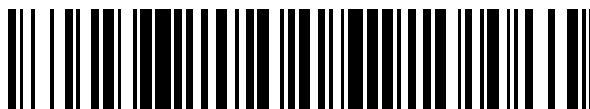


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 288**

51 Int. Cl.:

A61K 31/07	(2006.01) A61K 31/592	(2006.01)
A61K 31/195	(2006.01) A61K 31/593	(2006.01)
A61K 31/197	(2006.01) A61K 31/714	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01) A61K 33/04	(2006.01)
A61K 31/205	(2006.01) A61K 33/26	(2006.01)
A61K 31/355	(2006.01) A61K 33/30	(2006.01)
A61K 31/375	(2006.01) A61K 33/34	(2006.01)
A61K 31/4415	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/525	(2006.01)	
A61K 31/59	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2014** **PCT/EP2014/074424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15082180**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2014** **E 14799726 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018** **EP 3076958**

54 Título: **Composición útil para favorecer la fertilidad femenina**

30 Prioridad:

05.12.2013 EP 13195774

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

26.02.2018

73 Titular/es:

ALFASIGMA S.P.A. (100.0%)
Viale Sarca, 223
20126 Milano, IT

72 Inventor/es:

VIRMANI, ASHRAF y
ZERELLI, SAFOUANE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 656 288 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 útil para favorecer la fertilidad femenina

El campo de esta invención se refiere a la fertilidad femenina durante la estimulación hormonal o farmacológica.

Antecedentes de la invención

- 5 La infertilidad femenina afecta aproximadamente a 48 millones de mujeres en todo el mundo.

Alrededor del 10 por ciento de las parejas en edad fértil en los Estados Unidos tienen dificultad para quedarse embarazadas.

La estimulación de la ovulación con hormonas o con fármacos de fertilidad es el principal tratamiento para las mujeres que son infértiles debido a trastornos de la ovulación, estos medicamentos regulan o inducen la ovulación.

- 10 Los fármacos útiles para estimular la ovulación son:

Citrato de clomifeno: este fármaco provoca la ovulación actuando sobre la hipófisis. Se utiliza a menudo en las mujeres que tienen el síndrome de poliquistosis ovárica (PCOS) u otros problemas de ovulación. El citrato de clomifeno actúa como un agente de fertilidad en las mujeres mediante la inducción de la superovulación, es decir, la liberación de múltiples óvulos en un ciclo menstrual dado. Este medicamento se toma por vía oral.

- 15 Bromocriptina y cabergolina: estos fármacos se utilizan para reducir la cantidad de prolactina liberada por la hipófisis en mujeres con problemas de ovulación debido a los altos niveles de prolactina. Los potenciales efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos, congestión nasal, dolor de cabeza, mareos, desmayos, y disminución de la tensión arterial.

- 20 Medrol: un esteroide administrado diariamente durante cuatro días durante el ciclo para ayudar a la implantación del preembrión.

Las hormonas inyectables utilizadas para estimular la ovulación son:

- gonadotropina coriónica humana (hCG) normalmente en combinación con otros fármacos para la fertilidad y suplementos nutricionales, para forzar a los ovarios a liberar el óvulo o los óvulos maduros;
- hormona folículo estimulante (FSH);
- 25 - gonadotropina menopáusica humana (hMG). Este fármaco combina tanto la FSH como la LH (hormona luteinizante).
- hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Esta hormona estimula la liberación de FSH y de LH desde la hipófisis. Estas hormonas se prescriben raramente en los Estados Unidos.
- agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (agonista de GnRH).;
- 30 - antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (antagonista de GnRH).

Todos estos fármacos/hormonas se pueden utilizar para aumentar la fertilización de los ovocitos *in vivo* o *in vitro*.

- 35 La fertilización *in vitro* (IVF) es un proceso por el cual el ovocito es fertilizado por el esperma fuera del cuerpo: *in vitro*. La fertilización *in vitro* es un tratamiento importante para la infertilidad cuando otros métodos de la tecnología de reproducción asistida han fallado. El procedimiento implica el seguimiento y la estimulación del proceso ovulatorio de una mujer, separando el ovocito u ovocitos de los ovarios de la mujer y dejando que el esperma los fertilice en un medio fluido en un laboratorio. El ovocito fertilizado (cigoto) cultivado durante 2-6 días en un medio de crecimiento se transfiere entonces al útero de la paciente con la intención de establecer un embarazo exitoso.

