(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 397 657**

(51) Int. CI.:

A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 33/04 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2007 E 07701300 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 1978949**

(54) Título: **Preparación de combinación para mejorar la calidad del esperma**

(30) Prioridad:

03.02.2006 AT 1722006

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2013

(73) Titular/es:

FAPA VITAL ANSTALT (100.0%)
BENDERERSTRASSE 29
9494 SCHAAN, LI

(72) Inventor/es:

ANNERL, BRIGITTE

(74) Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, Jesús María

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

Preparación de combinación para mejorar la calidad del esperma

La invención se refiere a una preparación de combinación de acuerdo con la reivindicación 1, así como a un método para la producción de una preparación de combinación para el tratamiento de la fertilidad masculina limitada de acuerdo con la reivindicación 11.

En los últimos años, los tratamientos de fertilidad de parejas que no pueden concebir han cobrado importancia en la medicina práctica. Mientras tanto, la infertilidad afecta a una de cada seis parejas que desean tener hijos. Las causas de no poder concebir pueden encontrarse tanto en las mujeres como en los hombres, aunque el factor masculino ha cobrado importancia en los últimos años. A diferencia de lo que ocurre en las mujeres, para las que existen diversas posibilidades terapéuticas, en los hombres, las opciones para mejorar el único factor y decisivo, concretamente la calidad del esperma, están muy limitadas.

Numerosos factores influyen tanto en la calidad como en la cantidad del esperma masculino. Diversas tensiones ambientales (contaminantes, metales pesados, etc.), factores estresantes relacionados con el estilo de vida (tales como la nicotina, el alcohol, etc.) y cambios de vida circunstanciales (marcado estrés) suponen actualmente una carga en el desarrollo del esperma, así como sobre la motilidad, aspecto y cantidad de esperma. La producción de esperma es un proceso muy complicado y biológicamente requiere mucho esfuerzo, que se produce durante un periodo de varias semanas y que puede estar fácilmente influenciado de manera negativa. En el campo de la maduración de los espermatozoides, el organismo necesita sustancias auxiliares especiales durante las diferentes fases de desarrollo. Estas incluyen diversos aminoácidos, oligoelementos, vitaminas y sustancias similares a las vitaminas. Sólo con estas sustancias vitales especiales existen requisitos previos para la formación normal y sana del esperma. Como resultado de determinadas circunstancias cotidianas y de un estilo de vida incorrecto puede producirse fácilmente un déficit de estas sustancias y con frecuencia las personas afectadas no son conscientes de ello. Debido a esto, es absolutamente necesario el aporte regular de estas sustancias en una cantidad suficiente.

Muchas sustancias individuales, importantes para la progresión de la maduración de los espermatozoides, ya se han investigado y descrito científicamente. La eficacia de cada sustancia vital individual se conoce de un modo suficiente.

Actualmente, de distinta manera, se conocen todos los componentes individuales y sus métodos de efecto. A continuación se ofrece una visión general de las sustancias activas individuales:

L-carnitina [6645-46-1]: la L-carnitina es una sustancia producida por el propio organismo, que se utiliza como un sustrato energético para el esperma. La L-carnitina puede producir una mejora en la motilidad y recuento del esperma.

L-arginina [74-79-3]: la L-arginina es un aminoácido necesario para el organismo en grandes cantidades y conduce, en estudios realizados, a una mejora significativa en la motilidad y recuento del esperma.

Coenzima Q_{10} [303-98-0]: la Coenzima Q_{10}, ubiquinona, puede conducir a una mejora en la tasa de fertilización, a aumentar el recuento de espermatozoides y a mejorar la motilidad del esperma.

Vitamina E, particularmente α-tocoferol [59-02-9]: la Vitamina E puede mejorar la motilidad del esperma y promueve la capacidad de unión de los espermatozoides con el óvulo.

