

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 709**

51 Int. Cl.:

A23L 29/00 (2006.01)
A23L 33/15 (2006.01)
A23L 33/00 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A23L 33/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2010** **E 10162445 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017** **EP 2253228**

54 Título: **Composición para controlar y mejorar la gametogénesis femenina y masculina.**

30 Prioridad:

19.05.2009 IT MI20090875

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
03.08.2017

73 Titular/es:

LO. LI. PHARMA S.R.L. (100.0%)
Via dei Luxardo 33
00156 Roma, IT

72 Inventor/es:

UNFER, VITTORIO

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 628 709 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para controlar y mejorar la gametogénesis femenina y masculina

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a una composición para controlar y mejorar la gametogénesis femenina y masculina que está adaptada para mejorar todos los procesos naturales de la foliculogénesis, maduración de ovocitos, ovulación y fase lútea (todos descritos como espermatogénesis en varones) (i) en mujeres afectadas por trastornos de la ovulación, tales como, por ejemplo, síndrome de ovario poliquístico o endometriosis genito-pélvica, o
- 10 (ii) en mujeres en las que este proceso fisiológico es menos eficiente, por ejemplo, debido a la edad biológica, o (iii) en mujeres sometidas a técnicas de procreación asistida médicamente (MAP) en las que el tratamiento hormonal con gonadotropinas altera negativamente estos procesos.
- [0002]** La foliculogénesis es un proceso natural adaptado para provocar el crecimiento, maduración y expulsión de un ovocito maduro en la parte del folículo, un momento fundamental de la fertilidad de la mujer, y la posterior transformación del folículo en un cuerpo lúteo, con la consecuente producción de progesterona, una hormona que es decisiva en la implantación y en el mantenimiento del embarazo en las fases iniciales.
- [0003]** Todos estos procesos están regulados por hormonas (principalmente FSH y LH, pero también por la hormona anti-Mülleriana, Inhibina A, Inhibina B y otras) y por moléculas de actividad paracrina que actúan como mensajeros locales/tisulares.
- 20 **[0004]** La FSH y la LH, que se producen a nivel hipotalámico-hipofisario, a nivel ovárico, provocan el desarrollo del folículo y de los eventos descritos anteriormente en tiempos muy precisos y de formas muy precisas.
- 25 **[0005]** La FSH y la LH se producen diariamente en diferentes concentraciones, tales como para inducir fases muy específicas del ciclo de ovulación (fase folicular: $\uparrow$ FSH $\downarrow$ LH, fase ovulatoria: $\uparrow$ FSH $\uparrow$ LH, fase lútea: $\downarrow$ FSH $\uparrow$ LH).
- [0006]** Su acción depende de un gran número de moléculas (segundos mensajeros) que transmiten mensajes en el interior de las células diana de FSH y LH.
- 30 **[0007]** Las mismas hormonas y mecanismos de acción están implicados entonces de manera similar a nivel testicular, controlan la espermatogénesis y provocan la producción de espermatozoides maduros.
- [0008]** La foliculogénesis se altera en algunas patologías de la edad reproductiva, tales como (i) micropoliquistosis ovárica, una afección médica caracterizada por ciclos menstruales irregulares, falta de ovulación y exceso de rasgos masculinos en las mujeres como consecuencia de una alteración de la producción ovárica de andrógenos, que es el efecto de una relación alterada de FSH/LH; o (ii) endometriosis genito-pélvica, caracterizada por una reducción de la sensibilidad ovárica a las hormonas FSH/LH, como consecuencia de una irritación crónica causada por la presencia de tejido endometrial dentro del parénquima ovárico.
- 35 **[0009]** La foliculogénesis se vuelve menos eficiente (en términos de producción de ovocitos de buena calidad, es decir, "maduros" y, por lo tanto, de embarazos) a medida que la mujer envejece, porque las células ováricas que intervienen en este proceso (células de la teca y granulosa), debido al envejecimiento fisiológico y la acumulación de radicales libres, reducen la actividad de estos procesos de maduración para los cuales la primera señal deriva de la actividad de FSH y LH.
- 40 **[0010]** Además, la foliculogénesis se altera farmacológicamente en mujeres sometidas a tratamientos hormonales para MAP, independientemente de las indicaciones para estos tratamientos.
- 50 **[0011]** La administración exógena de altas dosis de FSH y LH (en las diversas formulaciones farmacológicas: Gonol-F, Puregon, Fostimon) o hMG (Meropur) altera el proceso fisiológico de maduración de ovocitos con respecto a un ciclo natural.
- [0012]** En las fecundaciones *in vitro* (IVF-ET), el propósito es recuperar un gran número de ovocitos y son necesarias dosis elevadas de gonadotropinas para hacerlo.
- 55 **[0013]** La eficacia terapéutica de procedimientos para la fecundación *in vitro* (IVF-ET) está estrechamente ligada al número de cigotos obtenidos, que a su vez depende del número de ovocitos recogidos. Por consiguiente, la hiperestimulación ovárica es indispensable para aumentar el número de ovocitos, que es de uno en el ciclo menstrual natural. Hasta ahora se han utilizado diversos protocolos y principios activos (citrate de clomifeno, hMG, FSH purificada, FSH recombinante, agonistas o antagonistas de GnRH) con el objetivo de obtener un número
- 60 óptimo de ovocitos.

