(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 763 437**

(51) Int. Cl.:

A23L 33/15	(2006.01)	***A61P 3/08***	(2006.01)
A61K 31/047	(2006.01)	***A61P 5/24***	(2006.01)
A61K 31/385	(2006.01)	***A61P 9/10***	(2006.01)
A61K 31/4415	(2006.01)	***A23L 33/00***	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)	***A61K 31/6615***	(2006.01)
A61K 31/714	(2006.01)	***A23L 33/12***	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01)		
A61P 1/18	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2011** **E 16171147 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019** **EP 3081097**

(54) Título: **Composición para el tratamiento de la esterilidad**

(30) Prioridad:

17.12.2010 IT MI20102313

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2020

(73) Titular/es:

URIACH ITALY S.R.L. (100.0%)
Palazzo F6 Strada 1, Centro Direzionale, Milanofiori snc
20090 Assago (MI), IT

(72) Inventor/es:

AMELOTTI, LUIGI y
SECONDINI, LORENZO

(74) Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 763 437 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 el tratamiento de la esterilidad

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o a una composición nutricéutica o a un producto complementario para su uso en un método de tratamiento de anovulación, esterilidad o ciclo menstrual irregular.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino que afecta al 10-15% de la población femenina. Este síndrome representa el trastorno hormonal más frecuente en las mujeres en edad reproductiva. Sobre todo, es la principal causa de oligomenorrea y esterilidad femenina. Los síntomas y la gravedad de la enfermedad varían considerablemente entre las mujeres. El síndrome de ovario poliquístico tiene una etiología básica ligada a un síndrome oxidativo con resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina y la consiguiente hiperinsulinemia, que están a menudo asociadas con este síndrome, desempeñan un papel importante no sólo en la patogenia del propio síndrome, sino también en la sintomatología clínica.

Además, las pacientes con este síndrome tienen un riesgo aumentado de desarrollar patologías, tales como diabetes de tipo 2, síndrome metabólico correlacionado con hipertensión, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares, obesidad, niveles altos de proteína C reactiva (PCR) en plasma y triglicéridos con niveles bajos de colesterol.

Se conoce bien el uso de ácido fólico, por sí solo y como adyuvante junto con el principio activo metformina, para tratar el síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, no siempre se logran resultados satisfactorios con tales tratamientos.

Por tanto, sigue habiendo la necesidad de tener formulaciones nuevas y eficaces capaces de tratar la anovulación, la esterilidad y alteraciones del ciclo menstrual.

En particular, sigue habiendo la necesidad de tener formulaciones nuevas y eficaces que no tengan ningún efecto secundario, sean bien toleradas por los sujetos tratados y sean fáciles de administrar.

En *"Gynecological Endocrinology*" (2007, v. 23(12), págs. 700-703), Papaleo *et al*. notificaron que, de 25 mujeres con SOP que padecían disfunción de la ovulación y que se trataron dos veces al día con una composición administrada por vía oral que comprendía 2 g de mioinositol y 200 mg de ácido fólico, se produjeron 10 embarazos bioquímicos.

En *"Alternative and Complementary Therapies*" (2006, v. 12(4), págs. 157-164), Meletis y Zabriskie destacan diversos tratamientos convencionales (por ejemplo, metformina) y de nutrientes/fitoterapéuticos (por ejemplo, ácido alfa-lipoico, D-quiro-inositol) que se han usado o se han sugerido para el tratamiento de diversos síntomas relacionados con el SOP.

En el "*Journal of Diabetes Science and Technology*" (2010, v. 4(2), págs. 359-364), Masharani *et al*. notificaron que el ácido alfa-lipoico de liberación controlada aumentaba significativamente la sensibilidad a la insulina, y que en el estudio se observó un número aumentado de ciclos menstruales para dos sujetos.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o a una composición nutricéutica o a un producto complementario para su uso en un método de tratamiento de anovulación, esterilidad o ciclo menstrual irregular, que tiene las características expuestas en la reivindicación adjunta.

