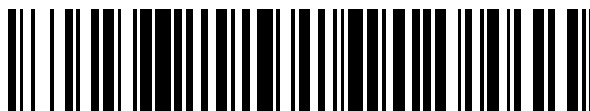


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 291**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61K 36/738 (2006.01)

A61K 36/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011 E 11745577 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2585088**

54 Título: **Composición para mejorar el bienestar sexual**

30 Prioridad:

21.03.2011 CH 470112011

25.06.2010 US 344301 P

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

24.09.2014

73 Titular/es:

HORPHAG RESEARCH (IP) PRE LTD (100.0%)
Karaiskaki 38, Kanika Alexander Center BLC 1 1st
Floor, Flat/Office 113 CD
3032 Limassol, CY

72 Inventor/es:

FERRARI, VICTOR;
SCHÖNLAU, FRANK y
BURKI, CAROLINA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 498 291 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

Composición para mejorar el bienestar sexual

Campo de la invención

5 La invención se refiere a mejorar la aptitud o bienestar sexual de ambos sexos, al mejoramiento sexual masculino, al tratamiento de la disfunción sexual y a la salud del sistema vascular sexual de ambos sexos con ingredientes que incluyen una fuente de proantocianidinas, una fuente de arginina, extractos de escaramujo y/o extractos de *Quercus robur*. La fuente de proantocianidinas es un extracto botánico específico y la fuente de arginina puede provenir de aspartato de arginina.

Antecedentes de la invención

10 Cuando un hombre está en la veintena, es fácil dar por hecho un rendimiento sexual máximo. No obstante al pasar el tiempo, el sistema biológico del cuerpo masculino cambia y puede notar que su resistencia sexual, rendimiento e incluso placer comienzan a disminuir. Conseguir “el de ánimo adecuado” puede empezar a requerir un poco de esfuerzo.

15 Muchas mujeres tienen problemas con el sexo cuando llegan a la menopausia y sus ovarios producen menos cantidades de hormonas sexuales. Niveles más bajos de estrógeno pueden secar el tejido vaginal y menos andrógenos conducen a menos deseo sexual y excitación. Una diferencia importante que afecta el deseo sexual es que los hombres tienen niveles de testosterona que son 20 a 30 veces mayores que los de las mujeres. Los niveles de testosterona en el hombre se reducen gradualmente con el tiempo pero no experimentan una caída súbita como la que tienen las mujeres en la menopausia. En hombres y mujeres, la testosterona y otros andrógenos actúan aumentando el deseo.

20 Para mujeres con disfunción sexual se están considerando geles y parches de andrógenos para mujeres. Otra posibilidad para superar el síndrome de deficiencia de andrógenos en mujeres es suministrarles 50 mg de deshidroepiandrosterona al día, lo que facilita mayor producción de testosterona, deshidrotestosterona, androstenediona y androstenediol. Ese perfil androgénico femenino mejorado provoca intensos pensamientos sexuales y un aumento general de la excitación sexual mental y física (Spark, R. F., 2002, Hackbert, L and Heiman J. R., 2002).

25 El aumento del flujo sanguíneo en el tejido genital femenino también es útil para mejorar el bienestar sexual. El periódico New York Times del 25 de marzo de 2003 publicó un artículo titulado “*Effort to Make Sex Drug for Women Challenges Experts*” (Los intentos para preparar fármacos sexuales para mujeres son un reto para los expertos). De acuerdo con el artículo, los investigadores encontraron que los órganos sexuales femeninos no son tan fácilmente afectados como los de los hombres por sildenafil, que es el ingrediente activo de un fármaco vendido con la marca comercial VIAGRA®. El bloqueo de la misma enzima en mujeres que inhibe normalmente el flujo sanguíneo no aumenta la circulación al tejido genital tan drásticamente como en los hombres para causar congestión del tejido eréctil. Los estudios sugieren que el sildenafil solo no resuelve los problemas de excitación femenina. Sin embargo, cuando se toma junto con hormonas suplementarias, al menos un estudio demostró que el 57 por ciento de 202 mujeres posmenopáusicas implicadas en un estudio informaron de mejores sensaciones genitales, en comparación con el 43 por ciento de un grupo placebo. El 41 por ciento de los miembros del grupo de sildenafil informó de mayor satisfacción con el sexo, en comparación con el 27 por ciento del grupo placebo. Aunque las diferencias entre los dos grupos fueron modestas, el estudio sugiere que el sildenafil podría ayudar a las mujeres con niveles saludables de hormonas a tener relaciones satisfactorias. No obstante el sildenafil es un medicamento que requiere de una estricta prescripción puesto que son numerosos sus efectos secundarios.

35 Se puede suponer que la función sexual femenina se logra fisiológicamente de manera similar a la del hombre de forma que la cGMP desencadena la lubricación y congestión del tejido clitorídeo. Los estudios mencionados en el artículo antes citado sugieren la posibilidad de que cuando las mujeres tienen un nivel hormonal saludable, estos suplementos alimentarios pueden ayudar a mejorar hasta cierto punto la función sexual en las mujeres. Otra manera de aumentar el flujo sanguíneo en los órganos sexuales femeninos o masculinos es aumentar la producción de óxido nítrico, lo cual a su vez desencadena la liberación de cGMP. Mientras que el sildenafil y las sustancias relacionadas conducen a un aumento prolongado del contenido de sangre masculino o femenino bloqueando la destrucción enzimática de la cGMP vasodilatadora, el óxido nítrico produce el mismo aumento de volumen sanguíneo aumentando la producción de cGMP. Como fuente fisiológica para la producción de óxido nítrico se usa el aminoácido L-arginina.

40 Se puede suponer que la función sexual femenina se logra fisiológicamente de manera similar a la del hombre de forma que la cGMP desencadena la lubricación y congestión del tejido clitorídeo. Los estudios mencionados en el artículo antes citado sugieren la posibilidad de que cuando las mujeres tienen un nivel hormonal saludable, estos suplementos alimentarios pueden ayudar a mejorar hasta cierto punto la función sexual en las mujeres. Otra manera de aumentar el flujo sanguíneo en los órganos sexuales femeninos o masculinos es aumentar la producción de óxido nítrico, lo cual a su vez desencadena la liberación de cGMP. Mientras que el sildenafil y las sustancias relacionadas conducen a un aumento prolongado del contenido de sangre masculino o femenino bloqueando la destrucción enzimática de la cGMP vasodilatadora, el óxido nítrico produce el mismo aumento de volumen sanguíneo aumentando la producción de cGMP. Como fuente fisiológica para la producción de óxido nítrico se usa el aminoácido L-arginina.

45 La enzima endotelial óxido nítrico-sintasa produce óxido nítrico a partir de L-arginina. Para proporcionar un flujo sanguíneo aumentado y prolongado a los órganos sexuales, primero que nada es necesario complementar al organismo con el sustrato L-arginina en cantidades suficientes. Sin embargo, la presencia de altas concentraciones de L-arginina sola no conduce a un flujo sanguíneo sustancialmente mayor a los órganos sexuales. Es necesario estimular además la óxido nítrico-sintasa endotelial, de modo que la producción de óxido nítrico a partir de L-arginina sea catalizada por la enzima activa. Un potente estimulador de la óxido nítrico-sintasa endotelial es un extracto que contiene proantocianidinas.

Las proantocianidinas representan un grupo de polifenoles vegetales con sabor astringente encontrados en raíces, cortezas y frutos. Las proantocianidinas incluyen los subgrupos de procianidinas y prodelfinidinas. Las proantocianidinas son biopolímeros compuestos de subunidades de flavano. Las procianidinas están compuestas de unidades de catequina y epicatequina, llamadas también procianidinas monómeras.

- 5 Las proantocianidinas se extraen de material vegetal por métodos convencionales usando disolventes tales como agua, etanol o acetona o dióxido de carbono líquido. Los extractos se purifican por extracción con disolvente/disolvente, ultrafiltración o procedimientos cromatográficos. Los extractos purificados se concentran por evaporación de los disolventes, liofilización o secado por pulverización.

- 10 Un extracto rico en proantocianidinas de la corteza del pino marítimo francés se distribuye con el nombre comercial *Pycnogenol*® por Horphag Research, Suiza. El extracto contiene 70-75% en peso de procianidinas y otros flavanoles, tales como catequina, epicatequina y taxifolina. Otros extractos ricos en proantocianidinas pueden obtenerse de semillas de uva, coníferas de árbol de ciprés, granos de cacao u otros materiales vegetales. El extracto de corteza de pino *Pycnogenol*® ha demostrado estimular la óxido nítrico-sintasa endotelial e inducir vasodilatación (Fitzpatrick, D. F., Bing, B., Rohdewald, P., 1998).

- 15 La solicitud de patente de EE.UU. 2004137081 A1 (Rohdewald P., et al.) describe que el bienestar sexual o la aptitud sexual se mejora con el tiempo al administrar diariamente una fuente de proantocianidinas y una fuente de arginina. Ambas fuentes pueden mezclarse para formar una composición o tomarse por separado desde un kit. La fuente de arginina puede ser una sal o péptido de L-arginina y ácido aspártico, tal como aspartato de arginina. Las proantocianidinas estimulan una enzima NO-sintasa endotelial, que sirve como catalizador para la síntesis de óxido nítrico a partir de un sustrato que es la fuente de arginina. Con el tiempo se libera una cantidad suficiente de óxido nítrico para mejorar el bienestar sexual o la aptitud sexual. En el caso de bajos niveles de hormonas androgénicas en ambos sexos, la combinación puede contener como otro ingrediente una hormona sexual o un precursor de hormona sexual o un estimulante de hormona sexual o un potenciador de la biodisponibilidad de hormonas sexuales.

- 25 El documento WO 2008/115583 A1 (Mini John) usa los principios de la medicina China tradicional en formas sistemáticas y no tradicionales para llegar a fórmulas equilibradas que llegan a las metas deseadas en la medicina china sin obstaculizar la digestibilidad de las formulaciones ni afectar los órganos del usuario. Por ejemplo, las formulaciones descritas utilizan un número de hierbas adaptogénicas, hierbas medicinales tradicionales y sustancias alimenticias altamente nutritivas, las cuales permiten al cuerpo asimilar estas sustancias y llevarlas donde pueden usarse mejor para tratar las afecciones o reducir varios de los efectos secundarios descritos.

El documento WO-01/91589-A1 (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA) describe un suplemento alimenticio/dietético saludable con actividad antioxidante, que comprende como sus componentes caracterizantes una alcanoil-carnitina y una combinación de polifenoles extraídos de árboles o arbustos.

- 35 La solicitud de patente de EE.UU. 2008305096 A1 (UNICITY INTERNATIONAL INC) describe un método para proporcionar liberación controlada de una sustancia biológicamente activa dentro del sistema digestivo de un sujeto. La sustancia biológicamente activa se administra junto con una o más fibras solubles en una unidad de dosificación oral. Las fibras solubles interactúan con la sustancia biológicamente activa dentro del sistema digestivo del sujeto para moderar y controlar la liberación de las sustancias biológicamente activas en el torrente sanguíneo del sujeto. Esto proporciona concentraciones de sangre más constantes de las sustancias biológicamente activas. La cantidad de fibras solubles en la unidad de dosificación oral es mayor del 40% en peso, y en algunos casos mayor del 50% en peso, de la unidad de dosificación oral. La unidad de dosificación oral contiene típicamente de aproximadamente 1 a 15 g de fibra soluble y en algunos casos de aproximadamente 3 a 5 g de fibra soluble. La sustancia biológicamente activa puede contener fitonutrientes que promueven el sistema cardiovascular, sistema inmunológico del sujeto o el control del peso.

- 45 El documento JP 2004269487 A (Efuekuto KK et al.) proporciona un método en el cual una proantocianidina de alta pureza puede producirse por un medio sencillo. Este método para producir proantocianidina se caracteriza por extraerla de semillas de cacahuete tal cual con agua, un disolvente orgánico miscible con agua o una de sus mezclas. Además, este documento se refiere a proantocianidina obtenida por el método, que tiene propiedades fisicoquímicas específicas, a un extracto de semillas de cacahuete que tienen propiedades fisicoquímicas específicas y a una composición medicinal, un cosmético o productos alimenticios que contienen proantocianidina o el extracto de semillas de cacahuete.

- 55 El documento RU 2388811 C2 (OOO Tjumen) describe una composición de componentes para la producción de bálsamo medicinal que contiene, por 1000 dhal de bálsamo, pimienta de agua (partes de la raíz) - 5 kg. Regaliz (raíz) - 5 kg. Heliotropo (raíz) - 0,5 kg. Orégano común - 3 kg. Clavos - 3 kg. Canela - 2 kg. Hipérico - 6 kg. Cereza común (polvo de semillas) - 5 kg. Cilantro - 3 kg. Mazorcas de maíz - 0,5 kg. Menta - 3 kg. Serrín de roble - 2 kg. Plátano - 2 kg. Artemisia austriaca - 3 kg. Pipirigallo húngaro (raíces y tallos) - 5 kg. Milenrama - 2 kg. Salvia - 3 kg. Tomillo - 3 kg. Acedera - 1 kg. Achicoria - 3 kg. Eryngium de campo (raíces y tallos) - 5 kg. Cereza cornalina blanca - 28 kg. Espino - 14 kg. Rosa mosqueta - 21 kg. Zumo de ciruela-cereza con alcohol - 1000 kg. Zumo de manzana con alcohol - 1500 kg. Azúcar para jarabe - 870 kg. Azúcar para colorante - 560 kg. Vanilina - 1 kg. Tintura de rosa - 1 L;

alcohol etílico rectificado en la cantidad requerida para una gradación del 43% y agua blanda - el resto. El grado de alcohol del bálsamo (vol) es 43%, el extracto total es 16,8 g/100 cm³, el bálsamo tiene un sabor, color y aroma específicos. La composición se usa para mejorar las propiedades medicinales del bálsamo como un remedio contra la debilidad sexual de hombres y mujeres que aumenta el vigor y la vitalidad.

5 La disfunción sexual (DS), particularmente en mujeres sanas posmenopáusicas (mayores de 55 años), se entiende actualmente de forma insuficiente, debido parcialmente a la gran dificultad de que tienen la mayoría de las mujeres para discutir abiertamente estos problemas. Se sugiere que la disfunción sexual es más común en mujeres (43%) que en hombres (31%). La incidencia y percepción de disfunción sexual son muy diferentes considerando el tipo de población, edad, clase social, ingresos, educación y prioridades de las mujeres.

10 La incidencia de DS en mujeres aumenta con la edad y con la presencia de enfermedades crónicas (es decir, diabetes).

El tratamiento con fármacos, tales como los usados para hipertensión e hiperlipidemia, puede tener efectos negativos sobre la función e interés sexual. La sequedad vaginal es progresivamente más frecuente con la edad y las infecciones vaginales son más comunes a medida que aumenta la edad y en mujeres diabéticas. Pueden causar DS, pérdida de interés y coito doloroso o difícil que puede estar asociado con ansiedad y temor, contribuyendo a una falta de motivación. En mujeres diabéticas, microangiopatía, neuropatía y edema, en asociación con infecciones subclínicas o clínicas frecuentes, causan alteraciones en la mucosa, respuestas alteradas a estímulos sexuales y finalmente sequedad vaginal crónica, que puede volverse un elemento clave para alterar la vida sexual y puede conducir a la disfunción sexual.

20 Sin embargo, estos problemas también se pueden presentar en mujeres aparentemente sanas. Estudios recientes han evaluado estos problemas y sus posibles soluciones. El índice de función sexual femenina (IFSF) ha sido establecido y utilizado en varios estudios para evaluar la función sexual.

Aún existe la necesidad de una composición eficaz y segura para uso en la mejora de la aptitud o bienestar sexual de ambos sexos, la estimulación sexual masculina y el tratamiento de la disfunción sexual.

25 **Sumario de la invención**

Un aspecto de la invención reside en un producto que, cuando es administrado, ofrece a ambos sexos una forma segura y natural para conservar y mantener la sensibilidad, resistencia y placer sexual. Incluye una mezcla o preparación de ingredientes, a saber, una fuente de proantocianidinas, un sustrato que es una fuente de arginina, preferiblemente una sal o dipéptido de L-arginina y ácido aspártico, tal como aspartato de arginina o citrulina u ornitina o cualquier precursor o derivados de arginina, extractos de escaramujo y/o extractos de *Quercus robur* o una de sus mezclas. Cuando la mezcla se administra, la NO-sintasa endotelial es estimulada por las proantocianidinas. El óxido nítrico es liberado del sustrato en respuesta a la enzima NO-sintasa endotelial estimulada, que actúa como un catalizador para la síntesis del óxido nítrico a partir del sustrato. La fuente de arginina y las proantocianidinas están en cantidades terapéuticamente eficaces para hacer que sea liberada una cantidad suficiente de óxido nítrico de síntesis, de modo que cuando se ingieran suministros de nueva aportación sobre una base diaria durante un periodo de tiempo, la aptitud sexual o el bienestar sexual mejore al final del periodo de tiempo.

En un aspecto de la presente invención se proporciona una preparación que consiste en la combinación de una fuente de arginina y una fuente de proantocianidinas así como escaramujo y/o sus extractos o *Quercus robur* y/o sus extractos o una mezcla de escaramujo y *Quercus robur*.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un suplemento dietético o alimenticio, una preparación alimenticia, una bebida, un medicamento y una preparación tópica que comprende la preparación de la presente invención.

En un aspecto más, la preparación de la presente invención se proporciona para mejorar la aptitud sexual o bienestar sexual de ambos sexos, la estimulación sexual masculina, el tratamiento de disfunción sexual y la salud del sistema vascular sexual de ambos sexos.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un análisis comparativo del índice de Kupperman por visita para el grupo A y el grupo B: grupo B.

50 La Figura 2 muestra un análisis comparativo de la puntuación total del índice de Kupperman para cada visita por grupo.

La Figura 3 ilustra un análisis comparativo de la respuesta porcentual a la puntuación total entre la visita 2 y la visita 3 para cada grupo.

La Figura 4 muestra un análisis comparativo de la intensidad de los síntomas climatéricos por cada visita, por grupo.

La Figura 5 ilustra un análisis comparativo de los síntomas del cuestionario de salud de la mujer (CSM) para cada visita por grupo.