[0014] La hiperestimulación farmacológica ovárica proporciona la combinación de diversos fármacos farmacéuticos que son capaces de conseguir la estimulación de los ovarios y la producción de muchos ovocitos. Además, a menudo se utiliza un análogo de GnRH (Decapeptyl®) que suprime la síntesis de las hormonas hipofisarias gonadotrópicas (FSH, LH) e induce un bloqueo del ciclo natural.

[0015] La etapa final de la estimulación consiste en inducir la ovulación. El ovocito sólo puede ser fertilizado con el espermatozoide si ha reanudado su división meiótica y ha expulsado al primer cuerpo polar. Entonces se considera maduro. En un ciclo natural, la maduración del ovocito y la ovulación son inducidos por un pico en LH, la hormona luteinizante. En un ciclo estimulado, la administración de hCG (hormona del embarazo) hace posible imitar la acción de LH. Entonces se habla de la inducción de la ovulación. Para este fin pueden usarse varias hormonas naturales o sintéticas, tales como hCG urinaria, hCG recombinante o LH recombinante.

[0016] En este punto, la ovulación farmacológicamente inducida puede usarse para aumentar la probabilidad de concepción mediante técnicas de procreación médicamente asistida del primer nivel (inseminaciones intrauterinas) o del segundo nivel (fertilizaciones *in vitro*).

[0017] Cuando un recuento de espermatozoides bajo hace imposible la fertilización clásica, se recurre a ICSI, es decir, microinyección del espermatozoide individual en el ovocito maduro.

[0018] En el hombre, la espermatogénesis es menos eficiente (en términos de producción de espermatozoides móviles y morfológicamente regulares) a medida que aumenta la edad, debido a que las células testiculares implicadas en este proceso (células de Sertoli y células de Leydig), debido al envejecimiento fisiológico y a la acumulación de radicales libres, reducen la actividad de los procesos de maduración cuya primera señal deriva de la actividad de FSH y LH.

[0019] Tanto en hombres como en mujeres, las gonadotropinas hipofisarias desempeñan un papel fundamental en la espermatogénesis. Es posible obtener una espermatogénesis adecuada de su relación correcta y de la posibilidad de lograr una respuesta testicular adecuada al estímulo de la gonadotropina.

[0020] En el documento US 2002/182196 se describe una composición de complemento para normalizar las funciones neurológicas alteradas o deterioradas en seres humanos que puede contener inositol y ácido fólico y melatonina.

[0021] El documento WO 2008/155651 describe una composición que es capaz de controlar la inducción de la ovulación en un sujeto, particularmente si el sujeto está afectado por PCOS, hiperinsulinemia o ambas enfermedades.

