

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045187**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.31

(21) Номер заявки
202191446

(22) Дата подачи заявки
2019.12.06

(51) Int. Cl. **A61K 31/198** (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

(31) **РА 2018 70801**

(32) **2018.12.07**

(33) **DK**

(43) **2021.08.30**

(86) **РСТ/EP2019/083983**

(87) **WO 2020/115274 2020.06.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНКСО А/С (DK)

(72) Изобретатель:
**Заферан Джамалуддин (умер), Хан
Джахангир (DK)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) **US-B1-9572848**

US-A1-2016038458

CN-A-101780181

STANISLAVOV, R. & ROHDEWALD, P.:

"Improvement of erectile function by a combination of French maritime pine bark and roburins with aminoacids", *MINERVA UROL NEFROL*, vol. 67, no. 1, 2015, pages 27-32, XP009519205, results, discussion

A. Bottari ET AL.: "Lady Prelox improves sexual function in generally healthy women of reproductive age -", *Minerva Ginecologica* 2013, August; 65(4):435-44 - *Minerva Medica - Journals*, 1 August 2013 (2013-08-01), pages 435-444, XP55673823, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-ginecologica/article.php?cod=R09Y2013N04A0435> [retrieved on 2020-03-04] abstract

STANISLAVOV R. ET AL.: "Treatment of erectile dysfunction with pycnogenol and L-arginine", *JOURNAL OF SEX AND MARITAL THERAPY*, BRUNNER-MAZEL, INC, US, vol. 29, no. 3, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 207-213, XP008107797, ISSN: 0092-623X, DOI: 10.1080/00926230390155104, results

EP-A1-1754478

WO-A2-2006002096

(57) Изобретение относится к композициям, содержащим L-аргинин и L-цитруллин в определенных соотношениях. В частности, изобретение относится к применению таких композиций для улучшения сексуальной функции у здорового субъекта-человека.

B1

045187

045187 B1

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим L-аргинин и L-цитруллин в определенных соотношениях, и их применению. В частности, настоящее изобретение относится к применению таких композиций для повышения сексуальной функции у сексуально здорового человека по необходимости.

Предпосылки изобретения

Сексуальность представляет собой сложную взаимосвязь многих аспектов, включая анатомические, физиологические, психологические, связанные с развитием, культурные факторы и факторы взаимоотношений. Все они в разной степени вносят вклад в сексуальность индивидуума в любой момент времени, также развиваясь и изменяясь в течение жизненного цикла.

Некоторые сексуальные расстройства и дисфункции, такие как эректильная дисфункция (ED), нарушение сексуального возбуждения, гипоактивное нарушение сексуального влечения (ГПВ), отвращение к половым сношениям (SAD), оргазмическое нарушение (аноргазмия), преждевременная эякуляция, диспареуния, вагинизм или сексуальная неудовлетворенность (неспецифическая) оказывают негативное влияние на естественную здоровую сексуальность и могут быть вызваны как физиологическими факторами (например, недостаточными уровнями гормонов, диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями или возрастом), так и психологическими факторами. Недостаток необходимых количеств половых гормонов является основным фактором, влияющим на сексуальную мотивацию как у мужчин, так и у женщин. Такие гормоны включают андрогены (например, тестостерон), эстрогены (например, эстрадиол), прогестагены (например, прогестерон), окситоцин и вазопрессин. У женщин недостаток эстрогена может привести к сексуальной дисфункции, в первую очередь вызывая вагинальную атрофию и диспареунию. Эти симптомы можно лечить посредством системной или местной терапии эстрогенами. Наоборот, дефицит андрогенов, по-видимому, наиболее сильно связан со снижением сексуального влечения. Растущее количество данных указывает на то, что введение андрогенов может быть благоприятным в таких ситуациях.

Эрекция полового члена контролируется организмом посредством двух различных механизмов: рефлексорной эрекции, которая достигается посредством прямой стимуляции, и психогенной эрекции, которая достигается посредством эротических или эмоциональных стимулов. Первый использует периферические нервы и нижние части спинного мозга, в то время как второй использует лимбическую систему головного мозга. В обоих случаях для успешной и полной эрекции требуется интактная нервная система. Прямая стимуляция нервной системы в стволе полового члена приводит к секреции оксида азота (NO). Этот вторичный посредник вызывает расслабление гладких мышц пещеристых тел (основная эректильная ткань полового члена) и, как следствие, эрекцию полового члена. Оксид азота функционирует посредством связывания с гемовым фрагментом цитозольной гуанилатциклазы, активации гуанилатциклазы и повышения внутриклеточных уровней циклического гуанозинмонофосфата (сGMP). сGMP, в свою очередь, расслабляет гладкие мышцы сосудов в кровеносных сосудах, что приводит к вазодилатации и усилению кровотока, необходимого для поддержания эректильной функции. В настоящее время терапевтическим классом первой линии терапии ED являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ингибиторы PDE-5), предотвращающие метаболизм сGMP, продлевая действие этого вторичного посредника на гладкие мышцы сосудов. Усиление кровотока в ткани женских половых органов также полезно для улучшения сексуального самочувствия. Однако ингибиторы PDE5, такие как силденафил (виагра®), не усиливают циркуляцию крови в ткани половых органов у женщин также значительно, как у мужчин.

Другим путем усиления кровотока в женских или мужских половых органах является повышение выработки оксида азота, который, в свою очередь, запускает высвобождение сGMP. В то время как силденафил и родственные ему вещества приводят к устойчивому повышению содержания крови в мужских или женских половых органах посредством блокирования ферментативного разрушения вазодилатирующего сGMP, оксид азота приводит к такому же увеличению объема крови за счет усиления выработки сGMP.

Оксид азота (NO) эндогенно биосинтезируется из L-аргинина, кислорода и NADPH с помощью различных ферментов, представляющих собой синтазы оксида азота (NOS). Ферменты NOS превращают L-аргинин в L-цитруллин и NO, используя O₂ в качестве конечного окислителя. Таким образом, выработка NO зависит от достаточной доступности L-аргинина в качестве субстрата. В некоторых публикациях (например, *Urol Int.* 1999; 63 (4): 220-3/ *J Sex Marital Ther.* 2003 May-Jun; 29(3):207-13/ *Int J Impot Res.* 2008 Mar-Apr; 20(2): 173-80. *Epub* 2007 Aug 16.) показан благоприятный эффект введения L-аргинина человеку, страдающему ED. L-аргинин также может быть синтезирован эндогенно из L-цитруллина за счет последовательного действия двух ферментов, аргининосукцинатсинтазы и аргининосукцинатлиазы. Оба этих фермента играют важные роли в цикле образования мочевины. В некоторых публикациях (например, *Urology.* 2011 Jan; 77(1): 119-22) показаны благоприятные эффекты введения L-цитруллина пациентам, страдающим ED, хотя это менее эффективно, чем введение ингибиторов PDE-5. L-цитруллин демонстрирует более высокую биодоступность, чем L-аргинин, в основном из-за меньшей подверженности пресистемному метаболизму по сравнению с L-аргинином.

Несколько попыток разработать композиции для применения в лечении сексуальной дисфункции

или нарушения посредством стимуляции выработки NO были раскрыты в предшествующем уровне техники. В качестве примера в EP 2585088 раскрыты композиции, состоящие из источника L-аргинина, проантоцианидинов из растительного экстракта и плодов шиповника и/или экстракта *Quercus robur*. Эти композиции предназначены для непрерывного лечения с режимом ежедневного введения дозы для лечения сексуальных нарушений и/или дисфункции.

В US 2004/062680 A1 раскрыты композиции, содержащие аргинин и проантоцианидины, для достижения хорошего сексуального самочувствия и здоровья половой сосудистой системы. Хорошее сексуальное самочувствие или сексуальное состояние со временем улучшаются за счет введения источника проантоцианидинов и источника аргинина каждый день. Источник L-аргинина может представлять собой соль L-аргинина или пептид L-аргинина, такой как аспарат аргинина. Со временем выделяется достаточное количество оксида азота для улучшения сексуального самочувствия или сексуального состояния.

В EP 2585088 B1 и WO 11161655 A1 описаны композиции для повышения сексуального состояния или самочувствия обоих полов, содержащие источник проантоцианидинов, источник аргинина и плоды шиповника и/или их экстракты, или *Quercus robur* и/или его экстракты, вводимые в дозе, составляющей от 5 мг в день до 2000 мг в день. Описана композиция, называемая Prelox Lady®, содержащая 20 мг пикногенола®, 200 мг L-аргинина, 200 мг L-цитруллина и 50 мг экстракта плодов шиповника. Эта композиция предназначена для длительного лечения сексуально дисфункциональных женщин.

В WO 2017040421 A1 описана композиция, содержащая приблизительно 5-1000 мг L-аргинина и L-цитруллина или их комбинации. Предпочтительно L-аргинин и L-цитруллин присутствуют в композиции в диапазоне значений веса от 1:1 до 5:1, и количество каждого из L-аргинина и L-цитруллина составляет 1-80 вес.% композиции. Композиция раскрыта как применяемая для лечения эректильной дисфункции и преждевременной эякуляции.

В CN 103263018 A описан функциональный напиток, содержащий на 1000 мл 4 г L-аргинина, 0,4 г L-цитруллиновой кислоты, 60 мг витамина С, 12 мг витамина Е, 0,2 мг фолиевой кислоты, 30 мг бета-каротина, 30 мг альфа-липовой кислоты и 300 мг таурина.

В CN 104382892 A описано ежедневное потребление композиции, содержащей 4-6 г L-аргинина, 200-1000 мг L-цитруллина, 300-500 мг витамина С и 20-30 мг бета-каротина.

В US 9572848 B1 описана композиция с медленным высвобождением, содержащая 2000-4000 мг L-аргинина, 1000-2000 мг L-цитруллина, 1000-2000 мг L-карнитина, 10-40 мг цинка и 100-400 мг магния. Композиция предназначена для длительного (по меньшей мере 30 дней) введения для лечения нарушения сексуального возбуждения у женщин, оргазмического нарушения и гипоактивного нарушения сексуального влечения у женщин или эректильной дисфункции у мужчин.

В US 2016/0038458 A1 описано лечение эректильной дисфункции с применением комбинации механического и химического лечения. Рекомендованное химическое лечение представляет собой непрерывное лечение, включающее дозу, составляющую 3000-6000 мг аргинина и 3000 мг цитруллина каждый день с приемом 2 доз, например, одной утром и одной вечером.

Однако недостатком вышеописанных способов лечения с режимами введения дозы каждый день являются испытываемые побочные эффекты и необходимость постоянного приема лекарственного препарата. Кроме того, композиции, эффект которых обусловлен растительными экстрактами, содержат сложные смеси соединений, некоторые из которых могут не быть благоприятными для здоровья человека. Такие композиции неизбежно различаются по дозировке активных ингредиентов по причине различий между партиями растений и/или видами. Кроме того, упомянутые выше композиции из предшествующего уровня техники в основном направлены на эректильную дисфункцию в качестве альтернативы лекарственному препарату, отпускаемому по рецепту, такому как силденафил (Виагра®). Таким образом, существует потребность в улучшении для дальнейшей разработки новых соединений и композиций для лечения ED или, что более важно, других сексуальных нарушений или дисфункций.

Однако, что более важно, существует потребность в композициях для улучшения сексуального опыта здоровых субъектов-людей по необходимости (прерывистое введение доз). Здоровые субъекты-люди (т.е. не страдающие сексуальным нарушением или дисфункцией) также имеют разные степени сексуального функционирования (например, физическое влечение, желание или сексуальные фантазии), и многие такие субъекты желают улучшений по сравнению с нормальным состоянием. Исторически такие улучшения достигались посредством применения соединений и композиций, называемых "афродизиаками" или "лекарственными средствами для любви", которые представляют собой вещества или композиции, повышающие либидо при употреблении. Афродизиаки отличаются от веществ, которые предназначены для лечения вторичных сексуальных дисфункций, таких как, например, эректильная дисфункция.

Таким образом, в данной области техники все еще существует потребность в улучшении сексуальной функции нормально сексуально функционирующих субъектов. Нормально функционирующие субъекты не хотят, чтобы их лечили лекарственными препаратами. В частности, нормально функционирующие субъекты не хотят, чтобы их постоянно (например, каждый день) лечили или влияли на них афродизиаками и/или лекарственными препаратами (например, по причине побочных эффектов). Следовательно-

но, существует потребность в композициях для применения по необходимости (т.е. потребность в композициях, которые эффективны в течение короткого периода времени (0,5-4 ч) после однократного приема), т.е. для усиления сексуальных впечатлений перед запланированной сексуальной активностью.

В частности, в данной области техники существует потребность в улучшении сексуальной функции у нормально функционирующих субъектов-женщин. Кроме того, в данной области техники существует потребность в композициях, которые повышают либидо (например, психологические параметры, такие как сексуальное возбуждение) при употреблении.

Более того, в данной области техники существует потребность в композициях, которые повышают либидо при одновременном повышении физиологической функции, такой как эректильная и оргазмическая функция.

В частности, в данной области техники существует потребность в таких соединениях и композициях, действующих на субъектов-женщин.

Настоящее изобретение позволяет избежать некоторых недостатков композиций из предшествующего уровня техники для лечения сексуальных нарушений и дисфункций. Что еще более важно, настоящее изобретение решает проблему обеспечения композиции для применения по необходимости в качестве афродизиака у здорового субъекта, характеризующегося нормальным сексуальным функционированием.

Определения

В контексте настоящего изобретения под водным раствором следует понимать любой раствор, в котором по меньшей мере 90% (об./об.) растворителя составляет вода. Таким образом, водный раствор может также содержать другие соразтворители, такие как EtOH или глицерин. В предпочтительном варианте осуществления водный раствор содержит воду в качестве единственного растворителя.

В контексте настоящего изобретения лечение следует понимать в самом широком смысле. Таким образом, термин "лечение" также предназначен для включения облегчения или снижения интенсивности любых симптомов (физиологических или психологических), вызванных сексуальным нарушением или дисфункцией.

В контексте настоящего изобретения термин "разовая доза" следует понимать как однократную дозу, содержащую количество активных ингредиентов, которое является достаточно большим для достижения желаемого терапевтического ответа перед сексуальной активностью. Таким образом, однократная доза не предназначена для непрерывного лечения (например, как ежедневная поддерживающая доза), а представляет собой одиночную нагрузочную дозу, необходимую перед сексуальной активностью.

В контексте настоящего изобретения термин "сексуальное нарушение или дисфункция" имеет обычное значение в данной области техники и может включать без ограничения эндотелиальную дисфункцию, эректильную дисфункцию, нарушение сексуального возбуждения, гипоактивное нарушение сексуального влечения (HSDD), отвращение к половым сношениям (SAD), оргазмическое нарушение (аноргазмия), преждевременную эякуляцию, диспареунию, вагинизм и/или сексуальную неудовлетворенность (неспецифическую). Сексуальное нарушение или дисфункция оказывают негативное влияние на сексуальную функцию или сексуальный опыт.

В контексте настоящего изобретения термин "сексуально здоровый субъект-человек" имеет обычное значение в данной области техники и относится к субъектам, имеющим нормальную сексуальную функцию, т.е. субъектам, которые не страдают диагностированным (например, самодиагностированным) "сексуальным нарушением или дисфункцией".

В контексте настоящего изобретения термин "сексуальная функция" имеет обычное значение в данной области техники. Таким образом, сексуальная функция относится к тому, как организм реагирует на различных стадиях цикла сексуальной реакции. Цикл сексуальной реакции человека представляет собой четырехстадийную модель физиологических реакций на сексуальную стимуляцию (ментальную или физиологическую), которые в порядке их возникновения представляют собой фазу возбуждения, фазу плато, фазу оргазма и фазу разрешения.

Сексуальный опыт тесно связан с сексуальной функцией индивидуума. В контексте настоящего изобретения "улучшенная сексуальная функция" и "улучшенный сексуальный опыт" могут быть приравнены и применяться взаимозаменяемо. Таким образом, в контексте настоящего изобретения "улучшенная сексуальная функция и/или опыт" может относиться к улучшению любых физиологических или психологических состояний, стимулов или характеристик, присутствующих при любой связанной с сексом активности у субъекта-человека, а также к общему улучшению самочувствия или удовольствия во время сексуальной активности. Улучшение сексуальной функции/опыта может быть оценено по шкале сексуального возбуждения, шкале выделения смазки, шкале оргазма, шкале эмоционального удовлетворения, шкале дискомфорта в ходе проникновения, общей шкале оценки полового акта, шкале твердости эрекции, шкале снижения чувствительности полового члена и/или шкале IELT.

В контексте настоящего изобретения термин "сексуальное возбуждение" имеет обычное значение в данной области техники и относится к психологическому состоянию человека перед участием в сексуальных активностях. Фаза возбуждения (также известна как фаза сексуального возбуждения или фаза начального возбуждения) представляет собой первую стадию цикла сексуальной реакции человека, ко-

торая возникает в результате физических или психологических эротических стимулов, таких как поцелуи, петтинг или просмотр эротических изображений, которые приводят к сексуальному возбуждению.