La Figura 6 muestra un análisis comparativo del porcentaje de respuesta a los síntomas del CSM para la visita 2 y la visita 3 por grupo.

- 5 La Figura 7 muestra la dinámica de las puntuaciones de dominio IFSF (valores medios) para mujeres del grupo A y del grupo B.

La Figura 8 muestra la dinámica del porcentaje de respuesta al tratamiento (valores medios), evaluados por cada visita por el cambio de las puntuaciones del dominio IFSF y las puntuaciones de escala completa en los dos grupos.

La Figura 9 ilustra el perfil del síndrome climatérico en mujeres búlgaras (n=80).

10 Descripción detallada de la invención

El término “comprenden” se usa generalmente en el sentido de incluir, es decir que permite la presencia de una o más características o componentes.

Según se usa en la descripción y reivindicaciones, las formas singulares “uno”, “una”, “el” y “la” incluyen las referencias a los plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

- 15 Según se usa en la presente memoria, el término “extracto de corteza de pino” se refiere a un extracto de corteza de pino marítimo francés que está, por ejemplo, disponible comercialmente como *Pycnogenol*[®] (Horphag). Los términos “*Pycnogenol*[®]”, “extracto de corteza de pino” y “extracto de corteza de pino marítimo francés” son intercambiables. *Pinus pinaster* (*P. pinaster*) y *Pinus maritima* (*P. maritime*), se entiende que se refieren al mismo organismo llamado comúnmente “pino marítimo francés”. Por consiguiente, estos términos son intercambiables.

- 20 El término “extracto”, según se usa en la presente memoria incluye cualquier preparación obtenida de plantas, frutos, raíces o vegetales usando un método de extracción.

El término “preparación alimenticia” se refiere generalmente a material ya sea de origen vegetal o animal o de fuentes sintéticas, que contiene nutrientes esenciales, tales como carbohidratos, proteínas, grasa, vitaminas, minerales, etc., usado en el cuerpo de un organismo para mantener el crecimiento, la reparación y los procesos vitales y para proporcionar energía.

- 25 Un “suplemento dietético o alimenticio” se refiere a un producto que contiene sustancias como vitaminas, minerales, alimentos, productos botánicos, aminoácidos, y está destinado para suplementar la ingesta usual de estas sustancias. Los suplementos dietéticos se encuentran en forma de píldoras, comprimidos, cápsulas, polvo o líquido y están destinados a ser ingeridos por la boca.

- 30 El término “nutracéutico” se refiere a cualquier sustancia que es un alimento o una parte de un alimento y proporciona beneficios médicos o de salud, incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades. Estos productos pueden variar desde nutrientes aislados, suplementos dietéticos y dietas específicas hasta alimentos diseñados por ingeniería genética, productos herbáceos y alimentos procesados, tales como cereales, sopas y bebidas. Se refiere también a un producto aislado o purificado de alimentos y vendido generalmente en formas medicinales normalmente no asociadas con alimentos y que han demostrado tener un beneficio fisiológico o proporcionar protección contra enfermedades, tales como por ejemplo enfermedades crónicas.

El término “bebida” significa un líquido para beber, el cual puede ser agua, agua saborizada, bebidas sin alcohol, bebidas alcohólicas, bebidas saludables o una bebida enriquecida como las basadas en un producto lácteo (leche) o zumo de frutas.

- 40 Los “excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables” son cualesquiera materiales que no interfieran con la actividad farmacológica del o de los ingredientes activos ni degraden las funciones corporales del sujeto al cual se le pueda administrar pero faciliten la fabricación de formas de dosificación o administración de la composición. Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, maltodextrina, fosfato de calcio y sílice fundida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen también saborizantes, así como
- 45 varios aditivos tales como otras vitaminas y minerales, todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, edulcorantes y similares, sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, e ingredientes inertes, tales como talco y estearato de magnesio, que son excipientes estándares en la fabricación de comprimidos, cápsulas y otras formas
- 50 de dosificación.

Según se usa en la presente memoria, los términos “sujeto” o “paciente” están bien reconocidos en la técnica y se usan indistintamente en la presente memoria para referirse a un mamífero, incluyendo perro, gato, rata, ratón, mono, vaca, caballo, cabra, oveja, cerdo, camello y, más preferiblemente, un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que requiere tratamiento o un sujeto con una enfermedad o trastorno. Sin embargo, en otras

realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto normal. El término no indica edad ni sexo particular. Así, se pretende que sean cubiertos los adultos y sujetos recién nacidos, ya sea machos o hembras.

El término “una cantidad eficaz” se refiere a una cantidad necesaria para obtener un efecto fisiológico. El efecto fisiológico puede lograrse por una dosis de aplicación o por aplicaciones repetidas. La dosis administrada puede, por supuesto, variar dependiendo de factores conocidos, tales como las características fisiológicas de la composición particular; edad, salud y peso del sujeto; la naturaleza y el grado de los síntomas; la clase de tratamiento simultáneo; la frecuencia de tratamiento; y el efecto deseado y puede ser ajustada por una persona experta en la técnica.

“Aptitud”, ya sea “aptitud sexual” o “aptitud física”, se define como una medida de actividad eficaz. Una persona que es sexualmente apta es eficaz en su capacidad de pensar, sentir y comportarse de una manera sexual sin pudor, vergüenza ni agendas ocultas de falsa estimulación de su ego o autoestima. Las personas que alcanzan y practican este estilo de aptitud es más probable que actúen eficientemente en todos los aspectos de su percepción del mundo. Estos individuos afortunados tiene más seguridad, físicamente se enferman menos y gestionan más satisfactoriamente eventos estresantes. La aptitud sexual es un estado de bienestar logrado que permite a las personas desempeñarse mejor en cada acción en la que se implican. Tener esta capacidad aporta a la persona una sensación de confianza en todas las situaciones esté o no implicada una pareja.

El “bienestar sexual” de ambos sexos es la participación activa del individuo en su vida abordando los numerosos aspectos de la salud sexual. El proceso definido como bienestar sexual es una mejor salud sexual. “Salud sexual” es un estado de bienestar físico, mental y social con relación a la sexualidad. Requiere un enfoque positivo y respetuoso de la sexualidad y de las relaciones sexuales, así como la posibilidad de tener experiencias sexuales placenteras y seguras, libres de coerción, discriminación y violencia (definición de la OMS 2002). En particular, la salud sexual es la integración de los aspectos somáticos, emocionales, intelectuales y sociales del bienestar sexual, en formas que son positivamente enriquecedoras y que mejoran la personalidad, la comunicación y el amor. Son fundamentales para este concepto el derecho a la información sexual y el derecho al placer (definición de la OMS 1975). La salud sexual está ligada inexorablemente tanto a la salud física como mental.

El “mejoramiento sexual masculino” puede definirse como el aumento en la firmeza de la erección; la mejora de la autoconfianza; la mejora de la calidad, recuento y motilidad (movimiento espontáneo) de los espermatozoides y la fertilidad; el aumento de la libido e impulso sexual; la estimulación del nivel de energía sexual y la vitalidad; la mejora de los problemas de rendimiento sexual, es decir, aquellos debidos al envejecimiento así como el aumento de energía y la mayor satisfacción sexual con una pareja. La función sexual de los hombres se puntúa usando el cuestionario de “Índice Internacional de la Función Eréctil” (IIFE) [Rosen et al., 1997], véase, es decir, el ejemplo 4. <http://www.seekwellness.com/mensexuality/questionnaire.htm>.

El “mejoramiento sexual femenino” se define como cualquier cosa que mejore la sexualidad de una mujer; esto incluye en particular el aumento de la libido o impulso sexual. Libido o impulso sexual bajos en las mujeres puede ser causados por varios factores que varían de una mujer a otra; fatiga, depresión leve y los múltiples papeles que las mujeres juegan en la vida diaria pueden causar problemas psicológicos, los cuales pueden tener efecto sobre el apetito sexual de la mujer. Los antidepresivos, anticonceptivos, tranquilizantes y estabilizantes del estado de ánimo también tienen un impacto sobre la actividad sexual y otros estados como diabetes, enfermedad cardíaca y una dieta deficiente pueden reducir también el impulso sexual de la mujer. El nivel de sexualidad de la mujer puede determinarse por el Índice de la Función Sexual Femenina (IFSF) y el Cuestionario de Salud de la Mujer (CSM) los cuales se definen y detallan en el ejemplo 2.

La “disfunción sexual” o mal funcionamiento sexual en ambos sexos se refiere a la dificultad experimentada por un individuo o una pareja durante cualquier etapa de una actividad sexual normal, incluyendo deseo, excitación u orgasmo. Los trastornos de deseo sexual o la disminución de la libido se caracterizan por una falta o ausencia durante algún periodo de tiempo del deseo sexual o libido para la actividad sexual o de fantasías sexuales. Los trastornos de excitación sexual se conocían previamente como frigidez en las mujeres e impotencia en los hombres, aunque estos ahora han sido reemplazados con términos menos denigratorios. La impotencia se conoce ahora como disfunción eréctil y la frigidez ha sido reemplazada por varios términos que describen problemas específicos, por ejemplo, de deseo o excitación. Tanto para mujeres como para hombres, estos estados pueden manifestarse por sí mismos como una aversión al contacto sexual con la pareja y su evitación. En los hombres, puede haber un fracaso parcial o completo para lograr o mantener una erección, o una falta de excitación sexual y placer en la actividad sexual.

La disfunción eréctil o impotencia es una disfunción sexual caracterizada por la incapacidad para desarrollar o mantener la erección del pene. Las causas de la disfunción eréctil pueden ser psicológicas o físicas.

Los trastornos del orgasmo son retrasos persistentes o ausencia de orgasmos después de una fase de excitación sexual normal. El trastorno puede tener orígenes físicos, psicológicos o farmacológicos.

Los trastornos de dolor sexual afectan casi exclusivamente a las mujeres y se conocen como dispareunia (coito doloroso) o vaginismo (un espasmo involuntario de los músculos de la pared vaginal que interfiere con el coito).

Las proantocianidinas designan un grupo de flavonoides que incluye los subgrupos procianidinas, prodelfinidinas y propelargonidinas. Las proantocianidinas son polímeros homogéneos o heterogéneos que consisten en las unidades monómeras catequina o epicatequina, que están conectadas ya sea por enlaces 4-8 o 4-6, con lo que existe un gran número de proantocianidinas isómeras. Típicamente, los oligómeros de proantocianidinas tienen una longitud de cadena de 2-12 unidades monómeras. Las proantocianidinas pueden ser sintetizadas o extraídas de un material vegetal. Ejemplos no limitativos de fuentes de material vegetal de proantocianidinas incluyen semillas de uva, piel de uva, cortezas de pino, hojas de ginkgo, cacahuets, granos de cacao, tamarindo, frambuesas, grosellas (negras), cacahuets, almendras, manzanas, arándanos, moras azules, hojas de té. Preferiblemente, la fuente de proantocianidinas que consiste en un extracto vegetal se selecciona entre un extracto de corteza de pino, un extracto de semillas de uva o un extracto de manzanas, piel de cacahuete, nueces, granadas, frambuesas, grosellas (negras), moras azules, almendras, té, espino o cacao o sus combinaciones. Estos extractos vegetales también se conocen como "extractos ricos en proantocianidinas".

Un producto bien conocido que contiene proantocianidinas, que está disponible en el comercio como una preparación de un suplemento alimenticio con el nombre *Pycnogenol*[®], es un extracto de la corteza de pino marítimo francés (*Pinus pinaster*), véanse también las patentes de EE.UU. 3.436.407 (MASQUELIER JACQUES); 5.720.956 (ROHDEWALD, PETER) y 6.372.266 (SUZUKI NOBUTAKA, et al., Horphag Research Ltd.) que se incorporan en la presente memoria como referencia. El *Pycnogenol*[®] es un extracto de corteza estandarizado del pino marítimo francés *Pinus pinaster*, Aiton, subespecie Atlántica des Villars. La calidad de este extracto está especificada en la Farmacopea de Estados Unidos (USP 28) (Maritime Pine Extract. en: United States Pharmacopeia. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 2005. pp. 2115-2116). El extracto consiste en un concentrado de polifenoles, que también están contenidos en frutos y vegetales, pero en bajas concentraciones. Los polifenoles están compuestos de flavonoides, especialmente procianidinas y ácidos fenólicos. Todos estos constituyentes poseen la capacidad de inactivar radicales libres. Rohdewald P. "A Review of the French maritime pine bark extract (*Pycnogenol*[®]), an herbal medication with a diverse pharmacology". Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2002; 40(4): 158-168. Entre 65-75% del *Pycnogenol*[®] en peso son procianidinas que comprenden subunidades de catequina y epicatequina con longitudes de cadena variables (Rohdewald P. "A review of the French maritime pine bark extract (*Pycnogenol*[®]), an herbal medication with a diverse clinical pharmacology". Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2002; 40:158-168). Otros constituyentes son monómeros polifenólicos, ácidos fenólicos o cinámicos y sus glicósidos (Id.).

La composición que comprende proantocianidinas, presentes en la preparación de la invención, se origina de un extracto vegetal o de un material sintetizado (es decir, proantocianidinas sintéticas).

El extracto vegetal se puede seleccionar del grupo que consiste en proantocianidinas que contienen extractos seleccionados entre extractos de corteza de pino, las piñas de cipreses, semillas de uva, manzanas, piel de cacahuete, nueces, granadas, tomates, almendras, té, espino, cacao o sus combinaciones. Las proantocianidinas que contienen extractos ricos son naturales y preferiblemente extractos vegetales que tienen más de 50% en peso (de extractos secos) de proantocianidinas, más preferiblemente más de 70% en peso y aún más preferiblemente más de 75% en peso de proantocianidinas. Preferiblemente, el extracto vegetal de acuerdo con la presente invención se origina de corteza de pino y más preferiblemente el extracto vegetal es *Pycnogenol*[®].

En una realización preferida, la composición que comprende proantocianidinas puede ser un extracto de corteza de pino. La corteza de pino puede ser de *P. pinaster*, tal como, por ejemplo, *Pycnogenol*[®]. En una realización preferida, la composición puede contener proantocianidinas a una concentración de 10% a 100% del peso total. Por ejemplo, una composición de *Pycnogenol*[®] puede estar diluida o concentrada para contener 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% o 95% de proantocianidinas. La concentración puede llevarse a cabo usando métodos conocidos, tales como cromatografía en columna o cromatografía de afinidad.

La composición contiene también extracto de escaramujo, que es una fuente de origen natural del glicósido de compuestos de mono- o di- o tri-acilglicerol. El escaramujo se obtiene preferiblemente de arbustos de rosa salvaje, en particular el escaramujo se selecciona del grupo que consiste en *Rosa canina* ("agavanzo"), *Rosa gallica*, *Rosa condita*, *Rosa rugosa*, *Rosa hugonis*, *Rosa nitida*, *Rosa pendulina*, *Rosa pimpinellifolia* y *Rosa sericea*. Preferiblemente, el extracto de escaramujo está en forma de polvo y puede ser granulado o colocado en cápsulas con un vehículo fisiológicamente aceptable para su formulación en dosis unitarias. Los extractos de escaramujo comprenden carotenoides, tocoferoles, tocotrienoles, vitamina C, polifenoles, así como glicósidos de mono- o di- o tri-acilglicerol.

Con el término "glicósidos de mono- o di- o tri-acilglicerol" y términos similares se pretende significar una clase de glicósidos de mono- o di- o tri-acilglicerol (así como éteres), tales como los que pueden ser aislados de plantas, por ejemplo como los ilustrados por los métodos descritos en el documento WO 2008/003314 A1 o WO 03/043613 A1, y los cuales no son ésteres de ácido icosa-pentaenoico. La parte "glicósido" es típicamente una pentosa, hexosa o heptosa, en particular hexosas, tales como galactosa y glucosa, por ejemplo, galactosa, pero también puede ser di- y oligo-sacáridos que contengan dos o más restos de azúcar en combinación, en particular diglicósidos, tales como digalactósidos y diglucósidos, por ejemplo, 6-O-([alfa]-D-galactopiranosil)-[alfa]-D-galactopiranosil. El galactolípido más preferido es, por ejemplo, 3-[beta]-D-galactopiranosiloxi-2-(octadeca-9Z,12Z,15Z-trienoiloxi)propanil octadeca-9Z,12Z,15Z-trienoato (GOPO).

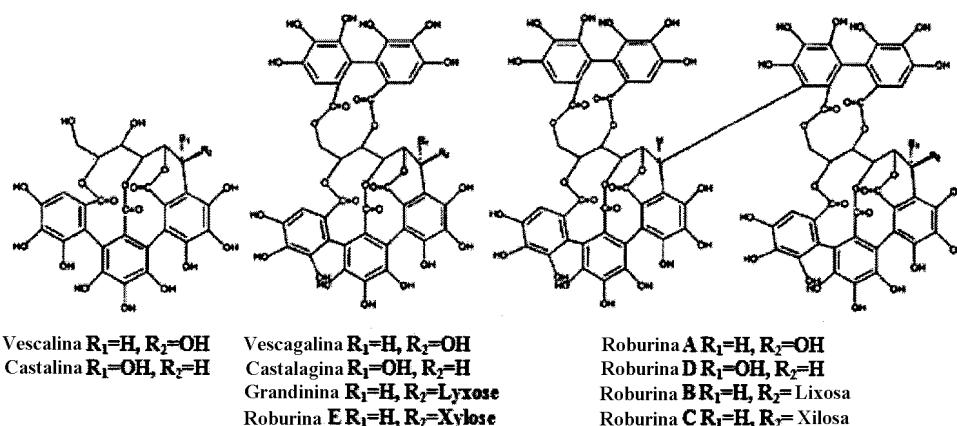
En el presente contexto, el término “glicósidos de producto de mono- o di- o tri-acilglicerol” se refiere a un producto obtenido de un material vegetal que comprende un glicósido de un compuesto de mono- o di- o tri-acilglicerol conocido también como “extractos de escaramujo”. Los glicósidos de producto de mono-, di- o tri-acilglicerol pueden obtenerse del material vegetal por aislamiento por medio de cromatografía, microfiltración, filtración, centrifugación, extracción o cualquiera de sus combinaciones.

