

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-536822

(P2004-536822A)

(43) 公表日 平成16年12月9日(2004.12.9)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/198	A 6 1 K 31/198	4 B 0 1 8	
A 2 3 L	1/30	A 2 3 L 1/30	B	4 C 0 7 6
A 2 3 L	1/305	A 2 3 L 1/30	Z	4 C 0 8 8
A 6 1 K	9/08	A 2 3 L 1/305	4 C 2 0 6	
A 6 1 K	9/20	A 6 1 K 9/08		
		審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 55 頁) 最終頁に続く	

  

(21) 出願番号	特願2003-504760 (P2003-504760)	(71) 出願人	503437657
(86) (22) 出願日	平成14年6月3日 (2002.6.3)		ザ・デイリー・ウェルネス・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成15年11月28日 (2003.11.28)		アメリカ合衆国・カリフォルニア・940
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/017036		85-4511・サニーヴェール・サンタ
(87) 国際公開番号	W02002/102163		・アナ・コート・275
(87) 国際公開日	平成14年12月27日 (2002.12.27)	(74) 代理人	100064908
(31) 優先権主張番号	60/295, 297		弁理士 志賀 正武
(32) 優先日	平成13年6月1日 (2001.6.1)	(74) 代理人	100108578
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 高橋 詔男
(31) 優先権主張番号	10/157, 185	(74) 代理人	100089037
(32) 優先日	平成14年5月30日 (2002.5.30)		弁理士 渡邊 隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100101465
			弁理士 青山 正和
		(74) 代理人	100094400
			弁理士 鈴木 三義
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 性欲を増進させる方法および組成物

## (57) 【要約】

該健康補助食品は、L-アルギニン、ニンジン、イチヨウおよびダミアナを配合して含んでいる。その単位製剤は、カプセル剤または錠剤形態または水性組成物として存在する。前記単位製剤には、所望の1日の用量を得るため、適量の単位製剤を投与する際に、抗酸化ビタミン類、ビタミンB複合体、およびミネラル類の1日当たりパーセント値の約100%から約200%まで提供するのに十分な抗酸化ビタミン類、ビタミンB複合体、およびミネラル類の量を含むことができる。1日の用量は、水性組成物では約600mlまでの量とすることができ、飲料として投与できる。この組成物は、前記配合物の投与がない場合よりも容易に被験者を性的に刺激するのに十分な期間、被験者に毎日投与できる。1日の用量を、被験者のオルガスムの質を改善させるため、および/または性的活動を行う欲求頻度を高めるために十分な期間、被験者に投与される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

(a)L-アルギニン、(b)ニンジン、(c)イチョウおよび(d)ダミアナの配合物を単位製剤を含む健康補助食品。

## 【請求項2】

前記単位製剤がカプセル剤または錠剤である請求項1に記載の補助食品。

## 【請求項3】

(a)約50mgから約4500mgのL-アルギニンと、  
 (b)約0mgから約500mgのニンジンと、  
 (c)約0mgから約200mgのイチョウと、  
 (d)約0mgから約300mgのダミアナとを  
 含む請求項2に記載の補助食品。

10

## 【請求項4】

所望の1日用量を得るため、適量の単位製剤を投与する際に、抗酸化ビタミン類、ビタミンB複合体、およびミネラル類の1日当たりパーセント値の100%まで提供するのに十分な抗酸化ビタミン類、ビタミンB複合体、およびミネラル類の量を単位製剤にさらに含む請求項3に記載の補助食品。

## 【請求項5】

(a)約300mgから約2500mgのL-アルギニンと、  
 (b)約20mgから約200mgのニンジンと、  
 (c)約20mgから約70mgのイチョウと、  
 (d)約5mgから約100mgのダミアナとを  
 含む請求項4に記載の補助食品。

20

## 【請求項6】

前記単位製剤が、水性組成物である請求項1に記載の補助食品。

## 【請求項7】

(a)約500mgから約5000mgのL-アルギニンと、  
 (b)約25mgから約600mgのニンジンと、  
 (c)約12.5mgから約300mgのイチョウと、  
 (d)約5mgから約100mgのダミアナとを  
 含む請求項6に記載の補助食品。

30

## 【請求項8】

所望の1日用量を得るために、適量の単位製剤を投与する際に、抗酸化ビタミン類、ビタミンB複合体、およびミネラル類の1日当たりパーセント値の100%まで提供するのに十分な抗酸化ビタミン類、ビタミンB複合体、およびミネラル類の量を単位製剤にさらに含む請求項7に記載の補助食品。

## 【請求項9】

1日用量が、約50mlから約250mlの量である請求項8に記載の補助食品。

## 【請求項10】

(a)約750mgから約3000mgのL-アルギニンと、  
 (b)約100mgから約400mgのニンジンと、  
 (c)約50mgから約250mgのイチョウと、  
 (d)約10mgから約80mgのダミアナとを  
 含む請求項8に記載の補助食品。

40

## 【請求項11】

前記製剤が、

(a)約1500mgのL-アルギニンと、  
 (b)約100mgのチヨウセンニンジンと、  
 (c)約100mgのイチョウと、  
 (d)約50mgのダミアナと、

50

(e) ビタミンA、CおよびE各々の1日数値の約100%と、  
 (f) チアミン、リボフラビン、ナイアシン、ビタミンB-6、葉酸塩、ビタミンB-12、ピオチン、パントテン酸各々の1日数値の約100%と、  
 (g) 鉄、カルシウムおよび亜鉛の1日数値の約50%とを含む、約100mlの水溶性ドリンク剤である請求項10に記載の補助食品。

【請求項12】

前記補助食品が女性の健康用である請求項1に記載の補助食品。

【請求項13】

ヒト被験者における性欲、性的欲望のレベル、および/または性的欲望の頻度を高める方法であって、所望の1日用量を得るために十分な量の補助食品の単位製剤を投与すること  
 を含み、単位製剤が(a)L-アルギニン、(b)ニンジン、(c)イチョウおよび(d)ダミアナを含む方法。 10

【請求項14】

前記単位製剤の投与が、カプセル剤または錠剤として補助食品を投与することを含む請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記単位製剤の投与が、

(a) 約500mgから約3000mgのL-アルギニンと、  
 (b) 約0mgから約300mgのニンジンと、  
 (c) 約0mgから約150mgのイチョウと、  
 (d) 約0mgから約150mgのダミアナとを  
 投与することを含む請求項13に記載の方法。 20

【請求項16】

補助食品の所望の1日用量の投与が、抗酸化ビタミン類、ビタミンB複合体、およびミネラル類の1日当たりパーセント値の100%まで投与することを含む請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記単位製剤の投与が、

(a) 約2000mgから約3000mgのL-アルギニンと、  
 (b) 約50mgから約150mgのニンジンと、  
 (c) 約20mgから約70mgのイチョウと、  
 (d) 約10mgから約100mgのダミアナとを  
 投与することを含む請求項16に記載の方法。 30

【請求項18】

前記補助食品の投与が、水性組成物として投与することを含む請求項13に記載の方法。

【請求項19】

前記単位製剤の投与が、

(a) 約500mgから約5000mgのL-アルギニンと、  
 (b) 約25mgから約600mgのニンジンと、  
 (c) 約12.5mgから約300mgのイチョウと、  
 (d) 約5mgから約300mgのダミアナとを  
 投与することを含む請求項18に記載の方法。 40

【請求項20】

前記補助食品の所望の1日用量の投与が、抗酸化ビタミン類およびビタミンB複合体の1日当たりパーセント値の200%まで、ならびにミネラル類の1日当たりパーセント値の100%まで投与することを含む請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記単位製剤の投与が、約50mlから600mlの飲料として送達することを含む請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記投与が、配合物の投与がない場合よりも容易に被験者を性的に刺激するのに十分な期 50

間、被験者に毎日配合物を投与することを含む請求項13に記載の方法。

【請求項23】

前記投与が、被験者のオルガスムの質を改善させるのに十分な期間、被験者に配合物を投与することを含む請求項13に記載の方法。

【請求項24】

前記補助食品を、性的活動を行う欲求頻度を高めるために十分な期間、被験者に投与する請求項13に記載の方法。

【請求項25】

ヒト被験者への投与が、女性被験者への投与を含む請求項13に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、性的健康を改善する健康状態の維持に関する。

【背景技術】

【0002】

今日の社会では生活の質が益々尊重されるものとなっている。適切な栄養と運動および健康的な性的機能は、総合的な健康状態の維持に寄与し、このことがストレスの制御、免疫システム機能の適切な維持、疾病の防止、積極的な精神的展望の維持に役立ち、また、一般的に人を壮快にして、生活を楽しませることに役立ち得る。

【非特許文献1】

20

Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版(1990)

【非特許文献2】

Urology 53:481~486頁、1999年

【非特許文献3】

Urology:49:822~830頁

【非特許文献4】

アメリカ化学会協会発行、ユタ大学Richard P.Steiner(1986)編集、タイトル「Folk Medicine:The Art and the Science」

【非特許文献5】

「Remington,The Science and Practice of Pharmacy」、第19版、錠剤とカプセル剤調製の考察について/91~93章、Mack Publishing Co.

30

【非特許文献6】

21CFR § 101.9(c)(8)(iv)

【非特許文献7】

女性の性的機能指標(Female Sexual Function Index(FSFI))(Kaplanら、1999年)

【非特許文献8】

Rosenら、Urology、1997年6月、49(6):822~830頁

【非特許文献9】

Derogatis LR、J Sex Marital Ther、1997年、23(4):291~304頁

【非特許文献10】

40

Conte HR、Arch Sex Behav、1983年12月、12(6):555~576頁

【非特許文献11】

Jenkinsonら、BMJ、1993年5月29日、306(6890):1437~1440頁

【非特許文献12】

Garrarrら、BMJ、1993年5月29日、306(6890):1440~1444頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

L-アルギニン、ニンジン、場合によってはイチョウの配合物を、配合して人に投与すると、血液循環を改善し、個人の性的、精神的、および心臓の健康を改善することが判明して

50

いる。本発明は、ニンジン、場合によってはイチョウおよび/または追加の栄養補助食品と組み合わせて、L-アルギニンを含む補助食品を提供することにより動物における健康状態を維持する方法および組成物を提供する。本発明は、補助食品として規則正しく単独に服用するか、または平滑筋弛緩および血管拡張を促進する薬剤組成物と併用して服用した場合に、動物に性的健康を相乗的に付与する成分の独特の混合物を配合して提供する。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明の一態様は、動物における性的適応性を改善する組成物である。前記組成物は、(a)一酸化窒素に対する代謝前駆物質、(b)一酸化窒素シンターゼ活性を増大させる物質、場合によっては(c)血管循環、特に毛細血管循環を促進する物質を含む。ビタミン類やミネラル類などの追加補助食品もまた含むことができる。

10

【0005】

本発明の他の態様は、動物における性的機能を改善する方法である。この方法は、上記の組成物を投与することを含む。

【0006】

本発明の第3の態様は、男性または女性における性的機能障害、たとえば、男性における勃起機能障害を治療する方法である。前記方法は、上記の組成物を投与することを含む。

【0007】

本発明のさらに他の態様は、性的適応性を改善するために有用な組成物を調製する方法である。前記方法は、上記の組成物の成分を、好ましくは単位製剤の形態に配合することを含む。

20

【0008】

本発明の第5の態様は、前記組成物を性的適応性用のために服用するというラベルを貼り付けることと組み合わせて上記の組成物を含む製造品である。

【0009】

【表A】

表A

成分	用量幅	好ましい量	より好ましい量
アルギニン	200~750mg	300~600mg	450~550mg
ニンジン	10~50mg	15~40mg	15~35mg
イチョウ	0~15mg	5~10mg	5~10mg
抗酸化剤	0~100%	5~50%	10~20%
ビタミン類			
B複合体	0~100%	5~50%	10~20%
ミネラル類	0~100%	5~30%	10~20%

30

40

【0010】

本発明の組成物は、具体的に、男性または女性のいずれにも適合させることができる。たとえば、男性用の組成物は、約250mgから約750mgのアルギニンと約15mgから約50mgのニンジン、好ましくは約300mgから約600mgのアルギニンと約20mgから約40mgのニンジンを有することができる。一方、女性用の組成物は、約200mgから約600mgのアルギニンと約10mgから約25mgのニンジン、好ましくは約300mgから約500mgのアルギニンと約15mgから約20mgのニンジンとを有することができる。他の例として、男性用組成物は、アメリカニンジンとチヨウセンニンジンを含むことができ、一方、女性用の組成物は、アメリカニンジンではなくてチヨウセンニンジンを含むことができる。さらに、男性用組成物は、より高いパーセントの亜鉛およびセレンを有することができる。一方、女性用組成物は、より高いパーセン

50

トのカルシウムおよび鉄を有することができる。さらに、前記組成物は、特に女性用組成物では約0mgから約50mg、好ましくは約5mgから約15mgのダミアナをさらに含むことができる。

【0011】

本発明の補助食品が水性組成物である場合、500ミリリットル(ml)までまたはそれ以上の容量を有する1本のドリンク剤または複数本のドリンク剤として投与できる。しかし、コールド飲料またはホット飲料として消費するために、適切な風味付けをして約50mlから約300mlの容量を有するドリンク剤として調製することが好ましい。より容易に消費するために甘味料および風味剤で風味付けすることが好ましい。各々約100mlのドリンク剤2本の1日用量が、特に有用であることが判明した。表Bは、成分が100mlの単位製剤を形成するために配合される成分の用量幅、好ましい量、最も好ましい量を表している。

10

【0012】

【表B】

表B

成分	用量幅	好ましい量	より好ましい量
アルギニン	400~10000mg	750~3000mg	1000~2000mg
ニンジン	15~600mg	25~400mg	50~200mg
イチョウ	0~300mg	10~250mg	25~100mg
抗酸化剤	0~200%	25~150%	50~100%
ビタミン類			
B複合体	0~200%	25~150%	50~100%
ミネラル類	0~100%	25~100%	50~100%

20

【0013】

男性用の好ましい組成物は、約500mgから約10000mgのアルギニンと約25mgから約600mgのニンジン、好ましくは約100mgから約400mgのニンジン、最も好ましくは約150mgから約250mgのニンジンを含む。

30

【0014】

一部のビタミン類やミネラル類、特に脂溶性ビタミン類の一部、亜鉛およびセレンは、用量が多いと有害となり得ることを認識すべきである。したがって、たとえば、このようなビタミン類やミネラル類の1日の用量は、1日の数値の200%を超えてないことが好ましい。好ましいミネラル類が存在する場合、それらの好ましい1日用量として、約15~30mgの亜鉛および約70mcgから約140mcgのセレンが挙げられる。好ましいビタミン系抗酸化剤の好ましい1日用量としては、約5000IUから約10000IUのビタミンA、約60mgから約120mgのビタミンC、約30IUから約60IUのビタミンEが挙げられる。好ましいB-ビタミン類の好ましい1日用量としては、約1.5mgから約3mgのチアミン、約1.7mgから約3.4mgのリボフラビン、約2mgから約4mgのビタミンB-6、約6mcgから約12mcgのビタミンB-12が挙げられる。その他いくつかの好ましいビタミン類の好ましい用量としては、約20mgから約40mgのナイアシン、約400mcgから約800mcgの葉酸塩、約300mcgから約600mcgのピオチン、および約10mgから約20mgのパントテン酸が挙げられる。