В контексте настоящего изобретения термин "оргазмическая функция" имеет обычное значение в данной области техники и относится к способности субъекта-человека достичь состояния кульминации сексуальной активности. Оргазм происходит в ходе фазы оргазма и является завершением фазы плато цикла сексуальной реакции.

В контексте настоящего изобретения термин "IELT" имеет обычное значение в данной области техники и относится к времени задержки интравагинальной эякуляции. IELT представляет собой время, необходимое мужчине для эякуляции в ходе вагинального проникновения.

Проантоцианидины имеют обычное значение в данной области техники и представляют собой класс полифенолов, обнаруженных в различных растениях. Химически они представляют собой олигомерные флавоноиды. Проантоцианидины включают подгруппы процианидинов, продельфинидинов и пропеларгонидинов. Проантоцианидины представляют собой гомогенные или гетерогенные полимеры, состоящие из мономерных звеньев катехина или эпикатехина и их сложных эфиров с галловой кислотой, которые соединены либо 4-8, либо 4-6 связями, в связи с чем существует большое количество изомеров проантоцианидинов. Обычно олигомеры проантоцианидинов имеют длину цепи, составляющую 2-12 мономерных звеньев. Проантоцианидины можно синтезировать или экстрагировать из растительного материала. Неограничивающие примеры источников проантоцианидинов из растительного материала включают семена винограда, кожуру винограда, сосновую кору, листья гинкго, арахис, какао-бобы, тamarинд, малину, смородину (черную), арахис, миндаль, яблоко, клюкву, чернику, чайные листья. Предпочтительно источник проантоцианидина, состоящий из растительного экстракта, выбран из экстракта сосновой коры, экстракта семян винограда или экстракта яблок, кожуры арахиса, грецких орехов, гранатов, малины, смородины (черной), черники, миндаля, чая, боярышника или какао или их комбинации. Проантоцианидины можно экстрагировать посредством любого общепринятого способа, например, такого как экстракция растворителем или сверхкритическая флюидная экстракция с CO₂. Кроме того, соединения могут быть очищены до любой желаемой степени чистоты с применением общепринятых средств и способов в данной области техники, таких как экстракция смесью растворителей, аффинная хроматография (нормальная фаза или обращенная фаза), осаждение или кристаллизация. Коммерческий источник, содержащий проантоцианидины, существует под торговым названием пикногенол®. Этот продукт представляет собой экстракт коры французской сосны приморской и может применяться в качестве источника проантоцианидинов по настоящему изобретению.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим определенные соотношения и дозы L-аргинина и L-цитруллина или физиологически приемлемой соли или гидрата любого из них, и, в частности, таким композициям, дополнительно содержащим источник проантоцианидинов. Более конкретно, настоящее изобретение относится прежде всего к применению таких композиций для улучшения сексуальной функции или сексуального опыта у здорового субъекта, имеющего нормальную сексуальную функцию. Во вторую очередь, настоящее изобретение относится к применению такой композиции в качестве лекарственного препарата для лечения сексуального нарушения или дисфункции, такого как ED. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что композиции, содержащие комбинацию активных ингредиентов L-аргинина и L-цитруллина в определенных соотношениях и в определенных дозах, обеспечивают составы, которые демонстрируют высокие синергические эффекты у нормальных здоровых субъектов-людей, в частности женщин, по сравнению с конкретными соединениями по отдельности, а также в других соотношениях и количествах активных ингредиентов.

В частности, было обнаружено, что минимальное количество L-аргинина для обеспечения требуемого эффекта превышало 4,0 г, и что соответствующее минимальное количество L-цитруллина составляло по меньшей мере 1,0 г. Что касается максимального количества активных ингредиентов, было замечено, что безопасный уровень для перорального введения L-аргинина составляет 20 г в день, и что даже более высокие уровни были протестированы в краткосрочных исследованиях без серьезных побочных эффектов. При уровнях выше 20 г в день наблюдались некоторые побочные эффекты, наиболее часто диарея. Соответствующие допустимые уровни наблюдались при пероральном введении L-цитруллина.

Было обнаружено, что дополнительное присутствие источника проантоцианидинов значительно улучшает результаты. Таким образом, эти композиции можно применять не только для лечения сексуального нарушения или дисфункции, но также для улучшения сексуальной функции у здорового субъекта, характеризующегося нормальным сексуальным функционированием. Кроме того, значительным преимуществом является то, что для этих композиций не требуется ежедневная частота введения дозы, а требуется только однократная доза перед сексуальной активностью.

Таким образом, настоящее изобретение в целом относится к способу улучшения сексуального состояния или самочувствия или повышения сексуальной активности у здорового (сексуально) человека-субъекта обоих полов, включающему введение субъекту, нуждающемуся в улучшении сексуального состояния или самочувствия или повышении сексуальной активности, композиции по настоящему изобретению.

В частности, способ по настоящему изобретению относится к способу улучшения сексуального состояния или самочувствия или повышения сексуальной активности здорового (сексуально) человека-субъекта обоих полов, включающему введение субъекту, нуждающемуся в улучшении сексуального состояния или самочувствия или повышении сексуальной активности, композиции, содержащей L-аргинин и L-цитруллин или физиологически приемлемую соль или гидрат любого из них, где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата составляет по меньшей мере 4,0 г, и содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата составляет по меньшей мере 1,0 г. Предпочтительно композиция также содержит один или более проантоцианидинов. Предпочтительно композиция представляет собой стандартную лекарственную форму, и содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 1,0-3,0 г.

Более предпочтительно молярное соотношение L-аргинин:L-цитруллин находится в диапазоне 2,0:10,0.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу улучшения сексуального состояния или самочувствия или повышения сексуальной активности здорового (сексуально) субъекта-человека обоих полов, включающему введение субъекту, нуждающемуся в улучшении сексуального состояния или самочувствия или повышении сексуальной активности, композиции, содержащей L-аргинин и L-цитруллин или физиологически приемлемую соль или гидрат любого из них, где L-аргинин и L-цитруллин присутствуют в композиции, соответственно, в весовом соотношении от 2,0:1 до 10,0:1, предпочтительно в диапазоне от 2,2:1 до 5,8:1, и где содержание L-аргинина составляет по меньшей мере 4,0 г, например, в диапазоне 4,0-20 г, предпочтительно в диапазоне 4,0-12,0 г, более предпочтительно в диапазоне 4,0-8,0 г, и содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата составляет по меньшей мере 1,0 г, например, в диапазоне 1,0-5,0 г, например, в диапазоне 1,0-3,0 г, предпочтительно 1,2-2,1 г.

В предпочтительном аспекте композиции содержат третий компонент, при этом указанный третий компонент содержит эффективное количество источника проантоцианидинов, предпочтительно присутствующего в количестве, составляющем по меньшей мере 5 мг.

Предпочтительно композиция вводится по необходимости (не непрерывно) в однократной дозе.

Более предпочтительно композиция вводится по необходимости в виде функционального напитка или в виде композиции, предназначенной для обеспечения функционального напитка, в объеме 20-500 мл, более предпочтительно 100-400 мл, более предпочтительно 150-300 мл, наиболее предпочтительно 200-250 мл.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям, которые полезны для улучшения общего самочувствия человека во время и/или до сексуальной активности. Таким образом, композиции предназначены для применения по необходимости перед запланированной сексуальной активностью для достижения необычного сексуального опыта или для облегчения симптомов, вызванных сексуальным нарушением или дисфункцией. Другими словами, композиции подходят в качестве афродизиака или "лекарственного средства для любви", которые повышают либидо (т.е. сексуальное влечение) у субъекта-человека при употреблении. Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению композиции в качестве афродизиака. Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу улучшения сексуальности и/или сексуального функционирования у здорового субъекта-человека. Улучшенное самочувствие, достигаемое с помощью композиций по настоящему изобретению, может заключаться в сочетании как физиологических, так и психологических эффектов по причине сложности человеческой сексуальности. В одном случае композиция предназначена для повышения сексуального возбуждения, эмоционального удовлетворения, общего качества полового акта или любой их комбинации как у мужчин, так и у женщин. В другом случае композиция предназначена для снижения чувствительности полового члена, чтобы избежать преждевременной эякуляции у мужчин. В еще одном случае композиция предназначена для повышения выделения вагинальной смазки, снижения дискомфорта во время проникновения и повышения шанса достижения кульминации во время сексуальной активности у женщин.

Количество L-аргинина, L-цитруллина и источника проантоцианидина.

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения настоящее изобретение относится к однократной дозе композиции, содержащей L-аргинин и L-цитруллин в весовом соотношении от 2,0:1 до 10,0:1, где L-аргинин присутствует в однократной дозе в количестве, превышающем 4 г, например, по меньшей мере 5,0 г, например, по меньшей мере 6,0 г, например, в диапазоне 4,0-20 г, предпочтительно в диапазоне 5,0-20,0 г, например, в диапазоне 6,0-20 г, предпочтительно в диапазоне 4,0-12,0 г, предпочтительно в диапазоне 5,0-12,0 г, например, в диапазоне 6,0-12 г, более предпочтительно в диапазоне 4,0-10,0 г, еще более предпочтительно 5,0-10,0 г, например, в диапазоне 6,0-10 г, например, 5,0-8,0 г, наиболее предпочтительно 5,5-7 г, еще более предпочтительно приблизительно 6 г, и содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата составляет по меньшей мере 1,0 г, предпочтительно по меньшей мере 1,5 г, например, в диапазоне 1,0-5,0 г, например, в диапазоне 1,0-3,0 г, еще более предпочтительно 1,0-2,1 г, например, 1,5-2,1 г, более предпочтительно 1,2-2,1 г.

Предпочтительно соотношение между L-аргинином и L-цитруллином является таким, как раскрыто ниже.

Предпочтительно композиции по настоящему изобретению содержат источник проантоцианидина. Необходимое количество ограничено, поскольку считается, что проантоцианидин является катализатором.

Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в виде твердой или порошкообразной композиции для непосредственного потребления.

Однако композиции с однократной дозой по настоящему изобретению предпочтительно составляются в виде функционального напитка или, в качестве альтернативы, составляются в виде композиции, предназначенной для смешивания с жидкой композицией для потребления, при этом объем указанной жидкой композиции составляет менее 500 мл. По необходимости максимальный общий объем стандартных лекарственных форм в виде функциональных напитков составляет приблизительно 500 мл. Большие объемы нельзя употреблять по необходимости без ущерба для назначения композиций по настоящему изобретению. Таким образом, предпочтительно композиция предназначена для введения по необходимости в виде функционального напитка или, в качестве альтернативы, предусмотрена в виде композиции, предназначенной для обеспечения функционального напитка, при этом конечный объем указанного функционального напитка составляет 20-500 мл, более предпочтительно 50-400 мл, более предпочтительно 100-300 мл, более предпочтительно 150-250 мл.

Предпочтительной жидкостью для смешивания с композицией по настоящему изобретению является фруктовый сок, в частности апельсиновый сок. Было обнаружено, что апельсиновый сок лучше маскирует вкус композиции, чем другие соки. В случае применения фруктового сока в композицию предпочтительно добавляется кофеин.

Другой предпочтительной жидкостью для смешивания с композицией по настоящему изобретению являются обычные безалкогольные напитки, в частности лимонад.

Соотношение L-аргинина и L-цитруллина.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что L-аргинин и L-цитруллин в определенных соотношениях обеспечивают синергические эффекты по сравнению с индивидуальными соединениями по отдельности.

Таким образом, в первом аспекте настоящее изобретение относится к композициям, содержащим L-аргинин и L-цитруллин или физиологически приемлемую соль или гидрат любого из них в определенных соотношениях. Следовательно, эти композиции пригодны для улучшения сексуальной функции человека. Не ограничиваясь теорией, эти композиции могут способствовать улучшению сексуальной функции, например, за счет повышения выработки NO *in situ*. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соотношение L-аргинина и L-цитруллина в композиции играет существенную роль в улучшении сексуальной функции у мужчин и женщин, и что L-аргинин должен быть в избытке по отношению к L-цитруллину. Таким образом, вариант осуществления настоящего изобретения относится к композиции, где молярное соотношение L-аргинин:L-цитруллин находится в диапазоне от 2.0:1 до 10.0:1, например, от 2,0:1 до 9,0:1, например, от 2,2:1 до 5,8:1, например, от 2,4:1 до 5,6:1, например, от 2,6:1 до 5,4:1, например, от 2,8:1 до 5,2:1, например, от 3:1 до 5,0:1, например, от 3,2:1 до 4,8:1, например, от 3,4:1 до 4,6:1, предпочтительно от 3,6:1 до 4,4:1, более предпочтительно от 3,8:1 до 4,2:1, более предпочтительно 4:1. Молярное соотношение при избытке L-аргинина по сравнению с L-цитруллином является важным для достижения синергических эффектов композиций по настоящему изобретению.

Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены посредством общепринятых способов, известных специалисту в данной области техники. В предпочтительном варианте осуществления композиция представляет собой порошкообразную смесь, подходящую для растворения и потребления перед сексуальной активностью. В предпочтительном варианте осуществления порошкообразная смесь может быть растворена в напитке, таком как безалкогольный напиток. В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения композиция составлена в виде водного раствора, который предназначен для потребления по необходимости перед сексуальной активностью.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения содержание L-аргинина в порошкообразной композиции обычно находится в диапазоне 53-75% вес./вес., например, 55-73% вес./вес., например, 56-72% вес./вес., например, 57-71% вес./вес., например, 58-70% вес./вес., например, 59-69% вес./вес., например, 60-68% вес./вес., предпочтительно 61-67% вес./вес., более предпочтительно 62-66% вес./вес., еще более предпочтительно 63-65% вес./вес., наиболее предпочтительно 64% вес./вес.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения содержание L-цитруллина в порошкообразной композиции обычно находится в диапазоне 8-25% вес./вес., 10-22% вес./вес., 12-20% вес./вес., например, 12,5-19,5% вес./вес., например, 13-19% вес./вес., например, 13,5-18,5% вес./вес., например, 14-18% вес./вес., предпочтительно 14,5-17,5% вес./вес., более предпочтительно 15-17% вес./вес., еще более предпочтительно 15,5-16,5% вес./вес., наиболее предпочтительно 16% вес./вес.

Другие ингредиенты.

Помимо основных ингредиентов L-аргинина и L-цитруллина, авторы настоящего изобретения обнаружили, что дополнительные добавки, такие как D-альфа-токоферол, L-аскорбиновая кислота, альфа-

липовая кислота, фолиевая кислота, кальций и, в частности, один или более проантоцианидинов улучшают эффект композиции (например, улучшают сексуальную функцию у индивидуума). Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция содержит L-аргинин, L-цитруллин и D-альфа-токоферол или их физиологически приемлемую соль или гидрат. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения композиция содержит L-аргинин, L-цитруллин и по меньшей мере один проантоцианидин.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин, D-альфа-токоферол и проантоцианидин (предпочтительным источником проантоцианидинов является пикногенол®). В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин, D-альфа-токоферол, один или более проантоцианидинов и L-аскорбиновую кислоту. В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин, D-альфа-токоферол, один или более проантоцианидинов, L-аскорбиновую кислоту и альфа-липовую кислоту. В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин, D-альфа-токоферол, один или более проантоцианидинов, L-аскорбиновую кислоту, альфа-липовую кислоту и фолиевую кислоту. В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин, D-альфа-токоферол, один или более проантоцианидинов, L-аскорбиновую кислоту, альфа-липовую кислоту, фолиевую кислоту и кальций.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что проантоцианидины важны для активации композиций по настоящему изобретению, содержащих L-аргинин и L-цитруллин в определенных соотношениях. Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что в отношении функции проантоцианидины, по-видимому, функционируют как катализаторы и, следовательно, количество проантоцианидинов может быть существенно снижено по сравнению с другими ингредиентами. Один или более проантоцианидинов предпочтительно поставляются в композициях в виде растительного экстракта, предпочтительно в виде натурального растительного экстракта, происходящего из коры сосны приморской, которая произрастает вдоль побережья юго-западной Франции (и, например, продающегося под торговым названием пикногенол®. Если проантоцианидины поставляются в виде пикногенола®, то предпочтительное количество пикногенола® в порошкообразных композициях предпочтительно составляет 6,9-101% вес./вес., например, 7,1-99% вес./вес., например, 7,3-97% вес./вес., например, 7,5-95% вес./вес., например, 7,7-93% вес./вес., предпочтительно 7,9-91% вес./вес., более предпочтительно 8,1-89% вес./вес., еще более предпочтительно 8,3-87% вес./вес., более предпочтительно 10-80% вес/вес порошкообразных композиций.