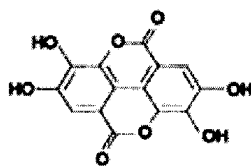
Los glicósidos de compuestos de mono- o di- o tri-acilglicerol, se aíslan de material vegetal, tales como escaramujos. El escaramujo se obtiene preferiblemente de arbustos de rosa silvestre, en particular el escaramujo se selecciona del grupo que consiste en *Rosa canina* (“agavanzo”), *Rosa gallica*, *Rosa condita*, *Rosa rugosa*, *Rosa hugonis*, *Rosa nitida*, *Rosa pendulina*, *Rosa pimpinellifolia* y *Rosa sericea*.

El material vegetal no está limitado únicamente al escaramujo. Puede consistir en cualquier material vegetal que contenga un glicósido de compuestos de mono- o di- o tri-acilglicerol, y especialmente galactolípidos, tales como frutos, vegetales o cereales, en donde el fruto, vegetal o cereal se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en oliva (por ejemplo, *Olea europaea*), alfalfa (por ejemplo, *Medicago sativa* L.), soja (por ejemplo, *Glycine max*), patata (por ejemplo, *Solanum tuberosum* L.), pimiento (por ejemplo, *Capsicum annuum* L.), avena (por ejemplo, *Avena sativa*), arabidopsis (por ejemplo, *Arabidopsis thaliana*), *Petunia hybrida*, hierba Lyme (por ejemplo, *Elymus arenarius*), retama (por ejemplo, *Sarothamnus scoparius*), uña de caballo (por ejemplo, *Tussilago farfara*), quenopodiáceas, col marina (por ejemplo, *Crambe maritima*), endrina (por ejemplo, *Prunus spinosa*), cardo (por ejemplo, *Eryngium*), arenaria de mar (por ejemplo, *Honckenia peploides*), zarzamora, serbal de los cazadores (por ejemplo, *Sorbus aucuparia*), serbal común (por ejemplo, *Sorbus domestica*), espino de mar (por ejemplo, *Hippophae rhamnoides*), agrimonia del cáñamo (por ejemplo, *Eupatorium cannabinum*), pepino (por ejemplo, *M. charantia* o *M. rustrata*), *Catharanthus roseus*, tejo (por ejemplo, *Taxus baccata*), muérdago (por ejemplo, *Viscum album*), cola de caballo (por ejemplo, *Equisetum arvense*), reina de los prados (por ejemplo, *Filipendula ulmaria*), filipéndula (por ejemplo, *F. hexapetala*), *Ephedra* (por ejemplo, *E. sp.*), junco (por ejemplo, *Phragmites communis*), hiedra terrestre (por ejemplo, *Glechoma hederacea*), helecho macho (por ejemplo, *Lastrea filix mas*), helecho de escudo (por ejemplo, *Dryopteris*) y pie de león (por ejemplo, *Alchemilla vulgaris*), algas marinas, preferiblemente las algas se seleccionan del grupo que consiste en *Anfelia tobuchiensis* (Rhodophyta), *Laminaria japonica*, *Sargassum pallidum* (Phacophyta), *Ulva fenestrata* (Chlorophyta), *Zostera marina* (Embriophyta), fuco de mar (*Fucus vesiculosus*), algas verdes (*Chlorella vulgaris*), cianobacterias (por ejemplo, *Phormidium tenue*) y esponja marina de Okinawa (*Phyllospongia foliascens*).

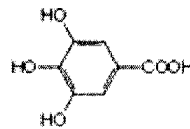
“*Quercus robur*” conocido también como “roble” pertenece a la familia de las Fagáceas y al género *Quercus*. *Quercus robur* (algunas veces considerado *Q. pedunculata*) se conoce comúnmente como roble pedunculado o roble inglés. Se incluye también en esta definición de “roble” el roble blanco, *Quercus alba*, *Quercus brutia* Tenore, *Q. pedunculiflora*, *Q. haas* así como el roble sésil (*Q. petraea*). En la presente invención, el término “*Quercus robur*” se considerará como equivalente de roble como se ha definido antes y son intercambiables. Resumiendo: la tala de los árboles bajo el control de National Forest Office (de EE.UU.), de octubre a abril cuando la savia está abajo. El roble se usa tradicionalmente para fabricar barricas de vino y se conoce por dar su sabor al vino y contribuir a su actividad antioxidante. Virutas de madera fresca usadas para extracto de Biolandes se compran a un famoso fabricante de barricas de vino (<http://www.dargaud-jaegle.com/>) y se obtienen de árboles de roble seleccionados rigurosamente. El proceso de extracción se lleva a cabo por extracción con agua a baja temperatura (50°C) y secado por pulverización. No se usa ningún disolvente petroquímico.

El extracto de madera de roble contiene elagitaninos (Roburinas A, B, C, D, E, Vescalina, Castalina, Vescalagina, Castalagina) y ácidos fenólicos (ácido gálico, ácido elágico).





Ácido Elágico



Ácido Gálico

La invención se refiere al uso prolongado de una mezcla de ingredientes, a saber, un sustrato que es una fuente de arginina, tal como aspartato de arginina o citrulina u ornitina o cualesquiera precursores o derivados de arginina, preferiblemente una sal o dipéptido de L-arginina y ácido aspártico, una fuente de proantocianidinas y escaramujo o sus extractos, o *Quercus robur* o sus extractos, o una mezcla de escaramujo o sus extractos y *Quercus robur* o sus extractos. Preferiblemente, la fuente de arginina es una sal o péptido de arginina y ácido aspártico, en particular, aspartato de arginina. Preferiblemente, la fuente de proantocianidinas se deriva de *Pycnogenol*[®] o de otros extractos que contienen proantocianidinas.

Una administración oral de la mezcla de acuerdo con un régimen de administración durante un periodo prolongado de tiempo proporciona ciertos beneficios, los cuales incluyen ayudar a proteger, restablecer y mantener la salud de los vasos sanguíneos y mejorar el flujo sanguíneo al área genital, mejorando naturalmente las erecciones masculinas o tumescencia femenina, aumentando naturalmente la respuesta sexual del cuerpo y mejorando la salud del sistema vascular sexual.

Al administrar oralmente la combinación de una fuente de arginina, el escaramujo o sus extractos y una fuente de proantocianidinas, se logran beneficios para la aptitud sexual o el bienestar sexual. Es decir, con el tiempo, el efecto acumulativo de la mezcla permite que la persona a la que se administre experimente una sensación reforzada de bienestar sexual.

La mezcla o preparación de la presente invención puede estar en forma de una composición, ingerida ya sea en forma de comprimido o en forma líquida. Alternativamente, la mezcla puede estar como cada uno de sus ingredientes separados, en forma de comprimido o líquido individual pero envasados juntos en un kit. En el último caso, los ingredientes separados se toman ya sea simultáneamente, tal como al mezclarlos juntos si están en forma líquida o uno después del otro si están en forma de comprimidos.

La preparación de la invención consiste en una combinación de:

- una fuente de proantocianidinas, que contiene un extracto vegetal seleccionado entre extractos de corteza de pino, semillas de uva, manzanas, piel de cacahuete, nueces, granadas, frambuesas, grosellas (negras), moras azules, almendras, té, espino, cacao o sus combinaciones,

- una fuente de arginina, en donde dicha fuente de arginina es arginina o citrulina u ornitina o una sal o dipéptido de L-arginina, y ácido aspártico,

- escaramujo y/o sus extractos o *Quercus robur* y/o sus extractos o una de sus mezcla, y un excipiente adecuado;

para uso en mejorar la aptitud o el bienestar sexual o el mejoramiento sexual de ambos sexos, así como para uso en tratar o prevenir la disfunción sexual en ambos sexos.

Aunque los fármacos para el mejoramiento sexual pueden ofrecer una solución temporal o "parche rápido" tentador, están asociados con efectos secundarios no deseados y pueden ser costosos. La mezcla de acuerdo con la presente invención, que es un suplemento dietético natural, ofrece una alternativa segura, natural y económica.

El excipiente adecuado de la invención es un excipiente o vehículo aceptable como se ha definido antes. Ejemplos de excipientes adecuados de esta invención incluyen, aunque sin limitación, antiadherentes, aglutinantes (por ejemplo, celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina), recubrimientos, disgregantes, cargas, diluyentes, suavizantes, emulsionantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, adyuvantes, lubricantes, agentes funcionales (por ejemplo, nutrientes), modificadores de la viscosidad, agentes de voluminosidad, deslizantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), agentes tensioactivos, agentes osmóticos, diluyentes o cualquier otro ingrediente no activo, o sus combinaciones.

Por ejemplo, la preparación de la presente invención puede incluir materiales excipientes seleccionados del grupo que consiste en carbonato de calcio, agentes colorantes, blanqueantes, conservantes y saborizantes, triacetina, estearato de magnesio, esteroides, saborizantes naturales o artificiales, aceites esenciales, extractos vegetales, esencias de frutas, gelatinas o sus combinaciones.

Opcionalmente, la preparación de la presente invención puede incluir otros edulcorantes artificiales o naturales, edulcorantes a granel o sus combinaciones. Los edulcorantes a granel incluyen compuestos tanto calóricos como no calóricos. Ejemplos no limitativos de edulcorantes a granel incluyen sacarosa, dextrosa, maltosa, dextrina, azúcar invertido seco, fructosa, jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, levulosa, galactosa, sólidos de jarabe de

maíz, tagatosa, polioles (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, eritritol y maltitol), hidrolizados de almidón hidrogenado, isomalt, trehalosa y sus combinaciones.

En una realización preferida de la invención, el excipiente adecuado es un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 La presente invención proporciona además una preparación alimenticia, un suplemento dietético o alimenticio, un producto nutracéutico, una bebida, un medicamento y una preparación tópica que comprende la preparación de la presente invención.

Preferiblemente, el suplemento dietético, el producto nutracéutico o el medicamento de la presente invención se administra en una dosis entre 5 mg al día y 2.000 mg al día. Preferiblemente entre 50 mg y 1.000 mg al día y aún más preferiblemente entre 100 mg y 400 mg al día.

- 10 La preparación, el suplemento dietético, el producto nutracéutico o el medicamento de la presente invención se puede administrar oralmente, parenteralmente o tópicamente a una dosificación entre 5 mg al día y 2.000 mg al día. Preferiblemente entre 50 mg y 1.000 mg al día y más preferiblemente entre 100 mg y 400 mg al día.

- 15 Si está destinado a la administración oral, el medicamento de la presente invención puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, un comprimido en forma de cápsula (*caplet*), una píldora, una cápsula dura o blanda, un trocisco, un sobre, un polvo dispensable, gránulos, una suspensión, un elixir, una dispersión, un líquido o cualquier otra forma adaptada razonablemente para esta administración. Si está destinado a la administración parenteral, puede estar en forma, por ejemplo, de una solución para inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea.

- 20 Las preparaciones tópicas de acuerdo con la presente invención pueden ser, aunque sin limitación, una crema, un parche, un gel, una pomada, una loción, una tintura, un spray, una espuma, una composición de limpieza o una espuma. Las preparaciones tópicas de la presente invención también pueden estar en forma de una suspensión o dispersión en disolventes o sustancias grasas o alternativamente en forma de una emulsión o microemulsión, emulsiones de PET, emulsiones múltiples, emulsiones “bickering”, hidrogeles, geles alcohólicos, lipogeles, soluciones de una fase o varias fases o una dispersión vesicular y otras composiciones usuales, que también se puedan aplicar por plumas, como máscaras o como sprays. Las emulsiones también pueden contener agentes
- 25 tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos o anfóteros.

Preferiblemente, la preparación o el medicamento se administra oralmente, parenteralmente o tópicamente como se ha definido antes.

En una realización de la invención, la preparación o el medicamento de la invención se administra a una dosificación entre 5 mg al día y 2.000 mg al día. El sujeto que lo necesita es un mamífero, preferiblemente un ser humano.

- 30 El medicamento o el suplemento dietético de la invención está por ejemplo adaptado para usarse en mejorar la aptitud o bienestar sexual de ambos sexos, para usarse en mejorar la potencia sexual masculina, tal como la producción de esperma o la fertilidad y/o para usarse en el tratamiento o prevención de la disfunción sexual en ambos sexos.

- 35 Otro objeto de la presente invención es una composición que consiste en la combinación de una fuente de proantocianidinas, una fuente de arginina y *Quercus robur* (roble) y/o sus extractos. Preferiblemente la composición puede comprender además escaramujo y/o sus extractos y cantidad suficiente de un excipiente adecuado.

Dicha composición está por ejemplo adaptada para usarse en mejorar la aptitud o bienestar sexual de ambos sexos, para usarse en mejorar la potencia sexual masculina y femenina y/o para usarse en tratar o prevenir la disfunción sexual en ambos sexos.

- 40 Una dosis unitaria comprende una cantidad diaria terapéuticamente eficaz de la preparación (una fuente de proantocianidinas, una fuente de arginina y una composición que comprende escaramujo y/o sus extractos que consiste en glicósidos de compuestos de mono- o di-acilglicerol y/o *Quercus robur*) que se puede ingerir como una sola administración diaria o en varias dosis pequeñas ingeridas durante el curso de un día.

La invención incluye también un kit que comprende la preparación de la invención o la composición de la invención.

45 Ejemplos

Ejemplo 1

Procesamiento estadístico

Objetivo: Un estudio controlado por placebo, aleatorizado y unicéntrico de Prelox[®] Lady, efectos sobre la salud emocional, física y función sexual en mujeres premenopáusicas de 40 a 50 años.

- 50 Población del estudio

Un total de 80 mujeres de 40 a 50 años fueron inscritas en el presente estudio. Se usó un generador de números aleatorios para aleatorizar las participantes en dos grupos iguales, comprendido cada uno 40 mujeres. Las pacientes del grupo A fueron tratadas con Prelox[®] Lady, mientras que las del grupo B recibieron placebo.

Métodos

- 5 Todos los análisis estadísticos fueron realizados por el programa informático SPSS 17.0.1. Una probabilidad de 0,05 rechazó la hipótesis nula y se consideró significativa. Se usaron los siguientes métodos estadísticos:
1. Análisis descriptivo
 2. Análisis gráfico
 3. Análisis de variantes
 - 10 4. Prueba de Shapiro-Wilk para tipo de distribución
 5. Prueba t de Student para dos muestras independientes
 6. Prueba de de Mann-Whitney no paramétrica para dos muestras independientes
 7. Ensayos ANOVA de medidas repetidas
 8. Prueba t de Student para dos muestras dependientes
 - 15 9. Prueba de Friedman no paramétrica para varias muestras dependientes
 10. Prueba de Wilcoxon no paramétrica para dos muestras dependientes

Resultados

- 20 La edad media de todas las participantes fue $45,41 \pm 2,37$ años (intervalo 40-50). Como se describe en la Tabla 1, las pacientes que recibieron tratamiento y controles se ajustaron en edad y no estuvo presente una diferencia significativa de acuerdo con la estatura y el peso. Es notable que en comparación con las del grupo B las mujeres del grupo A tuvieron puntuaciones del índice de masa corporal (IMC) significativamente menores y valores más altos de presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD). No obstante, considerando estas medidas como valores absolutos, la diferencia entre los dos grupos no fue tan evidente.

Tabla 1

25 Análisis comparativo de las características de línea base de las pacientes

Parámetro	Grupo A (Prelox [®] Lady) (n=40)		Grupo B (placebo) (n=40)		p
	$\bar{X}$	DT	$\bar{X}$	DT	
Edad (años)	45,58	2,24	45,25	2,51	0,543
Estatura (cm)	168,75	4,62	167,58	3,61	0,209
Peso (kg)	71,13	4,26	71,90	4,07	0,319
IMC (kg/m ²)	24,96	0,59	25,58	0,61	<0,001
PAS (mm de Hg)	128,13	3,87	124,00	3,95	<0,001
PAD (mm de Hg)	81,63	3,28	80,25	1,10	0,009

DT = desviación típica

Las 80 participantes (100%) incluidas en el estudio fueron empleadas no fumadoras.

- 30 Los síntomas evaluados fueron síntomas menopáusicos primarios, tales como: estados de ánimo depresivos, sensaciones de vértigo, jaquecas, palpitaciones cardíacas, sofocos, dolores de articulaciones, pérdida de concentración, nerviosismo/irritabilidad, transpiración copiosa (sudores nocturnos), alteraciones del sueño.

- 35 Los dos grupos fueron estratificados de acuerdo con el número de la visita y se usó el índice de Kupperman para comparar los resultados (Tabla 2). Las puntuaciones para vértigo, jaqueca, dolor de articulaciones, palpitaciones y totales fueron significativamente más altas en el grupo A cuando se evaluó por primera vez. Los otros parámetros no difirieron estadísticamente entre los dos grupos. Durante la segunda evaluación (visita 2) todos los parámetros (excepto vértigo y palpitaciones) fueron significativamente más altos en el grupo B. Al final del estudio (visita 3)

solamente el parámetro palpitaciones seguía siendo el más común entre las participantes del grupo A. el vértigo se puntuó igualmente. El resto de los parámetros fueron significativamente más altos en el grupo B.

Tabla 2. Un análisis comparativo del índice de Kupperman por visita (para cada grupo)

Parámetro	Visita 1					Visita 2					Visita 3				
	Grupo A		Grupo B		p	Grupo A		Grupo B		p	Grupo A		Grupo B		p
	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	
Sofocos	7,90	0,63	8,00	0,00	0,317	4,30	1,07	8,00	0,00	<0,001	4,00	0,00	8,00	0,00	<0,001
Sudores nocturnos	3,95	0,32	4,00	0,00	0,317	2,15	0,53	4,00	0,00	<0,001	2,00	0,00	4,00	0,00	<0,001
Problemas de sueño	3,95	0,32	4,00	0,00	0,317	2,15	0,53	4,00	0,00	<0,001	2,00	0,00	4,00	0,00	<0,001
Irritabilidad	3,95	0,32	4,00	0,00	0,317	2,05	0,32	3,95	0,32	<0,001	2,00	0,00	4,00	0,00	<0,001
Estado de ánimo depresivo	1,93	0,35	1,98	0,16	0,393	1,10	0,30	1,83	0,38	<0,001	1,00	0,00	1,68	0,47	<0,001
Memoria (concentración)	1,83	0,50	1,88	0,33	0,533	0,98	0,36	1,73	0,45	<0,001	0,95	0,22	1,55	0,60	<0,001
Vértigo (mareo)	1,53	0,60	1,20	0,56	0,010	0,65	0,53	0,68	0,73	0,868	0,28	0,45	0,53	0,72	0,139
Jaqueca	1,88	0,33	1,60	0,50	0,005	0,98	0,16	1,45	0,55	<0,001	0,93	0,27	1,35	0,53	<0,001
Dolor de espalda/extremidades	1,83	0,38	1,55	0,50	0,008	0,98	0,16	1,43	0,50	<0,001	0,95	0,22	1,20	0,56	0,009
Palpitaciones	1,65	0,53	1,15	0,53	<0,001	0,78	0,42	0,73	0,51	0,581	0,65	0,48	0,30	0,46	0,002
Puntuación total	30,38	2,56	29,35	1,99	0,006	16,10	1,92	27,78	2,22	<0,001	14,75	0,95	26,60	1,98	<0,001

Análisis comparativo del índice de Kupperman para cada visita por grupo.

