

(12)

## Patentschrift

- (21) Anmeldenummer: A 172/2006 (51) Int. Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/205** (2006.01)  
**A61K 31/122** (2006.01)  
(22) Anmeldetag: 2006-02-03 **A61K 33/30** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
(43) Veröffentlicht am: 2008-07-15 **A61K 33/04** (2006.01)  
**A61K 31/355** (2006.01)  
**A61K 38/06** (2006.01)  
**A61P 39/06** (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:  
US 2005/0287228A1  
WO 1994/17799A1  
US 2002/0098253A1  
US 2005/0142124A1  
SINCLAIR S., ALTERNATIVE MEDICINE  
REVIEW (2000), VOL. 5, NR. 1,  
SEITEN 28-38  
SHEWEITA S.A. ET AL., CURRENT  
DRUG METABOLISM (2005), VOL. 6,  
SEITEN 495-501

(73) Patentanmelder:  
ANNERL BRIGITTE  
A-1190 WIEN (AT)

(54) **KOMBINATIONSPRÄPARAT AUF BASIS VON ANTIOXIDANZIEN ZUR VERBESSERUNG DER SAMENQUALITÄT**

- (57) Kombinationspräparat zur Verbesserung der Samenqualität eines männlichen Individuums bestehend, neben gegebenenfalls vorhandenen technischen Füllstoffen, Exzipienten bzw. Trägerstoffen, aus den therapeutisch wirksamen aktiven Wirksubstanzen
- L-Carnitin,
  - Coenzym Q<sub>10</sub>,
  - zumindest einem Vitamin E, insbesondere  $\alpha$ -Tocopherol,
  - Zink und/oder zumindest einer Zinkverbindung, insbesondere Zinksulfat oder Zinkchlorid,
  - zumindest einem Vitamin B, insbesondere Folsäure,
  - Selen und/oder zumindest einer Selenverbindung,
  - Glutathion und
  - L-Arginin
- bzw. pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon.

Die Erfindung betrifft ein Kombinationspräparat gemäß Anspruch 1 sowie ein Verfahren zur Herstellung eines Kombinationspräparats zur Behandlung der eingeschränkten Fruchtbarkeit bei Männern gemäß Anspruch 4.

5 Die Fertilitätsbehandlung bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch nimmt in der praktischen Medizin in den letzten Jahren einen immer größeren Stellenwert ein. Unfruchtbarkeit betrifft  
mittlerweile schon eines von sechs Kinderwunschaaren. Die Ursache für einen unerfüllten  
Kinderwunsch kann sowohl bei der Frau als auch beim Mann liegen, wobei der Faktor Mann in  
10 den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. Im Gegensatz zur Frau, bei der  
eine Reihe von therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung steht, sind die Optionen für eine  
Verbesserung des einzigen und entscheidenden Faktors, nämlich der Samenqualität, beim  
Mann sehr begrenzt.

15 Sowohl die Qualität als auch die Quantität des männlichen Samens werden durch zahlreiche  
Faktoren beeinflusst. Diverse Umweltbelastungen (Schadstoffe, Schwermetalle etc.) belastende  
Lifestylefaktoren (wie z.B. Nikotin, Alkohol etc.) und veränderte Lebensumstände (ausgeprägter  
Stress) belasten heute die Samenentwicklung sowie die Beweglichkeit, das Aussehen und die  
Anzahl der Spermien. Die Samenproduktion ist ein sehr komplizierter und biologisch aufwändiger  
20 Vorgang, der über mehrere Wochen andauert und der leicht negativ beeinflussbar ist. Im  
Rahmen der Samenzellreifung benötigt der Körper bei den unterschiedlichen Entwicklungs-  
schritten spezielle Hilfsstoffe. Zu diesen zählen verschiedene Aminosäuren, Spurenelemente,  
Vitamine und vitaminähnliche Substanzen. Nur mit diesen speziellen Vitalstoffen ist die optimale  
Voraussetzung für eine normale und gesunde Spermienentstehung gegeben. Durch gewisse  
25 Lebensumstände und einen falschen Lebensstil kann ein Mangel an diesen Substanzen rasch  
eintreten und wird von den Betroffenen meist nicht bemerkt. Aus diesem Grund ist eine regel-  
mäßige Zufuhr dieser Stoffe in ausreichender Menge unabdingbar.