Cinc: el cinc es un oligoelemento necesario para la vida, y por otro lado, actúa como un antioxidante, es decir, una sustancia que se une a radicales libres o impide su formación; además, el cinc produce una mejora en la densidad de los espermatozoides, un aumento en el número de esperma que se mueve con rapidez y un aumento en el nivel de testosterona que es importante para la maduración de los espermatozoides, interviniendo en diversos procesos bioquímicos que se producen en el organismo.

Ácido fólico [75708-92-8]: el ácido fólico es absolutamente necesario para el crecimiento celular, para la división celular (formación de sangre) así como para el metabolismo nervioso y está implicado en la protección del sistema cardiovascular. Desde hace tiempo se conoce el efecto positivo de esta vitamina sobre la calidad del esperma; se ha estudiado con detalle y se recomienda para fortalecer.

Glutatión [70-18-8] y selenio: el glutatión y el selenio son eliminadores de radicales muy eficaces y pueden mejorar claramente la motilidad de los espermatozoides.

A partir del estado de la técnica también se conocen algunas preparaciones para mejorar la calidad del esperma masculino, en las que algunas preparaciones de estas sustancias activas se combinan entre sí.

Por ejemplo, en el documento WO 02/003974, se describe una preparación para mejorar la calidad del esperma, que se basa en una combinación de ácido fólico con sulfato de cinc.

Adicionalmente, en el documento US 6,338,862, se describe una preparación para corregir la disfunción eréctil, que combina L-arginina, ginseng, y diversas vitaminas del grupo B.

Sin embargo, hasta ahora, ha sido extremadamente difícil y según la opinión de muchos autores, imposible conseguir una mejora significativa en la fertilidad mediante un tratamiento con medicaciones, aunque con frecuencia esto se ha difundido y asegurado.

Por lo tanto el **objetivo** de la presente invención es, entre otras cosas, crear una preparación eficaz para mejorar la calidad del esperma masculino.

Este objetivo se consigue mediante las características de la reivindicación 1.

Las sustancias individuales combinadas en la preparación de combinación y cuidadosamente seleccionadas han demostrado por sí mismas, en cuanto a su eficacia, mejorar la calidad del esperma, y ya se han sometido a ensayo.

En estudios realizados, se demostró el sorprendente efecto de la nueva preparación de combinación; supera enormemente el total de los efectos individuales esperados y también supera la eficacia de todas las composiciones hasta ahora disponibles. Mediante la administración de la preparación de combinación de acuerdo con la invención, fue posible conseguir una clara mejora en la calidad del esperma, hasta un espermiograma completamente normal. Hasta ahora, dichos resultados de tratamiento no se conocían y el sorprendente nivel de eficacia es también extremadamente ventajoso para los pacientes afectados. Todos los parámetros relevantes del espermiograma, relacionados con la fertilidad, tales como densidad, motilidad y morfología del esperma, aumentaron significativamente.

Como se muestra en la bibliografía, y como se ha confirmado mediante ensayos comparativos, ninguna de las sustancias individuales fue capaz de conseguir resultados comparables, lo cual pone de manifiesto que solo la combinación especial de las sustancias utilizadas conduce al resultado deseado.

En este sentido, como se explicará más adelante con detalle, debe destacarse particularmente el efecto ventajoso de la arginina y los efectos sinérgicos que produce.

En las reivindicaciones dependientes se presentan otros desarrollos ventajosos de la invención.

Las características ventajosas de la reivindicación 2 describen una composición particularmente eficaz de la preparación de combinación. Mediante dicha composición, las interacciones de las sustancias individuales con otras se optimizan y también se refuerzan los efectos sinérgicos.

Las características de la reivindicación 3 también refuerzan el efecto, lo cual es ventajoso si se cumple con las concentraciones indicadas en la reivindicación 4. Debido a la gran capacidad antioxidante y a la función principal conocida de los radicales libres dentro del campo de la maduración de los espermatozoides, la administración de ácido alfa-lipoico es muy ventajosa en caso de obtener un espermiograma con malos resultados. Clínicamente esto ya se ha ensayado con éxito en una observación después de su administración. Adicionalmente, se sabe que el ácido alfa-lipoico eleva el nivel de glutatión, lo cual es muy importante.