- 5 Como se describe en la Tabla 3, las pacientes del grupo A ya habían mostrado una mejora significativa de todos los parámetros (excepto los sudores nocturnos, los problemas de sueño y la irritabilidad) en la segunda visita. Esta
- 10 tendencia estuvo presente hasta el final del estudio para los parámetros estado de ánimo depresivo, vértigo y puntuación total. Las variables de los pacientes del grupo de control sofocos, sudores nocturnos, problemas de
- 15 sueño e irritabilidad permanecieron inalterados durante todo el periodo de observación. A pesar de la administración de placebo, en el intervalo entre la visita 2 y la visita 3, las mujeres del grupo B demostraron una disminución en todos los parámetros restantes (sólo la puntuación de vértigo fue igual). Esto se demuestra bien en la Figura 1, en donde pudieron delinearse tres grupos de quejas. Las quejas más frecuentes de las mujeres de ambos grupos fueron sofocos, sudores nocturnos, problemas de sueño e irritabilidad. Estos son también los síntomas que mejoraron sólo en el grupo A. Los segundos eventos más informados fueron estado de ánimo depresivo, pérdida de concentración, jaqueca y dolor de espalda/dolor de extremidades, que fueron influenciados positivamente en ambos grupos, pero que fue más notable en el grupo A. Los parámetros menos prevalentes informados fueron el vértigo, el cual disminuyó su puntuación en ambos grupos, y la palpitación, que realmente mejoró más claramente en el grupo con placebo.

Tabla 3. Un análisis comparativo del índice de Kupperman para cada grupo por visita

Parámetro	Grupo A						Grupo B					
	Visita 1		Visita 2		Visita 3		Visita 1		Visita 2		Visita 3	
	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT
Sofocos	7,90 ^a	0,63	4,30 ^b	1,07	4,00 ^b	0,00	8,00 ^a	0,00	8,00 ^a	0,00	8,00 ^a	0,00
Sudores nocturnos	3,95 ^a	0,32	2,15 ^a	0,53	2,00 ^b	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
Problemas de sueño	3,95 ^a	0,32	2,15 ^a	0,53	2,00 ^b	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
Irritabilidad	3,95 ^a	0,32	2,05 ^a	0,32	2,00 ^b	0,00	4,00 ^a	0,00	3,95 ^a	0,32	4,00 ^a	0,00
Estado de ánimo deprimido	1,93 ^a	0,35	1,10 ^b	0,30	1,00 ^c	0,00	1,98 ^a	0,16	1,83 ^b	0,38	1,68 ^c	0,47
Memoria (concentración)	1,83 ^a	0,50	0,98 ^b	0,36	0,95 ^b	0,22	1,88 ^a	0,33	1,73 ^b	0,45	1,55 ^c	0,60
Vértigo (mareo)	1,53 ^a	0,60	0,65 ^b	0,53	0,28 ^c	0,45	1,20 ^a	0,56	0,68 ^b	0,73	0,53 ^b	0,72
Jaqueca	1,88 ^a	0,33	0,98 ^b	0,16	0,93 ^b	0,27	1,60 ^a	0,50	1,45 ^b	0,55	1,35 ^c	0,53
Dolor de espalda/extremidades	1,83 ^a	0,38	0,98 ^b	0,16	0,95 ^b	0,22	1,55 ^a	0,50	1,43 ^b	0,50	1,20 ^c	0,56
Palpitaciones	1,65 ^a	0,53	0,78 ^b	0,42	0,65 ^b	0,48	1,15 ^a	0,53	0,73 ^b	0,51	0,30 ^c	0,46
Puntuación total	30,38 ^a	2,56	16,10 ^b	1,92	14,75 ^c	0,95	29,35 ^a	1,99	27,78 ^b	2,22	26,60 ^c	1,98

* La letra no cambiada indica insignificancia estadística (a-a).

**Una letra diferente significa presencia de diferencia estadísticamente significativa (p<0,05) (a-b, b-c).

La puntuación total del índice de Kupperman también cambió dinámicamente visita tras visita y en ambos grupos (Figura 2). De acuerdo con la puntuación total el alivio de los síntomas climatéricos fue más pronunciado en el grupo A. Al mismo tiempo, las puntuaciones totales en el grupo B también disminuyeron permanentemente hasta el final de la observación.

- 5 Además, las Tablas 4 y 5 muestran que el porcentaje de mujeres que tuvieron beneficio por el tratamiento fue mucho más alto en el grupo A en comparación con el grupo B y esa tendencia fue obvia no sólo durante la segunda sino también durante la tercera visita. Asimismo, en ambos grupos, el porcentaje de mujeres que informaron de alivio en sus síntomas fue significativamente más alto la tercera vez, en comparación con la segunda vez. Estos resultados son más confirmados por la Figura 3.

Tabla 4

Un análisis comparativo de la respuesta porcentual al tratamiento de acuerdo con la puntuación total en el grupo A y el grupo B para la visita 2 y la visita 3.

Parámetro	Visita 2					Visita 3				
	Grupo A		Grupo B		p	Grupo A		Grupo B		p
	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	
Respuesta porcentual de la puntuación total	46,64	7,59	5,42	2,80	<0,001	51,02	6,14	9,34	3,61	<0,001

Tabla 5

Un análisis comparativo de la respuesta porcentual al tratamiento de acuerdo con la puntuación total entre la visita 2 y la visita 3 para cada grupo.

Parámetro	Grupo A					Grupo B				
	Visita 2		Visita 3		p	Visita 2		Visita 3		p
	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	
Respuesta porcentual de la puntuación total	46,64	7,59	51,02	6,14	<0,001	5,42	2,80	9,34	3,61	<0,001

El grado de intensidad de los síntomas climatéricos informados por los dos grupos se analizó independientemente para cada visita. Como lo demuestra la Tabla 6, durante la primera visita las mujeres tanto del grupo A como del grupo B graduaron la intensidad de sus quejas como moderadas (intervalo 20-34). En el momento de la segunda y tercera visitas, ocurrieron variaciones significativas en el grado de intensidad de los síntomas climatéricos (entre los dos grupos).

Tabla 6

Un análisis comparativo de la intensidad de los síntomas climatéricos en el grupo A y el grupo B por visita.

Parámetro	Visita 1					Visita 2					Visita 3				
	Grupo A		Grupo B		p	Grupo A		Grupo B		p	Grupo A		Grupo B		p
	%	Sp	%	Sp		%	Sp	%	Sp		%	Sp	%	Sp	
Malestar secundario (1-14)	0	0	0	0	n.s.	15,00	5,65	0	0	<0,05	32,50	7,41	0	0	<0,05
Malestar leve (15-19)	0	0	0	0	n.s.	80,00	6,32	0	0	<0,05	67,50	7,41	0	0	<0,05
Malestar marcado (moderado) (20-34)	100	0	100	0	n.s.	5,00	3,45	100	0	<0,05	0	0	100	0	<0,05

En la Tabla 7 se muestra un análisis comparativo de la intensidad de los síntomas climatéricos por visita. Demuestra cómo la intensidad de los síntomas informados en el grupo B se mantuvo en un nivel permanente durante todo el periodo de examen, mientras que las participantes en el grupo de tratamiento experimentaron una mejora pronunciada de sus síntomas. Esto está bien ilustrado en la Figura 4 en donde están implicados los siguientes aspectos más importantes – cuando comenzó la observación (visita 1) el 100% de las mujeres del grupo de tratamiento definieron sus síntomas como moderados, luego en la segunda evaluación, esta categoría fue casi completamente reemplazada por la categoría inferior - poco (leve) malestar (puntuación 15-19) e incluso estuvo presente la categoría más baja –malestar secundario (1-14). En el momento de la última visita, ninguna participante tenía malestar moderado, muy poco malestar (leve) era la más prevalente y se notó un aumento significativo en el malestar secundario.

Tabla 7

Un análisis comparativo de la intensidad de los síntomas climatéricos para cada visita, por grupo

Parámetro	Grupo A						Grupo B					
	Visita 1		Visita 2		Visita 3		Visita 1		Visita 2		Visita 3	
	%	Sp	%	Sp	%	Sp	%	Sp	%	Sp	%	Sp
Malestar secundario (1-14)	0 ^a	0	15,0 ^b	5,65	32,50 ^b	7,41	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0
Malestar leve (15-19)	0 ^a	0	80,0 ^c	6,32	67,50 ^b	7,41	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0
Malestar	100 ^a	0	5,00 ^b	3,45	0 ^b	0	100 ^a	0	100 ^a	0	100 ^a	0

* La letra no cambiada indica insignificancia estadística (a-a)

**Una letra diferente significa presencia de diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (a-b, b-c).

Los síntomas climatéricos fueron evaluados adicionalmente por el Cuestionario de Salud de la Mujer (CSM). Comprende 36 síntomas y signos clasificados en una escala de 4 puntos, que incluyen: síntomas somáticos, estado de ánimo depresivo, dificultades cognitivas, ansiedad y temor, funcionamiento sexual, síntomas vasomotores, problemas de sueño, problemas menstruales y atracción auto-percibida. Proporciona dimensiones individuales y puntuaciones globales. Cuanto más alta es la puntuación, más pronunciado es el sufrimiento y disfunción.

Se realizó independientemente un análisis comparativo de la presencia de los síntomas climatéricos, evaluados por el Cuestionario de Salud de la Mujer (CSM), para cada grupo por visita (Tabla 8). Durante la primera visita las mujeres del grupo A presentaron puntuaciones significativamente más altas de todos los síntomas del CSM, en comparación con las mujeres del grupo B. Sólo una queja fue más prevalente entre las mujeres del grupo de placebo y fueron los signos de síntomas somáticos. Durante el periodo de observación (visitas 2 y 3) absolutamente todos los síntomas del CSM fueron reducidos en graduación más notablemente en el grupo A en comparación con el grupo B.

Un análisis comparativo de los síntomas del CSM por visita se muestra en la Tabla 9.

Todos los síntomas del CSM se redujeron durante el periodo de observación en ambos grupos pero esa tendencia fue menos pronunciada en el grupo B.

Los resultados mostrados en las Tablas 8 y 9 se ilustran gráficamente en la Figura 5. Demuestran que la queja más común informada por las participantes de ambos grupos fue la presencia de síntomas vasomotores. Todos los demás síntomas fueron clasificados y presentados de una manera similar en los dos grupos.

Tabla 8. Un análisis comparativo de los síntomas de CSM en el grupo A y el grupo B por visita

Parámetro	Visita 1					Visita 2					Visita 3				
	Grupo A		Grupo B		p	Grupo A		Grupo B		p	Grupo A		Grupo B		p
	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	
Estado de ánimo depresivo	2,10	0,15	1,88	0,09	<0,001	2,79	0,15	2,00	0,09	<0,001	3,43	0,17	2,13	0,09	<0,001
Síntomas somáticos	1,87	0,12	1,98	0,12	0,001	2,75	0,15	2,12	0,11	<0,001	3,40	0,15	2,27	0,12	<0,001
Memoria/concentración	1,99	0,16	1,41	0,14	<0,001	2,86	0,26	1,74	0,14	<0,001	3,57	0,16	2,07	0,14	<0,001
Síntomas vasomotores	2,54	0,21	2,36	0,63	<0,001	3,49	0,08	2,86	0,63	<0,001	3,89	0,21	3,25	0,42	<0,001
Ansiedad/temores	2,02	0,12	1,46	0,13	<0,001	2,98	0,18	1,71	0,13	<0,001	3,58	0,14	1,96	0,13	<0,001
Comportamiento sexual	1,90	0,15	1,66	0,23	<0,001	2,60	0,19	2,00	0,22	<0,001	3,24	0,15	2,33	0,23	<0,001
Problemas del sueño	1,90	0,15	1,66	0,23	<0,001	2,61	0,20	2,00	0,22	<0,001	3,26	0,19	2,33	0,23	<0,001
Síntomas menstruales	2,04	0,11	1,82	0,27	<0,001	2,63	0,24	2,07	0,27	<0,001	3,19	0,24	2,32	0,27	<0,001
Atractivo	2,20	0,25	1,53	0,11	<0,001	3,03	0,11	2,03	0,11	<0,001	3,50	0,00	2,50	0,16	<0,001

Tabla 9. Un análisis comparativo de los síntomas del CSM para cada visita por grupo

Parámetro	Grupo A						Grupo B					
	Visita 1		Visita 2		Visita 3		Visita 1		Visita 2		Visita 3	
	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT
Estado de ánimo depresivo	2,10 ^a	0,15	2,79 ^b	0,15	3,43 ^c	0,17	1,88 ^a	0,09	2,00 ^b	0,09	2,13 ^c	0,09
Síntomas somáticos	1,87 ^a	0,12	2,75 ^b	0,15	3,40 ^c	0,15	1,98 ^a	0,12	2,12 ^b	0,11	2,27 ^c	0,12
Memoria/concentración	1,99 ^a	0,16	2,86 ^b	0,26	3,57 ^c	0,16	1,41 ^a	0,14	1,74 ^b	0,14	2,07 ^c	0,14
Síntomas vasomotores	2,54 ^a	0,21	3,49 ^b	0,08	3,89 ^c	0,21	2,36 ^a	0,63	2,86 ^b	0,63	3,25 ^c	0,42
Ansiedad/temores	2,02 ^a	0,12	2,98 ^b	0,18	3,58 ^c	0,14	1,46 ^a	0,13	1,71 ^b	0,13	1,96 ^c	0,13
Comportamiento sexual	1,90 ^a	0,15	2,60 ^b	0,19	3,24 ^c	0,15	1,66 ^a	0,23	2,00 ^b	0,22	2,33 ^c	0,23
Problemas del sueño	1,90 ^a	0,15	2,61 ^b	0,20	3,26 ^c	0,19	1,66 ^a	0,23	2,00 ^b	0,22	2,33 ^c	0,23
Síntomas menstruales	2,04 ^a	0,11	2,63 ^b	0,24	3,19 ^c	0,24	1,82 ^a	0,27	2,07 ^b	0,27	2,32 ^c	0,27
Atractivo	2,20 ^a	0,25	3,03 ^b	0,11	3,50 ^c	0,00	1,53 ^a	0,11	2,03 ^b	0,11	2,50 ^c	0,16

* La letra no cambiada indica insignificancia estadística (a-a)

**Una letra diferente significa presencia de diferencia estadísticamente significativa (p<0,05) (a-b, b-c).

Los datos de la Tabla 8 y de la Tabla 9 se correlacionan con la respuesta porcentual al tratamiento de la población examinada.

- 5 En la Tabla 10 se comparó la respuesta al tratamiento evaluada como pacientes que experimentan alivio en sus síntomas (%) visita por visita para cada grupo. En comparación con el grupo B, un porcentaje significativamente más alto de mujeres del grupo A respondió al tratamiento en el momento de la segunda y la tercera evaluaciones.

- 10 La Tabla 11 demuestra el aumento dinámico en mujeres que responden al tratamiento (%) evaluado para cada visita en ambos grupos. Analizando los resultados como números relativos podríamos revelar un aumento fiable del % de respuesta a los síntomas del CSM entre la segunda y la tercera visitas para ambos grupos. Asimismo, la dinámica de esta evolución no parece diferir estadísticamente entre los dos grupos. No obstante, traduciendo los resultados como valores absolutos se podría decir que la respuesta al tratamiento en el grupo A fue superior (Tabla 11).

Tabla 10. Un análisis comparativo de la respuesta porcentual a los síntomas del CSM en el grupo A y el grupo B por visita (visitas 2 y 3)

Parámetro	Visita A					Visita B				
	Grupo A		Grupo B		p	Grupo A		Grupo B		p
	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	
Estado de ánimo depresivo	33,14	8,00	6,67	0,42	<0,001	63,78	11,26	13,34	0,64	<0,001
Síntomas somáticos	46,74	3,92	7,00	1,35	<0,001	81,93	7,94	14,39	1,02	<0,001
Memoria/concentración	43,78	12,19	23,71	2,16	<0,001	80,25	16,54	47,93	4,59	<0,001
Síntomas vasomotores	38,21	10,02	22,34	4,53	<0,001	53,92	11,69	41,46	14,99	<0,001
Ansiedad/temores	47,83	7,20	17,30	1,56	<0,001	77,50	9,61	34,60	3,13	<0,001
Comportamiento sexual	37,05	6,01	20,69	3,10	<0,001	70,94	7,50	40,88	5,89	<0,001
Problemas de sueño	37,47	6,31	20,69	3,10	<0,001	72,20	8,06	41,03	5,80	<0,001
Síntomas menstruales	28,72	13,01	14,02	1,93	<0,001	56,15	11,48	28,04	3,86	<0,001
Atractivo	39,13	15,60	32,92	1,84	0,038	61,00	17,36	64,17	8,05	0,048

Tabla 11. Un análisis comparativo de la respuesta porcentual a los síntomas del CSM para la visita 2 y la visita 3 por grupo

Parámetro	Grupo A					Grupo B				
	Visita 2		Visita 3		p	Visita 2		Visita 3		p
	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	
Estado de ánimo depresivo	33,14	8,00	63,78	11,26	<0,001	6,67	0,42	13,34	0,64	<0,001
Síntomas somáticos	46,74	3,92	81,93	7,94	<0,001	7,00	1,35	14,39	1,02	<0,001
Memoria/concentración	43,78	12,19	80,25	16,54	<0,001	23,71	2,16	47,93	4,59	<0,001
Síntomas vasomotores	38,21	10,02	53,92	11,69	<0,001	22,34	4,53	41,46	14,99	<0,001
Ansiedad/temores	47,83	7,20	77,50	9,61	<0,001	17,30	1,56	34,60	3,13	<0,001
Problemas del sueño	37,47	6,31	72,20	8,06	<0,001	20,69	3,10	41,03	5,80	<0,001
Síntomas menstruales	28,72	13,01	56,15	11,48	<0,001	14,02	1,93	28,04	3,86	<0,001
Atractivo	39,13	15,60	61,00	17,36	<0,001	32,92	1,84	64,17	8,05	<0,001

* La letra sin cambios indica insignificancia estadística (a-a).