40

【0015】

補助食品は、錠剤形態、カプセル剤形態、液体形態、粉剤形態、栄養棒形態または発泡形態で投与できる。投与の種々の形態に関する製剤調製法は、当業界に知られており、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版(1990)に詳細に考察されており、参考として本明細書中に組み込む。たとえば、錠剤としては、有効成分に加えて希釈剤、結合剤、潤滑剤、滑剤、崩壊剤、着色剤および風味剤などの成分を含むことができる。たとえば、カプセル剤は、主としてゼラチン、FD&C着色剤、および時には、二酸化チタンなどの乳白剤

50

から製造される。たとえば、発泡性錠剤は、有効成分に加えて重炭酸ナトリウムおよび酒石酸またはクエン酸などの有機酸を含む。これらの添加物は水存在下で反応して、酸-塩基反応の結果、二酸化炭素を遊離し、これが崩壊剤として作用して発泡を生じる。発泡性錠剤と水との接触時に酸-塩基反応が生じることを確実にするために、有効成分の酸性または塩基性によって添加物の濃度は変える。補助食品はまた、粉剤として製剤化でき、直接摂取するか、または水性液体との再構成後に摂取できる。前記補助食品は、カプセル剤、発泡性錠剤、または液体強壮剤として投与することが好ましい。前記製剤はまた、風味剤を含むこともできる。

#### 【0016】

投与方法

本発明の他の態様は、動物、特にヒト被験者における性的適応性を改善する方法である。前記方法は、本発明の組成物を単位製剤として、たとえば、L-アルギニンと、ニンジンと、場合によってイチョウとの配合物を含む補助食品として投与することを含む。

#### 【0017】

組成物を経時的に規則正しく投与することにより、性的適応性、すなわち、男性および女性双方における性的機能が改善される。性的適応性は、組成物を服用する被験者に性的機能のアンケートを提供して決定される。女性での前記アンケートは、女性の性的機能指標(Index of Female Sexual Function(IFSF))に従う。これは、9項目の自己管理アンケートである(Urology 53:481~486頁、1999年を参照)。このアンケートは、性交中の不快レベル、膣乾燥程度、性交の試行数、性欲の割合とレベル、女性の性生活および性的関係に対する満足度、性的刺激中の陰核感覚の程度とオルガスムの質に関する。一般に、本発明の組成物の投与により、IFSFにおける1つまたは複数の因子、たとえば、陰核感覚の増大と性欲の改善によって判断される性的適応性の改善がもたらされる。

#### 【0018】

男性での性的適応性の改善は、勃起機能の国際指標(International Index of Erectile Function(IIEF))の15問について、確証された多次元自己管理アンケートを行うことによって決定する(Urology:49:822~830頁を参照)。このアンケートは、勃起する能力、勃起の硬さ、相手への挿入と勃起維持能力、性交の満足度、射精とオルガスム体験能力、性欲レベル、性生活および相手との性的関係の満足度の決定に関する。一般に、本発明の方法に従った本発明の組成物の経時的投与により、IIEFにおける1つまたは複数の因子、たとえば、勃起到達能力の改善、前記補助食品の投与なしで生じると思われるよりも長時間維持できる勃起、被験者のオルガスムの質の改善によって判断される性的適応性が改善される。さらに、任意にかなりの運動を行うことにより、被験者の呼吸および呼吸能力が改善されることが判明している。

#### 【0019】

前記補助食品は、一酸化窒素(NO)の生成のために多くの基質(L-アルギニン)を提供し、一酸化窒素シンターゼ(NOS)、すなわちL-アルギニンを分解してNOを形成する酵素活性をアップレギュレートすることにより一酸化窒素の生成を増加させると考えられる。次にNOは、男性における勃起を引き起こすcGMPの生成をするようにシグナル伝達をする。当該補助食品は、cGMPの体内産生の改善を補助する。女性の性的機能は、同様な様式で生理的に達成されると考えられる。たとえば、cGMPは、潤滑および陰核組織の充血を引き起こす。このように、本発明の補助食品は、男性および女性双方における性的健康を改善するために有用である。前記補助食品はまた、たとえば、性的機能障害の治療などの薬物療法において、またはこのような治療用医薬品の調製のために使用できる。実施例7に示されるように、バイアグラ(Viagra(商標))(クエン酸シルデナフィル)と、L-アルギニン、ニンジンおよびイチョウを含む補助食品との同時使用により、バイアグラ(Viagra(商標))だけでは十分に反応しなかった患者の性的機能を改善する。勃起機能障害用に現在25mg、50mgおよび100mgの用量で処方されているバイアグラ(Viagra(商標))は、海綿体(ペニス窩洞)中のcGMPの分解原因である体内化学物質、PDE5、を一時的に阻害することによりその効果を及ぼす。本質的に、バイアグラ(Viagra(商標))は、cGMPを分解する身体能力を短時間、減少さ

10

20

30

40

50

せ、それを、より蓄積させることを可能にする。その結果生じた高濃度のcGMPは、勃起の達成と維持をより容易にする。

【0020】

アルプロスタジルは平滑筋弛緩剤である。アルプロスタジルのその受容体への結合は、細胞内cAMP濃度の増加を伴う。ヒトの海綿状平滑筋細胞は、細胞内カルシウムを周囲の媒体に放出することによりアルプロスタジルに反応する。平滑筋弛緩は、細胞質内遊離カルシウム濃度の減少を伴う。アルプロスタジルはまた、弛緩性で非勃起ペニスの維持のために必須である海綿体内のシナプス前ノルアドレナリン放出を減ずる。

【0021】

補助食品である、パイアグラ(Viagra(商標))およびアルプロスタジルはすべて、平滑筋弛緩と血管拡張を促進させるために働く。したがって、本発明のさらに他の態様は、平滑筋弛緩と血管拡張を促進させ、好ましくは、海綿体内のcGMP濃度を高める薬剤組成物に対する男性被験者の反応を高める方法である。この方法は、前記薬剤組成物に対する反応が不満足な被験者、また、前記薬剤組成物の有効性の改善を望む被験者にとって有用である。この方法は、前記薬剤組成物が投与された際にペニスの勃起を達成する男性被験者の能力を改善するために十分な日数の間、少なくとも1単位製剤でL-アルギニン、ニンジンおよびイチヨウを含む補助食品の1日の用量を投与することを含む。前記補助食品は、好ましくは、少なくとも1日、より好ましくは、少なくとも約1週間、最も好ましくは、少なくとも約2週間にわたり投与する。cGMP濃度を高める他の化合物としては、限定しないがアルプロスタジルが挙げられる。

10

20

【0022】

本発明はまた、平滑筋弛緩と血管拡張を促進させ、好ましくは、海綿体内のcGMP濃度を高める、たとえばクエン酸シルデナフィルおよび/またはアルプロスタジルを含む組成物などの薬剤組成物の薬剤有効量を軽減する方法を提供する。この方法は、薬剤組成物の現用量で望ましくない副作用を経験したため、副作用を避けながら、好ましい有効性レベルを維持するために、用量を減らしたい被験者にとって有用である。前記方法はまた、薬剤組成物の現在の用量により副作用の問題を有していないが、費用上の理由、天然品への好みなどから、用量を減らしながら同じ有効性レベルを得ることを望む被験者にとっても有用である。前記方法は、前記薬剤組成物の第1の用量で治療を受けている男性被験者に、少なくとも1つの単位製剤中にL-アルギニン、ニンジンおよびイチヨウを含む補助食品の1日 30

30

【0023】

本発明の他の好ましい態様は、L-アルギニン、ニンジンおよびイチヨウを含む補助食品の1日の用量を投与することを含み、かつ、勃起を望む際に、平滑筋弛緩と血管拡張を促進させ、好ましくは、海綿体内のcGMP濃度を高める、たとえばクエン酸シルデナフィルおよび/またはアルプロスタジルを含む組成物などの薬剤組成物を投与することを含む勃起機能障害を改善する方法である。典型的には、前記薬剤組成物を、性交を試みる約6時間前 40

40

【0024】

一般に、本発明の組成物の投与は、性的適応性を改善するために十分な期間、1日を基準にして実施される。投与期間と投与量は、被験者ごとに変わり、また、被験者の年齢、男性か女性かによって影響を受ける。一般に、被験者が若いほど、その結果が早く見られ、また、その結果を見るのに必要な量は少なくなる。被験者の年齢が増すと、前記組成物は 50

50

、被験者が結果を体験するために、より長い期間、より多くの量を投与しなければならないであろう。前記組成物は、少なくとも2日間投与することが好ましい。より好ましくは、これを少なくとも約1週間、さらにより好ましくは少なくとも約2週間、最も好ましくは、少なくとも約4週間投与する。組成物の摂取期間を延長し、補助食品を持続的に食事に追加することによって、性的適応性が一般に改善される。前記組成物を個人に投与する際は、前期組成物を、以前に本明細書中で考察された組成物に従って錠剤、カプセル剤または液体形態のいずれかで投与する。典型的には、望ましい1日の用量は、単位製剤の適量を投与することによって得られる。一般に、1日を基準にして投与される量は、1日当たり約500mgから10000mgの間のL-アルギニン、好ましくは、1日当たり約2000mgから5000mgの間のL-アルギニンである。ニンジン、1日当たり約25mgから約600mgの割合、好ましくは、1日当たり約100mgから約400mgの割合で投与される。イチヨウは、1日当たり約8mgから300mgの割合、好ましくは、1日当たり約50mgから約250mgの割合で投与される。場合によっては、本明細書で以前に考察した抗酸化ビタミン類、ビタミンB複合体およびある一定のミネラル類の1日数値の200パーセントまでを、補助食品の配合物と共に投与する。

10

20

30

40

50

#### 【0025】

前記補助食品は、毎週または毎月でも投与できるが、毎日の投与が好ましく、空腹時が好ましい。1日の用量は、1個の単位製剤または複数の単位製剤であってもよい。たとえば、1日の用量は、毎日1個から10個のカプセル剤または1本から4本の100ml飲料であってもよい。1日の用量は、6カプセル剤または2本の100ml飲料であることが好ましい。1日の用量は、2単位の製剤で、好ましくは覚醒時、および就寝時に投与することが好ましい。いくつかの好ましい補助食品を、実施例1~3でさらに考察する。

#### 【0026】

本発明の他の態様は、性的適応性を改善するために有用な組成物を調製する方法である。本法は、L-アルギニンと、硝酸シンターゼ活性を高める物質(たとえば、ニンジン)、場合によっては、(a)血管循環を促進させる物質(たとえば、イチヨウ)および(b)ビタミン類やミネラル類などの追加の補助食品との組合せを含む。この混合物を、単位製剤形態に形成し、性的適応性の改善に有用であるものとしてラベルが貼られる。

#### 【0027】

本発明のさらに他の態様は、組成物が性的適応性のために服用されるというラベル付けと組み合わせた本発明による組成物の製造品である。この製品は、単位製剤を消費する割合を示すラベルと共に単位製剤の形態(たとえば、錠剤、カプセル剤)を含有する瓶または箱などの単なる容器であり、たとえば、実施例1~3を参照されたい。

#### 【0028】

性的適応性および健康を改善するためにデザインされた1日の栄養補助食品である女性用のArginMaxの試験中に、予想外の発見がなされた。すなわち、ArginMaxが、試験に参加した女性の性欲をプラセボに対する性欲よりも有意に増進させることを発見した。具体的には、性欲のレベルと性欲頻度の双方が、ArginMax群において有意に増加した。

#### 【0029】

性欲が中枢で調節され、CNSに関係しているという事実から、予想外であり、かつ新規な発明態様がある。確かに、これは、ArginMaxが、性的健康を増進させるために、元来製剤化された一酸化窒素経路とは別の現象である。現在の適用において、ArginMaxは、性欲および誘発を高めるために使用される。

#### 【0030】

具体的には、ArginMaxは、L-アルギニン、イチヨウおよびニンジンなどのある一定の成分を、一酸化窒素産生を相乗的に高める能力のために配合する。性器内の一酸化窒素産生の増加(または一酸化窒素が産生を引き起こす生化学的産物の分解の阻害)は、性的機能性を向上させることが知られている。女性において、これは、充血および潤滑性を増加させることを意味すると考えられる。しかし、この機能的機序は、性欲と誘発を調節する機序、恐らく性ホルモンと特定の受容体によって調節されている中枢神経系(CNS)の現象とは区別される。ArginMaxは、一酸化窒素サイクルを経て性的機能性を高めることに加えて、女

性における性欲および誘発を高める著しい能力を示すことが、我々の最近の研究から明らかである。

【0031】

乳汁分泌および排卵などの他の主要な性殖機能が双方とも、CNSを経由する中枢性フィードバックループに参与しているとすれば、本ArginMax製剤およびArginMaxに含まれた個々の成分は、CNSによって調節された性欲の調節および最適化において重要な役割を果たすと考えられる。女性の性的適応性用ArginMaxは、ビタミン類、A、C、E、B6、B12、ビオチン、葉酸塩、ナイアシン、パントテン酸、リボフラビン、チアミン、およびミネラル類、カルシウム、鉄および亜鉛と一緒に、L-アルギニン、チョウセンニンジン(オタネニンジン:ギンセノシド(ginsenoside)類30%)、イチョウ(24%フラボングリコシド類、6%テルペンラクトン類)、ダミアナ葉(Turnera aphrodisiaca)の標準化された配合物を組み込んだ栄養補助食品である。

10

【0032】

本発明のこれらのさらなる目的、そして他の目的および特徴は、上記および下記の明細書および特許請求の範囲を含む開示において明らかである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

本発明の組成物および方法は、動物、好ましくは実験室動物または家庭動物、さらにより好ましくは、男性でも女性でもヒトにおける健康状態を維持するために有用な補助食品を提供する。

20

【0034】

本発明の組成物および方法は、男性、女性双方における性的適応性を改善するために特に有用である。前記組成物および方法は、歳はとっても性的に活動的のままでありたいと望む人々にとって特に有用である。

【0035】

本発明の組成物は、2種および好ましくは、3種の成分:(a)一酸化窒素に対する代謝前駆物質、(b)一酸化窒素シンターゼ活性を高める物質、場合によっては(c)血管循環、特に毛細血管循環を促進させる物質を含む。好ましくは、前記組成物は、所望の結果を得るために経時的に送達される補助食品である。

【0036】

本発明の好ましい補助食品は、血流および血行を改善するために有用である、アルギニン、ニンジン、場合によってはイチョウの配合物を含む。血流の改善は、良好な性的健康を維持するために重要である。本発明の組成物および方法は、頭痛、吐き気、急性胃蠕動、胸痛、眩暈、視力障害、または血圧の変化など、望ましくない副作用なしで性的健康を改善する。

