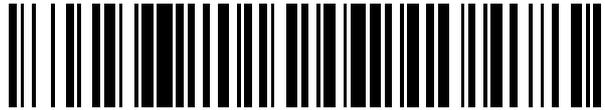


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 193**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/906** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61P 15/10** (2006.01)  
**A61K 36/752** (2006.01)  
**A61K 36/77** (2006.01)  
**A61K 36/9068** (2006.01)  
**A61K 36/185** (2006.01)  
**A61K 36/575** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011 E 11841157 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2637505**

54 Título: **Composiciones para tratar la disfunción eréctil**

30 Prioridad:

**19.10.2010 US 907113**

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

**23.10.2015**

73 Titular/es:

**K.L.R.M. LLC (100.0%)  
300 East San Antonio Drive  
Long Beach, CA 90807, US**

72 Inventor/es:

**RAJFER, JACOB;  
MILCHTEIM, MAURO y  
KATSKE, FLOYD ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 549 193 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones para tratar la disfunción eréctil

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona a composiciones y a formas de dosificación para tratar, inhibir el inicio y/o retardar la velocidad de desarrollo de la disfunción eréctil ("ED"), y en particular se relaciona a composiciones y a formas de dosificación para tratar, inhibir el inicio y retardar la disfunción eréctil relacionada con la edad ("ARED").

10

**Antecedentes**

La impotencia o disfunción eréctil (ED) es un problema que la mayoría de los hombres enfrentará en algún momento en su vida. De hecho, en el momento en el que un hombre alcanza 50 años de edad, tiene aproximadamente una probabilidad de 1 sobre 2 de tener algún problema con su erección. El problema podría ser ya sea alcanzar y/o mantener su erección bastante tiempo para completar el acto sexual. A medida que los hombres envejecen, la probabilidad de obtener ED se incrementa tal que un hombre de 60 años tiene aproximadamente un 60 % de probabilidad de tener ED, un hombre de 70 años tiene aproximadamente un 70 % de probabilidad, etc. Incluso hombres de 40 años tienen una probabilidad de aproximadamente 40 % de tener alguna forma de ED, mientras que se ha extrapolado que los hombres de 30 y 20 años tienen una probabilidad de aproximadamente 30 % y 20 %, respectivamente, de haber notificado que algo ha cambiado con su función eréctil.

Desde un punto de vista antropológico o evolutivo, la demanda en los órganos reproductores inclusive de función eréctil disminuye después de que los hombres pasan su edad reproductiva pico que varía desde su edad adolescente a los 20 años. La edad real de inicio de ED en un individuo depende de muchos factores, tales como la genética, salud, estilo de vida, etc. La razón principal por la que la ED se manifiesta por sí misma, sin considerar la edad de inicio, es debido a una alteración en el músculo liso cavernoso (CSM) corporal, que está ubicado dentro de los cuerpos cavernosos o corporales del pene.

La función del CSM en el proceso eréctil es recibir y atrapar la sangre que entra a los cuerpos corporales. Esto se realiza cuando el CSM se somete a relajación que le permite abrir y crear espacios o sinusoides en los cuales entran acumulaciones de sangre. La acumulación de esta sangre en los espacios sinusoidales incrementa la presión dentro de los cuerpos corporales y cuando se alcanza una cierta presión intracorporal, la presión cierra las venas que drenan la sangre fuera de los cuerpos corporales, esencialmente atrapándola dentro de los cuerpos corporales. Clínicamente, así es cómo el tejido CSM es capaz de alcanzar (al crear espacios para que se acumule la sangre dentro) y de mantener (al cerrar las venas) una erección. Es cuando este CSM comienza a degradarse de alguna manera u otra y llega a ser incapaz de ya sea relajarse lo suficiente para crear estos espacios donde la sangre normalmente es atrapada o no puede mantener su relajación bastante tiempo de modo que no logra comprimir las venas que proporcionan la salida para la sangre de los cuerpos corporales de modo que la ED comienza a ser manifestada. Mientras que algunos hombres no pueden notar signos de ED hasta una época más tardía de su vida, es inevitable que la ED se presente si se vive bastante tiempo.

Hay múltiples rutas bioquímicas involucradas en la erección y disfunción del pene. Sin estimulación, la flacidez se puede considerar como el estado de línea base. La flacidez se debe a que las células del músculo liso cavernoso ("CSM") del cuerpo se contraen y las arteriolas helicinales se contraen suficientemente para limitar el flujo de sangre a los senos cavernosos del cuerpo; el sistema nervioso simpático y la descarga adrenérgica tónica mantienen la contracción de línea de base de las células del músculo liso y el suministro de sangre de la arteriola (por ejemplo, rutas adrenérgicas, colinérgicas y no adrenérgicas-no colinérgicas). De esta manera, una combinación de rutas metabólicas está involucrada en inducir los procesos eréctiles que involucran la relajación del músculo liso, la dilatación arterial y la oclusión venosa.

Como se ha mencionado anteriormente, alrededor de los 50 años, la mitad de todos los hombres tendrá ED perceptible. La presencia de ciertas enfermedades, por ejemplo, diabetes, o ciertos estilos de vida, por ejemplo, el tabaquismo, pueden acelerar en tiempo el inicio genéticamente predeterminado de la degradación del CSM tal que los hombres con diabetes tienden a alcanzar ED en edad más joven cuando se comparan con los no diabéticos. Se cree que la degradación del CSM finalmente es el resultado del estrés oxidativo; el proceso de oxidación dentro del CSM es acelerado por ciertas enfermedades (por ejemplo, diabetes) y los estilos de vida (por ejemplo, tabaquismo), etc. La oxidación de este tejido finalmente da por resultado una pérdida progresiva de las células del CSM y un incremento correspondiente en las fibras de colágeno o tejido fibroso. En un cierto nivel de pérdida del CSM dentro del tejido corporal, que algunos estiman que está entre 10 y 20 % de las células CSM, el impacto en la función eréctil llega a ser notable. El primer reconocimiento de que el mecanismo eréctil en una persona está empeorando es el incremento en el tiempo en que toma lograr erecciones subsecuentes. Este tiempo entre las erecciones subsecuentes es llamado el período refractario y es la primera indicación de que el tejido CSM está cambiando para el empeoramiento.

65 Cuando las células CSM comienzan a someterse a oxidación y se deterioran ya sea como un resultado del

envejecimiento o por alguna otra causa, el CSM comienza a inducir una enzima llamada óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) que produce óxido nítrico en altas cantidades dentro de las células que comienza a combatir el estrés oxidativo. Esta inducción de óxido nítrico (NO) mediante iNOS es diferente del NO que se encuentra en los nervios del cuerpo incluyendo los nervios que inervan las células CSM. Este NO en los nervios se produce por una enzima relacionada, la óxido nítrico sintasa neuronal (“nNOS”) y en el pene solamente libera NO cuando el paciente se estimula sexualmente. Este NO de la nNOS es el principal químico que está involucrado en la relajación de las células CSM y por consiguiente es requerido para la iniciación y mantenimiento de una erección normal. Por lo tanto, mientras que la nNOS está normalmente presente en los nervios que inervan el pene, la iNOS normalmente no está presente en las células CSM del pene y solamente es inducida por las células CSM por sí mismas cuando las células experimentan el estrés oxidativo. Sin embargo, cuando la iNOS se induce como se observa en la patente de los Estados Unidos 5, 594,032, la disfunción eréctil humana puede ser mejorada mediante el tratamiento con iNOS, inductores de iNOS o ADnC de iNOS. Además, el antecedente de disfunción sexual, enfermedad urogénica, ED y tratamientos semejantes se pueden encontrar en la patente de los Estados Unidos 6,133,281, patente de los Estados Unidos 6,007,824, publicación de patente de los Estados Unidos 2005/0085486, y Schwartz, Eric, y colaboradores, “Sildenafil Preserves Intracorporeal Smooth Muscle After Radical Retropubic Prostatectomy”, The Journal of Urology. Vol 171, pp. 771-774, Febrero del 2004.

Con referencia a la publicación de patente de los Estados Unidos 2005/0085486, la enfermedad fibrótica se enlaza a desórdenes reproductores y enfermedad cardiovascular, ambos que son prevalentes en sujetos masculinos envejecidos. La necesidad ubicua y percibida por gran tiempo para tratar la disfunción sexual ha conducido a procedimientos de tratamiento quirúrgico y farmacológico. El éxito comercial actual de medicaciones de prescripción bajo las marcas comerciales VIAGRA®, LEVITRA® y CIALIS® para el tratamiento de ED demuestra la necesidad no percibida y difundida para los tratamientos efectivos para ED, particularmente para pacientes que se presentan con síntomas de ED avanzados lo suficiente de modo que las erecciones de la duración satisfactoria en el tiempo deseado no se pueden realizar confiablemente al tomar el fármaco de prescripción.

Así, aún permanece una necesidad ubicua y muy percibida para tratar ED antes de que progrese al punto donde se requiere intervención farmacológica y/u otra intervención médica con el fin de tener el desempeño sexual deseado. No obstante, los fármacos para ED actuales, tal como VIAGRA® y CIALIS®, se prescriben generalmente solo después de que el paciente se ha presentado con los síntomas de ED. Estos fármacos pertenecen a una clase de fármacos llamados inhibidores de fosfodiesterasa Tipo 5 (PDE5). La PDE5 es una enzima que descompone cGMP una vez que se forma y los inhibidores de PDE5 similares a Viagra, Cialis y Levitra previenen al cGMP de descomponerse de modo que el efecto del cGMP sobre los tejidos es mejorado. Con respecto a la función eréctil, el cGMP se forma dentro del CSM de una reacción que es iniciada por el NO que se libera del nervio cavernoso después de la estimulación sexual. El NO que comienza la respuesta eréctil viene de la enzima nNOS que está ubicada en las terminaciones nerviosas. El NO entra a las células CSM y causa que se presente una reacción. El NO activa la enzima guanilil ciclasa soluble (SGC) en el citoplasma del CSM y esta enzima a su vez convierte guanosina trifosfato (GTP) y guanosina monofosfato cíclico (cGMP). Un incremento en cGMP estimula la proteína quinasa G para fosforilar los canales de potasio y calcio causando una disminución en el calcio citosólico, dilatación de las arteriolas helicinales y la relajación del músculo liso trebecular donde están ubicadas todas las células CSM. Como se ha mencionado anteriormente, la relajación del músculo liso conduce a un incremento en el volumen intracavernoso, iniciando el proceso eréctil. Normalmente, la enzima PDE5 endógena degrada cGMP que revierte la relajación de las células del músculo liso y conduce a la pérdida de erección mientras que la ingestión de estos inhibidores de PDE5 antes de la estimulación sexual previene la degradación del cGMP que se forma para de esta manera prolongar cualquier relajación del CSM y aumentar cualquier respuesta eréctil.