**Una letra diferente significa presencia de diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (a-b, b-c).

En la Figura 6 se pudieron delinear más algunos aspectos básicos. Las mujeres del grupo de placebo tuvieron un porcentaje inferior de respuesta a la terapia, en comparación con las mujeres del grupo de tratamiento. Interesantemente, el síntoma más influenciado por la administración de placebo fue la atracción auto-percibida.

También en el grupo B, los síntomas menos reducidos para el final del estudio, fueron estado de ánimo depresivo y síntomas somáticos. Lo que sorprende es que, junto con los problemas menstruales, la sensación de depresión fue similarmente estable en el grupo A. Las mujeres del grupo A tuvieron el mayor porcentaje de respuesta a los síntomas pérdida de concentración, ansiedad/temores y síntomas somáticos.

- 5 Se usó el Índice de Función Sexual Femenina (IFSF) para evaluar la función sexual de las mujeres.

El IFSF es una breve medida por auto-informe de 19 puntos de la función sexual femenina que proporciona puntuaciones sobre seis dominios de la función sexual así como una puntuación total. Los investigadores han confirmado los siguientes dominios: deseo (2 puntos), excitación (4 puntos), lubricación (4 puntos), orgasmo (3 puntos), satisfacción (3 puntos) y dolor (3 puntos).

- 10 Un análisis comparativo de las puntuaciones del dominio del IFSF y puntuaciones a escala completa para el grupo A y el grupo B se presenta en la Tabla 12. Todas las puntuaciones del dominio de IFSF y las puntuaciones de escala completa fueron significativamente más altas en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo y eso quedó bien demostrado para cada visita.

- 15 Un análisis comparativo de las puntuaciones del dominio de IFSF y las puntuaciones a escala completa visita a visita para el grupo A y el grupo B se muestra en la Tabla 13. Las dinámicas de las puntuaciones del dominio de IFSF y las puntuaciones a escala completa en los dos grupos son aproximadamente las mismas – todos los valores aumentaron significativamente durante todo el periodo de estudio. Sólo un dominio – deseo – no cambió en el grupo B entre la primera y la segunda visitas (Tabla 13).

Tabla 12. Un análisis comparativo de las puntuaciones del dominio de IFSF y las puntuaciones a escala completa visita a visita para el grupo A y el grupo B por visita.

Parámetro	Visita 1					Visita 2					Visita 3				
	Grupo A		Grupo B		P	Grupo A		Grupo B		P	Grupo A		Grupo B		P
	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	
Deseo	2,58	0,43	2,13	0,51	<0,001	3,50	0,54	2,13	0,51	<0,001	4,23	0,66	2,67	0,51	<0,001
Excitación	2,85	0,59	2,13	0,51	<0,001	3,72	0,53	2,40	0,00	<0,001	4,47	0,62	2,67	0,51	<0,001
Lubricación	2,85	0,59	2,13	0,51	<0,001	3,72	0,53	2,40	0,00	<0,001	4,53	0,62	2,76	0,56	<0,001
Orgasmo	2,85	0,59	2,13	0,51	<0,001	3,69	0,57	2,40	0,00	<0,001	4,46	0,64	2,73	0,54	<0,001
Satisfacción	2,85	0,59	2,13	0,51	<0,001	3,63	0,64	2,40	0,00	<0,001	4,47	0,61	2,73	0,54	<0,001
Dolor	2,52	0,53	1,77	0,61	<0,001	3,39	0,54	2,67	0,51	<0,001	4,32	0,65	3,06	0,60	<0,001
Intervalo de puntuación a escala completa	16,50	2,85	12,42	2,25	<0,001	21,65	2,79	14,40	0,82	<0,001	26,49	3,28	16,62	2,30	<0,001

Tabla 13. Un análisis comparativo de las puntuaciones del dominio de IFSF y las puntuaciones a escalas completa visita a visita para el grupo A y el grupo B.

Parámetro	Grupo A						Grupo B					
	Visita 1		Visita 2		Visita 3		Visita 1		Visita 2		Visita 3	
	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT
Deseo	2,58 ^a	0,43	3,50 ^b	0,54	4,23 ^c	0,66	2,13 ^a	0,51	2,13 ^a	0,51	2,67 ^b	0,51
Excitación	2,85 ^a	0,59	3,72 ^b	0,53	4,47 ^c	0,62	2,13 ^a	0,51	2,40 ^b	0,00	2,67 ^c	0,51
Lubricación	2,85 ^a	0,59	3,72 ^b	0,53	4,53 ^c	0,62	2,13 ^a	0,51	2,40 ^b	0,00	2,76 ^c	0,56
Orgasmo	2,85 ^a	0,59	3,69 ^b	0,57	4,46 ^c	0,64	2,13 ^a	0,51	2,40 ^b	0,00	2,73 ^c	0,54
Satisfacción	2,85 ^a	0,59	3,63 ^b	0,64	4,47 ^c	0,61	2,13 ^a	0,51	2,40 ^b	0,00	2,73 ^c	0,54
Dolor	2,52 ^a	0,53	3,39 ^b	0,54	4,32 ^c	0,65	1,77 ^a	0,61	2,67 ^b	0,51	3,06 ^c	0,60
Intervalo de puntuación a escala completa	16,50 ^a	2,85	21,65 ^b	2,79	26,49 ^c	3,28	12,42 ^a	2,25	14,40 ^b	0,82	16,62 ^c	2,30

- 20 Los resultados de las Tablas 12 y 13 son apoyados por el diagrama de la Figura 7. En la Figura 7 un fenómeno interesante entra en juego – el dolor es el dominio menos aliviado por el medicamento real (Prelox[®] Lady) y el más influenciado por la administración de placebo.

Un análisis comparativo de la respuesta porcentual al tratamiento evaluó el cambio de las puntuaciones del dominio de IFSF y las puntuaciones a escala completa en los dos grupos por visita (tabla 14).

- 25 El análisis mostró que la respuesta porcentual al tratamiento fue significativamente más alta en el grupo A, en comparación con el grupo B y que estuvo presente durante la segunda y tercera evaluaciones (visitas 2 y 3).

Un análisis comparativo de la respuesta porcentual al tratamiento evaluó para cada visita el cambio de las puntuaciones del dominio de IFSF y las puntuaciones a escala completa en los dos grupos (Tabla 15).

5 Analizando los resultados como números relativos podríamos decir que existía un aumento fiable en la respuesta porcentual (que evalúa las puntuaciones del dominio de IFSF y las puntuaciones a escala completa) entre la segunda y la tercera visita en ambos grupos. Asimismo, las dinámicas de esta evolución no parecen diferir estadísticamente entre los dos grupos. No obstante, traduciendo los resultados como valores absolutos podríamos decir que la respuesta al tratamiento en el grupo A fue superior (Tabla 15).

Tabla 14. Análisis comparativo de la respuesta porcentual al tratamiento, evaluada por el cambio de las puntuaciones del dominio de IFSF y las puntuaciones a escala completa en los dos grupos, de visita

Parámetro	Visita 2					Visita 3				
	Grupo A		Grupo B		p	Grupo A		Grupo B		p
	$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{x}$	DT	
Deseo	58,25	9,03	35,50	8,46	<0,001	70,50	11,08	44,50	8,46	<0,001
Excitación	62,00	8,83	40,00	0,00	<0,001	74,50	10,30	44,50	8,46	<0,001
Lubricación	62,00	8,83	40,00	0,00	<0,001	75,50	10,37	46,00	9,28	<0,001
Orgasmo	61,50	9,49	40,00	0,00	<0,001	74,33	10,63	45,50	9,04	<0,001
Satisfacción	60,50	10,61	40,00	0,00	<0,001	74,50	10,11	45,50	9,04	<0,001
Dolor	56,50	8,93	44,50	8,46	<0,001	72,00	10,91	51,00	10,08	<0,001
Intervalo de puntuación a escala completa	60,13	7,76	40,00	2,26	<0,001	73,57	9,12	46,17	6,39	<0,001

Tabla 15. Un análisis comparativo de la respuesta porcentual al tratamiento, evaluado para cada visita por el cambio de puntuaciones del dominio de IFSF y las puntuaciones a escala completa en los dos grupos.

Parámetro	Grupo A					Grupo B				
	Visita 2		Visita 3		p	Visita 2		Visita 3		p
	$\bar{x}$	DT	$\bar{X}$	DT		$\bar{x}$	DT	$\bar{X}$	DT	
Deseo	58,25	9,03	70,50	11,08	<0,001	35,50	8,46	44,50	8,46	<0,001
Excitación	62,00	8,83	74,50	10,30	<0,001	40,00	0,00	44,50	8,46	0,003
Lubricación	62,00	8,83	75,50	10,37	<0,001	40,00	0,00	46,00	9,28	0,001
Orgasmo	61,50	9,49	74,33	10,63	<0,001	40,00	0,00	45,50	9,04	0,001
Satisfacción	60,50	10,61	74,50	10,11	<0,001	40,00	0,00	45,50	9,04	0,001
Dolor	56,50	8,93	72,00	10,91	<0,001	44,50	8,46	51,00	10,08	0,020
Intervalo de puntuación a escala completa	60,13	7,76	73,57	9,12	<0,001	40,00	2,26	46,17	6,39	<0,001

* La letra sin cambio indica insignificancia estadística (a-a).

** Una letra diferente significa presencia de diferencia estadísticamente significativa.

10 Algunos hallazgos clave están recogidos en la Figura 8:

Las mujeres del grupo de placebo tuvieron porcentaje inferior de respuesta a la terapia en comparación con las mujeres del grupo de tratamiento. Interesantemente, el síntoma más influenciado por la administración de placebo fue el dolor. Los dominios de excitación y deseo fueron los menos mejorados en el grupo B. El tratamiento en el

grupo A tuvo el impacto más positivo en los parámetros orgasmo y satisfacción, mientras que deseo y dolor fueron los menos influidos.

Conclusiones

5 Nuestros hallazgos demostraron que las quejas más frecuentes de las mujeres de ambos grupos eran sofocos, sudores nocturnos, problemas de sueño e irritabilidad. Estos son también los síntomas que mejoraron sólo en el grupo de tratamiento. De acuerdo con la puntuación total el alivio de los síntomas climatéricos fue más pronunciado en el grupo A. La intensidad de los síntomas informados en el grupo B se mantuvo en un nivel permanente durante todo el periodo de examen, mientras que las participantes en el grupo de tratamiento experimentaron una mejora pronunciada de sus síntomas lo que fue evidente mucho antes del final del estudio. La presión sanguínea, el IMC, el perfil de lípidos y TAC mejoraron significativamente en el grupo A. Después de la administración de Prelox[®] Lady se observaron un aumento significativo de la concentración de hemoglobina, eritrocitos, Hct, trombocitos, prolactina, estradiol y testosterona y una disminución de leucocitos, glucosa en ayunas y FSH. Sólo los niveles de LH y progesterona permanecieron sin cambios. Los síntomas climatéricos fueron evaluados adicionalmente por el Cuestionario de Salud de la Mujer (CSM). Durante el periodo de observación (visitas 2 y 3) absolutamente todos los síntomas del CSM disminuyeron más notablemente en el grupo A en comparación con el grupo B. Prelox[®] Lady tuvo un efecto significativo sobre la mejora de la concentración, ansiedad/temores y síntomas somáticos pero no pudo prevenir la depresión. Uno de los síntomas menos reducidos en el grupo de placebo también fue el estado de ánimo depresivo. Interesantemente, el síntoma más influenciado por la administración de placebo fue la atracción auto-percibida. El Índice de la Función Sexual Femenina (IFSF) se usó para evaluar la función sexual en mujeres. Un fenómeno interesante entró en juego – el dolor es el dominio menos aliviado por el medicamento real y más influenciado por la administración de placebo. El tratamiento del grupo A tuvo el impacto más positivo en los parámetros orgasmo y satisfacción, mientras que deseo y dolor fueron los menos influenciados.

Ejemplo 2: Mejora de la función sexual en mujeres post-menopáusicas

25 El objeto de este estudio fue evaluar la eficacia de Prelox Lady[®] para mejorar/controlar la disfunción sexual (DS) en mujeres post-menopáusicas con una circulación saludable.

Métodos: Los grupos de Prelox Lady[®] y de control fueron comparables en la inclusión con respecto a la puntuación del Índice de Función Sexual Femenina (IFSF) con 36 mujeres (50,1±3,1 años) y 39 mujeres (51,2±2,3 años), respectivamente.

30 Resultados: Después de cuatro semanas de tratamiento se produjo una mejora significativa ($P<0,05$) en el grupo de tratamiento, la cual se prolongó hasta la conclusión del periodo de prueba de ocho semanas. En los controles se observaron cambios menores o no significativos. La puntuación de la mediana de IFSF en la inclusión fue 44,6 y aumentó significativamente hasta 70,9 después de cuatro semanas y permaneció a este nivel después de ocho semanas (71,7; $P<0,05$ frente a la línea base). En el grupo de control el IFSF total fue 44,1 en la inclusión y alcanzó 45,0 después de cuatro semanas y 47,4 después de ocho semanas, respectivamente. El tratamiento con Prelox Lady[®] fue comparativamente más eficaz que el placebo ($P=0,022$).

Conclusión: Este estudio abre una interesante perspectiva para mujeres que sufren de problemas de función sexual y sugiere una nueva opción de tratamiento prometedora. Se requieren estudios más extensos que también deben investigar a las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas.

40 Prelox Lady[®], una marca registrada de Horphag Research, se ha desarrollado para mejorar la calidad de vida y función sexual de las mujeres. Esta formulación registrada consiste en *Pycnogenol*, L-arginina, L-citrulina y extracto de escaramujo. Los informes preliminares de estudios de investigaciones exploratorias sobre L-arginina indican una actividad específica de Prelox Lady[®] para mejorar los efectos sensoriales en sujetos normales y diabéticos tanto al mejorar la microangiopatía como la neuropatía y por una acción importante de edema periférico. L-arginina, como un precursor del óxido nítrico (NO), ha sido usada sola y en combinación con varios compuestos para mejorar la función sexual.

45 El óxido nítrico (NO) es el mediador clave para la sobre-regulación del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) que media la circulación relacionada con la función sexual. La conversión de L-arginina en NO está mediada por la NO-sintasa (NOS). El aumento de los niveles de L-arginina locales aumenta el NO y el cGMP. La L-arginina restablece la producción de NO derivada del endotelio en condiciones asociadas con la producción de NO reducida, es decir, en mujeres de edad avanzada, diabetes, hipercolesterolemia e hipertensión. La mejora de la salud circulatoria con *Pycnogenol* se entiende como asociada con la función endotelial mejorada y el aumento de la síntesis de NO en diversas patologías.

55 La primera fase de la respuesta sexual en mujeres es la relajación de la musculatura lisa vascular mediada por neurotransmisores, dando como resultado un aumento en el flujo vaginal, la activación de las glándulas mucosas, la congestión de las paredes vaginales, la expansión del diámetro luminal vaginal y el aumento de la perfusión clitorídea. Diferentes tipos de microangiopatía, aterosclerosis, tabaquismo, diabetes y otras enfermedades cardiovasculares y tratamientos con fármacos todos interfieren con estas funciones, reduciendo la congestión vaginal y la activación de mucosas y causando una reducción en las alteraciones perfusional clitorídea y eréctil. El

NO está implicado en todas estas respuestas. Asimismo, en muchas mujeres post-menopáusicas, la atrofia vaginal, una disminución del interés y función sexual, pueden ser dependientes de NO. La disminución o retirada de los niveles de estrógenos puede jugar también un papel importante en la regulación de las funciones del NO vaginal (en nervios, musculatura lisa, endotelio vascular y mucosa vaginal). El objeto de este estudio fue evaluar la eficacia de Prelox Lady® administrado para mejorar/controlar la DS en mujeres post-menopáusicas sanas con circulación normal.

Materiales y métodos

El estudio incluyó mujeres post-menopáusicas sanas en el intervalo de edades de 45 a 55 años. De acuerdo con un protocolo reciente, el método de evaluación usado fue el IFSF, un cuestionario validado (Tabla 16) con escalas multidimensionales para la evaluación de la función sexual femenina. Las mujeres normales con DS fueron evaluadas con un programa de cribado definido para mujeres sanas previamente cribadas para problemas cardiovasculares.

Tabla 16. Puntuación para el IFSF

Dominio	Número de la pregunta	Intervalo de puntuación	Puntuación mínima	Puntuación máxima
Deseo	1, 2	1-5	2	10
Excitación	3, 4, 5, 6	0-5	0	20
Lubricación	7, 8, 9, 10	0-5	0	20
Orgasmo	11, 12, 13	0-5	0	15
Satisfacción	14, 15, 16	0 (o 1)-5*	2	15
Dolor	17, 18, 19	0-5	0	15

* Intervalo para la pregunta 14 = 0-5; intervalo para las preguntas 15 y 16 = 1-5.

Sus funciones endocrinológicas principales (incluyendo valores funcionales de tiroides y otros parámetros metabólicos) estaban dentro de los valores normales. Estas mujeres no habían sido incluidas en estudios previos. Ninguna enfermedad cardiovascular clínicamente significativa estuvo presente en el momento de la inclusión. Su índice de masa corporal (IMC) en la inclusión fue <24. Un estado cultural-social y educacional satisfactorio se consideró importante para la inclusión y para una completa comprensión y adhesión al protocolo de estudio. La disfunción sexual y la menopausia previa definida, y el pleno consentimiento (después de información cuidadosa acerca del estudio) fueron criterios de inclusión importantes. Las mujeres incluidas no habían recibido cirugía ni tratamiento hormonal en los últimos 12 meses antes de su inclusión o durante el periodo de evaluación. Los comprimidos de Prelox Lady® contienen una combinación registrada de 20 mg de *Pycnogenol*®, 200 mg de L-arginina, 200 mg de L-citrulina y 50 mg de extracto de escaramujo. En este estudio la dosis diaria fue 4 comprimidos (dos comprimidos/dos veces al día) durante un total de ocho semanas. La puntuación del IFSF se usó para estimar la eficacia de Prelox Lady® en aspectos específicos y sobre la actividad sexual global de mujeres. Los resultados se registraron en la línea base y después de cuatro y ocho semanas de tratamiento.

