



Señora
Edna Marcela Ramírez Orozco
Directora de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención
**COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE INOSITOL Y
LACTOALBÚMINA ALFA**

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 18688 del 30 de
noviembre de 2021.

Expediente No. NC2020/0002658

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando en mi calidad de apoderado **LO.LI. PHARMA S.R.L.**, doy respuesta al Oficio No. 18688 del 30 de noviembre de 2021, bajo los siguientes términos:

Se solicita respetuosamente al Examinador que reconsidere y elimine las objeciones a la vista de las modificaciones y comentarios contenidos en el presente documento.

1. Reivindicaciones relativas a un uso

En respuesta de la objeción del Examinador a las reivindicaciones 7 a 21 con respecto al uso de la composición, el solicitante ha eliminado esas reivindicaciones. Por lo tanto, esta objeción ha sido superada.

2. De la solicitud de patente



2.1. Título

En cuanto al Título, el Examinador ha sugerido modificarlo de la siguiente manera, y el Solicitante acoge dicha sugerencia y lo modifica así:

COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE INOSITOL Y LACTOALBÚMINA ALFA

2.2. Reivindicaciones

En lo referente a las objeciones de claridad al pliego de reivindicaciones, el Solicitante lo modifica de la siguiente manera:

- Se modifican las reivindicaciones 1 a 5 y 23 a 26 y no incluyen las expresiones “sobre” y “en cualquier relación de peso”.
- Se modifica la reivindicación 22, e incluye la composición de cada componente.

Por lo tanto, se han superado las objeciones de claridad y las reivindicaciones ahora se refieren a un artículo absorbente, por lo que no hace referencia a un uso, función o resultado y cumple con los requisitos de claridad.

2.3. Descripción

Con respecto a los comentarios a la descripción, el solicitante ha incluido lo siguiente con el objeto de incluir los rangos de cada componente (INOSITOL Y ALFA LACTOALBUMIN) en la composición de la siguiente manera:



“..la composición comprende inositol y lactoalbúmina alfa donde el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva 30:1 - 50:1, 33:1 – 43:1 o 40:1...”

La modificación se ha realizado en la página 37 de la descripción y ésta cumple con lo requerido y no amplía la materia original de la solicitud de patente.

Por otro lado, el Solicitante aclara al Examinador que los ejemplos muestran algunas realizaciones de la invención, pero no es obligatorio proporcionarlos para cada realización de la invención, de hecho, la descripción debe solo solo presentar la mejor manera de llevar a cabo la invención, esta especifica las características de la invención y un experto podría entenderla y reproducirla.

3. Examen de Patentabilidad

3.1. Novedad

En cuanto al requisito de novedad, el Examinador objeta la invención con el documento D1 (US2014/0294795 1) que divulga una “Composición Nutricional”. Sin embargo, este documento no anticipa la composición de la reivindicación 1 modificada, ya que D1 se refiere al Aislado de Proteína de Suero.

En este sentido, tenga en cuenta que un aislado de proteína de suero es un producto comercial que se produce con diferentes enfoques y con diferencias según el proceso utilizado.

De hecho, el solicitante adjunta aquí la Publicación de Wang y Lucey, en la que se analizaron siete muestras comerciales de Aislado de Proteína de Suero obtenidas de diferentes compañías lácteas. Particularmente, la Tabla 2 muestra que el contenido de α -lactoalbúmina en las muestras analizadas cambia de 16,71 a 20,78%. Al traducir estos % a la divulgación de D1, las cantidades de α -lactoalbúmina en D1 comprendían entre 125 mg ($0,75 \text{ g} * 16,71 \%$) y 156 mg ($0,75 \text{ g} * 20,78 \%$), lo que por lo tanto corresponde a un relación de inositol: α -lactoalbúmina de alrededor de 17:1 a 22:1, una proporción muy lejana de 30:1 a 50:1, alrededor de 33:1 a 43:1 o alrededor de 40:1



que es lo que se reivindica en la actual reivindicación independiente 1.

En cuanto al requisito de novedad, es importante destacar que el Examinador debe objetar la novedad si el estado de la técnica divulga todas las características técnicas de la invención en una sola realización, tal y como lo indica la guía del Examinador publicada por la Superintendencia de Industria y Comercio donde establece: “*El examinador deberá evaluar si la invención es nueva o no, de la siguiente manera:*

- *Definir cuáles son las características técnicas esenciales de la primera reivindicación independiente*
- *Comparar, elemento por elemento, las características técnicas esenciales con las características de la materia divulgada en cada documento del estado de la técnica.*
- ***Verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad.***
- *Examinar de la misma manera las otras reivindicaciones independientes, y*
- *Revisar si las reivindicaciones dependientes mencionan elementos nuevos.”*

Por lo tanto, es claro que la invención es nueva, pues la composición de D1 no es idéntica a la de D1, porque no presenta las mismas proporciones de inositol:α-lactoalbúmina.

En este sentido, D1 no podría objetar a la novedad ya que no revela todas las características de la invención pues esta reivindica una composición que comprende inositol y alfa-lactoalbúmina, en donde el inositol y la alfa-lactoalbúmina están presentes en un respectivo relación de peso 30:1 - 50:1, alrededor de 33:1 - 43:1 o alrededor de 40:1.

Por tanto, la patente de invención es nueva respecto al estado de la técnica anterior.

En consecuencia, el solicitante ha demostrado que la invención de la patente es nueva e inventiva con base en la modificación del conjunto de reivindicaciones y los argumentos expuestos anteriormente. Por lo tanto, le pedimos amablemente al examinador que considere su opinión y conceda la patente para la presente invención, por lo que queda evidenciado que la invención



cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación voluntaria al capítulo reivindicatorio.
Capítulo reivindicatorio modificado en control de cambios.
Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva de ~~aproximadamente 1:1 - 50:1, aproximadamente 30:1 - 50:1, aproximadamente 33:1 - 43:1 o aproximadamente 40:1.~~

~~2. La composición de la reivindicación 1, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 8:1 - 50:1, aproximadamente 30:1 - 50:1, aproximadamente 33:1 - 43:1 o aproximadamente 40:1.~~

~~3.2.~~ La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 ~~o 2~~, en la que el inositol se selecciona de entre mioinositol, D-quiroinositol o una mezcla de los mismos ~~en cualquier proporción en peso.~~

~~4.3.~~ La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~3~~2, en la que la composición comprende

- ~~aproximadamente~~ 500-4000 mg de inositol;
- ~~aproximadamente~~ 1000-3000 mg de inositol;
- ~~aproximadamente~~ 2000 mg de inositol;
- ~~aproximadamente~~ 10-500 mg de lactoalbúmina alfa;
- ~~aproximadamente~~ 20-100 mg de lactoalbúmina alfa;
- ~~aproximadamente~~ 30-70 mg de lactoalbúmina alfa; o
- ~~aproximadamente~~ 50 mg de lactoalbúmina alfa.

~~5.4.~~ La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~3~~4, en la que la composición comprende ~~aproximadamente~~ 2000 mg de mioinositol y ~~aproximadamente~~ 50 mg de lactoalbúmina alfa.

~~6.5.~~ La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~54~~, en la que la composición comprende adicionalmente una fuente de folato, preferentemente ácido fólico.

