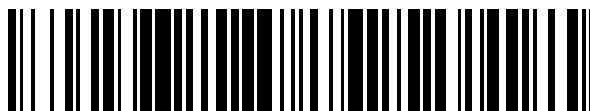


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 074**

51 Int. Cl.:
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/385 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06776605 .5**
96 Fecha de presentación: **04.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1909782**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Composiciones que comprenden arginina y ácido R-alfa-lipoico y su utilización para mejorar la función sexual**

30 Prioridad:
04.08.2005 EP 05107206

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.10.2012

73 Titular/es:
Encrypta GmbH
Stichelfeldstrasse 3
61350 Bad Homburg vor der Höhe, DE

72 Inventor/es:
WESSEL, Klaus

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 388 074 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden arginina y ácido R-alfa-lipoico y su utilización para mejorar la función sexual

5 La presente invención se refiere a composiciones líquidas orales que comprenden arginina como una sustancia que mejora la disponibilidad de óxido nítrico (NO), en combinación con ácido R- α -lipoico y a su utilización para mejorar la función sexual. Las composiciones según la invención comprenden arginina en exceso, basado en la cantidad molar de los constituyentes. Las composiciones son adecuadas para la mejora de la función sexual.

10 La función sexual es un factor biológico y social primordial en la vida de un ser humano adulto. Contribuye a la calidad de una relación y es un prerrequisito para lograr los objetivos reproductores individuales. Puede compensar los impactos externos y el estrés. La función sexual sana o con experiencia positiva tiene por lo tanto una influencia positiva en otras funciones orgánicas y puede aliviar el estado de salud en general. La mayoría de la gente percibe la vida sexual sana como un factor clave para una calidad de vida positiva.

15 La salud sexual y la función sexual pueden estar deterioradas de muchas maneras. Puede ser la ausencia de libido o el deterioro de las funciones sexuales orgánicas. Los hombres y las mujeres lo padecen frecuentemente de maneras distintas. Sin embargo, los tratamientos o métodos de mejora disponibles están actualmente dirigidos principalmente, y en muchos casos limitados, a tratar la disfunción eréctil (ED) masculina.

Debido a que una erección requiere una secuencia de eventos precisa, la ED puede ocurrir cuando cualquiera de estos eventos está alterado. La secuencia incluye impulsos nerviosos en el cerebro, columna vertebral y área alrededor del pene y la respuesta en los músculos, tejidos fibrosos, venas y arterias en y cerca de la corpora cavernosa.

20 El daño en nervios, arterias, músculos lisos y tejidos fibrosos, frecuentemente como resultado de una enfermedad, es la causa más común de ED. Las enfermedades tales como diabetes, enfermedad renal, alcoholismo crónico, esclerosis múltiple, aterosclerosis, enfermedad vascular y enfermedad neurológica, son causa de disfunción eréctil física. Entre el 35 y el 50 por ciento de los hombres con diabetes experimenta ED.

25 La cirugía (especialmente la cirugía radical de la próstata y vejiga para cáncer) también puede dañar los nervios y arterias cerca del pene, causando ED. Lesiones en el pene, médula espinal, próstata, vejiga y pelvis pueden dar lugar a ED por daño en los nervios, músculos lisos, arterias y tejidos fibrosos de la corpora cavernosa.

Además, muchas medicinas habituales, como por ejemplo fármacos para la presión sanguínea, antihistaminas, antidepresivos, tranquilizantes, supresores del apetito y cimetidina (un fármaco para la úlcera) pueden dar lugar a ED como un efecto secundario.

30 Los expertos creen que factores psicológicos tales como el estrés, ansiedad, culpabilidad, depresión, baja autoestima y miedo al fracaso sexual también causan ED. Los hombres con una causa física de ED experimentan frecuentemente el mismo tipo de reacciones psicológicas (estrés, ansiedad, culpabilidad, depresión).

Otras causas posibles son tabaquismo, que afecta el flujo sanguíneo en las venas y arterias, y las anomalías hormonales, tales como ausencia de testosterona.

35 La ED se evalúa clínicamente mediante la aplicación del Índice Internacional de la Función Eréctil (Escala IIEF). La escala consiste en 5 parámetros relacionados con la función eréctil clasificados desde nunca (1 punto) hasta siempre (5 puntos). 21-25 puntos indican ausencia de ED, 16-20 puntos se refieren a ED suave, 11-15 puntos se refieren a ED moderada y 5-10 puntos indican ED severa.

40 La función sexual femenina puede evaluarse mediante el Índice de Función Sexual Femenina (IFSF), un cuestionario de auto-evaluación con 9 parámetros. El IFSF es mucho más completo respecto a la evaluación de la función sexual comparado con IIEF. Los parámetros que se evalúan son malestar durante la relación sexual, grado de sequedad vaginal, número de intentos de relación sexual, proporción y grado de deseo sexual, nivel de satisfacción con la vida sexual y la relación, grado de sensación clitoral y calidad del orgasmo.