Viele einzelne, für den Verlauf der Samenzellreifung wichtige Substanzen wurden bereits wis-  
senschaftlich untersucht und beschrieben. Die Wirksamkeit jedes einzelnen Vitalstoffes ist  
30 hinreichend bekannt.

Die Einzelkomponenten und deren Wirkungsweisen sind alle für sich in separater Weise vorlie-  
gend bekannt. Im folgenden wird ein Überblick über die einzelnen Wirkstoffe gegeben:

35 L-Carnitin [6645-46-1]: L-Carnitin ist eine körpereigene Substanz, die den Samenzellen als  
Energiesubstrat dient. L-Carnitin kann eine Verbesserung der Spermienbeweglichkeit und der  
Spermienanzahl bewirken.

40 L-Arginin [74-79-3]: L-Arginin ist eine Aminosäure, die vom Körper in großen Mengen benötigt  
wird und in Untersuchungen zu einer signifikanten Verbesserung der Spermienanzahl und der  
Spermienbeweglichkeit geführt hat.

45 Coenzym Q<sub>10</sub> [303-98-0]: Das Ubichinon Coenzym Q<sub>10</sub> kann zu einer Verbesserung der Be-  
fruchtungsrate, einer Zunahme der Samenzellanzahl und einer Verbesserung der Spermienbe-  
weglichkeit führen.

Vitamin E, insbesondere  $\alpha$ -Tocopherol [59-02-9]: Vitamin E kann die Spermienbeweglichkeit  
verbessern und fördert die Fähigkeit der Samenzelle, sich mit der Eizelle zu vereinen.

50 Zink: Zink ist ein lebensnotwendiges Spurenelement und wirkt einerseits als Antioxidans, d.h.  
als Substanz, die freie Radikale bindet oder die Neubildung verhindert, weiters bewirkt Zink in  
der Beteiligung an zahlreichen biochemischen Prozessen im Körper eine Verbesserung des  
Samenzelllichte, eine Zunahme der schnell beweglichen Spermien und eine Erhöhung des für  
die Samenzellreifung wichtigen Testosteronspiegels.  
55

Folsäure [75708-92-8]: Folsäure ist unentbehrlich für das Zellwachstum, die Zellteilung (Blutbildung) sowie für den Nervenstoffwechsel und ist am Schutz des Herz-Kreislaufsystems beteiligt. Schon lange ist die positive Wirkung dieses Vitamins auf die Samenqualität bekannt, ausführlich untersucht und wird zur Unterstützung empfohlen.

5

Glutathion [70-18-8] und Selen: Glutathion und Selen sind hochwirksame Radikalfänger und können die Beweglichkeit der Samenzellen deutlich verbessern.

10

Es sind aus dem Stand der Technik auch einige Präparate zur Verbesserung der Samenqualität des Mannes bekannt, bei denen einige dieser Wirkstoffe miteinander kombiniert werden.

So wird beispielsweise in der WO 02/003974 ein Präparat zur Verbesserung der Samenqualität beschrieben, das auf der Kombination von Folsäure mit Zinksulfat beruht.

15

Weiters ist in der US 6,338,862 ein Präparat zur Behebung von erektilen Dysfunktionen beschrieben, das L-Arginin, Ginseng und verschiedene Vitamine der B-Gruppe miteinander kombiniert.

20

Bislang ist es jedoch nach wie vor äußerst schwierig und nach vielfacher Meinung unmöglich, durch medikamentöse Behandlung eine signifikante Verbesserung der Fertilität zu erreichen auch wenn dies oft propagiert und behauptet wird.