~~7. Una combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento.~~

~~8. La combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa se usan en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 1:1 — 50:1, aproximadamente 8:1 — 50:1, aproximadamente 30:1 — 50:1, aproximadamente 33:1 — 43:1 o aproximadamente 40:1.~~

~~9. La combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que~~

- ~~• el inositol se selecciona de entre mioinositol, Dquiroinositol o una mezcla de los mismos en cualquier~~
- ~~• proporción en peso; o~~
- ~~• la combinación tiene la forma de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.~~

~~10. Inositol, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa.~~

~~11. El inositol para su uso como en la reivindicación 10, en el que la infertilidad o la subfertilidad es infertilidad o subfertilidad causada por síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación o en el que la infertilidad tiene su origen en infertilidad idiopática.~~

~~12. Inositol, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o la~~

~~anovulación o la infertilidad idiopática en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa.~~

~~13. El inositol para su uso como en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol y la lactoalbúmina alfa al sujeto de manera no simultánea dentro de una administración combinada dada de un régimen dado.~~

~~14. El inositol para su uso como en la reivindicación 13, en el que la administración combinada de inositol y lactoalbúmina alfa comprende~~

- ~~• administrar el inositol al sujeto antes de administrar la lactoalbúmina alfa al sujeto; o~~
- ~~• administrar el inositol al sujeto después de administrar la lactoalbúmina alfa al sujeto.~~

~~15. El inositol para su uso como en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto simultáneamente con lactoalbúmina alfa.~~

~~16. El inositol para su uso como en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en el que el procedimiento comprende administrar la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 1:1 — 50:1, aproximadamente 8:1 — 50:1, aproximadamente 30:1 — 50:1, aproximadamente 33:1 — 43:1 o aproximadamente 40:1.~~

~~17. El inositol para su uso como en la reivindicación 16, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto~~

- ~~• aproximadamente 500-4000 mg de inositol;~~
- ~~• aproximadamente 1000-3000 mg de inositol;~~
- ~~• aproximadamente 2000 mg de inositol;~~
- ~~• aproximadamente 10-500 mg de lactoalbúmina alfa;~~
- ~~• aproximadamente 20-100 mg de lactoalbúmina alfa;~~

- ~~• aproximadamente 30-70 mg de lactoalbúmina alfa; o~~
- ~~• aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa.~~

~~18. El inositol para su uso como en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en el que el inositol se selecciona de entre mioinositol, D-quiroinositol o una mezcla de los mismos en cualquier proporción en peso.~~

~~19. El inositol para su uso como en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, en el que el procedimiento comprende además administrar una fuente de folato, preferentemente ácido fólico al sujeto en combinación con inositol y lactoalbúmina alfa.~~

~~20. El inositol para su uso como en la reivindicación 19, en el que la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa está en forma de una composición que comprende inositol y lactoalbúmina alfa.~~

~~21. El inositol para su uso como en la reivindicación 20, en el que la composición es una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.~~

~~22-6.~~ Un kit que comprende

- 500-4000 mg inositol en un primer recipiente; y
- 10-500 mg lactoalbúmina alfa en un segundo recipiente.

~~23-7.~~ Un producto alimenticio o producto de bebida que comprende inositol y lactoalbúmina alfa en el que la proporción en peso respectiva de inositol con respecto a lactoalbúmina alfa es de ~~aproximadamente 1:1 - 50:1.~~

~~El producto alimenticio o producto de bebida de la reivindicación 723, en el que el producto alimenticio o producto de bebida comprende inositol y lactoalbúmina alfa en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 8:1 - 50:1, aproximadamente 30:1 - 50:1, aproximadamente 33:1 - 43:1 o aproximadamente 40:1.~~

~~24.8.~~ El producto alimenticio o producto de bebida de la reivindicación ~~23-7~~ o ~~248~~, en el que el producto alimenticio o producto de bebida comprende

- ~~aproximadamente~~ 500-4000 mg de inositol;
- ~~aproximadamente~~ 1000-3000 mg de inositol;
- ~~aproximadamente~~ 2000 mg de inositol
- ~~aproximadamente~~ 10-500 mg de lactoalbúmina alfa;
- ~~aproximadamente~~ 20-100 mg de lactoalbúmina alfa;
- ~~aproximadamente~~ 30-70 mg de lactoalbúmina alfa; o
- ~~aproximadamente~~ 50 mg de lactoalbúmina alfa.

~~25.9.~~ El producto alimenticio o producto de bebida de ~~cualquiera de~~ las reivindicaciones ~~23-7~~ a ~~2598~~, en el que el producto alimenticio o producto de bebida comprende ~~aproximadamente~~ 2000 mg de mioinositol y ~~aproximadamente~~ 50 mg de lactoalbúmina alfa, o ~~aproximadamente~~ 600 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa.

Composiciones, usos y procedimientos para el tratamiento de la infertilidad y la subfertilidad

La presente invención se refiere a composiciones que son
5 adecuadas para el tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o subfertilidad causada por síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación, o que son adecuadas para el tratamiento del SOPQ o de la anovulación por sí mismos. Las composiciones comprenden
10 inositol y lactoalbúmina alfa en proporciones en peso definidas. La invención se refiere además a una combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento. La invención se refiere además a inositol en combinación con lactoalbúmina alfa para su uso en un procedimiento de
15 tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o para su uso en un procedimiento de tratamiento del SOPQ o la anovulación por sí mismos. La invención se refiere además a un procedimiento de tratamiento de la infertilidad o
20 la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o de tratamiento del SOPQ o la anovulación por sí mismos. La invención se refiere además a un kit de partes que comprende inositol y lactoalbúmina alfa. La invención se refiere además a un
25 producto alimenticio o producto de bebida que comprende inositol y lactoalbúmina alfa.

Antecedentes de la invención

30 El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) es uno de los trastornos endocrinos femeninos más frecuentes con una variedad de anomalías metabólicas y endocrinas y síntomas clínicos. Es

una afección crónica con implicaciones para morbilidades, tanto a corto plazo, tal como subfertilidad y complicaciones relacionadas con el embarazo, como también en riesgos a largo plazo, tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares, mala calidad de vida y mortalidad general. Los rasgos diagnósticos del síndrome del ovario poliquístico son hiperandrogenismo, oligoovulación o anovulación crónica y ovarios poliquísticos. El tratamiento médico del SOPQ tiene como objetivo restablecer la fertilidad, tratar el hirsutismo (crecimiento anómalo de vello en la cara y el cuerpo de una mujer) o el acné, y restablecer la ovulación.

Es conocido que el inositol, en particular el mioinositol, es eficaz para restablecer la actividad ovárica espontánea y, en consecuencia, la fertilidad en la mayoría de las pacientes con SOPQ. Por ejemplo, el tratamiento oral con 2 g de mioinositol dos veces al día se ha investigado clínicamente en varios ensayos y se puede considerar uno de los tratamientos estándar del SOPQ.

A pesar de esto, ni el inositol, en particular el mioinositol, ni otros tratamientos farmacológicos (por ejemplo, metformina, citrato de clomifeno, etc.) son siempre completamente eficaces en el tratamiento del SOPQ o afecciones asociadas, tales como la anovulación, la fertilidad y la subfertilidad en todas las pacientes. Esto podría estar relacionado con las respuestas individuales variables al mismo tratamiento. De hecho, Kamenov y col. (Gynecol. Endocrinol. feb 2015; 31(2):131-5) informaron de que el tratamiento de mujeres con SOPQ anovulatorio con 4 g/día de mioinositol todavía dio como resultado un 38,3 % de pacientes sin respuesta, es decir, pacientes que, después de dicho tratamiento, no ovularon. Por tanto, si bien es conocido

el importante papel del mioinositol en la reproducción humana, y si bien se ha propuesto el aporte complementario de mioinositol como tratamiento fiable en mujeres afectadas por SOPQ, todavía hay un margen significativo para mejorar el
5 tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, con inositoles, en particular con mioinositol.