Otras realizaciones preferidas de la presente invención se exponen en la descripción detallada a continuación.

En el contexto de la presente invención, "formulación" significa una composición farmacéutica o una composición nutricéutica o un producto complementario. La formulación comprende una asociación de los compuestos (i), (ii) y (iii), tal como se describe y/o reivindica a continuación, y excipientes, aditivos tecnológicos, coformulaciones, matrices poliméricas polares y/o semipolares, vehículos y estabilizantes de calidad farmacéutica o aceptables para el cuerpo.

Mientras que la invención es tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, el solicitante ha encontrado que, de manera más general, una formulación que comprende o, alternativamente, que consiste en una asociación entre:

- al menos una vitamina seleccionada del grupo que comprende o, alternativamente , que consiste en vitaminas del grupo B,

- un compuesto de inositol o un derivado del mismo, y

- un ácido lipoico o un derivado del mismo,

es capaz de usarse en:

(a) un tratamiento preventivo y/o curativo de los trastornos metabólicos que se derivan de o están relacionados con un síndrome de ovario poliquístico, esteatosis hepática no alcohólica, cirrosis, hiperlipidemia, aterosclerosis, esterilidad y alteraciones del ciclo menstrual (tratamiento (a));

(b) un tratamiento curativo para reducir y/o eliminar los trastornos metabólicos que se derivan de o están relacionados con un síndrome de ovario poliquístico, esteatosis hepática no alcohólica, cirrosis, hiperlipidemia, aterosclerosis, esterilidad y alteraciones del ciclo menstrual (tratamiento (b));

(c) un tratamiento para reducir y/o eliminar el dolor o los síntomas relacionados con la percepción del dolor en el síndrome de ovario poliquístico y alteraciones del ciclo menstrual (tratamiento (c)).

En muchos casos, la esterilidad femenina se produce como resultado de anovulación crónica. Las alteraciones del ciclo menstrual comprenden, por ejemplo, oligomenorrea y amenorrea. Las alteraciones del ciclo menstrual pueden conducir a dolores muy intensos.

La formulación para su uso en un método de tratamiento de anovulación, esterilidad o ciclo menstrual irregular según la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en una asociación entre:

(i) vitamina B9 (o ácido fólico o folacina) en una cantidad terapéuticamente eficaz,

(ii) mioinositol en una cantidad terapéuticamente eficaz, y

(iii) ácido alfa-lipoico en una cantidad terapéuticamente eficaz, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La formulación también comprende, además de la asociación de los compuestos (i), (ii) y (iii), excipientes, aditivos tecnológicos, coformulantes, matrices poliméricas polares y/o semipolares, vehículos y estabilizantes, todos los anteriores farmacéuticamente aceptables.

Por ejemplo, los excipientes farmacológicamente aceptables se seleccionan de entre agentes espesantes, tales como, por ejemplo, goma xantana y goma guar; edulcorantes, tales como, por ejemplo, sorbitol y sucralosa; acidificantes, tales como, por ejemplo, ácido cítrico; maltodextrinas; antiaglomerantes, tales como, por ejemplo, dióxido de silicio y estearato de magnesio; antioxidantes y aromatizantes.

La formulación para su uso en la invención contiene (i) vitamina B o ácido fólico o folacina. La vitamina B puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La forma química disponible comercialmente en la que se comercializa el ácido fólico es ácido pteroilmonoglutámico.

La formulación para su uso en la invención contiene (ii) mioinositol (cis-1,2,3,5-trans-4,6-ciclohexanohexol). El mioinositol se clasifica como un componente del complejo B (que se denomina B8). El inositol es un polialcohol clasificado como agente de sensibilización a la insulina. El mioinositol ejerce su función mediadora de insulina como inositol fosfoglicano (IPG). El mioinositol es la forma más abundante de inositol en la naturaleza, mientras que el D-quiro-inositol se sintetiza por una epimerasa que convierte el mioinositol en D-quiro-inositol; esta reacción es dependiente de la insulina.