Actualmente, una persona que sufre de ED necesita ver un doctor y obtener una prescripción para un tratamiento por adelantado con el fin de estar preparado para una experiencia satisfactoria. El inicio y duración de los efectos de los inhibidores de PDE5 similares a Viagra, Cialis y Levitra dependen de la especificidad del compuesto. Mientras que los inhibidores de PDE5 se consideran el “tratamiento de primera línea de ED” hay efectos secundarios notables (dolor de cabeza, bochorno, dispepsia, rinitis, alteraciones visuales, dolor de espalda, etc.) e interacciones adversas que pueden limitar o impedir su uso (por ejemplo, pacientes que toman nitratos con un PDE5i pueden experimentar hipotensión y síncope. Ver Dorsey, Philip y colaboradores, “Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors for the treatment of erectile dysfunction.” Expert Opinion. Pharmacother. (2010), 11(7):págs. 1109-1122). Puesto que la mayoría de los hombres en algún tiempo en su vida adquirirán ED principalmente como el resultado del deterioro de CSM secundario al proceso de envejecimiento, el presente inventor presentó el problema de si no o no es deseable tratar hombres quienes son asintomáticos pero cuyo período refractario ha comenzado a incrementarse – un signo tenue de que el CSM está comenzando a someterse al deterioro – con el fin de retardar o prevenir la progresión de este deterioro y la ED próxima. Para pacientes quienes ya tienen síntomas de ED notables también puede ser deseable retardar sino es que detener o revertir la progresión de la ED.

La investigación previa indicó que altas dosis de jengibre combinadas con el lipopolisacárido (LPS) estimulante de iNOS podría incrementar la producción de óxido nítrico. El uso de dosificaciones altas de jengibre no es práctico para la administración de rutina a largo plazo, así inicialmente el presente inventor se centró en aislar compuestos específicos dentro del jengibre, tal como 6-gingerol, que podría ser utilizado en una formulación para estimular iNOS. Sin embargo, el uso de tales compuestos específicos es más costoso, y el jengibre por sí mismo fue insuficiente

para proporcionar una alternativa razonable a los inhibidores de PDES para tratar y/o prevenir la ED.

Numerosos productos naturales, tal como el ginseng, se reclaman que tienen propiedades “tónicas” o “adaptogénicas”. Un efecto tónico o adaptogénico se caracteriza como una sensación general de vigor o bienestar que supuestamente es el resultado de tomar hierbas naturales, tal como ginseng, ginko biloba, etc. La medicina casera China tradicional incluye numerosas enseñanzas de formulaciones herbales que tienen diferentes propiedades sustentadas. Sin embargo, las hierbas naturales son frecuentemente mezclas complejas, y tienen diferentes nombres y formulaciones químicas dependiendo de la fuente geográfica. La mezcla del ingrediente principal o nombrado con otros ingredientes y los informes de conflicto de los efectos de los mismos requieren que se realicen estudios científicos cuidadosos para determinar las propiedades de cada uno de los ingredientes en una hierba en aspectos específicos de la salud. El uso de hierbas naturales en el tratamiento de una enfermedad no puede predecirse con seguridad basándose en tradiciones populares.

Por ejemplo, *Withania somnifera*, una planta de la familia *Solanaceae* o solanáceas, también se conoce como Ashwagandha, ginseng de la India, Amukkara en Tamil, etc. El ginseng o Ashwagandha se promueve ampliamente para una amplia variedad de usos, incluyendo como un afrodisiaco o para incrementar el desempeño sexual masculino, solo o en combinación con otros ingredientes, en la solicitud de patente Japonesa 2002-193826 de Kosuke, una combinación de 1 gramo de ashwaganda con 1 gramo de arginina o de 1 gramo de ashwaganda y 1 gramo de extracto de avena se enseña como una composición tónica o adaptogénica que puede incrementar la función eréctil; con el uso diario durante 90 días, se incrementa el conteo de espermatozoides y se reportaron erecciones. El ingrediente esencial enseñado por Kosuke para mejorar la función eréctil es el ginseng (o Ashwagandha). Una formulación de Kosuke incluye ashwagandha, arginina y levadura con zinc; el zinc es sustentado para ayudar a incrementar el conteo de espermatozoides. Además de ashwagandha y/o avena, Kosuke sugiere la adición de por lo menos ocho de otros productos naturales: frijol terciopelo, cola, guaraná, hojas de ginko, kava kava, maca, jengibre y extractos de los mismos para diferentes propósitos. Por ejemplo, el jengibre es un ingrediente adicional sugerido para “estimular los nervios centrales y de esta manera tiene una acción de perspiración y una acción de estimulación de flujo sanguíneo”. Sin embargo, el jengibre también se enseña por la técnica previa que afecta adversamente el metabolismo y óxido nítrico involucrado en la función eréctil; ver Liao, Hui y colaboradores, “Elucidation of Danzhixiaoyao Wan and its Constituent Herbs on Antioxidant Activity and Inhibition of Nitric Oxide Production”, *eCam*, Advanced Access publication Enero 9, 2007), es decir, el jengibre se enseña que causa, no trata, la disfunción eréctil. Así, se podría conducir a adicionar jengibre a la formulación de Kosuke que requiere ginseng y que se sustenta para incrementar la función eréctil en vista de otras enseñanzas de que el jengibre tiene un efecto adverso en la función eréctil; tales reportes del efecto adverso del jengibre en la función eréctil portaría a la sugerencia de Kosuke usar jengibre para un efecto tónico generalizado, sin función eréctil.

El listado de una amplia variedad de diferentes composiciones de productos naturales con beneficios no verificados, tal como mediante Kosuke, puede ser riesgoso a las personas que los toman. Algunas veces, un ingrediente herbal contrarresta a otro, la formulación no da por resultado el beneficio reivindicado y/o en algunos casos las condiciones médicas puede ser altas o empeorarlas.

Con respecto al ginseng, su efecto sustentado en la función sexual puede ser debido al impacto en la producción de óxido nítrico, mientras que la arginina también se cree que desempeña una función en el metabolismo de óxido nítrico endógeno. No obstante, ashwagandha o ginseng no se ha probado que tiene beneficio suficiente en el tratamiento de la disfunción eréctil. Además, las formulaciones complejas que incluyen ginseng y un procedimiento “dirigido” para adicionar ocho de diferentes ingredientes (o más) para el aumento sustentable de un efecto tónico no es un indicador confiable de que cualquier producto, natural o sintético, tenga un impacto beneficioso sobre el paciente o síntoma particular que es tratado. Por otra parte, un beneficio tónico puede surgir del paciente que tiene ingesta de alimento incrementada como un resultado de tomar las composiciones, y por lo tanto el receptor simplemente puede tener más energía o buena salud que resulta de la ingestión calórica, de vitaminas y de proteínas de su dieta total. La adición de varios de otros ingredientes sin tener datos confiables en los cuales los ingredientes tienen el beneficio sustentado, mientras que otros ingredientes pueden tener sus efectos cubiertos o mal interpretados, hace prácticamente imposible medicamente dar sugerencias generalizadas. Kosuke da ejemplos de pruebas con formulaciones que contienen ashwagandha y arginina, pero formulaciones con otros ingredientes no se probaron para los efectos sustentados que originarían. Mientras que la técnica previa sugiere que al aumentar la función eréctil, los beneficios del mismo no han sido suficientes para reemplazar el tratamiento con los fármacos de disfunción eréctil existentes, tales como inhibidores de PDE5, particularmente para pacientes que están mostrando incrementos en el período refractario entre las erecciones y otros síntomas indicativos de disfunción eréctil progresiva.

La ciencia detrás del uso de suplementos dietéticos en tratar enfermedades se ha incrementado durante las pasadas décadas. Esto incluye el uso de alimentos o productos naturales en combinación con compuestos específicos. Por ejemplo, la arginina y otros aminoácidos se han conocido por décadas que desempeñan funciones importantes en la función biológica de humanos y animales en general, sin embargo, las funciones biológicas y bioquímicas todavía están siendo puestas en claro de modo que una impredecibilidad significativa permanece para aun cambios pequeños en formulaciones y/o que dependen de varios factores específicos del paciente. El jengibre y otras hierbas son frecuentemente combinados en alimentos. Una combinación de romero con otros ingredientes (por ejemplo, curcumina y quercitina) se enseña en la solicitud de patente de los Estados Unidos 2002/0051826 de Darland y

colaboradores para el uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con inflamación. Además de estos ingredientes principales, Darland también sugiere opcionalmente utilizar limoneno, que puede provenir de D-limoneno o herperidina, o el uso de entre 180 mg y 220 mg de jengibre; la formulación opcionalmente puede incluir 180 mg a 220 mg de citrulina y otras vitaminas. Tales reportes indican la seguridad de ingredientes tal como

5 jengibre, citrulina y arginina como suplementos dietéticos a largo plazo. Mientras que tales formulaciones complejas se indican que tienen beneficios de la salud generales, hay una necesidad para incrementar la prueba de formulaciones específicas y la determinación de sus impactos, tanto positivos como negativos, en diferentes aspectos de la salud.

10 Así, aún permanece una impredecibilidad sustancial en los beneficios y alteraciones de las hierbas naturales, con una amplia gama de enseñanzas en conflicto y no confiables, que se pueden basar en reportes de anécdota que no se pueden reproducir de manera confiable. Con el fin de hacer la recomendación de tratamiento médico, uno de habilidad ordinaria en la técnica de la investigación médica occidental, requiere datos de estudios que utilizaron métodos científicos aceptados. Tales métodos científicos incluyen controles (por ejemplo, placebo o formulaciones

15 de línea base), análisis objetivo independientes, historias de los pacientes y monitoreo del paciente antes, durante y después de cada estudio, donde es posible experimentos clínicos doble ciegos, y composiciones uniformes con ingredientes confiables y consistentes y análisis. De otra manera, los datos o conclusiones se someten a un aspecto crítico como subjetivo, anecdóticos y/o no sustentado sobre la base de los estudios conducidos de modo apropiado, por ejemplo, estudios de tipo aceptado por la Agencia de alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (US FDA), que puede incluir un protocolo IRB (protocolo de Oficina de Revisión Institucional enviado a y aprobado por otros científicos). Se desean tener resultados de estudio que puedan ser confiados con los clínicos entrenados en la medicina y ciencia moderna en los estados Unidos, Europa, Canadá, China, Japón y otros países. Mientras que es deseable utilizar productos naturales que tengan seguridad bien establecida como alimentos en lugar de formulaciones farmacéuticas químicas sintéticas, tal uso debe estar basado en estudios suficientes para reemplazar

20 justificadamente o suplementar medicinas que han cumplido el escrutinio regulatorio y científico. El presente inventor se planteó como reto mediante los problemas de encontrar composiciones y métodos para el tratamiento e inhibición de ED que sean prácticos para la administración de rutina a largo plazo, mientras que se eviten los efectos secundarios de las formulaciones existentes, habilitar el tratamiento de y prevención de ED en pacientes que no pueden utilizar tratamientos ED de la técnica previa, y/o proporcionar nuevas composiciones prácticas y efectivas en costo para prevenir así como tratar la ED. De preferencia, tales formulaciones son más simples y no incluyen ginseng, romero y/o ingredientes que no se han demostrado que tengan un beneficio clínico suficiente y consistente para el tratamiento de ED.