La lactoalbúmina pertenece a la clase más amplia de "proteínas
10 del suero", y es la albúmina contenida en la leche y obtenida del suero. Está presente en la leche de muchos mamíferos, incluyendo la leche materna humana. La lactoalbúmina existe en dos formas distintas, pero estructuralmente relacionadas, lactoalbúmina alfa y lactoalbúmina beta. Los estudios sugieren
15 que la lactoalbúmina alfa ejerce una actividad gastroprotectora en modelos experimentales de úlcera gástrica inducida por etanol o estrés (Matsumoto H, Shimokawa Y, Ushida Y, Toida T, Hayasawa H. New biological function of bovine alpha lactalbumin: protective effect against ethanol- and stress-
20 induced gastric mucosal injury in rats. Biosci. Biotechnol. Biochem. mayo 2001; 65(5):1104-11). La lactoalbúmina alfa fortalece la capa de gel de mucosidad en la mucosa gástrica *in vivo*, incrementando el contenido de mucina de la capa de gel de mucosidad en la mucosa gástrica de rata (Ushida Y, Shimokawa
25 Y, Toida T, Matsui H, Takase M. Bovine alpha lactalbumin stimulates mucus metabolism in gastric mucosa. J. Dairy Sci. febrero 2007; 90(2):541-6). Mediante la estimulación del péptido semejante al glucagón 2 (GLP-2), la lactoalbúmina alfa contribuye al crecimiento y la maduración del intestino
30 delgado. Por ejemplo, estimula la proliferación e inhibe la apoptosis en las células epiteliales intestinales, lo que da como resultado un incremento de la altura de la cripta-

vellosidad y la masa del intestino delgado. La lactoalbúmina alfa puede servir como un ejemplo ilustrativo de una "proteína multifuncional (*moonlighting*) híbrida", cuyas diversas funciones dependen de su localización y entorno, y van desde la participación en la biosíntesis de la lactosa en la glándula mamaria en lactación hasta la contribución a la actividad antivírica, antimicrobiana y antitumoral de la leche, y también incluyen la intervención en diversas funciones de transporte. Además, la estructura, las propiedades conformacionales y las funciones de la lactoalbúmina alfa se regulan mediante la unión de iones metálicos. El documento EP 1 228 707 A1 describe la lactoalbúmina alfa como un agente prebiótico, así como su uso para el tratamiento de la gastroenteritis y la infección por salmonelas.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones, usos y procedimientos mejorados para aliviar afecciones médicas tales como infertilidad y subfertilidad, en particular infertilidad y subfertilidad causadas por SOPQ o anovulación. También es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones, usos y procedimientos mejorados para aliviar afecciones tales como el SOPQ y la anovulación por sí mismos.

Sumario de la invención

Un aspecto de la invención proporciona una composición que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 1:1 - 50:1.

Otro aspecto de la invención proporciona una combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención proporciona inositol, para su uso
5 en un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación, en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con
10 lactoalbúmina alfa. En un aspecto relacionado, la invención proporciona inositol, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) o la anovulación en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con
15 lactoalbúmina alfa.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por
20 síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación, en un sujeto con necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. En un aspecto
25 relacionado, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención del síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o la anovulación en un sujeto con necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente
30 eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa.

Otro aspecto de la invención proporciona un kit de partes que comprende inositol en un primer recipiente y lactoalbúmina alfa en un segundo recipiente.

5 Otro aspecto de la invención proporciona un producto alimenticio o producto de bebida que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, en el que la proporción en peso respectiva de inositol con respecto a lactoalbúmina alfa es de aproximadamente 1:1 - 50:1.

10

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una curva de datos obtenidos en un estudio de fase 2 que demuestra que la concentración plasmática de mioinositol era significativamente mayor en pacientes que recibieron mioinositol con lactoalbúmina alfa que en pacientes que recibieron mioinositol sin lactoalbúmina alfa. El gráfico inferior muestra la concentración plasmática de mioinositol frente al tiempo cuando el mioinositol se administra solo. El gráfico superior muestra la concentración plasmática de mioinositol frente al tiempo cuando el mioinositol se administra en combinación con lactoalbúmina alfa. La parte sombreada entre los gráficos superior e inferior ilustra el área incrementada bajo la curva para la concentración plasmática de mioinositol frente al tiempo alcanzada mediante la administración combinada de mioinositol y lactoalbúmina alfa, con respecto a la administración de mioinositol solo.

30

Descripción detallada de la invención

Lo siguiente proporciona definiciones de diversos términos y expresiones usados en la presente solicitud para describir la

invención. Algunos términos (por ejemplo, inositol, lactoalbúmina alfa, composición, etc.) se mencionan de manera idéntica en la descripción de diferentes aspectos o modos de realización de la invención. Se debe entender que las definiciones de términos y expresiones usadas en más de un aspecto de la invención se aplican del mismo modo a cualquier aspecto de la invención descrito en el presente documento en el que aparezcan esos términos y expresiones. Esto se aplica del mismo modo con independencia de dónde, es decir, en qué sección, dentro de la presente solicitud, se definen o analizan dichos términos.

En esta solicitud, el uso del singular (por ejemplo, "un/una" o "el/la") puede incluir el plural a menos que se indique específicamente de otro modo. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas gramaticales tales como "incluye" e "incluido", no es limitante.

Como se usa en el presente documento, el término "que comprende" tiene el amplio significado estándar "que incluye", "que engloba" o "que contiene". Incluye el(los) elemento(s) mencionado(s) explícitamente, y también permite, pero no requiere, la presencia de otro u otros elemento(s) no mencionado(s). Además de este amplio significado, como se usa en el presente documento, el término "que comprende" también engloba el significado limitante "que consiste en", de acuerdo con el cual solo está(n) presente(s) el(los) elemento(s) mencionado(s) explícitamente y ningún otro. Además, el término "que comprende" también incluye el significado de "que consiste esencialmente en", lo que significa que puede(n) estar presente(s) otro(s) elemento(s) aparte de los mencionados explícitamente, siempre que el(los) elemento(s) adicional(es)

presente(s) no altere(n) el efecto técnico logrado por el(los) elemento(s) explícitamente mencionado(s).

Como se usa en el presente documento, el término

5 "aproximadamente" cuando se refiere a un valor particular, por ejemplo, un valor extremo o valores extremos de un intervalo, engloba y divulga, además del valor específicamente mencionado por sí mismo, una determinada variación alrededor del valor específicamente mencionado. Dicha variación puede surgir, por

10 ejemplo, de la variabilidad normal de la medición, por ejemplo, en el pesaje o la distribución de diversas sustancias por procedimientos conocidos por el experto en la técnica. El término "aproximadamente" se debe entender de modo que englobe y divulgue un intervalo de variabilidad por encima y por debajo

15 de un valor específico indicado, estableciéndose dichos valores porcentuales con respecto al valor específico mencionado por sí mismo, como sigue. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 5,0 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad

20 de $\pm 4,9 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,8 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,7 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,6 \%$. El término

25 "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,5 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,4 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,3 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y

30 divulgar una variabilidad de $\pm 4,2 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,1 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y

divulgar una variabilidad de $\pm 4,0 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,9 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,8 \%$. El término

5 "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,7 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,6 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,5 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y

10 divulgar una variabilidad de $\pm 3,4 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,3 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,2 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad

15 de $\pm 3,1 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,0 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,9 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,8 \%$. El término

20 "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,7 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,6 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,5 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y

25 divulgar una variabilidad de $\pm 2,4 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,3 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,2 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad

