

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 573**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/221 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2016** **E 16178849 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020** **EP 3269389**

54 Título: **Composición que comprende L-carnitina para el tratamiento de la infertilidad masculina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.03.2021

73 Titular/es:

**LABORATOIRE DES GRANIONS (100.0%)
Immeuble, 7 rue de l'Industrie
98000 Monaco, MC**

72 Inventor/es:

ACHITE-HENNI, AMINE

74 Agente/Representante:

FLORES DREOSTI, Lucas

ES 2 813 573 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende L-carnitina para el tratamiento de la infertilidad masculina

CAMPO DE LA INVENCION

5 **[0001]** La presente invención se refiere a una composición que comprende L-carnitina y/o acetil-L-carnitina para el tratamiento de la infertilidad masculina.

TÉCNICA ANTERIOR

[0002] En Francia, entre un 5 y un 10 % de las parejas tienen dificultades para tener hijos. En el 21 % de los casos, la infertilidad masculina aparece como origen de este problema.

[0003] Para observar una fertilidad masculina normal, se deben cumplir varias condiciones, a saber:

- 10
- una producción normal de espermatozoides por parte de los testículos (espermatogénesis), tanto en cantidad como en calidad;
 - una buena circulación de los espermatozoides en el sistema reproductor masculino, lo cual implica cualquier ausencia de obstáculos en los epidídimos, en los conductos deferentes y en la uretra; y
 - una eyaculación adecuada.

15 **[0004]** Cualquier factor que pueda perjudicar a alguno de estos mecanismos puede ser responsable de una hipofertilidad, incluso de una infertilidad (esterilidad) en los hombres.

20 **[0005]** El análisis del esperma es el examen más importante en la evaluación de la fertilidad masculina. El seminograma mide con precisión parámetros como el número de espermatozoides, la motilidad de los espermatozoides, el tamaño y la forma de los espermatozoides, el volumen del esperma, así como la dosis de ciertas sustancias normalmente presentes. Los resultados del seminograma pueden variar en función del estrés, la duración de la abstinencia, el consumo de alcohol, medicamentos o drogas.

[0006] Para evaluar la calidad del esperma, se suelen tomar en consideración los siguientes datos (normas de la Organización Mundial de la Salud, tituladas WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, quinta edición, 2010) a partir del eyaculado:

- 25
- El volumen del esperma es normalmente superior a 1,5 ml:
 - si el volumen es superior a 6 ml, se habla de hiperespermia;
 - si el volumen es inferior a 1,5 ml, se habla de hipospermia;
 - La concentración de los espermatozoides es normalmente superior o igual a 15 millones/ml;
 - si la concentración es superior a 200 millones/ml, se habla de polispermia;
 - 30 si la concentración es inferior a 15 millones/ml, se habla de oligospermia; se habla de oligospermia severa cuando la concentración es inferior a 5 millones/ml; y
 - en ausencia total de espermatozoides en el eyaculado, se habla de azoospermia.

[0007] Por otra parte, con arreglo a la presente solicitud, si la concentración es inferior a 0,5 millones/ml, se habla de oligospermia muy severa.

35 **[0008]** Por último, habitualmente, si la concentración está comprendida entre 0,01 millones/ml y 0,1 millones/ml, se habla de criptozoospermia.

- 40
- La movilidad total de los espermatozoides es normalmente superior o igual al 40 %; si la movilidad es inferior al 40 %, se habla de astenospermia.
 - La morfología normal de los espermatozoides es superior o igual al 4 %; si la morfología es inferior al 4 %, se habla de teratospermia.
 - La vitalidad de los espermatozoides es normalmente superior o igual al 58 %.

[0009] Un seminograma anormal se asocia habitualmente a una hipofertilidad o incluso a una infertilidad.

45 **[0010]** Además, la infertilidad masculina se debe a menudo a un número insuficiente de espermatozoides, a una falta de movilidad o a un elevado índice de espermatozoides anormales; estas anomalías pueden estar combinadas, por ejemplo, en hombres oligoastenospérmicos.

[0011] Más concretamente, se sabe (artículo del Dr. Jean-Claude Empeaire, Gynécologie endocrinienne du Praticien, 2007) que un número de espermatozoides inferior a 10 millones/ml de eyaculado puede ser especialmente responsable de una infertilidad en el hombre.

50 **[0012]** La gravedad de la infertilidad tiene particular importancia cuando el número de espermatozoides por mililitro no sobrepasa los 5 millones (oligospermia severa) y el poder fecundador se vuelve muy débil y tiende a cero en el

caso de la criptozoospermia. Sin embargo, este poder fecundador nunca es nulo, y cualquier pareja puede conseguir un embarazo auténtico atribuible al hombre a pesar de presentar una oligospermia muy severa o una criptozoospermia.

[0013] No obstante, en la práctica, no se trata de esperar esta improbable situación, y es importante intentar mejorar la calidad del esperma para aumentar las posibilidades de tener una fecundación natural para evitar así tener que recurrir a técnicas de fecundación *in vitro* muy costosas y muy estrictas y difíciles para el paciente, que consisten en hacer punciones en los testículos o epidídimos para recoger los espermatozoides que se encuentren en estos, tales como la ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides), o incluso la IMSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides morfológicamente seleccionados), a un donante de esperma o incluso a la adopción.

[0014] Ya se han realizado numerosos estudios sobre las causas de la infertilidad y sus tratamientos.

[0015] Por ejemplo, a partir del documento FR2964834 se sabe que antioxidantes como, por ejemplo, la carnitina, el zinc, la vitamina E, la coenzima Q10 y la vitamina B12 o incluso el glutatión, influyen en la motilidad del esperma. Se describe asimismo que el zinc y la vitamina B12 actúan en la producción de esperma.

[0016] A tal efecto, más en concreto, se han realizado estudios que ponen de relieve el papel de la L-carnitina o sus derivados, tomada sola o en combinación con otros compuestos, en el aumento de la motilidad y/o del número de espermatozoides en hombres hipofértiles.

[0017] La publicación Balercia *et al.* (Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia, 2005) pone de manifiesto especialmente que un tratamiento de 6 meses con 3 g/día de L-carnitina, y más concretamente con 3 g/día de L-acetilcarnitina, o mejor todavía, con 2 g/día de L-carnitina en combinación con 1 g/día de L-acetilcarnitina, aumenta significativamente la motilidad total y hacia delante de los espermatozoides.