Las características de la reivindicación 5 producen un efecto adicional en cuanto al aumento de la acción, lo cual es ventajoso si se cumple con las concentraciones indicadas en la reivindicación 6. La N-acetil cisteína (NAC) es una sustancia muy importante para producir suficiente glutatión. La ventajosa y sorprendente fuerte interacción sinérgica entre el glutatión, la NAC y el ácido alfa-lipoico, contribuye a mejorar más la calidad del esperma.

En experimentos realizados en animales y en seres humanos, la administración de Vitamina C, de acuerdo con las características de las reivindicaciones 7 y 8, demuestra ser extremadamente beneficiosa para mejorar la calidad del esperma. La vitamina C reduce significativamente la oxidación de lípidos en los testículos, nociva para la producción de esperma, y por lo tanto conduce a una mejora en la calidad del esperma en cuanto a aumentar la densidad de los espermatozoides y a aumentar el nivel de testosterona.

El efecto de la preparación de combinación también puede aumentarse adicionalmente proporcionando características adicionales de acuerdo con la reivindicación 9.

En un estudio efectuado, se estudiaron 66 pacientes con esperma de mala calidad. Mediante la administración de extracto de ginseng, se produjo un aumento en la concentración de espermatozoides, motilidad y aumento en el nivel de testosterona. La adición de ginseng también produjo efectos combinatorios adicionales, particularmente con respecto a la motilidad de los espermatozoides.

En experimentos realizados en animales y en seres humanos, la administración de Vitamina B12 demostró ser una excelente posibilidad para mejorar la concentración y la motilidad de los espermatozoides.

La dependencia de la espermatogénesis sobre la tiamina es un nuevo reconocimiento. En experimentos realizados en animales, se descubrió que los sujetos de ensayo con un déficit en tiamina demostraron déficits en la espermatogénesis en comparación con el grupo control y por lo tanto solo son fértiles con grandes limitaciones. Además, se sospecha una influencia negativa en cuanto al déficit de tiamina sobre el metabolismo hormonal. La adición de tiamina también demostró aumentos sorprendentes en cuanto a eficacia en comparación con la sustancia individual conocida. Esto mismo es válido para la biotina.

En las características de la reivindicación 10 se describe un ejemplo particularmente ventajoso de una preparación de combinación muy eficaz, cuya eficacia también se ha demostrado y confirmado mediante estudios clínicos. Esta preparación consiste en las sustancias activas mencionadas, en las que, de manera ventajosa, ya se producen los efectos sorprendentes deseados a partir de la cantidad relativamente pequeña de sustancias activas combinadas.

Adicionalmente, es un objeto de la invención proporcionar un uso ventajoso de la preparación de combinación para la producción de una medicación.

Este objeto se consigue mediante las características de la reivindicación 11, en la que la preparación de combinación se usa como una medicación activa para mejorar la calidad del esperma o para el tratamiento de la fertilidad limitada. Adicionalmente, la preparación de combinación puede usarse para el tratamiento de la sub-fertilidad de un individuo, particularmente un ser humano, para el tratamiento u optimización de la normozoospermia límite, para el tratamiento de la astenozoospermia, oligozoospermia, teratozoospermia, oligo-astheno-teratozoospermia, particularmente OAT I, OAT II y/u OAT III, criptozoospermia, parvisemia y/o para mejorar el potencial de capacitación deteriorado.

En este sentido, es particularmente ventajoso proporcionar las características de la reivindicación 12, aumentando así la eficacia.

Mediante las características de la reivindicación 13, por una parte, se especifica una dosificación eficaz que el organismo puede tolerar y, por otra parte, se demuestran los efectos activos descritos anteriormente.

Mientras tanto, la infertilidad afecta a una de seis parejas que desean concebir. Mientras tanto, se están comenzando a entender las patologías tanto a nivel bioquímico como a nivel celular, que pueden ocasionarse después de la producción de espermatozoides defectuosos, como una consecuencia adicional.