45 Una terapia actual destacada de ED es la aplicación de inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5-I) como Silfenadil, Vardenafil o Tadalafil. Debido a su mecanismo de acción, PDE5-I no inducen una erección, más bien mejoran una erección. Sin embargo, sólo pueden funcionar en el caso de excitación sexual, no pueden inducir excitación sexual. Debido a su modo de acción, PDE5-I no pueden utilizarse en condiciones de enfermedades cardíacas o vasculares. Particularmente, pueden causar efectos secundarios mortales cuando se toman junto con medicaciones de nitrato. Tampoco pueden tomarse junto con estimulantes sexuales como donantes de NO (como por ejemplo alquilnitrosos y -nitritos).

50 Otras medicaciones con diferentes modos de acción pero con límites similares son apomorfina y yohimbina. Una medicación local es prostaglandina E1 (Alprostadil), que tiene que inyectarse en el pene y puede inducir una erección. Dicho tratamiento no es conveniente, sin embargo, para el paciente.

Las medicaciones mencionadas anteriormente ayudarán a mejorar o inducirán una erección. Ninguna de estas medicaciones mejoran otros signos y síntomas de la función sexual, particularmente la ausencia de libido o la eyaculación precoz y no ayudan a las mujeres. No ayudan ni siquiera en casos de ED psicogénica.

5 El ácido α -lipoico es conocido en la utilización médica, nutricional y farmacéutica desde hace décadas. Su utilización se ha propuesto bien como mezcla racémica, como uno de los enantiómeros o mezclas de los enantiómeros (DE 4 035 442 A1). También se ha propuesto su modificación química (por ejemplo: al ditiol reducido, liponamida y sus derivados como se describe en EEUU 6.387.945 B2, ácido β -lipoico, ácido metilipoico, ácido bis- y tetranorlipoico, tiosulfonatos, sulfinil sulfonas, disulfonas, ácido sulfónico y otros derivados como se describe en EP 089126 A1; 10 éster acoplado a glicerina, ésteres y amidas y sales en general y otros). También se ha sugerido la utilización de sales y metabolitos. El sitio redox de un grupo ditiolano con un potencial redox de -0,325 voltios es el resto activo de todas estas modificaciones químicas. Por lo tanto, el resto ditiolano reduce todos los sistemas redox intracelulares y puede reciclarse enzimáticamente y no enzimáticamente por equivalentes redox NADH y NADPH. Todos los derivados moleculares del resto ditiolano dependen farmacodinámicamente de este mecanismo básico. Sin embargo, la derivatización química afecta al metabolismo, distribución y velocidad de recambio del reciclaje redox.

15 Las preparaciones incluyen comprimidos, cápsulas, ampollas para infusión, infusiones listas para ser utilizadas y preparaciones para aplicación transdérmica, subcutánea y rectal, así como formulaciones para inhalación, solas y en combinaciones. Se describen formulaciones de liberación rápida, liberación controlada y liberación lenta. Según la bibliografía, el compuesto se sugiere para varios estados y enfermedades, tales como por ejemplo polineuropatía diabética, enfermedad hepática, envenenamiento por setas, intoxicaciones por metales pesados, enfermedad por 20 radiación, diabetes, hiperlipidemia, trastornos de la piel, migraña, etc. También se sugieren utilizaciones combinadas con inhibidores de la acetilcolinesterasa en la enfermedad de Alzheimer y otras condiciones.

El compuesto arginina se utiliza en situaciones de fatiga transitoria y se ha propuesto que el compuesto se utilice para normalizar el colesterol de baja densidad después de una ingestión crónica. Aún más, se ha propuesto que el compuesto debería utilizarse en la disfunción eréctil ya que es un precursor para la síntesis de NO. Se asume que NO mejora la circulación en el pene y, por lo tanto, mejora la tensión eréctil. Dicha asunción, sin embargo, no se ha 25 confirmado todavía clínicamente. Sin embargo, existen propuestas de que los compuestos donantes de NO o compuestos agonísticos de NO como arginina deberían combinarse con inhibidores de PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Un modulador de la relajación vascular es óxido nítrico (NO), el denominado factor de relajación derivado del endotelio. Como asunción muy general se ha propuesto que todos los antioxidantes, es decir, también los ditiolanos como el ácido α -lipoico, tienen un efecto positivo en la disponibilidad del óxido nítrico (NO). En el tubo de ensayo, una de las especies de oxígeno reactivas, los aniones superóxido, reacciona con NO para formar peroxinitrito (Du et al.). Un antioxidante como el ácido α -lipoico secuestra los radicales libres de oxígeno e incrementaría así la biodisponibilidad de NO. Sin embargo, según otros datos a partir de sistemas de ensayo celulares, se refutó este mecanismo propuesto para incrementar potencialmente la disponibilidad de NO. *Liang y Akaike* publicaron que el 35 ácido α -lipoico inhibía la síntesis de NO en hepatocitos, la formación de NO inducida por citoquinas se reducía por tioles incluyendo el ácido α -lipoico (Tabatabaie et al.) y la producción de NO debida a la estimulación proinflamatoria (Guo et al.). En conclusión, se mostró que los tioles incluyendo el ácido α -lipoico disminuían la actividad de la sintasa de óxido nítrico (NOS). Por lo tanto, se han desarrollado derivados del ácido α -lipoico para la utilización como inhibidores de NO sintasa (EEUU 6.605.637; EEUU 2004/00190084 A1). Además, se ha propuesto que se combinen otros inhibidores de la sintasa de óxido nítrico y de la síntesis de NO como nitro-arginina con tioles 40 incluyendo el ácido α -lipoico (WO 03/028714 A2; WO 00/59448) debido a la misma dirección de la acción farmacológica.