[0018] Del mismo modo, la publicación «Lenzi *et al.*, Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial, 2003 » muestra el efecto de la L-carnitina (período de tratamiento de 2 g/día durante 2 * 2 meses anterior e intercalado con períodos de 2 meses sin tratamiento) en el aumento del número y de la motilidad total y hacia delante de los espermatozoides en pacientes oligoastenoteratozoospermicos que especialmente presenten una producción de espermatozoides comprendida entre 10 y 20 millones/ml y una movilidad total comprendida entre un 10 y un 30 % en el momento de la inclusión.

[0019] Otras publicaciones tienden a confirmar estos resultados acerca del papel de la L-carnitina tomada sola («Vitali *et al.*, Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: Clinical results, 1995») o en combinación con vitamina E («Wang *et al.*, L-carnitine: safe and effective for asthenozoospermia, 2010») o incluso con L-acetilcarnitina (Lenzi *et al.*, A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia, 2004); véase también RASHIDA BM MARIYA: "Comparison of Efficacy of Low Dose and High Dose Antioxidants along with Antibiotics in Idiopathic Oligo, Astheno and Oligoasthenospermia", ANDROLOGY-OPEN ACCESS, vol. 04, n.º 01, 25 de junio de 2015; AFSANEH KHADEMI *ET AL.*: "The effect of L-carnitine on sperm parameters in patients candidate for Intracytoplasmic Sperm Injection", IRANIAN JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE, vol. 2, n.º 2, 2004, págs. 65 - 69; o HESHMATOLLAH SOFIMAJIDPOUR: "Comparison of the Effects of Varicocelectomy and Oral L-carnitine on Sperm Parameters in Infertile Men with Varicocele", JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH, abril de 2016.

[0020] El documento de patente publicado con el número EP 2 135 621 A describe un tratamiento de la infertilidad masculina mediante la combinación de dos formulaciones distintas, que pueden ser administradas por separado. Una de las formulaciones contiene, en particular, arginina, vitamina A, vitamina E, vitamina B6, vitamina B9, vitamina B12, coenzima Q10. La otra formulación contiene, en particular, carnitina, arginina, vitamina C y zinc. Los estudios experimentales incluidos en este documento se llevan a cabo en parejas infértiles. Estos muestran un aumento de la concentración de esperma para los pacientes incluidos en el estudio, pasando de 26525 ± 25251 mm³ antes del tratamiento a 34200 ± 28254 después del tratamiento, lo que representa un aumento medio del orden del 29 %. Sin embargo, este documento no da indicaciones sobre la eficacia, o la falta de eficacia, de estas composiciones en distintas concentraciones espermáticas.

[0021] En general, las publicaciones mencionadas anteriormente no ponen de manifiesto ni sugieren ningún efecto potenciado de la L-carnitina, tomada sola o en combinación con otros principios activos, en el aumento de la producción de espermatozoides en hombres que presentan una concentración espermática inferior a cinco millones/ml, que conforman un grupo de pacientes específico, nuevo y distinto con respecto a los grupos de pacientes tratados en la técnica anterior mencionada.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0022] Habida cuenta de lo anterior, un problema que se propone resolver la presente invención es poner en práctica una composición capaz de mejorar la producción de espermatozoides por parte de los testículos en hombres que producen pocos espermatozoides, más concretamente, en hombres que presentan una

concentración espermática inferior a cinco millones/ml, es decir, en hombres oligospermicos severos, criptozoospermicos o azoospermicos. La presente invención también pretende poner en práctica una composición capaz de mejorar la movilidad de los espermatozoides. Resulta importante, tanto en hombres hipofértiles como en infértiles, pudiendo sus espermatozoides alcanzar, no obstante, el eyaculado, permitir que logren una fertilidad natural aumentando sensiblemente el número de espermatozoides fértiles producidos, así como evitar que deban recurrir a la fecundación *in vitro*, a un donante de esperma o a la adopción para tener hijos.

[0023] Así, el solicitante ha descubierto, inesperadamente, que la L-carnitina y/o la acetil-L-carnitina, junto con una pluralidad de otros principios activos que actúan en colaboración, presenta una destacable actividad potenciada en la producción de espermatozoides cuando solo se producen pocos espermatozoides en hombres que presentan una concentración espermática inferior a cinco millones/ml, hipofértiles e incluso infértiles. El efecto activador de la L-carnitina, tomada junto con una pluralidad de otros principios activos que influyen en la producción de espermatozoides, y potenciada de manera creciente respectivamente en hombres infértiles que presentan menos de tres millones de espermatozoides por mililitro, en hombres infértiles que presentan menos de dos millones de espermatozoides por mililitro y en hombres infértiles que presentan menos de un millón de espermatozoides por mililitro.

[0024] La solución que propone la invención ante este problema técnico tiene como objeto una composición que comprende L-carnitina y/o acetil-L-carnitina y ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico para su uso en el tratamiento de la infertilidad en hombres que presentan una concentración espermática inferior o igual a 5 millones de espermatozoides por mililitro.