Un grupo comparable de mujeres sirvió como grupo de control y tomó varios comprimidos similares que no incluían sustancias activas, de la misma manera que el grupo de tratamiento en forma de ensayo ciego simple. No se usó ningún medicamento ni otros suplementos durante el periodo de prueba, mientras que estuvieron permitidos diariamente vitaminas y minerales.

Análisis estadístico

El objeto del registro fue analizar los datos de un grupo de 80 mujeres, la mitad de las cuales usaron Prelox Lady® activo durante al menos ocho semanas. Los resultados se evaluaron usando análisis de varianza (ANOVA con la corrección de Bonferroni) y el ensayo U de Mann-Whitney no paramétrico.

Se llegó a la conclusión de que para obtener información estadísticamente significativa eran necesarios al menos 20 sujetos que completaran el periodo de estudio/observación en cada grupo. Se eligió este número predefinido para superar variaciones espontáneas o intra-individuales y para superar la variabilidad entre individuos en la puntuación de IFSF. Como condición no clínica la DS de las mujeres puede tener periodos máximos de signos y síntomas importantes seguidos por otros periodos de signos y síntomas en un nivel más bajo. Las variaciones pueden deberse a varios factores impredecibles que incluyen situaciones individuales (es decir, niveles de estrés), factores ambientales y sociales así como cambios habituales y ocupacionales.

El cuestionario de IFSF: Análisis y puntuación de los factores

En la evaluación original del sistema de puntuación de IFSF, se realizó un análisis de los componentes principales (usando rotación varimax) para investigar la estructura de los factores del cuestionario. Los elementos del IFSF habían sido seleccionados sobre la base de criterios estadísticos para la inclusión de la pregunta, entre los que tienen carga alta/moderada en un factor, baja carga en un factor cruzado, fiabilidad alta/moderada de ensayo-reensayo y buena discriminación entre el trastorno de la excitación sexual femenina (TESF) y la muestra de control. En el informe original de Rosen, que fue la base del presente estudio, las preguntas fueron agrupadas generalmente en la forma predicha y tuvieron cargas de factor relativamente altas, soportando la validez factorial global del cuestionario final. Las preguntas son equilibradas y podrían usarse en diferentes escenarios sociales. Sin embargo, variaciones culturales regionales y factores de población podrían aún tener un valor impredecible.

Resultados:

Tabla 17: Resultados del cuestionario del IFSF

1. DESEO O INTERÉS SEXUAL

	INCLUSIÓN	4 SEMANAS	8 SEMANAS
TRATAMIENTO	2,33;1,2	3,6;1,1	3,78;1,4
CONTROLES	2,3;1,1	2,2;1	2,8;1,1

2. NIVEL (GRADO) DE DESEO O INTERÉS SEXUAL

T	2,8;1,1	3;1,1	3,2;1
C	2,9;1,3	2,8;1,4	2,9;1

3. EXCITACIÓN SEXUAL (¿CON QUE FRECUENCIA?)

T	2,21	2,9;1	3,32
C	2,3;1,2	2,2;1,1	3,1;1,2

4. NIVEL DE EXCITACIÓN SEXUAL

T	2,1;1,1	3,8;1,2	4,1;1,3
C	2,2;1,2	2,2;1	2,3; 1,2

5. CONFIANZA (EN LA EXCITACIÓN)

T	2,23;1,2	3,9;1,1	3,8;1
C	2,1;1,2	2,2;1,4	2,9;1,2

6. ¿CON QUE FRECUENCIA SATISFACE LA EXCITACIÓN?

T	2,71;1,2	3,4;1,2	3,3;1,3
C	2,6;1,3	2,7;1	3,02;1,1

7. ¿CON QUE FRECUENCIA SE LUBRICA DURANTE LA ACTIVIDAD SEXUAL?

T	3,1;1,3	3,7;1,2	4,2;1,4
C	3;1,1	3,1;1,1	2,9;1,1

8. ¿CON QUE DIFICULTAS SE LUBRICA DURANTE LA ACTIVIDAD SEXUAL?

T	3,9;2,1	3,9;1,3	4,1;1,2
---	---------	---------	---------

C	3,7;	3,5;1,1	3,2; 1,2
9. ¿CON QUE FRECUENCIA MANTIENE LA LUBRICACIÓN HASTA EL FINAL DE LA ACTIVIDAD SEXUAL?			
T	2,3;1,3	4,4;0,7	4,1;1,3
C	2,1;1,1	2,2;1,1	2,3;1
10. ¿CON QUE DIFICULTAD MANTIENE LA LUBRICACIÓN HASTA EL FINAL DE LA ACTIVIDAD SEXUAL?			
T	2,1;1,1	4,1;1	4,2;1,1
C	2,1;1	2,4;1,2	2,3;1,2
11. ¿CON QUE FRECUENCIA ALCANZA EL ORGASMO?			
T	2,1;1	3,5;1,1	3,4;1,3
C	2,2;1,2	2,3;1,5	2,3;1,2
12. ¿CON QUE DIFICULTAD ALCANZA EL ORGASMO?			
T	2,7;1,2	4,3;0,4	4,5;1
C	2,5;1,2	2,7;1,5	2,7;1,3
13. CAPACIDAD PARA ALCANZAR EL ORGASMO			
T	1,7;1,9	3,5;1,4	3,2;1,2
C	1,65;1,2	1,7;1	1,6;1,1
14. CERCANÍA EMOCIONAL			
T	2,1;1,6	4,2;0,7	4,2;1,1
C	2,1;1,1	2,2;1,1	2,2;1,3
15. SATISFACIÓN CON LA RELACIÓN SEXUAL			
T	1,9;1,1	3,8;1,1	3,7;1,3
C	1,7;1,2	1,6;1,2	1,4;1,2
16. SATISFACIÓN CON SU VIDA SEXUAL EN GENERAL			
T	2,1;1,2	3,3;1,1	3,2;1,1
C	2,2;1,1	2,2;1,4	2,4;1,1
17. ¿CON QUE FRECUENCIA TIENE MALESTAR O DOLOR (EN LA PENETRACIÓN)?			
T	2,1;1,2	4,2;0,4	4,1;1,2
C	2,2;1,1	2,3;1,1	2,5;1,1
18. ¿CON QUE FRECUENCIA TIENE MALESTAR O DOLOR (DESPUÉS DE LA PENETRACIÓN)?			
T	2,1;1,2	3,2;0,9	3,1;1,2

C	2,2;1,1	2,3;1,2	2,5;1,1
19. NIVEL (GRADO) DE MALESTAR/DOLOR DURANTE/DESPUÉS DE LA PENETRACIÓN			
T	2,1;1,1	4,3;0,4	4,2;1,3
C	2,1;2	2,2;1	2,1;1,2
	44,64	70,9*	71,71*
	44,15	45,0 ns	47,4

Treinta y seis de 40 mujeres del grupo del Prelox Lady® (edad 50,1±3,1 años; intervalo 45-55 años) completaron el periodo de estudio de ocho semanas. Hubo 39 controles comparables (de 51,2±2,3 años de edad; intervalo 46-55 años) que completaron el seguimiento de ocho semanas de 43 mujeres iniciales. Estos abandonos se produjeron por razones no médicas, debido a la no asistencia a las revisiones o irregularidades para cumplimentar los impresos del IFSF.

Los resultados del análisis del cuestionario de 19 elementos se muestran en la Tabla 17. Se indicaron las puntuaciones para los elementos individuales y los valores de las desviaciones típicas: después de cuatro semanas hubo una mejora significativa ($P<0,05$) en el grupo de tratamiento. El aumento significativo se prolongó hasta el final del periodo de observación de ocho semanas. Se observaron cambios menores e insignificantes en el grupo de control. La puntuación de la mediana del IFSF total en el grupo tratado con Prelox Lady® en la inclusión fue 44,6, que aumentó hasta 70,9 ($P<0,05$) después de cuatro semanas y permaneció en un valor comparable después de ocho semanas (71,7; $P<0,05$ en comparación con el valor inicial).

En el grupo de control la puntuación del IFSF total fue 44,1 en la inclusión (sin diferencia significativa para el grupo de tratamiento), que aumentó marginalmente hasta 45,0 después de cuatro semanas y a 47,4 después de ocho semanas. Los cambios fueron estadísticamente insignificantes. El aumento en la puntuación del IFSF total en el grupo de tratamiento fue significativamente más alto después de la finalización del periodo de observación de ocho semanas en comparación con el grupo de control ($P=0,022$). No se observaron efectos secundarios ni problemas de intolerancia. El cumplimiento fue óptimo, puesto que se usaron correctamente el 97% de los suplementos activos y el 97,3% de los comprimidos no activos.

20 Análisis

El cuestionario del IFSF ha sido desarrollado como un instrumento de auto-información multidimensional para evaluar las dimensiones clave de la función sexual en las mujeres. El cuestionario se considera psicométricamente correcto; es fácil de cumplimentar y ha mostrado ser valioso para poblaciones clínicas y no clínicas con DS. El cuestionario ha sido validado para la evaluación de la función sexual y la calidad de vida de las mujeres en varias pruebas clínicas o estudios epidemiológicos. En mujeres post-menopáusicas, las alteraciones en la perfusión vaginal y en la producción de mucosa cervical y vaginal pueden ser un factor importante en la disfunción sexual. Esto es más evidente en mujeres diabéticas que comúnmente se quejan de sequedad vaginal. En el grupo de tratamiento de este estudio mejoró la sequedad de mucosas, llevando posiblemente a la facilitación del coito natural.

Las glicoproteínas de mucosas (mucinas) del moco cervical/vaginal humano incluyen varias macromoléculas (es decir, serina, treonina, prolina, azúcares, tales como N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina, galactosa, ácido siálico y fructosa). Esta composición puede ser alterada acusadamente en mujeres post-menopáusicas y particularmente en diabéticas. La respuesta a la estimulación con producción de moco puede ser alterada o retrasada, lo que daría como resultado una superficie mucosa más seca. Esto puede causar más dificultad durante el coito y también exponer a las mujeres a infecciones subclínicas. Se han descrito y cuantificado alteraciones en la microcirculación en mujeres diabéticas. Es posible que estas alteraciones importantes, incluyendo una alteración en las respuestas vasomotoras, pueda tener una fuerte asociación con la disfunción sexual en mujeres. Sin embargo, incluso en mujeres no diabéticas, los efectos combinados del envejecimiento de mucosas y niveles hormonales reducidos pueden producir signos y síntomas de nivel más bajo comparables.

La disfunción sexual es un problema común para las mujeres, pero raramente se describe y analiza. Varias acciones fisiológicas están implicadas y son componentes psicológicos muy importantes.

Los tratamientos farmacéuticos para la DS femenina no están disponibles en el momento. Un intento por tratar la DS con sildenafil en mujeres post-menopáusicas no fue eficaz. Asimismo, el tratamiento hormonal puede causar importantes efectos secundarios. Este estudio indica una mejora significativa en la sequedad, pudiendo obtenerse con Prelox Lady® una disminución resultante del malestar y el dolor. Esto a su vez puede relacionarse con un aumento de la frecuencia del coito y una relación más satisfactoria. Es probable que estas observaciones sean confirmadas en estudios más amplios con Prelox Lady® actualmente en curso con mujeres pre-menopáusicas y menopáusicas.

Una comparación de nuestro estudio con los estudios llevados a cabo por Ito y colaboradores muestra mejores resultados en nuestro grupo de estudio. Esto puede deberse a un intervalo de edades definido más estrecho, ya que el estudio de Ito et al., incluyó mujeres en edades que variaban desde 20 hasta más de 77 años.

- 5 Además, las mujeres reclutadas por Ito tenían antecedentes socioculturales diferentes. Este estudio ofrece una perspectiva interesante en la mejora de la función sexual femenina que requiere de investigación clínica adicional.

El cuestionario del IFSF (Índice de la Función Sexual Femenina de Rosen)

El deseo o interés sexual es una sensación que incluye querer tener una experiencia sexual, sentirse receptiva al inicio sexual por la pareja y pensar o fantasear en tener relaciones sexuales.

1. ¿Con qué frecuencia siente usted deseo o interés sexual?

- 10 Casi siempre o siempre

La mayoría de las veces (más de la mitad del tiempo)

Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)

Pocas veces (menos de la mitad del tiempo)

Casi nunca o nunca

- 15 2. ¿Cómo clasificaría su nivel (grado) de deseo o interés sexual?

Muy alto

Alto

Moderado

Bajo

- 20 Muy bajo o ninguno en absoluto

La excitación sexual incluye aspectos físicos y mentales de excitación sexual. Puede incluir sensaciones de tibieza o cosquilleo en los genitales, lubricación (humedad) o contracciones musculares.

3. ¿Con qué frecuencia se sintió sexualmente excitada ("caliente") durante la actividad sexual o coito?

Sin actividad sexual

- 25 Casi siempre o siempre

La mayoría de las veces (más de la mitad del tiempo)

Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)

Pocas veces (menos de la mitad del tiempo)

Casi nunca o nunca

- 30 4. ¿Cómo clasificaría su nivel de excitación sexual ("caliente") durante la actividad sexual o coito?

Sin actividad sexual

Muy alto

Alto

Moderado

- 35 Bajo

Muy bajo o ninguno en absoluto

5. ¿Qué confianza tenía usted de excitarse sexualmente durante la actividad sexual o coito?

Sin actividad sexual

Confianza muy alta

Confianza alta

Confianza moderada

Confianza baja

Confianza muy baja o ninguna

5 6. ¿Con que frecuencia ha estado satisfecha con su excitación durante la actividad sexual o coito?

Sin actividad sexual

Casi siempre o siempre

La mayoría de las veces (más de la mitad del tiempo)

Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)

10 Pocas veces (menos de la mitad del tiempo)

Casi nunca o nunca

7. ¿Con que frecuencia llegó a lubricarse ("se humedeció") durante la actividad sexual o coito?

Sin actividad sexual

Casi siempre o siempre

15 La mayoría de las veces (más de la mitad del tiempo)

Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)

Pocas veces (menos de la mitad del tiempo)

Casi nunca o nunca

8. ¿Qué dificultad tuvo para lubricarse ("humedecerse") durante la actividad sexual o coito?

20 Sin actividad sexual

Extremadamente difícil o imposible

Muy difícil

Difícil

Ligeramente difícil

25 Sin dificultad

9. ¿Con que frecuencia mantuvo su lubricación ("humedad") hasta la finalización de la actividad sexual o coito?

Sin actividad sexual

Casi siempre o siempre

La mayoría de las veces (más de la mitad de las veces)

30 Algunas veces

Casi la mitad del tiempo

Pocas veces (menos de la mitad del tiempo)

Casi nunca o nunca

35 10. ¿Qué dificultad tuvo para mantener su lubricación ("humedad") hasta la finalización de la actividad sexual o coito?

Sin actividad sexual

Extremadamente difícil o imposible

- Muy difícil
Difícil
Ligeramente difícil
Sin dificultad
- 5 11. Cuando tuvo estimulación sexual o coito, ¿con qué frecuencia alcanzó el orgasmo (clímax)?
Sin actividad sexual
Casi siempre o siempre
La mayoría de las veces (más de la mitad del tiempo)
Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)
- 10 Pocas veces (menos de la mitad del tiempo)
Casi nunca o nunca
12. Cuando tuvo estimulación sexual o coito, ¿qué dificultad tuvo para alcanzar el orgasmo (clímax)?
Sin actividad sexual
Extremadamente difícil o imposible
- 15 Muy difícil
Difícil
Ligeramente difícil
Sin dificultad
- 20 13. ¿Cómo quedó de satisfecha de su capacidad para alcanzar el orgasmo (clímax) durante la actividad sexual o coito?
Sin actividad sexual
Muy satisfecha
Moderadamente satisfecha
Casi igualmente satisfecha que insatisfecha
- 25 Moderadamente insatisfecha
Muy insatisfecha
14. ¿Cómo quedó de satisfecha de la intensidad de cercanía emocional durante la actividad sexual entre usted y su pareja?
Sin actividad sexual
- 30 Muy satisfecha
Moderadamente satisfecha
Casi igualmente satisfecha que insatisfecha
Moderadamente insatisfecha
Muy insatisfecha
- 35 15. ¿Cómo ha quedado de satisfecha de su relación sexual con su pareja?
Muy satisfecha
Moderadamente satisfecha

Casi igual satisfecha que insatisfecha

Moderadamente insatisfecha

Muy insatisfecha

16. ¿Cómo ha estado de satisfecha con su vida sexual en general?

5 Muy satisfecha

Moderadamente satisfecha

Casi igual satisfecha que insatisfecha

Moderadamente insatisfecha

Muy insatisfecha

10 17. ¿Con que frecuencia experimenta usted malestar o dolor durante la penetración vaginal?

No intenté el coito

Casi siempre o siempre

La mayoría de las veces (más de la mitad del tiempo)

Algunas veces (casi la mitad del tiempo)

15 Pocas veces (menos de la mitad del tiempo)

Casi nunca o nunca

18. ¿Con que frecuencia experimentó malestar o dolor después de la penetración vaginal?

No intenté el coito

Casi siempre o siempre

20 La mayoría de las veces (más de la mitad del tiempo)

Algunas veces (casi la mitad del tiempo)

Pocas veces (menos de la mitad del tiempo)

Casi nunca o nunca

19. ¿Cómo clasificaría su nivel (grado) de malestar o dolor durante o después de la penetración vaginal?