Aufgabe der Erfindung ist es somit, ein wirkungsvolles Präparat zur Verbesserung der Samenqualität des Mannes zu schaffen.

25

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst.

30

Die im Kombinationspräparat vereinten und sorgfältig ausgesuchten Einzelsubstanzen haben sich in ihrer Wirksamkeit zur Verbesserung der Samenqualität bewährt und sind bereits erprobt. In Studien zeigte sich die überraschende Wirkung des neuen Kombinationspräparates, die die Summe der zu erwartenden Einzelwirkungen weit übersteigt und auch die Wirksamkeit aller bisher verfügbaren Zusammensetzungen weit übertrifft. Durch die Verabreichung der im Kombinationspräparat enthaltenen Stoffe konnte eine eindeutige Verbesserung der Samenqualität bis hin zu einem völlig normalen Spermogramm erzielt werden. Derartige Behandlungserfolge sind bis dato nicht bekannt und auch die überraschende Höhe der Wirksamkeit ist äußerst vorteilhaft für die betroffenen Patienten. Alle fruchtbarkeitsrelevanten Parameter des Spermogramms wie z.B. Dichte, Motilität und Morphologie der Spermien wurden signifikant erhöht.

35

40

Wie die Literatur beweist sowie durch Vergleichsversuche bestätigt wurde, konnte keine der Einzelsubstanzen vergleichbare Ergebnisse erzielen, was verständlich macht, dass nur die spezielle Kombination der verwendeten Substanzen zum gewünschten Erfolg führt.

Durch die Zugabe von Arginin wird die Spermienanzahl und die Spermienbeweglichkeit zusätzlich verbessert.

45

Die Wirksamkeit des Kombinationspräparates beruht nicht nur auf den bekannten antioxidativen Wirkungen der Einzelsubstanzen, sondern auch auf zahlreichen anderen Faktoren, wie z.B. der korrekten Zufuhr von für z.B. die Spermio-genese wichtigen Basisstoffen.

50

Die vorteilhaften Wirkungen äußern sich kumulativ in den Bereichen der Spermienbeweglichkeit und deren Anzahl, der Verbesserung der Befruchtungsrate, der Verbesserung der Vereinigungsbereitschaft mit der Eizelle, der Verbesserung der Samenzelldichte, der Erhöhung des Testosteronspiegels und der Zunahme der Spermienbeweglichkeit sowie der Förderung des Zellwachstums.

55

Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen erwies sich die Gabe von Vitamin B12 als ausgezeichnete Möglichkeit sowohl die Samenzellkonzentration als auch die Motilität entscheidend zu verbessern.

5 Die Abhängigkeit der Spermiogenese vom Thiamin ist eine neue Erkenntnis. Im Tierversuch entdeckte man, dass Versuchsobjekte mit einem Thiaminmangel im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Mangel Defizite in der Spermiogenese aufweisen und dadurch sehr eingeschränkt fertil sind. Zusätzlich vermutet man eine negative Beeinflussung des Thiaminmangels auf den Hormonhaushalt. Auch die Zugabe von Thiamin zeigte überraschende Erhöhungen der Wirksamkeit gegenüber der bekannten Einzelsubstanz. Selbiges gilt auch für Biotin.  
10

Die vorteilhaften Merkmale des Anspruchs 2 beschreiben eine Zusammensetzung des Kombinationspräparates. Durch eine derartige Zusammensetzung werden die Zusammenwirkungen der Einzelsubstanzen untereinander optimiert und die Synergieeffekte zusätzlich verstärkt und es kann eine gut ausgeglichene Wechselwirkung mit den anderen Substanzen erreicht werden.  
15

Ein vorteilhaftes Beispiel eines hochwirksamen Kombinationspräparates, dessen Wirksamkeit auch durch klinische Untersuchungen nachweislich bestätigt wurde, ist in den Merkmalen des Anspruchs 3 beschrieben.  
20

Weiters ist es Aufgabe der Erfindung, eine vorteilhafte Verwendung des Kombinationspräparates zur Herstellung eines Arzneimittels vorzusehen.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 4 gelöst, in dem das Kombinationspräparat als wirksames Arzneimittel zur Verbesserung der Samenqualität bzw. zur Behandlung von eingeschränkter Fruchtbarkeit eingesetzt wird.  
25

Durch die Merkmale des Anspruchs 5 wird eine wirksame Applikation vorgegeben.