En conclusión, no puede formularse una base lógica para un efecto estimulante *in vivo* del ácido α -lipoico y ditiolanos en la biodisponibilidad de NO. Por el contrario, una acción inhibidora es el estado de la técnica. Por lo tanto, hasta ahora no existe ninguna publicación de que la arginina y el ácido α -lipoico juntos o una composición de 45 ambos se haya aplicado con el fin de mejorar las condiciones de la disfunción eréctil y no se han publicado resultados de ensayos sobre un efecto aditivo o sinérgico de ambos componentes en la biodisponibilidad de NO. La única propuesta de que ambos compuestos pueden combinarse en condiciones de disfunción eréctil fue con el fin de reducir los efectos secundarios dependientes de la arginina (generación de radicales libres de oxígeno) mediante un 50 antioxidante y está dirigida a la aplicación simultánea con carnitina y coenzima Q₁₀ (WO 03/032751).

Particularmente, no se menciona en la bibliografía que la arginina y el ácido α -lipoico se apliquen juntos para mejorar la función sexual en general, incluyendo las funciones que no dependen del óxido nítrico. Por el contrario, las combinaciones de antioxidantes incluyendo el ácido α -lipoico sólo se han propuesto para secuestrar los radicales 55 libres de oxígeno que aparecen como consecuencia del suplemento de arginina, como se muestra en WO 03/028714, con el objetivo de prevenir los efectos secundarios dependientes de la arginina como la toxicidad pulmonar.

WO 03/032751A1 describe la utilización de una sal de carnitina y cloruro de cinc más una mezcla sólida de arginina, coenzima Q₁₀ y ácido α -lipoico en proporciones de 1-3g, 80-100 mg y 20-50 mg en trastornos sexuales en hombres

(movilidad del espermatozoides y disfunción eréctil). Q₁₀ y el ácido α -lipoico se añadieron para reducir los efectos secundarios de la arginina (producción de radicales libres), no para la mejora de la acción farmacodinámica o para acciones farmacodinámicas adicionales.

5 Las combinaciones de aceites ozonizados con ácido α -lipoico y arginina se han descrito con una cantidad máxima de 25% en masa de arginina en EP 1 273 295 A1. EP 947 194 B1 describe la mezcla de arginina con ácido α -lipoico, formando ambos una sal sólida. La formación de sales entre el ácido α -lipoico y los aminoácidos alcalinos también se ha descrito para composiciones líquidas para inyección e infusión, como se describe en DE 3 840 076 A1. Algunos documentos de patentes, como EEUU 5.281.722, se refieren a la separación de los enantiómeros del ácido α -lipoico de la mezcla racémica. La formación de sales sólidas de ácido R(+)- α -lipoico y arginina se ha descrito sólo
10 para proporciones equimolares. DE 4317646 describe la mezcla de ácido α -lipoico con compuestos alcalinos, incluyendo arginina, sin embargo en las composiciones el ácido α -lipoico está presente en exceso.

15 Ninguna de estas composiciones sería adecuada para la aplicación en condiciones de disfunción sexual, ya que todas estas composiciones no contienen los componentes de la combinación en las cantidades apropiadas y en la proporción requerida. La preparación de una composición tal y como se requiere para la utilización pretendida tampoco funcionaría si se prepara según estas descripciones. Las composiciones propuestas no serían adecuadas para una ingestión líquida oral.

20 En resumen, para mejorar la función sexual o tratar las disfunciones sexuales tanto en hombres como en mujeres, todavía no se ha proporcionado una terapia satisfactoria sin el riesgo de efectos secundarios graves. Consecuentemente, existen necesidades importantes de una composición que pueda aplicarse sin el riesgo de ningún efecto secundario grave, composición que pueda aplicarse incluso como un suplemento dietético, para mejorar la función sexual en hombres así como en mujeres, composición que también puede ser útil como una medicación para el tratamiento de la disfunción sexual. La composición debería ser adecuada para una aplicación fácil por la ruta oral y por ingestión de un líquido preferiblemente con un sabor agradable. Así, puede lograrse un buen seguimiento de los pacientes, también en los pacientes ancianos. En particular para este grupo, que
25 habitualmente necesita medicaciones adicionales, las medicaciones mencionadas anteriormente (como inhibidores de PDE) para mejorar la función sexual deberían evitarse debido a las posibles interacciones no deseables de dos o más medicamentos.