El documento US 2009/0274722 desvela composiciones terapéuticas para el tratamiento de hiperplasia prostática benigna y problemas relacionados. Opcionalmente, las composiciones incluyen jengibre. El documento WO 2009/121687 desvela L-citrulina como un vasodilatador para el tratamiento de la disfunción eréctil.

### Sumario de la invención

40 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de dosificación oral para su uso en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina en el que la composición comprende por lo menos 250 mg de jengibre o derivado de jengibre en donde dicho derivado de jengibre se selecciona del grupo que consiste en jengibre fresco, parcialmente seco o seco, G-gingerol y mezclas de los mismos; y la composición comprende adicionalmente al menos una de L-citrulina y L-arginina.

45 Una forma de dosificación de la composición contiene una cantidad de cada ingrediente suficiente cuando se administra durante un período de tiempo suficiente para producir un efecto beneficioso en tratar la ED o ARED, en donde el efecto beneficioso incluye por lo menos uno de retardo, detención o reversión de los síntomas de empeoramiento de ED o ARED, retardo, detención o reversión de la aparición de síntomas de ED o ARED, acortamiento del período refractario entre las erecciones y/o reducción, retardo o detención de los incrementos en el período refractario entre las erecciones. En una modalidad, los indicios de ED o ARED se tratan y/o los indicios de experiencias sexuales satisfactorias se mejoran, por ejemplo, la duración y/o reducción o eliminación del dolor durante o después de la actividad sexual.

55 Una modalidad preferida de una composición farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se caracteriza en que comprende:

una forma de dosificación que tiene por lo menos 250 mg de jengibre o derivado de jengibre, y una cantidad efectiva de L-citrulina, en donde la composición se puede administrar en dosificaciones periódicas durante un

60 período de tiempo suficiente para tratar la disfunción eréctil o la disfunción eréctil relacionada con la edad.

Una modalidad preferida alternativa de la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención se caracteriza en que comprende:

65 una forma de dosificación que tiene por lo menos 250 mg de jengibre o derivado de jengibre, y una cantidad efectiva de por lo menos uno del grupo que consiste en L-citrulina y L-arginina, teniendo preferentemente dicha

composición la ausencia esencial de ginseng, en donde los ingredientes esenciales para tratar la disfunción eréctil en la forma de dosificación son el jengibre y por lo menos un miembro del grupo que consiste en L-citrulina y L-arginina, en donde la composición se puede administrar en dosificaciones periódicas durante un período de tiempo suficiente para tratar la disfunción eréctil o la disfunción eréctil relacionada con la edad.

5 En una modalidad preferida, las formas de dosificación anteriores comprenden por lo menos aproximadamente 400 mg de una composición que consiste de por lo menos uno de L-citrulina y L-arginina. Tal composición se puede administrar por lo menos una vez al día durante un período de tiempo suficiente para tratar ED o ARED.

10 Las composiciones o formas de dosificación pueden incluir excipientes, rellenos, aglutinantes y colorantes farmacéuticamente aceptables, opcionales, y se pueden empaquetar en cápsulas de gelatina estándares o formar en comprimidos sólidos, tomados en forma particulada, o mezcladas en y/o suspendidas en solución. En las composiciones de las presentes invenciones el jengibre y la arginina o citrulina son los ingredientes activos primarios para producir el efecto beneficioso sobre ED o ARED a partir de su uso, de modo que las composiciones tienen el beneficio deseado en tratar la ED en la ausencia sustancial de ashwagandha (ginseng) y/o romero. En otras palabras, composiciones preferidas de la presente invención no contienen una cantidad de ginseng (ashwagandha) efectiva en tratar ED o ARED. De preferencia, cuando se determina la eficacia de una composición de la presente invención en tratar ED o ARED por el indicador de IIEF, una composición que no contiene ginseng tendría el mismo efecto en ED o ARED que una formulación sustancialmente idéntica a la cual se incluye alguna cantidad de ginseng, es decir, tal formulación por lo tanto no tendría una cantidad efectiva de ginseng. En otra modalidad, las composiciones preferidas de la presente invención no contienen romero.

25 El jengibre o derivado de jengibre de preferencia deriva de *Zingiber officinale roscoe*. El derivado puede comprender o derivar de rizomas de *Zingiber officinale roscoe*. De preferencia, en una forma de dosificación diaria de la composición, el jengibre está presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 250 mg y arginina o citrulina está presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 400 mg, junto con otros ingredientes opcionales, tal como un agente aglutinante, un agente que incrementa la disolución y digestión *in vivo*, conservadores y/o colorantes. La composición de preferencia no contiene ashwagandha (ginseng) avena o extracto de avena, y/o romero, de modo que una cantidad efectiva de la composición produce el efecto(s) deseado en la ausencia de ashwagandha (ginseng), avena o extracto de avena y/o romero. Mientras que menores cantidades por día de cada ingrediente de la composición pueden tener el efecto beneficioso deseado, con el fin de tener resultados deseados, el presente inventor ha determinado que una dosificación diaria de por lo menos aproximadamente 250 mg de jengibre, de preferencia en la forma de extracto de raíz de jengibre o la cantidad equivalente de otro compuesto de jengibre, proporciona los beneficios para las recomendaciones medicinales y nutricionales para tratar ED y ARED.

40 Un aspecto de la invención comprende el uso de jengibre y por lo menos uno del grupo que consiste de L-arginina y L-citrulina, para la fabricación de un medicamento para tratar la disfunción eréctil (ED) o la disfunción eréctil relacionada con la edad (ARED) en la ausencia esencial de ashwagandha (ginseng). De preferencia, también están ausentes avena, extracto de avena y romero. El medicamento se caracteriza en que la composición comprende una cantidad efectiva de jengibre, por lo menos uno del grupo que consiste de L-arginina y L-citrulina, en la ausencia sustancial de ashwagandha. Si el romero está presente, por lo menos aproximadamente 250mg de jengibre está presente en una formulación diaria. Por la ausencia sustancial se propone que la composición tiene la propiedad medicinal deseada sin la presencia de ashwagandha y romero, de modo que la adición de tales ingredientes no es necesaria para los puntos finales del tratamiento deseado para ser alcanzados. Estos medicamentos reflejan el descubrimiento sorprendente de los inventores de que una combinación de jengibre y L-citrulina y L-arginina puede tratar el ED y ARED, y aun revertir los procesos fisiológicos que causan ED y ARED, de modo que los resultados beneficiosos pueden continuar durante un período de tiempo después de la administración. No obstante, la composición se puede tomar durante un período indefinido para sostener los efectos beneficiosos y/o posponer o reducir la progresión de ED o ARED.

55 La cantidad de jengibre en una formulación diaria segura puede ser de 250 mg a aproximadamente 2 g. Por ejemplo, en una modalidad preferida, la forma de dosificación diaria comprende por lo menos aproximadamente 250 mg de jengibre o 250 mg de extracto de raíz de jengibre u otros derivados de jengibre y por lo menos aproximadamente 800mg de L-citrulina y se administra dos veces al día por lo menos durante un período de tiempo suficiente para el efecto deseada en la ED o ARED para ser notado. De preferencia, la formulación se administra durante un período suficiente de días para conducir a un mejoramiento en la función eréctil que se mide mediante el Índice Internacional del Cuestionario de Función Eréctil. Para profilaxis, los indicadores de IIEF durante un período de tiempo deben demostrar nada o una velocidad de cambio reducida para pacientes que toman el medicamento contra pacientes que no toman el medicamento. Para pacientes que demostraron progresión de ED o ARED mediante los indicadores de IIEF antes de tomar el medicamento, los cambios con el tratamiento a través del tiempo se pueden determinar mediante un retardo, detención o reversión de los indicadores de IIEF.

65 En un aspecto de la presente invención la composición de jengibre y por lo menos uno del grupo que consiste de L-arginina y L-citrulina además comprende *Muira puama* (muira puama) y/o *Paullinia cupana* (paullinia cupana o guaraná). Las formulaciones de guaraná utilizadas en la elaboración de las composiciones de las presentes

invenciones pueden opcionalmente incluir cafeína.

La cantidad de arginina o un compuesto que puede producir arginina *in vivo* en una formulación diaria es de preferencia de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3 g. De preferencia, la arginina es L-arginina y el compuesto que puede producir arginina *in vivo* es citrulina, de preferencia L-citrulina. Algo o todo de la L-arginina se puede reemplazar con L-citrulina. En una modalidad, la forma de dosificación diaria se divide, de modo que los pacientes se administran con la formulación dos veces al día hasta que el efecto o punto final deseado se logra y/o la administración continúa indefinidamente, y de preferencia el paciente recibe diariamente por lo menos 500 mg de jengibre, extracto de raíz de jengibre u otro derivado de jengibre que tiene el efecto deseado.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, una forma de dosificación oral comprende una composición de acuerdo con el primero, segundo y tercer aspectos de las invenciones, en donde la forma de dosificación se selecciona del grupo que consiste de un comprimido, cápsula, pastilla, polvo o suspensión que comprende los ingredientes anteriores. Las suspensiones preferidas son acuosas y/o a base de alcohol (etanol).