[0022] Tamura et al. "Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications" FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NEW YORK, NY, Estados Unidos vol. 92, n.º 1, Septiembre de 2008 (19-09-2008) PÁGINAS 328 - 343, informa de las funciones esenciales de la melatonina en el ovario humano capaces de mejorar la función ovárica y la calidad de los ovocitos.

[0023] Bellipanni et al. "Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women" ANN. N.Y. ACAD. SCI., vol. 1057, 1 de enero de 2005 (01-01-2005) páginas 393 - 402 describe los efectos de la administración nocturna de melatonina en mujeres perimenopáusicas y menopáusicas.

[0024] Por lo tanto, para las mujeres existe la necesidad de proporcionar una composición que sea capaz de controlar y mejorar la actividad ovulatoria normal en diversas situaciones, tanto fisiológicas como patológicas, y con el fin de antagonizar los efectos negativos causados por el uso de hormonas para aumentar la fertilidad.

[0025] Además, para los hombres existe la necesidad de proporcionar una composición que pueda restaurar o mejorar los defectos de la espermatogénesis debido a desequilibrios hormonales dependientes de FSH-LH.

[0026] El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición que sea capaz de mejorar la foliculogénesis en todas sus fases o de restaurarla cuando esté ausente o sea insuficiente.

[0027] Otro objeto de la invención es apoyar durante toda su duración (aproximadamente 28 días) el ciclo fisiológico ovulatorio de las mujeres en todas sus fases (folicular, dependiente de FSH; ovulatoria, dependiente de FSH/LH; lútea, dependiente de LH).

[0028] Aún otro objeto de la invención es mejorar el proceso ovulatorio en mujeres sometidas a tratamientos hormonales con altas dosificaciones de FSH y LH para técnicas de procreación médicamente asistida.

[0029] Este objetivo y estos y otros objetos se consiguen mediante una composición que consiste en 1000 a 4000 partes en peso de mioinositol y de 1 a 5 partes en peso de melatonina, y opcionalmente de 0,2 a 0,8 partes en peso de ácido fólico.

5 **[0030]** En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que consiste en 1000 a 4000 partes en peso de mioinositol y 1 a 5 partes en peso de melatonina y opcionalmente de 0,2 a 0,8 partes en peso de ácido fólico para uso como complemento alimenticio o como un fármaco farmacéutico.

10 **[0031]** En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que consiste en 1000 a 4000 partes en peso de mioinositol y de 1 a 5 partes en peso de melatonina, y opcionalmente de 0,2 a 0,8 partes en peso de ácido fólico, para su uso como un producto fármaco farmacéutico para su administración a un sujeto femenino o masculino.

15 **[0032]** En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una forma unitaria de dosificación de la composición que comprende de 1 a 4 g de mioinositol, de 1 a 5 mg de melatonina, y opcionalmente de 200 a 800 µg de ácido fólico.

20 **[0033]** En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de una composición que consiste en 1000 a 4000 partes en peso de mioinositol y de 1 a 5 partes en peso de melatonina y opcionalmente de 0,2 a 0,8 partes en peso de ácido fólico para la preparación de un fármaco farmacéutico para el tratamiento del ovario micropoliquístico, endometriosis genito-pélvica, trastornos de la ovulación.

25 **[0034]** La composición de acuerdo con la presente invención también puede comprender solamente mioinositol, melatonina y opcionalmente ácido fólico, en las mismas proporciones que se indican en la presente descripción.

[0035] Otras características de la invención se presentarán en la siguiente descripción detallada.

30 **[0036]** El mioinositol pertenece al grupo de las denominadas vitaminas no B y constituye la isoforma principal del inositol.

[0037] Se conoce el uso de este compuesto en el tratamiento del estreñimiento, calvicie y para reducir el nivel de colesterol en la sangre, convirtiéndose así en un factor eficaz para la protección contra enfermedades cardiovasculares.