[0025] Ventajosamente, - la composición comprende ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico; - coenzima Q10, vitamina E y vitamina B6; - la concentración espermática es inferior o igual a 3 millones de espermatozoides por mililitro, preferentemente inferior o igual a 2 millones de espermatozoides por mililitro, preferentemente inferior o igual a 1 millón de espermatozoides por mililitro, preferentemente inferior o igual a 0,5 millones de espermatozoides por mililitro; - la concentración espermática es inferior o igual a 0,1 millones de espermatozoides por mililitro; - la composición se utiliza en el tratamiento de la infertilidad en hombres que presentan una astenospermia o una oligoastenospermia; - la composición comprende, además, al menos una vitamina y/o un micronutriente y al menos un oligoelemento; - la vitamina y/o el micronutriente se selecciona de entre vitamina E, vitamina C, vitamina A, vitamina B6, vitamina B8, vitamina B9, vitamina B12, vitamina D, licopeno, arginina, N-acetilcisteína, coenzima Q10 y sus mezclas, preferentemente vitamina E, vitamina B6 y coenzima Q10; - el oligoelemento se selecciona de entre zinc, selenio, cobre, magnesio, manganeso, potasio, yodo y sus mezclas, preferentemente zinc y selenio; - la composición comprende coenzima Q10, vitamina E, vitamina B6, selenio, zinc y ácido docosahexaenoico; - la composición comprende una primera formulación que contiene coenzima Q10, vitamina E, vitamina B6 y ácido omega-3, y una segunda formulación que contiene selenio, zinc y L-carnitina y eventualmente un glúcido; - la primera formulación se dosifica para una administración diaria correspondiente a entre 15,0 y 200,0 mg/día de coenzima Q10, entre 6,0 y 24,0 mg/día de vitamina E, entre 0,7 y 2,8 mg/día de vitamina B6 y entre 600,0 y 1000,0 mg/día de ácido docosahexaenoico; - la segunda formulación se dosifica para una administración diaria correspondiente a entre 10,0 y 100,0 µg/día de selenio, entre 5,0 y 20,0 mg/día de zinc, entre 0,5 y 2,0 g/día de sacarosa y entre 1,0 y 5,0 g/día de L-carnitina; - la primera formulación se presenta en forma de cápsula y/o la segunda formulación se presenta en forma de sobre para diluir en un volumen de líquido; - la composición se administra por vía oral; - la primera y la segunda formulación se administran con un intervalo de tiempo comprendido entre 8 h y 16 h, todavía más preferiblemente de aproximadamente 12 h, y más ventajosamente, la segunda formulación se administra por la mañana y la primera formulación se administra por la noche; - la composición se administra ventajosamente durante un período de al menos 3 meses; la composición comprende fructosa, ácido cítrico, selenio, coenzima Q10, vitamina C, zinc, ácido fólico y vitamina B12; - la composición comprende extracto de semillas de higo chumbo, aceite de pescado, N-acetilcisteína, extracto de fruto de nopal incluyendo betalaína y quercetina, L-tirosina, carnitina tartrato, extracto de flor de caléndula incluyendo luteína, extracto de *Haematococcus pluvialis* incluyendo astaxantina, extracto de frutos de naranja dulce incluyendo hesperidina, extracto de hojas de té verde incluyendo polifenoles, extracto de *Dunaliella salina* incluyendo carotenoides, extracto de hojas de olivo incluyendo hidroxitiroso, extracto de fruto de acerola, extracto de corteza de pino marítimo incluyendo oligo-proantocianidinas, zinc, vitamina B9 y vitamina B12; y - la composición comprende zinc, taurina, arginina, vitamina B9, vitamina C, vitamina E, selenio, coenzima Q10, aceite de pescado incluyendo omega 3.

[0026] La invención y las consiguientes ventajas se comprenderán mejor a partir de la lectura de la descripción y de las siguientes formas de realización no limitativas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0027] La composición, preferiblemente oral, de acuerdo con la invención comprende L-carnitina y/o acetil-L-carnitina junto con ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico, para el tratamiento de la infertilidad en hombres que presentan una oligospermia severa, una criptozoospermia o incluso una azoospermia.

[0028] La composición de acuerdo con la invención se destina más particularmente a hombres hipofértiles, incluso infértiles, que producen muy pocos espermatozoides, es decir, hombres que producen menos de cinco millones

de espermatozoides por mililitro, hombres que producen menos de tres millones de espermatozoides por mililitro, hombres que producen menos de dos millones de espermatozoides por mililitro, hombres que producen menos de un millón de espermatozoides por mililitro, o incluso en hombres denominados oligospermicos muy severos que producen menos de 0,5 millones de espermatozoides por mililitro. La composición de acuerdo con la invención está destinada también a hombres hipofértiles astenospermicos, cuyos espermatozoides presentan una movilidad inferior al 40 %.

[0029] La oligospermia, oligospermia severa y muy severa, la criptozoospermia, la azoospermia y/o la astenospermia, de acuerdo con la invención, se determinan tras un examen minucioso del eyaculado de un paciente determinado. El diagnóstico se formaliza a partir de los resultados obtenidos en 2 seminogramas sucesivos realizados con un intervalo de 3 meses.

[0030] La composición preferentemente oral de acuerdo con la invención comprende L-carnitina y/o acetil-L-carnitina y ácido docohexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico.

[0031] La L-carnitina se sintetiza a partir de dos aminoácidos: la L-lisina y la S-adenosil metionina en presencia de vitamina C, magnesio, hierro, vitaminas B3 y B6. Principalmente, esta ejerce una triple actividad: (i) permite una producción de energía a partir de ácidos grasos libres mediante betaoxidación, uniéndose los ácidos grasos a la coenzima A para formar las acetil-CoA y pudiendo así atravesar la membrana interna de la mitocondria gracias a un mecanismo enzimático específico utilizando la L-carnitina como lanzadera; (ii) eliminando las acetil-CoA, esta ejerce una función de antioxidante protegiendo el ADN y la membrana celular frente a los radicales libres; y (iii) favorece la estabilidad de la membrana mitocondrial permitiendo la acetilación de los fosfolípidos de la membrana. De este modo, permite producir, en los espermatozoides, la energía para su movilidad, luchar contra el estrés oxidativo y limitar la degradación de las membranas mitocondriales.

[0032] Inesperadamente, la administración de L-carnitina aumenta de manera especialmente importante el número de espermatozoides en los hombres que presentan una concentración espermática inferior a cinco millones/ml. Asimismo, la administración de L-carnitina permite favorecer la movilidad de los espermatozoides.

[0033] Esta administración se lleva a cabo por vía enteral o parenteral. Preferentemente, se trata de una administración por vía oral.

[0034] Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende, además, al menos una vitamina y/o un micronutriente y al menos un oligoelemento.

[0035] A modo de ejemplo no limitativo, la vitamina y/o el micronutriente de acuerdo con la invención se selecciona de entre vitamina E, vitamina C, vitamina A, vitamina B6, vitamina B8, vitamina B9, vitamina B12, vitamina D, licopeno, arginina, N-acetilcisteína y coenzima Q10, tomada sola o combinada.

[0036] A modo de ejemplo no limitativo, el oligoelemento de acuerdo con la invención se selecciona de entre zinc, selenio, cobre, magnesio, manganeso, potasio y yodo, tomado solo o combinado.