30 Unfruchtbarkeit betrifft mittlerweile schon eines von sechs Kinderwunschpaaren. Mittlerweile beginnt man die Pathologien sowohl auf biochemischer als auch auf zellulärer Ebene, die dann in weiterer Folge die Produktion defekter Samenzellen verursachen, zu verstehen.

ROS (reactive oxygen species) sind Reaktionsprodukte, die die Lipide der Samenzellmembran im Plasma angreifen und dadurch eine Peroxidationskaskade initiieren. Dadurch verlieren die Spermatozoen die Fähigkeit sich zu bewegen, die Akrosomenreaktion und die Fusion zwischen Samenzelle und Eizelle ist nicht mehr möglich. ROS behindern die Mitochondrienfunktion und sie beeinflussen die Synthese der DNA, der RNA und die Bildung von Proteinen negativ. An dieser Stelle kommen bereits zwei Substanzen des Kombinationspräparats zum Einsatz.  
35

40 L-Carnitin und Coenzym Q<sub>10</sub> wirken auf zellulärer Ebene, indem sie entscheidend am Energiestoffwechsel der Mitochondrien in den Zellen beteiligt sind.

45 L-Arginin, eine bedeutende Aminosäure, stellt den Grundbaustein für die Proteinbiosynthese dar. Nur durch einen ausreichenden Vorrat dieser Substanzen im Körper werden die oben genannten Funktionen überhaupt gewährleistet.

50 Glutathion spielt eine signifikante Rolle in der antioxidativen Abwehr der Samenzellepithelien, beim Nebenhoden und allgemein im Ejakulat. Dieses hoch effektive Antioxidans kann nur in Kombination mit Selen besonders gut die Funktionalität der Samenzellen aufrechterhalten. Sowohl Hoden als auch Nebenhoden und damit die Spermatogenese sind auf die Abwehrmechanismen der Kombination von Glutathion und Selen angewiesen. Dies geschieht unter anderem über die Enzyme Superoxid Dismutase (SOD) und Glutathion Peroxidase, die eine schädigende Lipidoxidation verhindern können. Durch das Enzym Glutathion-S-Transferase werden  
55 andere fremde und belastende Substanzen (Umweltgifte) deaktiviert.

Diese beschriebenen Schutzmechanismen funktionieren nur unter bestimmten Bedingungen, in begrenztem Ausmaß und auch nur in Kombination und mit Unterstützung anderer Antioxidativa.

Dazu zählt Zink, das an fast allen wichtigen biochemischen Prozessen des Körpers beteiligt ist.

Zusätzlich bedarf es der Kombination der antioxidativ wirksamen Substanzen Vitamin E, ergänzend mit Folsäure aus dem Vitamin B Komplex. Diese beiden Vitamine spielen eine tragende Rolle bei der Spermio-genese und sind in ihrer Kombination unentbehrlich.

Somit besteht die überraschende Wirksamkeit dieses Präparates in der synergistischen Zusammenwirkung der Einzelsubstanzen.

In untenstehenden Tabellen ist beispielhaft ein erfindungsgemäßes Kombinationspräparat beschrieben, das die vorteilhaften Wirkungen entfaltet.