30 Sorprendentemente, todos los asuntos anteriores se resuelven por una composición que comprende la combinación de arginina y ácido R- α -lipoico y su utilización para mejorar la función sexual. Las composiciones según la invención comprenden arginina en exceso respecto al ácido R- α -lipoico en una proporción molar. Como un ejemplo, la cantidad de arginina excederá la cantidad de ácido R- α -lipoico por un factor de 2,1-40, preferiblemente 4-20 en una base molar. Las composiciones también son adecuadas para el tratamiento eficaz de los signos y síntomas de la disfunción sexual.

35 Según una realización, la presente invención se refiere a la utilización de ácido R- α -lipoico en combinación con arginina para la preparación de una medicación para el tratamiento de la disfunción sexual.

40 En composiciones según la invención los dos componentes arginina y ácido R- α -lipoico están presentes, en las que la arginina está presente en exceso, basado en la cantidad molar de ácido R- α -lipoico, preferiblemente los intervalos de las cantidades de estos compuestos son de 200 mg a 15 g de arginina y de 25 mg a 1,2 g de ácido R- α -lipoico. Las cantidades adicionales preferidas son entre 500 mg a 10 g de arginina y 55 mg a 800 mg de ácido R- α -lipoico, lo más preferido son 3,5 g a 5 g de arginina y 100 mg a 600 mg de ácido R- α -lipoico. Para preparaciones individuales la ingestión total de los dos compuestos y por lo tanto la proporción respectiva puede ajustarse según las necesidades respectivas, teniendo en cuenta las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, condiciones de los pacientes y co-medición y co-nutrición individual.

45 En general, las composiciones según la invención comprenden al menos arginina y ácido R- α -lipoico. El aminoácido natural arginina es un donante de NO como un precursor de la síntesis de NO y el cofactor natural ácido R- α -lipoico es un ditiolano. Más preferido, se utiliza la forma biológica "L" de la arginina. Respecto a las utilizaciones reivindicadas según la invención, los dos compuestos arginina y ácido R- α -lipoico pueden estar presentes en composiciones separadas siempre que la ingestión para mejorar la función sexual aparezca en combinación de las dos sustancias. Respecto a las nuevas utilizaciones según la invención, la ingestión de las composiciones separadas puede ser beneficiosa en los casos en los que se requiera un ajuste de la dosis individual de los dos
50 componentes de la combinación para la utilización individual pretendida.

Según esta invención, las composiciones de la invención son para aplicarse oralmente. Un régimen de dosis preferido es una vez al día, aunque puede ser beneficiosa una división ajustada individualmente de la ingestión diaria a lo largo del día en más de una dosificación.

55 Habitualmente, tienen que añadirse componentes de sales orgánicas o inorgánicas aceptables farmacéuticamente debido a la baja cantidad de ácido R- α -lipoico en la composición comparada con la arginina. Dichas sales son particularmente necesarias en las formulaciones líquidas, ya que tanto la arginina como el ácido R- α -lipoico tienen

una solubilidad muy limitada. La formación de sales se requiere para conseguir las concentraciones requeridas de los componentes activos particularmente en una formulación líquida. Preferiblemente, pueden utilizarse ácidos orgánicos como componentes de sales para el exceso de arginina, tales como por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico, piruvato, ácido benzoico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido tartárico o polianiones o ácidos carboxílicos en general. Preferiblemente, el componente de sal adicional para el exceso de arginina debe ser un ácido más fuerte que el ácido α -lipoico (pK_a 5,3), por ejemplo, ácido ascórbico, ácido malónico, ácido cítrico y otros. Esto proporciona beneficios para una composición líquida, ya que las altas concentraciones requeridas de los compuestos activos en una disolución pueden lograrse más fácilmente. El sabor extremadamente malo del ácido α -lipoico es habitualmente prohibitivo para su ingestión oral de una presentación líquida, sin embargo en las composiciones propuestas, es posible la aplicación oral de una composición líquida. También proporciona beneficios para una composición sólida, preferiblemente adecuada para ingestión oral, ya que se incrementa la solubilidad de los componentes de sal activos después de la ingestión. Respecto al sabor, puede ser beneficioso para una composición el tener el ácido adicional en un exceso ligero además de la cantidad necesaria para compensar el exceso alcalino de la arginina. Sin embargo, por razones de estabilidad, las composiciones con una cantidad mayor de ácido R- α -lipoico (como 100 mg y más) pueden formularse mejor con un exceso ligero de componentes alcalinos. Este exceso puede lograrse bien con arginina o incluso mejor con un componente alcalino adicional, preferiblemente con un pK_b mayor, como tienen la etanolamina o trometamina o los compuestos alcalinos orgánicos.

Para una forma líquida es adecuada una matriz como una dispersión coloidal sol. Las composiciones según la invención pueden estar en un estado de liberación controlada. El experto en la técnica elegirá según la práctica farmacéutica conocida excipientes adecuados para lograr las formas de dosificación estandarizadas.