35 **[0038]** Se sabe, además, que el uso combinado de inositol y colina también tiene un efecto positivo sobre las neuropatías diabéticas periféricas, sobre sujetos hipoglucémicos y sobre la protección del hígado, los riñones y el corazón.

40 **[0039]** También se ha observado la utilidad del inositol para la nutrición de las células cerebrales y su papel necesario en el crecimiento y supervivencia de células de la médula ósea, membranas oculares e intestinos.

45 **[0040]** Finalmente, se ha demostrado la acción sedante del inositol; este compuesto no sólo actúa como un tranquilizante, sino que tampoco tiene efectos secundarios. Por esta razón, inositol se utiliza para curar a los sujetos afectados por el insomnio, la esquizofrenia o con un alto nivel de cobre y un bajo nivel de cinc en suero.

[0041] La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una indolamina, encontrada originalmente en la hipófisis, que deriva de la biosíntesis de un aminoácido esencial, el triptófano, mediante la producción de compuestos intermedios derivados de la serotonina.

50 **[0042]** Se sabe que la melatonina está implicada en el mecanismo que regula los ritmos corporales y los mantiene sincronizados con los del entorno externo, muestra actividad para la estimulación del sistema inmunitario, tiene efectos de reequilibrio en la función cardiovascular, en la remodelación ósea, en la regulación de la masa corporal y en el sistema reproductor.

55 **[0043]** Además, se sabe que la melatonina tiene una amplia acción antioxidante, previniendo el daño causado por un exceso de radicales libres y sugiriendo su uso en el tratamiento de diversos trastornos, incluyendo tumores, trastornos inmunes, enfermedad de Alzheimer, diabetes e infecciones víricas.

60 **[0044]** El ácido fólico (folato) es vitamina B9, una sustancia que no es producida por el cuerpo y, por lo tanto, debe ser obtenida a partir de alimento o por la acción de la flora intestinal.

[0045] En las últimas décadas, se ha reconocido que el ácido fólico es esencial en la prevención de malformaciones neonatales; además, se ha demostrado que la falta de ácido fólico en las primeras fases del

embarazo aumenta en gran medida el riesgo de malformación del feto y puede conducir más fácilmente a resultados negativos, tales como, por ejemplo, retraso de crecimiento intrauterino, parto prematuro o lesiones placentarias.

[0046] El ácido fólico contribuye a una disminución de los niveles del aminoácido homocisteína, que está asociado con el riesgo de enfermedades cardiovasculares y ataques cardíacos. Además, el ácido fólico parece desempeñar un papel, que aún no se ha aclarado, en la prevención de otros defectos y malformaciones congénitas, como la labiopalatosquisis y algunos defectos cardíacos congénitos.

[0047] El presente inventor ha encontrado que la asociación de estos compuestos (mioinositol - melatonina - opcionalmente ácido fólico), al administrarse en dosificaciones diarias bien definidas, es tal que actúa sinérgicamente, hasta el punto de mejorar considerablemente las acciones dependientes de FSH y LH a nivel ovárico, ya sean endógenas o exógenas.

[0048] El inventor de la presente invención ha encontrado, además, que dicha composición está adaptada para implementar y mejorar la acción de las gonadotropinas de FSH y LH durante toda la fase del ciclo ovárico de una mujer, y es altamente fiable, relativamente fácil de proporcionar y tiene costes competitivos.

[0049] El inventor de la presente invención ha encontrado, de hecho, que la administración simultánea de mioinositol y melatonina hace posible proporcionar el sustrato fisiológico que implementa y mejora cualitativamente la respuesta de células ováricas a FSH y LH.

[0050] Además, la administración simultánea de los dos compuestos asegura la presencia constante tanto de segundos mensajeros intrafolículos como intracelulares, particularmente mioinositol para FSH y melatonina para LH, que aseguran la formación de un ovocito maduro, es decir, un ovocito que es funcional y de buena calidad, que es un índice de buena fertilidad para una mujer.

