дополнительно содержит фармацевтически/нутрицевтически приемлемые эксципенты, адъюванты, разбавители или носители и находится в форме таблеток, капсул, сиропов, жевательных конфет, порошков, суспензий, эмульсий, жевательных таблеток, леденцов или съедобных продуктов.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение раскрывает способ повышения либидо у млекопитающих, при этом указанный способ включает стадию введения эффективной дозы композиции, основанной на массе тела млекопитающего, содержащей 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera*, нормированного до содержания 0,25% витаферина и 7% витанолидов, 12-18 мас.% экстракта *Mucana pruriens*, нормированного до содержания 10 мас.% леводопа, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskohlii*, нормированного до содержания 10 мас.% форсколина, 12-18 мас.% *Caempferia parviflora*, нормированного до содержания 2,5 мас.% 5,7-диметоксифлавона и не менее 10 мас.% общих флавоноидов, и 0,1-2 мас.% экстракта *Piper nigrum*, нормированного до содержания 95 мас.% пиперина, млекопитающим, нуждающимся в таком эффекте. В связанном аспекте композиция содержит по меньшей мере одно фитохимическое соединение, выбранное из группы ингибитора фосфодиэстеразы 5; усилитель тестостерона, усилитель оксида азота, усилитель cGMP, антиспазматическое средство и вазодилататор, активатор рецептора андрогенов и активатор протеинкиназы cGMP. В связанном аспекте эффективная доза композиции составляет 50-200 мг/кг массы тела. В другом связанном аспекте млекопитающее является самцом. В другом связанном аспекте млекопитающее предпочтительно является человеком. В другом связанном аспекте композиция дополнительно содержит фармацевтически/нутрицевтически приемлемые эксципенты, адъюванты, разбавители или носители и находится в форме таблеток, капсул, сиропов, жевательных конфет, порошков, суспензий, эмульсий, жевательных таблеток, леденцов или съедобных продуктов.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение раскрывает способ терапевтического лечения мужской сексуальной дисфункции у млекопитающих, при этом указанный способ включает стадию введения эффективной дозы композиции, основанной на массе тела млекопитающего, содержащей 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera*, нормированного до содержания 0,25% витаферина и 7% витанолидов, 12-18 мас.% экстракта *Mucana pruriens*, нормированного до содержания 10 мас.% леводопа, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskohlii*, нормированного до содержания 10 мас.% форсколина, 12-18 мас.% *Caempferia parviflora*, нормированного до содержания 2,5 мас.% 5,7-диметоксифлавона и не менее 10 мас.% общих флавоноидов, и 0,1-2 мас.% экстракта *Piper nigrum*, нормированного до содержания 95 мас.% пиперина, млекопитающим, нуждающимся в таком эффекте. В связанном аспекте сексуальная мужская дисфункция выбрана из группы, включающей эректильную дисфункцию, преждевременную эякуляцию, отсроченную или задержанную эякуляцию и снижение либидо. В связанном варианте осуществления мужская сексуальная дисфункция предпочтительно представляет собой эректильную дисфункцию и снижение либидо. В связанном аспекте терапия мужской сексуальной дисфункции осуществляется путем ингибирования фосфодиэстеразы 5, усиления тестостерона, оксида азота и cGMP и активации рецептора андрогенов и протеинкиназы cGMP. В связанном аспекте эффективная доза композиции составляет 50-200 мг/кг массы тела. В другом связанном аспекте млекопитающее является самцом. В другом связанном аспекте млекопитающее предпочтительно является человеком. В другом связанном аспекте

те композиция дополнительно содержит фармацевтически/нутрицевтически приемлемые эксципиенты, адьюванты, разбавители или носители и находится в форме таблеток, капсул, сиропов, жевательных конфет, порошков, суспензий, эмульсий, жевательных таблеток, леденцов или съедобных продуктов.

Конкретные иллюстративные примеры, излагающие наиболее предпочтительные варианты осуществления, включены здесь ниже.

Примеры.

Пример 1. Подробное описание композиции.