Además de los dos componentes discutidos según esta invención, pueden añadirse además compuestos adecuados como por ejemplo vitaminas y minerales, intermedios metabólicos, carbohidratos, lípidos, ácidos grasos, alcoholes, aminoácidos y péptidos para una utilización farmacéutica o farmacológica o nutritiva o compuestos para mejorar el sabor o el olor.

Para resolver los tónicos líquidos o las composiciones efervescentes, la ingestión diaria total puede lograrse fácilmente con una única unidad. El sólido es adecuado para convertirse en líquido antes de tragarlo y preferiblemente se disgrega rápidamente en la boca.

El consumo de la presentación líquida puede facilitarse mediante la adición de edulcorantes y saporíferos y colorantes. Preferiblemente, una dosificación se presenta en una unidad. Lo más preferido, ambos compuestos (arginina y ácido R- α -lipoico) se presentan en una unidad de dosificación en una proporción fija. El preenvasado permitirá una composición de dosificación individual en el sitio de distribución. Un ejemplo para una composición líquida puede contener 10 g de ácido R(+)-alfa-lipoico como un compuesto ditiolano, 300 g de arginina como un compuesto donante de NO, 199,5 g de ácido aspártico como el componente de sal aniónico adicional. Los compuestos se disolverán con agitación junto con 2% de sacarosa en una mezcla de agua/etanol 95/5 p/p con un volumen total de 5L, se esterilizará para inyección y se filtrará a través de un filtro de membrana con poros de 0,2 μ m. Se llenarán ampollas bebibles con porciones de 50 ml en condiciones asépticas.

En las composiciones de la invención, puede ocurrir que los dos compuestos estén unidos químicamente juntos por enlaces químicos distintos de los enlaces iónicos. Para este propósito, los dos componentes activos pueden conectarse mediante un espaciador funcional que une ambos componentes a través de sus restos activos químicamente, por ejemplo mediante enlaces amida, enlaces éster, tioéster o éter.

La invención también proporciona envases farmacéuticos o nutritivos que comprenden una o más de las formas de dosificación respectivas según la invención. Los envases pueden asociarse con una nota por una agencia gubernamental o pública que regula y refleja la fabricación, distribución, promoción, almacenamiento o utilización de productos farmacéuticos, biológicos o nutritivos. El envase también puede contener una nota que declara los contenidos y la composición del envase, la estabilidad y los métodos de aplicación y las condiciones de dosificación e ingestión y el propósito de utilización. Las notas pueden añadirse en un panfleto o pueden imprimirse en el material de envasado.

Con las composiciones según la presente invención, se ha observado por primera vez una mejora de la función eréctil usando compuestos naturales, que normalizan la función en la mayoría de los casos. La combinación de arginina y ácido R- α -lipoico en las cantidades y proporciones propuestas es eficaz en casos de disfunción eréctil en los que incluso dosis altas de arginina o de ácido α -lipoico solos no proporcionan un efecto del tratamiento. Por lo tanto, el efecto de la combinación propuesta en la disfunción eréctil puede considerarse como sinérgico y no puede atribuirse a un descenso de los efectos secundarios dependientes de la arginina por el tiol. Muy sorprendentemente, el efecto observado no está limitado a la disfunción eréctil física, sino que también se observa en casos de disfunción eréctil psicogénica diagnosticada y en signos y síntomas de disfunción sexual distinta de ED como libido disminuida o ausente, capacidad pobre o ausente para experimentar orgasmo, secreción vaginal disminuida o ausente, erección y excitabilidad clitoral reducida o ausente e hiperemia vaginal y labial reducida. Esto es importante, ya que se sabe que la contribución de la arginina a un efecto en la función sexual está basada en el metabolismo de NO. Así, cualquier efecto combinatorio potencial debería restringirse a la disfunción eréctil física. Sorprendentemente, como se ha descrito anteriormente, el efecto de la combinación de arginina y ácido R- α -lipoico