30

【0037】

組成物

本発明の組成物の主成分は、たとえば、有機硝酸エステルおよび亜硝酸エステルならびに一酸化窒素に変換できる他の化合物などの、一酸化窒素(NO)に対する代謝前駆物質である。このような前駆物質の多くは、ニトロ系血管拡張剤とも呼ばれる。有機硝酸エステルの例としては、硝酸イソアミル、ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、テトラ硝酸エリトリチルおよびペンタエリトリトールが挙げられる。好ましくは、NOに対する前駆物質は、アルギニンである。アルギニンは、化学名、2-アミノ-5-グアニジノ吉草酸を有する必須アミノ酸である。アルギニンは、「L」体と称される生理的活性体で用いることが好ましい。前記化合物は、Sigma Chemical CompanyまたはAldrich Chemical Companyなどから、種々の市場の市販源から製薬グレードで容易に入手できる。それは2モルの水と一般に会合し、単斜晶プレートを形成している粉末として一般に入手できる。組成物におけるL-アルギニンは、L-アルギニンの動物系への取込みを妨害すると思われる他のアミノ酸、ペプチド、および蛋白質のないものが好ましい。

40

【0038】

50

組成物に存在する第2の成分は、一酸化窒素シンターゼ(NOS)活性を増大させる物質である。NOS活性の増大は、前記系内のNOS量の増加、またはNOSの活性レベルの改善または他の何らかの方法によって生じ得る。好ましい物質はニンジンである。ニンジンは、ニンジン科(Araliaceae)、Panax属の一員である植物根から抽出される物質である。植物ニンジンは、アジアおよび北米で生育する。P.ginsengは、中国北部(中国ニンジン)および韓国(チョウセンニンジン)で生育する。根から抽出された物質は、白色ニンジンまたは赤色ニンジンと言われる。前者は、乾燥P.ginseng根であり、一方後者はP.ginseng根を蒸したカラメル色である。アメリカニンジン(P.quinquefolium)は、一般に北米およびカナダで生育する。他の類縁物としては、日本ニンジン(P.japonicum)、サンチ(SanChi)ニンジン(P.noginseng)、ヒマラヤニンジン(P.pseudoginseng,ssp.himalaicus var argustifolius)、およびシベリアニンジン(Eleutherococcus senticosus)が挙げられる。

10

#### 【0039】

前記組成物中のニンジン成分は、通常1カ所または複数の地理的地域に由来する植物から得られた標準化ニンジンであり、全部で約1%から約50%のギンセノシド類(ginsenosides)、好ましくは約10%から約35%のギンセノシド類、より好ましくは約15%から約20%のギンセノシド類、最も好ましくは約17.5%のギンセノシド類を含む。好ましくは、ニンジン成分は、アメリカニンジンおよびチョウセンニンジンを含む。アメリカニジンは、約1%から約50%のギンセノシド類、好ましくは約1%から約10%のギンセノシド類、より好ましくは約5%のギンセノシド類を含む。チョウセンニンジンは、約1%から約50%のギンセノシド類、好ましくは約10%から約40%のギンセノシド類、より好ましくは約30%のギンセノシド類を含む。液体または強壯剤中のニンジン成分は、抽出される際に、約1:2から約1:10、好ましくは約1:5の薬草対溶媒の比率を有する、種々の地域に由来する、通常1種または複数のニンジン抽出液である。

20

#### 【0040】

種々のタイプのニンジンが、市場で入手でき、たとえば、East Earth HerbおよびNatural Sourcing Solutions, Inc.など、種々の製造源から入手できる。ニンジンの種類と化学成分の相対量は、種、植物の部分、原産地、栽培法、ニンジンを得るために使用された抽出法に依存する。異なるタイプのニジンは、僅かに異なった成分特徴を有し得るが、本組成物に用いられるニンジンのタイプは、Panax ginsengまたはPanax quinquefoliusから抽出された物質である。アメリカニンジンとチョウセンニンジンの混合物を使用することが好ましい。

30

#### 【0041】

種々の植物の根から抽出されたニンジン組成物は、使用される異なる種の間で極めて類似している。一般に、ニンジンは、典型的なギンセノシド類を含有する。種々のタイプのニンジン成分のさらなる考察は、アメリカ化学会協会発行、ユタ大学Richard P.Steiner(1986)編集、タイトル「Folk Medicine:The Art and the Science」の出版物に見ることができる。

#### 【0042】

本発明の組成物はまた、組成物を摂取する人の血管循環を促進する物質を含むことが好ましい。この物質は、医薬品または補助食品または薬草であってもよい。血液循環を促進するいくつかの物質は、たとえば、ヒドララジン、ミノキシジル、ニトロプルシドナトリウム、ジアゾキシド、メジル酸フェントラミン、塩酸フェントラミン、フェノキシベンザミン、ヨヒンビン、ニトログリセリン、チモキサミン、イミプラミン、イソクスブリン、ナフチドロフリル、トラゾリン、パパベリン、およびニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ベラパミルおよびジルチアゼムなどの血管拡張剤として作用するカルシウムチャンネル遮断薬などの血管拡張剤として知られている。血管循環を促進する特に好ましい物質は、イチヨウである。イチヨウは、イチヨウの木の葉から抽出される。葉が活性物質の最高濃度を有する晩夏に、葉を収穫する。抽出液は、所望の健康上の便益に寄与しない、望ましくない化合物を除去するために半精製する。前記物質は、高濃度に濃縮でき、ギンクゴリド類(ginkgolide)として知られた活性本体の知られた一定濃度に標準化できる。イチヨ

40

50

ウは、たとえば、East Earth HerbおよびNatural Sourcing Solutions, Inc.など、薬草医薬産業界の種々の企業から容易に入手できる。

【0043】

固体、たとえば、錠剤、カプセル剤、または粉剤としての組成物中のイチョウ成分は、通常標準化されたイチョウであり、約1%から約50%のフラボングリコシド類、好ましくは約15%から約30%のフラボングリコシド類、より好ましくは約24%のフラボングリコシド類、また、約1%から約20%のテルペンラクトン類、好ましくは約5%から約10%のテルペンラクトン類、より好ましくは約6%のテルペンラクトン類を含む。液体または強壯剤におけるイチョウ成分は、通常、抽出される際、約1:2から約1:5、好ましくは約1:2の薬草対溶媒の比率を有する抽出液である。

10

【0044】

L-アルギニン、ニンジンおよびイチョウの配合物を含む補助食品組成物を、カプセル剤、錠剤、粉剤または水性組成物として被験者に経口投与する。カプセル剤、錠剤または粉剤として投与する場合、水と単位製剤とを服用して飲み下すことができる単位製剤を形成するために標準化された医療行為に従って3成分の各々の量を混合する(たとえば、「Remington, The Science and Practice of Pharmacy」、第19版、錠剤とカプセル剤調製の考察について/91~93章、Mack Publishing Co.を参照)。一般に、錠剤またはカプセル剤のサイズは、飲み込みの容易さを最大にするために約1グラム未満にする。本発明の組成物の3種の主成分に加えて、補助食品は、抗酸化ビタミン類、ビタミン-B-複合体およびある一定のミネラル類を含有することもできる。これら追加成分は、男性または女性用の各成分について1日の数値の約100%までの量で存在することができる。「1日の数値」とは、21CFR § 101.9(c)(8)(iv)に定義された1日の基準摂取量(Reference Daily Intake(RDI))を意味する。抗酸化ビタミン類としては、ビタミンA(パルミチン酸塩が好ましい)、C(アスコルビン酸が好ましい)およびE(dl酢酸トコフェロールが好ましい)が挙げられる。ビタミン-B-複合体としては、チアミン(モノナイトレートが好ましい)、リボフラビン、ナイアシン(ナイアシンアミドが好ましい)、ビタミンB-6(ピロキシジンHClが好ましい)、葉酸塩(葉酸が好ましい)、ビタミンB-12(シアノコバラミンが好ましい)、ピオチン、およびパントテン酸(パントテン酸カルシウムが好ましい)が挙げられる。ミネラル類としては、亜鉛(グルコン酸亜鉛が好ましい)、カルシウム(炭酸カルシウムが好ましい)、鉄(グルコン酸鉄)、およびセレン(セレン酸ナトリウムが好ましい)が挙げられる。

20

30

【0045】

本発明の補助食品を、錠剤形態、カプセル剤形態または粉末形態で投与するが、1日の用量は、1単位または複数単位の製剤、好ましくは1単位から10単位の製剤、好ましくは、4~6単位の製剤で投与できる。成分を、表A中の記載量に従い配合して単位製剤を形成する。表中、用量幅、好ましい範囲、より好ましい範囲を、ミリグラム(mg)または1日の%値として表している。

【0046】

以下には、材料、方法、および上記で考察した予想外の知見を支持する試験結果を概説する。この結果により、以下の知見で報告された性欲増進の証拠が提供される：

【0047】

材料：

好ましい実施形態において、健康補助食品は、限定しないが、(a)L-アルギニン、(b)ニンジン、(c)イチョウおよび(d)ダミアナを単位製剤で含む。前記単位製剤が、カプセル剤形態または錠剤形態または水性組成物であることが好ましい。

40

【0048】

前記補助食品は、好ましくは約50mgから約5000mgのL-アルギニン；約5mgから約600mgのニンジン；約5mgから約300mgのイチョウ；約0mgから約300mgのダミアナを含む。好ましい組成物はまた、所望の1日用量を得るために、適量の単位製剤を投与する際に、抗酸化ビタミン類、ビタミンB複合体、およびミネラル類の1日当たりのパーセント値の約100%から約200%までを提供するのに十分な抗酸化ビタミン類、ビタミンB複合体、およびミネラル類の

50

量を単位製剤で含むことができる。水性組成物の1日服用量は、限定しないが、約50mlから約600mlであってよく、飲料として投与できる。

【0049】

好ましい補助食品は、(a)約1500mgのL-アルギニンと;(b)約100mgのチヨウセンニンジンと;(c)約100mgのイチヨウと;(d)約50mgのダミアナと;(e)ビタミンA、CおよびE各々の1日数値の約100%と;(f)チアミン、リボフラビン、ナイアシン、ビタミンB-6、葉酸塩、ビタミンB-12、ビオチン、パントテン酸各々の1日数値の約100%と;(g)鉄、カルシウムおよび亜鉛の1日数値の約50%とを含む約100mlの水溶性ドリンク剤の形態にすることができる。さらに、前記補助食品の望ましい1日用量は、抗酸化ビタミン類とビタミンB複合体の1日当たりパーセント値の200%まで、ミネラル類の1日当たり%値の100%まで投与することを含むことができる。

10

【0050】

前記組成物は、前記配合物の投与がない場合よりも容易に被験者を性的に刺激するのに十分な期間、被験者に毎日投与できる。この1日用量を、被験者のオルガスムの質を改善させるために十分な期間で被験者に投与する。本補助食品は、性的活動を行うための欲求頻度を向上させるために十分な期間で被験者に投与できる。

【0051】

方法:

参加者すべてを、現在の性的機能の改善に関心を示したことに基づいて登録した。12名は、性的機能障害のため以前に治療を受けていた。93名の試験参加者は、年齢が22~73歳、試験プロトコルに終始従って完了した。調査手段は、女性におけるバイアグラ(Viagra(商標))(クエン酸シルデナフィル)の評価に用いられた性的機能評価の多次元尺度による検証されたアンケートであり、女性の性的機能指標(Female Sexual Function Index(FSFI))(Kaplanら、1999年)であった。閉経期状態の自己評価を含む医療歴およびFSFIスコアを、0週と4週目で採取した。登録時に被験者を、二重盲検様式でArginMaxまたはプラセボに無作為に割り当てた。

20

【0052】

試験プロトコルを完了した93名の被験者のうち、46名の被験者はArginMaxの服用、47名はプラセボの服用であった。年齢分布は、ArginMax群が24歳から73歳(平均42.2歳)の範囲、プラセボ群が22歳から68歳(平均41.3歳)の範囲であって類似していた。閉経期状態の自己評価として分類される、閉経前(PRE)として分類される女性が58名、閉経期周辺(PERI)として分類される女性が16名、閉経後(POST)として分類される女性が19名の結果となった。

30

【0053】

結果:

表1のFSFIの概要では、PRE、PERIまたは閉経期状態のPOSTに分類され、プラセボ群と比較されたArginMax(有効)群のうち、多くのパラメータにおいて有意な改善が示されている。

【0054】

ArginMax服用のPERI女性は、乾燥の減少(Q2、群の64%、 $p=0.07$ )、性交頻度の増加(Q3、91%、 $p<0.01$ )、性欲頻度の増加(Q4、73%)、性的関係に対する満足度の改善(Q7、73%)、陰核感覚の増加(Q9、73%)など、群として最も多くの改善を報告した。これらの同じパラメータは、プラセボ服用のPERI群では20%から40%のみの増加であった。

40

【0055】

ArginMax服用のPRE女性は、主に性欲(Q4と5、プラセボ38~47%に対して58%、 $p<0.05$ )および全体的性生活の満足度(Q6、プラセボ35%に対して67%、 $p<0.01$ )において改善した。群としてPOST女性は、主として性的関係に対する満足度の改善(Q7、プラセボ38%に対して64%)、および性欲レベル(Q5、プラセボ13%に対して45%、 $p=0.08$ )において増加した。これらの相違により、異なる閉経期状態群の間で、改善を示す属性パターンに変化が見られる。

【0056】

全体的に(表2)、ArginMax服用のすべての群にわたって最大の改善は、性欲レベル(Q5、プ

50

ラセボ43%に対して64%、 $p < 0.01$ )および性交頻度(Q3、プラセボ28%に対して64%、 $p < 0.001$ )において生じた。

【0057】

ArginMax服用のPRE女性とPERI女性を組み合わせると、性欲が71%の増加および総合的性生活に対する満足度が68%の増加(Q5とQ6に関するプラセボ服用では、それぞれ49%と36%、 $p < 0.01$ )となった。

【0058】

表1と表2は、これらのパラメータに関して平均スコアの増加における有意な相違を示しており、平均してArginMax群は、性欲および全体的性生活に対する満足度の双方においてプラセボ群よりもほとんど全点増加を示している。

【0059】

POST女性は主に、性生活の満足度よりも性的関係に対する満足度において増加したことから、各群を合わせると、いずれか1つの属性で改善されたパーセント表示の全体的増加を薄めている。さらに、潤滑度(Q2、乾燥減少)、性交頻度(Q3)と性欲頻度(Q4)、性的関係に対する満足度(Q7)、オルガスムスの頻度(Q8)および陰核感度(Q9)に関してArginMax群を合わせたものではプラセボ群に比して有意な増加( $p < 0.05$ )が認められる(表2参照)。

【0060】

いずれの群においても、視覚障害、血圧の変化、眩暈、過敏性または他の顕著な副作用が認められなかった。4名の参加者が、軽い胃障害、2名が、生理時により多量の出血を認め、1名で、頭痛発生が増加した。