Las ROS (R*eactive Oxygen Species*, especies reactivas de oxígeno) son productos de reacción que atacan a los lípidos de la membrana de los espermatozoides y por tanto inician una cascada de peroxidación. Como resultado, los espermatozoides pierden su capacidad para moverse; la reacción acrosómica y la fusión entre el espermatozoide y el óvulo ya no es posible. Las ROS obstaculizan las funciones de las mitocondrias e influyen de manera negativa en la síntesis de ADN, ARN y en la formación de proteínas. En este momento, ya empiezan a utilizarse dos sustancias de la preparación de combinación.

La L-carnitina y la coenzima Q_{10} actúan a nivel celular, ya que están decisivamente implicadas en el metabolismo energético de las mitocondrias en las células.

La L-arginina, un aminoácido importante, representa un pilar fundamental para la biosíntesis de proteínas. Únicamente mediante un aporte suficiente de estas sustancias en el organismo pueden garantizarse las funciones mencionadas anteriormente.

En la preparación de combinación de acuerdo con la invención, la arginina produce un efecto incrementador de la calidad del esperma y promueve la fertilidad de tres maneras. En primer lugar, realiza un efecto positivo independiente sobre la motilidad y cantidad de esperma. En segundo lugar, el fuerte efecto inusual de la arginina en la regulación del monóxido de nitrógeno produce una optimización del medio metabólico como una situación de partida para un efecto mejorado del resto de ingredientes. Por lo tanto la arginina tiene una influencia ventajosa sobre la eficacia del resto de ingredientes de la preparación de combinación. La potente reducción de estrés oxidativa confiere a los componentes funcionalmente activos de la preparación una situación de partida significativamente mejorada y por lo tanto refuerza claramente su efecto sobre la movilidad y motilidad. Esto explica por qué la combinación de las sustancias individuales produce una mejora en cuanto a la influencia sobre la motilidad y recuento de esperma, que va más allá del efecto de las sustancias individuales. Como se ha mencionado, en este estudio fue posible demostrar el efecto sorprendentemente mejorado de tal manera que al final del estudio se obtuvieron nueve espermiogramas (29%) normales. El tercer mecanismo de efecto de la arginina está basado en la clara mejora en el potencial de capacitación del esperma, concretamente para la propia preparación y penetración del esperma en el óvulo.

Esta propiedad de la L-arginina, en combinación con el resto de ingredientes, particularmente con la Vitamina E, cinc y glutatión, es también la razón del sorprendente desarrollo ya que, en el estudio, ya fue posible observar cuatro gestaciones y poco después del final del estudio se observaron seis gestaciones.

El glutatión desempeña una función significativa en la defensa antioxidante del epitelio de los espermatozoides, en el epidídimo, y, en general, en la eyaculación. Este antioxidante altamente eficaz puede mantener la funcionalidad de los espermatozoides particularmente bien sólo en combinación con selenio. Tanto los testículos como el epidídimo, y por lo tanto la espermatogénesis, dependen de los mecanismos de defensa de la combinación de glutatión y selenio. Esto se produce, entre otras cosas, mediante las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa, que pueden prevenir la oxidación lipídica perjudicial. La enzima glutatión-S-transferasa desactiva otras sustancias extrañas y nocivas (toxinas ambientales).

Como se describe, estos mecanismos protectores funcionan solo en condiciones específicas, a un nivel limitado, y también sólo en combinación con y con el aporte de otros antioxidantes.

Estos incluyen cinc, que está implicado en casi todos los procesos bioquímicos importantes del organismo.

Además, se requiere una combinación de las sustancias antioxidantes, vitamina E, complementada con ácido fólico del complejo de vitamina B. Estas dos vitaminas desempeñan un papel auxiliar en la espermiogénesis y son absolutamente necesarias en esta combinación.

Por tanto, la sorprendente eficacia de esta preparación consiste en la interacción sinérgica de las sustancias individuales.