[0037] Asimismo, la composición de acuerdo con la invención puede comprender ventajosamente extractos de plantas, preferiblemente seleccionadas de entre el pino marítimo, en particular el picnogenol extraído de la corteza de pino marítimo, castaño de Indias, polifenoles, maca o incluso el cornejo, tomado solo o combinado.

[0038] Dichos extractos vegetales contribuyen a mejorar la morfología, la concentración espermática, el número total y la movilidad de los espermatozoides, así como, más particularmente, la concentración y el diámetro de las venas en hombres infértiles con varicocele en el caso del castaño de Indias.

[0039] Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende L-carnitina, coenzima Q10, vitamina E, vitamina B6, selenio, zinc, ácido docosahexaenoico o ácido eicosapentaenoico y un glúcido, por ejemplo, sacarosa, como producto de combinación. Esta pluralidad de principios activos se selecciona específicamente y se asocia en la composición de acuerdo con la invención para generar y optimizar la producción y la movilidad de los espermatozoides en hombres oligoastenospermicos, generalmente la calidad y más particularmente la viabilidad de los espermatozoides producidos así.

[0040] De hecho, la síntesis del núcleo de quinona de la coenzima Q10 a partir de tirosina depende de la vitamina B6. La presencia de la vitamina B6 permite maximizar la síntesis endógena de la coenzima Q10. Gracias a esta producción endógena, se puede reducir la dosis de coenzima Q10 exógena administrada. Por otra parte, la vitamina E actúa como un poderoso antioxidante disminuyendo el impacto de los radicales libres en la membrana plasmática y el plasma seminal, mientras que la coenzima Q10 actúa en dos niveles, como antioxidante previniendo la peroxidación de la membrana plasmática del espermatozoide de manera que se limite su degradación en el fluido seminal, y como fuente de energía participando en la síntesis del ATP a través del ciclo de Krebs. Los suplementos de coenzima Q10 potencian la acción antioxidante aumentando la concentración plasmática de los tocoferoles (vitamina E). Este mecanismo se crea por el poder regenerador de la coenzima Q10 en la vitamina E. De hecho, la coenzima Q10 regenera la vitamina E a partir del radical tocoferilo, después de que este haya cumplido sus funciones antioxidantes. El primer efecto de estos tres activos que actúan en correlación para limitar el estrés oxidativo se complementa con el aporte de ácidos grasos omega-3 y, más particularmente, ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico, que forman parte de las membranas celulares y son

responsables del mantenimiento de las propiedades de la bicapa lipídica. Estos lípidos de membrana del espermatozoide son importantes para la fluidez, la flexibilidad y la movilidad y, por lo tanto, para favorecer una fecundación eficaz.

[0041] El selenio y el zinc completan la acción antioxidante de la coenzima Q10, de la vitamina E y de la vitamina B6 interviniendo más concretamente en la espermatogénesis y la maduración de los espermatozoides así producidos.

[0042] El selenio es importante para la espermatogénesis debido a que es necesario para la biosíntesis de la testosterona, así como para la formación y el desarrollo normal de los espermatozoides. El papel del selenio en la espermatogénesis se garantiza fundamentalmente por dos selenoproteínas: fosfolípido hidroperóxido glutatión peroxidasa (PHGPx/GPx4) y selenoproteína P. La PHGPx/GPx4 posee múltiples funciones y representa un vínculo entre el selenio, la calidad del esperma y la fertilidad masculina. La selenoproteína P es una proteína plasmática necesaria para el aporte de selenio en los testículos. El aporte de selenio permite aumentar el número de espermatozoides producidos luchando contra las lesiones oxidativas en el momento de su maduración, así como mejorar la calidad espermática reduciendo las posibilidades de anomalías estructurales del flagelo.

[0043] El zinc está presente en las mitocondrias y en el flagelo de los espermatozoides. El aporte de zinc permite evitar carencias que afectan a la esteroidogénesis (biosíntesis de la testosterona). La inducción de una pequeña carencia de zinc provoca alteraciones espermáticas explicadas por una reducción de la función de Leydig, que se traduce en una disminución de la producción de espermatozoides.

[0044] Asimismo, la sacarosa se utiliza más concretamente en la composición de acuerdo con la invención por su función para mejorar el sabor y, por lo tanto, la adherencia a la toma de la composición de acuerdo con la invención y por el hecho de que su hidrólisis en fructosa constituye un sustrato energético para los espermatozoides producidos.

[0045] Preferentemente, en el contexto de la presente invención, un producto de combinación que comprende L-carnitina, coenzima Q10, vitamina E, vitamina B6, ácido docosahexaenoico, selenio, zinc y un glúcido, por ejemplo, sacarosa, significa que dichos principios activos asociados pueden estar presentes en una misma composición, o bien estar presentes por separado en composiciones distintas. En otras palabras, estos principios activos están destinados a administrarse en el contexto de un mismo tratamiento, es decir, en un período común de tratamiento, al mismo tiempo, estando comprendidos o no en una única y misma composición, o bien en momentos diferentes. Además, se administran preferiblemente mediante un mismo modo de administración oral en composiciones idénticas o diferentes.

[0046] Así, la composición de acuerdo con la invención comprende ventajosamente una o varias formulaciones, como producto de combinación para un uso simultáneo, separado o escalonado en el tiempo.

[0047] Un uso simultáneo de acuerdo con la invención es una administración de los compuestos del producto de combinación de acuerdo con la invención comprendidos en una única y misma composición o la toma simultánea de dos formulaciones distintas, por ejemplo, una cápsula que comprende una primera parte de la composición y un sobre diluido en agua para la segunda parte de la composición.

[0048] Un uso separado de acuerdo con la invención es una administración, al mismo tiempo, de los compuestos del producto de combinación de acuerdo con la invención comprendidos en al menos dos composiciones distintas, en una formulación idéntica o diferente.

[0049] Un uso escalonado en el tiempo de acuerdo con la invención es una administración sucesiva de los compuestos del producto de combinación de acuerdo con la invención en al menos dos composiciones distintas, en una formulación idéntica o diferente.

[0050] La composición de acuerdo con la invención se puede administrar ventajosamente por vía oral, en una o varias formulaciones idénticas o distintas. Esta se presenta en cualquier forma galénica utilizada normalmente para una administración oral y, principalmente, en forma de cápsula, comprimido, cápsula blanda, pastilla, sobre, tubo, vial, chicle, bolita, gránulo, emulsión, suspensión, solución, ampolla, bebida, jarabe, polvo, preferiblemente de cápsula blanda y/o de sobre.