【実施例】

【0061】

実施例 1

ゲルカプセル剤形態における補助食品

前記補助食品を、好ましくはヒト男性により、少なくとも2~3週間、好ましくは空腹時に、ゲルカプセル剤を6回毎日供するが、これは1回当たり以下の成分を含む：

ビタミンA	5000IU	
ビタミンC	60mg	
ビタミンE	30IU	
チアミン	1.5mg	30
リボフラビン	1.7mg	
ナイアシン	20mg	
ビタミンB-6	2mg	
葉酸塩	400mcg	
ビタミンB-12	6mcg	
ビオチン	300mcg	
パントテン酸	10mg	
亜鉛	15mg	
セレン	70mcg	
L-アルギニン	3000mg	40
アメリカニンジン-標準化	100mg	
(5%ギンセノシド類)		
チョウセンニンジン-標準化	100mg	
(30%ギンセノシド類)		
イチョウ-標準化	50mg	
(24%フラボングリコシド、6%テルペンラクトン類)		

他の成分:米粉、ステアリン酸マグネシウム、シリカ。

【0062】

実施例 2

強壯剤形態における補助食品

10

20

30

40

50

前記補助食品を、好ましくはヒト男性により、少なくとも2~3週間、好ましくは空腹時に、100mlを2回毎日供するが、これは1回当たり以下の成分を含む：

ビタミンA	5000IU	
ビタミンC	60mg	
ビタミンE	30IU	
チアミン	1.5mg	
リボフラビン	1.7mg	
ナイアシン	20mg	
ビタミンB-6	2mg	
葉酸塩	400mcg	10
ビタミンB-12	6mcg	
ビオチン	300mcg	
パントテン酸	10mg	
亜鉛	7.5mg	
セレン	70mcg	
L-アルギニン	1500mg	
アメリカニンジン-根(1:5)	100mg	
チョウセンニンジン-根(1:5)	100mg	
イチヨウ-新鮮な葉(1:2)	100mg	
他の成分：ろ過水、高濃度フルクトースコーンシロップ、イチゴ濃縮液、クエン酸、天然風味剤。		20

【0063】

実施例3

ゲルカプセル剤形態における補助食品

前記補助食品を、好ましくはヒト女性により、少なくとも2~3週間、好ましくは空腹時に、ゲルカプセル剤を6回毎日供するが、これは1回当たり以下の成分を含む：

ビタミンA	5000IU	
ビタミンC	60mg	
ビタミンE	30IU	
チアミン	1.5mg	30
リボフラビン	1.7mg	
ナイアシン	20mg	
ビタミンB-6	2mg	
葉酸塩	400mcg	
ビタミンB-12	6mcg	
ビオチン	300mcg	
パントテン酸	10mg	
カルシウム	500mg	
鉄	9mg	
亜鉛	7.5mg	40
L-アルギニン	2500mg	
チョウセンニンジン-標準化	100mg	
(30%ギンセノシド類)		
イチヨウ-標準化	50mg	
(24%フラボングリコシド、6%テルペンラクトン類)		
ダミアナ葉	50mg	
(Turnera Aphrodisiaca)		
他の成分：米粉、ステアリン酸マグネシウム、シリカ。		

【0064】

実施例4

健康状態を維持するためにL-アルギニンを規則正しく投与することにより頭痛発生の可能性を減少させる

健常男性が、最少2~3週間、空腹時に毎日、別の補助食品として3,000mgのL-アルギニンを服用する。

【0065】

実施例5

健康状態を維持するためにニンジンとイチョウとを組み合わせたL-アルギニンの規則正しい投与

年令29歳から44歳の18名の健常男性を、8週間空腹時に毎日、実施例2に記載された補助食品の100mlを2回摂取するように指導した。調査データは、男性達が補助食品を服用する前後に採取した。この志願者達は、オルガスムの質、性的自信および性的スタミナにおいて29%から33%の増加を認めた。ペニスの硬さの評価および性的楽しみの評価は13%増加した。実行後の呼吸の容易さも29%増加した。頭痛頻度は減少した。

10

【0066】

実施例6

勃起機能障害男性へのニンジンおよびイチョウと組み合わせたL-アルギニンの投与  
軽度から中等度の勃起機能障害男性被験者を、実施例1の補助食品の用法と療法で指導し、ベースラインのSFQ調査に記入するように依頼した。被験者は、補助食品の1日2回の療法、朝の覚醒時に1回、晩の就寝時に1回で開始した。補助食品の4週分の供給量を提供した。4週の療法完了後、患者に4週のSFQ調査を完了し、追跡評価と検査のために試験センターに戻すように指導した。

20

【0067】

SFQを主要な試験手段として用いた。SFQは、検証されたIIEF(認可を受けて用いられる勃起機能の国際指標(International Index of Erectile Function))の試験手段により始め、勃起機能、性的機能、生活の質の変化を評価するためにデザインされた他の検証された試験手段を含む自己管理アンケートである(Rosenら、Urology、1997年6月、49(6):822~830頁;Derogatis LR、J Sex Marital Ther、1997年、23(4):291~304頁;Conte HR、Arch Sex Behav、1983年12月、12(6):555~576頁;Jenkinsonら、BMJ、1993年5月29日、306(6890):1437~1440頁;Garrarrら、BMJ、1993年5月29日、306(6890):1440~1444頁)。さらに、SFQは、試験期間中の被験者の活動および容態に関する質問を含んだ。

30

ベースライン時の被験者群のプロフィール:

被験者の総数	25名
年令範囲	40~77歳
高血圧者	19名
糖尿病者	4名

【0068】

4週目におけるSFQ調査の設問に対する患者の回答を、ベースライン時のSFQの回答と比較した。勃起機能障害度が、最小ベースライン2のスコアにより特徴付けられる軽度から中等度の被験者に関して比較分析を行った。各SFQ変数に関して、少なくとも2のベースラインスコアを最初に有した被験者について、同じ変数の4週目のスコアとの比較を行った。次にこの結果を集め、要約し、評価して各SFQの設問変数において改善された被験者のパーセントを示した。被験者の88.9%が、性交中の勃起維持能力における改善を示した。被験者の75.0%が、全体的な性生活に対する満足度において改善を示した。被験者の20.0%が、オルガスムの回数において改善を示した。被験者の12.5%が、性交を試みる回数において改善を示した。

40

【0069】

以下の増減を報告する患者の最終%により認められるように、血圧または他の顕著な副作用において有意な変化はなかった:

頭痛:	-4.8%
吐き気:	-4.8%

50

胃の不調：-14.3%

胸痛： 0%

眩暈： 0%

視力障害：0%

【0070】

#### 実施例7

バイアグラ(Viagra(商標))に十分反応しなかった患者へのニンジンおよびイチョウと組み合わせたL-アルギニンの投与

バイアグラ(Viagra(商標))(クエン酸シルデナフィル)に十分反応しなかった6名の患者に、1日を基準に4週間、実施例1の補助食品を使用し、必要と感じたときにバイアグラ(Viagra(商標))を再度試みるように要請した。典型的に患者は、性的活動を行う約1時間前にバイアグラ(Viagra(商標))を用いた。患者は、50mgかまたは100mg用量のバイアグラ(Viagra(商標))を用いていた。6名中4名が、勃起頻度、勃起硬度、挿入能力、維持頻度および維持能力など、いくつかの重要なIIEF変数の増加に基づく改善を劇的に示した。

【0071】

#### 実施例8

性的適応性に関する女性の臨床試験

女性の性的機能における補助食品の役割を調べるために、二重盲検、プラセボ制御試験を実施した。実施例3の組成物を、年齢22~61歳の39名の参加者に与えた。各個人すべてが、ある程度の性的機能障害を経験していた。女性の性的機能指針(Female Sexual Function Index(FSFI))、女性におけるシルデナフィル(バイアグラ)の評価に用いられる検証された手段を用いて評価を行った。39名の参加者のうち、16名が前記組成物を服用し、23名がプラセボを服用した。4週目に、有効群における女性の62.5%が、プラセボ群の39.1%と比較して性刺激中の陰核感覚における改善を体験した。プラセボ群の43.5%と比較して、有効群においては68.8%( $p=0.06$ )が、性欲レベルにおける改善を体験した。いずれの群においても頭痛、吐き気、嘔吐、胃の不調、視力障害、低血圧、眩暈、または他の愁訴は認められなかった。

【0072】

個々の出版物または特許出願が、参照により組み込まれていることが具体的かつ個々に示されたように同じ程度で、本明細書中に記載されたすべての出版物および特許出願は参照により本明細書に組み込まれている。

【0073】

本発明は、目下のところ完全に記載されているが、それに対して添付の請求項の精神と範囲から逸脱することなく、多くの変更および改変を成すことができることは、通常の当業者にとって明らかとなる。

【0074】

本発明は、具体的実施形態を参照にして記載したが、本発明の改変および変更を、請求項に定義される本発明の範囲から逸脱することなく構成することができる。

【0075】

【表1】

表1-女性の性的機能指標(FSFI)による結果、有効群対プラセボ群  
 有効群、PRE:24名の女性

FSFIの設問	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
平均スコア、開始時	3.8	3.5	2.9	2.2	1.9	2.0	2.5	3.0	2.9
平均スコア、4週目	4.3	4.1	3.7	3.2	3.2	3.2	3.4	3.8	3.5
改善%	33%	50%	58%	58%	58%	67%	42%	50%	33%

プラセボ群、PRE:34名の女性

FSFIの設問	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
平均スコア、開始時	3.7	3.1	3.3	2.0	1.8	2.3	2.6	2.7	2.7
平均スコア、4週目	3.6	3.0	3.4	2.3	2.2	2.6	3.1	3.0	3.0
改善%	24%	29%	26%	38%	47%	35%	35%	29%	38%
p値	0.28	0.13	0.004	0.04	0.01	0.004	0.15	0.13	0.21

有効群、PERI:11名の女性

FSFIの設問	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
平均スコア、開始時	3.6	2.8	3.4	2.1	1.6	2.0	2.5	2.5	2.6
平均スコア、4週目	4.2	3.7	4.6	2.9	2.3	3.1	3.6	3.4	3.6
改善%	36%	64%	91%	73%	64%	64%	73%	55%	73%

プラセボ群、PERI:5名の女性

FSFIの設問	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
平均スコア、開始時	4.2	3.2	3.2	1.4	1.4	2.0	2.4	2.4	2.0
平均スコア、4週目	4.6	3.2	3.0	1.6	2.0	2.6	2.6	2.2	2.4
改善%	20%	20%	20%	40%	60%	40%	40%	20%	40%
p値	0.31	0.07	0.004	0.11	0.43	0.20	0.11	0.12	0.11

有効群、POST:11名の女性

FSFIの設問	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
平均スコア、開始時	2.6	1.8	1.9	1.7	.5	2.0	2.2	2.2	2.2
平均スコア、4週目	2.9	2.6	2.5	1.9	1.9	2.6	3.2	2.7	2.6
改善%	18%	27%	45%	36%	45%	45%	64%	36%	36%

プラセボ群、POST:8名の女性

FSFIの設問	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
平均スコア、開始時	2.6	1.8	3.0	2.0	1.9	2.0	2.3	1.5	1.9
平均スコア、4週目	2.6	2.0	3.1	2.1	1.9	2.1	2.4	2.1	1.9
改善%	13%	13%	38%	25%	13%	50%	38%	50%	13%
p値	0.41	0.26	0.38	0.32	0.08	0.57	0.14	0.72	0.15

<sup>a</sup>1.過去4週にわたり性交中に不快さを何回経験しましたか?

(1=ほとんど常時、2=大抵の場合、3=時々、4=2~3回、5=ほとんどなし)。

<sup>b</sup>2.過去4週にわたり性交中に乾燥感を何回経験しましたか?

(1=ほとんど常時、2=大抵の場合、3=時々、4=2~3回、5=ほとんどなし)。

<sup>c</sup>3.過去4週にわたり性交を何回試みましたか?

(1=0、2=1~2回、3=3~4回、4=5~6回、5=7~10回、6=11回以上)。

<sup>d</sup>4.過去4週にわたり性欲を何回感じましたか?

(1=ほとんどなし、2=2~3回、3=時々、4=大抵の場合、5=ほとんど常時)。

<sup>e</sup>5.過去4週にわたりあなたの性欲程度をどのように評価しますか?

(1=非常に低い、2=低い、3=中程度、4=高い、5=非常に高い)。

<sup>f</sup>6.過去4週にわたりあなたの性生活全体に、どのくらい満足していますか?

(1=非常に不満足、3=満足と不満足がほぼ同じくらい、5=非常に満足)。

<sup>g</sup>7.過去4週にわたりあなたの相手との性的関係に、どのくらい満足しましたか?

(1=非常に不満足、3=満足と不満足がほぼ同じくらい、5=非常に満足)。

<sup>h</sup>8.過去4週にわたり性的刺激または性交時に、オルガスム感が何回ありましたか?

(1=ほとんどなし、2=2~3回、3=時々、4=大抵の場合、5=ほとんど常時)。

<sup>i</sup>9.過去4週にわたり性的刺激または性交時に、陰核感度をいかに評価しますか?