La formulación para su uso en la invención contiene (iii) ácido alfa-lipoico (ácido tióctico) en la configuración R(+) (enantiómero R(+)) o como una mezcla racémica de R(+)/S(-). La mezcla racémica puede contener el enantiómero R(+) en una cantidad comprendida desde el 50% hasta el 100%, en relación con el ácido lipoico presente, y el enantiómero S(-) en una cantidad comprendida desde el 50% hasta el 0%, en relación con el ácido lipoico presente.

El ácido alfa-lipoico puede estar presente en la formulación sólo en forma del enantiómero R(+), o como una mezcla racémica 50/50, ó 60/40, 70/30, 80/20 ó 90/10 de ácido R-(+)-alfa-lipoico/ácido S-(-)-alfa-lipoico. Preferiblemente, la formulación para su uso en la presente invención contiene una mezcla racémica 50/50 de ácido R-(+)-alfa-lipoico/ácido S-(-)-alfa-lipoico.

Ventajosamente, la formulación para su uso en la presente invención contiene ácido alfa-lipoico en forma de ácido no disociado o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de sodio.

Dicha vitamina B9, dicho inositol y dicho ácido alfa-lipoico están presentes en una cantidad comprendida desde el 50 hasta el 80% en peso, en relación con el peso total de la formulación, preferiblemente desde el 60 hasta el 70% en peso, en relación con el peso total de la formulación.

Dichos excipientes (u otras sustancias tales como aditivos tecnológicos, coformulantes, matrices poliméricas polares y/o semipolares, vehículos y estabilizantes) están presentes en una cantidad comprendida desde el 50 hasta el 20% en peso, en relación con el peso total de la formulación, preferiblemente desde el 40 hasta el 20% en peso, en

relación con el peso total de la formulación.

La formulación comprende preferiblemente ácido fólico o vitamina B9 o folacina en una cantidad comprendida desde el 0,001 hasta el 0,10% en peso, en relación con el peso total de la formulación, preferiblemente desde el 0,005 hasta el 0,010% en peso, en relación con el peso total de la formulación.

La formulación comprende preferiblemente mioinositol en una cantidad comprendida desde el 30 hasta el 60% en peso, en relación con el peso total de la formulación, preferiblemente desde el 40 hasta el 50% en peso, en relación con el peso total de la formulación.

El ácido alfa-lipoico está presente preferiblemente en la formulación en una cantidad comprendida desde el 10 hasta el 35% en peso, en relación con el peso total de la formulación, preferiblemente desde el 15 hasta el 20% en peso, en relación con el peso total de la formulación. La formulación comprende preferiblemente ácido alfa-lipoico en la configuración R(+) (enantiómero R(+)) o como una mezcla racémica R(+)/S(-) [en la que la mezcla racémica contiene el enantiómero R(+) en una cantidad comprendida desde el 50% hasta el 100%, en relación con el ácido lipoico presente], preferiblemente en una cantidad comprendida desde el 5 hasta el 35% en peso, en relación con el peso total de la formulación, preferiblemente desde el 15 hasta el 20% en peso, en relación con el peso total de la formulación.

La vitamina B9 (o ácido fólico o folacina) se administra, por medio de la formulación de la presente invención, preferiblemente a una concentración comprendida desde 100 hasta 600 microgramos/dosis diaria, preferiblemente desde 200 hasta 400 microgramos/dosis diaria.

El mioinositol se administra, por medio de la formulación de la presente invención, preferiblemente a una concentración comprendida desde 1 hasta 5 gramos/dosis diaria, preferiblemente desde 2 hasta 4 gramos/dosis diaria.

El ácido alfa-lipoico está protegido preferiblemente para evitar la pirosis en la boca, el esófago y el estómago (pirosis gástrica) del sujeto que se somete a tratamiento. Además, el ácido alfa-lipoico está protegido preferiblemente para liberar el ácido lipoico de una manera gradual y controlada en el cuerpo del sujeto tratado con la formulación de la presente invención.