Содержание D-альфа-токоферола в порошкообразной композиции обычно находится в диапазоне 0,8-2,4% вес./вес., например, 0,9-2,3% вес./вес., например, 1,0-2,2% вес./вес., например, 1,1-2,1% вес./вес., например, 1,2-2,0% вес./вес., предпочтительно 1,3-1,9% вес./вес., более предпочтительно 1,4-1,8% вес./вес., еще более предпочтительно 1,5-1,6% вес./вес., более предпочтительно 1,4% вес/вес порошкообразных композиций.

Содержание L-аскорбиновой кислоты в порошкообразной композиции обычно находится в диапазоне 3,7-6,9% вес./вес., например, 3,9-6,7% вес./вес., например, 4,1-6,5% вес./вес., например, 4,3-6,3% вес./вес., например, 4,5-6,1% вес./вес., предпочтительно 4,7-5,9% вес./вес., более предпочтительно 4,9-5,7% вес./вес., еще более предпочтительно 5,1-5,5% вес./вес., более предпочтительно 5,3% вес/вес порошкообразных композиций.

Содержание альфа-липовой кислоты в порошкообразной композиции обычно находится в диапазоне 0,3-1,8% вес./вес., например, 0,3-1,7% вес./вес., например, 0,4-1,6% вес./вес., например, 0,5-1,5% вес./вес., например, 0,6-1,4% вес./вес., предпочтительно 0,7-1,3% вес./вес., более предпочтительно 0,8-1,2% вес./вес., еще более предпочтительно 0,9-1,1% вес./вес., наиболее предпочтительно 1% вес/вес порошкообразных композиций.

Содержание фолиевой кислоты в порошкообразной композиции обычно находится в диапазоне 0,01-0,07% вес./вес., например, 0,015-0,065% вес./вес., например, 0,02-0,06% вес./вес., предпочтительно 0,025-0,055% вес./вес., более предпочтительно 0,03-0,05% вес./вес., еще более предпочтительно 0,035-0,045% вес./вес., наиболее предпочтительно 0,04% вес/вес порошкообразных композиций.

Содержание кальция в порошкообразной композиции обычно находится в диапазоне 5,7-8,1% вес./вес., например, 5,9-7,9% вес./вес., например, 6,1-7,7% вес./вес., предпочтительно 6,3-7,5% вес./вес., более предпочтительно 6,5-7,3% вес./вес., еще более предпочтительно 6,7-7,1% вес./вес., наиболее предпочтительно 6,9% вес/вес порошкообразных композиций.

Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что для этих композиций не требуется ежедневное введение, поскольку достаточно вводить разовую дозу до сексуальной активности.

Однократная доза композиций для применения по необходимости.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что композиции по настоящему изобретению могут применяться здоровыми субъектами-людьми в виде композиций с разовой дозой (при относительно низ-

ких дозах), что позволяет избежать недостатков непрерывного лечения с обеспечением при этом преимуществ достижения улучшенной сексуальности по необходимости.

Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что одна и та же композиция характеризуется сопоставимыми благоприятными эффектами в отношении улучшения сексуальной функции у обоих полов.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения композиция представлена в лекарственной форме с однократной дозой. Однократная доза может быть в форме твердого порошка, подходящего для растворения предварительно перемешанного напитка для непосредственного потребления. Однократная доза предполагается как подходящая доза "по необходимости", которая принимается перед сексуальной активностью для достижения лучшего сексуального опыта или облегчения любых симптомов, вызванных сексуальным нарушением или дисфункцией.

Таким образом, композицию не нужно принимать в соответствии с предварительно определенным режимом введения доз (т.е. через предварительно определенные интервалы времени) для поддержания определенной концентрации активного вещества в плазме крови, что является обычным для почти любого медицинского лечения, т.е. она не предназначена для непрерывного лечения. Другими словами, конкретный субъект-человек может адаптировать потребление в зависимости от своего индивидуального желания в отношении сексуальной активности и желания в отношении необычного сексуального опыта ("по необходимости"). Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения композиция предназначена для применения здоровыми субъектами-людьми, которые не страдают каким-либо сексуальным нарушением или дисфункцией (т.е. в качестве афродизиака). В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиция предназначена для применения в лечении субъекта-человека, страдающего диагностированной или самодиагностированной сексуальной дисфункцией или нарушением. Даже в последнем случае, если композиция применяется в лечении сексуальной дисфункции или нарушения, одной дозы перед сексуальной активностью может быть достаточно, т.е. непрерывное лечение не требуется.

Соответственно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин и L-цитруллин или их физиологически приемлемые соли или гидраты в (объединенном) количестве в диапазоне 6-14 г, например, 6,2-13,0 г, например, 6,4-12 г, например, 6,6-11 г, например, 6,8-10,0 г, например, 7,0-9,0 г, например, 7,2-8,0 г, предпочтительно 7,5 г (в виде свободных аминокислот). Специалисту в данной области техники будет понятно, что количества могут варьироваться в зависимости от источника L-аргинина и/или L-цитруллина (например, соли и/или сольвата). Таким образом, специалисту в данной области техники хорошо известно, что количества (например, L-аргинина) могут быть выражены в молях, а количества (г) рассчитаны в пересчете на количество соли и/или сольвата с более высокой молекулярной массой.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин или его физиологически приемлемую соль или гидрат, присутствующие в однократной дозе в количестве, превышающем 4 г, например, по меньшей мере 5,0 г, например, по меньшей мере 5,0 г, например, в диапазоне 4,0-20 г, предпочтительно в диапазоне 5,0-20,0 г, например, в диапазоне 6,0-20 г, предпочтительно в диапазоне 4,0-12,0 г, предпочтительно в диапазоне 5,0-12,0 г, например, в диапазоне 6,0-12 г, более предпочтительно 4,0-10,0 г, например, 4,4-9,5 г, например, 4,6-9,0 г, например, 4,8-8,0 г, даже более предпочтительно 5,0-10,0 г, предпочтительно 5,0-7,0 г, более предпочтительно 5,2-6,8 г, еще более предпочтительно 5,4-6,6 г, 5,6-6,4 г, 5,8-6,2 г, предпочтительно в диапазоне 6,0-10 г, например 5,0-8,0 г, более предпочтительно 5,5-7 г, еще более предпочтительно приблизительно 6 г, более предпочтительно 6,0 г (34,4 ммоль, свободная аминокислота). Авторы настоящего изобретения обнаружили, что 6,0 г L-аргинина были наиболее эффективными, и что в некоторых случаях при превышении 10 г возникали побочные эффекты (например, боль в животе). Кроме того, более высокие количества L-аргинина ухудшали органолептические свойства однократной дозы.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-цитруллин или его физиологически приемлемую соль или гидрат в диапазоне 0,5-3,0 г, например, 0,5-2,9 г, предпочтительно 0,5-2,8 г, более предпочтительно 0,5-2,7 г, например, 0,7-2,0 г, предпочтительно 0,9-2,0 г, более предпочтительно 1,1-2,0 г, еще более предпочтительно 1,3-2,0 г, наиболее предпочтительно 1,5-2,0 г. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что эффективность однократной дозы не улучшалась дополнительно за счет L-цитруллина в количествах выше 2,0 г (т.е. плато эффективности). Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что более высокая эффективность и активность композиции были получены, когда присутствовали как L-аргинин, так и L-цитруллин. В частности, композиция была наиболее эффективной, если количество L-аргинина в четыре раза превышало количество L-цитруллина (т.е. соотношение 4:1). Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что эффект длился дольше, и что синергический эффект был получен, когда как L-цитруллин, так и L-аргинин присутствовали в композиции или однократной дозе.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения применяемая однократная доза содержит L-аргинин и L-цитруллин или физиологически приемлемую соль или гидрат любого из них, где L-аргинин или его физиологически приемлемая соль или гидрат находятся в диапазоне 4-10 г, например,

4,4-9,5 г, например, 4,6-9,0 г, например, 4,8-8,0 г, предпочтительно 5,0-7,0 г, более предпочтительно 5,2-6,8 г, еще более предпочтительно 5,4-6,6 г, 5,6-6,4 г, 5,8-6,2 г, наиболее предпочтительно 6,0 г, и L-цитруллин или его физиологически приемлемая соль или гидрат находятся в диапазоне 0,5-3,0 г, например, 0,5-2,9 г, предпочтительно 0,5-2,8 г, более предпочтительно 0,5-2,7 г, например, 0,7-2,0 г, предпочтительно 0,9-2,0 г, более предпочтительно 1,1-2,0 г, еще более предпочтительно 1,3-2,0 г, наиболее предпочтительно 1,5-2,0 г.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит D-альфа-токоферол или его физиологически приемлемую соль или гидрат в диапазоне 85-185 мг, например, 90-180 мг, например, 95-175 мг, например, 100-170 мг, например, 105-165 мг, например, 110-160 мг, например, 115-155 мг, предпочтительно 120-150 мг, более предпочтительно 125-145 мг, еще более предпочтительно 130-140 мг, наиболее предпочтительно 133 мг.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин и D-альфа-токоферол или физиологически приемлемую соль или гидрат любого из них, где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 4-10 г, например, 4,4-9,5 г, например, 4,6-9,0 г, например, 4,8-8,0 г, предпочтительно 5,0-7,0 г, более предпочтительно 5,2-6,8 г, еще более предпочтительно 5,4-6,6 г, 5,6-6,4 г, 5,8-6,2 г, наиболее предпочтительно 6,0 г, содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 0,5-3,0 г, например, 0,5-2,9 г, предпочтительно 0,5-2,8 г, более предпочтительно 0,5-2,7 г, например, 0,7-2,0 г, предпочтительно 0,9-2,0 г, более предпочтительно 1,1-2,0 г, еще более предпочтительно 1,3-2,0 г, наиболее предпочтительно 1,5 г, и содержание D-альфа-токоферола или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 85-185 мг, например, 90-180 мг, например, 95-175 мг, например, 100-170 мг, например, 105-165 мг, например, 110-160 мг, например, 115-155 мг, предпочтительно 120-150 мг, более предпочтительно 125-145 мг, еще более предпочтительно 130-140 мг, наиболее предпочтительно 133 мг.

В варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит один или более проантоцианидинов, предпочтительно присутствующих в виде части растительного экстракта, предпочтительно в виде натурального растительного экстракта, происходящего из коры сосны приморской, которая произрастает вдоль побережья юго-западной Франции (и, например, продающегося под торговым названием пикногенол®). Один или более проантоцианидинов в однократной дозе присутствуют в диапазоне 5-220 мг, например, 10-220 мг, например, 15-210 мг, например, 20-200 мг, например, 25-190 мг, например, 30-180 мг, например, 35-170 мг, например, 40-160 мг, предпочтительно 50-140 мг, более предпочтительно 60-120 мг, еще более предпочтительно 70-100 мг, наиболее предпочтительно 80 мг.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин и один или более проантоцианидинов, где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 4-10 г, например, 4,4-9,5 г, например, 4,6-9,0 г, например, 4,8-8,0 г, предпочтительно 5,0-7,0 г, более предпочтительно 5,2-6,8 г, еще более предпочтительно 5,4-6,6 г, 5,6-6,4 г, 5,8-6,2 г, наиболее предпочтительно 6,0 г, содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 0,5-3,0 г, например, 0,5-2,9 г, предпочтительно 0,5-2,8 г, более предпочтительно 0,5-2,7 г, например, 0,7-2,0 г, предпочтительно 0,9-2,0 г, более предпочтительно 1,1-2,0 г, еще более предпочтительно 1,3-2,0 г, наиболее предпочтительно 1,5 г, и содержание проантоцианидинов находится в диапазоне 10-220 мг, например, 15-210 мг, например, 20-200 мг, например, 25-190 мг, например, 30-180 мг, например, 35-170 мг, например, 40-160 мг, предпочтительно 50-140 мг, более предпочтительно 60-120 мг, еще более предпочтительно 70-100 мг, наиболее предпочтительно 80 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин, D-альфа-токоферол и один или более проантоцианидинов, где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 4-10 г, например, 4,4-9,5 г, например, 4,6-9,0 г, например, 4,8-8,0 г, предпочтительно 5,0-7,0 г, более предпочтительно 5,2-6,8 г, еще более предпочтительно 5,4-6,6 г, 5,6-6,4 г, 5,8-6,2 г, наиболее предпочтительно 6,0 г, содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 0,5-3,0 г, например, 0,5-2,9 г, предпочтительно 0,5-2,8 г, более предпочтительно 0,5-2,7 г, например, 0,7-2,0 г, предпочтительно 0,9-2,0 г, более предпочтительно 1,1-2,0 г, еще более предпочтительно 1,3-2,0 г, наиболее предпочтительно 1,5-2,0 г, содержание D-альфа-токоферола или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 85-185 мг, например, 90-180 мг, например, 95-175 мг, например, 100-170 мг, например, 105-165 мг, например, 110-160 мг, например, 115-155 мг, предпочтительно 120-150 мг, более предпочтительно 125-145 мг, еще более предпочтительно 130-140 мг, наиболее предпочтительно 133 мг, и один или более проантоцианидинов присутствуют в диапазоне 10-220 мг, например, 15-210 мг, например, 20-200 мг, например, 25-190 мг, например, 30-180 мг, например, 35-170 мг, например, 40-160 мг, предпочтительно 50-140 мг, более предпочтительно 60-120 мг, еще более предпочтительно 70-100 мг, наиболее предпочтительно 80 мг.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аскорбиновую кислоту или ее физиологически приемлемую соль или гидрат в диапазоне 300-700 мг, на-

пример, 320-680 мг, например, 340-660 мг, например, 360-640 мг, например, 380-620 мг, например, 400-600 мг, например, 420-580 мг, предпочтительно 440-560 мг, более предпочтительно 460-540 мг, еще более предпочтительно 480-520 мг, наиболее предпочтительно 500 мг.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин, D-альфа-токоферол, L-аскорбиновую кислоту и один или более проантоцианидинов, где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 4-10 г, например, 4,4-9,5 г, например, 4,6-9,0 г, например, 4,8-8,0 г, предпочтительно 5,0-7,0 г, более предпочтительно 5,2-6,8 г, еще более предпочтительно 5,4-6,6 г, 5,6-6,4 г, 5,8-6,2 г, наиболее предпочтительно 6,0 г, содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 0,5-3,0 г, например, 0,5-2,9 г, предпочтительно 0,5-2,8 г, более предпочтительно 0,5-2,7 г, например, 0,7-2,0 г, предпочтительно 0,9-2,0 г, более предпочтительно 1,1-2,0 г, еще более предпочтительно 1,3-2,0 г, наиболее предпочтительно 1,5-2,0 г, содержание D-альфа-токоферола или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 85-185 мг, например, 90-180 мг, например, 95-175 мг, например, 100-170 мг, например, 105-165 мг, например, 110-160 мг, например, 115-155 мг, предпочтительно 120-150 мг, более предпочтительно 125-145 мг, еще более предпочтительно 130-140 мг, наиболее предпочтительно 133 мг, содержание L-аскорбиновой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 300-700 мг, например, 320-680 мг, например, 340-660 мг, например, 360-640 мг, например, 380-620 мг, например, 400-600 мг, например, 420-580 мг, предпочтительно 440-560 мг, более предпочтительно 460-540 мг, еще более предпочтительно 480-520 мг, наиболее предпочтительно 500 мг, и один или более проантоцианидинов присутствуют в диапазоне 10-220 мг, например, 15-210 мг, например, 20-200 мг, например, 25-190 мг, например, 30-180 мг, например, 35-170 мг, например, 40-160 мг, предпочтительно 50-140 мг, более предпочтительно 60-120 мг, еще более предпочтительно 70-100 мг, наиболее предпочтительно 80 мг.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит альфа-липовую кислоту или ее физиологически приемлемую соль или гидрат в диапазоне 5-15 мг, например, 5,5-14,5 мг, например, 6-14 мг, например, 6,5-13,5 мг, например, 7-13 мг, например, 7,5-12,5 мг, например, 8-12 мг, предпочтительно 8,5-11,5 мг, более предпочтительно 9-11 мг, еще более предпочтительно 9,5-10,5 мг, наиболее предпочтительно 10 мг.