En www.webmd.com/infertility-and.../fertility-drugs se describe que las hormonas y fármacos de fertilidad para el tratamiento primario de las mujeres con trastornos de ovulación tienen efectos secundarios.

- 40 En www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2749720/ se describe que la fertilidad en las mujeres se ve afectada por el estrés oxidativo debido a la exposición al alcohol, al humo del tabaco y/o a los contaminantes ambientales.

- 45 En Curr Opin Obstet Gynecol. 2009 June; 21 (3): 219-222 se describe que el papel del estrés oxidativo en la fertilidad femenina es un área poco estudiada y que necesita investigación; y que la identificación de los factores modificables para disminuir el estrés oxidativo en el ambiente ginecológico puede ser una terapia barata y no invasiva para aumentar la fertilidad. Con el fin de mejorar la salud reproductiva de las hembras (humanas o animales) se ha recomendado administrar una buena preparación de multivitaminas e incluir cantidades suficientes de antioxidantes y suplementos en la dieta.

La vitamina E es crucial para la función reproductiva apropiada en las mujeres, de hecho, el nombre químico de la vitamina E, "tocoferol," se originó a partir de las palabras griegas tokos, que significa "descendencia", y phero, que significa "llevar". La vitamina E protege a las hormonas de la oxidación. La vitamina E está menos disponible en los alimentos procesados con selenio y en la exposición a agentes oxidantes dañinos, la suplementación con 400-800 UI de vitamina E al día puede mejorar la fertilidad.

En Fertil Steril. 2008 Mar; 89 (3): 668-76. Epub 2007 Jul 10, se describe que los suplementos de ácido fólico pueden mejorar la fertilidad en las mujeres.

En Hum Reprod. 1999 Jul; 14 (7): 1690-7, se describe que la suplementación de L-arginina oral en pacientes que responden mal puede mejorar la respuesta ovárica, la receptividad del endometrio y la tasa de embarazo.

En Anim. Reprod. Sci. 2012 Sep; 134 (1-2): 69-75, se describe que las carnitinas, *in vitro* o *in vivo*, tienen efectos beneficiosos sobre los ovocitos y el desarrollo del embrión.

En Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86 (2): 218-22, se describe que se ha demostrado que la N-acetil-cisteína es eficaz en inducir o aumentar la ovulación en pacientes de ovario poliquístico.

En Eur J Endocrinol. 2012 May; 166 (5): 765-78, se describe que la vitamina D está implicada en la reproducción femenina.

La patente de Estados Unidos. No. 6.569.857 da a conocer un método para aumentar la posibilidad de concepción a la vez que se mejoran las reservas nutricionales de un embrión o feto en desarrollo antes y durante el embarazo mediante la administración a un animal durante un período que comienza antes de al menos dos semanas antes de la concepción, de una dosis específica de vitamina B6 y ácido fólico.

La patente de Estados Unidos. No. 6.861.079 da a conocer un kit de fertilidad para mejorar la fertilidad natural que comprende intervalos de dosis específicas de L-arginina, L-cisteína, selenio, vitamina C, vitamina E, zinc, vitamina B-6, ácido para-aminobenzoico (PABA), vitamina A, ácido fólico, al menos un fitoestrógeno, junto con varios dispositivos utilizados para favorecer la ovulación.

Como se ha informado anteriormente, el uso de hormonas/fármacos para la fertilidad tiene efectos secundarios que pueden ser leves o relevantes.

Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos compuestos/composiciones farmacéuticos/nutraceuticos útiles para mejorar la fertilidad en las mujeres, a la vez que se reducen los efectos secundarios debidos al uso de las hormonas/fármacos de la fertilidad.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una combinación sinérgica de compuestos bioeficaces para uso en la promoción de la fertilidad femenina. Todos los componentes han sido estudiados también por separado, para determinar su eficacia individual.