[0051] Ventajosamente, considerando las correlaciones beneficiosas entre los principios activos según la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende preferentemente una primera formulación que contiene coenzima Q10, vitamina E, vitamina B6 y ácido docosahexaenoico, y una segunda formulación que contiene selenio, zinc, sacarosa y L-carnitina para un uso separado o escalonado en el tiempo.

[0052] La primera formulación se dosifica preferiblemente para una administración diaria correspondiente a entre 15,0 y 200,0 mg/día de coenzima Q10, entre 6,0 y 24,0 mg/día de vitamina E, entre 0,7 y 2,8 mg/día de vitamina B6 y entre 600,0 y 1000,0 mg/día de ácido docosahexaenoico, todavía más preferiblemente para una administración diaria correspondiente a 30,0 mg/día de coenzima Q10, 12,0 mg/día de vitamina E, 1,4 mg/día de vitamina B6 y 800,0 mg/día de ácido docosahexaenoico. Estas relaciones preferentes han sido identificadas como adecuadas para solucionar el problema de acuerdo con la invención.

[0053] Ventajosamente, la primera formulación se administra en una única toma diaria, preferiblemente antes de una comida, todavía más preferiblemente por la noche antes de cenar.

[0054] La toma de esta primera formulación que comprende principalmente el ácido docosahexaenoico preferiblemente antes de una comida limita el estancamiento de los compuestos en el estómago y permite evitar los reflujos gástricos desagradables.

[0055] En una forma de realización preferida de la composición de acuerdo con la invención, la primera formulación se presenta en forma de cápsula blanda principalmente para su administración por vía oral que comprende normalmente gelatina, un colorante y, además, glicerol. La gelatina es, por ejemplo, gelatina de pescado. El colorante es, por ejemplo, un óxido de hierro.

[0056] A modo de ejemplo no limitativo, la cápsula blanda comprende ventajosamente entre 70 y 290 mg de gelatina de pescado para entre 30 y 135 mg de glicerol y de 2,0 a 10,0 mg de óxido de hierro.

[0057] La segunda formulación se dosifica preferiblemente para una administración diaria correspondiente a entre 10,0 y 100,0 µg/día de selenio, entre 5,0 y 20,0 mg/día de zinc, y de 1,0 a 5,0 g/día de L-carnitina y eventualmente entre 0,5 y 2,0 g/día de sacarosa, todavía más preferiblemente para una administración diaria correspondiente a 50,0 µg/día de selenio, 10,0 mg/día de zinc, 1,1 g/día de sacarosa y 3,0 g/día de L-carnitina. Estas relaciones preferentes han sido identificadas como adecuadas para la invención.

[0058] Ventajosamente, la segunda formulación se administra por vía oral en una única toma diaria, preferiblemente por la mañana, todavía más preferiblemente por la mañana antes de desayunar.

[0059] En una forma de realización preferida de la composición de acuerdo con la invención, la segunda formulación se presenta en forma de sobre para diluir en un volumen de líquido, especialmente agua.

[0060] A modo de ejemplo de proceso de preparación de una composición de acuerdo con la invención, se preparan las 2 formulaciones que constituyen una composición preferida de la invención siguiendo las siguientes etapas, según las cuales:

En lo que respecta a la fabricación de la primera formulación en forma de cápsula:

- se prepara, por una parte, el contenido de la cápsula mezclando las materias primas en forma de polvos comprendiendo coenzima Q10, vitamina E y vitamina B6 en aceite de pescado que contiene el ácido docosahexaenoico en un recipiente y, por otra parte, la cubierta de la cápsula que comprende gelatina de pescado, óxido de hierro y glicerol en caliente según un proceso tradicional de formación de cápsulas blandas;
- se realiza la encapsulación del contenido en la cubierta a una temperatura de 20 °C con una humedad relativa del 25 %;
- se seca a temperatura ambiente para obtener la primera formulación en forma de cápsula; y
- cada cápsula se dosifica para contener 10,0 mg de coenzima Q10, 4,0 mg de vitamina E, 0,47 mg de vitamina B6 y 266,67 mg de ácido docosahexaenoico;

[0061] En lo que respecta a la fabricación de la segunda formulación en forma de sobre para diluir:

- los distintos ingredientes se pesan por separado y el selenito de sodio se diluye primero en una parte de sacarosa;
- la totalidad de los ingredientes (incluyendo la L-carnitina y el zinc) se introduce después en el tanque de mezcla, donde efectuará una primera mezcla, por ejemplo, 20 rotaciones a 8 revoluciones por minuto.
- a continuación, se tamiza la mezcla y se calibra a 1 mm para pasar a un segundo tanque que efectuará una nueva mezcla, por ejemplo, 10 rotaciones a 8 revoluciones por minuto;
- el tanque se conecta entonces a la empaquetadora y la mezcla se transfiere a la tolva de alimentación de la empaquetadora para introducirse en sobres, conteniendo cada sobre 50,0 µg de selenio, 10,0 mg de zinc, 1,1 g de sacarosa y 3,0 g de L-carnitina.

[0062] En una forma de realización preferida de la composición de acuerdo con la invención, la posología entre la primera y la segunda formulación comprende un intervalo de tiempo comprendido entre 8 h y 16 h, aún más preferiblemente de alrededor de 12 h.

[0063] Así, a modo de ejemplo de forma de realización preferida, especialmente en caso de que la primera formulación de la composición de acuerdo con la invención se formule en cápsulas blandas dosificadas según se ha expuesto anteriormente y en caso de que la segunda formulación se formule en sobres para diluir dosificados según se ha expuesto anteriormente, la posología indicada es de tres cápsulas una vez al día, por ejemplo, por la noche para la primera formulación y de un sobre al día, por ejemplo, por la mañana, para la segunda formulación.