Es deseable que al menos el 50%, preferiblemente el 60%, del ácido alfa-lipoico se libere en el estómago en el plazo de 30 minutos tras la administración, y el 50% restante, preferiblemente el 40%, se libere en el tubo gastrointestinal. Este modo de liberación garantiza un nivel de ácido alfa-lipoico en el suero sanguíneo durante un periodo comprendido desde 0 hasta 4 horas.

La liberación gradual del ácido alfa-lipoico hace posible, por un lado, obtener niveles de ácido alfa-lipoico en el suero sanguíneo que son comparables a los que se obtendrían con una única dosis inyectable o con una formulación que contiene ácido alfa-lipoico de liberación no controlada (no protegido) y, por otro lado, mantener, a lo largo de un periodo de tiempo comprendido desde 0 hasta 4 horas, un nivel de ácido alfa-lipoico en el suero sanguíneo comprendido desde 20 hasta 80 ng/ml de plasma, preferiblemente desde 30 hasta 60 ng/ml de plasma, incluso más preferiblemente desde 45 hasta 55 ng/ml de plasma.

El ácido alfa-lipoico presente en la formulación puede estar en forma microencapsulada o recubierta (forma protegida) para garantizar una liberación gradual y controlada de ácido alfa-lipoico en un intervalo de tiempo comprendido desde 0 hasta 4 horas.

Alternativamente, el ácido alfa-lipoico no está presente en dicha formulación en una forma microencapsulada o recubierta, sino más bien sumergido en una matriz, por ejemplo, de una naturaleza polimérica, que en cualquier caso garantiza una liberación gradual y controlada del ácido alfa-lipoico a lo largo del tiempo, en un intervalo de tiempo comprendido desde 0 hasta 4 horas (forma protegida). La elección dependerá del tipo de administración farmacéutica que se desea lograr con la formulación de la presente invención.

La formulación para su uso en la presente invención (composición farmacéutica o composición nutricéutica o producto complementario o complemento alimenticio) se prepara para administración oral, por ejemplo, en forma de un comprimido, gránulos para comprimidos o gránulos para sobres.

Si la formulación para su uso en la presente invención está en forma de un comprimido, el ácido alfa-lipoico que está presente en dicha formulación se mezcla junto con polímeros, por ejemplo, polímeros seleccionados de entre celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa a un peso molecular diferente, y junto con aditivos tales como estearato de magnesio, dióxido de silicio, talco y fosfato de dicalcio para lograr una liberación controlada y gradual. El recubrimiento se prepara usando un aparato y tecnologías conocidas por un experto en la técnica, que indudablemente es capaz de seleccionar los polímeros más adecuados entre los disponibles comercialmente y las mejores condiciones de funcionamiento.

Posteriormente, una vez que se ha preparado el comprimido, se recubre externamente con una capa fina de un recubrimiento o una película (recubrimiento de película) para proporcionar un comprimido recubierto que garantiza una liberación controlada y gradual en un periodo de desde 0 hasta 4 horas. El recubrimiento externo del comprimido se realiza usando un aparato y tecnologías conocidas por un experto en la técnica, que indudablemente es capaz de seleccionar las películas o los materiales de recubrimiento más adecuados entre los disponibles comercialmente y las mejores condiciones de funcionamiento.

Por ejemplo, un comprimido que comprende la formulación de la presente invención se recubre (comprimido protegido) con una capa fina de un recubrimiento o una película (recubrimiento de película) usando uno o más recubrimientos entéricos. El recubrimiento o la película tiene una solubilidad dependiente del pH que es capaz de permitir la liberación según el valor de pH de un segmento dado del tubo gastrointestinal, y garantizar una rápida absorción del ácido alfa-lipoico. El recubrimiento entérico se realiza con compuestos de recubrimiento conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o poli(acetato-ftalato de vinilo). El recubrimiento se aplica usando un aparato y tecnologías conocidas por un experto en la técnica, que indudablemente es capaz de seleccionar los compuestos de recubrimiento más adecuados entre los disponibles comercialmente.