En particular, la presente invención se refiere a una composición sinérgica para uso en la promoción de la fertilidad femenina, que comprende como ingredientes activos L-carnitina, acetil-L-carnitina; N-acetil-cisteína, y varias vitaminas específicas, aminoácidos, antioxidantes y microelementos.

Descripción de la invención

Se ha encontrado ahora que una composición de combinación que comprende como ingredientes activos L-carnitina o una de sus sales, acetil-L-carnitina o una de sus sales; N-acetil-cisteína; y varias vitaminas específicas, aminoácidos, antioxidantes y microelementos, está dotada con un efecto sorprendentemente sinérgico para favorecer la fertilidad femenina durante la estimulación farmacológica y/u hormonal.

Es por lo tanto un objetivo de la presente invención proporcionar una composición de combinación que comprende como ingredientes activos L-carnitina o una de sus sales, acetil-L-carnitina o una de sus sales, vitamina B9 (ácido fólico), vitamina A, vitamina B12, vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (piridoxina), arginina, vitamina C, vitamina E (α -tocoferol), selenio, zinc, cobre, hierro, vitamina D y N-acetil-cisteína.

Las composiciones mencionadas anteriormente pueden comprender además diluyentes y/o excipientes y/o ingredientes activos adicionales, útiles para favorecer la fertilidad femenina.

Es un objetivo adicional de la presente invención, proporcionar una composición que comprende:

(a) L-carnitina fumarato, en una dosis de 2589 a 287,6 mg (que corresponde a 1500-166,6 mg de sal interna de L-carnitina), la dosis preferida es de 1726 a 431,5 mg (que corresponde a 1000-250 mg de sal interna de L-carnitina), la dosis más preferida es 863 mg (que corresponde a 500 mg de sal interna de L-carnitina);

- (b) acetil-L-carnitina en una dosis de 750 a 25,0 mg, la dosis preferida es de 500 a 125 mg, la dosis más preferida es 250 mg;
- (c) ácido fólico (vitamina B9) en una dosis de 600 a 66,6 mcg, la dosis preferida es de 400 a 100 mcg, la dosis más preferida es 200 mcg;
- 5 (d) vitamina A procedente de beta-caroteno en una dosis de 2400 a 266,6 mcg, la dosis preferida es de 1600 a 400 mcg, la dosis más preferida es 800 mcg;
- (e) vitamina B12 en una dosis de 7,5 a 0,833 mcg, la dosis preferida es de 5,0 a 1,250 mcg, la dosis más preferida es 2,5 mcg;
- 10 (f) vitamina B5 (pantoténico) en una dosis de 18,0 a 2,0 mg, la dosis preferida es de 12,0 a 3,0 mg, la dosis más preferida es 6 mg;
- (g) vitamina B6 (piridoxina) en una dosis de 6,0 a 0,666 mg, la dosis preferida es de 4,0 a 1,0 mg, la dosis más preferida es 2 mg;
- (h) arginina en una dosis de 1500 a 166,6 mg, la dosis preferida es de 1000,0 a 250,0 mg, la dosis más preferida es 500 mg;
- 15 (i) vitamina C en una dosis de 270,0 a 30,0 mg, la dosis preferida es de 180,0 a 45,0 mg, la dosis más preferida es 90 mg;
- (j) vitamina E (α -tocoferol) en una dosis de 90,0 a 10,0 mg, la dosis preferida es de 60,0 a 15,0 mg, la dosis más preferida es 30 mg;
- 20 (k) selenio en una dosis de 150 a 16,6 mcg, la dosis preferida es de 100,0 a 25,0 mcg, la dosis más preferida es 50 mcg;
- (l) zinc en una dosis de 30,0 a 3,33 mg, la dosis preferida es de 20,0 a 5,0 mg, la dosis más preferida es 10 mg;
- (m) cobre en una dosis de 4,95 a 0,55 mg, la dosis preferida es de 3,3 a 0,825 mg, la dosis más preferida es 1,65 mg;
- 25 (n) hierro en una dosis de 42,0 a 4,66 mg, la dosis preferida es de 28,0 a 7,0 mg, la dosis más preferida es de 14 mg;
- (o) vitamina D en una dosis de 15,0 a 1,66 mcg, la dosis preferida es de 10,00 a 2,50 mcg, la dosis más preferida es 5 mcg;
- (p) N-acetil-cisteína en una dosis de 150 a 16,6 mg, la dosis preferida es de 100,0 a 25,0 mg, la dosis más preferida es 50 mg.
- 30 Es un objetivo adicional de la presente invención, la composición mencionada anteriormente, para uso en un método para favorecer la fertilidad femenina.
- Es un objetivo adicional de la presente invención, proporcionar la composición mencionada anteriormente, para uso en un método para favorecer la fertilidad femenina en asociación con estimulación farmacológica y/u hormonal.
- 35 Es un objetivo adicional de la presente invención, proporcionar la composición mencionada anteriormente, para uso en un método para favorecer la fertilidad femenina en asociación con estimulación farmacológica y/u hormonal para apoyar la ovulación.
- Es un objetivo adicional de la presente invención, proporcionar la composición mencionada anteriormente, para uso en un método para favorecer la fertilidad femenina durante la estimulación farmacológica y/u hormonal para apoyar la fertilización de los ovocitos.
- 40 Es un objetivo adicional de la presente invención, proporcionar la composición mencionada anteriormente, para uso en un método para favorecer la fertilidad femenina durante la estimulación farmacológica y/u hormonal para favorecer la fertilización de los ovocitos *in vivo*.
- Es un objetivo adicional de la presente invención, proporcionar la composición mencionada anteriormente, para uso en un método para favorecer la fertilidad femenina durante la estimulación farmacológica y/u hormonal para favorecer la fertilización de los ovocitos *in vitro*.
- 45 Es un objetivo adicional de la presente invención, proporcionar la composición mencionada anteriormente, para uso en un método para reducir los efectos secundarios debidos al uso de hormonas y/o fármacos útiles para favorecer la fertilidad femenina.