(1=非常に低い、2=低い、3=中程度、4=高い、5=非常に高い)。

【0076】

【表2】

10

20

30

40

表2-女性の性的機能指標(FSFI)による結果の要約、有効群対プラセボ群  
 有効群、合計:46名の女性

FSFIの設問	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
平均スコア、開始時	3.5	2.9	2.8	2.0	1.7	2.0	2.4	2.7	2.7
平均スコア、4週目	3.9	3.7	3.6	2.8	2.7	3.0	3.4	3.4	3.3
改善%	28%	46%	64%	58%	64%	62%	58%	47%	53%

プラセボ群、合計:47名の女性

FSFIの設問	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
平均スコア、開始時	3.6	2.9	3.2	1.9	1.8	2.2	2.5	2.5	2.5
平均スコア、4週目	3.6	2.9	3.3	2.2	2.1	2.5	2.9	2.7	2.7
改善%	21%	26%	28%	36%	43%	38%	36%	32%	34%

p値 0.16 0.02 <0.001 0.03 0.008 0.009 0.02 0.06 0.04

有効群、PRE+PERIのみ:35名の女性

FSFIの設問	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
平均スコア、開始時	2.9	2.5	2.3	1.6	1.4	1.5	1.9	2.1	2.1
平均スコア、4週目	3.2	3.0	3.0	2.4	2.2	2.4	2.7	2.8	2.7
改善%	31%	51%	71%	65%	71%	68%	56%	50%	59%

プラセボ群、PRE+PERIのみ:39名の女性

FSFIの設問	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
平均スコア、開始時	3.1	2.6	2.7	1.6	1.5	1.9	2.1	2.2	2.2
平均スコア、4週目	3.1	2.5	2.8	1.8	1.8	2.2	2.5	2.4	2.4
改善%	23%	28%	26%	38%	49%	36%	36%	28%	38%

p値 0.15 0.02 <0.001 0.03 0.01 0.003 0.04 0.02 0.06

- <sup>a</sup>1.過去4週にわたり性交中に不快さを何回経験しましたか?  
 (1=ほとんど常時、2=大抵の場合、3=時々、4=2~3回、5=ほとんどなし)。  
<sup>b</sup>2.過去4週にわたり性交中に乾燥感を何回経験しましたか?  
 (1=ほとんど常時、2=大抵の場合、3=時々、4=2~3回、5=ほとんどなし)。  
<sup>c</sup>3.過去4週にわたり性交を何回試みしましたか?  
 (1=0、2=1~2回、3=3~4回、4=5~6回、5=7~10回、6=11回以上)。  
<sup>d</sup>4.過去4週にわたり性欲を何回感じましたか?  
 (1=ほとんどなし、2=2~3回、3=時々、4=大抵の場合、5=ほとんど常時)。  
<sup>e</sup>5.過去4週にわたりあなたの性欲程度をどのように評価しますか?  
 (1=非常に低い、2=低い、3=中程度、4=高い、5=非常に高い)。  
<sup>f</sup>6.過去4週にわたりあなたの性生活全体に、どのくらい満足していますか?  
 (1=非常に不満足、3=満足と不満足がほぼ同じくらい、5=非常に満足)。  
<sup>g</sup>7.過去4週にわたりあなたの相手との性的関係に、どのくらい満足しましたか?  
 (1=非常に不満足、3=満足と不満足がほぼ同じくらい、5=非常に満足)。  
<sup>h</sup>8.過去4週にわたり性的刺激または性交時に、オルガスム感が何回ありましたか?  
 (1=ほとんどなし、2=2~3回、3=時々、4=大抵の場合、5=ほとんど常時)。  
<sup>i</sup>9.過去4週にわたり性的刺激または性交時に、陰核感度をいかに評価しますか?  
 (1=非常に低い、2=低い、3=中程度、4=高い、5=非常に高い)。

10

20

30

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
27 December 2002 (27.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/102163 A1

- (51) International Patent Classification: A01N 65/00, A61K 35/78, 39/385, 31/155
- (21) International Application Number: PCT/US02/17036
- (22) International Filing Date: 3 June 2002 (03.06.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/295,297 1 June 2001 (01.06.2001) US  
10/157,185 30 May 2002 (30.05.2002) US
- (71) Applicant: THE DAILY WELLNESS COMPANY  
[US/US]: 275 Santa Ana Court, Sunnyvale, CA 94085-4511 (US).
- (72) Inventors: WUH, Hank, C., K.; 275 Santa Ana Court, Sunnyvale, CA 94085-4511 (US); TRANT, Aileen, S.; 275 Santa Ana Court, Sunnyvale, CA 94085-4511 (US).
- (74) Agents: WRAY, James, C. et al.; Suite 300, 1493 Chain Bridge Road, McLean, VA 22101 (US).
- (81) Designated States (national): AL, AG, AL, AM, AI, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TH, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/102163 A1

(54) Title: METHOD AND COMPOSITION FOR ENHANCING SEXUAL DESIRE

(57) Abstract: The dietary supplement for wellness includes in a combination of L-arginine, ginseng, ginkgo biloba and damiana. The unit dosage is in a capsule or a tablet form or as an aqueous composition. The unit dosage may include an amount of antioxidant vitamins, vitamin B complex, and minerals sufficient to provide up to about 100% to about 200% of the percent daily values of the antioxidant vitamins, vitamin B complex, and minerals upon administering an appropriate quantity of the unit dosages to achieve a desired daily dosage. The daily dosage may be in an amount of up to about 600 ml, of an aqueous composition and may be administered as a beverage. The composition may be administered daily to a subject for a time sufficient for sexually arousing the subject more easily than without administration of the combination. The daily dosage is administered to the subject for a time sufficient to improve the quality of orgasm for the subject and/or to improve the frequency of desire to engage in sexual activity.

WO 02/102163

PCT/US02/17036

1

**METHOD AND COMPOSITION FOR ENHANCING SEXUAL DESIRE****BACKGROUND OF THE INVENTION**

This invention relates to the maintenance of a state of wellness in which sexual health is improved.

Quality of life is increasingly valued in today's society. Proper nutrition and exercise, and healthy sexual function contribute to maintain an overall state of well being, which can serve to manage stress, maintain a properly functioning immune system, protect against disease, maintain a positive mental outlook, and generally to enable one to feel good and enjoy life.

**SUMMARY OF THE INVENTION**

It has been found that the combination of L-arginine, ginseng, and optionally, ginkgo biloba when administered to a human in combination improves the blood circulation and improves the sexual, mental, and cardiac health of an individual. The invention provides methods and compositions for maintaining a state of wellness in an animal by providing a dietary supplement comprising L-arginine, in combination with ginseng and optionally ginkgo biloba and/or additional nutritional supplements. The invention provides a unique blend of components that, in combination, synergistically bestow sexual wellness upon an animal when taken regularly as a dietary supplement alone, or in combination with a pharmaceutical composition which facilitates smooth muscle relaxation and vascular dilatation.

One aspect of the invention is a composition for improving sexual fitness in an animal. The composition comprises (a) a metabolic precursor to nitric oxide, (b) a material for increasing nitric oxide synthase activity, and optionally (c) a material to promote vascular circulation, particularly microvascular circulation. Additional dietary supplements such as vitamins and minerals can also be included.

WO 02/102163

PCT/US02/17036

2

Another aspect of the invention is a method for improving sexual function in an animal. The method comprises administering the composition described above.

A third aspect of the invention is a method of treating sexual dysfunction in a male or female, e.g., erectile dysfunction in the male. The method comprises administering the composition described above.

Yet another aspect of the invention is a method for preparing a composition useful for improving sexual fitness. The process comprises combining the components of the composition described above, preferably into unit dosage forms.

A fifth aspect of the invention is an article of manufacture comprising the composition described above in combination with labeling that the composition is to be taken for sexual fitness.

Table A

Constituent	Broad	Preferred	More Preferred
Arginine	200-750 mg	300-600 mg	450-550 mg
Ginseng	10-50 mg	15-40 mg	15-35 mg
Ginkgo biloba	0-15 mg	5-10 mg	5-10 mg
Antioxidant vitamins	0-100%	5-50%	10-20%
B-complex	0-100%	5-50%	10-20%
Minerals	0-100%	5-30%	10-20%

A composition of this invention can be specifically tailored for either men or women. For example, a composition for men can have about 250 mg to about 750 mg arginine and about 15 mg to about 50 mg ginseng, preferably about 300 mg to about 600 mg arginine and about 20 mg to about 40 mg ginseng, whereas a composition for women can have about 200 mg to about

WO 02/102163

PCT/US02/17036

3

600 mg arginine and about 10 mg to about 25 mg ginseng, preferably about 300 mg to about 500 mg arginine and about 15 mg to about 20 mg ginseng. As another example, a composition for a man can comprise American ginseng and Korean ginseng, whereas a composition for a woman can comprise Korean ginseng but not American ginseng. In addition, a composition for a man may have a higher percentage of zinc and selenium, whereas a composition for a woman may have a higher percentage of calcium and iron. Furthermore, the composition can further comprise about 0 mg to about 50 mg damiana, preferably about 5 mg to about 15 mg, particularly for a composition for a woman.

Where the dietary supplement of this invention is an aqueous composition, it may be administered as single or multiple drinks having a volume of up to 500 milliliters (ml) or more. Preferably however it is prepared as a drink having a volume of about 50 to about 300 ml with appropriate flavoring to be consumed either as a cold or hot beverage. Preferably it is flavored with a sweetener and a flavoring agents for easier consumption. A daily dose of two drinks each of about 100 ml has been found to be particularly useful. Table B sets forth the broad, preferred, and most preferred amounts in which the constituents are combined to form a unit dosage of 100 ml.

Table B

Constituent	Broad	Preferred	More Preferred
Arginine	400-10000 mg	750-3000 mg	1000-2000 mg
Ginseng	15-600 mg	25-400 mg	50-200 mg
GBE	0-300 mg	10-250 mg	25-100 mg
Antioxidant vitamins	0-200%	25-150%	50-100%
B-complex	0-200%	25-150%	50-100%
Minerals	0-100%	25-100%	50-100%

WO 02/102163

PCT/US02/17036

4

A preferred composition for a man comprises about 500 to about 10000 mg arginine and about 25 to about 600 mg ginseng, preferably about 100 to about 400 mg ginseng, most preferably about 150 to about 250 mg ginseng.

It should be appreciated that some vitamins and minerals, particularly some of the fat soluble vitamins, zinc, and selenium can be harmful in large doses. Thus, preferably the daily dosage of such vitamins and minerals should not exceed 200% Daily Values. If present, preferred daily dosages of the preferred minerals include about 15-30 mg zinc and about 70 mcg to about 140 mcg selenium. Preferred daily dosages of the preferred vitamin antioxidants include about 5000 IU to about 10000 IU Vitamin A, about 60 mg to about 120 mg Vitamin C, and about 30 IU to about 60 IU Vitamin E. Preferred daily dosages of the preferred B-vitamins include about 1.5 mg to about 3 mg thiamin, about 1.7 mg to about 3.4 mg riboflavin, about 2 mg to about 4 mg Vitamin B-6, and about 6 mcg to about 12 mcg Vitamin B-12. Preferred dosages of some other preferred vitamins include about 20 mg to about 40 mg niacin, about 400 mcg to about 800 mcg folate, about 300 mcg to about 600 mcg biotin, and about 10 mg to about 20 mg pantothenic acid.

The dietary supplement can be administered in tablet, capsule, liquid, powder, nutritional bar or effervescent form. Methods of preparation of formulations for various forms of administration are known in the art and discussed in detail in Remington's Pharmaceutical Sciences, Eighteenth Edition (1990), incorporated herein by reference. Tablets, for example, can include components in addition to the active ingredients, such as diluents, binders, lubricants, glidants, disintegrants, coloring agents, and flavoring agents. Capsules, for example, are made largely from gelatin, FD&C colorants, and sometimes an opacifying agent such as titanium dioxide. Effervescent tablets, for example, comprise in addition to the active ingredients, sodium bicarbonate and an organic acid such as tartaric acid or citric acid. In the presence of water, these additives react, liberating carbon dioxide as a result of an

WO 02/102163

PCT/US02/17036

5

acid-base reaction, which acts as a disintegrator and produces effervescence. Concentrations of the additives vary according to the acidic or basic nature of the active ingredients in order to ensure that an acid-base reaction occur upon contact of the effervescent tablet with water. The dietary supplement can also be formulated as a powder, which can be ingested directly or which can be ingested after reconstitution with an aqueous liquid. Preferably the supplement is administered in a capsule, effervescent tablet, or as a liquid tonic. The formulations can also comprise a flavoring agent.

#### Method of Administration

Another aspect of this invention is a method for improving sexual fitness in an animal, particularly human subject. The method comprises administering as unit dosage a composition of the invention, e.g., as a dietary supplement comprising the combination of L-Arginine, ginseng, and optionally ginkgo biloba.

The regular administration of the composition over time results in improved sexual fitness, i.e., sexual function, in both males and females. Sexual fitness is determined by providing a subject taking the composition with a sexual function questionnaire. For women, the questionnaire follows the Index of Female Sexual Function (IFSF). This is a 9-item, self-administered questionnaire. (See Urology 53: 481-486, 1999.) The questionnaire is directed at the level of discomfort during intercourse, the degree of vaginal dryness, the number of attempts at sexual intercourse, the rate and level of sexual desire, the level of satisfaction with a woman's sex life and relationship, the degree of clitoral sensation during sexual stimulation and the quality of orgasm. In general, the administration of a composition of this invention results in improved sexual fitness as measured by one or more of the factors in the IFSF, e.g., increased clitoral sensation and improved sexual desire.

WO 02/102163

PCT/US02/17036

6

For men, the improvement in sexual fitness is determined by administering the International Index of Erectile Function (IIEF), a 15-question, validated, multidimensional, self-administered questionnaire. (See Urology: 49, 822-830.) The questionnaire is directed at determining the ability to obtain an erection, the hardness of an erection, ability to penetrate a partner and maintain the erection, satisfaction level of intercourse, ability to ejaculate and experience orgasm, level of sexual desire, level of satisfaction with sex life and sexual relationship with a partner. In general, the administration of a composition of this invention over time in accordance with the method of the invention results in improved sexual fitness as measured by one or more of the factors in the IIEF, e.g., improved ability to achieve an erection, an erection that can be maintained for a period of time that is longer than would occur without the administration of the dietary supplement, improvement in the quality of the orgasm for the subject. In addition, it is found that upon exertion by any significant exercise the subject's breathing and ability to breathe is improved.

It is believed that the dietary supplement increases the production of nitric oxide (NO) by providing more substrate (L-arginine) for its production and upregulating the activity of nitric oxide synthase (NOS), the enzyme that cleaves L-arginine to form NO. NO in turn signals the creation of cGMP which triggers an erection in men. The dietary supplement helps improve the body's production of cGMP. It is believed that female sexual function is accomplished physiologically in a similar manner. For example, cGMP triggers lubrication and engorgement of the clitoral tissue. Thus, the dietary supplement of the invention is useful for improving sexual wellness, in both men and women. The dietary supplement can also be used in a method of medical treatment, such as, for example, the treatment of sexual dysfunction, or for the preparation of a medicament for such treatment. As shown in Example 7, simultaneous usage of Viagra<sup>™</sup> (sildenafil citrate)

WO 02/102163

PCT/US02/17036

7

and a dietary supplement comprising L-arginine, ginseng and ginkgo biloba improves sexual function in patients who did not respond satisfactorily to Viagra™ alone. Viagra™, which is currently prescribed in 25, 50 and 100 mg dosages for erectile dysfunction, exerts its effects by transiently inhibiting PDE5, a chemical in the body responsible for the degradation of cGMP in the corpus cavernosum (penis cavity). In essence, Viagra™ decreases the body's ability to breakdown cGMP for a short time, allowing more of it to accumulate. The resulting higher levels of cGMP increases the ease in achieving and maintaining an erection.

Alprostadil is a smooth muscle relaxant. The binding of alprostadil to its receptors is accompanied by an increase in intracellular cAMP levels. Human cavernous smooth muscle cells respond to alprostadil by releasing intracellular calcium into the surrounding medium. Smooth muscle relaxation is associated with a reduction of the cytoplasmic free calcium concentration. Alprostadil also attenuates pre-synaptic noradrenaline release in the corpus cavernosum, which is essential for the maintenance of a flaccid and non-erect penis.