В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин, D-альфа-токоферол, L-аскорбиновую кислоту, альфа-липовую кислоту и один или более проантоцианидинов, где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 4-10 г, например, 4,4-9,5 г, например, 4,6-9,0 г, например, 4,8-8,0 г, предпочтительно 5,0-7,0 г, более предпочтительно 5,2-6,8 г, еще более предпочтительно 5,4-6,6 г, 5,6-6,4 г, 5,8-6,2 г, наиболее предпочтительно 6,0 г, содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 0,5-3,0 г, например, 0,5-2,9 г, предпочтительно 0,5-2,8 г, более предпочтительно 0,5-2,7 г, например, 0,7-2,0 г, предпочтительно 0,9-2,0 г, более предпочтительно 1,1-2,0 г, еще более предпочтительно 1,3-2,0 г, содержание D-альфа-токоферола или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 85-185 мг, например, 90-180 мг, например, 95-175 мг, например, 100-170 мг, например, 105-165 мг, например, 110-160 мг, например, 115-155 мг, предпочтительно 120-150 мг, более предпочтительно 125-145 мг, еще более предпочтительно 130-140 мг, наиболее предпочтительно 133 мг, содержание L-аскорбиновой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 300-700 мг, например, 320-680 мг, например, 340-660 мг, например, 360-640 мг, например, 380-620 мг, например, 400-600 мг, например, 420-580 мг, предпочтительно 440-560 мг, более предпочтительно 460-540 мг, еще более предпочтительно 480-520 мг, наиболее предпочтительно 500 мг, содержание альфа-липовой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 5-15 мг, например, 5,5-14,5 мг, например, 6-14 мг, например, 6,5-13,5 мг, например, 7-13 мг, например, 7,5-12,5 мг, например, 8-12 мг, предпочтительно 8,5-11,5 мг, более предпочтительно 9-11 мг, еще более предпочтительно 9,5-10,5 мг, наиболее предпочтительно 10 мг, и содержание одного или более проантоцианидинов находится в диапазоне 10-220 мг, например, 15-210 мг, например, 20-200 мг, например, 25-190 мг, например, 30-180 мг, например, 35-170 мг, например, 40-160 мг, предпочтительно 50-140 мг, более предпочтительно 60-120 мг, еще более предпочтительно 70-100 мг, наиболее предпочтительно 80 мг.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит фолиевую кислоту или ее физиологически приемлемую соль или гидрат в диапазоне 200-600 мкг, например, 220-580 мкг, например, 240-560 мкг, например, 260-540 мкг, например, 280-520 мкг, например, 300-500 мкг, например, 320-480 мкг, предпочтительно 340-460 мкг, более предпочтительно 360-440 мкг, еще более предпочтительно 380-420 мкг, наиболее предпочтительно 400 мкг. Фолиевая кислота может быть заменена фолиниевой кислотой или ее солями, такими как, например, фолинат кальция.

В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин, D-альфа-токоферол, L-аскорбиновую кислоту, альфа-липовую кислоту, фолиевую кислоту и один или более проантоцианидинов, где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 4-10 г, например, 4,4-9,5 г, например,

4,6-9,0 г, например, 4,8-8,0 г, предпочтительно 5,0-7,0 г, более предпочтительно 5,2-6,8 г, еще более предпочтительно 5,4-6,6 г, 5,6-6,4 г, 5,8-6,2 г, наиболее предпочтительно 6,0 г, содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 0,5-2,0 г, например, 0,7-1,9 г, предпочтительно 0,9-1,8 г, более предпочтительно 1,1-1,7 г, еще более предпочтительно 1,3-1,6 г, наиболее предпочтительно 1,5 г, содержание D-альфа-токоферола или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 85-185 мг, например, 90-180 мг, например, 95-175 мг, например, 100-170 мг, например, 105-165 мг, например, 110-160 мг, например, 115-155 мг, предпочтительно 120-150 мг, более предпочтительно 125-145 мг, еще более предпочтительно 130-140 мг, наиболее предпочтительно 133 мг, содержание L-аскорбиновой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 300-700 мг, например, 320-680 мг, например, 340-660 мг, например, 360-640 мг, например, 380-620 мг, например, 400-600 мг, например, 420-580 мг, предпочтительно 440-560 мг, более предпочтительно 460-540 мг, еще более предпочтительно 480-520 мг, наиболее предпочтительно 500 мг, содержание альфа-липовой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 5-15 мг, например, 5,5-14,5 мг, например, 6-14 мг, например, 6,5-13,5 мг, например, 7-13 мг, например, 7,5-12,5 мг, например, 8-12 мг, предпочтительно 8,5-11,5 мг, более предпочтительно 9-11 мг, еще более предпочтительно 9,5-10,5 мг, наиболее предпочтительно 10 мг, содержание фолиевой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 200-600 мкг, например, 220-580 мкг, например, 240-560 мкг, например, 260-540 мкг, например, 280-520 мкг, например, 300-500 мкг, например, 320-480 мкг, предпочтительно 340-460 мкг, более предпочтительно 360-440 мкг, еще более предпочтительно 380-420 мкг, наиболее предпочтительно 400 мкг, и содержание одного или более проантоцианидинов находится в диапазоне 10-220 мг, например, 15-210 мг, например, 20-200 мг, например, 25-190 мг, например, 30-180 мг, например, 35-170 мг, например, 40-160 мг, предпочтительно 50-140 мг, более предпочтительно 60-120 мг, еще более предпочтительно 70-100 мг, наиболее предпочтительно 80 мг.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит кальций в диапазоне 20-100 мг, например, 25-95 мг, например, 30-90 мг, например, 35-85 мг, например, 40-80 мг, предпочтительно 45-75 мг, более предпочтительно 50-70 мг, еще более предпочтительно 55-65 мг, наиболее предпочтительно 60 мг.

В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин, D-альфа-токоферол, L-аскорбиновую кислоту, альфа-липовую кислоту, фолиевую кислоту, кальций и один или более проантоцианидинов, где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 4-10 г, например, 4,4-9,5 г, например, 4,6-9,0 г, например, 4,8-8,0 г, предпочтительно 5,0-7,0 г, более предпочтительно 5,2-6,8 г, еще более предпочтительно 5,4-6,6 г, 5,6-6,4 г, 5,8-6,2 г, наиболее предпочтительно 6,0 г, содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 0,5-2,0 г, например, 0,7-1,9 г, предпочтительно 0,9-1,8 г, более предпочтительно 1,1-1,7 г, еще более предпочтительно 1,3-1,6 г, наиболее предпочтительно 1,5 г, содержание D-альфа-токоферола или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 85-185 мг, например, 90-180 мг, например, 95-175 мг, например, 100-170 мг, например, 105-165 мг, например, 110-160 мг, например, 115-155 мг, предпочтительно 120-150 мг, более предпочтительно 125-145 мг, еще более предпочтительно 130-140 мг, наиболее предпочтительно 133 мг, содержание L-аскорбиновой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 300-700 мг, например, 320-680 мг, например, 340-660 мг, например, 360-640 мг, например, 380-620 мг, например, 400-600 мг, например, 420-580 мг, предпочтительно 440-560 мг, более предпочтительно 460-540 мг, еще более предпочтительно 480-520 мг, наиболее предпочтительно 500 мг, содержание альфа-липовой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 5-15 мг, например, 5,5-14,5 мг, например, 6-14 мг, например, 6,5-13,5 мг, например, 7-13 мг, например, 7,5-12,5 мг, например, 8-12 мг, предпочтительно 8,5-11,5 мг, более предпочтительно 9-11 мг, еще более предпочтительно 9,5-10,5 мг, наиболее предпочтительно 10 мг, содержание фолиевой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 200-600 мкг, например, 220-580 мкг, например, 240-560 мкг, например, 260-540 мкг, например, 280-520 мкг, например, 300-500 мкг, например, 320-480 мкг, предпочтительно 340-460 мкг, более предпочтительно 360-440 мкг, еще более предпочтительно 380-420 мкг, наиболее предпочтительно 400 мкг, содержание кальция находится в диапазоне 20-100 мг, например, 25-95 мг, например, 30-90 мг, например, 35-85 мг, например, 40-80 мг, предпочтительно 45-75 мг, более предпочтительно 50-70 мг, еще более предпочтительно 55-65 мг, наиболее предпочтительно 60 мг, и содержание одного или более проантоцианидинов находится в диапазоне 10-220 мг, например, 15-210 мг, например, 20-200 мг, например, 25-190 мг, например, 30-180 мг, например, 35-170 мг, например, 40-160 мг, предпочтительно 50-140 мг, более предпочтительно 60-120 мг, еще более предпочтительно 70-100 мг, наиболее предпочтительно 80 мг.

В другом варианте осуществления однократная доза предпочтительно содержит кофеин или его физиологически приемлемую соль или гидрат в диапазоне 20-180 мг, например, 30-170 мг, например, 40-160 мг, например, 50-150 мг, например, 60-140 мг, предпочтительно 70-130 мг, более предпочтительно 80-120 мг, еще более предпочтительно 90-110 мг, наиболее предпочтительно 100 мг. В качестве альтер-

нативы, композиции могут быть смешаны с содержащими кофеин безалкогольными напитками перед применением.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза содержит L-аргинин, L-цитруллин, D-альфа-токоферол, L-аскорбиновую кислоту, альфа-липоевую кислоту, фолиевую кислоту, кальций, кофеин и один или более проантоцианидинов, где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 4-10 г, например, 4,4-9,5 г, например, 4,6-9,0 г, например, 4,8-8,0 г, предпочтительно 5,0-7,0 г, более предпочтительно 5,2-6,8 г, еще более предпочтительно 5,4-6,6 г, 5,6-6,4 г, 5,8-6,2 г, наиболее предпочтительно 6,0 г, содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 0,5-3,0 г, например, 0,5-2,9 г, предпочтительно 0,5-2,8 г, более предпочтительно 0,5-2,7 г, например, 0,7-2,0 г, предпочтительно 0,9-2,0 г, более предпочтительно 1,1-2,0 г, еще более предпочтительно 1,3-2,0 г, наиболее предпочтительно 1,5-2,0 г, содержание D-альфа-токоферола или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 85-185 мг, например, 90-180 мг, например, 95-175 мг, например, 100-170 мг, например, 105-165 мг, например, 110-160 мг, например, 115-155 мг, предпочтительно 120-150 мг, более предпочтительно 125-145 мг, еще более предпочтительно 130-140 мг, наиболее предпочтительно 133 мг, содержание L-аскорбиновой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 300-700 мг, например, 320-680 мг, например, 340-660 мг, например, 360-640 мг, например, 380-620 мг, например, 400-600 мг, например, 420-580 мг, предпочтительно 440-560 мг, более предпочтительно 460-540 мг, еще более предпочтительно 480-520 мг, наиболее предпочтительно 500 мг, содержание альфа-липоевой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 5-15 мг, например, 5,5-14,5 мг, например, 6-14 мг, например, 6,5-13,5 мг, например, 7-13 мг, например, 7,5-12,5 мг, например, 8-12 мг, предпочтительно 8,5-11,5 мг, более предпочтительно 9-11 мг, еще более предпочтительно 9,5-10,5 мг, наиболее предпочтительно 10 мг, содержание фолиевой кислоты или ее физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 200-600 мкг, например, 220-580 мкг, например, 240-560 мкг, например, 260-540 мкг, например, 280-520 мкг, например, 300-500 мкг, например, 320-480 мкг, предпочтительно 340-460 мкг, более предпочтительно 360-440 мкг, еще более предпочтительно 380-420 мкг, наиболее предпочтительно 400 мкг, содержание кальция находится в диапазоне 20-100 мг, например, 25-95 мг, например, 30-90 мг, например, 35-85 мг, например, 40-80 мг, предпочтительно 45-75 мг, более предпочтительно 50-70 мг, еще более предпочтительно 55-65 мг, наиболее предпочтительно 60 мг, содержание кофеина или его физиологически приемлемой соли или гидрата находится в диапазоне 20-180 мг, например, 30-170 мг, например, 40-160 мг, например, 50-150 мг, например, 60-140 мг, предпочтительно 70-130 мг, более предпочтительно 80-120 мг, еще более предпочтительно 90-110 мг, наиболее предпочтительно 100 мг, и содержание одного или более проантоцианидинов находится в диапазоне 10-220 мг, например, 15-210 мг, например, 20-200 мг, например, 25-190 мг, например, 30-180 мг, например, 35-170 мг, например, 40-160 мг, предпочтительно 50-140 мг, более предпочтительно 60-120 мг, еще более предпочтительно 70-100 мг, наиболее предпочтительно 80 мг.

В другом варианте осуществления однократная доза предпочтительно содержит таурин или его физиологически приемлемую соль или гидрат в диапазоне 200-1800 мг, например, 300-1700 мг, например, 400-1600 мг, например, 500-1500 мг, например, 600-1400 мг, предпочтительно 700-1300 мг, более предпочтительно 800-1200 мг, еще более предпочтительно 900-1100 мг, наиболее предпочтительно 1000 мг. В качестве альтернативы однократная доза может быть смешана с содержащими кофеин безалкогольными напитками перед применением.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, где однократная доза представляет собой порошкообразную композицию для растворения в безалкогольном напитке, порошкообразная композиция может содержать меньше и/или меньшие количества ингредиента, уже присутствующего в безалкогольном напитке. В этих случаях безалкогольный напиток может обеспечивать необходимое количество, например, кофеина или таурина.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что количество любого упомянутого ингредиента в указанной выше однократной дозе может варьироваться в зависимости от молекулярной массы источника ингредиента (например, соли и/или сольвата).

Другие необязательные ингредиенты.

Помимо активных ингредиентов, упомянутых выше, композиции могут дополнительно содержать дополнительные ингредиенты для улучшения органолептических свойств и/или срока годности композиции, такие как ароматизаторы, натуральные вкусоароматические добавки, регуляторы кислотности и/или консерванты. Специалисту в данной области техники хорошо известны подходящие ароматизаторы, натуральные вкусоароматические добавки, регуляторы кислотности и/или консерванты, а также концентрации, необходимые для получения желаемых органолептических свойств и увеличения срока годности.

Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция или однократная доза дополнительно содержат один или более ароматизаторов. Подходящие ароматизаторы могут включать без ограничения геранилацетат, метилацетат, метилпропионат, метилбутират, этилбутират, изоамилацетат, пентилбутират, октилбутират, пентилпентаноат, октилацетат, бензилацетат, метилантра-

нилат, гераниол, неролидол, лимонен, ментол, ванилин. Подходящие натуральные вкусоароматические добавки могут включать без ограничения изоамилацетат (банан), бензальдегид (вишня), этилпропионат, метилантранилат (виноград), лимонен (апельсин), этилдекадиеноат (груша), аллилгексаноат (ананас), этилванилин (ваниль), метилсалицилат (грушанка), манзанат (яблоко), манго, лимон, лайм.

Значение pH водного раствора по настоящему изобретению может быть доведено до желаемого значения для того, чтобы получить желаемый баланс между органолептическими свойствами и сроком годности составов. Значение pH можно доводить посредством добавления кислот или оснований (т.е. регуляторов кислотности) до получения желаемого значения pH. По существу, для доведения значения pH можно применять любое физиологически приемлемое основание или кислоту. Подходящие регуляторы кислотности могут включать без ограничения диоксид углерода (CO_2), гидрокарбонат (H_2CO_3), серную кислоту (H_2SO_4), соляную кислоту (HCl), уксусную кислоту (CH_3COOH), фумаровую кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, глюконо-дельта-лактон, бикарбонат натрия (NaHCO_3), ацетат калия, ацетат натрия, ацетат аммония ($\text{NH}_4\text{CH}_3\text{COO}$), ацетат кальция ($\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$), адипат аммония ($(\text{NH}_4)_2(\text{C}_4\text{H}_8(\text{COO})_2)$), глюконат кальция, соли Эпсوما (сульфат магния), фосфат натрия-алюминия, гидроацетат натрия, сукцинат натрия, трехзамещенный цитрат натрия.

Жидкие композиции обычно характеризуются значением pH в диапазоне 1-7, например, 1,5-5,0, предпочтительно 2,0-4,0, более предпочтительно 2,5-3,5. В предпочтительном варианте осуществления регулятор кислотности выбран из лимонной кислоты и/или трехзамещенного цитрата натрия. Часто pH в жидких составах поддерживается с применением буферного раствора, содержащего любой из вышеупомянутых регуляторов pH. В зависимости от конечного значения pH и буферной емкости может быть выбрана желаемая подходящая буферная система. Буферы имеют общепринятое значение в данной области техники и обладают способностью нейтрализовывать добавление как сильных кислот, так и сильных оснований. Типичное получение буферов включает растворение одного соединения и доведение pH с помощью сильной кислоты или основания. Типичные буферы, применяемые в контексте настоящего изобретения, включают без ограничения буферы на основе карбонатов ($\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$), буферы на основе уксусной кислоты/ацетатов ($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-$), буферы на основе лимонной кислоты/цитратов ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COOH})_3/\text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3^{3-}$), буферы на основе фосфатов ($\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}/\text{PO}_4^{3-}$) и/или буферы на основе винной кислоты/тарترات ($\text{HOOC}(\text{CHON})_2\text{COOH}/\text{HOOC}(\text{CHON})_2\text{COO}^-/\text{OOC}(\text{CHON})_2\text{COO}^-$).

Подходящие антимикробные средства могут включать без ограничения сорбиновую кислоту (E200), сорбат натрия (E201), сорбат калия (E202), бензойную кислоту (E210), бензоат натрия (E211), бензоат калия (E212), бензоат кальция (E213), этил-4-гидроксibenзоат (E214), натриевую соль этил-4-гидроксibenзоата (E215), пропил-4-гидроксibenзоат (E216), натриевую соль пропил-4-гидроксibenзоата (E217), метил-4-гидроксibenзоат (E218), натриевую соль метил-4-гидроксibenзоата (E219), диоксид серы (E220), сульфит натрия (E221), гидросульфит натрия (E222), метабисульфит натрия (E223), метабисульфит калия (E224), сульфит калия (E225), сульфит кальция (E226), гидросульфит кальция (E227), нитрит калия (E249), нитрит натрия (E250), нитрат натрия (E251), нитрат калия (E252), молочную кислоту (E270), пропионовую кислоту (E280), пропионат натрия (E281), пропионат кальция (E282), пропионат калия (E283) или их смеси. В предпочтительном варианте осуществления антимикробное средство представляет собой сорбат калия (E202) и/или бензоат натрия (E211).