30 de $\pm 2,1 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,0 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad

de $\pm 1,9 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,8 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,7 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,6 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,5 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,4 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,3 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,2 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,1 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,0 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,9 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,8 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,7 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,6 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,5 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,4 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,3 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,2 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de un $0,1 \%$. El término "aproximadamente", en referencia al valor particular mencionado, puede englobar y divulgar ese valor particular exacto por sí mismo, independientemente de cualquier mención explícita de que se incluye este valor particular exacto; incluso en ausencia de una indicación

explícita de que el término "aproximadamente" incluye el valor mencionado exacto particular, este valor particular exacto todavía se incluye en el intervalo de variación creado por el término "aproximadamente" y, por lo tanto, se divulga. A menos
5 que se establezca de otro modo, si el término "aproximadamente" se menciona antes del primer valor extremo de un intervalo numérico, este término se refiere tanto al primer valor extremo del intervalo como al segundo valor extremo del intervalo. Por ejemplo, un intervalo mencionado de "aproximadamente X a Y" se
10 debe leer como "aproximadamente X a aproximadamente Y". Lo mismo se aplica para un intervalo mencionado de proporciones en peso. Por ejemplo, un intervalo mencionado de proporciones en peso de "aproximadamente X:Y - A:B" se debe leer como una proporción en peso de "(aproximadamente X):(aproximadamente Y)
15 - (aproximadamente A):(aproximadamente B)".

A menos que se establezca de otro modo, la designación de un intervalo en la presente solicitud usando un guion ("-") que separa dos valores de horquillado X e Y, o dos proporciones de
20 horquillado, se debe entender de modo que signifique y divulgue el intervalo especificado en el que están incluidos ambos valores extremos X e Y. Lo mismo se aplica a un intervalo expresado como "desde X a Y". En consecuencia, las expresiones de intervalos como "X - Y", "de X a Y", "desde X a Y", "de X -
25 Y" y "desde X - Y" se deben entender de manera equivalente de modo que signifiquen y divulguen un intervalo que englobe el valor extremo X, todos los valores entre X e Y, así como el valor extremo Y. Por el contrario, la designación de un intervalo en la presente aplicación usando la palabra "entre"
30 precediendo a dos valores de horquillado X e Y, o dos proporciones de horquillado, se deben entender de modo que signifiquen y divulguen el intervalo especificado en el que se

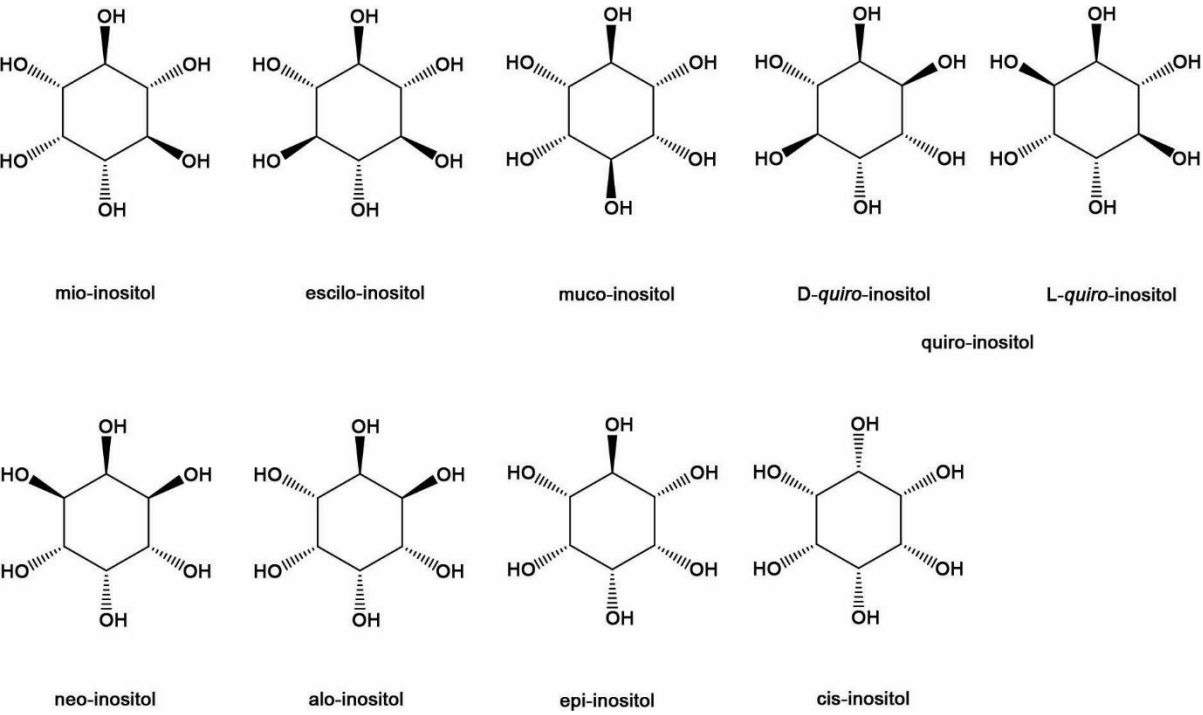
excluyen los valores extremos X e Y, pero se incluyen todos los valores entre los valores extremos especificados X e Y.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" engloba y divulga cualquier entidad física que comprenda o consista en o consista esencialmente en las respectivas sustancias mencionadas. La forma física de la composición no está restringida. Por ejemplo, el término "composición" engloba y divulga un polvo en el que las sustancias mencionadas están presentes cada una en forma de polvo. Como otro ejemplo, el término "composición" también engloba y divulga una solución líquida en la que las sustancias mencionadas están presentes en forma solubilizada. Como otro ejemplo, el término "composición" también engloba y divulga una emulsión en la que están presentes las sustancias mencionadas. Como otro ejemplo, el término "composición" también engloba y divulga una suspensión en la que están presentes las sustancias mencionadas. En particular, el término "composición" puede ser una "composición farmacéutica" como se define a continuación en el presente documento, y se puede formular para una vía de administración deseada. Como se usa y se divulga en el presente documento, el término "composición" también puede ser una composición adecuada para administración oral, por ejemplo, en forma de un comprimido, incluyendo pero sin limitarse a un comprimido efervescente o un comprimido multicapa, un polvo, por ejemplo, en forma de un sobre, una cápsula dura, una cápsula de gel blanda, un jarabe, un sello, una pastilla, o una pastilla para chupar, una pastilla blanda, por ejemplo, una pastilla de goma, un bálsamo o una preparación líquida. El término "composición" también puede ser una composición adecuada para administración por vía no oral, por ejemplo en forma de un supositorio, un comprimido, una cápsula dura, una cápsula de

gel blanda, una crema, un gel, un parche o un líquido. A continuación en el presente documento se exponen otras formas farmacéuticas de la composición, así como las vías de administración referidas.

5

Como se usa en el presente documento, el término "inositol" engloba y divulga la sustancia que tiene la fórmula química $C_6H_{12}O_6$ y una estructura de acuerdo con cualquiera de los 9 isómeros conocidos del inositol, que es:



10

En un modo de realización preferente de la presente invención en cualquiera de los diversos aspectos expuestos en el presente documento, el inositol es mioinositol. En otro modo de realización preferente de la presente invención en cualquiera de los diversos aspectos expuestos en el presente documento, el inositol es D-qui-inositol. En otro modo de realización preferente de la presente invención en cualquiera de los diversos aspectos expuestos en el presente documento, el inositol es una mezcla de mioinositol y D-qui-inositol en cualquier proporción en peso. La proporción en peso de mioinositol con respecto a D-qui-inositol (mioinositol: D-qui-inositol) en una mezcla de los mismos puede ser de forma

ventajosa de aproximadamente 100:1 a 10:1, o puede estar entre 100:1 y 10:1, o puede ser de aproximadamente 40:1. Se entiende que, en el caso de una mezcla de diferentes tipos de inositol, el peso de "inositol", por ejemplo, en el sentido de cualquiera de las proporciones en peso mencionadas en el presente documento, será la suma de todos los tipos de inositol presentes.