The dietary supplement, Viagra™, and alprostadil all work to facilitate smooth muscle relaxation and vascular dilatation. Thus, yet another aspect of this invention is a method for enhancing the response of a male subject to a pharmaceutical composition which facilitates smooth muscle relaxation and vascular dilatation, preferably which increases the levels of cGMP in the corpus cavernosum. The method is useful for subjects which have an unsatisfactory response to the pharmaceutical composition and wish to improve the efficacy of the pharmaceutical composition. The method comprises administering a daily dosage of a dietary supplement comprising, in at least one unit dosage, L-arginine, ginseng, and ginkgo biloba for a number of days sufficient to improve the ability of a male subject to achieve penile erection when the pharmaceutical composition is administered. Preferably the dietary supplement is administered for at least one day, more

WO 02/102163

PCT/US02/17036

8

preferably at least about one week, and most preferably at least about two weeks. Other compounds which increase the levels of cGMP include, but are not limited to, alprostadil:

The invention also provides a method for reducing the pharmaceutically effective dose of a pharmaceutical composition, such as, e.g., a composition comprising sildenafil citrate and/or alprostadil, which facilitates smooth muscle relaxation and vascular dilatation, preferably which increases the levels of cGMP in the corpus cavernosum. The method is useful for subjects who, having experienced undesirable side effects with their current dosage of the pharmaceutical composition, wish to reduce the dosage to avoid the side effects yet maintain a favorable level of efficacy. The method is also useful for subjects who do not have problems with side effects from the current dosage of the pharmaceutical composition but wish to achieve the same level of efficacy with a reduced dosage for reasons of cost, preference for natural products, etc. The method comprises administering, to a male subject being treated with a first dosage of the pharmaceutical composition, a daily dosage of a dietary supplement comprising, in at least one unit dosage, L-arginine, ginseng, and ginkgo biloba for a time sufficient to enhance the effects on said cGMP levels mediated by a first dosage of a pharmaceutical composition prescribed for erectile dysfunction; and adjusting said first dosage to a second dosage which exerts the same effects on said cGMP levels of said first dosage prior to commencement of said daily dosage of said dietary supplement.

Another preferred aspect of the invention is a method of ameliorating erectile dysfunction, comprising administering a daily dosage of a dietary supplement comprising L-arginine, ginseng, and ginkgo biloba and administering, when an erection is desired, a pharmaceutical composition, such as, e.g., a composition comprising sildenafil citrate and/or alprostadil, which facilitates smooth muscle relaxation and vascular dilatation, preferably which increases the levels of cGMP in the corpus cavernosum. Typically, the pharmaceutical

WO 02/102163

PCT/US02/17036

9

composition is administered less than about 6 hours before attempting intercourse, preferably from about 4 hours to about 0.5 hour before sexual activity, and most preferably about 1 hour before sexual activity. Preferred dosages of the pharmaceutical composition are about one fourth of the dosages normally prescribed, preferably about one half of the normal dosages. For example, preferred dosages of sildenafil citrate for this method include, but are not limited to, about 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg, and 50 mg dosages.

In general, the administration of the composition of this invention is carried out on a daily basis for a period of time sufficient to improve sexual fitness. The time and amount administered will vary from subject to subject and will be influenced by the age of the subject, whether male or female. Generally, the younger the subject, the sooner the results will be seen and the smaller the amount needed to see the results. As a subject ages, the composition will have to be administered over a longer period of time and in larger amounts for a subject to experience results. The composition is preferably administered for at least two days. More preferably it is administered for at least about a one week period, even more preferably at least about a two week period, and most preferably for at least about a four week period. By ingesting the composition over an extended period of time making the dietary supplement an addition to the diet on a sustained basis, sexual fitness will be improved generally. In administering the composition to an individual, the composition is administered in either the tablet, capsule or liquid form in accordance with the composition discussed herein before. Typically, a desired daily dosage is achieved by administering an appropriate quantity of unit dosages. Generally the amounts administered on a daily basis will be between about 500 mg - 10000 mg of L-arginine per day, preferably about 2000 to 5000 mg of L-arginine a day. The ginseng is administered at a rate of about 25 mg to about 600 mg per day preferably about 100 to about 400 mg per day. The ginkgo biloba is administered at a

WO 02/102163

PCT/US02/17036

10

rate of about 8 mg to 300 mg per day, preferably about 50 to about 250 mg per day. Optionally up to 200 percent of the daily values of antioxidant vitamins, vitamin B complex and certain minerals, as discussed hereinbefore, are administered along with the dietary supplement combination.

The supplement can be administered weekly or even monthly, but daily administration is preferred, preferably on an empty stomach. The daily dosage can be a single unit dosage or a multiple unit dosage. For example, a daily dosage can be from 1 to 10 capsules or 1 to 4 100 ml beverages daily. Preferably the daily dosage is 6 capsules or 2 100 ml beverages. Preferably the daily dosage is administered in two unit dosages, preferably upon waking and at bedtime. Some preferred dietary supplements are discussed further in Examples 1-3.

Another aspect of this invention is a method for preparing a composition useful for improving sexual fitness. The process comprises combining L-arginine with a material for increasing nitric acid synthase activity (e.g., ginseng) and optionally (a) a material that promotes vascular circulation (e.g., ginkgo biloba) and (b) additional dietary supplements such as vitamins and minerals. The mixture is formed into unit dosage forms and labeled as being useful for improving sexual fitness.

Still another aspect of this invention is an article of manufacture that is a composition in accordance with this invention in combination with labeling that the composition is to be taken for sexual fitness. The article is simply a container such as a bottle or box containing unit dosage forms (e.g., tablets, capsules) with labeling indicating the rate at which the unit dosage should be consumed, e.g., see Examples 1-3.

During a study on ArginMax for women, the daily nutritional supplement designed to improve sexual fitness and health, an unexpected finding was made. Namely, it was discovered that ArginMax was able to significantly increase libido in women participating in the study versus those on placebo. Specifically, both the level of sexual desire, and

WO 02/102163

PCT/US02/17036

11

the frequency of sexual desire were enhanced significantly in the ArginMax group.

Due to the fact that libido is regulated centrally, and involves the CNS, there is an inventive aspect that is both unexpected and novel. Certainly, this is a separate phenomenon from the nitric oxide pathway that ArginMax was originally formulated to enhance sexual health. In the present application ArginMax is used to enhance libido and arousal.

Specifically, ArginMax combines certain ingredients such as L-arginine, ginkgo, and ginseng because of their ability to synergistically enhance nitric-oxide production. Enhancing nitric oxide production (or inhibiting the breakdown of biochemical products for which nitric oxide triggers the production of) in the genitalia is known to enhance sexual functioning. In women, this would mean enhanced engorgement and lubrication. However, this functional mechanism is separate from that which regulates libido and arousal, a phenomenon of the central nervous system (CNS) perhaps modulated by sex hormones and specific receptors. It is apparent from our recent studies that ArginMax demonstrates significant ability to enhance libido and arousal in women in addition to enhancing sexual functioning via the nitric oxide cycle.

Given that other major reproductive functions, such as lactation and ovulation, both involve central feed back loop via the CNS, the present ArginMax formulation and the individual components contained in ArginMax may play an important role in the regulation and the optimization of CNS regulated libido. ArginMax for female sexual fitness is a nutritional supplement that incorporates a standardized combination of L-arginine, Korean ginseng (Panax ginseng- 30% ginsenosides), Ginkgo biloba (24% flavone glycosides, 6% terpene lactones), and damiana leaf (Turnera aphrodisiaca), along with vitamins, A, C, E, B6, B12, biotin, folate, niacin, pantothenic acid, riboflavin, thiamin, and minerals, calcium, iron and zinc.

WO 02/102163

PCT/US02/17036

12

These and further and other objects and features of the invention are apparent in the disclosure, which includes the above and ongoing written specification and the claims.

#### DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

The compositions and methods of the invention provide a dietary supplement useful for maintaining a state of wellness in an animal, preferably a laboratory animal or domesticated animal, even more preferably a human, whether male or female.

The composition and method of the invention are particularly useful for improving sexual fitness in both males and females. The composition and method are particularly useful for people who want to remain sexually active as they grow older.

The composition of the invention comprises two, and preferably three, components: (a) a metabolic precursor to nitric oxide, (b) a material for increasing nitric oxide synthase activity, and optionally (c) a material to promote vascular circulation, particularly microvascular circulation. Preferably, the composition is a dietary supplement that is delivered over time to achieve the desired results.

A preferred dietary supplement of the invention comprises a combination of arginine, ginseng, and optionally ginkgo biloba, which is useful for improving blood flow and circulation. Improved blood flow is important for maintaining good sexual health. The compositions and methods of the invention improve sexual wellness without any undesirable side effects such as headache, nausea, gastric upset, chest pain, dizziness, vision disturbance, or change in blood pressure.

#### The Composition

The main component of the composition of this invention is a metabolic precursor to nitric oxide (NO), such as, for example, organic nitrates and nitrites and other compounds that are capable of conversion to nitric oxide. Many of such precursors are also called nitrovasodilators. Examples of

WO 02/102163

PCT/US02/17036

13

organic nitrates include isoamyl nitrate, nitroglycerin, isosorbide dinitrate, erythrityl tetranitrate and pentaerythritol. Preferably, the precursor to NO is arginine. Arginine is an essential amino acid having the chemical name 2-amino-5-guanidinovaleic acid. It is preferably used in the physiologically active form which is designated as the "L" form. The compound is readily available from various sources in the commercial market place such as from Sigma Chemical Company or Aldrich Chemical Company in a pharmaceutical grade. It generally is available as a powder that generally is associated with two moles of water and forms monoclinic plates. Preferably the L-arginine in the composition is free of other amino acids, peptides and proteins that would interfere with the uptake of L-arginine into the animal's system.

The second component present in the composition is a material that increases nitric oxide synthase (NOS) activity. The increase in NOS activity may result from the increase in the quantity of NOS in the system or from an improvement in the level of activity of NOS or by some other manner. A preferred material is ginseng. Ginseng is material extracted from the root of a plant that is a member of the ginseng family (Araliaceae), genus Panax. Ginseng plants grow in Asia and North America. P. ginseng grows in Northern China (Chinese ginseng) and Korea (Korean ginseng). The material extracted from the root is referred to as white ginseng or red ginseng. The former is dried P. ginseng root, while the latter is P. ginseng root steamed in caramel. American ginseng (P. quinquefolium) generally grows in the northern U.S. and Canada. Other relatives include Japanese ginseng (P. japonicum), San-Chi ginseng (P. notoginseng), Himalayan ginseng (P. pseudoginseng, ssp. himalaicus var argustifolius), and Siberian ginseng (Eleutherococcus senticosus).

The ginseng component in the composition is usually standardized ginseng obtained from plants originating from one or more geographical areas, and comprises, in total, about 1% to about 50% ginsenosides, preferably about 10% to about 35%

WO 02/102163

PCT/US02/17036

14

ginsenosides, more preferably about 15% to about 20% ginsenosides, most preferably about 17.5% ginsenosides. Preferably the ginseng component comprises American ginseng and Korean ginseng. The American ginseng comprises about 1% to about 50% ginsenosides, preferably about 1% to about 10% ginsenosides, more preferably about 5% ginsenosides. The Korean ginseng comprises about 1% to about 50% ginsenosides, preferably about 10% to about 40% ginsenosides, more preferably about 30% ginsenosides. The ginseng component in a liquid or tonic is usually one or more extracts of ginseng from various geographical areas having a ratio of herb to solvent when extracted of about 1:2 to about 1:10, preferably about 1:5.

The various types of ginseng are available on the commercial market and are available from various sources, such as, for example, East Earth Herb and Natural Sourcing Solutions, Inc. The types and relative abundance of the chemical constituents of ginseng depend on the species, the part of the plant, the place of origin, the method of cultivation, and the technique of extraction used to obtain the ginseng. Different types of ginseng may have slightly different constituent profiles, but the type of ginseng used in this composition will be the material extracted from Panax ginseng or Panax quinquefolius. Preferably a mixture of American ginseng and Korean ginseng is employed.

The composition of the ginseng extracted from the roots of the various plants is quite similar among the different species used. Generally the ginseng will contain typical ginsenosides. A further discussion of the constituents of the various types of ginseng may be found in the American Chemical Society publication entitled "Polk Medicine: The Art and the Science," edited by Richard P. Steiner, University of Utah (1986).

Preferably, the composition of this invention also comprises a material that promotes vascular circulation in the person receiving the composition. This material may be a pharmaceutical or a dietary supplement or herb. Some materials that promote vascular circulation are known as vasodilators,

WO 02/102163

PCT/US02/17036

15

e.g., hydralazine, minoxidil, sodium nitroprusside, diazoxide, phentolamine mesylate, phentolamine hydrochloride, phenoxybenzamine, yohimbine, nitroglycerine, thymoxamine, imipramine, isoxsuprine, naftidrofuryl, tolazoline, papaverine, and calcium channel blockers that act as vasodilators, such as nifedipine, nicardipine, nimodipine, verapamil and diltiazem. A particularly preferred material that promotes vascular circulation is Ginkgo biloba. Ginkgo biloba is extracted from the leaves of the ginkgo biloba tree. The leaves are harvested in late summer when the leaves have the highest level of active compounds. The extract is semipurified to remove undesirable compounds which do not contribute to the desired health benefits. The material can be highly concentrated and standardized to a known and consistent level of the active principals known as ginkgolides. Ginkgo biloba is readily available from the various sources throughout the herbal medicine industry, such as, for example, East Earth Herb and Natural Sourcing Solutions, Inc.

The ginkgo component in the composition as a solid, e.g., a tablet, capsule, or powder, is usually standardized ginkgo and comprises about 1% to about 50% flavone glycosides, preferably about 15% to about 30% flavone glycosides, more preferably about 24% flavone glycosides, and about 1% to about 20% terpene lactones, preferably about 5% to about 10% terpene lactones, more preferably about 6% terpene lactones. The ginkgo component in a liquid or tonic is usually an extract having a ratio of herb to solvent when extracted of about 1:2 to about 1:5, preferably about 1:2.

A dietary supplement composition comprising the combination of L-arginine, ginseng, and ginkgo biloba is administered to a subject orally as a capsule, tablet, powder or as an aqueous composition. If administered as a capsule, tablet, or powder, an amount of each of the three constituents is mixed in accordance with standard pharmaceutical practice to form a unit dosage that can be swallowed by taking water with the unit dosage. (See, for example, "Remington, The Science

WO 02/102163

PCT/US02/17036

16

and Practice of Pharmacy," Nineteenth Edition, Mack Publishing Co. for a discussion of the preparation of tablets and capsules/chapters 91-93). In general, the size of the tablet or capsule will be less than about a gram to maximize the ease of swallowing. In addition to the three major components of the composition of this invention, a dietary supplement also may contain antioxidant vitamins, vitamin-B-complex, and certain minerals. These additional constituents may be present in an amount up to about 100% of the daily values for each constituent for a male or female. By "daily values" is meant the Reference Daily Intake (RDI) as defined in 21 CFR §101.9(c)(8)(iv). Antioxidant vitamins include vitamins A (preferably as palmitate), C (preferably as ascorbic acid) and E (preferably as dl tocopherol acetate). Vitamin-B complex includes thiamin (preferably as the mononitrate), riboflavin, niacin (preferably is niacinamide), vitamin B-6 (preferably as pyroxidine HCl), folate (preferable as folic acid), vitamin B-12 (preferably as cyanocobalamin), biotin, and pantothenic acid (preferably as calcium pantothenate). Minerals include zinc (preferably as zinc gluconate), calcium (preferably as calcium carbonate, iron (as iron gluconate), and selenium (preferably as sodium selenate).