[0051] El mioinositol, en una cantidad de al menos 1 g/día, puede promover el crecimiento folicular amplificando la señal hipofisaria de la FSH.

[0052] La melatonina, en una cantidad de al menos 1 mg/día, puede facilitar, en los primeros días del ciclo, el reclutamiento del folículo dominante (mensaje mediado por FSH-LH) y después, a mitad de ciclo, puede promover el pico de LH (es decir, la ovulación).

[0053] Dado que el ciclo ovulatorio es un equilibrio continuo de estímulos mediados por FSH y LH, la administración simultánea de los dos compuestos es útil también después de la ovulación con el fin de mantener o apoyar la fase lútea, que es esencial para la implantación y el mantenimiento de un embarazo.

[0054] El ácido fólico, en una cantidad de al menos 200 µg/día, ha demostrado ser eficaz para controlar la tendencia a la hipercoagulación que está presente principalmente en pacientes sometidos a inducción de la ovulación.

[0055] Su presencia en esta dosificación ya es útil para prevenir defectos del tubo neural en pacientes que desean tener hijos.

[0056] La composición de la presente invención permite la administración en una única formulación de todos los ingredientes activos de la composición mencionada anteriormente.

[0057] El inventor ha encontrado, además, que el ácido fólico, administrado simultáneamente con los principios activos que constituyen el producto, mediante una acción sinérgica, aumenta sus beneficios principalmente en términos de madurez ovárica.

[0058] La presencia simultánea de mioinositol - melatonina - ácido fólico en una única formulación mejora las propiedades individuales de las tres sustancias, constituyendo una preparación que puede restaurar una foliculogénesis óptima, garantizar el crecimiento y desarrollo de un ovocito maduro, apoyar la actividad del cuerpo lúteo y, por lo tanto, promover el embarazo en las mujeres en edad fértil.

[0059] En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende mioinositol, melatonina y ácido fólico, si está presente, en una relación expresada en partes en peso de 1500-2500:2-4:0,3-0,5; de una manera aún más preferida, dicha relación, expresada en partes en peso, es 2000:3:0,4.

[0060] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria de la composición de acuerdo con la presente invención que comprende o está constituida por 1 a 4 g de mioinositol, 1 a 5 mg de melatonina y 200 a 800 µg de ácido fólico.

[0061] Preferiblemente, dicha forma de dosificación unitaria de la composición comprende, o está constituida por, 2 g o más de mioinositol, 3 mg o más de melatonina, y 400 µg o más de ácido fólico.

5 **[0062]** Un ejemplo preferido de forma de dosificación comprende 2 g de mioinositol, 3 mg de melatonina y 400 µg de ácido fólico.

[0063] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición descrita para preparar un fármaco farmacéutico para tratar el ovario micropoliquístico, la endometriosis genito-pélvica y los trastornos de la ovulación.

10 **[0064]** En una realización preferida, dicha administración es en una cantidad diaria que comprende de 1 a 4 g de mioinositol, de 1 a 5 mg de melatonina y, si hay ácido fólico presente, de 200 a 800 µg de ácido fólico.

15 **[0065]** Preferiblemente, dicha administración está en una cantidad diaria que comprende de 1,5 a 2,5 g de mioinositol, de 2 a 4 mg de melatonina y, si está presente el ácido fólico, de 300 a 500 µg de ácido fólico.

[0066] Incluso más preferiblemente, dicha administración está en una cantidad diaria que comprende 2 g o más de mioinositol, 3 mg o más de melatonina y, si está presente el ácido fólico, 400 µg o más de ácido fólico.

20 **[0067]** El sujeto al que se administra la composición de acuerdo con la presente invención puede ser una mujer con trastornos del ciclo menstrual, una mujer afectada por síndrome de ovario micropoliquístico, en la que se altera la producción de FSH y LH, o una mujer afectada por endometriosis genito-pélvica.