Como ejemplo, en las siguientes Tablas, se describe una preparación de combinación de acuerdo con la invención, que desarrolla los efectos ventajosos.

Tabla 1

Ingredientes	**Cantidad de sustancias activas por cápsula**	**% en peso con respecto a la cantidad total de sustancias activas (Ejemplo)**	**Cantidad diaria recomendada [mg] (intervalo)**	**Cantidad diaria recomendada [mg] (Ejemplo)**
L-carnitina	220 mg	46,5	100 – 5000	440
L-arginina	125 mg	26,4	100 – 5000	250
Coenzima Q_{10}	7,5 mg	1,59	5 – 250	15
Vitamina E	60 mg	12,7	50 – 1000	120
Cinc	20 mg	4,23	5 – 100	40
Ácido fólico	0,4 mg	0,085	0,1 – 1	0,8
Glutatión	40 mg	8,46	10 – 1000	80
Selenio	0,03 mg	0,0063	0,01 – 1	0,06
Total de sustancias activas	**472,93 mg**	**100,00%**		

Tabla 2

Ingredientes	**Cantidad de sustancias activas tomadas al día**	**% en peso con respecto al peso total de la preparación de combinación incluyendo cargas (Ejemplo) por cápsula**
L-carnitina	440 mg	25,9
L-arginina	250 mg	14,7
Coenzima Q_{10}	15 mg	0,9
Vitamina E	120 mg	7,1
Cinc	40 mg	2,4
Ácido Fólico	400 µg	0,0475
Glutatión	80 mg	4,7
Selenio	60 µg	0,0035
Total de sustancias activas		**55,7506**
Resto de cargas (no activamente eficaces)		Aprox. 44,2
Total general		100,0000

En la Tabla 1, se describe con detalle la composición de una preparación de combinación particularmente eficaz, cuya eficacia se ha confirmado clínicamente. La preparación de combinación se presenta en forma de cápsula, en cuyo interior se encuentran las sustancias hidrosolubles y liposolubles activas en forma de granulado.

De acuerdo con ese ejemplo, una cápsula contiene 472,93 mg de sustancias activas. De acuerdo con la Tabla 2, esto corresponde a una cantidad de aprox. el 56% en peso con respecto al peso total del contenido de la cápsula. El 44% restante son cargas, por ejemplo, almidón, que es ventajoso para la procesabilidad técnica del granulado. Sin embargo, estas cargas técnicas no tienen efectos eficaces ni positivos sobre la calidad del esperma, y por consiguiente no son sustancias activas en el sentido de las mencionadas anteriormente.

Por otra parte, en la Tabla 1, el porcentaje de la composición o la proporción de las sustancias activas entre sí se describe en % en peso. En esta tabla, el glutatión tiene una influencia decisiva sobre la eficacia de la preparación, debido a que el glutatión refuerza los efectos combinatorios o sinérgicos y adicionalmente los intensifica.

En la Tabla 1, en las dos últimas columnas, también se indican los intervalos de las dosis diarias recomendadas y la dosificación recomendada cuando se toman dos cápsulas al día.

Las preparaciones de combinación de acuerdo con la invención pueden ser particularmente formulaciones y/o composiciones que se dirigen a, y/o son adecuadas para, administración oral a un individuo de una especie de mamífero, que comprende pero sin limitación, formulaciones o composiciones farmacéuticas, dietéticas o veterinarias y/o complementos nutricionales. La preparación de combinación es por lo tanto adecuada para la nutrición humana y para la nutrición animal.

La expresión “una fuente de” se refiere a un compuesto que es adecuado para la administración, particularmente administración oral, a un individuo de una especie de mamífero y que hace que la sustancia deseada esté disponible y/o sea biológicamente accesible para el individuo, en cada caso, en el caso de dicha administración.