Como se usa en el presente documento, el término "lactoalbúmina alfa" significa y divulga la proteína lactoalbúmina alfa conocida presente en la leche de especies de mamíferos. Como tal, se puede aislar fácilmente de la leche, en particular del suero de leche, de la leche de diversos mamíferos, por ejemplo, de leche de vaca, mediante procedimientos establecidos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo usando cromatografía/filtración en gel, separación por membrana, hidrólisis enzimática y técnicas de precipitación/agregación (Kamau S M, Cheison S C, Chen W, Liu X, Lu R. Alpha-Lactalbumin: Its Production Technologies and Bioactive Peptides. Comprehensive reviews in food science and food safety, 2010, 9, 197-212). Diversos ortólogos de lactoalbúmina alfa también están disponibles comercialmente para su compra, por ejemplo, lactoalbúmina alfa humana y lactoalbúmina alfa bovina. En particular, la "lactoalbúmina alfa" de la presente invención puede ser lactoalbúmina alfa humana (por ejemplo, la lactoalbúmina alfa humana designada con el número CAS 9013-90-5), lactoalbúmina alfa bovina (por ejemplo, la lactoalbúmina alfa bovina designada con el número CAS 9051-29-0), lactoalbúmina alfa ovina, lactoalbúmina alfa caprina, lactoalbúmina alfa de burro, lactoalbúmina alfa de camello, lactoalbúmina alfa de caballo, lactoalbúmina alfa porcina, lactoalbúmina alfa de búfalo. Debido a la amplia disponibilidad

y, por lo tanto, al bajo coste de la leche de vaca como fuente de lactoalbúmina alfa, es preferente en particular la lactoalbúmina alfa bovina. También es preferente la lactoalbúmina alfa humana, en una forma aislada de la leche materna humana o bien en forma recombinante. Aunque la lactoalbúmina alfa humana o la lactoalbúmina alfa humana recombinante se pueden emplear por cualquier vía de administración en el presente documento, la lactoalbúmina alfa humana o la lactoalbúmina alfa humana recombinante es especialmente preferente si se pretende que la vía de administración de las composiciones según la invención o en los usos y procedimientos según la invención sea parenteral, por ejemplo, por infusión.

El precursor de la lactoalbúmina alfa humana tiene 142 aminoácidos en la siguiente secuencia (número de acceso del NCBI NP_002280; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_002280):
MRFFVPLFLVGLFPAILAKQFTKCELSQLLKDIDGYGGIALPELICTMFHTSGYDTQAIV
ENNESTEYGLFQISNKLWCKSSQVPQSRNICDISCDKFLDDDDITDDIMCAKKILDIDY
WLAHKALCTEKLQWLCEKL
(SEQ ID NO: 1).

El péptido señal de 19 aminoácidos en el extremo N de la SEQ ID NO: 1 está subrayado en la secuencia anterior. La forma madura de lactoalbúmina alfa humana corresponde a los aminoácidos 20-142 (inclusive) de la SEQ ID NO: 1, es decir, la parte de la SEQ ID NO: 1 como se muestra anteriormente que no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido nucleico (número de acceso del NCBI NM_002289; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_002289) codifica la

SEQ ID NO: 1 anterior, y se puede usar en la producción de lactoalbúmina alfa humana recombinante:

```
1 atttcagggtt cttgggggta gccaaaatga ggttctttgt
ccctctgttc ctggtgggca
5      61 tcctgttccc tgccatcctg gccaaagcaat tcacaaaatg
tgagctgtcc cagctgctga
      121 aagacataga tggttatgga ggcacgcgtt tgcctgaatt
gatctgtacc atgtttcaca
      181 ccagtgggta tgacacacaa gccatagttg aaaacaatga
10 aagcacggaa tatggactct
      241 tccagatcag taataagctt tgggtgcaaga gcagccaggt
ccctcagtca aggaacatct
      301 gtgacatctc ctgtgacaag ttcctggatg atgacattac
tgatgacata atgtgtgcca
15      361 agaagatcct ggatattaaa ggaattgact actggttggc
ccataaagcc ctctgcactg
      421 agaagctgga acagtggctt tgtgagaagt tgtgagtgtc
tgctgtcctt ggcacccctg
      481 cccactccac actcctggaa tacctcttcc ctaatgccac
20 ctcagtttgt ttctttctgt
      541 tcccccaaag cttatctgtc tctgagcctt gggccctgta
gtgacatcac cgaattcttg
      601 aagactatth tccagggatg cctgagtggg gcactgagct
ctagaccctt actcagtgcc
25      661 ttcgatggca ctttcactac agcacagatt tcacctctgt
cttgaataaaa ggtcccactt
      721 tgaagtcaaa aaaaaaaaaa aa
```

(SEQ ID NO: 2)

30

El precursor de la lactoalbúmina alfa bovina tiene 142 aminoácidos en la siguiente secuencia (número de acceso del

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_776803):

MMSFVSLLLVGILFHATQAEQLTKCEVFRELKDLKGYGGVSLPEWVCTTFHTSGYDTQAIV

QNNNSTEYGLFQINNKIWCKDDQNPSSNICNISCDKFLDDDLTDDIMCVKKILDKVGINY

5 WLAHKALCSEKLDQWLCEKL

(SEQ ID NO: 3)

El péptido señal de 19 aminoácidos en el extremo N de la SEQ
10 ID NO: 3 está subrayado en la secuencia anterior. La forma
madura de lactoalbúmina alfa bovina corresponde a los
aminoácidos 20-142 (inclusive) de la SEQ ID NO: 3, es decir,
la parte de la SEQ ID NO: 3 como se muestra anteriormente que
no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido
15 nucleico (número de acceso del NCBI NM_174378;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_174378) codifica la
SEQ ID NO: 3 anterior, y se puede usar en la producción de
lactoalbúmina alfa bovina recombinante:

1 atttcagaat cttgggggggt aaccaaaatg atgtcctttg
20 tctctctgct cctggtaggc
61 atcctattcc atgccacca ggctgaacag ttaacaaaat
gtgaggtggt cggggagctg
121 aaagacttga agggctacgg aggtgtcagt ttgcctgaat
gggtctgtac cacgtttcat
25 181 accagtgggt atgacacaca agccatagta caaaacaatg
acagcacaga atatggactc
241 ttccagataa ataataaaat ttggtgcaaa gacgaccaga
accctcactc aagcaacatc
301 tgtaacatct cctgtgacaa gttcctggat gatgatctta
30 ctgatgacat tatgtgtgtc
361 aagaagattc tggataaagt aggaattaac tactgggttg
cccataaagc actctgttct

421 gagaagctgg atcagtggct ctgtgagaag ttgtgaacac
ctgctgtctt tgctgcttct

481 gtcctctttc tgttcctgga actcctctgc cccgtggcta
cctcgttttg cttctttgta

5 541 cccccttgaa gctaactcgt ctctgagccc tgggccctgt
agtgacaatg gacatgtaag

601 gactaatctc caggggtgca tgaatggcgc tctggacttt
tgacccttss tcgatgtccc

661 tgatggcgct tttaatgcaa cagtacatat tccacttttg

10 tcccgaataa aaagcctgat

721 ttg

(SEQ ID NO: 4)

El precursor de lactoalbúmina alfa ovina tiene 142 aminoácidos
15 en la siguiente secuencia (número de acceso del NCBI
NP_001009797;

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001009797):

