(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 587 977**

(51) Int. Cl.:

A01N 59/16	(2006.01)	***A61K 45/06***	(2006.01)
A61K 31/01	(2006.01)	***A61P 15/10***	(2006.01)
A61K 31/221	(2006.01)		
A61K 31/355	(2006.01)		
A61K 31/375	(2006.01)		
A61K 31/385	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)		
A61K 33/04	(2006.01)		
A61K 33/06	(2006.01)		
A61K 33/30	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2010** **PCT/US2010/033251**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010** **WO10127297**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2010** **E 10770451 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016** **EP 2429299**

(54) Título: **Tratamiento de la infertilidad masculina secundaria al estrés oxidativo de esperma**

(30) Prioridad:

01.05.2009 US 174732 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2016

(73) Titular/es:

CELLOXESS LLC (100.0%)
15 Roszel Road
Princeton, NJ 08540, US

(72) Inventor/es:

GHARAGOZLOO, PARVIZ

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 587 977 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

Tratamiento de la infertilidad masculina secundaria al estrés oxidativo de esperma

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional estadounidense Nº 61/174.732 presentada el 1 de mayo de 2009.

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a procedimientos, composiciones y kits de fertilidad usados para aumentar el potencial de fertilidad natural de los hombres. La presente invención utiliza antioxidantes que se dan de manera natural para proporcionar un tratamiento profiláctico del estrés oxidativo de esperma. Además, los productos novedosos descritos en el presente documento incluyen además vitaminas y minerales para mejorar los parámetros del semen aumentando la salud general del esperma incrementando así, los índices de fertilización, el número de embriones viables, los índices de embarazo y reduciendo los abortos naturales.

Antecedentes

La infertilidad masculina ha estado creciendo durante varias décadas y ahora se considera un problema principal de salud que afecta a alrededor de uno de cada doce hombres en EEUU. *Id*. Si la tendencia observada durante el último centenario continúa, algunos expertos en infertilidad predicen que, a mediados de este siglo, se aconsejará a la mayoría de los hombres congelar su esperma a una edad joven para asegurar la adecuada calidad del esperma.

Una fertilización con éxito y un posterior desarrollo del embrión requiere de cromatina espermática apropiadamente madura con daño mínimo a la integridad de su ADN. Igualmente importante, es la integridad de la estructura lipídica de la membrana espermática esencial para la movilidad del esperma y la fusión esperma-ovocito. Al menos una de las causas de daño de ADN espermático y peroxidación de membrana es atribuida a exceso de Especies Moleculares Reactivas (EMR), las más importantes Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), que conducen a una afección comúnmente denominada como estrés oxidativo del esperma. En general, el término “Estrés Oxidativo” se refiere a una condición que se da como resultado de excesiva generación de ERO y/o una capacidad disminuida de los antioxidantes endógenos secuestrantes de ERO. Por consiguiente, la concentración en exceso de ERO abruma al mecanismo de defensa antioxidante ambiental de los espermatozoides que potencialmente conduce a la formación de células de esperma sin potencial fertilizante o inferior.

Bajo condiciones normales, las células utilizan un ensayo de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos como defensa interna para secuestrar y neutralizar los niveles en exceso de ERO. Se cree que el estrés oxidativo se desarrolla o bien debido a una sobreabundancia de ERO a partir de los factores de estrés ambientales o patológicos o una carencia de capacidad antioxidante para neutralizar las concentraciones en exceso de ERO. Se ha descrito que ERO en exceso dentro del semen y la célula de esperma causan degradación de los compuestos celulares tales como membrana y ADN, por consiguiente, los espermas dañados por tales especies oxidativas han disminuido o no tienen potencial de fertilidad.

Hasta la fecha diversos estudios han informado que se pueden reducir los niveles de ERO dentro del semen aumentando la capacidad secuestrante del plasma seminal usando suplemento antioxidante oral. De hecho, los beneficios de la terapia antioxidante oral han sido descritos en numerosos artículos. A modo de referencia, tales artículos incluyen Comhaire *et al.* The Effects of Combined Conventional Treatment, Oral Antioxidants and Essential Fatty Acids on Sperm Biology in Subfertile Men, Prostaglandins Leuko Essent Fatty Acids, 63, 159-165 (2000); Lenzi *et al.*, Placebo-Controlled, Double-blind, Crossover Trial of Gluthatione therapy in male infertility, *Hum Reprod*, 8, 1.657-1.662 (1993); Greco *et al.*, Reduction of the Incidence of Sperm DNA Fragmentation by Oral Antioxidant Treatment. *J. Androl.,* 17, 276-287 (2005); Tremellen *et al.*, A Randomised Control Trial Examining the Effect of an Antioxidant (Menevit) on Pregnacy Outcome During IVF-ICSI Treatment, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 47, 216-221 (2007); y Agarwal *et al.*, Oxidative stress, DNA Damage and Apoptosis in Male Infertility, a Clinical Approach, *BJU Int*, 95, 503-507 (2005).

Sin embargo, no hay producto en el mercado hoy en día que tenga la combinación de antioxidantes, minerales y vitaminas descrita en el presente documento. Además, la técnica anterior no enseña las etapas descritas en el presente documento para aumentar el proceso de fertilidad natural. Al menos un objeto de la presente invención está dirigido a tal necesidad en el campo.

La excesiva concentración de ERO puede causar considerable daño del ADN espermático y peroxidación de membrana. En general, ERO incluye restos reactivos tales como radicales de hidroxilo (OH^-), especies iónicas tales como aniones de superóxido (O_2^-), y moléculas oxidantes neutrales, pero altamente reactivas tales como peróxidos de hidrógeno (H_2O_2). En el semen, tales especies están predominantemente generadas por leucocitos o espermas morfológicamente anormales. Se ha descrito en la técnica que ERO juega papeles tanto fisiológicos como

patológicos en la maduración de las células de esperma. Por ejemplo, a concentraciones de ERO de la línea de base normales, los espermas son apropiadamente maduros cuando ERO modula la regulación de la normal función del esperma en diversas cascadas incluyendo, pero no limitándose a, fusión esperma-ovocito, reacción de acrosoma y capacitación de esperma.

Por otro lado, las concentraciones de ERO en exceso dan como resultado agresión directa sobre los componentes celulares tales como lípidos, proteínas y ADN, interfiriendo así con la función celular normal. Las metodologías tradicionales de análisis de semen fallan en detectar el daño de ADN causado por ERO. De hecho, en muchos casos de hombres infértiles sometidos a un chequeo clínico muestran parámetros de esperma normales, que incluyen recuento de esperma, movilidad y morfología. Sin embargo, cuando se compara con hombres fértiles sanos, al menos una subpoblación de estos hombres infértiles, muestran concentraciones mayores de oxidantes en su fluido seminal que se pueden juntar con concentraciones significativamente inferiores de antioxidante en comparación con hombres fértiles saludables.

A nivel genómico, las concentraciones en exceso de ERO modifica la estructura del ADN espermático en un número de maneras. Por ejemplo, ERO puede inducir el entrecruzamiento de cromatina, la oxidación base de ADN y causar altas frecuencias de roturas de la cadena de ADN sencilla y doble. Aunque, los espermas con ADN dañado pueden aún fertilizar el ovocito, el grado de daño de ADN puede tener profundas implicaciones en la normalidad del desarrollo embrionario dando como resultado mayor índices de abortos naturales, defectos de parto o la salud a largo plazo de la progenie.

El actual enfoque médico para facilitar el desarrollo embrionario y el embarazo usa técnicas invasivas colectivamente referidas como Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), incluyendo Inseminación Intrauterina (IIU), Fertilización *in vitro* (FIV) e Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (IICE). Sin embargo, tales técnicas generalmente tienen un índice promedio de éxito de aproximadamente 30%. Al menos una explicación para tal escaso resultado es el hecho de que las técnicas de análisis del semen y el esperma empleadas durante TRA no pueden diferenciar espermas con daño de ADN de los normales.

Además, los modos de TRA de fertilización han estado ligados a defectos de parto e incidencias de cáncer infantil, por ejemplo, leucemia aguda y linfoma. Sin embargo, TRA queda como la única opción viable para parejas infértiles. Otra limitación de TRA es el coste. Las parejas se someten a diversos intentos de FIV en promedio para conseguir un embarazo, por lo tanto, asumen altos gastos. Además, el riesgo de fallo con frecuencia causa intensos traumas emocionales.