Por tanto, “una fuente de Vitamina B, particularmente ácido fólico”, debe entenderse que significa una sustancia que conduce a niveles elevados de ácido fólico en el organismo o al menos en una parte del mismo, que comprende, pero sin limitación, un fluido biológico tal como sangre, plasma y/o semen. Las fuentes de ácido fólico son, por ejemplo, ácido fólico y sus sales, compuestos de folato, u, opcionalmente, análogos, precursores y/o metabolitos adecuados del ácido fólico o compuestos de folato o cualquier combinación adecuada de los mismos. La fuente (o fuentes) de ácido fólico pueden estar presentes en forma reducida u oxidada adecuada, como también es obvio para un experto común en la materia. Algunos ejemplos específicos de fuentes adecuadas de ácido fólico comprenden formas de monoglutamato y poliglutamato de ácido fólico, sales y/o ésteres de ácido fólico y/o derivados metilados de ácido fólico, por ejemplo, ácido folínico o ácido 5-metiltetrahidrofólico o cualquiera de sus combinaciones deseadas. También puede usarse la forma reducida de monoglutamato.

La expresión “una fuente de cinc” se refiere a un compuesto que es adecuado para la administración, particularmente administración oral, a un individuo de una especie de mamífero y que hace que el cinc esté disponible o biológicamente disponible después de la administración, particularmente en forma de iones Zn^{2+}. Son ejemplos adecuados de dichas fuentes de cinc biológicamente disponibles los que comprenden sales de cinc biológicamente disponibles con aniones inorgánicos, tales como cloro, carbonato y sulfato, aunque también sales de cinc con aniones orgánicos, tales como lactato, gluconato, fosfatos de fructosa, orotatos, citratos, malatos, piruvatos, etc., y complejos de cinc con una molécula orgánica tal como un aminoácido o un compuesto bidentado o tridentado o cualquiera de sus combinaciones.

Esto mismo es válido para las otras sustancias, que también pueden estar presentes en cualquier forma, como una sal orgánica o inorgánica, que hace que la sustancia activa esté biológicamente disponible en el organismo.

La expresión “cantidades eficaces” debe entenderse que significa aquellas cantidades que se incluyen deliberada e intencionadamente, en cantidades terapéuticas suficientes. Se excluyen contaminantes insignificantes, particularmente los que no tienen un efecto terapéutico.

Para documentar los efectos ventajosos y sorprendentes se realizó un estudio. En este estudio se incluyó un total de 40 hombres que habían estado intentando tener hijos durante muchos años y que tenían al menos dos espermiogramas patológicos en su historial médico. Estos pacientes recibieron la preparación de combinación de acuerdo con la invención durante un período total de 3 meses. La dosis diaria fue de 2 cápsulas, correspondiente a una cantidad de sustancias activas como se indica en la última columna de la Tabla 1. Después de un período de administración de 3 meses, se realizó un espermiograma de control. Hasta ahora, ha sido posible evaluar a 18 pacientes.

El estudio produjo los siguientes resultados evidentes:

El volumen de eyaculación, con respecto a todo el grupo, aumentó de 53,1 ml a 66,5 ml, por término medio. Esto corresponde a un aumento de 13,4 ml, en total, y a un aumento medio en el volumen de eyaculación de 0,74 ml por

paciente. Se encontró un aumento en 14 pacientes de 18.

La densidad del esperma aumentó de 60,7 millones/ml a 94,5 millones/ml. Esto corresponde a una diferencia de 33,8 millones/ml. Se registró un aumento en el recuento de esperma en 15 pacientes de 18. Por lo tanto, por término medio, en cada paciente el recuento de esperma aumentó en 18,8 millones. En algunos casos individuales, hubo un aumento de hasta un 620% en el recuento de esperma.

Mediante el uso de la preparación de combinación, el número de espermatozoides que se movían rápidamente, aumentó significativamente, desde un total del 17,1% al 34,5%. Fue por tanto más del doble. En este caso, también, esta mejora se produjo en 15 casos de 18. La motilidad total, en otras palabras, el movimiento rápido o lento, aumentó de un total del 62,2% al 88.7%. Esto corresponde a un aumento de espermatozoides mótiles justo por debajo del 15% por sujeto de ensayo.