Подходящие антиоксиданты могут включать без ограничения аскорбиновую кислоту (E300), аскорбат натрия (E301), аскорбат кальция (E302), аскорбилпальмитат (E304(i)), аскорбилстеарат (E304(ii)), пропилгаллат (E310), октилгаллат (E311), додецилгаллат (E312), бутилированный гидроксианизол (E320), бутилированный гидрокситолуол (E321) или их смеси. В предпочтительном варианте осуществления антиоксидант представляет собой аскорбат кальция (E302). Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать один или более ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из таурина, кофеина, кальция или приемлемой соли или гидрата любого из них. В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения однократная доза представляет собой порошкообразную композицию, которая растворена в коммерческом напитке, благодаря чему никаких дополнительных ингредиентов, кроме активных ингредиентов, в однократной дозе не требуется.

Специалисту в данной области техники хорошо известен широкий спектр физиологически приемлемых солей. Настоящее изобретение предполагает включение любой физиологически приемлемой соли. В качестве простых неограничивающих примеров катионы, обычно присутствующие в приемлемых солях, выбраны из ионов щелочных металлов или щелочноземельных металлов или их комбинаций. Таким образом, подходящие соли кислот могут быть образованы посредством обработки кислоты подходящим основанием (например, NaOH). Эти соли могут включать соль лития (Li^+), соль натрия (Na^+), соль калия (K^+), соль магния (Mg^{2+}) или соль кальция (Ca^{2+}) с кислотой или любые их комбинации. Кроме того, подходящие соли оснований могут быть образованы посредством обработки основания подходящей кислотой (например, HCl). Эти соли могут включать хлоридную (Cl^-) соль, бромидную (Br^-) соль, йодидную (I^-) соль, ацетатную (CH_3COO^-) соль, тозилатную ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$) соль, тартратную ($\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6^-/\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6^{2-}$) соль, сульфатную ($\text{HSO}_4^-/\text{SO}_4^{2-}$) соль, сукцинатную ($(\text{CH}_2)_2(\text{COO})_2^{2-}$) соль, фосфатную ($\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}/\text{PO}_4^{3-}$) соль, нитратную (NO_3^-) соль, мезилатную (CH_3SO_3^-) соль, малеатную ($-\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHCOO}^-/\text{HO}_2\text{CCH}=\text{CHCOO}^-$) соль, малатную соль, цитратную соль с основанием или любые их комбинации.

Применение композиций.

Как описано выше, авторы настоящего изобретения обнаружили, что композиции по настоящему изобретению могут применяться здоровыми субъектами-людьми в виде композиций с разовой дозой (при относительно низких дозах), что позволяет избежать недостатков непрерывного лечения с обеспечением при этом преимуществ достижения улучшенной сексуальности по необходимости.

Таким образом, в особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции или однократной дозе в соответствии с первым аспектом, приведенном выше, для применения в улучшении сексуальной функции сексуально здорового субъекта-человека. В частности, композиции предназначены для введения по необходимости (не непрерывно). Кроме того, композиции предназначены для применения в повышении сексуальной функции сексуально здоровой женщины. Кроме того, композиции предназначены для применения в улучшении сексуальной функции сексуально здорового мужчины. Более того, композиции предназначены для применения для улучшения сексуальной функции сексуально здоровых субъектов обоих полов одновременно.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что композиции по настоящему изобретению улучшает сексуальную функцию у сексуально нормально функционирующих гетеросексуальных мужчин и женщин, а также у сексуально нормально функционирующих гомосексуальных женщин.

В приведенных ниже примерах тестировали следующие параметры:

- a) оценка сексуального возбуждения (мужчина и женщина),
- b) эмоциональное удовлетворение (мужчина и женщина),
- c) оценка полового акта в целом (мужчина и женщина),
- d) твердость эрекции (только мужчины),
- e) оценка снижения чувствительности полового члена (мужчина),
- f) оценка IELT (мужчина),
- g) оценка выделения смазки (женщина),
- h) оценка оргазма (женщина),
- i) оценка дискомфорта во время проникновения (женщина) (только пример 1).

Сексуальное возбуждение.

Эта оценка представляет собой измерение сексуального желания до и во время сексуальной активности. Сексуальное возбуждение представляет собой чувство, которое включает как физические, так и психологические аспекты сексуального возбуждения. Оно может включать ощущения тепла или покалывания в гениталиях, выделение смазки (увлажнение) или мышечные сокращения. Ряд физиологических реакций возникает в организме и в сознании как подготовка к половому акту и продолжается в ходе него. Мужское возбуждение будет приводить к эрекции, а на женское возбуждение организм реагирует набуханием тканей, имеющих отношение к половому акту, таких как соски, вульва, клитор, стенки влагалища, и выделением вагинальной смазки. Психологические стимулы и физические стимулы, такие как прикосновение, а также внутренние колебания уровня гормонов могут влиять на сексуальное возбуждение. В примере 1 сексуальное возбуждение оценивали по шкале от 1 до 5, где 1 - "очень низкое", 2 - "низкое", 3 - "умеренное", 4 - "высокое" и 5 - "очень высокое".

В примере 2 оценку проводили следующим образом: 0 - отсутствует, 1 - очень низкое, 2 - нормальное, 3 - умеренно более высокое, чем нормальное, 4 - высокое, 5 - очень высокое.

Эмоциональное удовлетворение.

Эта оценка представляет собой измерение уровня эмоциональной близости между партнерами во время и после сексуальной активности. Эмоциональное удовлетворение является важной частью отношений и ощущения сексуального здоровья и функционирования. В примере 1 эмоциональное удовлетворение оценивали по шкале от 1 до 5, где 1 - "умеренно неудовлетворен", 2 - "в равной степени удовлетворен и неудовлетворен", 3 - "умеренно удовлетворен", 4 - "очень удовлетворен", и 5 - "чрезвычайно удовлетворен".

В примере 2 оценку проводили следующим образом: 0 - очень неудовлетворен, 1 - неудовлетворен, 2 - нормально удовлетворен, 3 - удовлетворен больше, чем нормально, 4 - очень удовлетворен, 5 - чрезвычайно удовлетворен.

Оценка полового акта в целом.

Эта оценка представляет собой измерение общей оценки одного сексуального опыта. В примере 1 половой акт в целом оценивали по шкале от 1 до 5, где 1 - "умеренно неудовлетворен", 2 - "в равной степени удовлетворен и неудовлетворен", 3 - "умеренно удовлетворен", 4 - "очень удовлетворен", и 5 - "чрезвычайно удовлетворен".

В примере 2 оценку проводили следующим образом: 0 - очень неудовлетворен, 1 - неудовлетворен, 2 - нормально удовлетворен, 3 - удовлетворен больше, чем нормально, 4 - очень удовлетворен, 5 - чрезвычайно удовлетворен.

Твердость эрекции (EHS) (только мужчины).

В примере 1 данная оценка представляет собой измерение общей твердости полового члена до проникновения. Твердость эрекции оценивали по шкале от 1 до 5, где 1 - "половой член был больше, но не был твердым", 2 - "половой член был твердым, но недостаточно твердым для проникновения", 3 - "поло-

вой член был достаточно твердым для проникновения, но не полностью твердым", 4 - "половой член был очень твердым и ригидным", и 5 - "половой член был полностью твердым и полностью ригидным".

В примере 2 оценку проводили следующим образом: 0 - половой член не увеличился, 1 - половой член был больше, но не был твердым, 2 - половой член был твердым, как в нормальном состоянии, 3 - половой член был более твердым, чем в нормальном состоянии, 4 - половой член был намного более твердым, чем в нормальном состоянии, 5 - половой член был намного более твердым, чем в нормальном состоянии, и в течение гораздо более длительного периода времени.

Оценка снижения чувствительности полового члена (только мужчины).

Эта оценка представляет собой измерение чувствительности полового члена во время сексуальной активности. В примере 1 снижение чувствительности оценивали по шкале от 1 до 5, где 1 - "кожа головки полового члена была немного более чувствительной", 2 - "кожа головки полового члена характеризовалась нормальной чувствительностью", 3 - "кожа головки полового члена характеризовалась немного меньшей чувствительностью", 4 - "кожа головки полового члена характеризовалась умеренным снижением чувствительности", и 5 - "кожа головки полового члена характеризовалась явным снижением чувствительности". В примере 2 оценку проводили следующим образом: 0 - кожа головки полового члена была очень чувствительной, 1 - кожа головки полового члена была немного более чувствительной, 2 - кожа головки полового члена характеризовалась нормальной чувствительностью, 3 - кожа головки полового члена характеризовалась немного меньшей чувствительностью, 4 - кожа головки полового члена характеризовалась явным снижением чувствительности, 5 - кожа головки полового члена характеризовалась выраженным снижением чувствительности.

Оценка IELT (только мужчины).

Время задержки интравагинальной эякуляции (IELT) представляет собой время, необходимое мужчине для эякуляции в ходе вагинального проникновения. Известно, что IELT различается не только от человека к человеку, но также и от одного раза к другому для одного и того же мужчины и имеет тенденцию к снижению с возрастом. Исследования продемонстрировали, что среднее IELT снижается с возрастом (в возрасте 18-30 лет: 6,5 мин, в возрасте 31-50 лет: 5,4 мин, в возрасте старше 51: 4,3 мин).

Участники-мужчины в примерах 1 и 2 регистрировали IELT в ходе исследований. Оценка выделения смазки (только женщины).

При этой оценке оценивается, насколько сложно/легко было достичь выделения смазки ("увлажнения") во время сексуальной активности или полового акта. В примере 1 выделение смазки оценивали по шкале от 1 до 5, где 1 - "очень сложно", 2 - "сложно", 3 - "нормально", 4 - "легко", и 5 - "очень легко".

В примере 2 оценку проводили следующим образом: 0 - чрезвычайно сложно или невозможно, 1 - очень сложно, 2 - нормально, 3 - легче, чем в нормальном состоянии, 4 - очень легко, 5 - очень легко (действительно "увлажнение").

Оценка оргазма (только женщины).

При этой оценке оценивается уровень женского оргазма (кульминации) во время сексуальной активности. В примере 1 оргазм оценивали по шкале от 1 до 5, где 1 - "сложно достичь оргазма", 2 - "нормально", 3 - "легко достичь оргазма", 4 - "очень легко достичь оргазма" и 5 - "множественные оргазмы".

В примере 2 оценку проводили следующим образом: 0 - отсутствие оргазма, 1 - сложно достичь оргазма, 2 - нормально, 3 - легко достичь оргазма, 4 - очень легко достичь оргазма, 5 - множественные оргазмы.

Оценка дискомфорта во время проникновения (только женщины, только пример 1).

При этой оценке оценивается уровень дискомфорта или боли у женщин во время или после вагинального проникновения. В примере 1 дискомфорт оценивали по шкале от 1 до 5, где 1 - "высокий", 2 - "умеренный", 3 - "низкий", 4 - "очень низкий" и 5 - "отсутствует".

Как видно в примерах, композиции тестировали на гетеросексуальных парах и гомосексуальных женских парах. Примечательно, что композиции демонстрировали очень значительный эффект у гомосексуальных женщин, тем самым документально подтвердив эффекты у женщин (без какого-либо участия субъекта-мужчины). Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения субъект-человек представляет собой женщину. В другом варианте осуществления настоящего изобретения субъект-человек представляет собой гетеросексуальную женщину. В еще одном варианте осуществления композиции предназначены для применения в улучшении сексуальной функции у женщины в постменопаузе. В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъект-человек представляет собой гетеросексуального мужчину. Даже не тестировали, можно ли ожидать таких же благоприятных эффектов композиций у гомосексуальных мужчин. Таким образом, еще в одном варианте осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой гомосексуального мужчину. Композиция была эффективной у гетеросексуальных пар (т.е. как у мужчин, так и у женщин) при введении в дозе с одним и тем же количеством (т.е. в однократной дозе). Таким образом, еще одним преимуществом настоящего изобретения является однократная доза, которая подходит как мужчинам, так и женщинам.

Не ограничиваясь теорией, композиция может частично работать за счет повышения выработки NO

in situ. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция или однократная доза в соответствии с первым аспектом могут применяться в улучшении генитального кровотока.

Однократная доза по настоящему изобретению предназначена для применения в качестве универсальной дозы. Однако однократная доза рассчитана на сексуально здорового субъекта с весом тела 50-75 кг. Для получения максимального эффекта у сексуально дисфункциональных субъектов, а также у субъектов с более высокими значениями веса тела, вероятно, необходимо повысить дозы.

Однако в определенных случаях для достижения желаемого ответа может потребоваться более одной однократной дозы. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения одна или несколько однократных доз вводятся по мере необходимости до сексуальной активности. В качестве альтернативы, можно применять одну или более однократных доз одновременно с другими известными способами лечения сексуальных нарушений или дисфункций. Таким образом, композицию или однократную дозу можно комбинировать с одним или более другими активными ингредиентами. В одном варианте настоящей изобретения дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из группы, состоящей из ингибиторов PDE5, андрогенов, эстрогенов и/или прогестеронов.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что однократную дозу необходимо вводить в определенный период времени до сексуальной активности для достижения наилучшего клинического результата. Важно отметить, что композиции с однократной дозой по настоящему изобретению, как было обнаружено, обеспечивают эффект уже через 30 мин после потребления, и было обнаружено, что максимальный эффект был достигнут уже через 1-1,5 ч. Было выявлено, что эффект медленно снижался на протяжении 24 ч после потребления. Таким образом, в одном варианте осуществления композиция или однократная доза потребляются за 0,5-12,0 ч до сексуальной активности, например, за 0,5-5,5 ч до сексуальной активности, например, за 1,0-5 ч, предпочтительно за 1,0-4,5 ч, более предпочтительно за 1,0-4,0 ч, наиболее предпочтительно за 1,0-3,5 ч, например, за 1,0-3,0 ч до сексуальной активности.

Медицинское применение.

Второй аспект настоящего изобретения относится к композиции или однократной дозе в соответствии с первым аспектом для применения в качестве лекарственного препарата.

Специалисту будет понятно, что для получения максимального эффекта у сексуально дисфункциональных субъектов дозы вероятно должны быть повышены. Значительное повышение дозы (более чем в 2 раза по сравнению с дозами по необходимости, описанными выше) может сопровождаться побочным эффектом (в основном, проблемами с желудком), оказывающим негативный эффект на половое функционирование субъекта, а также на сексуального партнера субъекта. Однако соблюдение описанных в данном документе режимов введения доз обеспечит значительные преимущества также для сексуально дисфункциональных субъектов.

Таким образом, более конкретно, второй аспект относится к фармацевтической композиции или однократной дозе в соответствии с первым аспектом для применения в лечении нарушения, связанного с сексуальной активностью, или дисфункции у субъекта-человека.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание, нарушение или дисфункция, связанные с сексуальной активностью, выбраны из эндотелиальной дисфункции, эректильной дисфункции, нарушения сексуального возбуждения, гипоактивного нарушения сексуального влечения (HSDD), отвращения к половым сношениям (SAD), оргазмического нарушения (аноргазмии), преждевременной эякуляции, диспареунии, вагинизма и/или сексуальной неудовлетворенности (неспецифической).

Аспекты настоящего изобретения.

1. Композиция, содержащая L-аргинин и L-цитруллин или физиологически приемлемую соль или гидрат любого из них, где молярное соотношение L-аргинин:L-цитруллин находится в диапазоне от 2,2:1 до 10,0:1, предпочтительно от 2,2:1 до 5,8:1, еще более предпочтительно от 3:1 до 5:1.

2. Композиция в соответствии с вышеуказанным аспектом 1, где композиция содержит один или более проантоцианидинов.

3. Композиция в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов, где композиция представлена в лекарственной форме с однократной дозой, и где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата составляет по меньшей мере 4,0 г, например, в диапазоне 4,0-10,0 г, предпочтительно 4,0-8,0 г.

4. Композиция в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов 1-3, где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата составляет по меньшей мере 4,0 г, например, в диапазоне 4,0-10,0 г, и содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата составляет по меньшей мере 1,0 г, например, предпочтительно в диапазоне 1,0-3,0 г.

5. Композиция или однократная доза в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов для применения в улучшении сексуальной функции у сексуально здорового субъекта-человека.

6. Композиция или однократная доза для применения в соответствии с вышеуказанным аспектом 5 для применения в повышении сексуального возбуждения у сексуально здорового субъекта-человека.