Es más, TRA no puede y no se dirige al daño hecho por ERO al esperma y por último al huevo fertilizado. Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica de dirigirse al impacto del Estrés Oxidativo del Esperma (EOE) entre las parejas infértiles. En la actualidad, no hay farmacoterapia eficaz y generalmente aceptada que pueda combatir el problema de la infertilidad masculina asociada a EOE. Por tanto, hay una necesidad de convenientes metodologías de fertilidad económicas y productos para ayudar y mejorar el potencial de fertilidad de las parejas. También hay una necesidad de un kit que se proporcionará a parejas en necesidad con todos los productos, herramientas y materiales requeridos para facilitar un plan completo para conseguir un embarazo con éxito.

Compendio de la presente invención

La presente invención llena la precedente necesidad de proporcionar una composición que, cuando se administra a un paciente masculino, es capaz de bajar y tratar profilácticamente EOE estimulando el mecanismo de defensa antioxidante no enzimático. La composición de la presente invención comprende combinaciones únicas de diversos antioxidantes naturales, vitaminas y minerales clínicamente probados para eficacia para mejorar la salud y la calidad del esperma. Por lo tanto, la invención está destinada a proporcionar una composición que cuando se administra a un paciente masculino, proporciona un tratamiento profiláctico para mejorar la salud general de los espermas mejorando así la fertilización esperma-ovocito, reduciendo los índices de aborto natural y mejorando los índices de embarazo.

Esta invención proporciona una composición que comprende combinaciones de moléculas antioxidantes que se dan de manera natural. La invención también está dirigida al uso de dicha composición en la preparación de un medicamento para tratar la infertilidad en hombres que sufren en su mayoría de EOE sola o en combinación con inhibidores de aromatasa, antiinflamatorio adecuado y/o antibióticos.

Al menos un aspecto de al presente invención está dirigido a una composición para su uso en la preparación de un medicamento para incrementar el índice de embarazo en un sujeto femenino, la composición está destinada a la administración a la pareja masculina y comprende una cantidad eficaz de una combinación de antioxidantes, vitaminas y minerales, durante al menos un periodo de hasta aproximadamente tres (3) meses antes de cualquier intento de fertilización, en el que dicha combinación es sustancialmente libre de vitamina A, vitamina K y/o ajo. La combinación incluye al menos una fuente de vitamina C, al menos una fuente de vitamina E, selenio o un derivado farmacéuticamente activo del mismo, zinc o un derivado farmacéuticamente activo del mismo, al menos una fuente de carnita, licopeno y al menos una fuente de folato o ácido fólico o sus sales adecuadas.

En una realización más preferida de este aspecto de la invención, la composición también incluye magnesio.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición novedosa para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la infertilidad masculina secundaria al estrés oxidativo del esperma en un paciente que sufre de un índice de Fragmentación del ADN espermático de >30 %, en el que dicha composición reduce el daño de ERO al ADN espermático al menos 2,5 % en comparación con el placebo.

El medicamento está formulado para la administración a un sujeto masculino durante al menos un periodo de hasta aproximadamente tres (3) meses, y el medicamento comprende una cantidad eficaz de la combinación de antioxidantes, vitaminas y minerales descritos en el presente documento, en el que la combinación está libre de vitamina A, vitamina K y/o ajo.

En al menos una realización de este aspecto de la invención, la composición se usa en la preparación de un medicamento para inhibir el daño por ERO al ADN espermático, para causar una reducción en una medida de la fragmentación del ADN secundaria a EOE mediante al menos 1 %, 2,5 %,5 %, 8 %, 10 %, 12,5 %, 15 %, 20 %, 30 % y preferentemente mayor cuando se compara con un tratamiento placebo. En otra realización, la fragmentación del ADN espermático se valora mediante tal técnica que incluye, pero no se limita, a ensayo de Dispersión de Cromatina Espermática (SCD), Ensayo de la Estructura de Cromatina Espermática (SCSA), ensayo de Detección de Rotura de ADN-Hibridación *in situ* Fluorescente (DBD-FISH), ensayo de Marcaje dUTP Nic-End (TUNEL) Mediado por Deoxirribonucleotidil Transferasa Terminal y Ensayo de 8-hidroxi-deoxiguanosina (Ensayo 8-OH-dG).

El grado de daño de ADN en dicho sujeto masculino, medido por SCSA, TUNEL, SCD, DBD-FISH o el ensayo 8-OH-dG. Preferentemente, un trascurso de la terapia es para ser iniciado por la administración de una cantidad eficaz de una combinación de antioxidantes, vitaminas y minerales y libre de vitamina A, vitamina K y/o ajo durante al menos un periodo de tres (3) meses. Preferentemente, el grado de daño de ADN en dicho sujeto masculino después de la terapia es medido de nuevo y, a continuación, el huevo de la pareja femenina se fertiliza con el esperma de dicho sujeto masculino. El Solicitante ha encontrado que la composición usada en la preparación del medicamento causa una reducción en el grado de la medida del daño de ADN, en comparación con el placebo o los valores de pretratamiento propios de dicho sujeto, mediante al menos 1 %, 2,5 %, 5 %, 8 %, 10 %, 12,5 %, 15 %, 20 %, 30 % y preferentemente superior.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que se usa en la preparación de un medicamento para tratar la infertilidad en una pareja infértil. Preferentemente, se determina la susceptibilidad de la pareja al estrés oxidativo y el medicamento, como el descrito en el presente documento, está formulado para la administración al miembro masculino, en el que el medicamento está preparado a partir de una composición que comprende una cantidad eficaz de una combinación de antioxidantes, vitaminas y minerales y libre de vitamina A, vitamina K y/o ajo. Es beneficioso que el medicamento se administre durante al menos un periodo de tres (3) meses. En otro aspecto de la presente invención, el medicamento está formulado para la administración a la miembro femenino, o bien independientemente o simultáneamente con el miembro masculino, de acuerdo con un régimen de dosificación en el cual el medicamento que contiene antioxidante incluye opcionalmente un régimen de ácido alfa-lipoico.

La presente invención también proporciona una composición para su uso en la preparación de un medicamento para reducir la concentración de ERO generada por leucocitos en el tracto reproductor y/o semen de un sujeto masculino. Una cantidad eficaz de la combinación de antioxidante, vitamina y mineral es para ser administrada al sujeto masculino durante al menos un periodo de tres (3) meses y (b) una cantidad eficaz de un agente inhibidor de aromatasa o un antibiótico apropiado.

La presente invención también proporciona composición para su uso en la preparación de medicamento para el mejoramiento de la función del esperma en un sujeto masculino. Preferentemente, una cantidad eficaz de la combinación descrita en el presente documento es para ser administrada al sujeto masculino durante al menos un periodo de tres (3) meses.

La presente invención también proporciona una composición para su uso en la preparación de un medicamento para mejorar la calidad de un embrión producido por fertilización de un ovocito mediante un esperma de un sujeto masculino, en la que el medicamento es para ser administrado a un sujeto masculino como un transcurso de tres (3) meses del régimen antioxidante.

La composición se puede usar para preparar un medicamento para el tratamiento profiláctico de una enfermedad que causa un incremento en el riesgo de formar un zigoto no viable. Preferentemente, el medicamento está formulado para ser administrado a un sujeto masculino. La composición usada en la preparación del medicamento preferentemente comprende una cantidad eficaz de una combinación de al menos una fuente de vitamina C, al menos una fuente de vitamina E, al menos una fuente de carnitina, y al menos una fuente de ácido fólico, selenio, zinc y opcionalmente magnesio. El medicamento está libre de alguna traza de vitamina A, vitamina K y/o ajo. Más opcionalmente, el medicamento está formulado para la administración de acuerdo con un régimen de dosificación que incluye una dosis eficaz de un inhibidor de aromatasa o un antibiótico.

La presente invención también proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos una fuente de vitamina C, una cantidad eficaz de al menos una fuente de vitamina E, una cantidad eficaz de al menos dos fuentes de carnitina, y una cantidad eficaz de al menos una fuente de ácido fólico, selenio, zinc y opcionalmente magnesio, en la que la composición está sustancialmente libre de alguna traza de vitamina A, vitamina K y/o ajo.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición solamente contiene una cantidad eficaz de al menos una fuente de vitamina C, una cantidad eficaz de al menos una fuente de vitamina E, una cantidad eficaz de L-carnitina, propionil-L-carnitina o acetil-L-carnitina o sus combinaciones, y una cantidad eficaz de al menos una fuente de ácido fólico, una cantidad eficaz de licopeno y una cantidad eficaz de selenio y zinc, y opcionalmente magnesio, en la que la composición está libre de alguna traza de vitamina A, vitamina K y/o ajo.

En una realización preferida de este aspecto de la presente invención, el inventor revela una composición que contiene vitamina E, vitamina C o una sal adecuada del mismo, ácido fólico, licopeno, una fuente de carnitina, selenio, y zinc en formas farmacéuticamente aceptables en las que la formulación está sustancialmente libre de vitamina A y vitamina K y/o ajo o alguno de sus extractos.