De acuerdo con aspectos adicionales de las invenciones se proporciona una composición (forma de dosificación) de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención para el uso en el tratamiento de disfunción eréctil o la disfunción eréctil relacionada con la edad.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona el uso de una planta o derivado de planta seleccionado del grupo que consiste de jengibre parcialmente seco o seco, fresco, 6-gingerol y mezclas de los mismos y un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste de por lo menos uno de L-arginina y L-citrulina para fabricar un medicamento para la aplicación simultánea, separada o secuencial para tratar la disfunción eréctil mediante la administración de hasta 2 g de jengibre o un derivado de jengibre (el derivado de jengibre puede ser derivado del grupo que consiste de jengibre parcialmente seco o seco, fresco, 6-gingerol y mezclas de los mismos) y 100 mg a 3 g de por lo menos uno del grupo que consiste de L-arginina y L-citrulina para el tratamiento de la disfunción eréctil. El tratamiento esencialmente requiere jengibre y por lo menos uno de L-citrulina y L-arginina, en donde el ginseng está ausente. De preferencia, la dosificación comprende por lo menos aproximadamente 250 mg de jengibre o derivado de jengibre y por lo menos aproximadamente 400 mg de L-citrulina o L-arginina o una mezcla de los mismos; la forma de dosificación se puede administrar por lo menos una vez al día, de preferencia dos veces al día, durante un período de tiempo suficiente para tratar la disfunción eréctil o la disfunción eréctil relacionada con la edad. De preferencia, el monitoreo y el tratamiento de la disfunción eréctil es mediante indicadores de IIEF.

La composición de materia derivada de *Zingiber officinale roscoe* puede comprender raíces frescas o partes de tallo, de preferencia rizomas. La materia se puede utilizar fresca o puede estar parcial o completamente deshidratada. Los productos naturales frescos utilizados para ingredientes de la presente invención pueden estar desmenuzados, formados en pulpa o, de otra manera, triturados, antes de la incorporación en una forma de dosificación. Por ejemplo, un ingrediente puede concentrarse para facilitar el transporte, el almacenamiento y la administración.

Las materias primas y la materia de ingrediente se pueden secar, por ejemplo, mediante el secado con congelación o secado al vacío, antes de la composición en forma de dosificación oral. Las formas de dosificación individuales pueden comprender comprimidos fabricados por compresión, cápsulas, pastillas o se pueden proporcionar en saquitos. Las formulaciones de suspensión se pueden proporcionar. El extracto de jengibre, el extracto de raíz de jengibre, la L-arginina, L-citrulina, la *Muira puama* y la *Paullinia cupana* pueden, todos ellos estar disponibles individualmente en el comercio, con fuentes preferidas y análisis proporcionados *infra*. De preferencia, los ingredientes se combinan y se encapsulan en cápsulas de gelatina, pero se espera que otras formas de dosificación produzcan resultados equivalentes.

Se pueden emplear saborizantes o agentes enmascarantes del sabor. Los comprimidos u otras formas de dosificación pueden incluir diluyentes (por ejemplo lactosa), disgregantes, por ejemplo, croscarmelosa sódica o aglutinantes, por ejemplo, polivinilpirrolidona. Se pueden emplear lubricantes por ejemplo, estearato de magnesio, u otros excipientes convencionales (por ejemplo, sílices, carbohidratos, etc.). Se pueden proporcionar comprimidos recubiertos con película.

El presente inventor descubrió que la ED se detiene, se inhibe y aun se revierte en algunos casos mediante el uso de una composición de las presentes invenciones y métodos de tratamiento que utilizan la misma. Los experimentos *in vitro* han establecido que cuando la óxido nítrico sintasa inducible ("iNOS") se estimula diariamente cuando la musculatura del pene se deteriora (por ejemplo, por estrés oxidativo), la pérdida muscular del pene se puede inhibir y en algunos casos se forma nuevo tejido del músculo del pene para reemplazar el músculo perdido (Ferrini y colaboradores, Biol Reprod 76:915-923, 2007). Así, en una modalidad, la estimulación de iNOS se utiliza para tratar y/o prevenir la ED. El inventor también descubrió que, para optimizar los resultados, las dosificaciones e ingredientes de las composiciones de las presentes invenciones deben ser variados dependiendo de la edad del paciente o del inicio de los síntomas de ED. Las composiciones de las presentes invenciones son particularmente útiles en el tratamiento de ARED. El presente inventor ha descubierto, de manera sorprendente, que en composiciones de la presente invención para tratar e inhibir la ED, pueden usarse dosificaciones bastante pequeñas de jengibre útiles y practicables en la administración rutinaria, incluso diaria, durante un período de tiempo prolongado.

Las composiciones preferidas incluyen jengibre, y L-arginina o L-citrulina. En una modalidad, una composición para el tratamiento y prevención de ED comprende jengibre y L-citrulina. El tratamiento para ED incluye la administración repetida de las composiciones de las presentes invenciones a un paciente durante un período de tiempo suficiente para obtener los resultados deseados. Las composiciones preferidas de las presentes invenciones no pueden contener compuestos que requieran una prescripción y/o evitan los efectos secundarios que los tratamientos de “primera línea” actuales para ED. A continuación se presentan más detalles de modalidades ejemplares de las presentes invenciones.

#### Detalles Adicionales de la Invención

Los experimentos *in vitro* demostraron que el jengibre, también conocido como *Zingiber officinale roscoe* (ZOR), a bajas dosificaciones en presencia de LPS no parecían estimular la producción de iNOS. Sin embargo, el presente inventor hizo el descubrimiento sorprendente de que los extractos o la materia vegetal derivada de ZOR, a dosificaciones más altas, por ejemplo, 500 mg/l, en presencia de LPS estimulan la iNOS. El presente inventor también descubrió de manera sorprendente que la materia vegetal derivada del jengibre, sin separación de sus ingredientes y sin la presencia de LPS, puede causar suficiente estimulación de iNOS para permitir usar dosificaciones mucho más bajas de jengibre de manera efectiva en las composiciones de la presente invención para tratar y prevenir la ED. Por ejemplo, a continuación, en la Tabla 1 se presentan datos de producción de nitrito en experimentos *in vitro* con células incubadas con diversas cantidades de jengibre sin LPS.

|                 | Concentración de Jengibre (mg/l) | Producción de Nitrito (micromolar) |
|-----------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Control         | 0                                | 0,8 ± 0,1                          |
| Jengibre Fresco | 50                               | 36,1 ± 4,2                         |
| Jengibre Fresco | 500                              | 219,8 ± 7,3                        |
| Jengibre Seco   | 50                               | 40,8 ± 2,1                         |
| Jengibre Seco   | 500                              | 207,7 ± 28,0                       |

Las composiciones nutracéuticas o farmacéuticas de las presentes invenciones se administran en una cantidad farmacéuticamente efectiva para tratar la disfunción eréctil. Los tratamientos pueden consistir de ya sea dosificaciones orales autoadministradas a corto plazo tomadas periódicamente, por ejemplo, por lo menos una vez al día u otro período de tiempo entre las dosificaciones hasta que el efecto deseado se alcanza o como parte de una nutrición diaria, aun de tiempo de vida a largo plazo.

El presente inventor encontró con los experimentos *in vitro* que las dosificaciones de jengibre bastante bajas para ser practicables para la administración de rutina son capaces de utilizarse para tratar ED cuando se utilizan en las composiciones y métodos de las presentes invenciones. También, al variar la relación de jengibre a otros ingredientes, las formulaciones y programas de dosificación se pueden optimizar para pacientes específicos y/o perfiles de pacientes. Un método para determinar los perfiles de pacientes es al obtener una biopsia del tejido del pene para evaluar la integridad de la pérdida de CSM. La obtención de especímenes de biopsia de tejido del pene se pueden realizar en una manera relativamente sin dolor, ya sea durante el desempeño de otros procedimiento quirúrgicos, por ejemplo, durante la cirugía de próstata o aun una visita al consultorio en el cual se puede utilizar un analgésico/anestésico local antes de la biopsia. Ver Schwartz, Eric, y colaboradores., “Sildenafil Preserves Intracorporeal Smooth Muscle After Radical Retropubic Prostatectomy”, *The Journal of Urology*, Vol 171, pp. 771 - 774, February 2004. En lo alternativo, la sangre u otro tejido no del pene se pueden obtener para el análisis de ADN. Los pacientes en riesgo para determinar el ED se pueden identificar por estos diversos métodos. Ya sea por la vía de la biopsia u otros medios, por ejemplo, el análisis de ADN, los pacientes susceptibles a ED se pueden identificar y el tratamiento con las formulaciones de la presente invención u otros tratamientos se pueden iniciar antes de que los síntomas de ED lleguen a ser suficientes para interferir en la función sexual normal. De hecho, en algunos casos se cree que una disminución en las células del músculo liso se puede revertir lo suficiente para permitir a los pacientes mejorar su función eréctil.

En una modalidad, la función eréctil se puede monitorear por la vía del Índice Internacional del Cuestionario de Función Eréctil. Mediante el uso de este cuestionario estándar, un número grande de historias de pacientes, con identidades redactadas, se pueden combinar con los resultados del cuestionario para generar datos estadísticamente significantes cuando se comparan con los resultados del cuestionario después de la administración de diferentes composiciones (o placebo). A continuación se presenta un cuestionario para el uso en la obtención de “indicadores de IIEF”:

| <b>Índice Internacional del Cuestionario de Función Eréctil</b>  |
|--|
| <p><b>Preguntas referentes a la función eréctil</b></p> <p>Q1. ¿Durante el último mes, con qué frecuencia fue capaz de alcanzar una erección durante la actividad?</p> <p>0 Sin actividad sexual<br/>                     5 Casi siempre o siempre<br/>                     4 La mayoría de las veces (mucho más que la mitad del tiempo)<br/>                     3 Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)<br/>                     2 Unas cuantas veces (mucho menos que la mitad del tiempo)<br/>                     1 Casi nunca o nunca</p> |

| <b>Índice Internacional del Cuestionario de Función Eréctil</b>  |
|--|
| <p>Q2. ¿Durante el último mes, cuando tuvo erecciones con estimulación sexual, como las erecciones son bastantes duras para la penetración?</p> <p>0 Sin actividad sexual<br/>                     5 Casi siempre o siempre<br/>                     4 Muchas veces (mucho más que la mitad del tiempo)<br/>                     3 Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)<br/>                     2 Unas cuantas veces (mucho menos que la mitad del tiempo)<br/>                     1 Casi nunca o nunca</p>                         |
| <p>Q3. ¿Durante el último mes, cuando ha intentado la relación sexual, con qué frecuencia fue capaz de penetrar a su pareja?</p> <p>0 Sin actividad sexual<br/>                     5 Casi siempre o siempre<br/>                     4 La mayoría de las veces (mucho más que la mitad del tiempo)<br/>                     3 Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)<br/>                     2 Unas cuantas veces (mucho menos que la mitad del tiempo)<br/>                     1 Casi nunca o nunca</p>                             |
| <p>Q4. ¿Durante el último mes, durante la relación sexual, con qué frecuencia fue capaz de mantener su erección después de que ha penetrado a su pareja?</p> <p>0 Sin actividad sexual<br/>                     5 Casi siempre o siempre<br/>                     4 La mayoría de las veces (mucho más que la mitad del tiempo)<br/>                     3 Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)<br/>                     2 Unas cuantas veces (mucho menos que la mitad del tiempo)<br/>                     1 Casi nunca o nunca</p> |