Where a dietary supplement of this invention is administered in tablet, capsule, or powder form, the daily dosage can be administered in single or multiple unit dosages, preferably 1 to 10 unit dosages, more preferably 4-6 unit dosages. The constituents are combined to form a unit dosage in accordance with the amounts set forth in Table A, in which the broad, preferred, and more preferred range is are set forth as milligrams (mg) or % Daily Values.

The following outlines the materials, methods and results of the study that supports the unexpected findings discussed above. The results provide evidence of increases in libido as reported in the following findings:

**Materials:**

WO 02/102163

PCT/US02/17036

17

In a preferred embodiment, the dietary supplement for wellness includes, but is not limited to, in a unit dosage a combination of (a) L-arginine, (b) ginseng, (c) ginkgo biloba, and (d) damiana. Preferably, the unit dosage is in a capsule or a tablet form or as an aqueous composition.

The dietary supplement preferably includes about 50 mg to about 5000 mg L-arginine; about 5 mg to about 600 mg ginseng; about 5 mg to about 300 mg ginkgo biloba, and about 0 mg to about 300 mg damiana. The preferred composition may also include in a unit dosage an amount of antioxidant vitamins, vitamin B complex, and minerals sufficient to provide up to about 100% to about 200% of the percent daily values of the antioxidant vitamins, vitamin B complex, and minerals upon administering an appropriate quantity of the unit dosages to achieve a desired daily dosage. The daily dosage may be in an amount of, but is not limited to, about 50 ml to about 600 ml. of an aqueous composition and may be administered as a beverage.

A preferred dietary supplement may be in the form of an aqueous drink of about 100 ml comprising (a) about 1500 mg L-arginine; (b) about 100 mg Korean ginseng; (c) about 100 mg ginkgo biloba; (d) about 50 mg damiana; (e) about 100% of the daily value of each of vitamins A, C, and E; (f) about 100% of the daily value of each of thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B-6, folate, vitamin B-12, biotin, pantothenic acid; and (g) about 50% of the daily value of iron, calcium, and zinc. Additionally, the desired daily dosage of the dietary supplement may include administering up to 200% of the percent daily values of antioxidant vitamins and vitamin B complex, and up to 100% of the percent daily value of minerals.

The composition may be administered daily to a subject for a time sufficient for sexually arousing the subject more easily than without administration of the combination. The daily dosage is administered to the subject for a time sufficient to improve the quality of orgasm for the subject. The dietary supplement may be administered to the subject for a period of

WO 02/102163

PCT/US02/17036

18

time sufficient to improve the frequency of desire to engage in sexual activity.

**Methods:**

All participants were enrolled based on their expressed interest in improving their current sexual function. Twelve had been previously treated for sexual dysfunction. Ninety-three (93) study participants, ages 22-73, successfully followed and completed the study protocol. The survey instrument was the Female Sexual Function Index (FSFI), a validated questionnaire with multidimensional scales for assessment of sexual function used in the evaluation of Viagra (sildenafil citrate) in women (Kaplan et al., 1999). Medical histories, including self-assessment of menopausal status, and FSFI scores were collected at 0 and 4 weeks. Upon enrollment, subjects were randomly assigned ArginMax or placebo in a double-blind fashion.

Of the 93 subjects who completed the test protocol, forty-six (46) subjects were on ArginMax and forty-seven (47) were on placebo. The age distributions were similar, with the ArginMax group ranging from 24 to 73 (mean 42.2), and the placebo group ranging from 22 to 68 (mean 41.3). Self-assessment of menopausal status resulted in 58 women being categorized as premenopausal (PRE), 16 as perimenopausal (PERI), and 19 as postmenopausal (POST).

**Results:**

Summaries of FSFI data in Table 1 demonstrate significant improvements in many parameters among the ArginMax (Active) groups as compared to the placebo groups, categorized as PRE, PERI or POST in menopausal status.

The PERI women on ArginMax reported the most improvements, as a group, including decreased dryness (Q2, 64% of group;  $p=0.07$ ), increased frequency of sex (Q3, 91%,  $p<0.01$ ), increased frequency of sexual desire (Q4, 73%), improved satisfaction with sexual relationship (Q7, 73%), and increased

WO 02/102163

PCT/US02/17036

19

clitoral sensation (Q9, 73%). These same parameters increased only 20 to 40% in the PERI group on placebo.

PRE women on ArginMax improved primarily in desire (Q4 and 5, 58% vs 38-47% on placebo;  $p < 0.05$ ) and satisfaction with overall sex life (Q6, 67% vs. 35% on placebo;  $p < 0.01$ ). POST women, as a group, increased mainly in satisfaction with sexual relationship (Q7, 64% vs. 38% on placebo), and in level of sexual desire (Q5, 45% vs. 13% on placebo,  $p = 0.08$ ). These differences demonstrate a shift in the pattern of attributes that show improvement among the different menopausal status groups.

Overall (in **Table 2**), the largest improvements across all groups on ArginMax occurred in level of sexual desire (Q5, 64% vs. 43% on placebo,  $p < 0.01$ ), and in frequency of intercourse (Q3, 64% vs. 28% on placebo,  $p < 0.001$ ).

Combining PRE and PERI women on ArginMax resulted in 71% increase in sexual desire and 68% increase in satisfaction with overall sex life (vs. 49% and 36%, respectively, on placebo for Q5 and Q6;  $p < 0.01$ ).

**Tables 1 and 2** demonstrate the significant differences in mean score increases for these parameters, the ArginMax group showing almost a full point increase, on average, more than the placebo group, in both sexual desire and satisfaction with overall sex life.

Since POST women increased mainly in satisfaction with sexual relationship, more so than in sex life satisfaction, combining groups dilutes the overall increase in percent improved for any one attribute. Additionally, significant increases ( $p < 0.05$ ) were noted in the combined ArginMax groups for degree of lubrication (Q2, decreased dryness), frequency of sexual intercourse (Q3) and sexual desire (Q4), satisfaction with sexual relationship (Q7), frequency of orgasm (Q8) and degree of clitoral sensation (Q9) relative to the placebo group (see **Table 2**).

No visual disturbance, blood pressure alterations, dizziness, hypersensitivity or other significant side effects

WO 02/102163

PCT/US02/17036

20

were noted in either group. Four participants noted minor gastric disturbances, two noticed heavier bleeding during their periods and one had increased incidence of headaches.

EXAMPLES

**Example 1 - Dietary Supplement in Gel Cap Form**

The dietary supplement is provided in a 6 gel cap serving to be taken daily, preferably by a human male, for at least 2-3 weeks, preferably on an empty stomach, and comprises the following components per serving:

Vitamin A	5000IU	
Vitamin C	60 mg	
Vitamin E	30 IU	
Thiamin	1.5 mg	
Riboflavin	1.7 mg	
Niacin	20 mg	
Vitamin B-6	2 mg	
Folate	400 mcg	
Vitamin B-12	6 mcg	
Biotin	300 mcg	
Pantothenic acid	10 mg	
Zinc	15 mg	
Selenium	70 mcg	
L-arginine	3000 mg	
American Ginseng - standardized	100 mg	(5% ginsenosides)
Korean Ginseng - standardized	100 mg	(30% ginsenosides)
Ginkgo Biloba - standardized	50 mg	(24% flavone glycosides, 6% terpene lactones)

Other ingredients: Rice Flour Powder, Magnesium Stearate, Silica

**Example 2 - Dietary Supplement in Tonic Form**

WO 02/102163

PCT/US02/17036

21

The dietary supplement is provided in two 100 ml servings to be taken daily, preferably by a human male, for at least 2-3 weeks, preferably on an empty stomach, and comprises the following components per serving:

Vitamin A	5000 IU
Vitamin C	60 mg
Vitamin E	30 IU
Thiamin	1.5 mg
Riboflavin	1.7 mg
Niacin	20 mg
Vitamin B-6	2 mg
Folate	400 mcg
Vitamin B-12	6 mcg
Biotin	300 mcg
Pantothenic acid	10 mg
Zinc	7.5 mg
Selenium	70 mcg
L-arginine	1500 mg
American Ginseng - root (1:5)	100 mg
Korean Ginseng - root (1:5)	100 mg
Ginkgo Biloba - fresh leaf (1:2)	100 mg

Other ingredients: Filtered Water, High Fructose Corn Syrup, Strawberry Concentrate, Citric Acid, Natural Flavors

**Example 3 - Dietary Supplement in Gel Cap Form**

The dietary supplement is provided in a 6 gel cap serving to be taken daily, preferably by a human female, for at least 2-3 weeks, preferably on an empty stomach, and comprises the following components per serving:

Vitamin A	5000IU
Vitamin C	60 mg
Vitamin E	30 IU
Thiamin	1.5 mg
Riboflavin	1.7 mg

WO 02/102163

PCT/US02/17036

22

Niacin	20 mg
Vitamin B-6	2 mg
Folate	400 mcg
Vitamin B-12	6 mcg
Biotin	300 mcg
Pantothenic acid	10 mg
Calcium	500 mg
Iron	9 mg
Zinc	7.5 mg
L-arginine	2500 mg
Korean Ginseng - standardized	100 mg
(30% ginsenosides)	
Ginkgo Biloba - standardized	50 mg
(24% flavone glycosides, 6% terpene lactones)	
Damiana leaves	50 mg
(Turnera Aphrodisiaca)	

Other ingredients: Rice Flour Powder, Magnesium Stearate, Silica

**Example 4 - Regular administration of L-arginine to maintain a state of wellness thereby reducing the likelihood of developing a headache**

A healthy man takes 3,000 mg L-arginine as a separate dietary supplement daily on an empty stomach for a minimum of 2-3 weeks.

**Example 5 - Regular administration of L-arginine in combination with ginseng and ginkgo biloba to maintain a state of wellness**

18 healthy men, age 29 to 44, were instructed to take two 100 ml servings of the dietary supplement described in Example 2 daily on an empty stomach for eight weeks. Survey data was collected before and after the men begin taking the dietary supplement. The volunteers noted a 29 to 33% increase in quality of orgasm, sexual confidence and sexual stamina. Penile hardness ratings and sexual enjoyment ratings increased

WO 02/102163

PCT/US02/17036

23

by 13%. Ease of breathing after exertion also increased by 29%. Frequency of headaches decreased.

**Example 6 - Administration of L-arginine in combination with ginseng and ginkgo biloba in men with erectile dysfunction**

Male subjects with mild to moderate erectile dysfunction were instructed on the use and regimen of the dietary supplement of Example 1 and were requested to fill out a baseline SFQ survey. Subjects started a twice-per-day regimen of the dietary supplement, once in the morning upon waking and once in the evening at bedtime. A 4-week supply of the dietary supplement was provided. After completing the 4-week regimen, patients were instructed to complete a 4-week SFQ survey and return to the test center for follow-up evaluation and examination.

The SFQ was used as the primary test instrument. The SFQ is a self-administered questionnaire beginning with the validated IIEF (International Index of Erectile Function used with permission) test instrument and including other validated test instruments designed to measure changes in erectile function, sexual function, and quality of life. (Rosen et al., *Urology*, June 1997, 49(6):822-830; Derogatis LR, *J Sex Marital Ther*, 1997, 23(4):291-304; Conte HR, *Arch Sex Behav*, December 1983, 12(6):555-576; Jenkinson et al., *BMJ*, May 29, 1993, 306(6890):1437-1440; Garrarr et al., *BMJ*, May 29, 1993, 306(6890):1440-1444) In addition, the SFQ included questions regarding subject's activities and condition during the trial period.

Subject Group Profile at Baseline:

Total # of subjects	25
Age range	40-77
# hypertensive	19
# diabetes mellitus	4

WO 02/102163

PCT/US02/17036

24

Patient responses to SFQ survey questions at 4 weeks were compared to SFQ responses at baseline. A comparison analysis was performed for those subjects whose degree of erectile dysfunction were mild to moderate as characterized by a minimal baseline score of 2. For each SFQ variable, a comparison was made of those subjects who initially had a baseline score of at least 2 to their 4 week score on the same variable. The results were then pooled, summarized, and evaluated to reflect the percentage of subjects with improvement in each of the SFQ question variables. 88.9% of subjects showed improvement in the ability to maintain erection during intercourse. 75.0% of subjects showed improvement in satisfaction with overall sex life. 20.0% of subjects showed improvement in number of orgasms. 12.5% of subjects showed improvement in the number of times attempted intercourse.

There were no significant changes in blood pressure or other significant side effects as noted by net % of patients reporting increase or decrease as follows:

Headaches:	-4.8%
Nausea:	-4.8%
Stomach upset:	-14.3%
Chest pain:	0%
Dizziness:	0%
Vision disturbance:	0%

**Example 7 - Administration of L-arginine in combination with ginseng and ginkgo biloba in patients that had not responded satisfactorily to Viagra™**

Six patients which had not responded satisfactorily to Viagra™ (sildenafil citrate) were asked to use the dietary supplement of Example 1 for 4 weeks on a daily basis and to

WO 02/102163

PCT/US02/17036

25

try Viagra™ again as they felt the need. Typically patients used Viagra™ about 1 hour prior to engaging in sexual activity. Patients were using either 50 or 100 mg dosages of Viagra™. 4 out of 6 showed dramatic improvement based on an increase in several key IIEF variables, such as erection frequency, erection firmness, penetration ability, maintenance frequency, and maintenance ability.

**Example 8 - Female clinical study regarding sexual fitness**

A double-blind, placebo-controlled study was carried out examining the role of dietary supplementation in female sexual function. A composition of Example 3 was given to thirty-nine (39) participants, ages 22-61 years. All individuals were experiencing some degree of sexual dysfunction. Evaluations were conducted using the Female Sexual Function Index (FSFI), a validated instrument used for the evaluation of sildenafil (Viagra) in women. Of the 39 participants, sixteen (16) received the composition and twenty-three (23) received placebo. At week four, 62.5% of women in the active group experienced improvement in clitoral sensation during sexual stimulation compared to 39.1% in the placebo group. In the active group, 68.8% experienced improvement in their level of sexual desire compared to 43.5% in the placebo group  $p=0.06$ . No headache, nausea, vomiting, stomach upset, visual disturbance, hypotension, dizziness or other complaints were noted in either group.

All publications and patent applications mentioned in this specification are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication or patent application was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

WO 02/102163

PCT/US02/17036

26

The invention now being fully described, it will be apparent to one of ordinary skill in the art that many changes and modifications can be made thereto without departing from the spirit or scope of the appended claims.

While the invention has been described with reference to specific embodiments, modifications and variations of the invention may be constructed without departing from the scope of the invention, which is defined in the following claims.