25 No intenté el coito

Muy alto

Alto

Moderado

Bajo

30 Muy bajo o ninguno en absoluto

Ejemplo 3: Actividades sinérgicas de combinaciones de extracto de proantocianidinas-L-arginina/L-citrulina con extracto de *Rosa canina* añadido para la función sexual femenina

La función sexual femenina se puntúa usando el cuestionario del "Índice de la Función Sexual Femenina" (IFSF) establecido [Rosen et al., 2000]. El cuestionario permite puntuar la prevalencia de seis subcategorías (dominios) relacionadas con la función sexual femenina, con puntuaciones mínimas y máximas dadas:

35	Deseo	1,2 - 6
	Excitación	0 - 6
	Lubricación	0 - 6

Satisfacción 0,8 - 6

Dolor 0 - 6

Fueron investigadas mujeres adultas de todas las edades que presentaron una puntuación inferior a cuatro puntos de los seis puntos máximos para los cinco dominios.

- 5 La investigación ilustra el número de mujeres que responden a la intervención detallada en las tablas después de cuatro semanas de tratamiento con una puntuación igual o mayor a cuatro puntos para los cinco dominios.

Las mujeres respondieron con mejora, como se explicó antes, a la ingesta del siguiente suministro diario.

20 mg de <i>Pycnogenol</i> + 200 mg de L-arginina + 200 mg de citrulina	<i>Rosa canina</i> 50 mg
Mujeres que respondieron	
16/26	4/27
24/26	

20 mg de extracto de cacao + 200 mg de L-arginina + 200 mg de citrulina	<i>Rosa canina</i> 50 mg
Mujeres que respondieron	
9/22	5/23
19/23	

20 mg de extracto de té verde + 200 mg de L-arginina + 200 mg de citrulina	<i>Rosa canina</i> 50 mg
Mujeres que respondieron	
11/24	4/24
20/23	

20 mg de extracto de semillas de uva + 200 mg de L-arginina + 200 mg de citrulina	<i>Rosa canina</i> 50 mg
Mujeres que respondieron	
13/26	6/28
23/27	

20 mg de extracto de arándano + 200 mg de L-arginina + 200 mg de citrulina	<i>Rosa canina</i> 50 mg
Mujeres que respondieron	
13/26	4/25
21/25	

80 mg de extracto de semillas de uva + 200 mg de L-arginina + 200 mg de citrulina	<i>Rosa canina</i> 50 mg
Mujeres que respondieron	
11/25	5/26
20/24	

Los resultados muestran que el extracto de *Rosa canina* añadido a una mezcla de 200 mg de L-arginina + citrulina más un extracto rico en proantocianidinas (*Pycnogenol*[®], cacao, té verde, semillas de uva, arándano) desempeña un efecto sinérgico medido por el número de mujeres que respondieron al tratamiento por la mejora de su función sexual. Los resultados obtenidos en el IFSF evidencian que la adición de *Rosa canina* o sus extractos a una mezcla que consiste en una fuente de arginina y una fuente de proantocianidinas son mucho mejores que la simple adición de los resultados obtenidos para *Rosa canina* sola por un lado y los resultados obtenidos para una mezcla que consistía en una fuente de arginina y una fuente de proantocianidinas por el otro (comparación con la solicitud de patente de EE.UU. 2004/13708 Rohdewald). Esta es la prueba de un efecto sinérgico inesperado y sorprendente en las pacientes femeninas.

10 Referencias

Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblurn S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. *The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function*. J. Sex Marital Ther. 26: 191-208, 2000.

15 Ejemplo 4: Actividades sinérgicas de combinaciones de extracto de proantocianidinas-L-arginina con extracto de *Quercus robur* añadido para la función sexual masculina

La función sexual masculina se clasifica usando el cuestionario del "Índice Internacional de la Función Eréctil" (IIFE) establecido [Rosen et al., 1997]. Un subconjunto de sólo 6 preguntas (Nº 1-5 más 15) de las 30 preguntas totales está relacionado con la función eréctil con valores que varían de cero el mínimo hasta 30.

Para evitar comunicación de las puntuaciones exactas de IIFE [0-30], se juzgan los hombres que tienen problemas eréctiles moderados en la línea base con valores 13-18 y después del tratamiento que logran capacidades eréctiles suficientes (valores de 19 y superiores). Se seleccionó que la duración del tratamiento fuera 2 semanas debido a que se había publicado previamente que después de 4 semanas con Prelox[®] (solicitud de patente de EE.UU. 2004/137081) el IIFE alcanzaba 28/30. Eso no deja espacio para ninguna actividad sinérgica adicional.

Las puntuaciones totales de la función eréctil pueden interpretarse como sigue:

25	Puntuación	Interpretación
	0-6	Disfunción intensa
	7-12	Disfunción moderada
	13-18	Disfunción leve a moderada
	19-24	Disfunción leve
30	25-30	Sin disfunción

Los hombres respondieron con mejora como se explicó antes.

80 mg de <i>Pycnogenol</i> + 2,8 g de L-arginina	<i>Quercus robur</i> 50 mg
Hombres que respondieron	
12/25	6/25
22/24	

80 mg de extracto de cacao + 2,8 g de L-arginina	<i>Quercus robur</i> 50 mg
Hombres que respondieron	
10/23	4/20
17/21	

80 mg de extracto de té verde + 2,8 g de L-arginina	<i>Quercus robur</i> 50 mg
Hombres que respondieron	
10/25	5/23
19/23	

80 mg de extracto de semillas de uva + 2,8 g de L-arginina	<i>Quercus robur</i> 50 mg
Hombres que respondieron	
8/19	4/20
15/20	

5 Los resultados muestran que el extracto de *Quercus robur* añadido a una mezcla de 2,8 g de L-arginina + un extracto rico en proantocianidinas (*Pycnogenol*, cacao, té verde, semillas de uva, arándano) desempeña un efecto sinérgico medido por el número de hombres que respondieron al tratamiento para la mejora de su función sexual. Los resultados obtenidos en el IIFE evidencian que la adición de *Quercus robur* (madera de roble) o sus extractos a una mezcla que consiste en una fuente de arginina y una fuente de proantocianidinas son mucho mejores que los resultados obtenidos por la simple adición a *Quercus robur* sólo por un lado y los resultados obtenidos para una mezcla que consiste en una fuente de arginina y una fuente de proantocianidinas por el otro (comparación con la solicitud de patente de EE.UU. 2004/137081 Rohdewald). Esta es la prueba de un efecto sinérgico inesperado y sorprendente en pacientes masculinos.

Ejemplo 5: Actividades sinérgicas de combinaciones de extracto de proantocianidinas-L-arginina con combinación añadida de extracto de *Quercus robur* y extracto de *Rosa canina* para la función sexual masculina y femenina

Los hombres respondieron con mejora como se explicó antes.

80 mg de <i>Pycnogenol</i> + 2,8 g de L-arginina	<i>Quercus robur</i> 100 mg y <i>Rosa canina</i> 50 mg
Hombres que respondieron	
13/26	7/26
23/25	

15 Las mujeres respondieron con mejora como se explicó antes.

80 mg de <i>Pycnogenol</i> + 2,8 g de L-arginina	<i>Quercus robur</i> 100 mg y <i>Rosa canina</i> 50 mg
Mujeres que respondieron	
11/24	4/21
18/21	

20 Los resultados demuestran que la combinación de extracto de *Quercus robur* y extracto de *Rosa canina* añadida a una mezcla de 2,8 g de L-arginina + un extracto rico en proantocianidinas (*Pycnogenol*) desempeña un efecto sinérgico medido por el número de hombres y mujeres que respondieron al tratamiento para la mejora de su función sexual. Los resultados obtenidos evidencian que la adición de una mezcla de *Quercus robur* (madera de roble) o sus extractos y *Rosa canina* o sus extractos a una composición que consiste en una combinación de una fuente de arginina y una fuente de proantocianidinas son mucho mejores que los resultados obtenidos por la simple adición de *Quercus robur* y *Rosa canina* por un lado y los resultados obtenidos para la composición que consiste en una combinación de una fuente de arginina y una fuente de proantocianidinas por el otro (comparación frente a respectivamente la solicitud de patente de EE.UU. 2004/137081 y la patente de RU 2388811). Esta es la prueba de un efecto sinérgico inesperado y sorprendente en pacientes masculinos y femeninos.

Ejemplo 6: Efectos de L-arginina añadida a una combinación de extracto rico en proantocianidinas y extracto de *Rosa canina* para la función sexual femenina

Las mujeres respondieron con mejora como se explicó antes.

80 mg de <i>Pycnogenol</i> + 50 mg de <i>Rosa canina</i>	2,8 g de L-arginina
Mujeres que respondieron	
13/27	5/26
24/26	

5 Los resultados muestran que 2,8 g de L-arginina añadidos a una mezcla de un extracto rico en proantocianidinas (*Pycnogenol*) y extracto de *Rosa canina* desempeña un efecto sinérgico medido por el número de mujeres que respondieron al tratamiento para la mejora de su función sexual. Los resultados obtenidos evidencian que la adición de una mezcla de *Rosa canina* o sus extractos y una fuente de proantocianidinas a una fuente de arginina son mucho mejores que los resultados obtenidos por la simple adición de proantocianidinas y *Rosa canina* por un lado y los resultados obtenidos para una fuente de arginina sola por el otro (comparación frente al documento WO 2008/115583 MINI JOHN). Esta es la prueba de un efecto sinérgico inesperado y sorprendente en los pacientes masculinos y femeninos.

10

REIVINDICACIONES

1. Una preparación que consiste en una combinación de:
 - una fuente de proantocianidinas que contiene un extracto vegetal seleccionado entre extractos de corteza de pino, semillas de uva, manzanas, piel de cacahuete, nueces, granadas, frambuesas, grosellas (negras), moras azules, almendras, té, espino, cacao o sus combinaciones,
 - una fuente de arginina, en donde dicha fuente de arginina es arginina o citrulina u ornitina o una sal o dipéptido de L-arginina y ácido aspártico,
 - escaramujo y/o sus extractos o *Quercus robur* y/o sus extractos o una de sus mezclas y un excipiente adecuado; para uso en mejorar la aptitud o el bienestar sexual o el mejoramiento sexual en ambos sexos.
2. Una preparación que consiste en una combinación de:
 - una fuente de proantocianidinas que contiene un extracto vegetal seleccionado entre extractos de corteza de pino, semillas de uva, manzanas, piel de cacahuete, nueces, granadas, frambuesas, grosellas (negras), moras azules, almendras, té, espino, cacao o sus combinaciones,
 - una fuente de arginina, en donde dicha fuente de arginina es arginina o citrulina u ornitina o una sal o dipéptido de L-arginina y ácido aspártico,
 - escaramujo y/o sus extractos o *Quercus robur* y/o sus extractos o una de sus mezclas y un excipiente adecuado; para uso en tratar o prevenir la disfunción sexual en ambos sexos.
3. La preparación para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que consiste en una combinación de:
 - una fuente de proantocianidinas que contiene un extracto vegetal seleccionado entre extractos de corteza de pino, semillas de uva, manzanas, piel de cacahuete, nueces, granadas, frambuesas, grosellas (negras), moras azules, almendras, té, espino, cacao o sus combinaciones,
 - una fuente de arginina, en donde dicha fuente de arginina es arginina o citrulina u ornitina o una sal o dipéptido de L-arginina y ácido aspártico,
 - escaramujo y/o sus extractos o *Quercus robur* y/o sus extractos y un excipiente adecuado.
4. La preparación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha fuente de arginina es aspartato de arginina.
5. La preparación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el extracto vegetal se origina de corteza de pino, preferiblemente de la corteza de pino marítimo francés.
6. La preparación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el escaramujo y/o sus extractos comprenden carotenoides, tocoferoles, tocotrienoles, vitamina C, polifenoles y glicósidos de compuestos de mono- o di- o tri-acilglicerol.
7. La preparación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el escaramujo y/o sus extractos consisten en *Rosa canina*.
8. La preparación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el excipiente adecuado es un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. La preparación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de una preparación alimenticia, un suplemento dietético, un producto nutracéutico o una bebida.
10. La preparación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de un medicamento.
11. La preparación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que dicha preparación se administra a una dosificación entre 5 mg al día y 2.000 mg al día.