| <b>Índice Internacional del Cuestionario de Función Eréctil</b>   |
|---|
| <p>Q5. ¿Durante el último mes, durante la relación sexual, con que dificultad mantuvo la erección para llevar a término la relación?</p> <p>0 Sin actividad sexual<br/>                     1 Extremadamente difícil<br/>                     2 Muy difícil<br/>                     3 Difícil<br/>                     4 Ligeramente difícil<br/>                     5 No difícil</p> |

|   |
|---|
| <p><b>Las siguientes tres preguntas se refieren a la satisfacción con la relación sexual</b></p> <p>Q6. ¿Durante el último mes, cuántas veces ha intentado tener relaciones sexuales?</p> <p>0 Sin intentos<br/>                     1 1-2 veces<br/>                     2 3-4 veces<br/>                     3 5-6 veces<br/>                     4 7-10 veces<br/>                     5 11-20 veces</p> |
|---|

|   |
|---|
| <p>Q7. ¿Durante el último mes, cuando ha intentado la relación sexual, con qué frecuencia fue satisfactoria?</p> <p>0 No intentó la relación sexual<br/>                     5 Casi siempre o siempre<br/>                     4 La mayoría de las veces (mucho más que la mitad del tiempo)<br/>                     3 Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)<br/>                     2 Unas cuantas veces (mucho menos que la mitad del tiempo)<br/>                     1 Casi nunca o nunca</p> |
|---|

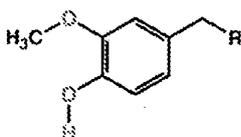
| <b>Índice Internacional del Cuestionario de Función Eréctil</b>   |
|---|
| <p>Q8. ¿Durante el último mes, cuánto ha disfrutado la relación sexual?</p> <p>0 Sin relación sexual<br/>                     5 Muy altamente disfrutable</p> |

|   |
|---|
| <p>4 Altamente disfrutable<br/>         3 Bastante disfrutable<br/>         2 No muy disfrutable<br/>         1 No disfrutable</p>  |
| <p><b>Las dos preguntas siguientes se refieren a la función orgásmica</b><br/>         Q9. ¿Durante el último mes, cuando ha tenido estimulación o relación sexual, con qué frecuencia ha eyaculado?<br/>         0 Ninguna estimulación/relación sexual<br/>         5 Casi siempre o siempre<br/>         4 La mayoría de las veces (mucho más que la mitad del tiempo)<br/>         3 Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)<br/>         2 Unas cuantas veces (mucho menos que la mitad del tiempo)<br/>         1 Casi nunca o nunca</p>  |
| <p>Q10. ¿Durante el último mes, cuando ha tenido estimulación o relación sexual, con qué frecuencia ha disfrutado del orgasmo (con o sin eyaculación)?<br/>         0 Ninguna estimulación/relación sexual<br/>         5 Casi siempre o siempre<br/>         4 La mayoría de las veces (mucho más que la mitad del tiempo)<br/>         3 Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)<br/>         2 Unas cuantas veces (mucho menos que la mitad del tiempo)<br/>         1 Casi nunca o nunca</p>  |
| <p align="center"><b>Índice Internacional del Cuestionario de Función Eréctil</b></p>   |
| <p><b>Las preguntas cuestionan acerca del deseo sexual. En este contexto, el deseo sexual se define como una sensación que puede incluir deseo de tener una relación sexual (por ejemplo masturbación o relación sexual), pensando en el sexo, o sintiéndose frustrado debido a la carencia de sexo.</b><br/>         Q11. ¿Durante el último mes, con qué frecuencia sintió deseo sexual?<br/>         5 Casi siempre o siempre<br/>         4 La mayoría de las veces (mucho más de la mitad del tiempo)<br/>         3 Algunas veces (aproximadamente la mitad del tiempo)<br/>         2 Unas cuantas veces (mucho menos que la mitad del tiempo)<br/>         1 Casi nunca o nunca</p> |
| <p>Q12. ¿Durante el último mes, cómo clasificaría su nivel de deseo sexual?<br/>         5 Muy alto<br/>         4 Alto<br/>         3 Moderado<br/>         2 Bajo<br/>         1 Muy bajo o nada</p>  |
| <p><b>Las dos preguntas siguientes se refieren a la satisfacción sexual completa</b><br/>         Q13. ¿Durante el último mes, cómo se ha sentido de satisfecho con su vida sexual completa?<br/>         5 Muy satisfecho<br/>         4 Moderadamente satisfecho<br/>         3 De manera aproximada igualmente satisfecho y no satisfecho<br/>         2 Moderadamente no satisfecho<br/>         1 No muy satisfecho</p>  |
| <p align="center"><b>Índice Internacional del Cuestionario de Función Eréctil</b></p>   |
| <p>Q14. ¿Durante el último mes, cómo se ha sentido de satisfecho con su relación sexual con su pareja?<br/>         5 Muy satisfecho<br/>         4 Moderadamente satisfecho<br/>         3 De manera aproximada igualmente satisfecho o no satisfecho<br/>         2 Moderadamente no satisfecho<br/>         1 No muy satisfecho</p>  |
| <p><b>La última pregunta se refiere a la función eréctil</b><br/>         Q15. ¿Durante el último mes, cómo clasificaría su confianza de que usted puede obtener y mantener su erección?<br/>         5 Muy alta<br/>         4 Alta<br/>         3 Moderada<br/>         2 Baja<br/>         1 Muy baja</p>  |
| <p align="center">Fin del Cuestionario de Función Eréctil</p>   |

En una modalidad, una composición para el tratamiento de la disfunción eréctil puede incluir adicionalmente corteza de *Magnoliae officinalis* y/o frutos de *Aurantii immaturus* (también denominados en lo sucesivo en la presente “CMO” y “FAI” respectivamente). Aunque sin desear limitarse a una teoría particular de acción farmacológica, estos compuestos estimulan el óxido nítrico. Así, los agentes beneficiosos en la composición de las presentes invenciones

para el tratamiento de ED y/o ARED son jengibre, por lo menos uno de L-arginina y L-citrulina, *Muira puama*, *Paullinia cupana*, CMO y FAI. Sin embargo, los dos primeros ingredientes (jengibre y por lo menos uno de L-citrulina y L-arginina) son esenciales en las composiciones y tienen la capacidad de tratar ED y ARED.

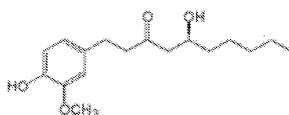
- 5 El jengibre es una composición natural compleja que tiene numerosas propiedades supuestas cuando se utiliza solo y/o en combinación con otros compuestos. Por ejemplo, las medicinas Chinas tradicionales han usado o incluido jengibre en composiciones para tratar o prevenir varias enfermedades basándose en diversas razones metafísicas. Durante el pasado siglo, los métodos científicos han mostrado que muchas medicinas Chinas tradicionales no producen los efectos supuestos y/o incluso pueden hacer que empeoren las enfermedades objetivo. No obstante, se ha descubierto que algunas medicinas Chinas tradicionales contienen agentes activos que pueden ser de uso medicinal, incluso sin ser efectivas o seguras para el uso supuesto por la medicina China tradicional. La complejidad del jengibre y sus propiedades innumerables se reflejan mediante ciertos compuestos constituyentes que tienen la siguiente estructura:



- 15 en donde, por ejemplo, en el 6-gingerol la cadena lateral R del grupo de función de vanillilo (es decir, grupo 4-hidroxi-3-metoxifenilo) es:



- 20 Así, el 6-gingerol (también llamado gingerol) es (S)-5-hidroxi-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-decanona y tiene la siguiente estructura:



- 25 Puesto que el jengibre tiene múltiples compuestos, de complejidad y actividad química variante, hay múltiples rutas bioquímicas involucradas en la función eréctil y disfunción, y hay enseñanzas en conflicto en la técnica previa acerca de la actividad biológica de los compuestos que podrían ser útiles en inducir la producción de NO o de otra manera tener una función potencial en el tratamiento, aún permanece impredecibilidad considerable acerca de cómo entender, mucho menos controlar, las rutas metabólicas relevantes. De hecho, la técnica previa enseña que las composiciones que contienen jengibre, por ejemplo, Danzhixiaoyao Wan, actualmente inhibe la producción de óxido nítrico, es decir, podrían causar disfunción eréctil (ver Liao, Hui y colaboradores, "Elucidation of Danzhixiaoyao Wan and its Constituent Herbs on Antioxidant Activity and Inhibition of Nitric Oxide Production", [eCam](#), Advanced Access publication January 9, 2007). No obstante, el mismo artículo indica que ZOR (jengibre) en 500 mg/l "considerado para estimular la producción de óxido nítrico" pero no tiene efecto 50 mg/l. En contraste, el presente inventor ha descubierto de manera sorprendente que el jengibre en dosis bajas en composiciones de la presente invención se puede utilizar de manera efectiva para tratar ED.

- 40 Cantidades preferidas de jengibre en las composiciones de la presente invención pueden comprender aproximadamente 2 gramos. Las composiciones además comprenden aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2 gramos de L-citrulina. Aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2 gramos de L-arginina se puede utilizar en lugar de y/o además de L-citrulina. Sin embargo, puesto que se ha descubierto que una cantidad más grande de L-arginina *in vivo* para uso en producción endógena de NO se puede inducir por dosificación más pequeña de L-citrulina que de L-arginina oral, las composiciones preferidas de la presente invención incluyen L-citrulina en lugar de y/o además de L-arginina (ver Schwedhelm y colaboradores, [British Journal of Clinical Pharmacology](#). 65: pp 51-59, (2007)).

- 50 Una composición preferida para el tratamiento de la degradación en el músculo del pene en hombres que no exhiben síntomas sustanciales o notables de ED puede contener aproximadamente 2 gramos de jengibre y aproximadamente de 500 miligramos a aproximadamente 3 gramos de L-citrulina. Una composición alternativa puede comprender aproximadamente 2 gramos de jengibre y aproximadamente de 500 miligramos a aproximadamente 3 gramos de L-arginina. Aunque el presente inventor ha descubierto una composición que es efectiva utilizando 210 miligramos de 6-gingerol (85 %) a aproximadamente 1 gramo de L-arginina, como se ha mencionado anteriormente, se prefiere el uso de jengibre ya que se ha descubierto que es efectivo a dosificaciones sorprendentemente bajas en las composiciones de la presente invención. Las composiciones de la presente invención también son útiles en el tratamiento de hombres de cualquier edad con o sin síntomas perceptibles de ED.