Настоящее изобретение раскрывает синергетическую композицию, содержащую 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera*, 12-18 мас.% экстракта *Mucana pruriens*, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskohlii*, 12-18 мас.% экстракта *Kaempferia parviflora* и 0,1-2 мас.% экстракта *Piper nigrum*. Подробности и предполагаемый терапевтический потенциал при терапии мужской сексуальной дисфункции отдельных растительных экстрактов представлены ниже:

Withania somnifera, широко известная как ашваганда, индийский женьшень, ядовитый крыжовник или зимняя вишня, является растением семейства Solanaceae. Синонимами *Withania somnifera* являются *Physalis somnifera* L., *Withania kansuensis* Kuang & A. M. Lu и *Withania microphysalis*. Основным фитохимическим компонентом являются витанолиды, которые представляют собой тритерпеновые лактоны, в основном витанолиды, витаферин А, алкалоиды, стероидные лактоны, тропин и кускогигрин. (Ashwagandha". Drugs.com. 2009. Проверено 27 декабря 2018 г.). Сообщается, что алкалоиды *Withania somnifera* увеличивают производство оксида азота и улучшают сосудистые эндотелиальные аномалии. Стерины, присутствующие в экстракте, стимулируют половую функцию и функции надпочечников (Kumar et.al., Chemistry and pharmacology of withania somnifera: An update, TANG Humanitas Medicine, 2015; 5 (1): 1-13), и флавоноиды помогают в защите сердечно-сосудистой системы. (Narinderpal et.al., A Review on Pharmacological Profile of *Withania somnifera* (Ashwagandha), Research & Reviews: Journal of Botanical Sciences, 2013; 2(4); 1-9).

Mucana pruriens, широко известная как бархатная фасоль, бенгальская бархатная фасоль, бархатная фасоль Флориды, бархатная фасоль Маврикия, бархатная фасоль йокогамы, мукуна, фасоль лакуна и лионская фасоль. Это тропическое бобовое растение, произрастающее в Африке и тропической Азии и широко натурализуется и культивируется. Семена растения содержат леводопу со следами серотонина, никотина и буфотенина. Растение и его экстракты долгое время использовались в племенных общинах в качестве антагониста токсинов при укусах различных змей. Он также использовался в традиционной аюрведической индийской медицине для лечения заболеваний, включая болезнь Паркинсона (Cilia et. al., *Mucana Pruriens* in Parkinson, Neurology, 2017 Aug 1; 89 (5): 432-438). Леводопа или L-допа, присутствующие в семенах растения, жизненно важны для синтеза дофамина, нейромедиатора, который играет важную роль в сексуальном возбуждении. Леводопа помогает продлить время полового акта и, как сообщается, устраняет симптомы преждевременной эякуляции. (Morales et. al. Evolving therapeutic strategies for premature ejaculation: The search for on-demand treatment -topical versus systemic, Canadian Urological Association Journal, 2012; 6(5) 380-385).

Piper nigrum - это цветущая вьющаяся лоза семейства Piperaceae, выращиваемая из-за плодов, которые обычно сушат и используют в качестве специи и приправы, плод содержит много терпенов, включая гермакрен, лимолин, пипен, альфа-фелландрен и бета-кариофиллен. (Pund et. al. Nanoarchitectures for Neglected Tropical Protozoal Diseases: Challenges and State of the Art, Science Direct, 2016) Также сообщается, что черный перец содержит пиперин, который используется в качестве усилителя биодоступности. (Kesarwani et. al. Bioavailability enhancers of herbal origin: An overview, Asia Pacific Journal of Topical Biomedicine, 2013; 3(4) 253-266). Сообщается также, что пиперин увеличивает уровень CoQ10 (кофермент Q10) в крови, что вызывает приток крови ко всему телу, включая пенильную вену.

Coleus forskohlii, также известный как *Plectranthus barbatus*, представляет собой тропическое многолетнее растение, родственное типичным видам колеуса. Он производит форсколин, экстракт, полезный для фармацевтических препаратов. В аюрведе *Coleus* используется для лечения сердечных заболеваний, спазматической боли, болезненного мочеиспускания и судорог (Meghwal et. al. Nutritional Constituent of Black pepper as Medicinal Modules: A Review. Open Access Scientific Reports, 2012, 1(1) 1-7). Сообщается, что форсколин увеличивает сАМР, активность рецепторов андрогенов и способствует стероидогенезу. Форсколин также увеличивает чувствительность рецепторов андрогенов, тем самым увеличивая использование тестостерона (Neto et. al. Vasodilation induced by forskolin involves cyclic GMP production. Journal of Biophysical Chemistry, 2011 2(4), 1-7).