Tabelle 1

Inhaltsstoffe	Menge der aktiven Wirkstoffe pro Kapsel	Gew% bezogen auf die Gesamtmenge der aktiven Wirkstoffe (Beispiel)	empfohlene Menge [mg] pro Tag (Bereich)	empfohlene Menge [mg] pro Tag (Beispiel)
L-Carnitin	220 mg	46,5	100 - 5000	440
L-Arginin	125 mg	26,4	100 - 5000	250
Coenzym Q <sub>10</sub>	7,5 mg	1,59	5 - 250	15
Vitamin E	60 mg	12,7	50 - 1000	120
Zink	20 mg	4,23	5 - 100	40
Folsäure	0,4 mg	0,085	0,1 - 1	0,8
Glutathion	40 mg	8,46	10 - 1000	80
Selen	0,03 mg	0,0063	0,01 - 1	0,06
<b>aktive Wirkstoffe gesamt</b>	<b>472,93 mg</b>	<b>100,00%</b>		

Tabelle 2

Inhaltsstoffe	pro Tag aufgenommene Mengen an aktiven Wirkstoffen	Gew% bezogen auf das Gesamtgewicht des Kombinationspräparates inkl. Füllstoffe (Beispiel) pro Kapsel
L-Carnitin	440 mg	25,9
L-Arginin	250 mg	14,7
Coenzym Q <sub>10</sub>	15 mg	0,9
Vitamin E	120 mg	7,1
Zink	40 mg	2,4
Folsäure	800 µg	0,0471
Glutathion	80 mg	4,7
Selen	60 µg	0,0035
<b>Summe der aktiven Wirkstoffe</b>		<b>55,7506</b>

Inhaltsstoffe	pro Tag aufgenommene Mengen an aktiven Wirkstoffen	Gew% bezogen auf das Gesamtgewicht des Kombinationspräparats inkl. Füllstoffe (Beispiel) pro Kapsel
Rest Füllstoffe (nicht aktiv wirksam)		ca. 44,2
<b>Summe Gesamt</b>		100,0000

In Tabelle 1 ist die Zusammensetzung eines besonders wirkungsvollen und klinisch in seiner Wirksamkeit bestätigten Kombinationspräparates detailliert beschreiben. Das Kombinationspräparat liegt in Kapselform vor, wobei im Inneren der Kapsel die aktiven wasserlöslichen und fettlöslichen Wirkstoffe als Granulat vorliegen.

In einer Kapsel sind somit gemäß diesem Beispiel 472,93 mg an aktiven Wirkstoffen enthalten. Gemäß Tabelle 2 entspricht dies einer Menge von ca. 56 Gew% bezogen auf das Gesamtgewicht des Kapselinhaltes. Die restlichen 44 % sind Füllstoffe, beispielsweise Stärke, die zur technischen Verarbeitbarkeit des Granulates vorteilhaft sind. Diese technischen Füllstoffe haben jedoch keine Wirksamkeit und keine positiven Effekte auf die Spermienqualität und sind dementsprechend keine aktiven Wirkstoffe im Sinne der oben genannten.

In Tabelle 1 wird weiters die prozentuelle Zusammensetzung bzw. das Verhältnis der Wirkstoffe zueinander in Gew% beschrieben. Glutathion hat hier entscheidenden Einfluss auf die Wirksamkeit des Präparates, da durch das Glutathion die kombinatorischen bzw. synergistischen Effekte verstärkt und zusätzlich angekurbelt werden.

In Tabelle 1 sind weiters in den letzten beiden Spalten die Bereiche der empfohlenen Tagesdosen angegeben sowie die empfohlene Dosierung bei Einnahme von zwei Kapseln pro Tag.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate können insbesondere Zubereitungen und/oder Zusammensetzungen sein, die für eine orale Verabreichung an ein männliches Individuum einer Säugerart gerichtet und/oder geeignet sind, umfassend aber nicht beschränkt auf pharmazeutische, diätetische oder Veterinärzubereitungen oder Zusammensetzungen und/oder Nahrungszusätze. Das Kombinationspräparat ist somit sowohl für menschliche Nahrung als auch für tierische Nahrung geeignet.