La composición de la invención puede ser administrada a una paciente que la necesite al menos un mes antes del comienzo de la estimulación farmacológica y/u hormonal; dicha administración tiene que empezar al menos una semana antes del comienzo de la estimulación farmacológica y/u hormonal; dicha administración se puede continuar después de la fertilización de los ovocitos bajo control médico.

- 5 Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar la composición mencionada anteriormente para uso como un suplemento dietético.

La composición de la invención puede comprender, además, co-enzimas, sustancias minerales adicionales, antioxidantes, vitaminas y agentes útiles para favorecer la fertilidad femenina, o para ayudar en el tratamiento de la infertilidad.

- 10 Lo que se entiende por sal de L-carnitina o acetil-L-carnitina es cualquier sal de esta última con un ácido que no dé lugar a efectos tóxicos ni secundarios. Los ejemplos de tales sales son: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato de magnesio, lactato, maleato y maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, fosfato de glucosa, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, tartrato de magnesio, 2-amino-etanosulfonato, 2-amino-etanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.

Una lista de sales farmacéuticamente aceptables aprobadas por la FDA se da en la publicación Int. J. of Pharm. 33 (1986), 201-217.

- 20 La L-carnitina, acetil-L-carnitina, vitamina B9, vitamina A, vitamina B12, vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (piridoxina), arginina, vitamina C, vitamina E (α -tocoferol), selenio, zinc, cobre, hierro, vitamina D y N-acetil-cisteína según la presente invención se pueden administrar de una "manera coordinada". Lo que significa una "manera coordinada" de los mencionados compuestos es, indiferentemente, cualquiera que sea la coadministración, esto es la suplementación sustancialmente concomitante o secuencial de L-carnitina y al menos una acetil-L-carnitina, vitamina B9, vitamina A, vitamina B12, vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (piridoxina), arginina, vitamina C, vitamina E (α -tocoferol), selenio, zinc, cobre, hierro, vitamina D y N-acetil-cisteína, o la administración de una
25 composición que comprende los ingredientes activos mencionados anteriormente en combinación y en una mezcla que comprende opcionalmente además uno o más excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

Materiales y métodos

- 30 Animales.