Kaempferia parviflora, также известный как тайский черный имбирь, тайский женьшень или кра чай дам, является травянистым растением семейства Zingiberaceae. *K. parviflora* обладает фармакологической активностью, такой как противовоспалительное, антиоксидантное и афродизиакальное, противоязвенное действие, антиплазмодийное, противогрибковое и антибактериальное действие. Сообщается, что *K. parviflora* содержит много флавоноидов, что отвечает за его терапевтический потенциал. Растение известно своим ингибированием PDE5 и активацией протеинкиназы cGMP, которая, в свою очередь, снижает концентрацию Ca⁺ и ускоряет расслабление гладких мышц в пенильных гладких мышцах (Chen et.al. *Kaempferia parviflora* and its methoxyflavone: Chemistry and Biological Activities. Evidence-Based Comple-

mentary and Alternative Medicine; 2018; Article ID 4057456, 1-15).

Композиция, раскрытая в изобретении, нацелена на все механизмы мужской фертильности и обеспечивает синергетические эффекты. Состав композиции указан в табл. 1.

Таблица 1

Сведения о композиции

Экстракт	Доза (мг/кг массы тела)
<i>Withania somnifera</i>	400
<i>Mucana Pruriens</i>	100
<i>Coleus forskohlii</i>	50
<i>Kaempferia parviflora</i>	100
<i>Piper nigrum</i>	5

Пример 2. Исследование репродуктивной способности.

Композицию по изобретению испытывали на самцах крыс линии Вистар и наблюдали в исследованиях репродуктивной функции. Были проведены как поведенческие, так и биохимические оценки, и результаты, подтверждающие заявленное изобретение, описаны с примерами в подробном описании изобретения.

Оценка поведения.

Тенденция к садкам.

Обработка	Доза (мг/кг)	Кол-во садок за 15 минут				Среднее увеличение (%)
		Среднее \pm SE (стандартная ошибка)				
		0	7	14	21	
Контроль	-	1,50 \pm 0,22	1,33 \pm 0,21	1,33 \pm 0,21	1,50 \pm 0,22	
Препарат	50	4,00 \pm 0,25 (167)	3,16 \pm 0,30 (138)	3,33 \pm 0,2 (150)	3,66 \pm 0,21 (144)	149,75
Препарат	100	5,00 \pm 0,25 (233,3)	5,33 \pm 0,60 (300)	4,33 \pm 0,21 (225)	4,83 \pm 0,40 (222)	245,07
Препарат	200	5,50 \pm 0,34 (10)	5,00 \pm 0,60 (275,9)	4,66 \pm 0,21 (250,3)	5,00 \pm 0,25 (233)	256,5

Самок крыс вне состояния половой охоты объединяли в пару с самцами, получившими однократную дозу препарата. За животными наблюдали в течение 3 часов (острый эффект) на предмет их сексуального поведения (Tajuddin et. al., Aphrodisiac activity of 50% ethanol extracts of *Myristica fragrans* Houtt. (Nutmeg) and *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry. (Clove) in male mice: a comparative study. BMC Complement Altern Med. 2003; 3: 6.). Количество садок вместе с другими видами ухаживания, зарегистрированными в течение 15-минутного периода наблюдения в начале 1-го ч. Самку изолировали на 105 мин. Снова подсаживали и наблюдали количества садок в течение 15 мин (3-й ч). Результаты представлены в табл. 2 и на фиг. 1.

Таблица 2. Влияние препарата на тенденцию к садкам самцов крыс линии Вистар (длительный эффект).

Значения в скобках показывают увеличение в процентах по сравнению с контролем.

Препарат значительно увеличил количество садок, что указывает на то, что это очень эффективный афродизиак.

Оценка спаривания.

После 1 ч введения лекарственного средства одному самцу пять самок в состоянии половой охоты подсаживали в клетку и содержали в таком состоянии всю ночь. На следующее утро мазок из влагалища каждой самки крысы исследовали под микроскопом на наличие спермы. Стадия эстрального цикла определялась в соответствии с критериями, установленными Dewsbury DA et. al., Effect of reserpine on the copulatory behaviour of Male rats. *Physiol Behav.* 1970; 5: 1331-1333; Szechtman H, Moshe H, et.al. Sexual behaviour Pain sensitivity and stimulates endogenous opioid in male rats. *Eur J Pharmacol.* 1981; 70: 279-285. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Влияние препарата на характеристики спаривания у самцов крыс линии Вистар

Обработка	Доза (мг/кг)	Количество беременных самок (5 самок и один самец за ночь) среднее \pm SE
Контроль	-	1,33 \pm 0,33
Препарат	50	2,16 \pm 0,16 (62)
Препарат	100	2,50 \pm 0,33 (88)
Препарат	200	2,66 \pm 0,33 (100)

Значения в скобках показывают увеличение в процентах по сравнению с контролем.

Результаты указывают на повышение способности к спариванию самцов крыс, которым вводили препарат.