Der Begriff "eine Quelle für" bezieht sich auf eine Verbindung, die für die Verabreichung und insbesondere für die orale Verabreichung an ein männliches Individuum einer Säugerart geeignet ist, und die bei derartigen Verabreichungen dem jeweiligen Individuum die gewünschte Substanz zur Verfügung stellt und/oder biologisch zugänglich macht.

So ist unter "einer Quelle für ein Vitamin B, insbesondere Folsäure" eine Substanz zu verstehen, die zu erhöhten Spiegeln von Folsäure im Körper oder in wenigstens einem Teil davon führt, umfassend aber nicht beschränkt auf ein biologisches Fluid wie Blut, Plasma und/oder Samenflüssigkeit. Quellen von Folsäure sind beispielsweise Folsäure und deren Salze, Folatverbindungen, oder wahlweise geeignete Analoga, Vorläufer und/oder Metaboliten von Folsäure oder Folatverbindungen oder jede geeignete Kombination davon. Die Quelle(n) von Folsäure können in geeigneter reduzierter oder oxidiertes Form vorliegen, wie es auch dem Durchschnittsfachmann klar ist. Einige spezifische Beispiele von geeigneten Quellen an Folsäure umfassen Mono- oder Polyglutamatformen von Folsäure, Salzen und/oder Estern von Folsäure und/oder methylierten Derivaten von Folsäure, beispielsweise Folinsäure oder 5-Methyltetrahydrofolsäure oder jede geeignete Kombination davon. Auch die reduzierte Monoglutamatform ist einsetzbar.

Der Begriff "eine Quelle für Zink" bezieht sich auf eine Verbindung, die für die Verabreichung und insbesondere für eine orale Verabreichung an ein männliches Individuum einer Säugerart geeignet ist und die nach Verabreichung diesem Individuum Zink zur Verfügung stellt und/oder biologisch verfügbar macht, insbesondere in Form von  $Zn^{2+}$ -Ionen. Geeignete Beispiele derartiger biologisch verfügbarer Quellen von Zink umfassen biologisch verfügbare Zinksalze mit anorganischen Anionen wie Chlorid, Carbonat und Sulfat, aber ebenso Zinksalze mit organischen Anionen, wie Lactat, Gluconat, Fructosephosphate, Orotate, Citrate, Malate, Pyruvate, etc. und Zinkkomplexen mit einem organischen Molekül wie ein Aminosäure, oder eine zwei- oder dreizählige Verbindung oder jede geeignete Kombination davon.

Selbiges gilt für die weiteren Substanzen, die ebenfalls in jeder Form, sei es als organisches oder anorganisches Salz oder als Derivat, vorliegen können, die dem Körper den aktiven Wirkstoff bioverfügbar zur Disposition stellt.

Zur Belegung der vorteilhaften und überraschenden Wirkungen wurde eine Studie durchgeführt. In dieser Studie wurden insgesamt 40 Männer mit langjährigem Kinderwunsch und mindestens 2 pathologischen Spermiogrammen in der Anamnese inkludiert. Diese Patienten erhielten das erfindungsgemäße Kombinationspräparat über einen Zeitraum von insgesamt 3 Monaten. Die tägliche Dosis waren 2 Kapseln, was einer Menge an aktiven Wirkstoffen, wie aus der letzten Spalte der Tabelle 1 ersichtlich, entspricht. Nach einer Einnahmedauer von 3 Monaten wurde ein Kontrollspermiogramm durchgeführt. Bisher konnten 18 Patienten ausgewertet werden.

Die Studie erbrachte folgende eindeutige Ergebnisse:

Das Ejakulationsvolumen, bezogen auf das Gesamtkollektiv, hat im Durchschnitt von 53,1 ml auf 66,5 ml zugenommen. Das entspricht einer Zunahme von insgesamt 13,4 ml und einer durchschnittlichen Zunahme des Ejakulationsvolumens von 0,74 ml pro Patient. Eine Zunahme wurde bei 14 von 18 Patienten festgestellt.