- no está restringido a una farmacología dependiente de NO. Dicha observación supera un prejuicio en la técnica. Se piensa, aunque la presente invención no está restringida a dicha asunción, que la acción interactiva de la composición según la invención tiene que ser parcialmente independiente de un efecto en el metabolismo del óxido nítrico. Dicha asunción está apoyada por la observación de que además de la función eréctil, se mejoró la función sexual en general, incluyendo la libido, tanto en hombres como en mujeres. Aunque todavía no se entiende completamente el mecanismo de los efectos clínicos observados de las composiciones, parece que los efectos positivos están basados en la proporción descrita de los dos compuestos, que son arginina y ácido R- α -lipoico, con la arginina en exceso.
- 5
- Debe indicarse que con la composición según la invención, ED puede tratarse eficazmente en casos en los que fracasa el tratamiento con inhibidores de PED5.
- 10
- La invención también se refiere a una composición como se ha indicado anteriormente, a la que se añade un ácido adicional, ácido que es preferiblemente aceptable farmacéuticamente como ácido L-aspártico, ácido L-glutamínico, piruvato, ácido láctico, ácido benzoico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido ascórbico y otros.
- La invención también se refiere a una composición como se ha indicado anteriormente, en la que se utilizan derivados químicos del ácido α -lipoico y/o arginina como sales, ésteres, amidas, éteres y otros derivados químicos, en la que el derivado se forma por enlaces químicos bien directamente o a través de un resto de conjugación.
- 15
- La invención también se refiere a una composición como se ha indicado anteriormente, útil como un fármaco, alimento médico, suplemento alimenticio, nutracéutico o alimento.
- La invención también se refiere a una composición como se ha indicado anteriormente en forma líquida, que comprende componentes de sal aniónicos adicionales distintos del ácido α -lipoico como contraión para arginina.
- 20
- La invención también se refiere a una forma de dosificación envasada que comprende dos unidades de dosificación separadas, que - si se toman juntas -, dan lugar a la ingestión de una composición como se describe en la presente memoria. En una de las unidades puede añadirse el componente de sal adicional.
- La invención también se refiere a la utilización de una composición como se describe en la presente memoria para la mejora de la función sexual en los hombres.
- 25
- La invención también se refiere a la utilización de una composición como se describe en la presente memoria para la mejora de la función sexual en las mujeres.
- La invención también se refiere a la utilización de una composición como se describe en la presente memoria, en la que la disfunción sexual es una disfunción eréctil.
- 30
- La invención también se refiere a la utilización de una composición como se describe en la presente memoria, en la que la disfunción sexual es una disfunción eréctil psicogénica.
- La invención también se refiere a la utilización de una composición como se describe en la presente memoria, en la que la disfunción sexual es una disfunción eréctil física.
- 35
- La invención también se refiere a la utilización de una composición como se describe en la presente memoria, en la que la disfunción sexual es pérdida de libido en los hombres.
- La invención también se refiere a la utilización de una composición como se describe en la presente memoria, en la que la disfunción sexual es pérdida de libido en las mujeres.
- La invención también se refiere a la utilización de una composición como se describe en la presente memoria, en la que la disfunción sexual es una basada en una razón física.
- 40
- La invención también se refiere a la utilización de una composición como se describe en la presente memoria, en la que la disfunción sexual es una basada en una razón psicogénica.
- La invención también se refiere a la utilización de una composición como se describe en la presente memoria, en la que la disfunción sexual es frigidez, incapacidad para lograr el orgasmo, eyaculación precoz, duración inaceptablemente corta de la relación sexual, ausencia de secreción vaginal, erección o excitabilidad clitoral reducida o ausente e hiperemia labial y vaginal reducida.
- 45
- La invención también se refiere a la utilización como se ha indicado anteriormente en la que la arginina se utiliza como el isómero L- o D- o una mezcla de ambos.
- La invención también se refiere a la utilización como se ha indicado anteriormente en la que puede reducirse la dosis de una medicación para una terapia básica de disfunción eréctil. La medicación básica puede ser un inhibidor de PDE5, un potenciador del flujo sanguíneo, un estimulante de la erección, una terapia de reemplazo hormonal.
- 50

La invención también se refiere a la utilización de una composición como se describe en la presente memoria para la preparación de una medicación para el tratamiento de una disfunción sexual reduciendo simultáneamente la dosificación de una medicación para el tratamiento de la disfunción eréctil para evitar los efectos secundarios adversos que aparecen con la medicación básica.

- 5 La invención también se refiere a la utilización de una composición de ambos componentes juntos como se describe en la presente memoria además de una ingestión básica de alquilnitratos, tales como alquilnitratos volátiles u otros estimulantes sexuales.

Ejemplos Farmacéuticos:

- 10 Los ejemplos siguientes 1-4 muestran composiciones típicas según la presente invención. Cuando se preparan las composiciones, es ventajoso resolver directamente las sales del ácido lipoico o arginina en lugar del ácido o base libre, particularmente en el caso de la forma natural. La proporción del exceso de arginina contribuye a la estabilidad y sabor aceptable. El agua debe estar preferentemente a 10°C, esterilizada y desgaseada. Los antioxidantes como el ácido ascórbico ayudan a mejorar la estabilidad y pueden mejorar el sabor. Los sabores anormales contribuyen a cubrir las trazas remanentes de mal olor. Los carbohidratos complejos de origen sintético o biológico contribuyen a proteger frente al mal sabor.
- 15

Los ejemplos siguientes sólo son realizaciones especiales y no limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1:

	colina del ácido α -lipoico	1,58 g
	L-arginina	26 g
20	β -Ciclodextrina (Cavamax® W7)	16,5 g
	ácido ascórbico	1 g
	aroma de ron	100 μ L
	ácido cítrico	ad pH 6,8
	agua	ad 1.000 mL
25	dióxido de carbono	ad saturación 1,2 bares
	envasado en botellas de PET de 200 mL y almacenado a 4°C	