- Se utilizaron para el estudio ratones CD1, 60 hembras y 60 machos; de 6 semanas de edad; peso ≥ 16.2 g; 5 ratones por grupo. Se dejaron aclimatar los ratones durante una semana antes del pesaje. Los ratones hembras empezaron la superovulación 2 a 3 días después de alcanzar el peso correcto. Todos los ratones se mantuvieron en condiciones SPF bajo un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas (luces encendidas, 0700 a 1900) a temperaturas de
35 21 a 24 °C. Los animales fueron alojados en jaulas de micro aislamiento estático con acceso *ad libitum* a comida y agua.

Tratamiento.

- 40 Todos los ratones hembras, excepto el grupo "Control", se trataron por vía oral (0,5 ml, sonda gástrica, dos veces al día) durante 7 días (incluidos los días en los que los ratones se trataron con las hormonas para la superovulación) con la composición de la invención (DNC064) que tiene la siguiente composición:

L-carnitina fumarato 0,4 mg +

Acetil-L-carnitina HCl 0,12 mg +

Vitamina B12 0,0012 mcg +

Vitamina B9 0,09 mcg +

- 45 Vitamina B6 0,0009 mg +

Vitamina B5 0,003 mg +

Vitamina A 0,4 mcg +

Vitamina D 0,0022 mcg +

Selenio 0,022 mcg +

Vitamina C 0,04 mg +

Vitamina E 0,014 mg +

Zinc 0,004 mg +

Cobre 0,0008 mg +

5 Hierro 0,007 mg +

L-arginina 0,24 mg +

N-acetil-cisteína 0,24 mg,

combinación de los mismos, como se indica en la Tabla 1.

Superovulación y apareamiento.

10 La técnica de superovulación utilizada está descrita en J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. 2011, July 50 (4); 471-478. En resumen, los ratones hembras se trataron con 5 UI (0,1 mL intraperitoneal) de gonadotropina de suero de yegua preñada (PMSG). Estos ratones recibieron 5 UI (0,1 mL IP) de gonadotropina coriónica humana (HCG) 47 a 49 h después de la última inyección de PMSG. Inmediatamente después de la inyección de HCG, los ratones hembras se aparearon 1:1 con ratones machos. Todos los ratones hembras se sometieron a este tratamiento de superovulación.

15 Recogida y análisis de ovocitos.

El día después del apareamiento, todas las donantes hembras se sacrificaron por dislocación cervical y se recogieron los oviductos de todos los ratones hembras y se colocaron en 2 mL de medio M2 (Sigma-Aldrich) en una placa de cultivo de 35 mm (Fisher Scientific). Cada oviducto se trasladó después a una placa que contenía 2 mL de medio M2 (Sigma-Aldrich) y 75 µL de hialuronidasa (10 mg/mL; Sigma-Aldrich), en donde se abrió la ampolla por rasgado para liberar los ovocitos.

20 Después de que todos los oviductos de ese grupo fueron procesados, se recogieron todos los ovocitos y se colocaron en una gota de 100 µL de KSOM (Millipore, Billerica MA) bajo aceite mineral probado para embriones (Sigma-Aldrich) que había sido equilibrado a 37 °C en CO₂ al 5 %. Los ovocitos se dejaron incubar durante 24 h, tras lo cual se puntuó la gota en cuanto al número ovocitos fertilizados con 2 células.