Die Spermiedichte nahm insgesamt von 60,7 Millionen/ml auf 94,5 Millionen /ml zu. Das entspricht einer Differenz von 33,8 Millionen /ml. Ein Anstieg der Spermienzahl konnte bei 15 von 18 Patienten verzeichnet werden. Im Durchschnitt hat also bei jedem Patienten die Spermienanzahl pro Milliliter um 18,8 Millionen zugenommen. In mehreren Einzelfällen kam es zu einer Zunahme der Spermienanzahl von bis zu 620%.

Durch die Einnahme des Kombinationspräparats nahm die Anzahl bedeutsamen, schnell beweglichen Samenzellen von insgesamt 17,1% auf 34,5%. Diese konnte somit mehr als verdoppelt werden. Auch hier trat diese Verbesserung in 15 von 18 Fällen auf. Die Gesamtbeweglichkeit, also schnell und langsam bewegliche, nahm von insgesamt 62,2% auf 88,7% zu. Dies entspricht einer Zunahme an beweglichen Samenzellen von knapp 15% pro Proband.

Die Anzahl der morphologisch unauffälligen Samenzellen konnte, bezogen auf das Gesamtkollektiv, mehr als verdoppelt werden. Die Zunahme betrug 103%.

Bei fast allen bis jetzt ausgewerteten Studienteilnehmern kam es zu einer Verbesserung aller relevanten Parameter. Bei 7 von 18 haben sich die seit Jahren bestehenden Pathologien im Spermiogramm soweit normalisiert, dass die Diagnose nun Normozoospermie lautete. Bis dato sind auch 3 Schwangerschaften innerhalb der Studie entstanden.

Das Kombinationspräparat sollte zweimal täglich in Form je einer Kapsel mit etwas Flüssigkeit vor oder zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Mindesteinnahmedauer beträgt 3 Monate, um jedes Stadium der Spermienentstehung optimieren zu können. Das Kombinationspräparat kann und sollte allerdings bis zum Eintreten der Schwangerschaft weiterhin eingenommen werden.

Das Kombinationspräparat liegt als verkapseltes Granulat vor, wobei das Kapselmateriale aus rein pflanzlichen Stoffen, insbesondere Cellulose, hergestellt ist. Somit ist das Präparat auch besonders für Vegetarier geeignet.

- 5 In Tabelle 3 werden weitere optional einsetzbare Wirkstoffe beschrieben, die die Wirkungen zusätzlich synergistisch verstärken, wenn zumindest einer davon zusätzlich eingesetzt wird.

Tabelle 3

	weitere mögliche Inhaltsstoffe	empfohlene Menge [mg] pro Tag (Bereich)	empfohlene Menge [mg] pro Tag (Beispiel)
10	Vitamin C (Ascorbinsäure)	100 - 1000	500
	Vitamin B <sub>12</sub> (Methylcobalamin)	0,1 - 5	1,25
15	Vitamin B <sub>1</sub> (Thiamin)	10 - 500	100
	Vitamin B <sub>7</sub> (Biotin)	0,5 - 10	2,5
	Ginseng	500 - 2000	1000
20	α-Liponsäure	100 - 1000	600
	N-Acetylcystein	100 - 1000	600

### Patentansprüche:

25

1. Kombinationspräparat zur Verbesserung der Samenqualität eines männlichen Individuums bestehend, neben gegebenenfalls vorhandenen technischen Füllstoffen, Exzipienten bzw. Trägerstoffen, aus den therapeutisch wirksamen aktiven Wirksubstanzen

30

- L-Carnitin,
  - Coenzym Q<sub>10</sub>,
  - zumindest einem Vitamin E, insbesondere α-Tocopherol,
  - Zink und/oder zumindest einer Zinkverbindung, insbesondere Zinksulfat oder Zinkchlorid,
  - zumindest einem Vitamin B, insbesondere Folsäure,
  - Selen und/oder zumindest einer Selenverbindung,
  - Glutathion und
  - L-Arginin
- bzw. pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon.