**TABLE 1- Results from the Female Sexual Function Index (FSFI), Active vs. Placebo**

<b>Active, PRE: 24 women</b>									
FSFI Question	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
mean score, start	3.6	3.5	2.9	2.2	1.9	2.0	2.5	3.0	2.9
mean score, 4 wks	4.3	4.1	3.7	3.2	3.2	3.2	3.4	3.8	3.5
% improved	33%	50%	58%	58%	58%	67%	42%	50%	33%
<b>Placebo, PRE: 34 women</b>									
FSFI Question	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
mean score, start	3.7	3.1	3.3	2.0	1.8	2.3	2.6	2.7	2.7
mean score, 4 wks	3.6	3.0	3.4	2.3	2.2	2.6	3.1	3.0	3.0
% improved	24%	29%	26%	38%	47%	35%	35%	29%	38%
p values	0.28	0.13	0.004	0.04	0.01	0.004	0.15	0.13	0.21
<b>Active, PERI: 11 women</b>									
FSFI Question	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
mean score, start	3.6	2.8	3.4	2.1	1.6	2.0	2.5	2.5	2.6
mean score, 4 wks	4.2	3.7	4.6	2.9	2.3	3.1	3.6	3.4	3.6
% improved	36%	64%	91%	73%	64%	64%	73%	55%	73%
<b>Placebo, PERI: 5 women</b>									
FSFI Question	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
mean score, start	4.2	3.2	3.2	1.4	1.4	2.0	2.4	2.4	2.0
mean score, 4 wks	4.6	3.2	3.0	1.6	2.0	2.6	2.6	2.2	2.4
% improved	20%	20%	20%	40%	60%	40%	40%	20%	40%
p values	0.31	0.07	0.004	0.11	0.43	0.20	0.11	0.12	0.11
<b>Active, POST: 11 women</b>									
FSFI Question	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
mean score, start	2.6	1.8	1.9	1.7	.5	2.0	2.2	2.2	2.2
mean score, 4 wks	2.9	2.6	2.5	1.9	1.9	2.6	3.2	2.7	2.6
% improved	18%	27%	45%	36%	45%	45%	64%	36%	36%
<b>Placebo, POST: 8 women</b>									
FSFI Question	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
mean score, start	2.6	1.8	3.0	2.0	1.9	2.0	2.3	1.5	1.9
mean score, 4 wks	2.6	2.0	3.1	2.1	1.9	2.1	2.4	2.1	1.9
% improved	13%	13%	38%	25%	13%	50%	38%	50%	13%
p values	0.41	0.26	0.38	0.32	0.08	0.57	0.14	0.72	0.15

1. Over the past 4 weeks how often did you experience discomfort during sexual intercourse?  
(1=Almost always, 2=Most times, 3=Sometimes, 4=A few times, 5=Almost never)
2. Over the past 4 weeks how often did you experience dryness during sexual intercourse?  
(1=Almost always, 2=Most times, 3=Sometimes, 4=A few times, 5=Almost never)
3. Over the past 4 weeks how often did you attempt sexual intercourse?  
(1=0, 2=1-2, 3=3-4, 4=5-6, 5=7-10, 6=11+)
4. Over the past 4 weeks how often have you felt sexual desire?  
(1=Almost never, 2=A few times, 3=Sometimes, 4=Most times, 5=Almost always)
5. Over the past 4 weeks how would you rate your level of sexual desire?  
(1=Very low, 2=Low, 3=Moderate, 4=High, 5=Very high)
6. Over the past 4 weeks how satisfied have you been with your overall sex life?  
(1=Very dissatisfied, 3>About equally satisfied and dissatisfied, 5=Very satisfied)
7. Over the past 4 weeks how satisfied have you been with your sexual relationship with your partner?  
(1=Very dissatisfied, 3>About equally satisfied and dissatisfied, 5=Very satisfied)
8. Over the past 4 weeks, when you had sexual stimulation or intercourse, how often did you have the feeling of orgasm?  
(1=Almost never, 2=A few times, 3=Sometimes, 4=Most times, 5=Almost always)
9. Over the past 4 weeks, when you had sexual stimulation or intercourse, how would you rate your degree of clitoral sensation?  
(1=Very low, 2=Low, 3=Moderate, 4=High, 5=Very high)

WO 02/102163

PCT/US02/17036

28

TABLE 2- Summary results from the Female Sexual Function Index (FSFI), Active vs. Placebo

Active, total: 46 women									
FSFI Question	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
mean score, start	3.5	2.9	2.8	2.0	1.7	2.0	2.4	2.7	2.7
mean score, 4 wks	3.9	3.7	3.6	2.8	2.7	3.0	3.4	3.4	3.3
% improved	28%	48%	64%	58%	64%	62%	58%	47%	53%
Placebo, total: 47 women									
FSFI Question	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
mean score, start	3.6	2.9	3.2	1.9	1.8	2.2	2.5	2.5	2.5
mean score, 4 wks	3.6	2.9	3.3	2.2	2.1	2.5	2.9	2.7	2.7
% improved	21%	28%	28%	36%	43%	38%	36%	32%	34%
p values	0.16	0.02	<0.001	0.03	0.008	0.009	0.02	0.06	0.04
Active, PRE+PERI only: 35 women									
FSFI Question	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
mean score, start	2.9	2.5	2.3	1.6	1.4	1.5	1.9	2.1	2.1
mean score, 4 wks	3.2	3.0	3.0	2.4	2.2	2.4	2.7	2.8	2.7
% improved	31%	51%	71%	65%	71%	68%	58%	50%	59%
Placebo, PRE+PERI only: 39 women									
FSFI Question	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>f</sup>	7 <sup>g</sup>	8 <sup>h</sup>	9 <sup>i</sup>
mean score, start	3.1	2.6	2.7	1.6	1.5	1.9	2.1	2.2	2.2
mean score, 4 wks	3.1	2.5	2.8	1.8	1.8	2.2	2.5	2.4	2.4
% improved	23%	28%	26%	38%	49%	36%	36%	28%	38%
p values	0.15	0.02	<0.001	0.03	0.01	0.003	0.04	0.02	0.06

1. Over the past 4 weeks how often did you experience discomfort during sexual intercourse?  
(1=Almost always, 2=Most times, 3=Sometimes, 4=A few times, 5=Almost never).
2. Over the past 4 weeks how often did you experience dryness during sexual intercourse?  
(1=Almost always, 2=Most times, 3=Sometimes, 4=A few times, 5=Almost never).
3. Over the past 4 weeks how often did you attempt sexual intercourse?  
(1=0, 2=1-2, 3=3-4, 4=5-6, 5=7-10, 6=11+).
4. Over the past 4 weeks how often have you felt sexual desire?  
(1=Almost never, 2=A few times, 3=Sometimes, 4=Most times, 5=Almost always).
5. Over the past 4 weeks how would you rate your level of sexual desire?  
(1=Very low, 2=Low, 3=Moderate, 4=High, 5=Very high).
6. Over the past 4 weeks how satisfied have you been with your overall sex life?  
(1=Very dissatisfied, 3>About equally satisfied and dissatisfied, 5=Very satisfied).
7. Over the past 4 weeks how satisfied have you been with your sexual relationship with your partner?  
(1=Very dissatisfied, 3>About equally satisfied and dissatisfied, 5=Very satisfied).
8. Over the past 4 weeks, when you had sexual stimulation or intercourse, how often did you have the feeling of orgasm?  
(1=Almost never, 2=A few times, 3=Sometimes, 4=Most times, 5=Almost always).
9. Over the past 4 weeks, when you had sexual stimulation or intercourse, how would you rate your degree of clitoral sensation?  
(1=Very low, 2=Low, 3=Moderate, 4=High, 5=Very high).

WO 02/102163

PCT/US02/17036

29

We claim:

1. A dietary supplement for wellness, comprising in a unit dosage a combination of (a) L-arginine, (b) ginseng, (c) ginkgo biloba, and (d) damiana.
2. The dietary supplement of claim 1, wherein said unit dosage is a capsule or a tablet.
3. The dietary supplement of claim 2 comprising
  - (a) about 50 mg to about 4500 mg L-arginine,
  - (b) about 0 mg to about 500 mg ginseng,
  - (c) about 0 mg to about 200 mg ginkgo biloba, and
  - (d) about 0 mg to about 300 mg damiana.
4. The dietary supplement of claim 3, further comprising in a unit dosage an amount of antioxidant vitamins, vitamin B complex, and minerals sufficient to provide up to 100% of the percent daily values of the antioxidant vitamins, vitamin B complex, and minerals upon administering an appropriate quantity of the unit dosages to achieve a desired daily dosage.
5. The dietary supplement of claim 4, comprising
  - (a) about 300 mg to about 2500 mg L-arginine,
  - (b) about 20 mg to about 200 mg ginseng,
  - (c) about 20 mg to about 70 mg ginkgo biloba, and
  - (d) about 5 mg to about 100 mg damiana.
6. The dietary supplement of claim 1, wherein the unit dosage is an aqueous composition.

WO 02/102163

PCT/US02/17036

30

7. The dietary supplement of claim 6, comprising
  - (a) about 500 mg to about 5000 mg L-arginine,
  - (b) about 25 mg to about 600 mg ginseng,
  - (c) about 12.5 mg to about 300 mg ginkgo biloba,and
  - (d) about 5 mg to about 100 mg damiana.
8. The dietary supplement of claim 7, further comprising in a unit dosage an amount of antioxidant vitamins, vitamin B complex, and minerals sufficient to provide up to 100% of the percent daily values of the antioxidant vitamins, vitamin B complex, and minerals upon administering an appropriate quantity of the unit dosages to achieve a desired daily dosage.
9. The dietary supplement of claim 8, wherein the daily dosage is in an amount of about 50 ml to about 250 ml.
10. The dietary supplement of claim 8, comprising
  - (a) about 750 mg to about 3000 mg L-arginine,
  - (b) about 100 mg to about 400 mg ginseng,
  - (c) about 50 mg to about 250 mg ginkgo biloba, and
  - (d) about 10 mg to about 80 mg damiana.
11. The dietary supplement of claim 10, wherein the dosage is an aqueous drink of about 100 ml comprising
  - (a) about 1500 mg L-arginine,
  - (b) about 100 mg Korean ginseng,

WO 02/102163

PCT/US02/17036

31

- (c) about 100 mg ginkgo biloba,
- (d) about 50 mg damiana,
- (e) about 100% of the daily value of each of vitamins A, C, and E,
- (f) about 100% of the daily value of each of thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B-6, folate, vitamin B-12, biotin, pantothenic acid, and
- (g) about 50% of the daily value of iron, calcium, and zinc.

12. The dietary supplement of claim 1, wherein said supplement is for women's wellness.

13. A method for enhancing libido, level of sexual desire, and/or frequency of sexual desire in a human subject, which method comprises administering a sufficient quantity of unit dosages of a dietary supplement to achieve a desired daily dosage, the unit dosage comprising (a) L-arginine, (b) Ginseng, (c) Ginkgo biloba, and (d) damiana.

14. The method of claim 13, wherein the administering a unit dosage comprises administering the dietary supplement as a capsule or a tablet.

15. The method of claim 13, wherein the administering a unit dosage comprises administering

- (a) about 500 mg to about 3000 mg L-arginine,
- (b) about 0 mg to about 300 mg ginseng,
- (c) about 0 mg to about 150 mg ginkgo biloba, and

WO 02/102163

PCT/US02/17036

32

(d) about 0 mg to about 150 mg damiana.

16. The method of claim 15, wherein the administering the desired daily dosage of the dietary supplement comprises administering up to 100% of the percent daily values of antioxidant vitamins, vitamin B complex, and minerals.

17. The method of claim 16, wherein the administering the unit dosage comprises administering

(a) about 2000 mg to about 3000 mg L-arginine,

(b) about 50 mg to about 150 mg ginseng,

(c) about 20 mg to about 70 mg ginkgo biloba, and

(d) about 10 mg to about 100 mg damiana.

18. The method of claim 13, wherein the administering the dietary supplement comprises administering as an aqueous composition.

19. The method of claim 18, wherein the administering the unit dosage comprises administering

(a) about 500 mg to about 5000 mg L-arginine,

(b) about 25 mg to about 600 mg ginseng,

(c) about 12.5 mg to about 300 mg ginkgo biloba,  
and

(d) about 5 mg to about 300 mg damiana.

20. The method of claim 19, wherein the administering the desired daily dosage of the dietary supplement comprises administering up to 200% of the percent daily values of antioxidant vitamins and vitamin B complex, and up to 100% of the percent daily value of minerals.

WO 02/102163

PCT/US02/17036

33

21. The method of claim 20, wherein the administering the unit dosage comprises delivering as a beverage of about 50 ml to 600 ml.

22. The method of claim 13, wherein the administering comprises administering a combination daily to a subject for a time sufficient for sexually arousing the subject more easily than without administration of the combination.

23. The method of claim 13, wherein the administering comprises administering a combination to the subject for a time sufficient for improving the quality of orgasm for the subject.

24. The method of claim 13, wherein the dietary supplement is administered to the subject for a period of time sufficient to improve the frequency of desire to engage in sexual activity.

25. The method of claim 13, wherein the administering to the human subject comprises administering to a female subject.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte l application No. PCT/US02/17086
<b>A. ~ CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : A01N 65/00; A01K 35/78, 39/385, 31/155 US CL : 424/728, 752, 725; 514/634 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/728, 752, 725; 514/634		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN search terms: arginine and ginseng and biloba and damiana and sexual dysfunction		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	US 6,368,640 B1 (WUH ET AL) 09 April 2002(09.04.02), see entire document.	1-25
A,E	US 6,444,237 B1 (HELEEN) 03 September 2002(03.09.02), see entire document.	1-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" late document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"B" earlier document published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"G" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
10 SEPTEMBER 2002	18 OCT 2002	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 805-3250	Authorized Officer <i>Theresa D. Roberts for</i> THEODORE J. CRIARES Telephone No. (703) 805-1255	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 35/78	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 K 35/78	B
A 6 1 P 15/10	A 6 1 K 35/78	C
	A 6 1 K 35/78	N
	A 6 1 P 15/00	
	A 6 1 P 15/10	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100107836

弁理士 西 和哉

(74) 代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74) 代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(72) 発明者 ハンク・シー・ケイ・ウー

アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 4 0 8 5 - 4 5 1 1・サニーヴェール・サンタ・アナ・コート・2 7 5

(72) 発明者 アイリーン・エス・トランド

アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 4 0 8 5 - 4 5 1 1・サニーヴェール・サンタ・アナ・コート・2 7 5

F ターム(参考) 4B018 MD19 MD48 MD54 MD64 ME14

4C076 AA36 AA54 BB01 CC17 CC40

4C088 AB02 AB12 AB40 BA08 MA07 MA35 MA37 NA05 ZA81 ZC75

4C206 AA01 HA32 MA03 MA04 MA55 MA57 NA05 ZA81 ZC75