25 Los resultados obtenidos se indican en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

Tratamiento de superovulación (Grupos 1-12; 5 + 5 UI de PMSG + HCG)				
Grupos (5 ratones por grupo)		Media del número de ovocitos/ratón hembra (± SE)	Media del número de ovocitos fertilizados/ratón hembra (± SE)	
Nº	Tratamiento	-	-	P<
1	Control (sin tratamiento con la composición de la invención)	29, 1 ± 1,7	10,7 ± 1,3	-
2	Composición completa de la invención (DNC064)	30,3 ± 1,3	18,5 ± 0,9	0,001 vs 1
3	(Carnitinas) L-carnitina fumarato 0,4 mg + acetil-L-carnitina HCl, 0,12 mg	30,6 ± 1,7	13,1 ± 1,6	0,05 vs 2 NS vs 1
4	(Vitaminas) Vitamina B12 0,0012 mcg + Vitamina B9 0,09 mcg + Vitamina B6 0,0009 mg + Vitamina B5 0,003 mg + Vitamina A 0,4 mcg + Vitamina D 0,0022 mcg	29,6 ± 1,3	12,7 ± 2, 1	0,05 vs 2 NS vs 1
5	(Antioxidantes) Selenio 0,022 mcg + Vitamina C 0,04 mg + Vitamina E 0,014 mg	30,0 ± 1,5	13,6 ± 1,8	0,05 vs 2 NS vs 1
6	(Micro-elementos) Zinc 0,004 mg + Cobre 0,0008 mg + Hierro 0,007 mg	29,6 ± 1,7	14,0 ± 1,7	0,05 vs 2 NS vs 1

Tratamiento de superovulación (Grupos 1-12; 5 + 5 UI de PMSG + HCG)				
Grupos (5 ratones por grupo)		Media del número de ovocitos/ratón hembra (± SE)	Media del número de ovocitos fertilizados/ratón hembra (± SE)	
Nº	Tratamiento	-	-	P<
7	(Aminoácidos) L-Arginina 0,24 mg + N-acetil-cisteína 0,24 mg	28,6 ± 2,0	13,9 ± 1,6	0,05 vs 2 NS vs 1
8	(Grupo 3 + Grupo 4)	29,6 ± 1,8	13,8 ± 1,5	0,05 vs 2 NS vs 1
9	(3+5)	29,6 ± 2,1	14, 1 ± 1,3	0,05 vs 2 NS vs 1
10	(3+6)	28,1 ± 1,7	14,0 ± 1,3	0,05 vs 2 NS vs 1
11	(3+7)	30,3 ± 2,2	13,8 ± 1,5	0,05 vs 2 NS vs 1
12	(4+5+6+7)	28,6 ± 1,7	13,4 ± 2,0	0,05 vs 2 NS vs 1

Análisis estadístico

Se calculó la significancia estadística utilizando la prueba t de Student. Los valores de p <0,05 se consideraron que representan una diferencia significativa.

- 5 Los resultados indicados en la Tabla 1 muestran que el tratamiento de la invención aumentó estadísticamente el número de ovocitos fertilizados con respecto a los componentes individuales o diferente combinación de los mismos.

La composición de la presente invención se puede administrar en cualquier forma adecuada para administración oral.

- 10 Un ejemplo de forma de administración es una forma líquida, semi-líquida o sólida en bolsitas, píldoras, viales, gel o liposomas.

La L-carnitina y acetil-L-carnitina son compuestos conocidos y su procedimiento de preparación está descrito en el documento US 4.254.053.

- 15 La vitamina A, vitamina B9, vitamina B12, vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (piridoxina), arginina, vitamina C, vitamina E (α-tocoferol), selenio, zinc, cobre, hierro, vitamina D y N-acetil-cisteína están ampliamente disponibles desde hace mucho tiempo en el mercado para uso humano.

La composición según la presente invención se compone de ingredientes activos que son familiares para los operadores en el campo de la medicina y ya en uso.

Por lo tanto, su adquisición es muy fácil, ya que se trata de productos que llevan mucho tiempo en el mercado y que son de una calidad adecuada para la administración humana.

- 20 Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente en ensayos de cultivo celular o en modelos animales, habitualmente ratones o ratas.

El modelo animal también se puede usar también para determinar el intervalo de concentración apropiado y la vía de administración. Tal información se puede usar entonces para determinar las dosis útiles y las vías para la administración en seres humanos.

- 25 La dosis eficaz precisa para un sujeto humano dependerá de la gravedad del estado de enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, peso y género del sujeto, dieta, tiempo y frecuencia de administración, combinación o combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción, y la tolerancia/respuesta a la terapia. Esta cantidad se puede determinar mediante experimentación rutinaria y queda a juicio del médico.