- Como se utiliza en la presente, el tratamiento incluye retardo o inhibición del deterioro adicional del músculo liso cavernoso corporal del pene incluso cuando los síntomas de ED no sean perceptibles. Las dosificaciones repetidas de las composiciones de las presentes invenciones se pueden proporcionar durante períodos de tiempo prolongados hasta obtener el efecto deseado. La administración repetida de las composiciones de las presentes invenciones a
- 5 pacientes que demuestran síntomas de ED se puede realizar hasta obtener los resultados del tratamiento de ED deseados, y se pueden continuar después como un aspecto profiláctico. Las composiciones también se pueden utilizar como un aspecto profiláctico contra la manifestación de síntomas de ED eventuales en pacientes que probablemente demuestran los mismos.
- 10 Se cree que los procesos fibróticos dentro del pene que están asociados con ED pueden comenzar a cualquier edad. La administración de las composiciones de la presente invención a un paciente que no ha advertido un incremento en el período refractario, una disminución en la duración de la erección y/o tumescencia insuficiente de la erección también puede recomendarse para prevenir la ED. Sin embargo, puesto que casi todos los hombres finalmente desarrollarán alguna forma de ED con la edad, y a los 40 años un porcentaje significativo de hombres
- 15 experimentan síntomas apreciables de ED, lo que puede ser referido como una prevención, es probablemente un tratamiento que retarda o detiene después de la progresión de las causas de ED. De preferencia, como parte de una vitamina diaria u otra rutina de nutrición, los hombres que comienzan a los 20 años o antes, toman regularmente, si no diariamente, una cantidad farmacéuticamente efectiva de las composiciones de la presente invención.
- 20 Para pacientes que han percibido síntomas de ED, sin considerar la edad, o para hombres más mayores, tanto sintomáticos o no, una composición nutracéutica preferida comprende jengibre, L-arginina y/o L-citrulina, FAI, CMO, *Paullinia cupana*, y *Muira puama*. Una primera composición preferida para administración por lo menos una vez al día comprende jengibre y por lo menos una de L-arginina y L-citrulina, y tiene una ausencia esencial de ginseng (ashwagandha), avena, extracto de avena y romero. Una segunda composición preferida para administración por lo
- 25 menos una vez al día comprende por lo menos 250 mg de jengibre y por lo menos una de L-arginina y L-citrulina, y tiene una ausencia sustancial de ginseng (ashwagandha), avena, y extracto de avena. Una tercera composición preferida de la presente invención para administración por lo menos una vez al día comprende jengibre, por lo menos una de L-arginina y L-citrulina y por lo menos una de *Muira puama* y *Paullinia cupana*. La tercera composición además puede comprender por lo menos uno de FAI y CMO.
- 30 Una fuente de ingrediente preferido para formulaciones de experimentos clínicos, discutidos *infra* es los Productos de Nature, Inc. de Sunrise Florida, USA.
- Los ingredientes activos de las composiciones de la presente invención se pueden combinar utilizando procesos y
- 35 agentes bien conocidos y estándares. De preferencia, una cápsula de gelatina contiene los ingredientes combinados en forma de polvo. Los ingredientes estándar en formulaciones en polvo se utilizan para preparar y combinar formulaciones ejemplares preferidas de las presentes invenciones. Por ejemplo, el portador sílice, (por ejemplo, Spernat 50S® de Evonik Degusa Industries of Parsippany, New Jersey, USA) se puede utilizar para convertir líquidos en polvo de flujo libre y/o se puede utilizar para aumentar la capacidad de flujo y vida en anaquel de
- 40 productos en polvo (especialmente polvos propensos a la formación de torta). El estearato de magnesio (ácido octadecanoico, sal de magnesio, por ejemplo, LIGAMED de Peter Greven of The Netherlands) se puede utilizar como un diluyente con propiedades lubricantes útiles para prevenir la composición y su ingrediente de adherirse al equipo de fabricación, y también puede servir como un agente aglutinante. A continuación se presentan las composiciones ejemplares para las formulaciones de base 1, 2 y 3. Los ingredientes, en forma de polvo, se
- 45 inspeccionan, se pesan, se mezclan y se encapsulan en cápsulas de gelatina. Los procesos de mezclado incluyen clasificación estándar, mezclado y detección de metal a temperaturas estándar y en un ambiente estéril por lo menos suficiente para suplementos alimenticios.

| FORMULACIÓN BASE 1<br>PESO NETO DE LA CÁPSULA 1070 MG<br>#00 GELATINA |          |
|---|----------|
| INGREDIENTES ACTIVOS  | CANTIDAD |
| L-CITRULINA   | 400 mg   |
| EXTRACTO DE RAÍZ DE JENGIBRE, GINGEROLES AL 5 %                       | 250 mg   |
| OTROS INGREDIENTES  |          |
| ESTEARATO DE MAGNESIO (VEG)   |          |
| DIÓXIDO DE SILICIO  |          |
| DIÓXIDO DE TITANIO  |          |
| AZUL FD&C #1  |          |

| FORMULACIÓN BASE 2<br>PESO NETO DE LA CÁPSULA 545 MG<br>#00 GELATINA |          |
|--|----------|
| INGREDIENTES ACTIVOS   | CANTIDAD |
| L-CITRULINA  | 400 mg   |
| EXTRACTO DE RAÍZ DE JENGIBRE, GINGEROLES AL 5 %                      | 125 mg   |
| OTROS INGREDIENTES   |          |
| ESTEARATO DE MAGNESIO (VEG)  |          |
| DIÓXIDO DE SILICIO   |          |
| DIÓXIDO DE TITANIO   |          |
| AZUL FD&C #1   |          |

| FORMULACIÓN BASE 3<br>PESO NETO DE LA CÁPSULA 795 MG<br>#00 GELATINA |          |
|--|----------|
| INGREDIENTES ACTIVOS   | CANTIDAD |
| L-CITRULINA  | 400 mg   |
| EXTRACTO DE RAÍZ DE JENGIBRE, GINGEROLES AL 5 %                      | 125 mg   |
| EXTRACTO DE GUARANÁ, CAFEÍNA AL 8 %<br>(de la semilla)               | 125 mg   |
| <i>Muira puama</i> 4:1   | 125 mg   |
| OTROS INGREDIENTES   |          |
| ESTEARATO DE MAGNESIO (VEG)  |          |
| DIÓXIDO DE SILICIO   |          |
| DIÓXIDO DE TITANIO   |          |
| AZUL FD&C #1   |          |

5 La formulaciones base pueden variar por @ 5 % debido al secado/deshidratación. Las fuentes de ingredientes activos pueden incluir:

| <b>FUENTES DE INGREDIENTE ACTIVO EJEMPLAR</b>   |
|---|
| <p><b>JENGIBRE</b><br/>                     PROVEEDOR 1, Extracto de Raíz de SOLARAY GINGER<br/>                     Raíz de jengibre – 250 mg (gingeroles al 5 %)<br/>                     Gingeroles – 12.5 mg/5 %<br/>                     Otros ingredientes: Esterato de Magnesio, Croscamelosa Sódica<br/>                     Park City, UT<br/> <a href="http://www.Solaray.com">www.Solaray.com</a></p>  |
| <p>PROVEEDOR 2. Extracto de Rizoma de Jengibre de NATURE'S ANSWER, INC.<br/>                     Extracto de Risoma de Jengibre – 125 mg estandarizado para gingeroles al 5 % + shogoals)<br/>                     Otros ingredientes: Celulosa Vegetal, Harina de Arroz, Fosfato de Di-Calcio, Silicato de Calcio<br/>                     Hauppauge, NY 11788-3943<br/> <a href="http://www.natureanswer.com/">http://www.natureanswer.com/</a></p>   |
| <p>PROVEEDOR 3. Extracto de Raíz de SOLGAR GINGER<br/>                     Extracto de Raíz de Jengibre – 300 mg (5 % de fenoles de jengibre)<br/>                     Polvo de Jengibre en Bruto – 150 mg<br/>                     Ácido C-ascórbico, beta-caroteno, esterato de magnesio, celulosa monocristalina<br/>                     Veronica, Polvo NJ SOLGAR GINGER<br/>                     Polvo de jengibre – 500 mg<br/>                     Extracto de Jengibre de Raíz 4:1 – 5 mg</p>                                    |
| <p><b>L-CITRULINA</b><br/>                     Suplemento de Aminoácido de Forma Libre de L-Citrulina de SOURCE NATURALS<br/>                     L-citrulina 2 g<br/>                     Otros Ingredientes: gelatina (cápsula), celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio<br/>                     Source Naturals, Inc.<br/>                     P.O. Box 2118<br/>                     Santa Cruz, CA 95062<br/> <a href="http://www.sourcenaturals.com/">http://www.sourcenaturals.com/</a></p> |

|   |
|---|
| <p><b>L-ARGININA</b><br/>                 THE VITAMIN SHOPPE L-ARGININE<br/>                 L-Arginina – 500 mg<br/>                 Vitamina B6 10 mg<br/>                 Otros ingredientes: gelatina, harina de arroz, esterato de magnesio</p>  |
| <p><u>Muira puama</u><br/>                 PROVEEDOR 1. SOLARAY Muira Puama Ptychopetalum Olacoides Dietary Supplement:<br/>                 Muira Puama Ptychopetalum Olacoides (raíz) -650 mg<br/>                 Otros ingredientes: Cápsula de Gelatina y Celulosa.<br/>                 Fabricado por Nutraceutical Corp.<br/>                 Park City, UT 84060<br/> <a href="http://www.solaray.com">http://www.solaray.com</a></p>   |
| <p>PROVEEDOR 2. Extracto de Alcohol Orgánico de Muira Puama de NATURE'S ANSWER<br/>                 Extracto de Raíz Muira Puama (1:1) – 2000 mg<br/>                 Otros Ingredientes: Agua Purificada, Glicerina Vegetal, Alcohol Orgánico Certificado al 12-15 %</p>   |
| <p><u>Paullina cupana (GUARANÁ)</u><br/>                 SOURCE NATURALS Suplemento Dietético Energizante de Guaraná<br/>                 Extracto de Semilla de Guaraná (cafeína al 22 %) – 900 mg<br/>                 Otros Ingredientes: Celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, ácido esteárico, goma de celulosa modificada y dióxido de silicio coloidal.<br/>                 Source Naturals, Inc.<br/>                 P.O. Box 2118<br/>                 Santa Cruz, Ca 95062<br/> <a href="http://www.sourcenaturals.com/">http://www.sourcenaturals.com/</a></p> |

Puesto que ciertas composiciones preferidas de la presente invención comprenden compuestos encontrados en los alimentos o extraídos de los alimentos, ellos pueden ser referidos como “nutracéuticos”. Mientras que las composiciones nutracéuticas se han encontrado tradicionalmente en un formato medicinal, tales como cápsulas o comprimidos, un número incrementado de alimentos se han reforzado con nutracéuticos. Los análogos y/u homólogos de constituyentes de *jengibre* que tienen actividad en promover iNOS suficiente para mejorar, detener o revertir los eventos fibróticos asociados con ED también se pueden utilizar en combinación con L-arginina y/o L-citrulina. Las presentes invenciones por lo tanto se pueden administrar en una amplia variedad de maneras y formas que corresponden al estilo de vida y preferencias dietéticas de los usuarios, como una vez o dos veces al día de suplementos dietéticos, mezclados en alimentos o “batidos”, etc. Además, los estudios de predicción de sildenafil se han realizado (es decir, Schwartz y colaboradores) para mostrar el impacto beneficioso en células de músculo liso, haciéndolos más prácticos y/o factibles para conducir tales estudios.

