



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(1) Número de publicación: 2 631 988

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/7004 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 21.11.2012 PCT/EP2012/073189

(87) Fecha y número de publicación internacional: 30.05.2013 WO13076121

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 21.11.2012 E 12806356 (7)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 06.06.2018 EP 2782559

(54) Título: Composición farmacéutica que comprende mioinositol y D-quiro-inositol

(30) Prioridad:

22.11.2011 IT FI20110252

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 12.07.2018

(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:

MILTENYI, Peter

Observaciones:

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende mioinositol y D-quiro-inositol

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de las composiciones farmacéuticas, en particular que comprenden mezclas de inositol y los isómeros del mismo.

Estado de la técnica

5

15

20

El inositol, un compuesto químico con fórmula $C_6H_{12}O_6$, es un hidrato de carbono con una estructura diferente a la de los azúcares comunes. Existe en nueve isómeros posibles, en los que la forma más importante, que se produce ampliamente de manera natural, es cis-1,2,3,5-trans-4,6-ciclohexanohexol o mioinositol.

Aunque en cantidades mínimas, los otros isómeros existentes además del mioinositol son escilo, muco, D-quiro, L-quiro, neo, alo, epi y cis-inositol.

El inositol desempeña un papel fundamental en los mensajeros secundarios en las células, en forma de inositol fosfato o como fosfatidilinositol (PI) o como fosfatidilinositol fosfato (PIP).

En particular, el mioinositol participa en procesos importantes tales como morfogénesis y citogénesis, síntesis de lípidos, formación de membranas celulares y crecimiento celular.

A partir del trabajo de Nestler et al. en 2000, se han acumulado cada vez más pruebas científicas que respaldan el papel fisiológico y terapéutico del inositol, especialmente en estados asociados con síndrome del ovario poliquístico.

El síndrome del ovario poliquístico o SOP es un trastorno complejo y heterogéneo que afecta al 6-10% de las mujeres en edad reproductiva y es la principal causa de esterilidad. El SOP se caracteriza principalmente por anovulación crónica, hiperandrogenismo, una proporción LH/FSH alterada (>2/3:1) y por la estructura característica del ovario poliquístico visible en una ecografía. Además, al inducir resistencia a la insulina, el SOP puede aumentar el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia y problemas cardiovasculares.

Por tanto, la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo son los dos factores característicos principales del síndrome del ovario poliquístico, aunque su relación causa-efecto continúa siendo objeto de debate.

Se ha demostrado que la administración oral de D-quiro-inositol o de mioinositol ha mejorado la tolerancia a la glucosa reduciendo por tanto los niveles de insulina en mujeres afectadas por SOP. Además, disminuyó el nivel de andrógenos, mejoró la función ovárica, condujo a niveles de testosterona en sangre reducidos y parámetros metabólicos mejorados, tales como tensión arterial y niveles de triglicéridos en mujeres afectadas por SOP.

30 Por tanto, existen diversos productos en el mercado que contienen mioinositol o D-quiro-inositol.

No obstante, continúa existiendo una gran demanda de la industria médica y farmacéutica de nuevas formulaciones que demuestren ser incluso más activas en la reducción de los niveles de insulina y de andrógenos en mujeres afectadas por SOP.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 presenta un diagrama de ovulación en mujeres afectadas por SOP medido basándose en el tratamiento con las composiciones farmacéuticas según la invención.

Sumario de la invención

El contenido de la invención es tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden mioinositol y D-quiro-inositol 40 en proporciones de entre 10:1 y 100:1 respectivamente (calculadas en peso).

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica como anteriormente, para su uso en un método para el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico (SOP).

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica como anteriormente, para su uso en un método para mejorar la calidad de los ovocitos.

45 En un aspecto adicional, la invención proporciona barras de alimentos que contienen una composición que contiene mioinositol y D-quiro-inositol en una proporción en peso de entre 10:1 y 100:1.

Descripción detallada de la invención

ES 2 631 988 T3

La presente invención permite que se satisfagan las necesidades mencionadas anteriormente gracias a una composición farmacéutica que comprende inositol y D-quiro-inositol en proporciones específicas.

Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas formuladas para la administración oral, en las que el mioinositol y el D-quiro-inositol están presentes respectivamente en una proporción de entre 10:1 y 100:1 (calculada en peso).

Las composiciones farmacéuticas se formulan preferiblemente en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo: polvo, solución, comprimido, cápsula blanda, probiótico, emulsión, micro y nanopartícula, microemulsión, filomicelas y forma similar. Las composiciones se preparan usando los excipientes usados habitualmente en la farmacopea en la producción de dichas formulaciones, tales como por ejemplo: gelatina, glicerol, celulosa, metilcelulosa, ácidos grasos, tensioactivos y emulsionantes que se procesan según técnicas conocidas.

Se ha encontrado sorprendentemente que en mujeres afectadas por SOP (diagnosticado según los criterios de Rotterdam 2003), el tratamiento de combinación con mioinositol - D-quiro-inositol es más eficaz que el tratamiento con mioinositol o D-quiro-inositol solos.