Ejemplo 2:

	trometamina del ácido R(+)- α -lipoico	3,18 g
	L-arginina	12,5 g
30	β -Ciclodextrina (Cavasol® W7)	33,5 g
	ácido ascórbico	1 g
	aroma de vainilla	200 μ L
	ácido cítrico	ad pH 7,8
	agua	ad 1.000 mL
35	envasado en botellas de PET de 200 mL y almacenado a 4°C	

Ejemplo 3:

	ácido α -lipoico	1 g
	colina	0,58 g
	L-arginina	25 g
40	miel pasteurizada	50 g
	ácido ascórbico	1 g

ácido cítrico ad pH 7,8
 agua ad 1.000 mL
 envasado en botellas de PET de 200 mL y almacenado a 4⁰C

Ejemplo 4:

5	arginina del ácido α -lipoico	3,7 g
	L-arginina	12,5 g
	β -Ciclodextrina (Cavasol® W7)	16,5 g
	aroma de frambuesa	300 μ g
	ácido cítrico	23 g
10	NaHCO ₃	10 g

envasado en 5 sobres o prensado en 5 comprimidos efervescentes

Ejemplos clínicos:**Caso 1.**

15 Un hombre de 37 años padecía desde hace 3 meses un empeoramiento de la erección (reducción de la tensión del pene) y una reducción leve de la libido. Su recuento de IIEF en la evaluación fue 9. Todos los parámetros bioquímicos y hormonas estaban en el intervalo normal. La sonografía Doppler de los vasos del pene fue normal. Un ensayo de pulso con Silfenadil fue positivo, excluyendo así una patología orgánica de la disfunción eréctil (ED). La administración de Silfenadil evocó enrojecimiento severo de la cara, creando un sentimiento de malestar al paciente.
 20 Se diagnosticó ED psicogénica después del examen. La ingestión oral de 600mg de ácido α -lipoico no cambió la puntuación IIEF. Se tomaron oralmente arginina (5g) y 600mg de ácido α -lipoico 30 minutos antes de la relación sexual. Después de la terapia, la erección se normalizó. La puntuación IIEF mejoró de 9 a 21 puntos.

Caso 2.

25 Un hombre de 23 años se quejaba desde hace una semana de erección insuficiente. El hombre empezó su vida sexual a la edad de 18 con relaciones sexuales regulares dos veces a la semana. Hace 3 meses, cambió de pareja sexual. En la 1ª relación sexual con la nueva pareja, experimentó sobreexcitamiento. Desde ese momento la erección empeoró, con una puntuación IIEF de 8 puntos. Los valores bioquímicos y hormonales estaban en el intervalo normal. El diagnóstico fue ED psicogénica y síndrome de expectativa de fracaso. La ingestión oral de 4g de arginina no cambió la puntuación IIEF. La ingestión de 1g de arginina junto con 600mg de ácido α -lipoico 30 minutos antes de la relación sexual tampoco resultó en ninguna mejora. Después de cambiar a 4g de arginina y 300 mg de
 30 ácido α -lipoico, la erección mejoró. La puntuación IIEF mejoró de 8 a 12 puntos. Mientras tanto, el paciente cambió a ingestión crónica de 1g de arginina + 100mg de ácido α -lipoico diariamente. Ocasionalmente, toma en demanda antes de la relación sexual 4g de arginina + 300mg de ácido α -lipoico adicionales.

Caso 3.

35 Un paciente masculino de 35 años se quejaba de empeoramiento de la erección desde hace 7 años. La relación sexual sólo era posible en una posición seleccionada. Además, padecía eyaculación prematura. Su libido permanecía intacta. La puntuación IIEF en el momento del diagnóstico fue 11. El diagnóstico fue ED física y eyaculación prematura. Se administraron 600 mg de ácido α -lipoico como una dosis única y se administró arginina en 4 dosis únicas durante el día de 2g. La erección mejoró y la relación sexual se prolongó de 1-2 minutos a 7 minutos. La puntuación IIEF cambió de 11 a 15 puntos. Las 4 dosis únicas se habían cambiado a una dosis única de
 40 10g de arginina, tomada junto con el ácido α -lipoico.

Caso 4.

45 Un paciente de 44 años (directivo de empresa con estrés psicológico asociado) se quejaba de erección reducida y libido reducida desde los últimos 13 años. Las reacciones de la mañana se retenían. Los contactos sexuales tenían una frecuencia de 3 veces a la semana a 3 veces al mes. El diagnóstico fue ED psicogénica y síndrome del directivo. Una administración de una dosis única de 200mg de ácido α -lipoico no tuvo efecto y un incremento a 600mg mejoró la situación. Sin embargo, 200 mg de ácido α -lipoico junto con 5g de arginina normalizaron completamente la erección. La puntuación IIEF mejoró de 9 a 24 puntos. Para la ingestión crónica, la dosis diaria de arginina se redujo a 2g, sin cambios en la ingestión de ácido α -lipoico.

Caso 5.