En los siguientes ejemplos se indican las composiciones de la invención.

Composición 1

L-carnitina fumarato	863 mg (500 mg de L-carnitina base)
acetil-L-carnitina	250 mg
ácido fólico (vitamina B9)	200 mcg
vitamina A de beta-caroteno	800 mcg
vitamina B12	2,5 mcg
vitamina B5 (pantoténico)	6 mg
vitamina B6 (piridoxina)	2 mg
arginina	500 mg
vitamina C	90 mg
vitamina E (α-tocoferol)	30 mg
selenio	50 mcg
zinc	10 mg
cobre	1,65 mg
hierro	14 mg
vitamina D	5 mcg
N-acetil-cisteína	50 mg

Composición 2

L-carnitina fumarato	430 mg
acetil-L-carnitina	125 mg
ácido fólico (vitamina B9)	200 mcg
vitamina A de beta-caroteno	800 mcg
vitamina B12	2,5 mcg
vitamina B5 (pantoténico)	6 mg
vitamina B6 (piridoxina)	2 mg
arginina	500 mg
vitamina C	90 mg
vitamina E (α-tocoferol)	30 mg
selenio	50 mcg
zinc	10 mg
cobre	1,65 mg
hierro	14 mg
vitamina D	5 mcg
N-acetil-cisteína	50 mg

Composición 3

L-carnitina fumarato	863 mg
acetil-L-carnitina	125 mg
ácido fólico (vitamina B9)	200 mcg
vitamina A de beta-caroteno	800 mcg
vitamina B12	2,5 mcg
vitamina B5 (pantoténico)	6 mg
vitamina B6 (piridoxina)	2 mg
arginina	500 mg
vitamina C	90 mg
vitamina E (α -tocoferol)	30 mg
selenio	50 mcg
zinc	10 mg
cobre	1,65 mg
hierro	14 mg
vitamina D	5 mcg
N-acetil-cisteína	50 mg

Composición 4

L-carnitina fumarato	430 mg
acetil-L-carnitina	250 mg
ácido fólico (vitamina B9)	200 mcg
vitamina A de beta-caroteno	800 mcg
vitamina B12	2,5 mcg
vitamina B5 (pantoténico)	6 mg
vitamina B6 (piridoxina)	2 mg
arginina	500 mg
vitamina C	90 mg
vitamina E (α -tocoferol)	30 mg
selenio	50 mcg
zinc	10 mg
cobre	1,65 mg
hierro	14 mg
vitamina D	5 mcg
N-acetil-cisteína	50 mg