FIGURA 1

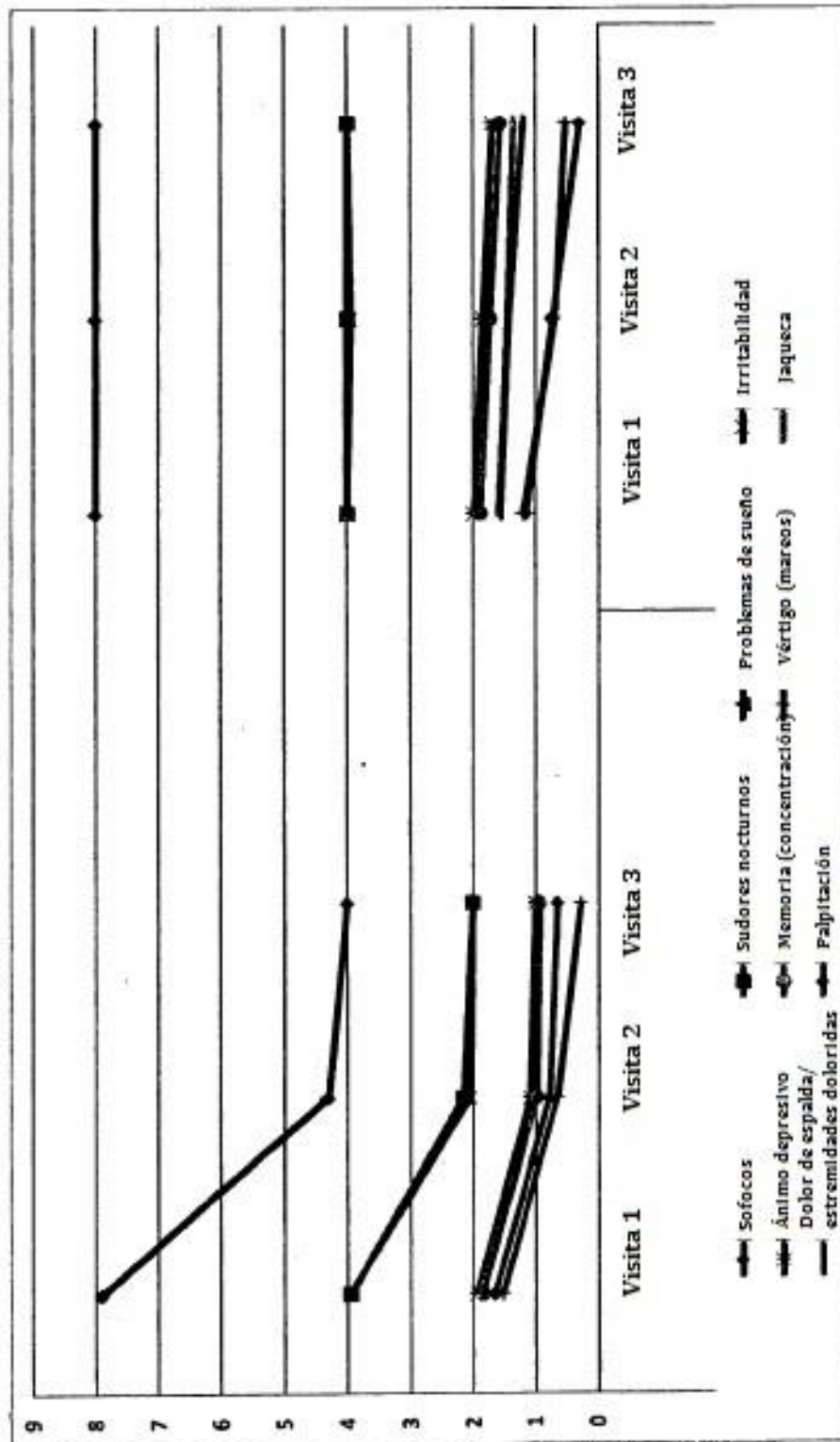


FIGURA 2

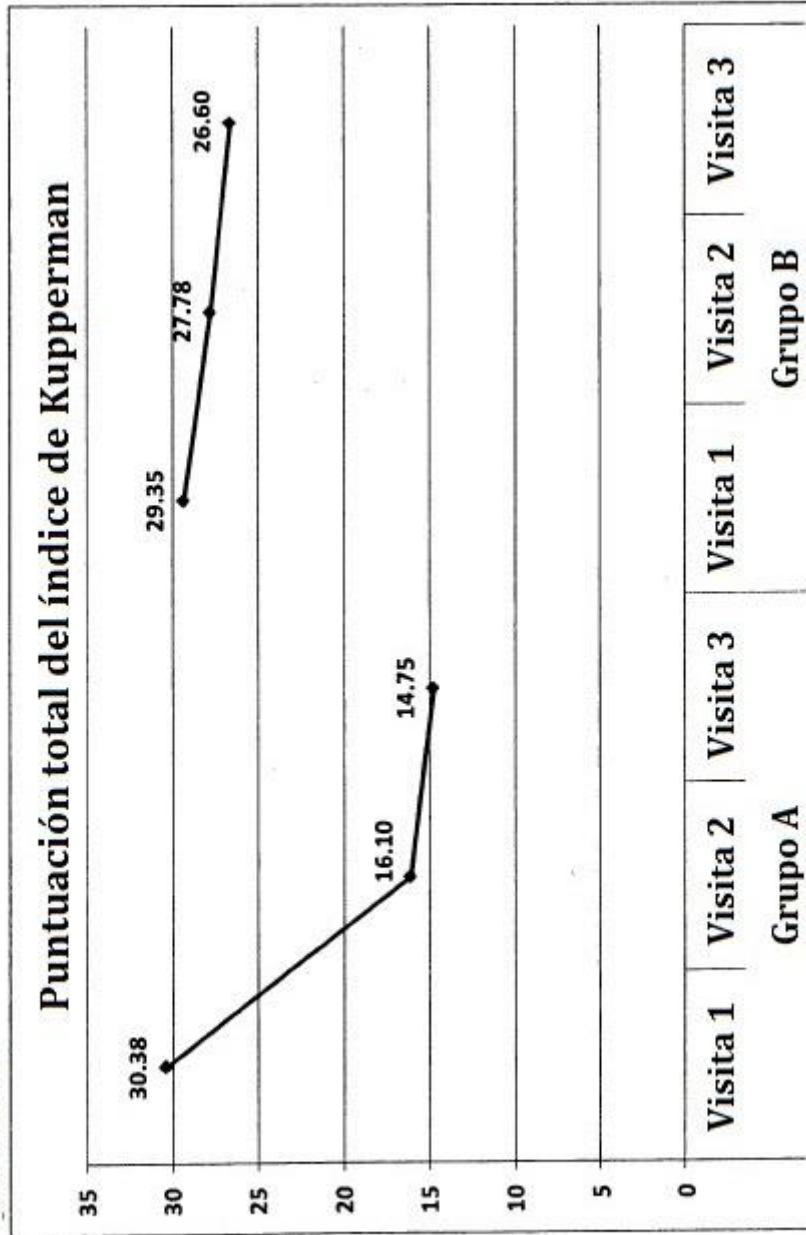


FIGURA 3

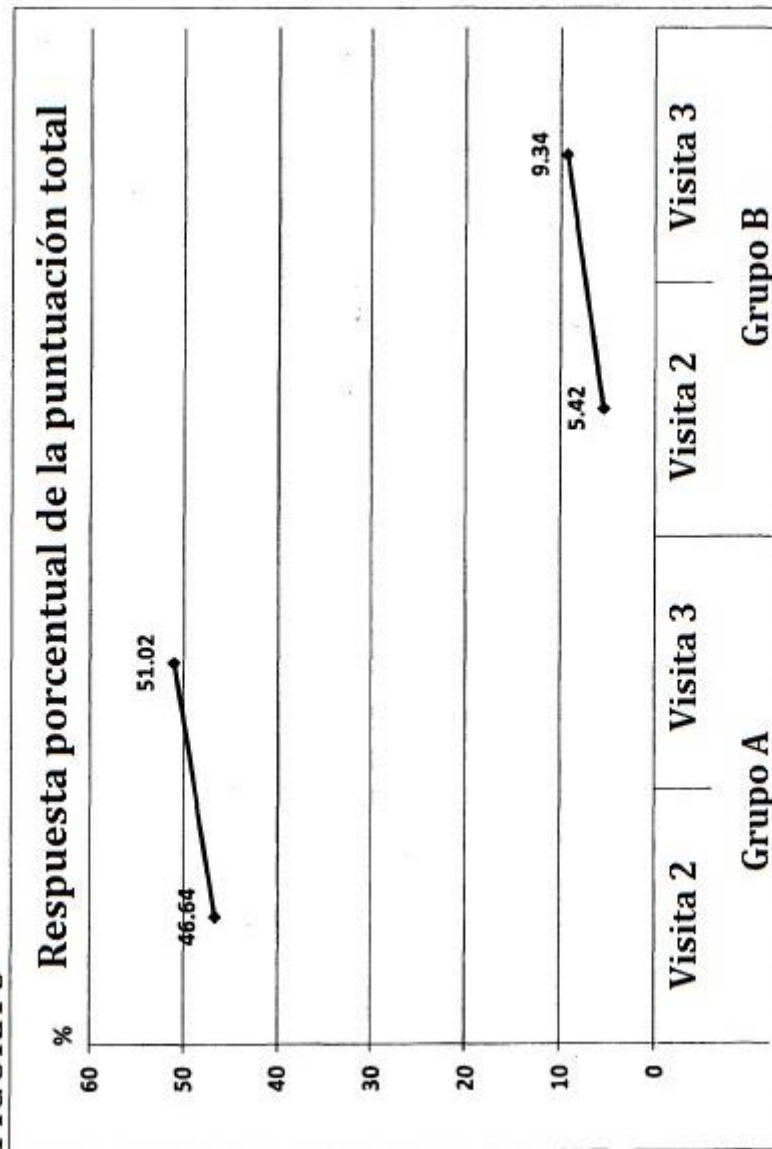


FIGURA 4

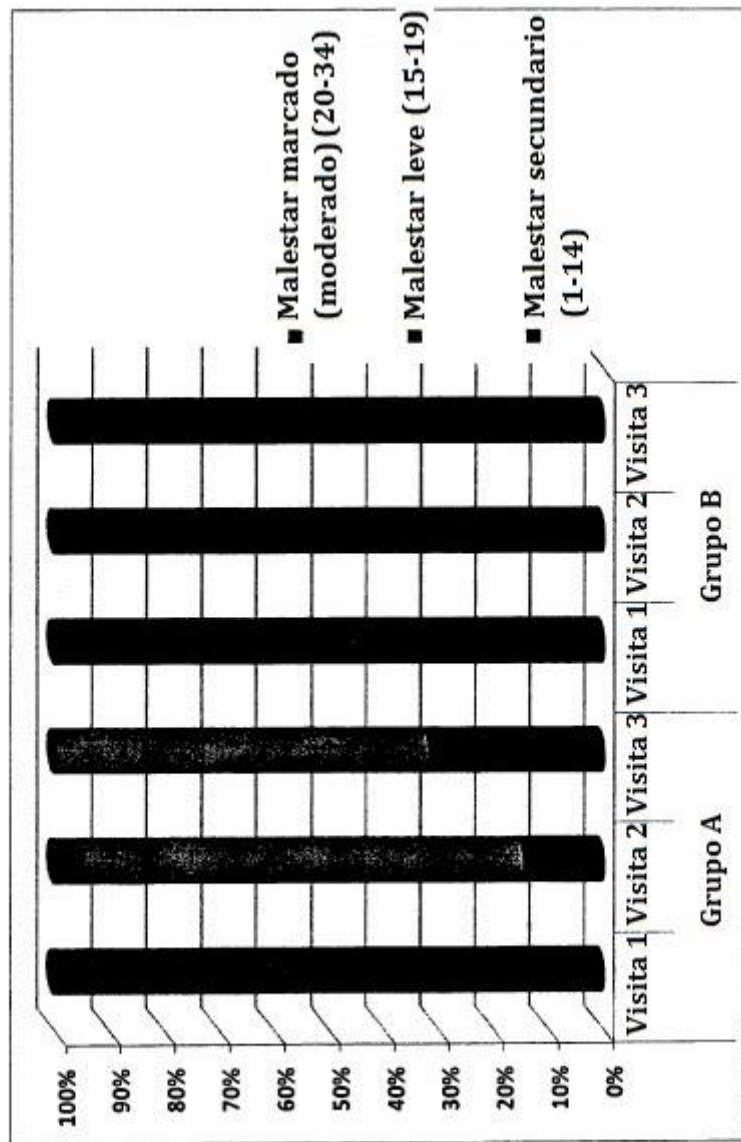


FIGURA 5

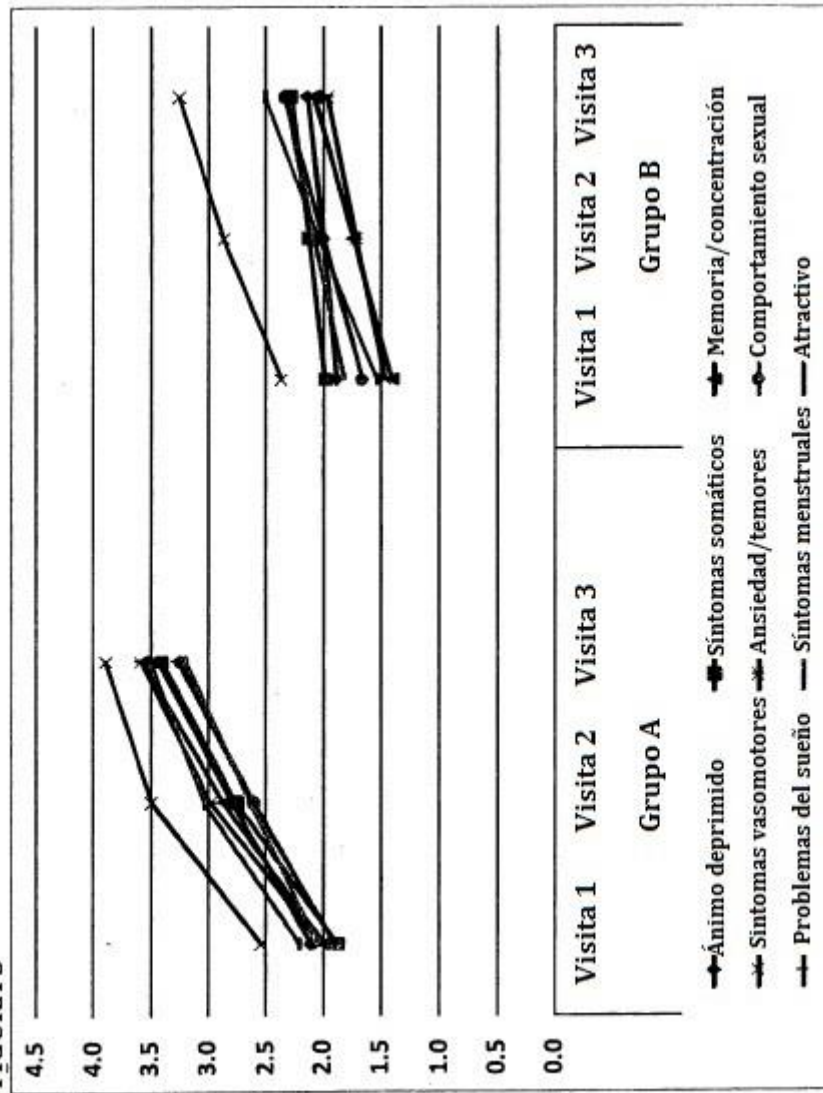


FIGURA 6

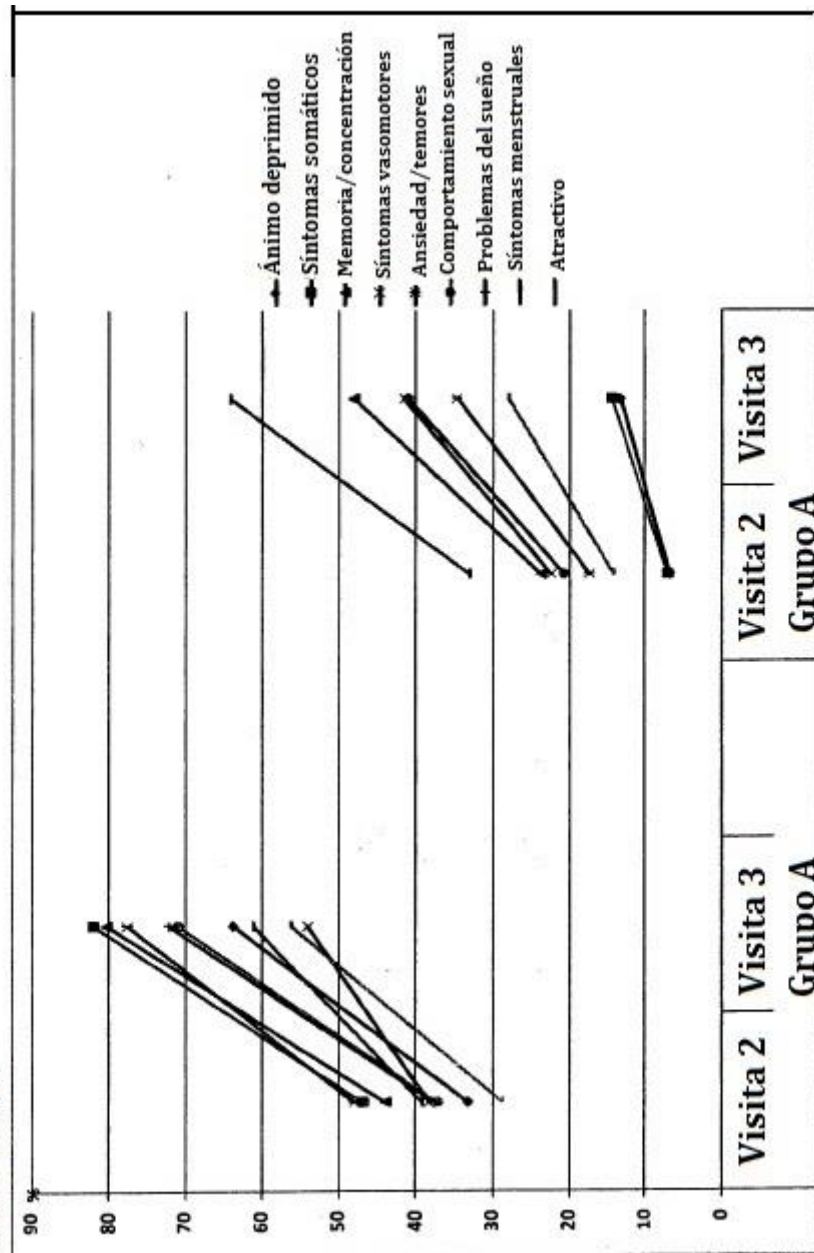


FIGURA 7

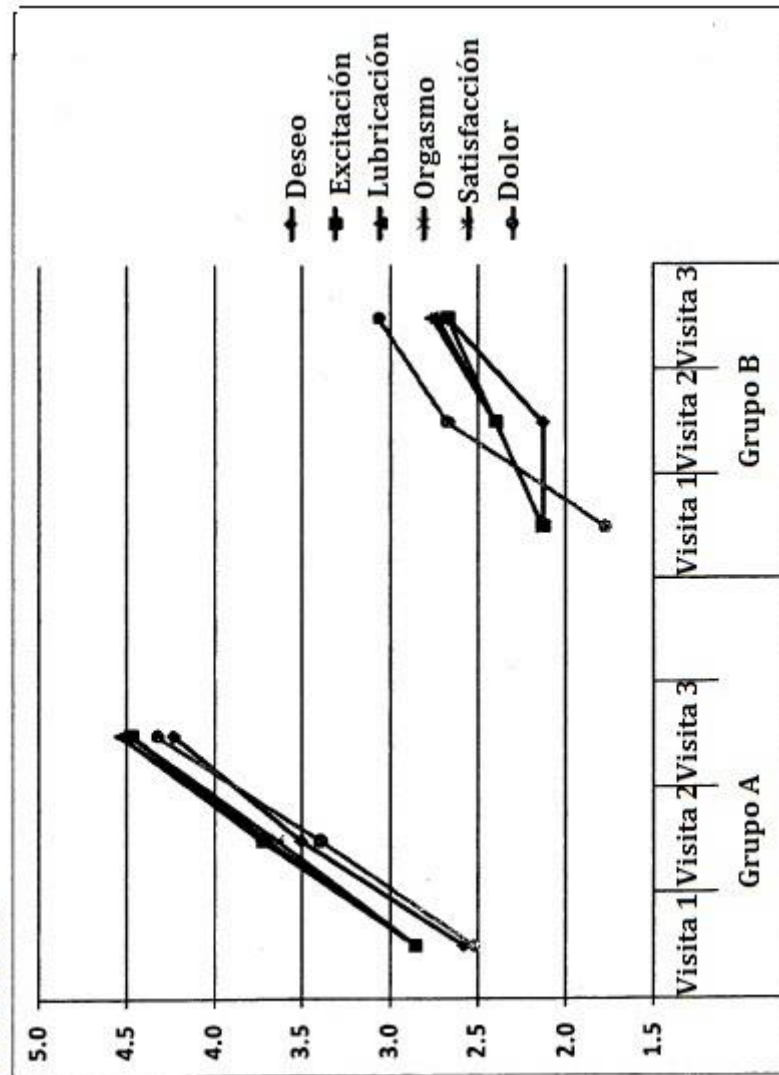


FIGURA 8

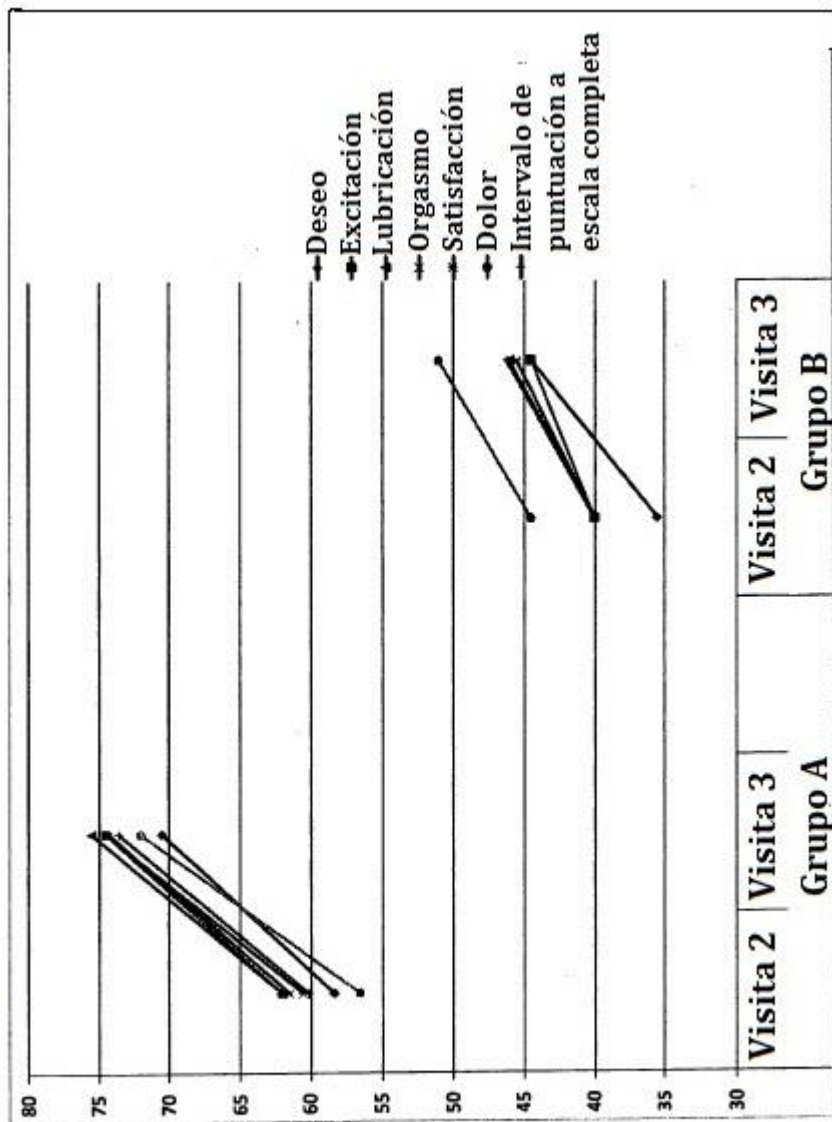


FIGURA 9