MMSFVSLLLVGILFHATQAEQLTKCEAFQKLKDLKDYGGVSLPEWVCTAFHTSGYDTQAIV
QNNNSTEYGLFQINNKIWCKDDQNPHSRNICNISCDKFLDDDLTDDIVCAKKILDKVGINY
WLAHKALCSEKLDQWLCEKL

(SEQ ID NO: 5)

20 El péptido señal de 19 aminoácidos en el extremo N de la SEQ
ID NO: 5 está subrayado en la secuencia anterior. La forma
madura de lactoalbúmina alfa bovina corresponde a los
aminoácidos 20-142 (inclusive) de la SEQ ID NO: 5, es decir,
la parte de la SEQ ID NO: 5 como se muestra anteriormente que
25 no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido
nucleico (número de acceso del NCBI NM_001009797;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_001009797) codifica
la SEQ ID NO: 5 anterior, y se puede usar en la producción de
lactoalbúmina alfa ovina recombinante:

```

1  ttccaggatc ttagggggta accaaaaatga tgtcctttgt
ctctctgctc ctggtaggca

61  tcctattcca tgccacccag gctgaacaat taacaaaatg
5  tgaggcgttc cagaagctga

121  aggacttgaa ggactacgga ggtgtcagtt tgcctgaatg
ggctctgtacc gcatttcata

181  ccagtgggta tgacacacaa gccatagtac aaaacaatga
cagcacagaa tatggactct

10  241  tccagataaa taataaaatt tggtgcaaag acgaccagaa
ccctcactca aggaacatct

301  gtaacatctc ctgtgacaag ttcttgatg atgatcttac
tgatgacatt gtgtgtgcca

361  agaagattct ggataaagta ggaattaact actggttggc
15  ccataaagca ctctgttctg

421  agaagctgga tcagtggctc tgtgagaagt tgtgaacacc
tgctgtcttt gctgcttctg

481  ccctctttct gttcctggaa ctctctgcc ccttggctac
ctcgttttgc ttctttgtac

20  541  ccccttgaag ctaacttgtc tctgagccct gggccctgta
gtggcgatgg acatgtaagg

601  actaatctct agggatgcat gaatggtgct cgggacattt
gacccttgct cggtgccct

661  gatagcactt ttaatgcaac agtgcataatt ccacttctgt
25  cctgaataaa aggcctgatt

721  ctg

```

(SEQ ID NO: 6)

El precursor de lactoalbúmina alfa porcina tiene 141
30 aminoácidos en la siguiente secuencia (número de acceso del
NCBI NP_999525;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_999525):

MMSFVSLLVVGILFPAIQAKQFTKCELSQVLKDMDGYGDITLPEWICTIFHISGYDTKTIV
HDNGSTEYGLFQINNKLWCRDNQIQSKNICGISCDKFLDDDLTDDMMCAKKILDNEGIDYW
LAHKALCSEKLDQWLCEKM

5 (SEQ ID NO: 7)

El péptido señal de 19 aminoácidos en el extremo N de la SEQ
ID NO: 7 está subrayado en la secuencia anterior. La forma
madura de lactoalbúmina alfa porcina corresponde a los
aminoácidos 20-141 (inclusive) de la SEQ ID NO: 7, es decir,
10 la parte de la SEQ ID NO: 7 como se muestra anteriormente que
no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido
nucleico (número de acceso del NCBI NM_214360;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_214360) codifica la
SEQ ID NO: 7 anterior, y se puede usar en la producción de
15 lactoalbúmina porcina recombinante:

```
1 aaaatgatgt cctttgtctc tctcctcgtg gtggggatgc
tctttcctgc catccaggcc
61 aagcaattta caaaatgtga gctgtcccag gtgctgaaag
acatggatgg ctatggagac
20 121 atcactttgc ctgaatggat ctgtaccata tttcatatca
gtggctatga cacaaaaacc
181 attgtgcatg acaatggcag cacagaatat ggactcttcc
agatcaataa taaactctgg
241 tgcagagaca accagatcca gtcaaagaac atctgtggca
25 tctcctgtga caaattcctg
301 gatgatgacc ttactgatga catgatgtgt gccaagaaga
tcctggataa tgaagggatt
361 gactactggg tggcccataa agcactctgt tcagaaaaac
tggatcagtg gctctgtgag
30 421 aagatgtgaa caccgcgtgt cttgctgctt ctgccttctt
tatgttcctg gaactcctct
```

481 tccctaaggc tacctcattt tacttctttg taccctcttg
aagctaattt gtctctctga

541 gccctgggcc ctgtagtgat tggtatccgg acactattct
ctagagatgc gtgactggtg

5 601 cactggattt ttaacctttg ctcagtgcc ctgattggct
gtactacaac agtggattca

661 ctgtctgaat aaagggtga tcttg

(SEQ ID NO: 8)

10 El precursor de lactoalbúmina alfa caprina tiene 142
aminoácidos en la siguiente secuencia (número de acceso del
NCBI NP_001272564;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001272564):
MMSEFVSLLLVGILFHATQAEQLTKCEVFQKLKDLKDYGGVSLPEWVCTAFHTSGYDTQAIV

15 QNNDSTEYGLFQINNKIWCKDDQNPHSRNICNISCDKFLDDDLTDDIVCAKKILDKVGINY
WLAHKALCSEKLDQWLCEKL

(SEQ ID NO: 9)

El péptido señal de 19 aminoácidos en el extremo N de la SEQ

20 ID NO: 9 está subrayado en la secuencia anterior. La forma
madura de lactoalbúmina alfa caprina corresponde a los
aminoácidos 20-142 (inclusive) de la SEQ ID NO: 9, es decir,
la parte de la SEQ ID NO: 9 como se muestra anteriormente que
no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido

25 nucleico (número de acceso del NCBI NM_001285635;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_001285635) codifica
la SEQ ID NO: 9 anterior, y se puede usar en la producción de
lactoalbúmina caprina recombinante:

1 ggggggtaac caaatgatg tcctttgtct ctctgctcct

30 ggtaggcata ctgttccacg

61 ccaccaggc tgaacaatta acaaatgtg aggtgttcca
gaagctgaag gacttgaagg

121 actacggagg tgtcagtttg cctgaatggg tctgtactgc
 atttcatacc agtgggttatg
 181 acacacaagc catagtacaa aacaatgaca gcacagaata
 tggactcttc cagataaata
 5 241 ataaaatttg gtgcaaagac gaccagaacc ctactcaag
 gaacatctgt aacatctcct
 301 gtgacaagtt cctggatgat gatcttactg atgacattgt
 gtgtgccaag aagattctgg
 361 ataaagtagg aattaactac tggttggccc ataaagcact
 10 ctgttctgag aagctggatc
 421 agtggctctg tgagaagttg tgaacacctg ctgtctttgc
 tgcttctgtc ctctttctgt
 481 tcctggaact cctctgcccc ttggctacct cgttttgctt
 ctttgtaccc ccttgaagct
 15 541 aactcgtctc tgagccctgg gccctgtagt gacgatggac
 atgtaaggac taatctccag
 601 ggatgcgtga atggtgctca ggacatttga cccttgctcg
 gtgcccctga tagcactttt
 661 aatgcaacag tgcataattcc acttctgtcc tgaataaaag
 20 gcctgattct gaaaaaaaaa
 721 aaaaaaaaaa aaaaa

(SEQ ID NO: 10)

El precursor de lactoalbúmina alfa de búfalo tiene 142
 25 aminoácidos en la siguiente secuencia (número de acceso del
 NCBI NP_001277865;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001277865):
MMSFVSLLLVGSFLHATQAEQLTKCEVFRELRLDKDYGGVSLPEWVCTAFHTSGYDTQAIV
 QNNDSTEYGLFQINNKIWCKDDQNPSSNICNISCDKFLDDDLTDDIMCVKKILDKVGINY
 30 WLAHKALCSEKLDQWLCEKL