En el caso de un comprimido, es deseable que al menos el 50%, preferiblemente el 60%, del ácido alfa-lipoico se libere en el estómago en el plazo de 30 minutos tras la administración, y el 50% restante, preferiblemente el 40%, se libere en el tubo gastrointestinal en las siguientes 3-4 horas. Este modo de liberación garantiza un nivel de ácido alfa-lipoico en el suero sanguíneo durante un periodo comprendido desde 0 hasta 4 horas. Puede decirse que el comprimido de la presente invención tiene una liberación controlada rápida/lenta 50/50.

Si la formulación de la presente invención está en forma de gránulos para sobres o para cápsulas de gelatina dura, el ácido alfa-lipoico está presente en dicha formulación en forma microencapsulada o recubierta (ácido lipoico encapsulado o recubierto) para proporcionar una liberación controlada y gradual en un periodo de desde 0 hasta 4 horas. En este caso, el ácido alfa-lipoico está microencapsulado o recubierto (forma protegida) hasta un grado de al menos el 92%, preferiblemente el 96%, en peso. La microencapsulación o el recubrimiento se aplica sobre el ácido alfa-lipoico usando un aparato y tecnologías conocidas por un experto en la técnica, que indudablemente es capaz de seleccionar los compuestos de recubrimiento más adecuados entre los disponibles comercialmente. En una realización, el ácido alfa-lipoico se microencapsula o se recubre con una combinación de goma laca, citrato de trietilo y talco.

En el caso de gránulos para sobres, es deseable que al menos el 50%, preferiblemente el 60%, del ácido alfa-lipoico se libere en el estómago en el plazo de 30 minutos tras la administración, y el 50% restante, preferiblemente el 40%, se libere en el tubo gastrointestinal en las siguientes 3-4 horas. Este modo de liberación garantiza un nivel de ácido alfa-lipoico en el suero sanguíneo durante un periodo comprendido desde 0 hasta 4 horas. Puede decirse que los gránulos para sobres de la presente invención tienen una liberación controlada rápida/lenta 50/50.

El ácido alfa-lipoico se administra, por medio de la formulación de la presente invención, a una concentración comprendida desde 100 hasta 1200 miligramos/dosis diaria, preferiblemente desde 300 hasta 600 miligramos/dosis diaria, como enantiómero R(+) o como una mezcla racémica 50/50 ó 60/40, 70/30, 80/20 ó 90/10 de ácido R-(+)-alfa-lipoico y ácido S-(-)-alfa-lipoico. Preferiblemente, como una mezcla racémica 50/50.

Ventajosamente, la formulación para su uso en la presente invención contiene ácido R-(+)-alfa-lipoico o una mezcla racémica 50/50 ó 60/40, 70/30, 80/20 ó 90/10 de ácido R-(+)-alfa-lipoico y ácido S-(-)-alfa-lipoico en forma microencapsulada o recubierta (forma protegida para gránulos para sobres) o recubierta usando una matriz polimérica (forma protegida para comprimidos) en forma de un ácido no disociado o una sal, preferiblemente una sal de sodio. La formulación para su uso en la presente invención, tanto en forma de comprimidos como de gránulos para sobres, debe tener una liberación controlada y gradual a lo largo del tiempo para garantizar un nivel de ácido alfa-lipoico en el suero sanguíneo desde 0 hasta 4 horas. La formulación tiene una concentración comprendida desde 100 hasta 1200 miligramos/dosis diaria, incluso más preferiblemente desde 300 hasta 800 miligramos/dosis diaria.