25 **[0068]** La composición de acuerdo con la presente invención está indicada en particular para todos los casos de alteración del ritmo y la duración del ciclo (amenorrea secundaria, oligomenorrea, polimorrea, etcétera). Por esta razón, la composición de acuerdo con la presente invención está indicada adicionalmente para menometrorragia disfuncional juvenil y climática (es decir, trastornos de la ovulación). De hecho, en una realización, el sujeto al que se administra dicha composición es una mujer afectada por trastornos de la ovulación en la adolescencia, o una mujer afectada por trastornos de la ovulación en la perimenopausia.

35 **[0069]** Además, la presente composición puede ser utilizada por todas las mujeres afectadas por la reducción de la fertilidad debido a una edad biológica avanzada (>35 años) que desean quedar embarazadas. En estos sujetos, el sistema reproducir se vuelve menos eficiente por un exceso de radicales libres (envejecimiento de los tejidos) y por un estímulo hormonal (FSH y LH) que no siempre es eficaz.

40 **[0070]** En una realización, el sujeto al que se administra la composición descrita en el presente documento es una mujer afectada por una reducción de la fertilidad debido a una reserva ovárica reducida (FSH >10 mUI/ml); de hecho, la administración del producto puede implementar ventajosamente una actividad folicular y ovárica insuficiente.

45 **[0071]** La composición se indica entonces en todos los casos en los que las mujeres, incluso si son fértiles, se someten a la inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas (FSH y/o LH) para MAP, ya que proporciona un mejor control de la respuesta ovárica y una reducción en la incidencia del síndrome de hiperestimulación.

[0072] Este mecanismo de acción es útil en pacientes que son sometidas a ciclos de inducción de ovulación, ya que puede reducir la cantidad de fármaco farmacéutico (FSH y/o LH) utilizada, reduciendo los efectos negativos.

50 **[0073]** En otras palabras, el sujeto al que se administra la composición de acuerdo con la presente invención puede ser una mujer sometida a inducción de ovulación para la procreación médicamente asistida.

[0074] En una realización, el sujeto al que se administra la composición de acuerdo con la presente invención está afectado por trastornos de la espermatogénesis.

55 **[0075]** Las Tablas 1 - 6 presentan los resultados experimentales del tratamiento con mioinositol y melatonina en pacientes a los que está destinado este producto.

TABLA 1. Efecto de seis meses de tratamiento diario con la combinación de mioinositol - melatonina sobre los trastornos menstruales de la pubertad

	Mioinositol + melatonina		Placebo	
	N = 12		N = 12	
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Duración media del ciclo menstrual (días)	38 ± 12	31 ± 5	37 ± 13	36 ± 11
N.º de ciclos de ovulación		4,5 ± 0,8		1,2 ± 0,7
Progesterona en suero (ng/ml)		10,4 ± 3,2		3,1 ± 2,0

5

TABLA 2. Efecto de seis meses de tratamiento diario con la combinación de mioinositol-melatonina en trastornos menstruales en edad perimenopáusica

	Mioinositol + melatonina		Placebo	
	N = 12		N = 13	
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Duración media del ciclo menstrual (días)	21 ± 3	25 ± 4	22 ± 3	21 ± 3
N.º de ciclo menometrorrágicos (>6 días)	5 ± 2	2 ± 2	5 ± 2	5 ± 2
Hemoglobina en suero (g/dl)	11 ± 3	12 ± 3	11 ± 3	9 ± 2

TABLA 3. Efecto de seis meses de tratamiento diario con la combinación de mioinositol-melatonina sobre los trastornos menstruales de una paciente con ovario micropoliquístico.