(SEQ ID NO: 11)

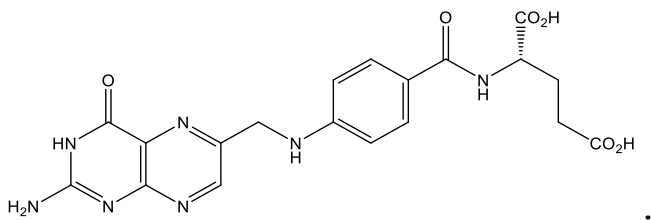
El péptido señal de 18 aminoácidos en el extremo N de la SEQ ID NO: 11 está subrayado en la secuencia anterior. La forma madura de lactoalbúmina alfa de búfalo corresponde a los aminoácidos 19-142 (inclusive) de la SEQ ID NO: 11, es decir,
5 la parte de la SEQ ID NO: 11 como se muestra anteriormente que no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido nucleico (número de acceso del NCBI NM_001290936; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_001290936) codifica la SEQ ID NO: 11 anterior, y se puede usar en la producción de
10 lactoalbúmina de búfalo recombinante:

```
1 atgatgtcct ttgtctctct gtcctggta ggcagcctat
tccatgccac ccaggcagaa
61 caattaacaa aatgtgaggt gttccgggag ctgagagact
tgaaggacta cggaggtgtc
15 121 agtttgcttg aatgggtctg taccgcgttt cataccagtg
gttatgacac acaagccata
181 gtacaaaaca atgacagcac agaatatgga ctcttccaga
taaataataa aatttggtgc
241 aaagacgacc agaaccctca ctcaagcaac atctgtaaca
20 tctcctgtga caagttcctg
301 gatgatgatc ttactgatga cattatgtgt gtcaagaaga
ttctggataa agtaggaatt
361 aactactggt tggcccataa agcactctgt tctgagaagc
tggatcagtg gctctgtgag
25 421 aagttgtga
```

(SEQ ID NO: 12)

Como se usa en el presente documento, el término "fuente de folato" o términos gramaticalmente relacionados significa
30 cualquier compuesto que, cuando se introduce en el cuerpo, proporciona una fuente de folato al cuerpo. Una de dichas fuentes de folato es el ácido fólico que tiene la definición

aceptada en la técnica del compuesto de fórmula química $C_{19}H_{19}N_7O_6$ designada ácido *N*-(4-{[(2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridina-6-il)metil]amino}benzoil)-L-glutámico (designación de la IUPAC ácido (2*S*)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1H-pteridin-6-il)metilamino]benzoil]amino]pentanodioico), y que tiene la estructura química:



Una fuente de folato también puede ser el propio folato, por ejemplo, en una de las formas de sal de ácido fólico desprotonado. Otra fuente adecuada de folato es el 5-metiltetrahidrofolato.

Como se usa en el presente documento, el término "proporción en peso", como se aplica a las cantidades relativas de dos sustancias en, por ejemplo, composición, indica la proporción del peso de un compuesto con respecto al peso de otro compuesto en la composición respectiva. En particular, la proporción en peso no tiene en cuenta el peso de ninguna carga, excipiente, diluyente, etc. que, además de las sustancias para las cuales se especifica la proporción en peso, también pueda estar presente en la composición. Como un ejemplo no vinculante particular, una composición que comprende una proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa de 8:1 indica una composición en la que, en peso, la cantidad de inositol excede la de lactoalbúmina alfa en un factor de 8, independientemente del peso de cualesquiera cargas, excipientes, diluyentes, etc. adicionales que puedan estar presentes en la composición. En caso de que la composición en cuestión no sea una composición

sólida, una proporción en peso especificada corresponde a las cantidades en peso de componentes en esa composición en su forma sólida correspondiente, antes de su solubilización, emulsión, suspensión, etc. en la composición en cuestión.

5

Aunque la presente solicitud menciona modos de realización separados, se debe entender que cualquier modo de realización, y los rasgos característicos en los mismos, se pueden combinar libremente con cualquier otro modo de realización y los rasgos
10 característicos en los mismos, incluso en ausencia de una declaración explícita a tal efecto. Dichas combinaciones de un modo de realización con otro, o de uno o más rasgos característicos en cualquier modo de realización con uno o más rasgos característicos en cualquier otro modo de realización,
15 pertenecen, por tanto, a la divulgación de la presente solicitud según se presentó tal como la entiende el experto en la técnica.

Composiciones que comprenden inositol y lactoalbúmina alfa

20

Al abordar el problema de proporcionar composiciones, usos y procedimientos mejorados para aliviar afecciones médicas tales como la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación,
25 o para aliviar el SOPQ o la anovulación por sí mismos, los autores de la invención han descubierto sorprendentemente que el efecto ventajoso debido a la administración de inositol, por ejemplo, mioinositol solo o en mezcla con D-quiro inositol, se puede potenciar mediante la administración combinada con
30 lactoalbúmina alfa. Por ejemplo, como se describe en el presente documento y se muestra en los ejemplos posteriores, las concentraciones plasmáticas de inositol, por ejemplo,

mioinositol, son mayores después de su administración combinada con lactoalbúmina alfa, que después de la administración de inositol, por ejemplo, mioinositol, sin lactoalbúmina alfa. Aunque no están limitados por la teoría, los autores de la invención creen que el incremento de la concentración plasmática de inositol, por ejemplo, mioinositol, se puede deber a una mayor transferencia a través de la pared del intestino en presencia de lactoalbúmina alfa. En vista de esto, la composición puede ser preferentemente una composición adecuada para administración oral, por ejemplo en forma de comprimido, incluyendo pero sin limitarse a un comprimido efervescente o multicapa; un polvo, por ejemplo, un sobre; una cápsula dura; una cápsula de gel blanda; un jarabe; un sello; una pastilla; una pastilla para chupar; o una preparación líquida.

Se trata de un sorprendente hallazgo según el cual la administración combinada de lactoalbúmina alfa con inositol conlleva importantes ventajas terapéuticas en el tratamiento y la prevención de la infertilidad y la subfertilidad, especialmente la infertilidad y la subfertilidad causadas por SOPQ o anovulación, o el tratamiento y la prevención del SOPQ o la anovulación por sí mismos. Por ejemplo, mientras que muchas pacientes con SOPQ anovulatoria, subfértiles e infértiles, sí responden bien al tratamiento solo con mioinositol, un subconjunto de estas pacientes sigue siendo resistente al tratamiento solo con mioinositol. Es importante destacar que los autores de la presente invención han descubierto que la administración combinada de inositol, por ejemplo, mioinositol, conjuntamente con lactoalbúmina alfa puede tratar eficazmente a las pacientes resistentes que no respondieron a la monoterapia con inositol. En este sentido,

la presente invención permite la recuperación de la infertilidad, la subfertilidad, la anovulación o el SOPQ en pacientes que, con los tratamientos existentes, permanecerían, de otro modo, rebeldes al tratamiento e intratables. Esto tiene el efecto final de ampliar el alcance del tratamiento y la prevención de la infertilidad, la subfertilidad, la anovulación y el SOPQ en mujeres en edad fértil hasta un punto previamente imposible.

En consecuencia, un aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende, que consiste esencialmente en, o que consiste en inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 1:1 - 50:1. En un modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 1:1 y 50:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 8:1 - 50:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 8:1 y 50:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 20:1 - 48:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 20:1 y 48:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una

proporción en peso respectiva de aproximadamente 25:1 - 46:1.