Con respecto al grupo total, fue posible aumentar más del doble el número de espermatozoides morfológicamente normales. Este aumento fue del 103%.

En casi todos los participantes del estudio que se hasta ahora se habían evaluado, se produjo una mejora en los tres parámetros relevantes. En 7 de 18, las patologías que durante muchos años existían en el espermiograma se normalizaron, a un nivel tal, que el diagnóstico ahora era normozoospermia. Hasta ahora, se produjeron 3 embarazos durante el estudio.

La preparación de combinación debe tomarse dos veces al día en forma de una cápsula, con una pequeña cantidad de líquido o en las comidas. Para poder optimizar cada fase de formación de esperma, el período de administración mínimo es de 3 meses. Sin embargo, la preparación de combinación puede y debe usarse de manera continuada hasta que se produzca el embarazo.

La preparación de combinación se presenta como un granulado encapsulado, en el que el material de la cápsula se produce en su totalidad a partir de sustancias vegetales, particularmente celulosa. Por tanto, la preparación es también particularmente muy adecuada para vegetarianos.

En la Tabla 3, se describen otras sustancias activas que pueden usarse opcionalmente, que, de manera adicional, si al menos una de ellas se usa adicionalmente, refuerzan sinérgicamente los efectos.

Tabla 3

Otros ingredientes posibles	**Cantidad diaria recomendada [mg] [intervalo]**	**Cantidad diaria recomendada [mg] (Ejemplo)**
Vitamina C (ácido ascórbico)	100 – 1000	500
Vitamina B_{12} (metilcobalamina)	0,1 – 5	1,25
Vitamina B_1 (tiamina)	10 – 500	100
Vitamina B7 (biotina)	0,5 – 10	2,5
Ginseng	500 – 2000	1000
ácido α-lipoico	100 – 1000	600
N-acetilcisteína	100 – 1000	600

REIVINDICACIONES

1. Preparación de combinación para mejorar la calidad del esperma de un individuo, que comprende, como sustancias activas, en cantidades eficaces:
- L-carnitina.
- coenzima Q_{10},
- al menos una vitamina E, particularmente α-tocoferol,
- al menos una fuente de cinc, particularmente sulfato de cinc o cloruro de cinc,
- al menos una fuente de Vitamina B, particularmente ácido fólico,
- al menos una fuente de selenio,
- glutatión y
- L-arginina,
sus o sales o derivados.

2. La preparación de combinación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende
- del 25 al 65% en peso, particularmente del 35 al 60% en peso, preferentemente del 42 al 55% en peso de L-carnitina,
- del 0,5 al 11% en peso, particularmente del 1 al 6% en peso, preferentemente del 1,5 al 4% en peso de coenzima Q_{10},
- del 4 al 30% en peso, particularmente del 7 al 25% en peso, preferentemente del 10 al 16% en peso de Vitamina E, particularmente α-tocoferol,
- del 0,5 al 20% en peso, particularmente del 1 al 15% en peso, preferentemente del 2 al 7% en peso de una fuente de cinc,
- del 0,01 al 1% en peso, particularmente del 0,05 al 0,3% en peso, preferentemente del 0,07 al 0,15% en peso de Vitamina B, particularmente ácido fólico,
- del 0,001 al 0,1% en peso, particularmente del 0,002 al 0,03% en peso, preferentemente del 0,005 al 0,015% en peso de una fuente de selenio,
- del 1 a 25% en peso, particularmente del 3 al 17% en peso, preferentemente del 6 al 13% en peso de glutatión,
- del 15 a 45% en peso, particularmente del 20 al 35% en peso, preferentemente del 22 al 29% en peso de L-arginina,
sus sales o derivados, en la que la información en porcentaje se refiere al peso total de todas las sustancias activas.

3. La preparación de combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, caracterizada por que adicionalmente, en su interior, se incluye una cantidad eficaz de ácido lipoico, particularmente de ácido α-lipoico, o sus sales o derivados.