**EXPERIMENTO CLINICO.** Un protocolo de experimento clínico aprobado por la IRB se llevó a cabo en un hospital en California. Conforme al protocolo, la información de identidad del paciente no se incluyó, así como la localidad y fechas específicas en las que se trató y evaluó a cada paciente. Se ha redactado otra información de naturaleza confidencial.

|  |
|--|
| <p>*****Memorial Hospital<br/> <b>OFICINA DE REVISIÓN INSTITUCIONAL</b><br/> <b>Nuevo Formulario del Protocolo</b></p>   |
| <p>Este formulario se cumplimentó y se envió a la Oficina de Revisión Institucional en HMNMH para nuevos estudios:<br/> <b>PROTOCOLO</b><br/>                 Título del Proyecto: Efecto del jengibre, L-citrulina, <i>Muira puama</i> y <i>Paullina cupana</i> en la función sexual masculina.<br/>                 Investigador Principal: _*****_, M.D. _____ # _____<br/> <b>RECLUTAMIENTO DEL SUJETO</b><br/>                 1. ¿Cuál es el propósito de este estudio? Este estudio ha sido realizado en un intento para determinar si una combinación de cuatro productos naturales (nutracéuticos) administrados por vía oral a hombres, ayuda a que su función sexual sea segura y tolerable.<br/>                 2. Qué información de salud desean usar los investigadores para el uso. La información de salud principal para ser utilizada en este estudio es una prueba llamada la IIEF (Índice Internacional de función eréctil). Esto prueba 5 dominios de la función sexual del hombre: función eréctil, satisfacción de relación sexual, función orgásmica, deseo sexual y satisfacción completa. Es una prueba validada que se utiliza para determinar no solamente la función sexual natural el hombre sino que la prueba también se utiliza para las tendencias de cambios en la función sexual del paciente durante los experimentos clínicos.<br/>                 3. ¿Por qué los investigadores desean esta información de salud? Esto determinará si los nutracéuticos que están probando tienen cualquier efecto en los indicadores de OOF de pacientes.<br/>                 4. ¿Quién podrá usar esta información? Esta información de estos pacientes solamente será disponible a los investigadores.<br/>                 5. ¿Cómo se mantendrá privada la información? Esta información se clasificará y mantendrá en diagramas del paciente bajo supervisión y clave en la oficina del DR.****s<br/>                 6. ¿Se necesitará formulario de consentimiento? Sí. Ver adjunto.<br/>                 7. ¿Aproximadamente cuántos pacientes participarán en este estudio? 50 pacientes.<br/>                 8. ¿Aproximadamente cuánto tiempo durará este estudio? Cada paciente será tratado durante 3 meses.<br/>                 Lista de cualquier otra información pertinente: Se inscribirán en el estudio pacientes masculinos con edades comprendidas entre 18 y 80 años. Los pacientes que toman cualquier PDE5i o utilizan cualquier otro auxiliar para su función sexual serán cuestionados para detener su uso durante por lo menos 4 semanas antes del inicio del experimento y durante las 12 semanas del experimento. La medicación de estudio será proporcionada sin ningún coste a los pacientes y estos tomarán dos píldoras al día durante las 12 semanas completas de estudio. Al cabo de 30, 60 y 90 días, volverán para llenar un formulario iEEF. Las píldoras se dispensarán en frascos, cada frasco con un suministro bastante para 4 semanas, en el inicio de, en el día 30 y el día 60 del estudio.<br/>                 Se informará al Comité de todos los eventos adversos o de cualquiera de las desviaciones en el protocolo. Si el estudio dura más de un año, los reportes de progreso anual se espera que sean enviados al IRB.<br/>                 _____/<br/>                 Fecha</p> |

Se realizó un experimento clínico de acuerdo con el protocolo anterior. Los sujetos que recibieron la composición de ingredientes activos ingirieron dos cápsulas de formulación Base 3 (proporcionada anteriormente) dos veces al día. Después de un mes, los datos de los primeros 32 pacientes mostraron que el indicador IIEF fue significativamente mejorado en 16, mantenido en 15, y disminuyó en uno. Después de dos meses, 22 pacientes que han estado en estudio durante dos meses se evaluaron. El indicador de función eréctil para los 22 pacientes incluyó 11 que tuvieron mejoramiento significativo sobre su indicador de línea de base, 9 mantuvieron sus indicadores y 2 tuvieron un indicador menor. El significado para el propósito de mejoramiento se definió como el mejoramiento del indicador eréctil de la persona por 4 puntos o más. Después de tres meses, los pacientes de formación del estudio mantuvieron indicadores mejorados. Esto es muy significativo debido a que el mantenimiento de la función eréctil es importante para pacientes que están experimentando reducción gradual en la función. La *Muira puama* y la *Paullinia cupana* no se encontró necesario para lograr estos resultados durante una duración más larga de la administración, así la Formulación Base 1 (una cápsula dos veces al día) o la Formulación Base 2 (dos cápsulas dos veces al día) se pueden utilizar de acuerdo con el protocolo para lograr estos resultados.

Los avances médicos significantes se han producido a partir del uso de productos naturales en su forma nativa, como extractos o concentrados. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico (o Aspirina) se obtuvo de árboles de sauce. Del mismo modo, el fármaco anticáncer Taxol se aisló del árbol de Tejo Occidental. Como resultado, los productos naturales se han utilizado para tratar varias enfermedades durante muchos años. Se ha supuesto que muchos productos naturales incrementan la potencia sexual, tratan los problemas sexuales, o actúan como afrodisiacos.

Sin embargo, hay una gran cantidad de impredecibilidad debido a la complejidad de los sistemas biológicos, variaciones en plantas y su derivados basados en el suelo y el clima, así como interacciones con otros compuestos, etc. El presente inventor encontró que mediante la adición de ciertos productos naturales, los síntomas de ED se presentan para ser reducidos más allá de la biodisponibilidad predicha de las composiciones de las presentes

- invenciones; esto puede ser debido al crecimiento o restauración del CSM del pene, aunque la invención no debe limitarse a una teoría de operación particular. La experiencia del experimento clínico del presente inventor muestra que además del jengibre y de la L-citrulina o L-arginina, ciertos productos naturales utilizados de acuerdo con la presente invención pueden aumentar la efectividad de y prolongar los efectos del tratamiento de ED; estos incluyen
- 5 *Muira puama*, que deriva de arbustos y árboles encontrados en Brasil, y *Paulinia cupana* (también conocida como guaraná) que deriva de un arbusto colgante que crece silvestre en las regiones de Amazonas de Brasil y Uruguay. Parecer ser que la *Muira puama* y la *Paullinia cupana* aumentan el deseo sexual. Así, en una modalidad alternativa diseñada para hombres que muestran síntomas de ED, sin considerar la edad, las formulaciones preferidas para el uso por lo menos una vez al día para el tratamiento de ED comprenden por lo menos de 250 mg a aproximadamente
- 10 2 gramos de jengibre, de preferencia, de aproximadamente 1 g a aproximadamente 3 g de L-arginina o L-citrulina suficiente para producir el mismo efecto en la producción de NO *in vivo* como la cantidad de L-arginina. De preferencia, una composición de las presentes invenciones comprende aproximadamente 250 mg a 2 gramos de L-arginina o 250 mg a 2 gramos L-citrulina (o una mezcla de L-arginina y L-citrulina), aproximadamente 500 mg de *Paullinia cupana*, y aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3 g de *Muira puama*, de preferencia
- 15 aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1,5 g de *Muira puama*. Adicionalmente, la formulación anterior puede contener de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1000 mg de 6-jengibreol, de preferencia de aproximadamente 220 mg de 6-gingerol, aunque el presente inventor ha encontrado preferible utilizar jengibre o extracto de raíz de jengibre.
- 20 En una modalidad, una composición preferida para el tratamiento de ED, particularmente ARED, comprende de aproximadamente 250 a aproximadamente 3 gramos de jengibre, aproximadamente 400 mg de L-arginina y/o L-citrulina, aproximadamente 500 mg de *Paullinia cupana*, y de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1,5 g de *Muira puama*. Las composiciones anteriores también pueden contener CMO y/o FAI, de preferencia en cantidades pequeñas de 10 mg a 1 gm y de preferencia en cantidades iguales. Adicionalmente, la formulación
- 25 anterior puede contener de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1000 mg de 6-gingerol, de preferencia aproximadamente 220 mg de 6-gingerol, aunque los presentes inventores han encontrado que es preferible utilizar jengibre.
- En algún momento un porcentaje sustancial de hombres percibe que después de cumplir los 20 o 30 años que su periodo refractario comienza a incrementarse. Esto es más probablemente debido a algún deterioro que comienza a presentarse en el CSM. En realidad, el tratamiento de hombres a los 30 años, que tienen función eréctil normal, medida por el IIEF (Índice Internacional de Función Eréctil), con el inhibidor de PDE5 Viagra incrementó la función eréctil medida por el IIEF y una disminución en el periodo refractario fue posiblemente debida a los beneficios
- 30 prolongados del fármaco, aunque esto podría ser simplemente relajación aumentada del CSM (Mondiani y colaboradores, Int J of Imp Res. 15:225-28, 2003). Cuando los hombres comienzan a utilizar estos fármacos, no es inusual que después de un tiempo, los fármacos puedan comenzar a perder su efectividad. Cuando esto ocurre, se cree que es debido al deterioro continuo del CSM que se produce con el envejecimiento en lugar de con la taquifilaxis, que es una afección donde los tejidos pierden su reactividad al fármaco (Musicki y colaboradores, J Urol 174:1493-6, 2004).
- 35 Por lo tanto, la mayoría de los hombres después de cumplir los 20 o 30 años, que no han tenido ninguna disminución con su periodo refractario así como cualquier hombre de 20 y 30 años cuyo periodo refractario está comenzando a incrementarse son aquellos quienes son candidatos a tomar esta composición de la presente invención. Además, cualquier hombre que está comenzando a desarrollar síntomas de ED también puede ser un candidato para este régimen con la esperanza de que deje las composiciones de las presentes invenciones, tomadas una vez al día, detendrán o por lo menos retardarán la progresión del deterioro del CSM y no exacerban
- 40 adicionalmente el tratamiento y evaluación de ED preexistente. Así, en el experimento clínico mencionado en lo anterior en una prueba de modalidad preferida para ED que se realiza con un cuestionario de IIEF. Los pacientes o cualquier régimen de tratamiento para ED puede ser seguido con este sistema indicado de IIEF y esto se puede realizar en una base anual o más frecuentemente para monitorear la progresión de la ED. Con el jengibre, algunos
- 45 pacientes pueden experimentar ardor de estómago, distensión y malestar estomacal pero estos son raros. El jengibre en dosis diarias mucho más altas que las dosis diarias en las composiciones de la presente invención (jengibre en dosis mayores que 5 g por día) puede interactuar con warfarina de un fármaco que se utiliza para diluir la sangre (Jellin J.M., y colaboradores, (2005). Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter of Natural Medicines Comprehensive Database. 7ª ed. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty). La L-citrulina no tiene efectos secundarios conocidos y tampoco reacciones conocidas con cualquier otro agente farmacéutico (véase, por ejemplo, la información disponible en Global Orphan Pharmaceutical LLC, y en los sitios de la red, tal como
- 50 [citrullis.com/?paqe id=2#SideEffects](http://citrullis.com/?paqe id=2#SideEffects)).
- 60 Estudios adicionales realizados bajo los siguientes protocolos demuestran diagnosis, tratamiento y monitoreo de rutina de la función eréctil y/o disfunción eréctil. En una modalidad, un tratamiento para prevenir el deterioro de la función eréctil de una persona, los hombres se trataron con jengibre diario (500 mg) y L-citrulina (1600 mg) en dos dosis divididas que no mostró deterioro o menos deterioro de su función eréctil a través del tiempo. La adición de paullina cupana (500 mg/día) y *Muira puama* (500 mg/día) a jengibre diario (500 mg) y L-citrulina (1600 mg) no solamente prevendría el deterioro de la función eréctil como en el primer estudio sino tendría una probabilidad
- 65 excelente de mejorar la función eréctil de una persona. De preferencia, la formulación a cualquier ingrediente tal