5 Un paciente de 37 años se quejaba de empeoramiento de la erección y eyaculación precoz. Después de la administración de Silfenadil y Vardenafil, la erección mejoró; sin embargo, las eyaculaciones precoces se mantuvieron. El diagnóstico fue ED psicogénica y eyaculación precoz. Además de este tratamiento básico, se administraron 10 g de arginina, sin ningún efecto. Sin embargo, 200 mg de ácido tióctico junto con 10 g de arginina dieron lugar a una mejora del IIEF de 8 a 20 puntos. La duración de la relación sexual se extendió de 1 a 4 minutos.

Caso 6.

10 Una mujer de 32 años experimentó pérdida de libido después de haber dado a luz a su primer hijo. La relación sexual era dolorosa frecuentemente debido a una secreción vaginal disminuida. No experimentó ningún orgasmo desde que sintió la ausencia de libido. Desde hace dos años, acudía con su marido a asesoramiento matrimonial. Empezó con una ingestión de 3 g de arginina diariamente y se incrementó a 10 g, lo que no mejoró la situación. Se añadió ácido α -lipoico, empezando con 100 mg diariamente. La dosis se incrementó semanalmente 100mg. Después de recibir 300 mg de ácido α -lipoico, refirió la 1ª sensación de libido. Ahora toma 300g de ácido α -lipoico y 5g de arginina juntos y ha recuperado la capacidad de lograr orgasmos regularmente. El cuestionario ISFS mejoró 15 (10 puntos). Refirió que su relación había mejorado. Se suspendió el asesoramiento matrimonial.

Caso 7.

20 Un hombre de 55 años era capaz de relacionarse sexualmente sólo después de una ingestión nasal de isoamilnitrito desde hacía 5 años. Sin embargo, aún así la relación sexual no era satisfactoria debido a erecciones impredecibles y eyaculaciones prematuras. El diagnóstico fue disfunción eréctil física y eyaculación prematura. Después de la introducción de la ingestión de 10g de arginina y 600 mg de ácido α -lipoico, la duración típica de la relación sexual podía prolongarse de 2 minutos a 5 minutos y la dosis de amil-nitrito podía reducirse. Durante la ingestión crónica de arginina + ácido α -lipoico, la ingestión de la combinación se redujo a 5 g + 300 mg. La ingestión de isoamilnitrito no se requirió más.

25 Ninguno de los casos refirió eventos adversos debidos a la ingestión de los componentes de la combinación. No se observaron atributos de disfunción cardiovascular. De forma aguda, se aplicaron las presentaciones orales líquidas, de forma crónica tanto las presentaciones líquidas como sólidas.

30 La combinación es eficaz en los signos y síntomas de la disfunción eréctil, pero no está limitada a la disfunción eréctil física (orgánica). También mejoraron otros atributos de la función sexual y libido, tanto en hombres como en mujeres. En conclusión, la ingestión de la combinación proporciona efectos del tratamiento que incluyen efectos como los mediados por el óxido nítrico pero que no están limitados a una farmacología dependiente de óxido nítrico.

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida oral que comprende arginina y ácido R- α -lipoico en la que la arginina está presente en exceso basado en la cantidad molar del ácido R- α -lipoico presente en la composición.
- 5 2. La composición según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que el exceso es 2,1 a 50 veces de la cantidad molar de ácido R- α -lipoico.
3. La composición según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que el exceso de la arginina catiónica respecto al ácido R- α -lipoico aniónico está compensado por componentes de sal aniónicos adicionales.
4. La composición según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que la arginina está presente en una cantidad de desde 200 mg a 15 g y el ácido R- α -lipoico está presente en una cantidad de desde 25 mg a 1.200 mg.
- 10 5. La composición según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que la arginina está presente en una cantidad de desde 500 mg a 10 g y el ácido R- α -lipoico en una cantidad de desde 55 mg a 1.200 mg.
6. La composición según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que la arginina es L-arginina.
7. La composición según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que comprende un componente de sal adicional.
- 15 8. La composición según la reivindicación 7, en la que el componente de sal está presente en un ligero exceso además de la cantidad que se necesita para compensar el exceso alcalino de la arginina.
9. Utilización de una composición líquida oral que comprende arginina y ácido R- α -lipoico en la que la arginina está presente en exceso basado en la cantidad molar del ácido R- α -lipoico presente en la composición para la fabricación de un medicamento para la mejora de la función sexual en hombres y mujeres.
- 20 10. Utilización según la reivindicación 9, en la que la disfunción sexual es disfunción eréctil.
11. Utilización según la reivindicación 9, en la que la disfunción sexual es pérdida de libido tanto en hombres como en mujeres.
12. Utilización según una o más de las reivindicaciones precedentes de utilización, en la que la disfunción sexual está basada en razones físicas y/o razones psicogénicas.
- 25 13. Utilización según la reivindicación 9 y/o 12, en la que la disfunción sexual es frigidez, incapacidad para alcanzar el orgasmo u orgasmo retrasado, deterioro de la sensibilidad genital, eyaculación precoz, duración inaceptablemente corta de la relación sexual, ausencia de secreción vaginal, erección o excitabilidad clitoral reducida o ausente e hiperemia labial y vaginal reducida.