Наблюдение за эффектом Кулиджа у самцов крыс линии Вистар.

Эффект Кулиджа - это феномен, при котором самцы проявляют возобновленный сексуальный интерес, когда появляется новая самка, даже после прекращения половых контактов с предыдущими, но все еще доступными сексуальными партнерами. Эффект у самцов крыс линии Вистар определяли с помощью процедур, изложенных в Reber, A. S. & Reber, E., *The Penguin dictionary of psychology* (3rd ed.), London: Penguin; Brown, R. E. (1974), "Sexual arousal, the Coolidge effect and dominance in the rat (*Rattus norvegicus*)", *Animal Behaviour*, 22 (3): 634-637; Lester, GL; Gorzalka, BB (1988), "Effect of novel and familiar mating partners on the duration of sexual receptivity in the female hamster", *Behavioral Neural Biology*, 49 (3): 398-405; Pinel, John (2007), *Biopsychology* (6th ed.), Boston: Pearson Allyn and Bacon. После 6 часов обработки лекарственным средством все самки были заменены новыми самками в состоянии половой охоты на следующие 6 ч.

Влагалищные мазки всех самок наблюдались под микроскопом для подтверждения интромиссии и эякуляции в первой группе, а также во второй группе самок для подтверждения эффекта Кулиджа. В табл. 4 указано процентное увеличение количества беременных самок по сравнению с контрольными образцами, а также между первой группой самок и сменившей ее группой.

Таблица 4

Эффект Кулиджа препарата на самцах крыс линии Вистар

Обработка	Доза мг/г	Количество беременных самок на самца крысы	
		1-й 6 часов (среднее \pm SE)	2-й 6 часов (среднее \pm SE)
Контроль	-	1,66 \pm 0,33	1,0 \pm 0,22
Препарат	50	2,16 \pm 0,30 (30,12)	1,33 \pm 0,49 (33)
Препарат	100	2,50 \pm 0,22 (50,60)	1,45 \pm 0,16 (45)
Препарат	200	2,83 \pm 0,54 (70,48)	1,66 \pm 0,42 (66)

Значения в скобках показывают увеличение в процентах по сравнению с контролем.

Влияние электрического барьера на сексуальное поведение.

Экспериментальные процедуры по наблюдению эффекта электрического барьера на сексуальное поведение были выполнены, как изложено Graham JH et. al., *Inhibitory avoidance behavior and memory assessment 2001*. In Buccafusco JJ (ed.), *methods of Behavior analysis in Neuroscience*, p. 141-151. Boca Raton: "CRC Press". В этом эксперименте восприимчивую (в состоянии половой охоты) самку держали на одной стороне клетки, а самца крысы, обработанного исследуемым образцом, держали с другой стороны той же клетки. Между ними был электрический барьер. Электрические импульсы на лапы передавались через решетку в полу. Наблюдения регистрировали как для групп, обработанных лекарственным средством, так и для контрольных групп в отношении склонности крыс-самцов пересекать барьер. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Влияние препарата на функцию электрического барьера

Обработка	Доза (мг/кг)	Количество самцов, пересекших электрический барьер/Общее количество обработанных самцов крыс
Контроль	-	0/6
Препарат	50	1/6
Препарат	100	3/6
Препарат	200	3/6

Биохимическое исследование.

Измерение тестостерона.

Тестостерон является основным мужским гормоном, вырабатываемым интерстициальными (лейдиговскими) клетками мужских семенников и в меньших количествах надпочечниками. Тестостерон у мужчин отвечает за поддержание репродуктивной системы и вторичных половых признаков на протяжении всей жизни мужчины. Обработанным группам давали препарат и измеряли уровни через 1 и 3 ч в соответствии со стандартным протоколом.

Данные показывают увеличение концентрации тестостерона в сыворотке обработанных животных через 1 и 3 ч (фиг. 2). В табл. 6 показана процентная активность тестостерона по сравнению с контролем за период 21 день.

Таблица 6

Процентная активность тестостерона по сравнению с контролем (дни 1-21)

Обработка	Доза (мг/кг)	Процентное повышение уровня тестостерона спустя 1 час после введения препарата			
		1-й день	7-й день	14-й день	21-й день
Контроль	-	-	-	-	-
Препарат	50	11,49	14,58	17,47	23,96
Препарат	100	14,60	18,75	19,05	24,17
Препарат	200	12,30	19,16	20,46 %	20,83

У экспериментальных животных наблюдалось одинаковое повышение уровня тестостерона на протяжении всего периода применения препарата; это безопасное долгосрочное решение для повышения уровня тестостерона.