En una realización más preferida de este aspecto de la invención la composición está compuesta de vitamina E en una cantidad de 100-800 UI; vitamina C en cantidades que oscilan entre 50-800 mg, o una sal equivalente de la misma; selenio en cantidades que oscilan entre 25-100 µg; zinc en cantidades que oscilan entre 10-35 mg; ácido fólico en cantidades que oscilan entre 0,25-0,75 mg; licopeno en cantidades que oscilan entre 3-12 mg; y una fuente de carnitina en cantidades que oscilan entre 250-400 mg, en la que la formulación está sustancialmente libre de vitamina A y vitamina K y/o ajo o algunos de sus extractos. En aún otra realización de la presente invención, la fuente de carnitina es un profármaco para carnitina.

En otra realización preferida de la presente invención la composición comprende al menos una fuente de vitamina E en cantidades que oscilan entre 100 UI-600 UI; al menos una fuente de vitamina C en cantidades que oscilan entre 50 mg-600 mg; selenio o un derivado farmacéuticamente activo del mismo en cantidades que oscilan entre 25-100 µg; zinc en cantidades que oscilan entre 0,5-50 mg; licopeno en cantidades que oscilan entre 0,5-15 mg; un folato o ácido fólico o sus sales adecuadas; y al menos una fuente de carnitina en cantidades que oscilan de 100 mg a 5 g.

En una realización preferida adicional de la presente invención la composición incluye vitamina E en una cantidad de 200 UI; vitamina C en cantidades de 90 a 200 mg, selenio en una cantidad de 55 µg; zinc en una cantidad de 15 mg; ácido fólico en una cantidad de 0,5 mg; licopeno en una cantidad de 5 mg; y acetil-L-carnitina en una cantidad de 1.000 mg. En aún otra realización, la composición incluye vitamina E en una cantidad de 200 UI; vitamina C en una cantidad de 200 mg, selenio en una cantidad de 55 µg; zinc en una cantidad de 15 mg; ácido fólico en una cantidad de 0,5 mg; licopeno en una cantidad de 5 mg; y propionil-L-carnitina en una cantidad de 500 mg, y acetil-L-carnitina en una cantidad de 1.000 mg.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido a las composiciones reveladas que contienen antioxidante, en el que las composiciones están en forma de un comprimido, una cápsula, una mezcla en polvo, una pasta, una suspensión, una solución, un elixir, un parche tópico o uno oral, o una preparación parenteral. En al menos una realización de este aspecto de la invención, la composición contiene componentes de liberación sostenida o prolongada, componentes de liberación inmediata, micropartículas, nanopartículas y excipientes adecuados para aumentar la biodisponibilidad del producto en comparación con sus respectivas preparaciones convencionales. En la realización preferida de este aspecto de la invención, la composición que contiene antioxidante es adecuada para la administración de manera oral, por un inhalador, o por la vía parenteral.

En otro aspecto de la presente invención, los kits de embarazo se proporcionan comprendiendo un conjunto de pruebas de embarazo, artículos para el almacenamiento de especímenes, y composiciones que contienen vitamina E en una cantidad de 200 UI; vitamina C en una cantidad de 90 a 200 mg, selenio en una cantidad de 55 µg; zinc en una cantidad de 15 mg; ácido fólico en una cantidad de 0,5 mg; licopeno en una cantidad de 5 mg; y acetil-L-carnitina en una cantidad de 500 mg y/o composiciones que contienen vitamina E en una cantidad de 200 UI; vitamina C en cantidad de 90 a 200 mg, selenio en una cantidad de 55 µg; zinc en una cantidad de 15 mg; ácido fólico en una cantidad de 0,5 mg; licopeno en una cantidad de 5 mg; y propionil-L-carnitina en una cantidad de 500 mg. En al menos otro aspecto de la presente invención, los kits de embarazo pueden comprender agentes adyuvantes adicionales tales como inhibidores de aromatasa, glutationes, o Coenzima Q10, cada uno de los cuales pueden estar formulados para la administración por separado o en combinación con las combinaciones de antioxidante, mineral y vitamina reveladas en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Al menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la cual pertenece esta invención y se entenderá que tienen los significados descritos a continuación. Al menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas las formas iónicas, de sal, solvato (por ejemplo, hidrato), protegidas, profármacos y otros esteroisómeros de los mismos, formas isoméricas, incluyendo racémicas y

otras mezclas de los mismos. La invención proporciona los primeros productos para poner estos componentes juntos para actuar de una manera sinérgica en formulaciones para hombres. La invención también proporciona una composición para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes masculinos con un Índice de Fragmentación del ADN espermático de >30 %, en la que la composición proporciona una reducción inesperada de la fragmentación del ADN espermático.

El término “inhibidores de aromatasa” se usa en el presente documento para referirse a inhibidores de aromatasa reversibles o irreversibles que incluyen, pero no se limitan, a flavonoides naturales o productos sintéticos tales productos como anastrozol y exemestano (que se vende como Aromasin y se describe químicamente como 6-metilenandrosta-1,4-dien-3,17-diona), sus análogos o derivados tales como los descritos en las Patentes estadounidenses Nº 4.808.616, 4.876.045 y 4.904.650.

Los constituyentes de la composición de la presente invención estarán presentes en las cantidades especificadas, hasta más o menos 5 % de la cantidad especificada.

Tal como se usa en el presente documento, “que consiste básicamente en” se refiere a que excluye otros principios activos, pero incluye excipientes.

El término “carnitina”, excepto como lo enumerado individualmente, incluye todas las formas farmacéuticamente aceptables de carnitina que incluyen, pero no se limitan, a 1-carnitina o un profármaco de la misma, acetil-L-carnitina y propionil-L-carnitina en forma de sal de HCl, en general alcanoil-L-carnitinas tales como isovaleril-L-carnitina, hexanoil-L-carnitina, octanoil-L-carnitina, miristoil-L-carnitina, palmitoil-L-carnitina, estearoil-L-carnitina.

Por “Intento de Fertilización” se quiere decir cualquier proceso que facilita la fusión del esperma y el huevo. Tal término incluye procedimientos naturales, así como médicos que facilitan el desarrollo embrionario y el embarazo incluyendo, pero no limitado a, IIU, FIV y IICE.

El término “ácido fólico o folato” (algunas veces conocido como vitamina B9) se supone que incluye la forma sintética de la vitamina, en formas de hidrato o sal con iones de metal tales como sodio, zinc, etc.

El término “licopeno” significa el pigmento rojo en tomates en su forma farmacéuticamente aceptable orgánica o inorgánica, que contiene un carotenoide de hidrocarburo de cadena abierta C_{40} con alguno de sus 11 enlaces dobles conjugados disponibles para la formación de isómeros geométricos cis y trans.

Por el término “Especies Moleculares Reactivas” (“EMR”) se quiere decir que incluye Especies Reactivas de Oxigeno (ERO), Especies Reactivas de Nitrógeno (“ERN”) y otras especies reactivas de heteroátomo que pueden incapacitar la capacidad del esperma para fertilizar un huevo, preferentemente ERO como los restos reactivos más evaluados.

El término “selenio” se supone que incluye todas las formas elementales inorgánicas y orgánicas de selenio tales como selenita y selenato de sodio, selenometionina, selenocisteina, metiselenocisteina, metilselenol, quelatos de aminoácidos, levadura y selenio de kelp.

Por el término “sustancialmente libre” se quiere decir que el producto final está libre de alguna traza del ingrediente identificado hasta el punto de que se podría detectar por ensayos cuantitativos generales conocidos en la técnica para la detección de tal ingrediente en el producto final o si se detecta, está en el contenido residual del ingrediente y en principio solamente atribuible a impurezas.

El término “tratamiento” o “terapia” tal como se usa en el presente documento en el contexto de tratar una afección hasta el punto de que se observe un beneficio clínico positivo. Por tanto, un transcurso de la terapia incluye tratamiento profiláctico, y concierne además generalmente a la terapia de un sujeto humano. Por ejemplo, el tratamiento de estrés oxidativo del esperma y/o infertilidad masculina asociada con el estrés oxidativo del esperma incluye una reducción en el índice de producción, índice de proliferación o la concentración de ERO en las células de esperma, que puede dar como resultado una parada en el índice de infertilidad. El tratamiento incluye tratamientos y terapias de combinación, en los cuales dos o más tratamientos o modalidades de terapias se combinan, por ejemplo, secuencial o simultáneamente. Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero no se limitan a, terapia de combinación antioxidante con o sin el uso de agentes antiinflamatorios, cirugía, empleando TRA y/u otros tratamientos con fármaco generalmente conocidos para mejorar el índice de embarazo.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como se usa en el presente documento, concierne a esa cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un antioxidante, que es eficaz para la producción del efecto terapéutico deseado, en proporción con una relación razonable de beneficio/riesgo para evitar la concentración en exceso de tales fármacos hasta el punto de que neutralizaría sus efectos terapéuticos deseados.