	Mioinositol + melatonina	
	N = 10	
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Duración media del ciclo menstrual (días)	37 ± 9	30 ± 5
FSH	4,5 ± 2,1	3,8 ± 1,9
LH	7,6 ± 3,1	4,2 ± 1,9
LH/FSH	1,7	1,1
Progesterona (ng/ml)	2,4 ± 0,9	11,3 ± 3,8
Nº de ciclos ovulatorios/6 meses		3,2
% de pacientes con ciclos regulares		6/10

10

TABLA 4. Efecto de tres meses de tratamiento diario con la combinación de mioinositol - melatonina sobre el resultado de la inducción de la ovulación con gonadotropinas en pacientes con FSH alta (>10 mUI/ml)

	Mioinositol + melatonina	Placebo
	N = 8	N = 8
N.º promedio del de los ovocitos recuperados en la recolección	5 ± 2	3 ± 1
N.º promedio de ovocitos maduros (M II) recuperados en la recolección	4 ± 1	1 ± 1
N.º promedio de embriones transferidos	2	1
% de embarazos	2/8	0/8

TABLA 5. Efecto de tres meses de tratamiento diario con la combinación de mioinositol-melatonina sobre el resultado de la inducción de la ovulación con gonadotropinas en pacientes con edad >35 años

	Mioinositol + melatonina	Placebo
	N = 10	N = 10
N.º promedio del de los ovocitos recuperados en la recolección	8 ± 2	8 ± 2
N.º promedio de ovocitos maduros (M II) recuperados en la recolección	7 ± 2	6 ± 3
N.º promedio de embriones transferidos	2	1
% de embarazos	4/10	2/10

15

TABLA 6. Efecto de tres meses de tratamiento diario con la combinación de mioinositol-melatonina sobre parámetros del fluido seminal en varones afectados por oligo-asteno-teratospermia de moderada a grave

	Mioinositol + melatonina	
	N = 10	
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
FSH	8,2	6,5
Testosterona	0,45	0,75
Concentración media de espermatozoides (10 x 6/ml)	7 ± 4	10 ± 5
% de motilidad recta progresiva	8	14
% de motilidad recta no progresiva	22	27
% de formas normales	11	16

[0076] El tratamiento combinado de melatonina y mioinositol es, por lo tanto, capaz de mejorar significativamente la actividad periférica de las hormonas FSH y LH, mediante la implementación y regularización de la gametogénesis tanto femenina como masculina.

[0077] Además, el ácido fólico es capaz de mejorar esta sinergia actuando como un regulador adicional del crecimiento celular (en este caso la foliculogénesis y la espermatogénesis).

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición que consiste en 1000 a 4000 partes en peso de mio-inositol y de 1 a 5 partes en peso de melatonina y opcionalmente de 0,2 a 0,8 partes en peso de ácido fólico.
- 2.** La composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como complemento alimenticio.
- 10 **3.** La composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como un fármaco farmacéutico para su administración a un sujeto femenino o masculino.
- 4.** La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha administración es en una cantidad diaria que comprende de 1 a 4 g de mioinositol, de 1 a 5 mg de melatonina y, si el ácido fólico está presente, de 200 a 800 µg de ácido fólico.
- 15 **5.** La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho sujeto se selecciona del grupo constituido por una mujer con trastornos del ciclo menstrual, una mujer afectada por síndrome de ovario micropoliquístico, una mujer afectada por endometriosis genito-pélvica, una mujer afectada por trastornos de la ovulación en edad adolescente, una mujer afectada por la reducción de la fertilidad debido a edad biológica avanzada (>35 años), y una mujer afectada por la reducción de la fertilidad debido a una reserva ovárica reducida (FSH >10 mUI/ml).
- 20 **6.** La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho sujeto es una mujer sometida a inducción de ovulación para la procreación asistida médicamente.
- 25 **7.** La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho sujeto está afectado por trastornos de espermatogénesis como consecuencia de desequilibrios y/o ritmos alterados de la producción de hormonas FSH y LH.
- 8.** Una forma de dosificación unitaria de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende de 1 a 4 g de mioinositol, de 1 a 5 mg de melatonina y de 200 a 800 µg de ácido fólico.
- 30 **9.** La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende 2 g de mioinositol, 3 mg de melatonina y 400 µg de ácido fólico.
- 35 **10.** Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un fármaco farmacéutico para el tratamiento de ovario micropoliquístico, endometriosis genito-pélvica, trastornos de la ovulación.