Измерение андростендиона.

Андростендион - это стероидный гормон, который в основном действует как ступень в производстве тестостерона и эстрогена в организме. У мужчин, у которых слишком мало андростендиона, могут не развиваться половые признаки, связанные с половым созреванием, включая волосы на лобке и теле, рост половых органов и снижение тембра голоса. Андростендион оценивался по стандартному методу.

Результаты показали увеличение концентрации андростендиона в сыворотке обработанных животных спустя 1 ч после введения препарата (фиг. 3). В табл. 7 показана процентная активность тестостерона по сравнению с контролем за период в 21 день.

Таблица 7

Процентная активность андростендиона по сравнению с контролем (дни 1-21)

Обработка	Доза (мг/кг)	Процентное повышение уровня тестостерона спустя 1 час после введения препарата			
		1-й день	7-й день	14-й день	21-й день
Контроль	-	-	-	-	-
Препарат	50	33,10	14,01	19,19	22,21
Препарат	100	24,94	21,01	25,19	21,77
Препарат	200	24,48	23,54	27,13	28,14

Измерение оксида азота.

Сигнальный оксид азота NO высвобождается из нервных окончаний или эндотелиальных клеток и активирует каскадную реакцию, которая в конечном итоге приводит к увеличению концентрации cGMP в клетках. Эта молекула второго почсредника вызывает ряд процессов, которые приводят к расслаблению гладких мышц за счет снижения внутриклеточной концентрации ионов кальция. Все клинически важные ингибиторы (силденафил, варденафил и тадалафил) способствуют расслаблению гладких мышц

благодаря своей способности накапливать сGMP при высвобождении оксида азота, как в случае сексуальной стимуляции.

Оксид азота измеряли в сыворотке самцов крыс линии Вистар с помощью ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ). Используемый способ соответствует методу, описанному Miles et. al. Determination of nitric oxide using fluorescence spectroscopy. *Methods Enzymol.* 1996; 268: 105-20. Результаты показали увеличение концентрации оксида азота в сыворотке обработанных животных уже спустя 1 ч после введения препарата (табл. 8).

Таблица 8
Измерение оксида азота в сыворотке самцов крыс линии Вистар с помощью ELISA

Обработка	Доза (мг/кг)	Оксид азота (мкмоль/л)
		Среднее ± SE
Контроль	-	140,53 ± 4,25
Препарат	50	147,12 ± 8,16 (4,68)
Препарат	100	159,47 ± 7,33 (13,48)
Препарат	200	165,33 ± 12,33 (17,64)

Значения в скобках показывают увеличение в процентах по сравнению с контролем.

Измерение сGMP и сGMP-специфических протеинкиназ.

Уровни сGMP и сGMP-специфических протеинкиназ (ПК) также измеряли в сыворотке самцов крыс линии Вистар. Результаты показали увеличение концентрации сGMP (фиг. 4) и сGMP-ПК1 (фиг. 5) в сыворотке обработанных животных спустя 1 ч после введения препарата.

Оценивали сравнительный эффект отдельных ингредиентов и препарата на сGMP и сGMP-специфические протеинкиназы. Результаты показали синергетический эффект концентрации сGMP (фиг. 6) и концентрации сGMP-ПК1 (фиг. 7) в сыворотке обработанных животных спустя 1 ч после введения тестируемых лекарственных средств по сравнению с экспрессией сGMP в группе, обработанной отдельным ингредиентом.

Пример 3. Исследование сердечно-сосудистой функции.

Целью этого исследования на крысах было определение влияния исследуемого материала на сердечно-сосудистую систему подопытных крыс при интрадуоденальном введении. Препарат при введении нормотензивным анестезированным самцам крыс линии Вистар интрадуоденально в трех различных дозах (50, 100 и 200 мг/кг) не оказывал влияния (увеличения или уменьшения) на кровяное давление, частоту сердечных сокращений и дыхание. Наблюдения проводились в течение трех часов с интервалом в один час после введения лекарственного средства. По всем трем параметрам при последовательно возрастающих дозах изменений не наблюдалось ни в одном интервале времени.

Результаты представлены в таблицах 9-11.

Таблица 9
Влияние тестируемого препарата на артериальное давление у самцов крыс под наркозом

Доза	Артериальное давление (мм рт.ст.)			
	Исходное	1 час	2 часа	3 часа
Препарат 50 мг/кг	186,66 ± 1,69	186,66 ± 4,70	182,00 ± 4,96	183,66 ± 2,62
Препарат 100 мг/кг	190,66 ± 4,10	198,33 ± 10,27	192,00 ± 9,21	191,66 ± 13,12
Препарат 200 мг/кг	184,66 ± 3,68	190,33 ± 2,35	186,66 ± 4,71	185,00 ± 0,00

Данные показали отсутствие значительного повышения/понижения артериального давления у обработанных животных.