El término “vitamina C y/o sus derivados”, excepto como los individualmente enumerados, se supone que incluye el ácido ascórbico, un ascorbato mineral o un ascorbato multi-mineral, ascorbato de calcio, ascorbato de magnesio,

ascorbato de zinc, ascorbato de potasio, ascorbato de sodio, ascorbato de molibdeno, ascorbato de cromo, Complejo de vitamina C, palmitato de ascorbilo.

El término “vitamina E y/o sus derivados” se supone que incluye todas las variaciones de vitamina E, que incluyen, pero no se limitan, a ocho antioxidantes comúnmente conocidos como vitamina E; cuatro tocoferoles (alfa-, beta-, gamma y delta) y cuatro tocotrienoles (alfa-, beta-, gamma- y delta-).

El término “zinc” se supone que incluye todas las variaciones de zinc que incluyen, pero no se limitan, a zinc elemental, sulfato de zinc, picolinato de zinc, citrato de zinc, acetato de zinc y monometionina de zinc.

La invención proporciona una composición para su uso en la preparación de un medicamento para mejorar la fertilidad en mamíferos particularmente entre aquellos que sufren de estrés oxidativo en exceso a niveles de su célula reproductora. Al menos un aspecto de la presente invención proporciona una composición para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la infertilidad de mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, animales terrestres y acuáticos tales como primates, caballos, burros, ovejas, gatos, perros, cerdos, etc. En una realización más preferida, el mamífero es un hombre, caballo o vaca y en la realización más preferida el mamífero es el ser humano.

En otro aspecto de la presente invención la composición es para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la infertilidad masculina asociada con el estrés oxidativo de esperma. La invención proporciona una mezcla nutricional científicamente validada formulada para la administración a machos de mamíferos para reducir el estrés oxidativo de esperma y la infertilidad asociada con dicha afección y mejorar además la integridad genómica del esperma. La presente combinación de vitaminas, minerales y aminoácidos reduce en su totalidad la fragmentación de las células de esperma y asegura además mayor índice de embarazo entre las parejas de mamíferos cuyo miembro masculino sufre de infertilidad.

Los expertos en la técnica entienden que el esperma es altamente susceptible al radical libre o daño oxidativo de tóxicos ambientales y envejecimiento natural. En al menos una realización de la presente invención las vitaminas C y E, el zinc y selenio, todos los cuales son potentes antioxidantes que ayudan a mejorar los recuentos y la calidad del esperma, se usan para neutralizar la formación de ERO en exceso y mantener la constitución normal del ADN. El zinc y las vitaminas B (B16, B12 y folato) son nutrientes críticos en los sistemas reproductores masculinos para el metabolismo hormonal, la formación de esperma y la movilidad. Sin embargo, se ha probado clínicamente la combinación sinérgica de tales ingredientes con el fin de proporcionar un medicamento para el tratamiento de la infertilidad masculina secundaria a EOE. Al menos un aspecto de la presente invención, describe una combinación profertilidad de tales ingredientes para el tratamiento de la infertilidad masculina asociada a EOE.

En otro aspecto, la combinación profertilidad de la presente invención emplea una fuente de carnitina. Tal fuente incluye L-carnitina, acetil-L-carnitina o priopionil-L-carnitina y todas sus sales farmacéuticamente aceptables. La realización preferida de este aspecto de la invención emplea priopionil-L-carnitina, clorhidrato, fumurato o sus sales de tarterato.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un componente que tendría una acción sinérgica de las combinaciones. Las distintas combinaciones son útiles para la preparación de un medicamento que está formulado para el tratamiento de la infertilidad masculina en parejas que han fallado en producir un ovocito fertilizado sano durante al menos un periodo que oscila entre tres (3) y seis (6) meses antes de cualquier intento de fertilización. Tales parejas generalmente incluyen sujetos masculinos expuestos a agentes tóxicos laborales tales como estireno, así como aquellos que pueden estar sometidos a exposición ambiental, química, de radiación y de calor.

En una realización, el medicamento está formulado para el tratamiento de la infertilidad en un sujeto humano masculino seleccionado entre el grupo que consiste en un sujeto con niveles incrementados de oxidación del ADN espermático, fertilidad reducida de origen desconocido; un sujeto que se ha sometido a inversión de vasectomía; un sujeto con una infección del tracto reproductor tal como epididimitis; y un sujeto que tiene un varicocele.

Todos los estudios previos con humanos que evalúan sujetos masculinos con niveles incrementados de malondialdehido u otros marcadores bioquímicos del estrés oxidativo; un fumador; un sujeto con fertilidad reducida, incluyendo fertilidad reducida debido a escasa movilidad del esperma no han logrado confirmar el uso de otras combinaciones de antioxidantes en el tratamiento de la fragmentación del ADN secundaria al estrés oxidativo del esperma. Véase Tremellen *supra.*

El presente inventor inesperadamente ha descubierto que la mezcla de antioxidantes reclamada en el presente documento reduce drásticamente la fragmentación del ADN espermático desde línea de base del pretratamiento e incrementa el índice de embarazo.

Los procedimientos son conocidos en la técnica para la valoración del alcance del daño del radical libre al esperma. Por ejemplo, se pueden usar el ensayo de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARs) (que implica la medición del malondialdehido, un marcador de la oxidación de la membrana espermática) o el ensayo

espectrofotométrico LPO-856. Estos procedimientos están descritos por ejemplo en Gómez *et al.*, *International Journal of Andrology* 21(2), 81-96 (1998). Otros procedimientos incluyen la medición del Índice de Fragmentación del ADN (IFA) usando SCSA, ensayo SCD, ensayo DBD-FISH y ensayo 8-OH-dG.

En una realización, la administración de la presente terapia de combinación al sujeto da como resultado una reducción en el daño del radical libre al ADN espermático de al menos 2,5 %, 5 %, 8 %, 10 %, 12,5 %, 15 %, preferentemente 20 % y lo más preferentemente 30 %, cuando se mide mediante un análisis de parámetro de esperma adecuado, preferentemente el valorado o expresado como IFA. En al menos otra realización, la administración de la presente terapia de combinación a sujetos masculinos da como resultado un mejoramiento significante en el grado del daño de ADN secundario a EOE, cuando se compara con los propios valores de pretratamiento del sujeto, mediante al menos 1, 2,5 %, 5 %, 8 %, 10 %, 12,5 %, 15 %, 20 %, 30 % y preferentemente 50 %, en donde tal mejoramiento fomenta el embarazo de una pareja femenina. En una realización preferida, la composición antioxidante usada en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la infertilidad en un sujeto masculino resulta que es capaz de alcanzar una reducción en los niveles de línea de base del pretratamiento de la medida de IFA del sujeto mediante al menos un 2,5 % total (es decir, la diferencia actual en la medida de IFA antes y después de la terapia de combinación).

El agente antioxidante en las diversas realizaciones de la presente invención puede ser uno o más agentes antioxidantes. A este respecto, un antioxidante es una molécula que puede reducir directa o indirectamente los efectos dañinos del oxígeno y/o radicales libres en las células, e incluye moléculas que reaccionan con el oxígeno, o moléculas que pueden proteger frente, y/o reaccionar con, un radical libre.

En una realización, el agente antioxidante se selecciona entre uno o más del grupo que consiste en una vitamina C; vitamina E; β-carotenoide, incluyendo licopeno (un carotenoide derivado del tomate), luteína; un ácido fólico o derivado, selenio; zinc; L-carnitina, un profármaco del mismo tal como propionil-L-carnitina; acetil-L-carnitina; N-acetilcisteína; glutatión; glutationina; piruvato; Coenzima Q10, astaxantina e hipotaurina; ácido alfa-lipoico o una sal (si es aplicable), o un derivado farmacéuticamente aceptable de alguno de los agentes anteriormente mencionados. Otros antioxidantes son generalmente como los descritos en Agarwal *et al.*, Role of Antioxidants in Treatment of Male Infertility: an Overview of the Literature, *Reproductive Biomedicine Online*, 8(6), 616-62 (2009). Compuestos tales como glutatión, astaxantina o Coenzima Q10 se pueden administrar de forma parenteral para aumentar la antioxidación clínica final.