[0064] La composición de acuerdo con la invención se administra ventajosamente durante un período de al menos 3 meses, correspondiente a un período de al menos un ciclo de producción de los espermatozoides, preferentemente de al menos 6 meses, lo que representa más de dos ciclos de producción de los espermatozoides, o incluso durante 1, 2 o incluso 3 años. Ventajosamente, dicha duración de tratamiento de al menos 3 meses, y preferiblemente de al menos 6 meses, permitirá intentar que los testículos generen la suficiente producción de

espermatozoides que presenten una buena movilidad y calidad en hombres que producen pocos espermatozoides fértiles, de manera que se les permita lograr una fertilidad natural o al menos aumentar sensiblemente las posibilidades de encontrar espermatozoides fértiles en el eyaculado para una fecundación *in vitro*, para así evitar que deban recurrir al donante de esperma o a la adopción para tener un hijo.

5 **[0065]** La composición de acuerdo con la invención es nutracéutica o farmacéutica.

[0066] Otro objeto de la presente invención se refiere a un suplemento dietético que comprende la composición de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1: Composiciones que comprenden carnitina de acuerdo con la invención para luchar contra la infertilidad masculina

10 **[0067]** Las cantidades de ingredientes de las composiciones 1, 2, 3 y 4 descritas a continuación son las cantidades administradas diariamente.

Composición 1

15 **[0068]** La composición 1 se presenta en forma de dos formulaciones: en sobre y en cápsulas. La posología diaria es de un sobre por la mañana y de tres cápsulas por la noche. Tres cápsulas comprenden 30,0 mg de coenzima Q10, 12,0 mg de vitamina E, 1,4 mg de vitamina B6 y 1705 mg de aceite de pescado incluyendo 800,0 mg de ácido docosahexaenoico. Un sobre comprende 50,0 µg de selenio, 10,0 mg de zinc, 1,1 g de sacarosa y 3,0 g de L-carnitina. El tratamiento puede tener una duración de, por ejemplo, 30 días.

Composición 2 (que no forma parte de la presente invención)

20 **[0069]** La composición 2 se presenta únicamente en forma de sobre. La posología diaria es de dos sobres al día. Dos sobres contienen 3,5 g de carnitina fumarato, 1 g de acetil-L-carnitina, 2 g de fructosa, 100 mg de ácido cítrico, 100 µg de selenio, 40 mg de coenzima Q, 180 mg de vitamina C, 20 mg de zinc, 400 µg de ácido fólico y 3 µg de vitamina B12. La duración del tratamiento puede ser de, por ejemplo, 15 días.

Composición 3

25 **[0070]** La composición 3 se presenta en forma de dos comprimidos: un comprimido sin color y un comprimido con color. La posología diaria es de cuatro comprimidos al día incluyendo uno con color. Un comprimido con color contiene 100 mg de extracto de semillas de higo chumbo y 100 mg de aceite de pescado incluyendo 2,30 mg de ácido docosahexaenoico y 18,20 mg de ácido eicosapentaenoico. Un comprimido sin color contiene 250 mg de N-acetilcisteína, 200 mg de extracto de fruto de nopal (incluyendo 0,05 mg de betalaína y 0,001 mg de quercetina), 150 mg de L-tirosina, 134,41 mg de carnitina tartrato, 111,12 mg de extracto de flor de caléndula (incluyendo 5,71 mg de luteína), 85,71 mg de extracto de *Haematococcus pluvialis* (incluyendo 4,29 mg de astaxantina), 83,73 mg de extracto de frutos de naranja dulce (incluyendo 50,24 mg de hesperidina), 67,47 mg de extracto de hojas de té verde (incluyendo 20,24 mg de polifenoles), 48 mg de extracto de *Dunaliella salina* (incluyendo 1,20 mg de carotenoides), 47,19 mg de extracto de hojas de olivo (incluyendo 0,47 mg de hidroxitirosol), 40,20 mg de extracto de fruto de acerola (incluyendo 30 mg de coenzima Q10), 20 mg de extracto de corteza de pino marítimo (incluyendo 19 mg de oligo-proantocianidinas), 15 mg de zinc, 12 mg de vitamina E, 1,40 mg de vitamina B6, 178,49 µg de vitamina B9 y 2,50 µg de vitamina B12. El tratamiento puede durar, por ejemplo, 7 días.

Composición 4

40 **[0071]** La composición 4 se presenta en forma de sobre y de cápsula. La posología diaria es de un sobre y una cápsula, preferentemente por la noche. Un sobre contiene 15 mg de zinc, 100 mg de taurina, 3 g de carnitina y 100 mg de arginina. Una cápsula contiene 200 µg de vitamina B9, 90 mg de vitamina C, 15 mg de vitamina E, 27,5 µg de selenio, 30 mg de coenzima Q10, 408 mg de aceite de pescado incluyendo 230 mg de omega 3 y 200 mg de ácido docosahexaenoico. El tratamiento puede extenderse, por ejemplo, durante 30 días.

Ejemplo 2: Evaluación de la eficacia de la composición 1 del ejemplo 1 en la infertilidad masculina

45 **[0072]** La invención se representa más particularmente mediante los resultados del estudio observacional, multicéntrico, realizado a continuación en el contexto (i) del Centro de Reproducción del Área de Obstetricia, Reproducción y Ginecología (ORG) del CHU de Niza (Hospital Archet II), (ii) del Área de Ginecología-Obstetricia y Reproducción, servicio de Biología de la Reproducción-CECOS del CHU de Burdeos (Grupo Hospitalario Pellegrin-Maternidad) y (iii) del Instituto de Medicina de la Reproducción de Marsella.

50 **[0073]** Este estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de un tratamiento de 6 meses con la composición de acuerdo con la invención formulada como en el ejemplo de preparación anterior con los parámetros espermáticos principales, a saber, el recuento espermático y la movilidad espermática, en una población de hombres obtenida directamente de 3 centros distribuidos en Francia, que acuden a consulta por un problema de infertilidad y presentan más particularmente una oligospermia, una criptozoospermia, una azoospermia, una astenospermia o una oligoastenospermia.

55 **[0074]** El ejemplo se centra en el análisis del impacto de dicho tratamiento en cuanto al recuento en los pacientes que presentan menos de tres millones de espermatozoides por mililitro, y/o en cuanto a la movilidad espermática

en los pacientes incluidos en el estudio llevado a cabo durante al menos dos seminogramas realizados antes de la visita de inicio del tratamiento. La necesidad de realizar dos seminogramas diferentes para determinar el carácter patológico de los valores de un seminograma tiene en cuenta la variabilidad personal de los resultados y constituye una norma OMS.