7. Композиция или однократная доза для применения в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов 5 или вышеуказанного аспекта 6, где субъект-человек является женщиной.

8. Композиция или однократная доза для применения в соответствии с вышеуказанным аспектом 7 для применения в повышении оргазмической функции у сексуально здорового субъекта-женщины.

9. Композиция или однократная доза для применения в соответствии с любым из вышеуказанного аспекта 5 или вышеуказанного аспекта 6, где субъект-человек является мужчиной.

10. Композиция или однократная доза для применения в соответствии с вышеуказанным аспектом 9 для применения в улучшении IELT у сексуально здорового субъекта-мужчины.

11. Однократная доза для применения в соответствии с вышеуказанными аспектами 5-10, где одна или более однократных доз вводятся за 0,5-5,5 ч до сексуальной активности, например, за 1,0-5 ч, предпочтительно 1,0-4,5 ч, более предпочтительно 1,0-4,0 ч, наиболее предпочтительно 1,0-3,5 ч, например, за 1,0-3,0 ч до сексуальной активности.

12. Применение фармацевтической композиции или однократной дозы в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов 1-4 для улучшения сексуальности и/или сексуальной функции здорового субъекта-человека в течение периода времени, составляющего до 6 ч.

13. Способ улучшения сексуальности и/или сексуальной функции здорового субъекта-человека в течение периода времени, составляющего до 6 ч, включающий стадии введения субъекту одной или более однократных доз в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов 1-4.

14. Фармацевтическая композиция или однократная доза в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов 1-4 для применения в качестве лекарственного препарата.

15. Фармацевтическая композиция или однократная доза в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов для применения в лечении сексуального нарушения или дисфункции у субъекта-человека, где сексуальное нарушение или дисфункция выбраны из группы, состоящей из эндотелиальной дисфункции, эректильной дисфункции, импотенции, нарушения сексуального возбуждения, гипоактивного нарушения сексуального влечения (HSDD), отвращения к половым сношениям (SAD), оргазмического нарушения (аноргазмия), преждевременной эякуляции, диспареунии, вагинизма и/или сексуальной неудовлетворенности (неспецифической).

Следующие фигуры и примеры представлены ниже для иллюстрации настоящего изобретения. Они предназначены для иллюстрации и их никоим образом не следует рассматривать как ограничивающие.

Примеры

Общий.

Организация клинических испытаний.

В примере 1 ниже проводили двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание композиции по настоящему изобретению. Формировали две группы, подвергающиеся лечению, состоящие из 10 гетеросексуальных пар и 10 гомосексуальных пар (женщины). Каждая пара в каждой группе, подвергающейся лечению, получила шесть наборов флаконов (с этикетками A-F), содержащих либо активную порошкообразную смесь (3 набора флаконов), либо смесь плацебо (3 набора флаконов), и инструкции по получению тестируемого напитка. Цвет, вкус и запах тестируемых напитков и напиток-плацебо были почти идентичными. Парам предлагали выбрать два флакона с одинаковой этикеткой для потребления перед сексуальной активностью и после этого оценить половой акт.

Флаконы со средством для лечения содержали 12 грамм порошкообразной смеси, содержащей 500 мг витамина С (в виде кальциевой соли аскорбиновой кислоты), 200 МЕ витамина Е (в виде D-альфа-токоферилацетата), 400 мкг фолиевой кислоты, 60 мг кальция, 10 мг альфа-липоевой кислоты, 6 г L-аргинина, 1,5 г L-цитруллин, 1000 мг L-таурина, 100 мг кофеина и 80 мг пикногенола®, при этом оставшаяся часть композиции представляла собой сахар.

Флаконы с плацебо содержали 12 грамм порошкообразной смеси, содержащей 500 мг витамина С (в виде кальциевой соли аскорбиновой кислоты), 200 МЕ витамина Е (в виде D-альфа-токоферилацетата), 400 мкг фолиевой кислоты, 60 мг кальция, 10 мг альфа-липоевой кислоты, 0,5 г L-аргинина, 1000 мг L-таурина и 100 мг кофеина, при этом оставшаяся часть композиции представляла собой сахар.

Внешний вид тестируемых смесей и смесей-плацебо был идентичным. L-аргинин характеризуется нежелательным вкусом и запахом. По причине присутствия небольшого количества L-аргинина в композиции-плацебо вкус и запах тестируемых смесей и смесей-плацебо были (почти) идентичны и неотличимы после смешивания с соответствующим безалкогольным напитком.

В примере 2 ниже проводили двойное слепое клиническое испытание композиции по настоящему изобретению и эталонных композиций, содержащих различные количества активных ингредиентов. Формировали три группы, подвергающиеся лечению, состоящие из 2 гетеросексуальных пар и 2 гомосексуальных пар (женщины). Каждая пара в каждой группе, подвергающейся лечению, тестировала 3 разных композиции. Все пары получили шесть наборов флаконов, содержащих либо активную порошкообразную смесь (все пары получили 2 набора флаконов с этикеткой А), либо эталонную смесь/смесь для лечения (каждая пара получила 2*2 набора флаконов с эталонной смесью/смесью для лечения с этикеткой В-Г соответственно), и инструкции по получению тестируемого напитка. Цвет, вкус и запах тестируемых напитков и эталонных напитков были идентичными. Парам предлагали выбрать два флакона с одинаковой этикеткой для потребления перед сексуальной активностью и после этого оценить половой акт.

Флаконы со средством для лечения с этикеткой "А" содержали 6 г L-аргинина, 1,5 г L-цитруллина и 80 мг пикногенола®, а также смесь добавок, содержащую: 500 мг витамина С (в виде кальциевой соли аскорбиновой кислоты), 200 МЕ витамина Е (в виде D-альфа-токоферилацетата), 400 мкг фолиевой кислоты, 60 мг кальция, 10 мг альфа-липоевой кислоты, 1000 мг L-таурина и 100 мг кофеина.

Эталонные флаконы с этикеткой "В" содержали 6 г L-аргинина, 1,5 г L-цитруллина, а также смесь добавок, содержащую: 500 мг витамина С (в виде кальциевой соли аскорбиновой кислоты), 200 МЕ витамина Е (в виде D-альфа-токоферилацетата), 400 мкг фолиевой кислоты, 60 мг кальция, 10 мг альфа-липоевой кислоты, 1000 мг L-таурина и 100 мг кофеина. В этих композициях отсутствовал источник проантоцианидинов пикногенол® по сравнению с флаконами А.

Эталонные флаконы с этикеткой "С" содержали 6 г L-аргинина и 80 мг пикногенола®, а также смесь добавок, содержащую: 500 мг витамина С (в виде кальциевой соли аскорбиновой кислоты), 200 МЕ витамина Е (в виде D-альфа-токоферилацетата), 400 мкг фолиевой кислоты, 60 мг кальция, 10 мг альфа-липоевой кислоты, 1000 мг L-таурина и 100 мг кофеина. В этих композициях отсутствовал цитруллин по сравнению с флаконами А.

Флаконы со средством для лечения (композиции по настоящему изобретению) с этикеткой "D" содержали 6 г L-аргинина, 2,0 г L-цитруллина и 80 мг пикногенола®, а также смесь добавок, содержащую: 500 мг витамина С (в виде кальциевой соли аскорбиновой кислоты), 200 МЕ витамина Е (в виде D-альфа-токоферилацетата), 400 мкг фолиевой кислоты, 60 мг кальция, 10 мг альфа-липоевой кислоты, 1000 мг L-таурина и 100 мг кофеина. Эти композиции содержали немного более высокое количество цитруллина по сравнению с флаконами А.

Эталонные флаконы с этикеткой "Е" содержали 7,5 г L-цитруллина и 80 мг пикногенола®, а также смесь добавок, содержащую: 500 мг витамина С (в виде кальциевой соли аскорбиновой кислоты), 200 МЕ витамина Е (в виде D-альфа-токоферилацетата), 400 мкг фолиевой кислоты, 60 мг кальция, 10 мг альфа-липоевой кислоты, 1000 мг L-таурина и 100 мг кофеина. Эти композиции содержали общее количество цитруллина, которое было идентичным общему количеству аргинин + цитруллин во флаконах А.

Эталонные флаконы с этикеткой "F" содержали 3 г L-аргинина, 1,5 г L-цитруллина и 80 мг пикногенола®, а также смесь добавок, содержащую: 500 мг витамина С (в виде кальциевой соли аскорбиновой кислоты), 200 МЕ витамина Е (в виде D-альфа-токоферилацетата), 400 микрограмм (мкг) фолиевой кислоты, 60 мг кальция, 10 мг альфа-липоевой кислоты, 1000 мг L-таурина и 100 мг кофеина. Эти композиции содержали пониженное количество аргинина по сравнению с флаконами А.

Эталонные флаконы с этикеткой "G" содержали 3 г L-аргинина, 3,5 г L-цитруллина и 80 мг пикногенола®, а также смесь добавок, содержащую: 500 мг витамина С (в виде кальциевой соли аскорбиновой кислоты), 200 МЕ витамина Е (в виде D-альфа-токоферилацетата), 400 микрограмм (мкг) фолиевой кислоты, 60 мг кальция, 10 мг альфа-липоевой кислоты, 1000 мг L-таурина и 100 мг кофеина. Эти композиции содержали пониженное количество аргинина. Эти композиции содержали пониженное количество аргинина и повышенное количество цитруллина. Общее количество цитруллин + аргинин, которое было идентичным общему количеству аргинин + цитруллин во флаконах А с различным соотношением аргинин:цитруллин.

Цвет, вкус и запах флаконов А-Г были почти идентичными.

Гомосексуальных и гетеросексуальных женщин просили провести оценку сексуального возбуждения, оценку выделения смазки, оценку оргазма, оценку эмоционального удовлетворения и оценку полового акта в целом по общей шкале от 1 до 5 (пример 1) или от 0 до 5 (пример 2).

Гетеросексуальных мужчин просили провести оценку сексуального возбуждения, оценку эмоционального удовлетворения, полового акта в целом, оценку твердости эрекции, оценку снижения чувствительности полового члена по шкале от 1 до 5 (пример 1) или от 0 до 5 (пример 2) и провести оценку IELT.

Исследование проводили под наблюдением врача (исследователя), которого не информировали об идентичности набора флаконов или содержимого тестируемых смесей. Тестирование проводили с соблюдением конфиденциальности как для участников, так и для исследователя.

Пары получили инструкции, указанные ниже.

Инструкции.

1) Запланируйте тест/событие полового акта.

Запланируйте событие полового акта. Начинайте процедуру теста только в том случае, если у вас есть разумные основания полагать, что другие условия благоприятны для сексуального возбуждения.

Выберите 2 флакона с одинаковой этикеткой. Вы можете выбрать любую этикетку.

2) Получение тестируемого напитка.

Непосредственно перед потреблением добавьте безалкогольный напиток (лимонад) в тестируемые флаконы (прим. 250 мл) и смешайте с сухим порошком посредством осторожного встряхивания тестируемого флакона, пока весь сухой порошок не растворится (это может занять несколько минут. Важно, чтобы материал полностью растворился в исследуемом флаконе) с получением тестируемого напитка. Обратите внимание на этикетку флакона, а также время и дату потребления тестируемого напитка в прилагаемой анкете.

3) Потребление тестируемого напитка.

Выпейте один тестируемый напиток на субъекта за по меньшей мере 1 ч, предпочтительно за 2-3 ч и не более чем за 5 ч до запланированного события полового акта. Пожалуйста, потребляйте тестируемый напиток за по меньшей мере час до потребления еды с низким содержанием жира или, в качестве альтернативы, через по меньшей мере два часа после потребления еды с низким содержанием жира.

4) Половой акт.

Выполните половой акт через по меньшей мере 1 ч, предпочтительно через 2-3 ч и не более чем через 5 ч после потребления тестируемого напитка.

5) Анкета.

После полового акта (предпочтительно немедленно после полового акта), пожалуйста, ответьте на вопросы из анкеты посредством заполнения прилагаемой формы для регистрации данных.

6) Повторите процедуру.

Повторите указанную выше процедуру 6 раз (пока не будут потреблены все флаконы). Каждое событие полового акта должен быть разделено по меньшей мере двумя днями без сексуальной активности. Пожалуйста, отвечайте на вопросы из анкеты после каждого события полового акта.

Все тестируемые субъекты определили свое сексуальное функционирование как нормальное (без сексуальных дисфункций) до исследования.

Пример 1а. Результаты по гетеросексуальным мужчинам.

В примере 1 парный t-критерий применяли для сравнения средних оценок в группах, подвергающихся лечению (гетеросексуальные мужчины, гетеросексуальные женщины или гомосексуальные женщины), с группами плацебо (гетеросексуальные мужчины, гетеросексуальные женщины или гомосексуальные женщины).

Парный t-критерий. Есть ли разница между группой плацебо и группой, подвергающейся лечению, по различным оценкам?

Нулевая гипотеза $\mu_D = 0$.

Альтернативная гипотеза $\mu_D > 0$.

Уровень значимости $\alpha = 0,05$, $t = 1,833$ при $\alpha = 0,05$ и степени свободы = 9.

$$t = \frac{\bar{D}}{s_D / \sqrt{n}}$$

где \bar{D} и S_D^2 заданы следующим образом:

$$\bar{D} = \frac{\sum_i^n D_i}{n}, \quad S_D^2 = \frac{\sum_i^n (D_i - \bar{D})^2}{n-1}$$

и $D_i = X_i - Y_i$.

Оценка сексуального возбуждения.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,43 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (MJ)	3,00	5,00	2,00
2 (DL)	3,00	5,00	2,00
3 (JR)	3,00	3,00	0,00
4 (AM)	3,67	5,00	1,33
5 (TM)	3,00	5,00	2,00
6 (MS)	2,67	5,00	2,33
7 (NE)	3,67	5,00	1,33
8 (RH)	3,00	3,00	0,00
9 (TR)	3,67	5,00	1,33
10 (MW)	3,00	5,00	2,00
СУММА (X-Y)			14,3
\bar{D} (средняя разница)			1,43
S_D			1,14
t-значение			2,98
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка эмоционального удовлетворения.

Вывод: среднее улучшение составляет 1,00 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (MJ)	3,00	4,00	1,00
2 (DL)	3,00	4,00	1,00
3 (JR)	2,00	3,00	1,00
4 (AM)	3,33	4,00	0,67
5 (TM)	2,67	4,00	1,33
6 (MS)	2,33	4,00	1,67
7 (NE)	3,00	4,00	1,00
8 (RH)	2,67	3,00	0,33
9 (TR)	3,00	4,00	1,00
10 (MW)	3,00	4,00	1,00
СУММА (X-Y)			10,0
\bar{D} (средняя разница)			1,00
S_D			0,60
t-значение			5,37
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка полового акта в целом.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,00 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (MJ)	3,00	4,00	1,00
2 (DL)	3,00	4,00	1,00
3 (JR)	2,00	3,00	1,00
4 (AM)	3,33	4,00	0,67
5 (TM)	2,67	4,00	1,33
6 (MS)	2,33	4,00	1,67
7 (NE)	3,00	4,00	1,00
8 (RH)	2,67	3,00	0,33
9 (TR)	3,00	4,00	1,00
10 (MW)	3,00	4,00	1,00
СУММА (X-Y)			10,0
\bar{D} (средняя разница)			1,00
S_D			0,59
t-значение			5,37
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка твердости эрекции.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 0,73 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (MJ)	3,00	4,00	1,00
2 (DL)	3,00	4,00	1,00
3 (JR)	3,00	3,00	0,00
4 (AM)	3,33	4,00	0,67
5 (TM)	3,00	4,00	1,00
6 (MS)	3,00	4,00	1,00
7 (NE)	3,33	4,00	0,67
8 (RH)	3,00	3,00	0,00
9 (TR)	3,33	4,00	0,67
10 (MW)	3,00	4,33	0,67
СУММА (X-Y)			7,34
\bar{D} (средняя разница)			0,73
S_D			0,63
t-значение			3,37
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка снижения чувствительности полового члена.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,83 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (MJ)	2,00	4,00	2,00
2 (DL)	1,67	4,00	2,33
3 (JR)	1,00	1,00	0,00
4 (AM)	2,00	4,00	2,00
5 (TM)	1,67	4,00	2,33
6 (MS)	1,00	4,00	3,00
7 (NE)	2,33	4,00	1,67
8 (RH)	1,33	2,00	0,67
9 (TR)	2,67	4,00	1,33
10 (MW)	1,00	4,00	3,00
СУММА (X-Y)			18,3
\bar{D} (средняя разница)			1,83
S_D			1,39
t-значение			4,16
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка IELT.

Известно, что IELT различается не только от человека к человеку, но и от одного раза к другому для одного и того же мужчины и имеет тенденцию к снижению с возрастом. Исследования продемонстрировали, что среднее IELT снижается с возрастом (18-30: 6,5 мин, 31-50: 5,4 мин, старше 51: 4,3 мин). Среднее IELT для всех участников составляло 5,4 мин. Некоторые лекарственные препараты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), влияют на IELT.