La cantidad eficaz de los uno o más agentes antioxidantes en las diversas realizaciones de la presente invención no está particularmente limitada, siempre y cuando tenga el efecto deseado o terapéutico, y dependerá del(de los) antioxidante(s) particular(es) a incluir en el medicamento. En una realización preferida, la composición de la presente invención se usa en la preparación de un medicamento que está en forma de comprimido y comprende tener vitamina E (d-alfa-tocoferil acetato) en intervalos de 50 a 1.500 UI, con un intervalo habitual de 200 a 1.200 UI, y generalmente 200 a 800 UI; vitamina C (ácido ascórbico, o una sal del mismo) en intervalos de 10 a 1.000 mg, con un intervalo habitual de 50 a 500 mg y generalmente 90 a 200 o 400 mg; selenio en intervalos de 10 a 250 µg; zinc en cantidades de aproximadamente 5 a 100 mg; ácido fólico en cantidades de aproximadamente 0,1-1 mg; licopeno en cantidades de aproximadamente 0,5 a 20 mg, con intervalos habituales de 1 a 10 mg, una fuente de carnitina en cantidades de aproximadamente 1 a 5 mg; con un intervalo habitual de 2 a 3 gramos; y glutatión opcionalmente en cantidades de 100 a 1.000 mg, con un intervalo habitual de 400 a 600 mg, preferentemente administrado de forma parenteral. En otro aspecto de esta invención, la combinación se complementa con ácido alfa-lipoico en cantidades de aproximadamente 50 a 600 mg.

En otro aspecto de la presente invención, la terapia de combinación opcionalmente se puede complementar con un inhibidor de aromatasa. Agentes inhibidores de aromatasa preferidos incluyen compuestos naturales y sintéticos que son capaces de modular y reducir la actividad de la Aromatasa, una enzima encontrada en el hígado, que es responsable de la conversión de los andrógenos tales como androstendiona y testosterona en estrógenos tales como estrona y estradiol. Al inhibir la aromatasa el cuerpo produce menos estrógeno y mantiene un estado de mayor testosterona. Inhibidores adecuados de aromatasa incluyen flavonoides naturales tales como crisina, apigenina, indol-3-carbinoles o compuestos sintéticos que incluyen, pero no se limitan, a aminoglutetimida, anastrozol o 6-metilenandrosta-1,4-dien-3,17-diona.

En otra realización, el agente antioxidante a administrar al sujeto es una combinación de los siguientes agentes antioxidantes: vitamina C, vitamina E, selenio, zinc, y propionil-L-carnitina. En aún otra realización, la combinación de los agentes antioxidantes consiste básicamente en vitamina C, vitamina E, selenio, zinc, propionil-L-carnitina y ácido fólico. En aún otra realización, la combinación de los agentes antioxidantes consiste en vitamina C, vitamina E, selenio, zinc, propionil-L-carnitina y licopeno. En aún otra realización, la combinación de los agentes antioxidantes consiste básicamente en vitamina C, vitamina E, selenio, zinc, L-carnitina, ácido fólico y licopeno. En aún otra realización, la combinación de los agentes antioxidantes consiste en vitamina C, vitamina E, selenio, zinc, acetil-L-carnitina, ácido fólico y licopeno, y excipientes adecuados. En la realización más preferida, la combinación de los agentes antioxidantes consiste en vitamina C, vitamina E, selenio, zinc, acetil-L-carnitina, propionil-L-carnitina, folato o ácido fólico y licopeno y excipientes adecuados.

Una formulación adecuada (referida como la formulación Fertilix™) contiene vitamina E (d-alfa-tocoferil acetato), vitamina C (ácido ascórbico o una sal del mismo), selenio, zinc, folato o ácido fólico, licopeno, propionil-L-carnitina y acetil-L-carnitina.

Al menos una realización de tal formulación contiene básicamente 200 UI de vitamina E (d-alfa-tocoferil acetato), 90-200 mg de vitamina C (ácido ascórbico o una sal del mismo), 55 µg de selenio, 15 mg de zinc, 0,5 mg de folato o ácido fólico, 5 mg de licopeno, 500 mg de propionil-L-carnitina y 1 gramo de acetil-L-carnitina. Otra realización contiene vitamina C (ácido ascórbico o una sal del mismo) en una cantidad de 90 mg. Aún en otra realización, la formulación contiene además ácido lipoico en una cantidad de 60 mg.

En una realización, la composición de la presente invención es para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la infertilidad en un macho infértil, en la que el medicamento está formulado para la administración de acuerdo con un régimen de dosificación, la duración del régimen es al menos durante seis (6) semanas a aproximadamente doce (12) meses. En otra realización, el régimen de dosificación es durante tres (3) meses antes de cualquier intento de fertilización. En realizaciones adicionales, la duración del régimen de dosificación es durante seis (6) meses antes de cualquier intento de fertilización. A este respecto, el régimen de dosificación para cualquiera de las siguientes formulaciones es de dos administraciones por día de una de las combinaciones, formulaciones o composiciones anteriormente descritas durante un periodo de al menos tres (3) meses antes de cualquier intento de fertilización. Sin embargo, se apreciará que la administración de la formulación revelada y los otros agentes en las diversas realizaciones de la presente invención pueden estar dentro de cualquier tiempo y frecuencia adecuado para producir el efecto deseado.

El antioxidante y los otros agentes de la presente invención incluyen aquellos adecuados para la administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Sin reparar en la vía de administración seleccionada, la combinación de los ingredientes está formulada en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

La cantidad de los antioxidantes activos que se combinarán con un material vehículo para producir una forma de dosificación única generalmente será esa cantidad del(de los) principio(s) activo(s) que es la dosis óptima eficaz para producir el efecto terapéutico, en el presente documento como lo medido por IFA.

Procedimientos de preparación de formulaciones o composiciones farmacéuticas incluyen la etapa de puesta en asociación de los antioxidantes y/u otros principios activos adecuados con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes secundarios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el(los) principio(s) activo(s) con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si es necesario, dar forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, grajeas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando bases aromatizadas, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, micropartículas, nanopartículas o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o enjuagues de boca y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de principio(s) activo(s).

En formas de dosificación sólidas de la invención para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos y similares), el(los) profármaco(s), antioxidante(s) y/u otro(s) principio(s) farmacéuticamente activo(s) adecuado(s) (en sus formas micronizadas, micropartícula o nanopartícula) se mezcla(n) con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio, citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o alguno de los siguientes: (1) rellenos o carga, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, celulosa y/o ácido silícico; (2) ligantes, tales como, por ejemplo, carboximetil-celulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, dióxido de silicio, otros tipos de silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes.

En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tampones. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando tales excipientes como celulosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio, lactosa o azúcares de la leche, con o sin polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede estar fabricado por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Los comprimidos por compresión se pueden preparar usando ligante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón

de sodio o carboximetil celulosa de sodio entrecruzada), agentes activos de superficie o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del(de los) principio(s) activo(s) en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente se pueden conseguir o preparar con revestimientos y fundas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar liberación lenta, prolongada o controlada del(de los) antioxidante(s) deseado(s) en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en diversas proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímero, nanopartículas y/o microesferas. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de filtro de retención de bacterias.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral del(de los) principio(s) activo(s) incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del(de los) principio(s) activo(s), las formas de dosificación pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizadores y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, etilacetato, alcohol butílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, glicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol amílico, tetrahidrofuril polietilenglicoles y ésteres de ácidos graso de sorbitano, y sus mezclas.

Además de los diluyentes inertes las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, agentes de olor y conservantes. Las suspensiones, además del(de los) principio(s) activo(s), pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, bentonita, agar y tragacanto y sus mezclas.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica del(de los) principio(s) activo(s) incluyen pulverizadores de polvos, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El(los) principio(s) activo(s) se puede(n) mezclar bajo condiciones estériles con vehículo farmacéuticamente aceptable, y con algunos tampones, o propulsores que pueden ser requeridos.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del(de los) principio(s) activo(s), excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o sus mezclas. Polvos y pulverizadores pueden contener, además del(de los) principio(s) activo(s), excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Pulverizadores e inhaladores además pueden contener propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal por uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches de piel transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Un sistema de reparto transdérmico proporciona administración continua a través del régimen de tratamiento. Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar reparto controlado del(de los) principio(s) activo(s) al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden fabricarse disolviendo, dispersando o de lo contrario incorporando el(los) principio(s) activo(s) en un medio apropiado, tal como un material matriz elastomérica. También se pueden usar potenciadores de absorción para incrementar el flujo del(de los) principio(s) activo(s) a través de la piel. El índice de tal flujo se puede controlar o bien proporcionando una membrana controladora del índice o dispersando el(los) principio(s) activo(s) en una matriz de polímero o gel.

Otro modo de reparto para la presente combinación de la presente invención puede ser reparto por el uso de compuestos dirigidos. Por consiguiente, una mezcla de nanopartícula o micropartícula del(de los) antioxidante(s) en relaciones apropiadas pueden estar acopladas a polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, compolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxi-etilapastamida-fenol o polietilenoxido-polilisina sustituidos con residuos de palmitoil, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliáctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfifáticos de hidrogeles.

Composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral comprenden el(los) antioxidante(s) en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, las cuales pueden contener la combinación de los antioxidantes, minerales y vitaminas, tampones, solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del destinatario previsto o agentes de suspensión o espesantes.

Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, dextrosa, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y sus mezclas adecuadas. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido, y mediante el uso de los tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. También pueden ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede traer aproximadamente mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de depósito inyectable se fabrican formando matrices de microencápsula del(de los) antioxidante(s), minerales y vitaminas en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de principio(s) activo(s) y polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar el índice de liberación del(de los) principio(s) activo(s). Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Los materiales inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden usar en la preparación de formulaciones veterinarias para el tratamiento de la infertilidad en ganado, rebaño u otros mamíferos infértiles, incluyendo aquellas adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (drenches) (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos o pastillas para la mezcla con alimentos, pastas para la aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por “ampolla”, por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o, cuando sea apropiado, por inyección en la que se introduce una suspensión o solución al animal; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como crema, pomada o pulverizador aplicado a la piel; u otros procedimientos cualesquiera fijados por los expertos en la técnica para la administración a una región de interés.

La formulación de los agentes de la presente invención y su administración se puede facilitar mediante un kit listo para su uso para mejorar y ayudar a los pacientes a seguir el régimen de tratamiento. Como previamente se ha discutido en el presente documento, los agentes en las diversas realizaciones de la presente invención se pueden administra conjuntamente o por separado en la forma de preparaciones orales (por ejemplo, preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; preparaciones líquidas tales como jarabe, emulsiones o suspensiones).

Composiciones que contienen el agente antioxidante y los otros agentes por separado o conjuntamente en las diversas realizaciones de la presente invención también pueden contener un conservante, estabilizador, agente dispersante, controlador de pH o agente isotónico. Ejemplos de conservantes adecuados en las diversas realizaciones de la presente invención son glicerina, propilenglicol, fenol o alcohol bencílico. Ejemplos de estabilizadores adecuados en las diversas realizaciones de la presente invención son dextrano, gelatina o alfa-tioglicerina.

Ejemplos de agentes dispersantes adecuados en las diversas realizaciones de la presente invención incluyen polioxietileno (20), monooleato de sorbitano (Tween 80), sesquioleato de sorbitano (Span 30), polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol (Pluronic F68) o aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60. Ejemplos de controladores de pH adecuados en las diversas realizaciones de la presente invención incluyen ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares. Ejemplos de agentes isotónicos adecuados son glucosa, D-sorbitol o D-manitol.

Como previamente se ha discutido en el presente documento, la presente invención también es adecuada para su uso en la preparación de un medicamento para reducir la generación de ERO en el tracto reproductor masculino y/o semen. A este respecto, el tracto reproductor masculino se entenderá que incluye el epididimo, el pene, la glándula prostática, las vesículas seminales, los testículos, los vasos deferentes y el semen. En la técnica se conocen procedimientos para determinar el nivel de radicales libres en el tracto reproductor masculino. Por ejemplo, la producción de radical libre por esperma o leucocitos seminales se puede medir directamente usando ensayos de quimioluminiscencia conocidos en la técnica. Alternativamente, se puede usar ensayos que miden el radical libre relacionado con el daño a la membrana lipídica espermática. Por ejemplo, se puede usar el ensayo TBARs (que implica la medición del malondialdehido, un marcador de la oxidación de la membrana espermática) o el ensayo espectrofotométrico LPO-568. Estos procedimientos están descritos en Gómez *et al.* (1998) *International Journal of Andrology* 21(2):81-96.

En una realización, se valora el nivel del curso de la fertilidad masculina a propósito de los índices inflamatorios adecuados. Por ejemplo, un experto en la técnica valoraría la presencia o ausencia de citoquina inflamatoria, como uno o más de IL-I, IL-6, IL-, TNF-α e Interferón-γ. Procedimientos para determinar el nivel de una citoquina inflamatoria en el tracto reproductor masculino son conocidos en la técnica, los ensayos ELISA para la detección de citoquinas pro-inflamatorias tales como IL-I, IL-6, IL-8, TNF-α e Interferón-γ, como se describe en Depuydt *et al. J.*

Andrology 17(61), 699-707 (1996) o Maegawa *et al. J. Reprod Inmunology,* 54, 33-42 (2002), y Nallella *et al. Urology* 64(5), 1.010-3 (2004).

Los expertos en la técnica también pueden emplear otros procedimientos de valoración de la "función del esperma". El término como se usa en el presente documento incluye cualquier componente clave de la fisiología del esperma e incluye la actividad nadadora hacia el ovocito (movilidad), capacidad para someterse a capacitación para penetrar la capa exterior del ovocito (zona pelúcida) y fusionarse con la membrana del ovocito, y mantener la integridad del ADN espermático para formar un pronúcleo masculino funcional en la singamia. Procedimientos para determinar el nivel de la función del esperma son conocidos en la técnica. Por ejemplo, procedimientos adecuados están descritos en detalle en el manual de laboratorio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la investigación del semen humano y la interacción esperma-moco cervical. 4ª edición. Cambridge University Press 1999.

En al menos una realización de la presente invención, la fragmentación del ADN espermático está valorada por SCSA. Evenson DP, *et al*., Relationship Between Assisted Reproductive Techniques (ART) outcome and Status of Chromatin Integrity as Measured by the Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA). *Hum. Reprod.*, 15, 1.717-1.722 (2000). Al menos un indicador de los beneficios clínicos de la metodología reivindicada es el mejoramiento marcado de IFA.

En principio, la cromatina del espermatozoide es diferente en la naturaleza de la cromatina de las células somáticas. Esta diferencia es debida a la ploidía y al empaquetamiento del ADN, que está influenciado por el reemplazamiento de histonas en espermatocitos por proteínas de transición y a continuación la sustitución de histona por protamina en espermátidas. Green *et al*., Synthesis and Processing of Mammalian Protamines and Transition Proteins. *Mol. Repr Dev* 37, 255-263 (1994). Las histonas son los principales componentes proteicos de la cromatina que se enrolla alrededor del ADN permitiéndole fijar la larga información genómica dentro del núcleo celular. Sin histonas, el ADN desenrollado en cromosomas sería muy largo. El reemplazamiento de histonas por protamina en general se sabe que contribuye a la condensación de la cabeza del esperma y a la estabilización del ADN. Véase *Id.* Los expertos en la técnica pueden apreciar que los niveles de fragmentación del ADN por encima del 30 % medido por SCSA no son compatibles con el inicio y el mantenimiento de un periodo de embarazo. Véase Larson *supra.* Los valores del ensayo SCSA, expresados como IFA, están significativamente correlacionados con el índice de embarazo *in vivo* e *in vitro*. En estudios que incluían más de 25 parejas que se sometían a fertilización *in vitro* y ciclos de inyección intracitoplasmática de esperma, no se dió embarazo cuando la medida de IFA era más del 27 % en las muestras de semen utilizadas en estos ciclos. Véase Larson *supra*.

En la realización preferida de la presente invención, el IFA de la línea de base se midió antes de la administración del régimen antioxidante para valorar una capacidad de fertilidad de los sujetos masculinos. En la presente invención, los valores de IFA en combinación con otras señales subjetivas u objetivas de infertilidad se usarían como criterios para determinar la predisposición de las parejas a embarazo fallido. Una vez que las parejas de estudio se han sometido a la evaluación de la línea de base, recibirán un transcurso de 3 meses de terapia de la formulación antioxidante reivindicada en un kit que contiene otro material instructivo en relación con su terapia.

A continuación, la eficacia del transcurso del tratamiento se confirma mediante la reducción estadísticamente significante en IFA y más el embarazo real del sujeto femenino de la pareja. Los expertos en la técnica pueden apreciar las mediciones de otros parámetros del esperma durante el periodo de la prueba para valorar la eficacia del tratamiento. Tales parámetros pueden incluir recuento de esperma, densidad de esperma, movilidad, integridad de la membrana, testosterona u otros niveles hormonales si así se desea, y otras técnicas de daño de ADN a diversos intervalos que incluyen los momentos periodo de entrada, 6 meses, y/o 12 meses. Sin embargo, el resultado clínico real se puede evaluar en vista de otros indicadores que incluyen, pero no se limitan, a índices de fertilización entre el grupo de tratamiento, calidad del embrión o blastocisto, número de embriones o blastocisto viables para transferir, número de abortos naturales y su índice de suceso.