En una realización, la formulación para su uso en la presente invención, en forma de gránulos para sobres o cápsulas duras, consiste en vitamina B9 (o ácido fólico o folacina), mioinositol y ácido R-(+)-alfa-lipoico o una mezcla racémica 50/50, esta última en forma microencapsulada o recubierta (ácido alfa-lipoico protegido para gránulos o para comprimidos) con una liberación controlada y gradual a lo largo de un periodo de desde 0 hasta 4 horas.

La formulación para su uso en la presente invención (composición farmacéutica o composición nutricéutica o producto complementario o complemento alimenticio) comprende una composición química cualitativa/cuantitativa que tiene las características expuestas anteriormente, en combinación con uno o más excipientes o aditivos, tal como se describió anteriormente. La formulación se prepara usando un aparato y métodos conocidos por un experto en la técnica, que indudablemente es capaz de seleccionar las mejores condiciones de funcionamiento según el tipo de formulación que va a realizarse.

Inicialmente, se procede a preparar una mezcla homogénea y finamente subdividida. Dicha mezcla comprenderá vitamina B9, mioinositol, ácido alfa-lipoico y los excipientes y/o aditivos tecnológicos y/o coformulantes y/o matrices poliméricas polares y/o semipolares y/o vehículos y/o estabilizantes según la forma de administración que se desea preparar.

Dicha mezcla se prepara añadiendo los diversos componentes en secuencia dentro de un recipiente equipado con medios de agitación y medios de calentamiento.

También es posible usar varios tipos de matrices seleccionadas de entre matrices lipídicas, carboximetilcelulosa, carboxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y goma laca con el fin de formular la composición en la forma de administración deseada.

Posteriormente, usando un aparato conocido y métodos bien conocidos en la industria de complementos dietéticos y farmacéuticos, se prepara una formulación en forma sólida, granular o de polvo, que es adecuada para administración oral en forma de pastillas, comprimidos, geles blandos o formas farmacéuticas orosolubles.

La composición farmacéutica o el producto complementario para su uso en la presente invención muestra un efecto sorprendentemente positivo en los sujetos tratados.

Aun cuando en la actualidad el mecanismo de acción no se ha aclarado completamente, parece que la eficacia de la presente composición se debe a un efecto sinérgico entre la vitamina B9, el mioinositol y el ácido alfa-lipoico contenidos en dicha composición. Además, ha surgido un efecto adicional, atribuible a una dosis/régimen de administración específico.

La composición farmacéutica o el producto complementario para su uso en la presente invención puede administrarse una vez o dos veces al día con el fin de administrar al sujeto que se somete a tratamiento una dosis diaria tal como se describió anteriormente para cada componente activo individual.

La composición farmacéutica o el producto complementario para su uso en la presente invención puede administrarse tanto como una terapia de base como una terapia periódica.

En una realización preferida, se administra un sobre o un comprimido (terapia de base permanente).

Como ejemplo de una formulación granular en sobres (2,5 g) comprende:

- Ácido fólico o vitamina B o folacina: 0,10 mg;

- Mioinositol: 1000 mg;

- Ácido alfa-lipoico recubierto: 400 mg

- Aditivos: aprox. 1100 mg:

    - Estabilizantes: sorbitol, goma guar;
    - Agentes espesantes: goma xantana, maltodextrinas;
    - Acidificante: ácido cítrico;
    - Antiaglomerante: dióxido de silicio;
    - Edulcorante: sucralosa.

En una realización preferida, se administran dos sobres o dos comprimidos al día durante un periodo comprendido desde 4 hasta 20 semanas.

La formulación para su uso en la presente invención se sometió a prueba en pacientes no diabéticos que padecían síndrome de ovario poliquístico (SOP) con el fin de evaluar los efectos de administrar dicha formulación sobre varios parámetros específicos del síndrome de ovario poliquístico.

Grupo 1: 10 pacientes femeninos con una edad que oscila entre 20 y 40 años tomaron una formulación basada en metformina, según la dosis recomendada, con el estómago vacío y entre comidas, durante 3 meses.