Вывод: тестируемая композиция демонстрирует среднее улучшение 236,8 с, что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Плацебо (сек) (Y)	Лечение (сек) (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (MJ)	387	784	397

2 (DL)	373	775	402
3 (JR)	367	361	-6
4 (AM)	484	728	244
5 (TM)	345	680	335
6 (MS)	339	686	347
7 (NE)	447	693	246
8 (RH)	289	299	10
9 (TR)	381	579	198
10 (MW)	386	581	195
СУММА (X-Y)			2368
\bar{D} (средняя разница)			236,8
S_D			170,8
t-значение			4,38
t-значение > 1,833			Значительная разница

Пример 1b. Результаты по гетеросексуальным женщинам.

Оценка сексуального возбуждения.

Сексуальное возбуждение (также сексуальное желание) представляет собой возбуждение сексуального желания во время или в ожидании сексуальной активности. Ряд физиологических реакций возникает в организме и в сознании как подготовка к половому акту и продолжается в ходе него. Мужское возбуждение будет приводить к эрекции, а на женское возбуждение организм реагирует набуханием тканей, имеющих отношение к половому акту, таких как соски, вульва, клитор, стенки влагалища, и выделением вагинальной смазки. Психологические стимулы и физические стимулы, такие как прикосновение, а также внутренние колебания уровня гормонов могут влиять на сексуальное возбуждение.

Сексуальное возбуждение имеет несколько стадий и может не приводить к какой-либо действительной сексуальной активности, кроме психологического возбуждения и сопровождающих его физиологических изменений. При достаточной сексуальной стимуляции сексуальное возбуждение у людей достигает кульминации во время оргазма. К этому также можно стремиться для возбуждения как такового, даже при отсутствии оргазма.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,3 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$). 2 женщины (LR и HN) (=80%) считаются не ответившими на лечение. КА определяется как среднее значение для ответившего на лечение.

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (LP)	3,00	5,00	2,00
2 (IM)	3,67	5,00	1,33
3 (SR)	3,00	5,00	2,00
4 (BL)	3,33	5,00	1,67
5 (DS)	3,33	5,00	1,67
6 (KA)	2,00	2,67	0,67
7 (MR)	2,67	5,00	2,33
8 (TC)	3,67	5,00	1,33
9 (LR)	3,00	3,00	0,00
10 (HN)	1,00	1,00	0,00
СУММА (X-Y)			13,0
\bar{D} (средняя разница)			1,30
S_D			0,55
t-значение			7,48
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка выделения смазки.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,3 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (LP)	3,00	5,00	2,00
2 (IM)	3,67	5,00	1,33
3 (SR)	3,00	5,00	2,00

4 (BL)	3,33	5,00	1,67
5 (DS)	3,33	5,00	1,67
6 (KA)	2,33	3,00	0,67
7 (MR)	2,67	5,00	2,33
8 (TC)	3,67	5,00	1,33
9 (LR)	2,33	3,00	0,67
10 (HN)	1,00	1,00	0,00
СУММА (X-Y)			13,7
\bar{D} (средняя разница)			1,37
S_D			0,56
t-значение			7,68
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка оргазма.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,6 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (LP)	2,00	4,67	2,67
2 (IM)	2,67	5,00	2,33
3 (SR)	2,00	4,00	2,00
4 (BL)	2,67	5,00	2,33
5 (DS)	2,00	4,00	2,00
6 (KA)	1,33	2,00	0,67
7 (MR)	1,67	4,00	2,33
8 (TC)	2,67	4,00	1,33
9 (LR)	1,33	2,00	0,67
10 (HN)	1,00	1,00	0,00
СУММА (X-Y)			16,3
\bar{D} (средняя разница)			1,63
S_D			0,69
t-значение			7,50
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка эмоционального удовлетворения.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 0,9 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (LP)	3,00	4,00	1,00
2 (IM)	3,33	4,00	0,67
3 (SR)	3,00	4,00	1,00
4 (BL)	3,00	4,00	1,00
5 (DS)	2,67	4,00	1,33
6 (KA)	2,33	3,00	0,67
7 (MR)	2,67	4,00	1,33
8 (TC)	3,00	4,00	1,00
9 (LR)	2,33	3,00	0,67
10 (HN)	1,00	2,00	1,00
СУММА (X-Y)			9,67
\bar{D} (средняя разница)			0,97
S_D			0,46
t-значение			6,67
t-значение > 1,833			Значительная
			разница

Оценка дискомфорта во время проникновения.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 0,9 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (LP)	4,00	5,00	1,00
2 (IM)	4,33	5,00	0,67
3 (SR)	4,00	5,00	1,00
4 (BL)	3,67	5,00	1,33
5 (DS)	3,67	5,00	1,33
6 (KA)	3,33	4,00	0,67
7 (MR)	3,67	5,00	1,33
8 (TC)	4,00	5,00	1,00
9 (LR)	3,00	4,00	1,00
10 (HN)	2,00	2,00	0,00
СУММА (X-Y)			9,33
\bar{D} (средняя разница)			0,93
S_D			0,42
t-значение			6,94
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка полового акта в целом.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 0,9 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (LP)	3,00	4,00	1,00
2 (IM)	3,00	4,00	1,00
3 (SR)	3,00	4,00	1,00
4 (BL)	3,00	4,00	1,00
5 (DS)	2,67	4,00	1,33
6 (KA)	2,33	3,00	0,67
7 (MR)	2,67	4,00	1,33
8 (TC)	3,00	4,00	1,00
9 (LR)	2,33	3,00	0,67
10 (HN)	1,00	2,00	1,00
СУММА (X-Y)			10,00
\bar{D} (средняя разница)			1,0
S_D			0,44
t-значение			7,12
t-значение > 1,833			Значительная разница

Пример 1с. Результаты по гомосексуальным женщинам.

Оценка сексуального возбуждения.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,6 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (KL)	3,67	5,00	1,33
2 (LN)	3,00	5,00	2,00
3 (CF)	2,00	5,00	3,00

4 (EM)	3,00	5,00	2,00
5 (JS)	3,00	3,00	0,00
6 (FW)	2,67	5,00	2,33
7 (MB)	3,00	3,00	0,00
8 (EP)	3,67	5,00	1,33
9 (AS)	3,00	5,00	2,00
10 (VT)	3,00	5,00	2,00
СУММА (X-Y)			16,0
\bar{D} (средняя разница)			1,60
S_D			1,33
t-значение			3,78
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка выделения смазки.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,5 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y) Среднее значение из 3 тестов	Оценка лечения (X) Среднее значение из 3 тестов	X-Y
1 (KL)	3,67	5,00	1,33

2 (LN)	3,00	5,00	2,00
3 (CF)	2,33	5,00	2,67
4 (EM)	3,00	5,00	2,00
5 (JS)	3,00	3,00	0,00
6 (FW)	2,67	5,00	2,33
7 (MB)	3,67	3,00	-0,67
8 (EP)	3,67	5,00	1,33
9 (AS)	3,00	5,00	2,00
10 (VT)	3,00	5,00	2,00
СУММА (X-Y)			15,0
\bar{D} (средняя разница)			1,50
S_D			1,40
t-значение			3,39
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка оргазма.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,9 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (KL)	2,67	4,00	1,33
2 (LN)	3,00	5,00	2,00
3 (CF)	1,33	4,00	2,67
4 (EM)	2,00	5,00	3,00
5 (JS)	2,00	2,00	0,00
6 (FW)	2,00	4,00	2,00
7 (MB)	2,00	2,00	0,00
8 (EP)	2,67	5,00	2,33
9 (AS)	2,00	4,00	2,00
10 (VT)	2,00	4,67	2,67
СУММА (X-Y)			18,0
\bar{D} (средняя разница)			1,80
S_D			1,51
t-значение			3,78
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка эмоционального удовлетворения.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,1 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (KL)	3,33	4,00	0,67
2 (LN)	3,00	4,00	1,00
3 (CF)	2,33	4,00	1,67
4 (EM)	3,00	4,00	1,00
5 (JS)	2,33	3,00	0,67
6 (FW)	2,33	4,00	1,67
7 (MB)	3,00	4,00	1,00
8 (EP)	3,00	4,00	1,00
9 (AS)	2,33	4,00	1,67
10 (VT)	3,00	4,00	1,00
СУММА (X-Y)			11,4
\bar{D} (средняя разница)			1,14
S_D			0,74
t-значение			4,88
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка дискомфорта во время проникновения.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,0 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (KL)	3,67	5,00	1,33
2 (LN)	4,00	5,00	1,00
3 (CF)	3,33	5,00	1,67
4 (EM)	4,00	5,00	1,00
5 (JS)	4,00	4,00	0,00
6 (FW)	3,33	5,00	1,67
7 (MB)	4,00	4,00	0,00
8 (EP)	4,33	5,00	0,67
9 (AS)	3,00	5,00	2,00
10 (VT)	4,00	5,00	1,00
СУММА (X-Y)			10,3
\bar{D} (средняя разница)			1,03
S_D			0,95
t-значение			3,43
t-значение > 1,833			Значительная разница

Оценка полового акта в целом.

Вывод: результаты демонстрируют среднее улучшение на 1,1 балла (по шкале от 1 до 5), что является статистически значимым ($P < 0,05$).

Подробные результаты.

Индивидуум	Оценка плацебо (Y)	Оценка лечения (X)	X-Y
	Среднее значение из 3 тестов	Среднее значение из 3 тестов	
1 (KL)	2,67	4,00	1,33
2 (LN)	2,00	4,00	2,00
3 (CF)	2,33	4,00	1,67
4 (EM)	3,00	4,00	1,00
5 (JS)	3,00	3,00	0,00
6 (FW)	2,33	4,00	1,67
7 (MB)	3,00	3,00	0,00
8 (EP)	3,33	4,00	0,67
9 (AS)	2,67	4,00	1,33
10 (VT)	3,00	4,00	1,00
СУММА (X-Y)			10,7
\bar{D} (средняя разница)			1,07
S_D			0,87
t-значение			3,86
t-значение > 1,833			Значительная разница

Общие наблюдения после примера 1.

Все участники положительно ответили на испытываемый состав, и эффект испытываемого состава статистически значимо отличается от плацебо. Примерно 80% испытываемых субъектов значительно ответили на тестируемое лечение, в то время как прим. 20% испытываемых субъектов испытали лишь незначительные улучшения. Этим последним участникам, несмотря на то, что наблюдался небольшой положительный ответ, классифицировали как функционально "не ответивших на лечение" (мужчины (2/10), женщины (5/20)).

Пример 2. Сравнение композиций.

Состав А.

Ответившие на лечение.

В среднем прим. 80% испытываемых субъектов в примере 2 значительно ответили на лечение тестируемым составом А, в то время как 20% продемонстрировали лишь незначительные улучшения. Ни один из субъектов не продемонстрировал снижение сексуальных впечатлений. Эти результаты подтверждают выводы из примера 1. Не ответившие на лечение формулой А также не отвечали на лечение всеми другими составами.

	Отвeтившие на лечение	Не отвeтившие на лечение	% отвeтивших на лечение
Мужчины	5,0	1,0	83%
Женщины (все)	14,0	4,0	78%
Гетеросексуальные женщины	4,0	2,0	67%
Гомосексуальные женщины	19,0	5,0	79%

Эффект.

Без учета не ответивших на лечение эффект состава А был очень выражен, что видно в таблицах ниже, где числа представляют собой средние баллы по анкетам для ответивших на лечение.

Мужчины, ответившие на лечение	Состав А	Нормальный
Сексуальное возбуждение	4,9	2,0
Твердость эрекции	5,0	2,0
Снижение чувствительности полового члена	4,8	2,0
Эмоциональное удовлетворение	4,6	2,0
Половой акт в целом	4,8	2,0
Средняя оценка	4,8	2,0
IELT	707,6 (сек)	(Среднее IELT для плацебо составило 392 в примере 1 испытания)

Гетеросексуальные женщины, ответившие на лечение	Состав А	Нормальный
Сексуальное возбуждение	5,0	2,0
Выделение смазки	4,8	2,0
Оргазм	4,2	2,0
Эмоциональное удовлетворение	4,7	2,0
Половой акт в целом	4,7	2,0
Средняя оценка	4,7	2,0
Гомосексуальные женщины, ответившие на лечение	Состав А	Нормальный
Сексуальное возбуждение	4,9	2,0
Выделение смазки	4,8	2,0
Оргазм	4,6	2,0
Эмоциональное удовлетворение	4,9	2,0
Половой акт в целом	4,8	2,0
Средняя оценка	4,8	2,0

Состав (формула) А по сравнению с другими составами.

	Сравнение составов			
	Средняя оценка	Мужчины	Женщины (все)	Гетеросексуальные женщины
Состав А	4,8	4,9	4,8	4,7
Сост. В	3,8	4,0	3,7	3,6
Сост. С	3,1	3,3	3,1	3,3
Сост. D	4,7	4,9	4,7	4,5
Сост. E	3,0	3,0	3,0	3,0
Сост. F	2,9	3,0	2,9	3,0
Сост. G	2,9	2,9	3,0	3,0

В случае ответивших на лечение результат демонстрирует, что все составы значительно лучше "нормального уровня", т.е. что все составы эффективны. Однако формулы А и D лучше, чем формула В, а формулы В лучше, чем формулы С, Е, F и G.

Сравнение формулы А с формулами Е, F и G демонстрирует, что присутствие значительных количеств аргинина (по меньшей мере 4,0 г) является предпочтительным, и что полученный таким образом эффект не может быть заменен посредством повышения количеств цитруллина.

Сравнение формулы А с формулой С демонстрирует, что присутствие цитруллина (по меньшей мере 1,0 г) является предпочтительным, и что полученный таким образом эффект может быть заменен посредством повышения количества аргинина.

Сравнение формулы А с формулой В демонстрирует, что присутствие проантоцианидинов является очень предпочтительным.

Сравнение формулы А с формулой D демонстрирует, что повышение количества цитруллина (до по меньшей мере 2,0 г) не приводит к значительно лучшему эффекту.

В совокупности эти результаты демонстрируют, что присутствие как аргинина, так и цитруллина в эффективных составах является предпочтительным, при этом аргинин присутствует в избытке по отношению к цитруллину; аргинин должен предпочтительно присутствовать в количестве по меньшей мере 4 г, предпочтительно 6 г; цитруллин предпочтительно должен присутствовать в количестве по меньшей мере 1 г, предпочтительно 1,5 г; предпочтительно должны присутствовать проантоцианидины (количество которых можно снизить, поскольку этот ингредиент считается необходимым только в качестве катализатора).

Первичные данные.

В таблицах ниже показаны результаты испытания в примере 2 (в скобках показаны номер испытуемой пары, пол, инициалы, пол партнера). Испытуемый субъект (1, М, ВG, F), следовательно, из испытуемой пары 1, мужчина, инициалы ВG, и его партнером является женщина).