Las composiciones según la invención, además de demostrar ser eficaces en la reducción de los niveles de insulina y andrógenos en mujeres afectadas por SOP, han demostrado ser útiles en el tratamiento y/o en la prevención de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia, hiperandrogenismo, síndrome metabólico, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardio-cerebrovasculares; las composiciones también encuentran aplicación en la procreación médicamente asistida (PMA) con miras a mejorar la calidad del ovocito, optimizar los protocolos de estimulación ovárica; en particular, para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica y mejorar la calidad de los ovocitos.

Se han observado efectos beneficiosos adicionales sobre los síntomas clásicos de la menopausia: irritabilidad, hipertensión, osteoporosis, dislipidemia, aumento de peso, sofocos y envejecimiento de la piel.

Además, la composición según la presente invención también puede usarse en la preparación de barras de alimentos tales como: sustituto de la comida, régimen alimenticio, barras de proteínas, etc. Un ejemplo de la formulación según la invención consiste en cápsulas blandas que contienen:

550 mg de mioinositol,
13,8 mg de D-quiro-inositol,
350 mg de aceite de soja,
100 mg de lecitina de soja,
50 mg de Labrafac®,
50 mg de Plurol Oleico®,
20 mg de Geleol®,
0,24 mg de ácido fólico;
gelatina y glicerol en cantidad suficiente.

35 Preparación:

5

10

25

30

Se mezclaron y pesaron los compuestos, tal como se indica en el ejemplo de cápsula blanda expuesto anteriormente, para la producción de un lote de 10.000 cápsulas según el procedimiento de Scherer, que prevé:

- 1) la preparación continua y automática de dos cintas transportadoras de gel que se alimentan a la máquina
- 2) la formación y el llenado simultáneo de las cápsulas (la presión del líquido de llenado hace que se expanda el gel)
- 40 3) el sellado y "corte" de las cápsulas por los cilindros rotatorios, con la recuperación de los recortes de gel.
 - 4) el lavado de las cápsulas y el secado y la deshidratación parcial de las mismas en cilindros o túneles de infrarrojos.

<u>Prueba</u>

Se reclutaron para el estudio 60 mujeres afectadas por SOP y se dividieron en tres grupos: se trataron 20 mujeres con 2 g de mioinositol y 0,2 mg de ácido fólico dos veces al día, se trataron 20 mujeres con 600 mg de D-quiro-inositol y 0,2 mg de ácido fólico dos veces al día y, por último, se trataron 20 mujeres con 550 mg de mioinositol, 13,8 mg de D-quiro-inositol y 0,2 mg de ácido fólico dos veces al día en cápsulas blandas.

El primer parámetro estudiado fue la ovulación: los resultados muestran cómo un mayor número de pacientes se recupera antes el ciclo de ovulación normal si se someten a terapia combinada.

De hecho, tal como puede observarse en la figura 1 a continuación en el presente documento, después de sólo dos semanas de tratamiento de combinación, se restableció el ciclo menstrual de 8 mujeres frente a 2 mujeres en el tratamiento con mioinositol y 0 mujeres en el tratamiento con D-quiro-inositol solo.

ES 2 631 988 T3

Otros análisis de parámetros fueron los cuadros metabólico y hormonal; se registran los datos recogidos en la tabla a continuación y se relacionan con los valores metabólicos y hormonales en el momento del reclutamiento (nivel inicial) y tras el tratamiento.

Tabla

	Mioinositol (MI)		D-quiro-inositol (DCI)		MI-DCI	
	Nivel inicial	Tratadas	Nivel inicial	Tratadas	Nivel inicial	Tratadas
Testosterona ng/dl	90,3	40,2	86,5	70,8	92,1	32,3
DHEA (μg/dl)	366,7	200,2	370,5	250,8	358,7	170,9
SHGB (nmol/l)	148,6	170,5	140,8	155,2	148,4	200,2
LH (mUI/mI)	15,5	8,1	13,2	9,8	17,0	7,8

⁵ Los datos registrados muestran cómo la administración en una composición individual de mioinositol y D-quiroinositol, que está de acuerdo con las proporciones indicadas, es más eficaz en el tratamiento de los diversos aspectos de SOP.

ES 2 631 988 T3

REIVINDICACIONES

- Una composición farmacéutica que contiene mioinositol y D-quiro-inositol en una proporción en peso de entre 10:1 y 100:1.
- 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que están presentes mioinositol y D-quiroinositol en una proporción en peso que corresponde a 550:13,8.
 - 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en una forma adecuada para la administración oral.
 - 4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que dicha forma adecuada para la administración oral se selecciona de entre polvos, soluciones, comprimidos, cápsulas blandas.
- 10 5. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha composición se libera mediante probióticos.
 - 6. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que se libera dicha composición mediante microemulsiones, micro o nanopartículas, o filomicelas.
- 7. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-6 para su uso en un método para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (SOP).
 - 8. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-6 para su uso en un método para mejorar la calidad de los ovocitos.
 - 9. Barras de alimentos que contienen una composición que contiene mioinositol y D-quiro-inositol en una proporción en peso de entre 10:1 y 100:1.

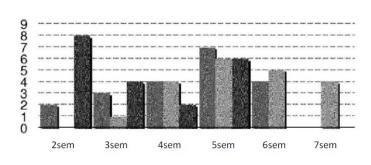
20

5

Figura 1

MMI MDCI MMI-DCI

Número de pacientes que han ovulado



Semanas de tratamiento