Grupo 2: 10 pacientes femeninos con una edad que oscila entre 20 y 40 años tomaron una formulación basada en inositol y antioxidantes, 1200 mg/día (Redestop® - Progine), con el estómago vacío y entre comidas, durante 3 meses.

Grupo 3: 10 pacientes femeninos con una edad que oscila entre 20 y 40 años tomaron una formulación basada en ácido alfa-lipoico recubierto en gránulos, 1200 mg/día (Tiobec 600® - Laborest Italia Spa), con el estómago vacío y entre comidas, durante 3 meses.

Grupo 4: 10 pacientes femeninos con una edad que oscila entre 20 y 40 años tomaron una formulación de la presente invención que comprendía (por 5000 mg/día de formulación total) 0,2 mg de ácido fólico, 2000 mg de mioinositol y 800 mg de ácido alfa-lipoico recubierto, con el estómago vacío y entre comidas, durante 3 meses.

Los sujetos tratados que pertenecían al grupo 4 mostraron mejoras significativas en comparación con los sujetos en los grupos 2 y 3 con respecto a los parámetros a continuación (i)-(vii).

Se evaluaron los siguientes parámetros y se compararon entre los diferentes grupos 1-4:

i) sensibilidad a la insulina, basándose en la insulinemia,

ii) tolerancia a la glucosa, basándose en los índices de Homa y Quicki,

iii) ovulación, basándose en los niveles de progesterona,

iv) la concentración en suero de andrógenos, por medio de ensayo de andrógenos metabólicos ováricos, suprarrenales y periféricos,

v) niveles de colesterol total, por medio de ensayo de plasma,

vi) niveles de colesterol de LDL, por medio de ensayo de plasma,

vii) niveles de colesterol de HDL, por medio de ensayo de plasma.

Se observaron una disminución de los niveles de triglicéridos, un aumento de la sensibilidad a la insulina y una clara mejora en la ovulación. Además, se observó una disminución en la circulación de insulina y en la testosterona en suero total, junto con una mejora en los factores metabólicos.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su uso en un método de tratamiento de anovulación, esterilidad o ciclo menstrual irregular, comprendiendo la composición:

(i) vitamina B9 (o ácido fólico o folacina);

(ii) mioinositol; y

(iii) ácido alfa-lipoico,

en la que los componentes (i), (ii) y (iii) juntos constituyen desde el 50 hasta el 80% en peso en relación con el peso total de la composición.

2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que los componentes (i), (ii) y (iii) juntos constituyen desde el 60 hasta el 70% en peso en relación con el peso total de la composición.

3. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la vitamina B9 está presente en una cantidad de desde el 0,001 hasta el 0,1% en peso en relación con el peso total de la composición.

4. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el mioinositol está presente en una cantidad de desde el 30 hasta el 60% en peso en relación con el peso total de la composición.

5. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el ácido alfa-lipoico está presente en una cantidad de desde el 10 hasta el 35% en peso en relación con el peso total de la composición.

6. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la vitamina B9 está presente en una cantidad de desde el 0,005 hasta el 0,01% en peso en relación con el peso total de la composición, y/o el mioinositol está presente en una cantidad de desde el 40 hasta el 50% en peso en relación con el peso total de la composición, y/o el ácido alfa-lipoico está presente en una cantidad de desde el 15 hasta el 20% en peso en relación con el peso total de la composición y contiene desde el 50% hasta el 100% del enantiómero R(+) en relación con el ácido lipoico presente.

7. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el ácido alfa-lipoico contiene desde el 50% hasta el 100% del enantiómero R(+) en relación con el ácido alfa-lipoico presente.

8. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el ácido alfa-lipoico está presente en forma microencapsulada o recubierta.

9. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición se administra para proporcionar

de 100 a 600 μg/dosis diaria de la vitamina B9,

de 1 a 5 g/dosis diaria del mioinositol, y/o

de 100 a 1200 mg/dosis diaria del ácido alfa-lipoico.