5 **[0075]** En el momento de la visita de inicio del tratamiento, la composición de acuerdo con la invención se entrega al paciente para un tratamiento de una toma diaria durante 6 meses (1 sobre por la mañana y 3 cápsulas por la noche). Las tomas se inician ese mismo día.

[0076] Durante la visita de final de protocolo, se realiza un seminograma de postratamiento. También se evalúa la adherencia al tratamiento.

10 **[0077]** En la medida en que el seminograma presente al menos un resultado no evaluable y/o no se haya respetado la adherencia al tratamiento, dichos resultados no se analizan.

[0078] La descripción y el análisis del recuento espermático se han llevado a cabo en 125 pacientes, de los cuales 73 pacientes presentan una oligospermia, 5 pacientes presentan una criptozoospermia, 4 pacientes presentan una azoospermia, 10 pacientes presentan una astenospermia y 33 pacientes presentan una oligoastenospermia.

15 Tabla 1: resultados del recuento espermático

	Visita de inclusión	Visita final	p-valor*
Recuento (M/ml) Media \pm SD (Med[IQR])	7,35 \pm 9,17 (5,00[1,50;10,00])	9,91 \pm 13,01 (6,00[1,00;12,00])	0,0088
*Prueba <i>t</i> de Student para datos apareados			

[0079] En la inclusión, como promedio, los pacientes presentaban un recuento espermático de 7,35 M/ml \pm 9,17 frente a los 9,91 M/ml \pm 13,01 de la visita final, lo que representa un aumento medio de 2,56 M/ml \pm 10,76, correspondiente a un aumento medio del 35 %. Esta diferencia es estadísticamente significativa.

20 **[0080]** El análisis principal se reanudó con el objetivo de evaluar la evolución del número de espermatozoides en subgrupos de pacientes: hombres con un recuento espermático inferior o igual a un millón/ml en la inclusión, hombres con un recuento espermático inferior o igual a dos millones/ml en la inclusión, hombres con un recuento espermático inferior o igual a tres millones/ml en la inclusión y hombres con un recuento espermático superior a tres millones/ml en la inclusión.

25 **[0081]** La descripción y el análisis del recuento espermático en hombres con un recuento espermático inferior o igual a un millón/ml en la inclusión se realizaron en 29 pacientes.

Tabla 2: Resultados del recuento espermático en los pacientes que presentaban un recuento inferior o igual a un millón/ml en la inclusión

	Visita de inclusión	Visita final	p-valor*
Recuento (M/ml) Media \pm SD (Med[IQR])	0,20 \pm 0,28 (0,10[0,01;0,20])	2,34 \pm 4,62 (0,10[0,01;2,00])	0,0171
*Prueba <i>t</i> de Student para datos apareados			

30 **[0082]** En la inclusión, como promedio, los pacientes presentaban un recuento espermático de 0,20 M/ml \pm 0,28 frente a los 2,34 M/ml \pm 4,62 de la visita final, lo que representa un aumento medio de 2,14 M/ml \pm 4,55, correspondiente a un aumento medio del 1070 %. Esta diferencia es estadísticamente significativa.

[0083] La descripción y el análisis del recuento espermático en hombres con un recuento espermático inferior o igual a dos millones/ml en la inclusión se realizaron en 45 pacientes.

Tabla 3: Resultados del recuento espermático en los pacientes que presentaban un recuento inferior o igual a dos millones/ml en la inclusión

	Visita de inclusión	Visita final	p-valor*
Recuento (M/ml)	0,75 \pm 0,80	3,22 \pm 5,00	0,0012
*Prueba <i>t</i> de Student para datos apareados			

[0084] En la inclusión, como promedio, los pacientes presentaban un recuento espermático de 0,75 M/ml \pm 0,80 frente a los 3,22 M/ml \pm 5,00 de la visita final, lo que representa un aumento medio de 2,47 M/ml \pm 4,77, correspondiente a un aumento medio del 329 %. Esta diferencia es estadísticamente significativa.

5 **[0085]** La descripción y el análisis del recuento espermático en hombres con un recuento espermático inferior o igual a tres millones/ml en la inclusión se realizaron en 51 pacientes.

Tabla 4: Resultados del recuento espermático en los pacientes que presentaban un recuento inferior o igual a tres millones/ml en la inclusión

	Visita de inclusión	Visita final	p-valor*
Recuento (M/ml)	1,00 \pm 1,02	3,70 \pm 5,21	0,0002
*Prueba t de Student para datos apareados			

10 **[0086]** En la inclusión, como promedio, los pacientes presentaban un recuento espermático de 1,00 M/ml \pm 1,02 frente a los 3,70 M/ml \pm 5,21 de la visita final, lo que representa un aumento medio de 2,70 M/ml \pm 4,89, correspondiente a un aumento medio del 270 %. Esta diferencia es estadísticamente significativa.

[0087] La descripción y el análisis del recuento espermático en hombres con un recuento espermático superior a tres millones/ml en la inclusión se realizaron en 74 pacientes.

Tabla 5: Resultados del recuento espermático en los pacientes que presentaban un recuento superior a tres millones/ml en la inclusión

	Visita de inclusión	Visita final	p-valor*
Recuento (M/ml)	11,73 \pm 9,72	14,19 \pm 14,94	0,1187
*Prueba t de Student para datos apareados			

15 **[0088]** En la inclusión, como promedio, los pacientes presentaban un recuento espermático de 11,73 M/ml \pm 9,72 frente a los 14,19 M/ml \pm 14,94 de la visita final, lo que representa un aumento medio de 2,47 M/ml \pm 13,43, correspondiente a un aumento medio del 21 %. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

20 **[0089]** Los resultados demuestran claramente que el tratamiento tomado a diario durante seis meses permite un aumento de la producción de espermatozoides en pacientes infértiles. Más concretamente, este aumento de la concentración espermática observado tras la toma del tratamiento es más importante en los pacientes que presentaban un recuento espermático inferior o igual a tres millones/ml que en los pacientes que presentaban un recuento espermático superior a tres millones/ml. Más particularmente, el efecto en la producción de espermatozoides es aún más importante en los hombres con una concentración espermática inferior o igual a dos millones/ml y más especialmente en los hombres con una concentración espermática inferior o igual a un millón/ml.