4. La preparación de combinación de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizada por que el ácido lipoico está incluido en su interior en una cantidad del 1 al 20% en peso, particularmente del 3 al 17% en peso, preferentemente del 5 al 10% en peso, con respecto al peso total de todas las sustancias activas.

5. La preparación de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que adicionalmente, en su interior, se incluye una cantidad activa de n-acetilcisteína (NAC) sus o sales o derivados.

6. La preparación de combinación de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada por que en su interior se incluye N-acetilcisteína (NAC) en una cantidad del 1 al 20% en peso, particularmente del 3 al 17% en peso, preferentemente del 5 al 10% en peso, con respecto al peso total de todas las sustancias activas.

7. La preparación de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que adicionalmente, en su interior, se incluye una cantidad activa de al menos una vitamina adicional, particularmente de ácido ascórbico o sus sales o derivados.

8. La preparación de combinación de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizada por que en su interior se incluye ácido ascórbico en una cantidad del 4 al 30% en peso, particularmente del 7 al 25% en peso, preferentemente del 10 al 16% en peso con respecto al peso total de todas las sustancias activas.

9. La preparación de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que en su interior se incluye al menos una sustancia activa adicional, seleccionada del grupo de ginseng, Vitamina B12 o metilcobalamina, tiamina y/o biotina, en cantidades activas.

10. La preparación de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, que consiste en
- aprox. 46-47% en peso de L-carnitina,
- aprox. 1,5-1,6% en peso de coenzima Q_{10},
- aprox. 12-13% en peso de una Vitamina E, particularmente α-tocoferol,
- aprox. 4-5% en peso de una fuente de Cinc,
- aprox. 0,08-0,09% en peso de una Vitamina B, particularmente ácido fólico,

- aprox. 0,006-0,007% en peso de una fuente de selenio,
- aprox. 8-9% en peso de glutatión,
- aprox. 26-27% en peso de L-arginina,

en el que la información en porcentaje se refiere al peso total de todas las sustancias activas.

11. El uso de L-carnitina, coenzima Q_{10}, al menos una vitamina E, particularmente α-tocoferol, al menos una fuente de Cinc, particularmente sulfato de cinc o cloruro de cinc, al menos una fuente de una Vitamina B, particularmente ácido fólico, al menos una fuente de selenio, glutatión, arginina, así como, si fuese aplicable, ácido lipoico, acetilcisteína u otras sustancias activas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, o sus sales o derivados, para la producción de una preparación de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento de fertilidad limitada o sub-fertilidad de un individuo, particularmente de un ser humano, para el tratamiento u optimización de normozoospermia límite, para el tratamiento de astenozoospermia, oligozoospermia, teratozoospermia, oligo-asteno-teratozoospermia, particularmente OAT I, OAT II y/o OAT III, criptozoospermia, parvisemia y/o para mejorar la calidad del esperma y/o un potencial de capacitación deteriorado.

12. El uso de la reivindicación 11, que comprende al menos una vitamina adicional, particularmente ácido ascórbico.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, caracterizado por que la preparación de combinación se administra por vía oral en una dosis diaria total de

- 100 a 5000 mg, particularmente aprox. 440 mg de L-carnitina,
- 5 a 250 mg, particularmente aprox. 15 mg de coenzima Q_{10},
- 50 a 1000 mg, particularmente aprox. 120 mg de una Vitamina E, particularmente α-tocoferol,
- 5 a 100 mg, particularmente aprox. 40 mg de una fuente de cinc,
- 0,1 a 1 mg, particularmente aprox.0,8 mg de una vitamina B, particularmente ácido fólico
- 0,01 a 1 mg, particularmente aprox. 0,06 mg de una fuente de selenio
- 10 a 1000 mg, particularmente aprox. 80 mg de glutatión
- 100 a 5000 mg, particularmente aprox. 250 mg de L-arginina,

en la que preferentemente, en cada caso, la mitad de la dosis se administra dos veces al día.