Таблица 10

Влияние тестируемого лекарственного препарата на дыхание у самцов крыс под наркозом

Доза	Частота дыхания (вдох/мин.)				
	Исходная	30 мин	1 час	2 часа	3 часа
Препарат 50 мг/кг	89,02 ± 1,55	87,66 ± 2,05	90,33 ± 2,05	91,83 ± 3,74	89,66 ± 2,18
Препарат 100 мг/кг	92,33 ± 5,43	91,45 ± 4,21	92,84 ± 2,35	88,76 ± 2,81	90,23 ± 3,57
Препарат 200 мг/кг	90,33 ± 2,05	89,66 ± 5,79	92,00 ± 4,32	92,33 ± 5,43	93,00 ± 6,68

Данные показали отсутствие значительного увеличения/уменьшения частоты дыхания у обработанных животных.

Таблица 11

Влияние тестируемого лекарственного препарата на частоту сердечных сокращений у самцов крыс под наркозом

Доза	Частота сердечных сокращений (удары/мин)			
	Исходная	1 час	2 часа	3 часа
Препарат 50 мг/кг	328,33 ± 5,88	325,00 ± 7,07	331,25 ± 11,57	329,14 ± 6,40
Препарат 100 мг/кг	333,33 ± 6,23	336,66 ± 4,71	328,64 ± 11,11±	331,31 ± 9,65
Препарат 200 мг/кг	321,66 ± 13,12	328,33 ± 12,47	318,33 ± 8,49	313,33 ± 4,71

Данные показали отсутствие значительного увеличения/уменьшения частоты сердечных сокращений у обработанных животных.

Результаты показали, что препарат очень безопасен и демонстрирует отличную афродизиакальную способность, полезную для лечения мужской сексуальной дисфункции.

Другие модификации и вариации изобретения будут очевидны специалистам в данной области из приведенного выше описания и идей. Таким образом, хотя здесь были конкретно описаны только определенные варианты осуществления изобретения, очевидно, что в них могут быть внесены многочисленные модификации без отклонения от сущности и объема изобретения. Объем изобретения следует интерпретировать только в сочетании с прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция афродизиака, содержащая 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera*, нормированного до содержания 0,25% витаферина и 7% витанолидов, 12-18 мас.% экстракта *Mucuna pruriens*, нормированного до содержания 10 мас.% леводопа, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskolii*, нормированного до содержания 10 мас.% форсколина, 12-18 мас.% *Caempferia parviflora*, нормированного до содержания 2,5 мас.% 5,7-диметоксифлавона и не менее 10 мас.% общих флавоноидов, и 0,1-2 мас.% экстракта *Piper nigrum*, нормированного до содержания 95 мас.% пиперина.

2. Композиция по п.1, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно фитохимическое соединение, выбранное из группы ингибитора фосфоэстеразы 5 (PDE-5); усилитель тестостерона, усилитель оксида азота, усилитель cGMP (циклический гуанозинмонофосфат), антиспазматическое средство и вазодилатор, активатор рецептора андрогенов и активатор протеинкиназы cGMP.

3. Композиция по п.1, где композиция дополнительно содержит фармацевтически/нутрицевтически приемлемые эксципиенты, адъюванты, разбавители или носители и находится в форме таблеток, капсул, сиропов, жевательных конфет, порошков, суспензий, эмульсий, жевательных таблеток, леденцов или съедобных продуктов.

4. Способ повышения либидо у млекопитающих, включающий стадию введения эффективной дозы композиции, основанной на массе тела млекопитающего, содержащей 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera*, нормированного до содержания 0,25% витаферина и 7% витанолидов, 12-18 мас.% экстракта *Mucuna pruriens*, нормированного до содержания 10 мас.% леводопа, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskolii*, нормированного до содержания 10 мас.% форсколина, 12-18 мас.% *Caempferia parviflora*, нормированного до содержания 2,5 мас.% 5,7-диметоксифлавона и не менее 10 мас.% общих флавоноидов, и 0,1-

2 мас.% экстракта *Piper nigrum*, нормированного до содержания 95 мас.% пиперина, млекопитающим, нуждающимся в таком эффекте.