25 De hecho, el aumento medio de la concentración espermática es del 1070 % en los hombres con una concentración espermática inferior o igual a un millón/ml en la inclusión, del 329 % en los hombres con una concentración espermática inferior o igual a dos millones/ml en la inclusión y del 270 % en los hombres con una concentración espermática inferior o igual a tres millones/ml en la inclusión, frente a un aumento medio del número de espermatozoides de un 21 % en los hombres con una concentración espermática superior a tres millones/ml en la inclusión.

30

[0090] Estos resultados permiten la identificación de una subpoblación especialmente receptiva al tratamiento. Los pacientes infértiles que presentan una concentración espermática inferior o igual a tres millones/ml representan, por lo tanto, una subpoblación de pacientes que responden al tratamiento de forma mucho más eficaz. El efecto potenciado del tratamiento en esta subpoblación tiene un carácter sorprendente e inesperado.

35 **[0091]** Por último, la descripción y el análisis de la movilidad de los espermatozoides se realizaron en 28 pacientes que presentaban una movilidad inferior o igual al 20 % en la inclusión.

Tabla 6: Resultados de la movilidad espermática en los pacientes que presentaban una movilidad inferior o igual al 20 % en la inclusión

	Visita de inclusión	Visita final	p-valor*
Movilidad (%) Media \pm SD (Med [IQR])	9,05 \pm 7,22 (9,00[2,50;15,00])	24,61 \pm 20,70 (30,00[1,50;40,00])	0,0002

*Prueba *t* de Student para datos apareados

[0092] En la inclusión, como promedio, los pacientes presentaban una movilidad espermática del 9,05 % \pm 7,22 frente al 24,61 % \pm 20,70 de la visita final, lo que representa un aumento medio absoluto del 15,55 % \pm 19,30, correspondiente a un aumento medio relativo del 172 %. Esta diferencia es estadísticamente significativa.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende L-carnitina y/o acetil-L-carnitina y ácido docohexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico destinada a ser utilizada en el tratamiento de la infertilidad en hombres que presentan una concentración espermática inferior o igual a 5 millones de espermatozoides por mililitro.
- 5 2. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** comprende coenzima Q10, vitamina E y vitamina B6.
3. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, siendo la concentración espermática inferior o igual a 3 millones de espermatozoides por mililitro, preferiblemente inferior o igual a 2 millones de espermatozoides por mililitro, preferiblemente inferior o igual a 1 millón de espermatozoides por mililitro, preferiblemente inferior o igual a 0,5 millones de espermatozoides por mililitro.
- 10 4. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, siendo la concentración espermática inferior o igual a 0,1 millones de espermatozoides por mililitro.
5. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, siendo la concentración espermática superior a 0,1 millones de espermatozoides por mililitro.
- 15 6. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en el tratamiento de la infertilidad en hombres que presentan astenospermia u oligoastenospermia.
7. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo además al menos una vitamina y/o un micronutriente y al menos un oligoelemento.
- 20 8. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con la reivindicación 7, donde la vitamina y/o el micronutriente se selecciona de entre vitamina E, vitamina C, vitamina A, vitamina B6, vitamina B8, vitamina B9, vitamina B12, vitamina D, licopeno, arginina, N-acetilcisteína, coenzima Q10 y sus mezclas, preferiblemente vitamina E, vitamina B6 y coenzima Q10.
9. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 u 8, **caracterizada por que** el oligoelemento se selecciona de entre zinc, selenio, cobre, magnesio, manganeso, potasio, yodo y sus mezclas, preferiblemente zinc y selenio.
- 25 10. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** comprende coenzima Q10, vitamina E, vitamina B6, selenio, zinc y ácido docosahexaenoico.
11. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada por que** comprende una primera formulación que contiene coenzima Q10, vitamina E, vitamina B6 y ácido omega-3, y una segunda formulación que contiene selenio, zinc y L-carnitina y opcionalmente un glúcido.
- 30 12. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizada por que** la primera formulación se dosifica para una administración diaria correspondiente a entre 15,0 y 200,0 mg/día de coenzima Q10, entre 6,0 y 24,0 mg/día de vitamina E, entre 0,7 y 2,8 mg/día de vitamina B6 y entre 600,0 y 1000,0 mg/día de ácido docosahexaenoico.
- 35 13. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizada por que** la segunda formulación se dosifica para una administración diaria correspondiente a entre 10,0 y 100,0 µg/día de selenio, entre 5,0 y 20,0 mg/día de zinc, entre 0,5 y 2,0 g/día de sacarosa y entre 1,0 y 5,0 g/día de L-carnitina.
- 40 14. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizada por que** la primera formulación se presenta en forma de cápsula y/o la segunda formulación se presenta en forma de sobre para diluir en un volumen de líquido.
15. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** esta se administra por vía oral.
- 45 16. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 14, donde la primera y segunda formulación se administran con un intervalo de tiempo comprendido entre 8 h y 16 h, todavía más preferiblemente de aproximadamente 12 h, y más ventajosamente la segunda formulación se administra por la mañana y la primera formulación se administra por la noche.
17. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** esta se administra durante un período de al menos 3 meses.
- 50 18. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** incluye fructosa, ácido cítrico, selenio, coenzima Q, vitamina C, zinc, ácido fólico y vitamina B12.
19. Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada por que** incluye extracto de semillas de higo chumbo, aceite de pescado, N-acetilcisteína, extracto de fruto de nopal incluyendo betalaína y quercetina, L-tirosina, carnitina tartrato, extracto de flor de caléndula incluyendo luteína, extracto de *Haematococcus pluvialis* incluyendo astaxantina, extracto de fruto de naranjo dulce incluyendo

hesperidina, extracto de hojas de té verde incluyendo polifenoles, extracto de *Dunaliella salina* incluyendo carotenoides, extracto de hojas de olivo incluyendo hidroxitirosol, extracto de fruto de acerola, extracto de corteza de pino marítimo incluyendo oligo-proantocianidinas, zinc, vitamina B9 y vitamina B12.

- 5 **20.** Composición destinada a ser utilizada de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** incluye zinc, taurina, arginina, vitamina B9, vitamina C, vitamina E, selenio, coenzima Q10, aceite de pescado incluyendo omega 3.