Испытуемая пара								
(1, М, ВG, F)	A	A	B	B	E	E	N	N
Оценка сексуального возбуждения	5	5	4	4	3	3	2	2
IELT (сек.)	688	701	612	619	402	415		
Твердость эрекции	5	5	4	4	3	3	2	2
Снижение чувствительности полового члена	5	5	4	4	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	4	4	3	3	2	2
Половой акт в	5	5	4	4	3	3	2	2

целом								
(1, F, HG, M))								
Оценка сексуального возбуждения	5	5	4	4	3	3	2	2
Оценка выделения смазки	5	5	4	4	3	3	2	2
Оценка оргазма	4	4	3	3	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	4	4	3	3	2	2
Половой акт в целом	5	5	4	4	3	3	2	2
(2, M, DA, F)								
Оценка сексуального возбуждения	2	2	2	2	2	2	2	2
IELT (сек.)	356	351	339	343	329	334		
Твердость эрекции	2	2	2	2	2	2	2	2
Снижение чувствительности полового члена	2	2	2	2	2	2	2	2
Эмоциональное удовлетворение	2	2	2	2	2	2	2	2

Половой акт в целом	2	2	2	2	2	2	2	2
(2, F, SH, M)								
Оценка сексуального возбуждения	5	5	4	4	3	3	2	2
Оценка выделения смазки	5	5	3	3	3	3	2	2
Оценка оргазма	4	4	3	3	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	4	4	3	4	3	3	2	2
Половой акт в целом	4	4	3	3	3	3	2	2
(7, F, EV, F)								
Оценка сексуального возбуждения	5	5	4	4	3	3	2	2
Оценка выделения смазки	5	5	4	4	3	3	2	2
Оценка оргазма	5	4	3	4	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	3	4	4	3	2	2
Половой акт в целом	5	4	4	4	3	3	2	2

(7, F, NS, F)								
Оценка сексуального возбуждения	5	5	4	4	3	3	2	2
Оценка выделения смазки	5	5	4	4	3	3	2	2
Оценка оргазма	5	5	3	3	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	4	4	4	3	2	2
Половой акт в целом	5	5	3	4	3	3	2	2
(8, F, AH, F)								
Оценка сексуального возбуждения	5	5	5	4	2	3	2	2
Оценка выделения смазки	5	5	4	3	3	3	2	2
Оценка оргазма	5	4	3	4	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	4	3	2	3	2	2
Половой акт в целом	5	5	4	4	3	3	2	2
(8, F, CW, F)								
Оценка сексуального возбуждения	4	5	4	4	3	3	2	2
Оценка выделения смазки	5	5	3	4	3	3	2	2
Оценка оргазма	4	4	4	3	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	4	5	4	4	3	3	2	2
Половой акт в целом	4	5	4	4	3	3	2	2

Испытываемая пара								
(3, M, AS, F)	A	A	C	C	F	F	N	N
Оценка сексуального возбуждения	5	5	4	4	3	3	2	2
IELT (сек.)	766	759	492	504	436	424		
Твердость эрекции	5	5	4	4	3	3	2	2
Снижение чувствительности полового члена	5	5	3	4	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	3	4	3	3	2	2

Половой акт в целом	5	5	3	3	3	3	2	2
(3, F, SG, M))								
Оценка сексуального возбуждения	5	5	3	4	3	3	2	2
Оценка выделения смазки	4	5	4	4	3	3	2	2
Оценка оргазма	4	5	3	3	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	3	3	3	3	2	2
Половой акт в целом	5	5	3	3	3	3	2	2
(4, M, MH, F)								
Оценка сексуального возбуждения	5	5	3	3	3	3	2	2
IELT (сек.)	709	728	457	444	405	426		
Твердость эрекции	5	5	3	3	3	3	2	2
Снижение чувствительности полового члена	4	5	3	3	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	4	4	3	3	3	3	2	2

Половой акт в целом	4	4	3	3	3	3	2	2
(4, F, NM, M)								
Оценка сексуального возбуждения	3	3	2	2	2	2	2	2
Оценка выделения смазки	2	2	2	2	2	2	2	2
Оценка оргазма	2	2	2	2	2	2	2	2
Эмоциональное удовлетворение	3	2	2	2	2	2	2	2
Половой акт в целом	2	2	2	2	2	2	2	2
(9, F, BC, F)								
Оценка сексуального возбуждения	2	3	2	2	2	2	2	2
Оценка выделения смазки	3	2	2	2	2	2	2	2
Оценка оргазма	2	2	2	2	2	2	2	2
Эмоциональное удовлетворение	2	2	2	2	2	2	2	2
Половой акт в целом	2	2	2	2	2	2	2	2

(9, F, МК, F)								
Оценка сексуального возбуждения	5	5	3	3	3	3	2	2
Оценка выделения смазки	5	5	3	2	3	3	2	2
Оценка оргазма	5	5	3	3	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	4	2	3	3	2	2	2
Половой акт в целом	4	4	2	3	3	2	2	2
(10, F, JW, F)								
Оценка сексуального возбуждения	4	5	3	3	3	3	2	2
Оценка выделения смазки	5	5	3	4	2	3	2	2
Оценка оргазма	5	5	3	3	3	2	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	3	4	3	3	2	2
Половой акт в целом	5	5	3	3	3	3	2	2
(10, F, TC, F)								
Оценка	5	5	3	4	4	3	2	2
сексуального возбуждения								
Оценка выделения смазки	5	5	3	3	3	3	2	2
Оценка оргазма	4	5	2	3	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	3	4	3	3	2	2
Половой акт в целом	5	5	3	3	3	3	2	2

Испытываемая пара								
(5, M, JC, F)	A	A	D	D	G	G	N	N
Оценка сексуального возбуждения	5	4	5	5	3	3	2	2
IELT (сек.)	685	681	694	699	451	443		
Твердость эрекции	5	5	5	5	3	3	2	2
Снижение чувствительности полового члена	5	5	5	5	2	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	5	5	3	3	2	2
Половой акт в целом	5	5	5	5	3	3	2	2
(5, F, ML, M))								
Оценка сексуального возбуждения	4	5	5	4	3	3	2	2
Оценка выделения смазки	4	5	5	4	3	3	2	2
Оценка оргазма	4	5	4	4	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	4	5	5	5	3	3	2	2
Половой акт в	4	5	5	4	3	3	2	2

целом								
(6, M, CH, F)								
Оценка сексуального возбуждения	5	5	5	5	3	2	2	2
IELT (сек.)	681	678	692	696	417	405		
Твердость эрекции	5	5	5	5	3	3	2	2
Снижение чувствительности полового члена	5	4	5	5	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	4	4	4	5	4	3	2	2
Половой акт в целом	5	5	5	5	3	3	2	2
(6, F, SN, M)								
Оценка сексуального возбуждения	2	3	3	2	2	2	2	2
Оценка выделения смазки	2	2	3	3	2	2	2	2
Оценка оргазма	2	2	2	2	2	2	2	2
Эмоциональное удовлетворение	3	2	3	3	2	2	2	2
Половой акт в	2	2	3	3	2	2	2	2

целом								
(11, F, CJ, F)								
Оценка сексуального возбуждения	5	5	5	5	3	3	2	2
Оценка выделения смазки	4	4	5	4	3	2	2	2
Оценка оргазма	4	4	4	4	2	2	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	5	5	3	3	2	2
Половой акт в целом	5	5	5	5	3	3	2	2
(11, F, MD, F)								
Оценка сексуального возбуждения	5	5	5	5	3	2	2	2
Оценка выделения смазки	5	4	5	5	3	3	2	2
Оценка оргазма	5	4	5	4	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	5	5	5	3	4	2	2
Половой акт в целом	5	5	5	5	3	3	2	2
(12, F, LP, F)								

Оценка сексуального возбуждения	5	5	5	5	3	3	2	2
Оценка выделения смазки	5	4	4	5	3	3	2	2
Оценка оргазма	5	5	5	4	3	3	2	2
Эмоциональное удовлетворение	5	4	5	4	3	4	2	2
Половой акт в целом	5	5	5	4	3	3	2	2
(12, F, VH, F)								
Оценка сексуального возбуждения	3	2	3	2	2	2	2	2
Оценка выделения смазки	3	2	3	3	2	2	2	2
Оценка оргазма	3	2	2	2	2	2	2	2
Эмоциональное удовлетворение	3	3	3	2	2	2	2	2
Половой акт в целом	2	2	3	2	2	2	2	2

Выполняли расчет парного t-критерия.

Авторы настоящего изобретения интерпретируют $\mu_D = 0$ как указание на то, что среднее улучшение для двух композиций одинаково, и $\mu_D > 0$ как указание на то, что средний ответ на состав INXO выше, чем на сравниваемый состав.

Тест нулевой гипотезы $H_0: \mu_D = \mu_{D,0}$ основан на соотношении

$$t = \frac{\bar{D} - \mu_D}{s_D / \sqrt{n}}$$

где \bar{D} и S_D^2 заданы следующим образом:

$$\bar{D} = \frac{\sum_i^n D_i}{n}, \quad S_D^2 = \frac{\sum_i^n (D_i - \bar{D})^2}{n-1}$$

и $D_i = X_i - Y_i$ для $i = 1, 2, 3, \dots, n$.

1. Нулевая гипотеза: $\mu_D = 0$, альтернативная гипотеза: $\mu_D > 0$.

2. Уровень значимости: α .

3. Критерий: отвергнуть нулевую гипотезу, если t больше значения t_α для v степеней свободы ($n-1$).

Сравнение состава А с составом В (Inxo с составом без пикногенола).

Среднюю оценку INXO и состава В рассчитывали на основании индивидуальных оценок по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале твердости эрекции и шкале снижения чувствительности полового члена для мужчин, и средней оценки, основанной на индивидуальных оценках по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале выделения смазки, шкале дискомфорта во время проникновения и шкале оргазма для женщин.

Подробные результаты.

Индивидуум	Средняя оценка Состав А (X _i)	Средняя оценка Состав В (Y _i)	X _i -Y _i
1 (BG)	5,0	4,0	1,0
2 (HG)	4,8	3,8	1,0
3 (DA)	2,0	2,0	0
4 (SH)	4,4	3,3	1,1
5 (EV)	4,8	3,8	1,0
6 (NS)	5,0	3,7	1,3
7 (AH)	4,9	3,8	1,1
8 (CW)	4,5	3,8	0,7
СУММА (X-Y)			7,2
\bar{D} (средняя разница)			0,9
S _D			0,4
t-значение			6,4
t-значение > 3,449, для $\alpha = 0,005$ и 7 степеней свободы. Нулевая гипотеза отвергнута			
Вывод: Значительная разница. Состав А лучше состава В с вероятностью 99,5%. Шанс того, что произошла ошибка типа I, и что состав А не лучше состава В, составляет 0,5%.			

Сравнение состава А с составом С (Inxo с составом с 7,5 г аргинина).

Среднюю оценку INXO и состава С рассчитывали на основании индивидуальных оценок по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале твердости эрекции и шкале снижения чувствительности полового члена для мужчин, и средней оценки, основанной на индивидуальных оценках по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале выделения смазки, шкале дискомфорта во время проникновения и шкале оргазма для женщин.

Подробные результаты.

Индивидуум	Средняя оценка Состав А (X _i)	Средняя оценка Состав С (Y _i)	X _i -Y _i
1 (AS)	5,0	3,6	1,4
2 (SG)	4,8	3,3	1,5
3 (MH)	4,5	3,0	1,5
4 (NM)	2,3	2,0	0,3
5 (BC)	2,2	2,0	0,2
6 (MK)	4,7	2,7	2,0
7 (JW)	4,9	3,2	1,7
8 (TC)	4,9	3,1	1,8
СУММА (X-Y)			10,4
\bar{D} (средняя разница)			1,3
S _D			0,7
t-значение			5,4
t-значение > 3,499, для $\alpha = 0,01$ и 7 степеней свободы. Нулевая гипотеза отвергнута.			
Вывод: Значительная разница. Состав А лучше состава С с вероятностью 99,5%. Вероятность того, что произошла ошибка типа I, и что состав А не лучше состава С, составляет 0,5%.			

Сравнение состава А с составом D (Inxo с составом с дополнительным количеством цитруллина).

Среднюю оценку INXO и состава D рассчитывали на основании индивидуальных оценок по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале твердости эрекции и шкале снижения чувствительности полового члена для мужчин, и средней оценки, основанной на индивидуальных оценках по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале выделения смазки, шкале дискомфорта во время проникновения и шкале оргазма для женщин.

Подробные результаты.

Индивидуум	Средняя оценка Состав D (X_i)	Средняя оценка Состав A (Y_i)	$X_i - Y_i$
1 (JC)	5,0	4,9	0,1
2 (ML)	4,5	4,5	0
3 (CH)	4,9	4,7	0,2
4 (SN)	2,7	2,2	0,5
5 (CJ)	4,7	4,6	0,1
6 (MD)	4,9	4,8	0,1
7 (LP)	4,6	4,8	-0,2
8 (VH)	2,5	2,5	0
СУММА (X-Y)			0,8
\bar{D} (средняя разница)			0,1
S_D			0,2
t-значение			1,41
t-значение > 1,415, для $\alpha = 0,10$ и 7 степеней свободы. Нулевая гипотеза не может быть отвергнута.			
Вывод: Разница незначительна. Авторы настоящего изобретения не могут сделать вывод с 90% вероятностью того, что состав D лучше, чем состав A.			

Сравнение состава А с составом Е (Inxo с составом с 7,5 г цитруллина).

Среднюю оценку INXO и состава Е рассчитывали на основании индивидуальных оценок по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале твердости эрекции и шкале снижения чувствительности полового члена для мужчин, и средней оценки, основанной на индивидуальных оценках по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале выделения смазки, шкале дискомфорта во время проникновения и шкале оргазма для женщин.

Подробные результаты.

Индивидуум	Средняя оценка Состав А (X _i)	Средняя оценка Состав Е (X _i)	X _i -Y _i
1 (BG)	5,0	3,0	2
2 (HG)	4,8	3,0	1,8
3 (DA)	2,0	2,0	0
4 (SH)	4,4	3,0	1,4
5 (EV)	4,8	3,1	1,7
6 (NS)	4,8	3,1	1,7
7 (AH)	4,8	2,8	2
8 (CW)	4,4	3,0	1,4
СУММА (X-Y)			12
\bar{D} (средняя разница)			1,5
S _D			0,65
t-значение			6,5
t-значение > 3,499, для $\alpha = 0,005$ и 7 степеней свободы. Нулевая гипотеза отвергнута.			
Вывод: Значительная разница. Состав А лучше состава Е с вероятностью 99,5%. Вероятность того, что произошла ошибка типа I, и что состав А не лучше состава Е, составляет 0,5%.			

Сравнение состава А с составом F (Inxo с составом с низким количеством аргинина).

Среднюю оценку INXO и состава F рассчитывали на основании индивидуальных оценок по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале твердости эрекции и шкале снижения чувствительности полового члена для мужчин, и средней оценки, основанной на индивидуальных оценках по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале выделения смазки, шкале дискомфорта во время проникновения и шкале оргазма для женщин.

Подробные результаты.

Индивидуум	Средняя оценка Состав А (X _i)	Средняя оценка Состав F (X _i)	X _i -Y _i
1 (AS)	5,0	3,0	2,0
2 (SG)	4,8	3,0	1,8
3 (MH)	4,5	3,0	1,5
4 (NM)	2,3	2,0	0,3
5 (BC)	2,2	2,0	0,2
6 (MK)	4,6	2,8	1,8
7 (JW)	4,9	2,8	2,1
8 (TC)	4,9	3,1	1,8
СУММА (X-Y)			11,5
\bar{D} (средняя разница)			1,4
S _D			0,8
t-значение			5,4
t-значение > 3,499, для $\alpha = 0,005$ и 7 степеней свободы. Нулевая гипотеза отвергнута.			
Вывод: Значительная разница. Состав А лучше состава F с вероятностью 99,5%. Вероятность того, что произошла ошибка типа I, и что состав А не лучше состава F, составляет 0,5%.			

Сравнение состава А с составом G (Inxo с составом с большим количеством цитрулина и меньшим количеством аргинина).

Среднюю оценку INXO и состава G рассчитывали на основании индивидуальных оценок по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале твердости эрекции и шкале снижения чувствительности полового члена для мужчин, и средней оценки, основанной на индивидуальных оценках по шкале сексуального возбуждения, шкале эмоционального удовлетворения, шкале оценки полового акта в целом, шкале выделения смазки, шкале дискомфорта во время проникновения и шкале оргазма для женщин.

Подробные результаты.

Индивидуум	Средняя оценка Состав А (X_i)	Средняя оценка Состав G (X_i)	$X_i - Y_i$
1 (JC)	4,9	2,9	2,0
2 (ML)	4,5	3,0	1,5
3 (CH)	4,7	3,0	1,7
4 (SN)	2,2	2,0	0,2
5 (CJ)	4,6	2,7	1,9
6 (MD)	4,8	3,0	1,8
7 (LP)	4,8	3,1	1,7
8 (VH)	2,5	2,0	0,5
СУММА (X-Y)			11,3
\bar{D} (средняя разница)			1,41
S_D			0,68
t-значение			5,9
t-значение > 3,499, для $\alpha = 0,005$ и 7 степеней свободы. Нулевая гипотеза отвергнута.			
Вывод: Значительная разница. Состав А лучше состава G с вероятностью 99,5%. Вероятность того, что произошла ошибка типа I, и что состав А не лучше состава G, составляет 0,5%.			

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение за 0,5-5,5 ч до сексуальной активности по необходимости композиции или однократной дозы, содержащих L-аргинин и L-цитруллин или физиологически приемлемую соль или гидрат любого из них, где содержание L-аргинина или его физиологически приемлемой соли или гидрата составляет по меньшей мере 4,0 г и содержание L-цитруллина или его физиологически приемлемой соли или гидрата составляет по меньшей мере 1,0 г, где молярное соотношение L-аргинин:L-цитруллин находится в диапазоне от 2,0:1 до 10,0:1, для улучшения сексуальной функции у сексуально здорового субъекта-человека в течение периода времени, составляющего до 6 ч.

2. Применение по п.1 для повышения сексуального возбуждения у сексуально здорового субъекта-человека.

3. Применение по любому из пп.1 или 2, где субъект-человек является женщиной.

4. Применение по п.3 для улучшения оргазмической функции у сексуально здорового субъекта-женщины.

5. Применение по любому из пп.1 или 2, где субъект-человек является мужчиной.

6. Применение по п.5 для улучшения времени задержки интравагинальной эякуляции (IELT) у сексуально здорового субъекта-мужчины.

7. Применение по любому из пп.1-6, где композиция или однократная доза вводятся за 1,0-5 ч, предпочтительно 1,0-4,5 ч, более предпочтительно 1,0-4,0 ч, наиболее предпочтительно 1,0-3,5 ч, например за 1,0-3,0 ч до сексуальной активности.