Una cantidad eficaz de los agentes antioxidantes y los otros agentes se puede elegir apropiadamente, dependiendo de, por ejemplo, el tipo y el grado de fertilidad reducida a tratar, la edad y el peso corporal del sujeto, la medida de IFA, la frecuencia de administración, y la presencia de otros agentes activos. La presente combinación de antioxidante, mineral y vitamina, y/o el agente anti-aromatasa se puede administra al sujeto por separado o en combinación por vías separadas de administraciones.

Por consiguiente, en otra realización la presente invención proporciona un producto de combinación para mejorar la función del esperma en un sujeto masculino, el producto kit de combinación que incluye los siguientes componentes: (a) una composición que contiene la presente combinación de antioxidante, mineral y vitamina; y/o (b) un agente inhibidor de aromatasa, y/o (c) otro agente adyuvante tal como glutotiona o Coenzima Q10 con (d) información instructiva y orientación de uso.

En aún otra realización, el inventor describe el uso de una fuente de carnitina en las combinaciones descritas en el presente documento. L-carnitina, acetil-L-carnitina y propionil-L-carnitina son ligandos endógenos que juegan un papel esencial en transportar ácidos grasos dentro de la mitocondria, en la que se someten a oxidación para producir energía. El conjunto de carnitina es particularmente importante para los espermatozoides ya que son ricos

en mitocondrias generadoras de energía especialmente para soportar su movilidad. Las carnitinas también son secuestrantes de radicales libres de oxígeno en tejidos de mamífero. Por tanto, el papel bioquímico y antioxidante de las carnitinas las hace moléculas vitalmente importantes en la salud general de los espermatozoides.

En la técnica se sabe que la propionil-L-carnitina incrementa los niveles celulares de L-carnitina al unirse a la enzima carnitina acetiltransferasa (CAT) que posteriormente se convierte en propionil-coenzima A y carnitina libre. La propionil-L-carnitina también se absorbe rápidamente después de la administración oral alcanzando concentraciones pico en aproximadamente 1 hora seguido de una subida en los niveles en plasma de L-carnitina 2-6 horas después de la administración.

La publicación WO 03/084526 previamente ha mostrado el impacto de tales profármacos en la movilidad y la concentración del esperma. Sin embargo, la acetil-L-carnitina y la propil-L-carnitina solas o en combinación no han sido descritas en composiciones prenatales masculinas. En al menos un aspecto de la presente invención, los inventores creen que el suplemento de propionil-L-carnitina exógena sola se dirigirá más eficazmente a cualquier deficiencia de carnitina en hombres infértiles.

Los precedentes ejemplos se usan para describir más la invención empleando al menos una realización de la combinación descrita en este documento, la terapia profertilidad Fertilix™. Los expertos en la técnica pueden apreciar que los pacientes que han recibido FIV antes y durante, así como, los pacientes que recurren a otros intentos de fertilización, se beneficiarán del régimen de tratamiento revelado en este documento al mejorar su calidad embrionaria y reducir las complicaciones durante el periodo de embarazo. Al menos una realización de la presente invención la composición es para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la infertilidad, en la que el medicamento está formulado para la administración al miembro masculino. En aún otra realización de la invención, el medicamento está formulado para la administración, independiente o simultáneamente, a las parejas femeninas.

La infertilidad masculina en los Estados Unidos se relacionó con mucho más de 3 millones de hombres que actualmente la sufren. Tradicionalmente el tratamiento de infertilidad masculina no ha procurado mejorar la causa subyacente de la infertilidad, sino que prefiere usar técnicas “mecánicas” tales como inseminación intrauterina o FIV-IICE para evitar el defecto en la función del esperma. Aunque estas dos técnicas son innegablemente exitosas en un gran porcentaje de pacientes, simplemente no funcionan o tienen eficacia muy limitada en otras parejas. Probablemente es por muchas causas, la fragmentación del ADN espermático es responsable del escaso resultado de embarazo a pesar del tratamiento de TRA. La presente invención proporciona una composición que se puede usar para preparar un medicamento para el tratamiento profiláctico de la fragmentación del ADN espermático y probablemente para estimular tanto el parto natural como los índices de embarazo relacionados con TRA.

Un total de dos (2) pruebas en humano separadas se conciben para valorar más la eficacia de la terapia de combinación revelada en el presente documento. Experiencias anteriores con combinaciones antioxidantes no han proporcionado ninguna evidencia de que las combinaciones antioxidantes puedan reducir la fragmentación del ADN espermático secundaria al estrés oxidativo. Véase Tremelton *supra*. Al contrario de tal cuerpo científico de evidencia, el presente régimen de tratamiento muestra inesperadamente una reducción significante de IFA después de tres (3) meses de terapia.

En la valoración de la eficacia de otras combinaciones antioxidantes de la técnica anterior, un experto en la técnica apreciaría que, aunque el índice de resultados de embarazo pudiera haber mejorado en los grupos de tratamiento con antioxidante; los parámetros de esperma medidos para el grupo de tratamiento no estaban afectados y el tratamiento no había tenido efecto sobre la concentración, movilidad o morfología del esperma. Véase Tremelton *supra* en las páginas 219-220. Además, el ensayo LPO-586 para el daño por peroxidación lipídica no detectó ninguna diferencia significante en los niveles de daño por radical libre a la membrana espermática de los sujetos. Véase Id. De hecho, las formulaciones de la técnica anterior fallaron en mostrar una correlación entre EOE o daño del ADN espermático e índices de embarazo puesto que los ensayos de daño del ADN espermático empleados fallaron en mostrar una diferencia entre el tratamiento y los grupos placebo. Véase Id.

La presente invención proporciona una nueva combinación de antioxidantes con una reducción inesperada en la fragmentación del ADN espermático debido a estrés oxidativo local. Los resultados inesperados abarcan la observación de los inventores de calidad mejorada de los parámetros del esperma, lo cual cuando se junta con los embarazos con éxito, confirma la eficacia de la terapia Fertilix™ en el tratamiento de infertilidad masculina con EOE.

Ejemplo 1

La primera combinación para hombres está preparada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tabla I

d-alfa-tocoferil acetato	200 UI
Ácido ascórbico	200 mg
Selenio	55 µg

Zinc	15 mg
Ácido fólico	0,5 mg
Licopeno	5 mg
Propionil-L-carnitina	0,5 g
Excipientes	lo necesario

Ejemplo 2

Una segunda combinación está preparada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tabla 2

Vitamina E	200 UI
Vitamina C	200 mg
Selenio	55 µg
Zinc	15 mg
Ácido fólico	0,5 mg
Licopeno	5 mg
Acetil-L-carnitina	1,0 g
Propionil-L-carnitina	0,5 g
Excipientes	lo necesario

Ejemplo 3

Otra formulación está preparada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tabla 3

Vitamina E	200 UI
Vitamina C	200 mg
Selenio	55 µg
Zinc	15 mg
Ácido fólico	0,5 mg
Licopeno	5 mg
L-Carnitina	1 g
Excipientes	lo necesario

Ejemplo 4

Otra formulación está preparada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tabla 4

Vitamina E	200 UI
Vitamina C	200 mg
Selenio	55 µg
Zinc	15 mg
Ácido fólico	0,5 mg
Licopeno	5 mg
L-Carnitina	1,0 g
Acetil-L-carnitina	0,5 g
Excipientes	lo necesario

Ejemplo 5

Otra formulación está preparada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tabla 5

Vitamina E	200 UI
Vitamina C	200 mg
Selenio	55 µg
Zinc	15 mg
Ácido fólico	0,5 mg
Licopeno	5 mg
L-Carnitina	1,0 g
Propionil-L-carnitina	0,5 g
Excipientes	lo necesario

Ejemplo 6

Otra formulación para hombres está preparada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tabla 6

Vitamina E	200 UI
Ácido ascórbico	90 mg
Selenio	55 µg
Zinc	15 mg
Ácido fólico	0,5 mg
Licopeno	5 mg
Propionil-L-carnitina	0,5 g
Excipientes	lo necesario

Ejemplo 7

Aún, otra formulación está preparada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tabla 7

Vitamina E	200 UI
Vitamina C	90 mg
Selenio	55 µg
Zinc	15 mg
Ácido fólico	0,5 mg
Licopeno	5 mg
Acetil-L-Carnitina	0,75 g
Propionil-L-Carnitina	0,5 g
Excipientes	Lo necesario

Ejemplo 8

Otra formulación está preparada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tabla 8

Vitamina E	200 UI
Vitamina C	90 mg
Selenio	55 µg
Zinc	15 mg
Ácido fólico	0,5 mg
Licopeno	5 mg
L-Carnitina	1 g
Excipientes	lo necesario

Ejemplo 9

Otra formulación está preparada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tabla 9

Vitamina E	200 UI
Vitamina C	90 mg
Selenio	55 µg
Zinc	15 mg
Ácido fólico	0,5 mg
Licopeno	5 mg
L-Carnitina	1,0 g
Acetil-L-carnitina	0,5 g
Excipientes	lo necesario

Ejemplo 10

Otra formulación está preparada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tabla 10

Vitamina E	200 UI
Vitamina C	90 mg
Selenio	55 µg
Zinc	15 mg
Ácido fólico	0,5 mg
Licopeno	5 mg
L-Carnitina	1,0 g
Propionil-L-Carnitina	0,5 g
Excipientes	lo necesario

Ejemplo 11

Pareja DP se sometió a ciclos múltiples de FIV que dieron como resultado embarazo no viable. El índice de fragmentación del ADN espermático del sujeto masculino se midió por SCSA para ser del 27 %. A continuación, el miembro masculino comenzó una terapia de combinación de dos veces al día descrita en el Ejemplo 3, Tabla 3 durante un periodo de tres (3) meses. La combinación contenía vitamina E (d-alfa-tocoferil acetato) 200 UI, vitamina C 200 mg, selenio 55 µg, zinc 15 mg, ácido fólico 0,1 mg, L-carnitina 1 g y licopeno 5 mg.