35

2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, umfassend

40

- 25 bis 65 Gew%, insbesondere 35 bis 60 Gew%, vorzugsweise 42 bis 55 Gew%, L-Carnitin
- 0,5 bis 11 Gew%, insbesondere 1 bis 6 Gew%, vorzugsweise 1,5 bis 4 Gew%, Coenzym Q<sub>10</sub>
- 4 bis 30 Gew%, insbesondere 7 bis 25 Gew%, vorzugsweise 10 bis 16 Gew%, ein Vitamin E, insbesondere α-Tocopherol,
- 0,5 bis 20 Gew%, insbesondere 1 bis 15 Gew%, vorzugsweise 2 bis 7 Gew%, Zink und/oder zumindest eine Zinkverbindung,
- 0,01 bis 1 Gew%, insbesondere 0,05 bis 0,3 Gew%, vorzugsweise 0,07 bis 0,15 Gew%, ein Vitamin B, insbesondere Folsäure,
- 0,001 bis 0,1 Gew%, insbesondere 0,002 bis 0,03 Gew%, vorzugsweise 0,005 bis 0,015 Gew%, Selen und/oder zumindest eine Selenverbindung,
- 1 bis 25 Gew%, insbesondere 3 bis 17 Gew%, vorzugsweise 6 bis 13 Gew%, Glutathion,
- 15 bis 45 Gew%, insbesondere 20 bis 35 Gew%, vorzugsweise 22 bis 29 Gew%, L-Arginin

50

55

bzw. pharmazeutisch akzeptable Salze davon, wobei sich die Prozentangaben auf das

Gesamtgewicht aller aktiven Wirksubstanzen beziehen.

3. Kombinationspräparat nach einem der vorangehenden Ansprüche, bestehend, neben gegebenenfalls vorhandenen technischen Füllstoffen, Exzipienten bzw. Trägerstoffen, aus
- ca. 46 - 47 Gew% L-Carnitin,
  - ca. 1,5 - 1,6 Gew% Coenzym Q<sub>10</sub>,
  - ca. 12 - 13 Gew% eines Vitamin E, insbesondere  $\alpha$ -Tocopherol,
  - ca. 4 - 5 Gew% Zink und/oder zumindest einer Zinkverbindung,
  - ca. 0,08 - 0,09 Gew% eines Vitamin B, insbesondere Folsäure,
  - ca. 0,006 - 0,007 Gew% Selen und/oder zumindest einer Selenverbindung,
  - ca. 8 - 9 Gew% Glutathion,
  - ca. 26 - 27 Gew% L-Arginin,
- bzw. pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, wobei sich die Prozentangaben auf das Gesamtgewicht aller aktiven Wirksubstanzen beziehen.
4. Verwendung von L-Carnitin, Coenzym Q<sub>10</sub>, zumindest einem Vitamin E, insbesondere  $\alpha$ -Tocopherol, Zink und/oder zumindest einer Zinkverbindung, insbesondere Zinksulfat oder Zinkchlorid, zumindest einem Vitamin B, insbesondere Folsäure, Selen und/oder zumindest einer Selenverbindung, Glutathion, Arginin nach einem der Ansprüche 1 bis 3 bzw. pharmazeutisch akzeptable Salze davon, zur Herstellung eines Kombinationspräparates gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verbesserung der Samenqualität bzw. von eingeschränkter Fruchtbarkeit bzw. Subfertilität eines männlichen Individuums, insbesondere eines Menschen.
5. Verwendung nach Anspruch 4, *dadurch gekennzeichnet*, dass das Kombinationspräparat eine orale Darreichungsform ist.

## Keine Zeichnung