como ginseng, avena, extracto de avena y romero. Si estos últimos se incluyen ellos no son esenciales y la formulación puede tener su impacto deseado en ED y ARED en su ausencia sustancial.

5 Las formulaciones ejemplares incluyen por lo menos jengibre y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de L-arginina o L-citrulina. Sin embargo, mientras que los primeros dos ingredientes son jengibre y L-arginina, la L-arginina puede ser parcial o completamente reemplazada por L-citrulina, así colectivamente L-citrulina y L-arginina pueden ser referidos como L-arginina puesto que la L-citrulina se cree que se convierte a L-arginina *in vivo* y/o tiene el mismo efecto en el metabolismo de NO. La formulación G-C ("Jengibre-L-Citrulina), que comprende jengibre y L-citrulina (de preferencia consiste de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2 gramos de jengibre y de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 3 gramos de L-citrulina. Dependiendo del costo, disponibilidad, pureza, facilidad de composición, vida en anaquel, los intervalos de los compuestos y las formulaciones y sus propiedades reológicas, las composiciones preferidas de la presente invención incluyen jengibre y L-arginina (o L-citrulina). En otra modalidad, además del jengibre y L-citrulina o L-arginina, las composiciones de las presentes invenciones pueden contener aproximadamente 50 o 100 mg a aproximadamente 2 gramos de *Muira puama*, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de cortex magnoliae officinalis (CMO), y aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de fructus aurantii immaturus. (FAI).

20 DIAGNÓSTICO Y PROFILAXIS. Existen barreras sustanciales para realizar biopsias de rutina en el tejido del cuerpo cavernoso ("CC"), por ejemplo, dolor, bochorno, necesidad de evitar la erección hasta que la herida de la biopsia sana, etc. Además, tales biopsias se deben repetir periódicamente. Los pacientes deben dar consentimiento informado antes de recurrir a la biopsia. Aún un paciente que tuvo un procedimiento de prostatectomía radical que incluyó una biopsia del tejido corporal mientras que está bajo anestesia puede no desear tener una biopsia de seguimiento, aun con aseguramiento de provisión de alivio de dolor adecuado y la promesa de que tales biopsias se pueden hacer por adelantado en el campo. También, un problema significativo que confronta el científico y los pánels de la Oficina de Revisión Institucional (IRB) es la necesidad de conducir estudios de las formulaciones de fármaco en una base doble ciego. Así, la mitad de los pacientes puede recibir un placebo en lugar de la formulación de fármaco que es tabulada; así, hay dificultad considerable en reclutar suficientes pacientes para proporcionar biopsias, particularmente cuando hay probabilidad considerable de que un placebo será administrado en lugar de la formulación de fármaco que es probada. Además, los IRBs también pueden desear que otro estudio sea realizado *in vitro* y/o que los estudios en animales pudieran ser utilizados en lugar de algunos estudios humanos. En algunos casos, tales diseños de estudio pueden proporcionar los mismos y/o mejores datos. Incentivos financieros a los participantes del experimento no pueden retirarse en un grupo estadísticamente representativo de sujetos, y no puede reflejar un muestreo adecuado de la población relevante.

35 Sin embargo, en una modalidad adicional de las presentes invenciones, las historias de los pacientes se recolectan y se evalúan para la ocurrencia de ED. Los pacientes que tienen problemas de próstata, desórdenes urogenitales y/o cánceres en el área genital se les pueden aplicar una biopsia mientras que están bajo anestesia para el tratamiento (con consentimiento informado escrito previo). Algunos pacientes pueden estar de acuerdo de dar muestras de biopsia subsecuentes, mientras que otros permitirán que una muestra sea tomada en el momento de la muerte. Al tratar historias de familias suficientes, y muestras de tejido de pacientes que exhiben síntomas de ED y pacientes sin síntomas de ED, es posible identificar genes involucrados en la ED. La historia de familias de ED también puede ser útil en evaluar el potencial de ED. Al identificar los pacientes que son susceptibles a ED, aún si los síntomas en realidad no se han manifestado y/o no se han manifestado lo suficiente para un individuo que requiere asistencia farmacéutica para lograr la función eréctil completa, las composiciones de la presente invención se pueden dar a candidatos mientras que otros recibirán un placebo. Los pacientes que reciben composiciones de la presente invención que retardan o impiden el desarrollo del síntoma ED, luego podrían calificar para estudios adicionales para optimizar ingredientes, dosificaciones y períodos entre las dosificaciones, etc. Los pacientes que recibieron el placebo y no mejoraron se les pueden dar la otra formulación si se demuestran beneficios estadísticamente significantes. Con suficientes datos del paciente y análisis de ADN, será posible identificar la predisposición genética a los síntomas de ED, y el tratamiento de profilaxis puede iniciar en edad esperada y/o cuando aparecen los síntomas de ED.

55 Mientras que detalles de ciertas modalidades de las presentes invenciones son descritos, ellos se proporcionan como ejemplos ilustrativos para habilitar a aquellos de habilidad ordinaria en la técnica a practicar las invenciones. Los detalles proporcionados no se proponen para limitar el alcance de las presentes invenciones, sino que son ejemplares. Donde ciertos elementos de las presentes invenciones pueden ser parcial o completamente implementados utilizando constituyentes conocidos, solamente aquellas porciones de tales constituyentes conocidos que son necesarios para un entendimiento y elaboración de la presente invención son descritos, y las descripciones detalladas de otros constituyentes o procesos de formulaciones se omiten para especificar la explicación de la invención. Además, la presente invención abarca equivalentes conocidos presentes y futuros de las composiciones y métodos referidos en la presente. Las invenciones son capaces de otras modalidades y de ser practicadas y llevadas a cabo de varias maneras, y como tales, aquellos expertos en la técnica apreciarán que la concepción en la cual esta descripción está basada puede ser fácilmente utilizada como una base para el diseño de otros métodos y composiciones para llevar a cabo los diversos propósitos de las presentes invenciones.

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición de dosificación oral para su uso en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, en donde la composición comprende al menos 250 mg de jengibre o un derivado de jengibre, en donde dicho derivado de jengibre se selecciona del grupo que consiste en jengibre fresco, parcialmente seco o seco, 6-gingerol y mezclas de los mismos, comprendiendo adicionalmente la composición por lo menos una de L-citrulina y L-arginina.
- 10 2. Una composición de dosificación oral para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina relacionada con edad.
- 15 3. Una composición para su uso como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en el acortamiento del periodo refractario entre las erecciones masculinas.
4. Una forma de dosificación oral para su uso como se reivindica en cualquier reivindicación anterior en la que el derivado de jengibre deriva de *Zingiber officinale roscoe* o de rizomas de *Zingiber officinale roscoe*.
- 20 5. Una composición de dosificación oral para su uso como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, que adicionalmente comprende una o más del grupo que consiste en *Muira puama* y *Paullinia cupana*.
- 25 6. Una composición de dosificación oral para su uso como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, que comprende por lo menos 400 mg de L-citrulina, o en la que la L-citrulina se reemplaza parcial o completamente por L-arginina.
7. Una composición de dosificación oral para su uso como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, que adicionalmente comprende *Muira puama* y *Paullinia cupana*.
- 30 8. Una composición de dosificación oral para su uso como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en la que la composición contiene menos de 2 g de jengibre o derivado de jengibre, y por lo menos 400 mg de L-citrulina, o en la que la L-citrulina se reemplaza parcial o completamente por L-arginina.
- 35 9. Una composición de dosificación oral para su uso como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en la que el tratamiento comprende retardar, detener o revertir el empeoramiento de los síntomas de la disfunción eréctil masculina.
10. Una composición de dosificación oral para su uso como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, para el tratamiento del deterioro de células del musculo liso.