REIVINDICACIONES

1. Composición de combinación que comprende como ingredientes activos L- carnitina o una de sus sales, acetil-L- carnitina o una de sus sales, vitamina B9 (ácido fólico), vitamina A, vitamina B12, vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (piridoxina) , arginina, vitamina C, vitamina E (α-tocoferol), selenio, zinc, cobre, hierro, vitamina D y N-acetil-cisteína, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. La composición de combinación de la reivindicación 1, que comprende:
 - L-carnitina fumarato, en una dosis de 2589 a 287,6 mg (que corresponde a 1500-166,6 mg de sal interna de L- carnitina), la dosis preferida es de 1726 a 431,5 mg (que corresponde a 1000-250 mg de sal interna de L- carnitina), la dosis más preferida es 863 mg (que corresponde a 500 mg de sal interna de L-carnitina);
 - acetil-L-carnitina en una dosis de 750 a 25,0 mg, la dosis preferida es de 500 a 125 mg, la dosis más preferida es 250 mg;
 - ácido fólico (vitamina B9) en una dosis de 600 a 66,6 mcg, la dosis preferida es de 400 a 100 mcg, la dosis más preferida es 200 mcg;
 - vitamina A procedente de beta-caroteno en una dosis de 2400 a 266,6 mcg, la dosis preferida es de 1600 a 400 mcg, la dosis más preferida es 800 mcg;
 - vitamina B12 en una dosis de 7,5 a 0,833 mcg, la dosis preferida es de 5,0 a 1,250 mcg, la dosis más preferida es 2,5 mcg;
 - vitamina B5 (pantoténico) en una dosis de 18,0 a 2,0 mg, la dosis preferida es de 12,0 a 3,0 mg, la dosis más preferida es 6 mg;
 - vitamina B6 (piridoxina) en una dosis de 6,0 a 0,666 mg, la dosis preferida es de 4,0 a 1,0 mg, la dosis más preferida es 2 mg;
 - arginina en una dosis de 1500 a 166,6 mg, la dosis preferida es de 1000,0 a 250,0 mg, la dosis más preferida es 500 mg;
 - vitamina C en una dosis de 270,0 a 30,0 mg, la dosis preferida es de 180,0 a 45,0 mg, la dosis más preferida es 90 mg;
 - vitamina E (α-tocoferol) en una dosis de 90,0 a 10,0 mg, la dosis preferida es de 60,0 a 15,0 mg, la dosis más preferida es 30 mg;
 - selenio en una dosis de 150 a 16,6 mcg, la dosis preferida es de 100,0 a 25,0 mcg, la dosis más preferida es 50 mcg;
 - zinc en una dosis de 30,0 a 3,33 mg, la dosis preferida es de 20,0 a 5,0 mg, la dosis más preferida es 10 mg;
 - cobre en una dosis de 4,95 a 0,55 mg, la dosis preferida es de 3,3 a 0,825 mg, la dosis más preferida es 1,65 mg;
 - hierro en una dosis de 42,0 a 4,66 mg, la dosis preferida es de 28,0 a 7,0 mg, la dosis más preferida es de 14 mg;
 - vitamina D en una dosis de 15,0 a 1,66 mcg, la dosis preferida es de 10,00 a 2,50 mcg, la dosis más preferida es 5 mcg;
 - N-acetil-cisteína en una dosis de 150 a 16,6 mg, la dosis preferida es de 100,0 a 25,0 mg, la dosis más preferida es 50 mg.
3. La composición de combinación de la reivindicación 1 o 2, que comprende además coenzimas, sustancias minerales, antioxidantes, vitaminas y agentes útiles para favorecer la fertilidad femenina.
4. La composición de combinación de una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sal de L-carnitina o acetil-L- carnitina se selecciona del grupo que consiste en: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato de magnesio, lactato, maleato y maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, fosfato de glucosa, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, tartrato de magnesio, 2-amino-etanosulfonato, 2-amino-etanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato, o trifluoroacetato.
5. La composición de combinación de una de las reivindicaciones 1 a 4, para uso como un suplemento dietético.
6. La composición de combinación de la reivindicación 1, para uso en un método para favorecer la fertilidad

femenina.

7. La composición de combinación de una de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en un método para favorecer la fertilidad femenina en una estimulación farmacológica y/u hormonal.
- 5 8. La composición de combinación de una de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en un método para favorecer la fertilidad femenina durante la estimulación farmacológica y/u hormonal para apoyar la ovulación.
9. La composición de combinación de una de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en un método para favorecer la fertilidad femenina durante la estimulación farmacológica y/u hormonal para favorecer la fertilización de los ovocitos.
- 10 10. La composición de combinación de una de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en un método para favorecer la fertilidad femenina durante la estimulación farmacológica y/u hormonal para favorecer la fertilización de los ovocitos *in vivo*.
11. La composición de combinación de una de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en un método para favorecer la fertilidad femenina durante la estimulación farmacológica y/u hormonal para favorecer la fertilización de los ovocitos *in vitro*.
- 15 12. La composición de combinación de una de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en un método para reducir los efectos secundarios debidos al uso de hormonas y/o de fármacos útiles para favorecer la fertilidad femenina.
13. La composición de combinación de una de las reivindicaciones 1 a 4 o para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en donde la composición es para administración oral.
14. La composición de combinación para el uso de la reivindicación 13, en la que la administración se inicia al menos un mes antes del comienzo de la estimulación farmacológica y/u hormonal.
- 20 15. La composición de combinación para el uso de la reivindicación 13, en la que la administración se inicia al menos una semana antes del comienzo de la estimulación farmacológica y/u hormonal.