La medida de IFA después del tratamiento mostró una reducción total del 7,4 % en los niveles de IFA que ascendían a un mejoramiento del 27,4 % a partir de los niveles de IFA de línea de base del pretratamiento. Tras la finalización del régimen terapéutico, aunque no se hizo valoración del embrión *in vitro*, el miembro femenino llega a estar embarazado y da a luz un bebé sano nueve (9) meses después de la finalización de la terapia antioxidante.

Ejemplo 12

En otra prueba, la misma pareja usó el mismo régimen de tratamiento descrito en el Ejemplo 2. La medida de IFA del esperma del hombre indicó un daño por radical libre del 39,6 % antes del inicio de la terapia de combinación antioxidante. Se midió la medida de IFA al menos tres (3) meses después del tratamiento inicial como 27,2 mostrando un inesperado mejoramiento de al menos una reducción del 12,4 % total en el índice de fragmentación del ADN que ascendía a un mejoramiento del 31 % a partir de los niveles de IFA de línea de base del pretratamiento. Aunque no se hizo valoración del embrión *in vitro*, el miembro femenino llega a estar embarazado y da a luz un bebe sano nueve (9) meses después.

Aunque la invención se ha descrito en referencia a realizaciones, modificaciones y variaciones específicas de la invención se pueden construir sin desviarse del ámbito de la invención, el cual se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutricional para mamíferos machos infértiles que comprende:

(a) al menos una fuente de vitamina E,
(b) al menos una fuente de vitamina C,
(c) selenio o un derivado farmacéuticamente activo del mismo,
(d) zinc o un derivado farmacéuticamente activo del mismo,
(e) licopeno,
(f) al menos una fuente de carnitina,
(g) un folato o ácido fólico o sus sales adecuadas,

en la que la composición está sustancialmente libre de cualquier traza de vitamina A, vitamina K y ajo.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la al menos una fuente de vitamina C es ácido ascórbico y /o un derivado de vitamina C seleccionado entre el grupo que consiste en un ascorbato mineral, un ascorbato multimineral, ascorbato de calcio, ascorbato de magnesio, ascorbato de zinc, ascorbato de potasio, ascorbato de sodio, un ascorbato de molibdeno, ascorbato de cromo, complejo de vitamina C, palmitato de ascorbilo y sus combinaciones y la al menos una fuente de vitamina E comprende uno o más esteroisómeros de tocoferol y/o sus derivados, y/o uno o más esteroisómeros de tocotrienol y/o sus derivados.

3. La composición de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende además uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en magnesio, β-carotenoide, luteína, N-acetilcisteína, glutatión, glutationina, piruvato, coenzima Q10, astaxantina, hipotaurina, ácido alfa-lipoico o una sal, o un derivado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los agentes anteriormente mencionados.

4. La composición de la reivindicación 1 en la que la al menos una fuente de carnitina comprende una o más seleccionadas entre L-carnitina, propionil-L-carnitina, acetil-L-carnitina y una u más formas adicionales farmacéuticamente aceptables de carnitina.

5. La composición de la reivindicación 1 en la que la al menos una fuente de carnitina comprende propionil-L-carnitina y/o acetil-L-carnitina.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que la fuente de vitamina E está en cantidades que oscilan entre 100 UI y 600 UI, la fuente de vitamina C está en cantidades de 50 mg-600 mg, el selenio está en cantidades de 25-100 µg, el zinc está en cantidades de 0,5-50 mg, el licopeno está en cantidades de 0,5-15 mg y la fuente de carnitina está en cantidades de 100 mg a 5 g.

7. La composición de la reivindicación 6, en la que la vitamina E está en cantidades de 200 UI, la vitamina C está en cantidades de 90 mg, el selenio está en cantidades de 55 µg, el zinc está en cantidades de 15 mg, el licopeno está en cantidades de 15 mg y la fuente de carnitina está en cantidades de hasta 1,5 g.

8. La composición de la reivindicación 1, 3, 6 o 7 que contienen ácido alfa-lipoico en cantidades de 50-600 mg.

9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición está en una forma de dosificación seleccionada entre cualquier forma adecuada para la administración oral, cualquier forma adecuada para la forma de administración tópica, cualquier forma adecuada para la administración transdérmica, cualquier forma adecuada para la administración intranasal, cualquier forma adecuada para la inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa.

10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de infertilidad masculina secundaria a estrés oxidativo del esperma en un paciente que padece índice de fragmentación del ADN del esperma de >30 %, en la que dicha composición mejora el índice IFA por al menos un 2,5 % en un periodo de tiempo de 3 meses.

11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento profiláctico de una enfermedad asociada con los niveles incrementados de especies reactivas oxidativas en esperma y tracto reproductor masculino, y el tratamiento profiláctico de una enfermedad asociada con un riesgo de formación de un zigoto no viable.

12. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de infertilidad en un macho infértil en la que el medicamento está formulado para la administración de acuerdo con un régimen de dosificación en el cual dicho ácido fólico es para ser administrado en una cantidad que oscila entre 0,1 mg y 0,5 mg

13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de infertilidad en un macho infértil en la que el medicamento está formulado para la administración de acuerdo con un régimen de dosificación en el cual la vitamina C es para ser administrada al paciente en una cantidad que oscila entre 10 mg y 1.000 mg.

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste básicamente en:

(a) de 100 UI a 400 UI de vitamina E;
(b) de 50 mg a 400 mg de vitamina C;
(c) de 45 µg a 65 µg de selenio;
(d) de 10 mg a 30 mg de zinc en su forma de sal adecuada;
(e) de 0,25 mg a 0,75 mg de ácido fólico;
(f) de 2,5 mg a 7,5 mg de licopeno;
(g) de 100 mg a 2.000 mg de carnitina;
(h) de 100 mg a 2.000 mg de propionil-L-carnitina.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste básicamente en:

(a) de 100 UI a 400 UI de vitamina E;
(b) de 50 mg a 400 mg de vitamina C;
(c) de 45 µg a 65 µg de selenio;
(d) de 10 mg a 30 mg de zinc en su forma de sal adecuada;
(e) de 0,25 mg a 0,75 mg de ácido fólico;
(f) de 2,5 mg a 7,5 mg de licopeno;
(g) de 100 mg a 2.000 mg de propionil-L-carnitina.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste básicamente en:

(a) de 100 UI a 400 UI de vitamina E;
(b) de 50 mg a 400 mg de vitamina C;
(c) de 45 µg a 65 µg de selenio;
(d) de 10 mg a 30 mg de zinc en su forma de sal adecuada;
(e) de 0,25 mg a 0,75 mg de ácido fólico;
(f) de 2,5 mg a 7,5 mg de licopeno;
(g) de 100 mg a 2.000 mg de propionil-L-carnitina;
(h) de 100 mg a 2.000 mg de acetil-L-carnitina.

17. Una composición en comprimido de acuerdo la reivindicación 1 que comprende:

(a) 50 UI a 1.500 UI de vitamina E;
(b) 10 a 1.000 mg de vitamina C;
(c) 10 a 250 µg de selenio;
(d) 5 a 100 mg de zinc;
(e) 0,1-1 mg de ácido fólico;
(f) 0,5 mg a 20 mg de licopeno;
(g) 1 g a 5 g de una fuente de carnitina;
(h) uno o más excipientes adecuados;

en la que la composición está sustancialmente libre de cualquier traza de vitamina A, vitamina K y ajo y además en la que la fuente de carnitina comprende propionil-L-carnitina.