5. Способ по п.4, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно фитохимическое соединение, выбранное из группы ингибитора фосфодиэстеразы 5 (PDE-5); усилитель тестостерона, усилитель оксида азота, усилитель cGMP, антиспазматическое средство и вазодилатора, активатора рецептора андрогенов и активатора протеинкиназы cGMP.

6. Способ по п.4, где эффективная доза композиции составляет 50-200 мг/кг массы тела.

7. Способ по п.4, где млекопитающее предпочтительно является самцом.

8. Способ по п.4, где млекопитающее предпочтительно представляет собой человека.

9. Способ по п.4, где композиция дополнительно содержит фармацевтически/нутрицевтически приемлемые эксципиенты, адъюванты, разбавители или носители и вводится в форме таблеток, капсул, сиропов, жевательных конфет, порошков, суспензий, эмульсий, жевательных таблеток, леденцов или съедобных продуктов.

10. Способ терапевтического лечения мужской сексуальной дисфункции у млекопитающих, включающий стадию введения эффективной дозы композиции, основанной на массе тела млекопитающего, содержащей 60-65 мас.% экстракта *Withania somnifera*, нормированного до содержания 0,25% витаферина и 7% витанолидов, 12-18 мас.% экстракта *Mucuna pruriens*, нормированного до содержания 10 мас.% леводопа, 5-10 мас.% экстракта *Coleus forskolii*, нормированного до содержания 10 мас.% форсколина, 12-18 мас.% *Caempferia parviflora*, нормированного до содержания 2,5 мас.% 5,7-диметоксифлавона и не менее 10 мас.% общих флавоноидов, и 0,1-2 мас.% экстракта *Piper nigrum*, нормированного до содержания 95 мас.% пиперина, млекопитающим, нуждающимся в таком эффекте.

11. Способ по п.10, где мужская сексуальная дисфункция выбрана из группы, включающей эректильную дисфункцию, преждевременную эякуляцию, отсроченную или задержанную эякуляцию и снижение либидо.

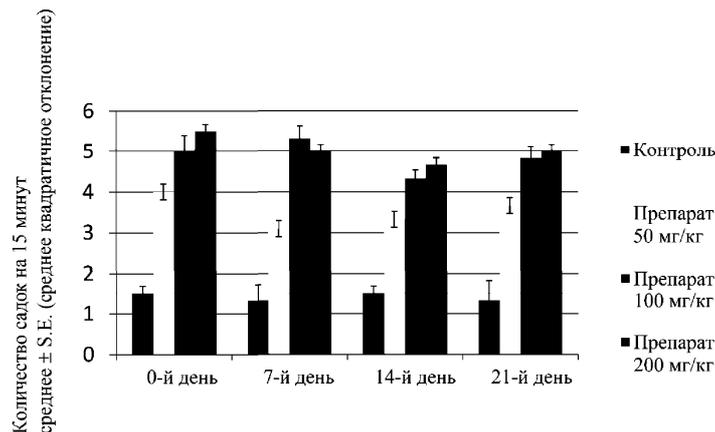
12. Способ по п.10, где мужская сексуальная дисфункция предпочтительно представляет собой эректильную дисфункцию и снижение либидо.

13. Способ по п.10, где лечение мужской сексуальной дисфункции осуществляется путем ингибирования фосфодиэстеразы 5 (PDE-5), повышения уровней тестостерона, оксида азота и cGMP и активации рецептора андрогенов и протеинкиназы cGMP.

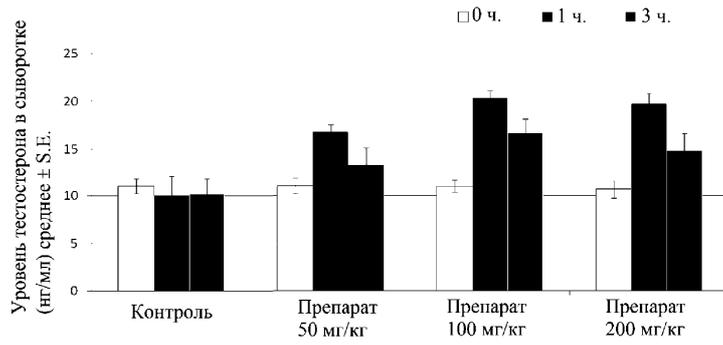
14. Способ по п.10, где эффективная доза композиции составляет 50-200 мг/кг массы тела.

15. Способ по п.10, где млекопитающее предпочтительно представляет собой человека.

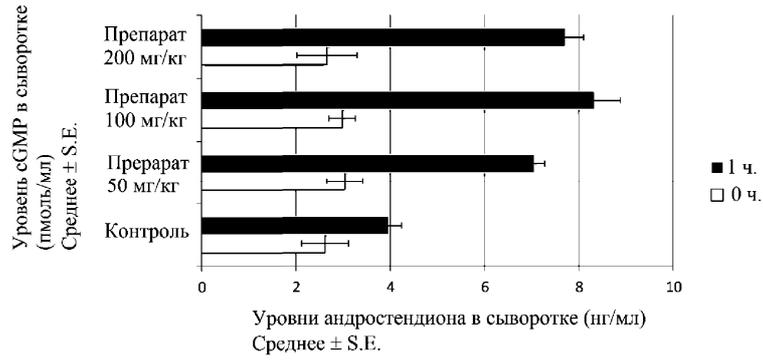
16. Способ по п.10, где композиция дополнительно содержит фармацевтически/нутрицевтически приемлемые эксципиенты, адъюванты, разбавители или носители и вводится в форме таблеток, капсул, сиропов, жевательных конфет, порошков, суспензий, эмульсий, жевательных таблеток, леденцов или съедобных продуктов.



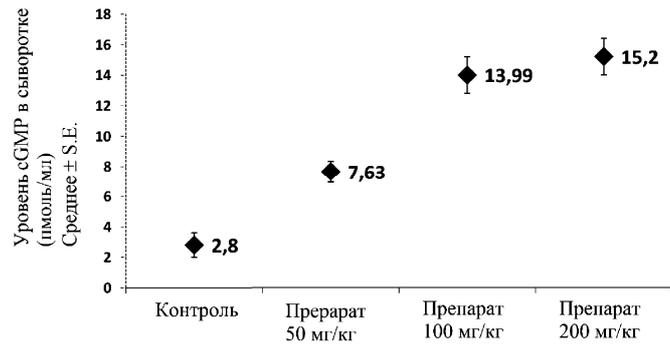
Фиг. 1



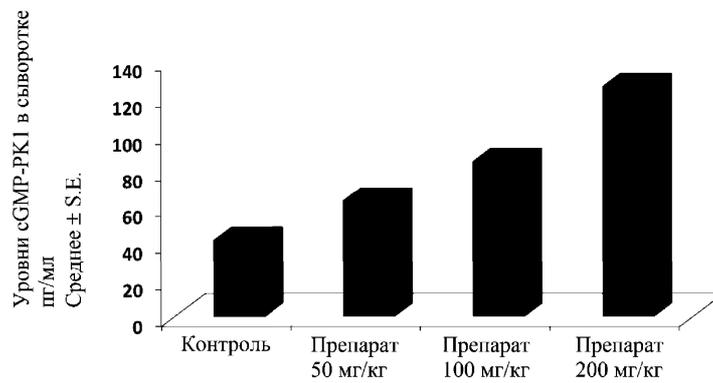
Фиг. 2



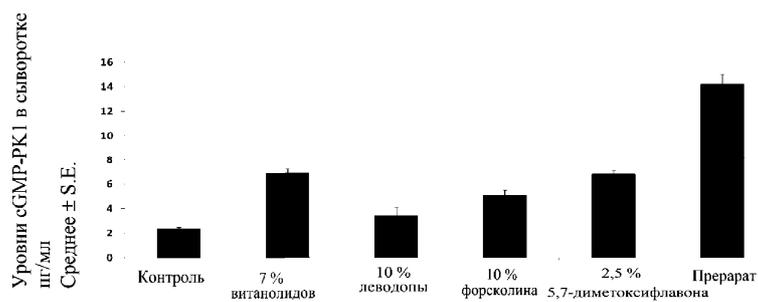
Фиг. 3



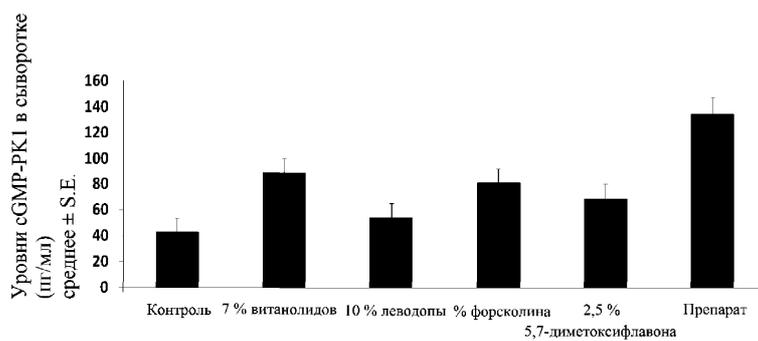
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