En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 25:1 y 46:1. En otro

5 modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 28:1 - 45:1.

En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en

10 una proporción en peso respectiva entre 28:1 y 45:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 30:1 - 44:1.

En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina

15 alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 30:1 y 44:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 33:1 - 43:1.

20 En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 33:1 y 43:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una

25 proporción en peso respectiva de aproximadamente 35:1 - 42:1.

En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 35:1 y 42:1. En otro

modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están

30 presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 37:1 - 41:1.

En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina

alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 37:1 y 41:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 39:1 - 41:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 39:1 y 41:1. En otro modo de realización especialmente preferente, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 40:1. En otro modo de realización especialmente preferente, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de 40:1. Se debe entender que cada una de las proporciones en peso e intervalos de proporciones en peso anteriores corresponde a las cantidades de inositol y lactoalbúmina alfa que la composición según la invención puede comprender, o en la que puede consistir esencialmente o consistir.

El experto en la técnica entenderá que se pretende que la "composición" se use para tratar o prevenir determinados estados patológicos como se define en el presente documento.

La composición también se puede usar para abordar estados fisiológicos en los que es deseable un incremento del aporte de inositol. En consecuencia, la composición de la invención puede, por lo tanto, estar en una forma medicinal correspondiente, es decir, una composición farmacéutica. En conformidad con las composiciones proporcionadas para el tratamiento o la prevención de estados patológicos en la

técnica anterior, el experto en la técnica entenderá, por lo tanto, que la composición según la invención por sí misma no es un alimento ni una bebida, es decir, no es por sí misma un producto que de otro modo se consumiría para el sustento. En particular, la composición según la invención por sí misma no será un producto alimenticio ni un producto de bebida (por ejemplo, no será un producto lácteo, por ejemplo, un producto a base de leche de bovino, tal como un producto a base de suero de leche, ni será una barra alimenticia, por ejemplo una barra alimenticia que contiene cereales), aunque dichos productos alimenticios y productos de bebida se describen y cubren como aspectos separados de la presente invención distintos de la composición según la invención *per se*.

Se han expuesto diversos tipos de inositol y lactoalbúmina alfa anteriormente. Es especialmente preferente una combinación de mioinositol y lactoalbúmina alfa en cualquiera de las proporciones en peso anteriores. También es preferente una combinación de D-quiro-inositol y lactoalbúmina alfa en cualquiera de las proporciones en peso anteriores. También es preferente una mezcla de mioinositol, D-quiro-inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el peso de inositol corresponde al peso combinado de mioinositol y D-quiro-inositol. En dichas composiciones que comprenden tanto mioinositol como D-quiro-inositol como el "inositol", la proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol (mioinositol: D-quiro-inositol) puede ser de aproximadamente 10:1 a 100:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 10:1 a 100:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 20:1 a 80:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede

estar entre 20:1 y 80:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 30:1 a 60:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 30:1 y 60:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 35:1 a 50:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 35:1 y 50:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 40:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de 40:1.

Se entiende que establecer una determinada cantidad de inositol en la composición según la invención es suficiente para establecer automáticamente una cantidad correspondiente de lactoalbúmina alfa en la composición según la invención, de acuerdo con las proporciones en peso anteriores de inositol:lactoalbúmina alfa. Respetar las proporciones en peso de inositol:lactoalbúmina alfa establecidas anteriormente garantizan que la composición de la invención pueda lograr un efecto técnico ventajoso en el tratamiento o la prevención de la infertilidad o la subfertilidad, especialmente la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o en el tratamiento o la prevención del SOPQ o la anovulación por sí mismos. No obstante, los autores de la invención han descubierto que el suministro de una determinada cantidad mínima de inositol en la composición según la invención puede ser ventajoso para garantizar que se pueda lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en un número razonable de administraciones. Típicamente, el tratamiento satisfactorio de la infertilidad o la subfertilidad, especialmente la

infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como el tratamiento satisfactorio del SOPQ o la anovulación por sí mismos, por ejemplo, de modo que se restablezca la ovulación previamente ausente, se puede lograr mediante una

5 administración diaria de hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o aproximadamente 4000 mg de inositol. Por supuesto, la administración diaria de esta cantidad de inositol se puede lograr usando cualquier composición que respete las

10 proporciones en peso de inositol:lactoalbúmina alfa como se describe anteriormente, siendo la única diferencia entre las composiciones de diferentes proporciones en peso de inositol:lactoalbúmina alfa la frecuencia con la que dicha composición se debe administrar para alcanzar una cantidad

15 objetivo diaria dada de inositol. Sin embargo, desde el punto de vista del impacto de dicha administración repetida en la calidad de vida de la paciente, puede ser ventajoso garantizar una cantidad mínima de inositol en la composición para disminuir el número de administraciones diarias necesarias para alcanzar una cantidad objetivo diaria dada de inositol, por

20 ejemplo, la cantidad objetivo diaria de inositol indicada anteriormente.

Por lo tanto, en determinados modos de realización, la composición de la invención puede comprender de forma ventajosa

25 hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o aproximadamente 500 - 4000 mg de inositol. La composición de la invención también puede comprender de forma ventajosa entre 500 y 4000 mg de inositol. La composición de la invención también puede comprender preferentemente aproximadamente 1000 - 3000 mg de

30 inositol. La composición de la invención también puede comprender preferentemente entre 1000 y 3000 mg de inositol.

En modos de realización especialmente preferentes, la composición de la invención comprende aproximadamente 600 mg de inositol o aproximadamente 2000 mg de inositol. En otros modos de realización especialmente preferentes, la composición de la invención comprende 600 mg de inositol o 2000 mg de inositol. Especialmente los últimos modos de realización en los que la composición de la invención comprende aproximadamente 2000 mg de inositol, 2000 mg de inositol, aproximadamente 3000 mg de inositol o 3000 mg de inositol son especialmente ventajosos porque dichas composiciones necesitarían administrarse solo dos veces al día para alcanzar la cantidad objetivo diaria de hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o de 4000 mg de inositol. Una composición según la invención que comprende aproximadamente 2000 mg de inositol, en la que la proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa es, por ejemplo, aproximadamente 8:1 - 50:1, o entre 8:1 - 50:1, implica una cantidad correspondiente de lactoalbúmina alfa que varía de aproximadamente 40 - 250 mg, o entre 40 - 250 mg, respectivamente. Como se menciona anteriormente, una proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa ventajosa en particular es de aproximadamente 40:1, lo que, suponiendo aproximadamente 2000 mg de inositol, por ejemplo mioinositol, en la composición según la invención, implica aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa en la composición según la invención. Por tanto, las composiciones según la invención que comprenden aproximadamente 2000 mg de inositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa son especialmente preferentes porque logran un equilibrio ideal entre eficacia terapéutica y un impacto aceptable en la calidad de vida de la paciente.

Por el contrario, se entiende que establecer una determinada cantidad de lactoalbúmina alfa en la composición según la invención es suficiente para establecer automáticamente una cantidad correspondiente de inositol en la composición según la invención, de acuerdo con las proporciones en peso anteriores de inositol:lactoalbúmina alfa. En un modo de realización, la composición según la invención comprende aproximadamente 10 - 500 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende entre 10 y 500 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende aproximadamente 20 - 100 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende entre 20 y 100 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende aproximadamente 30 - 70 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende entre 30 y 70 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende 50 mg de lactoalbúmina alfa. Suponiendo una proporción de inositol:lactoalbúmina alfa de aproximadamente 40:1, una composición que comprende aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa implica aproximadamente 2000 mg de inositol, por ejemplo mioinositol, en la misma composición. Las composiciones según la invención que comprenden aproximadamente 2000 mg de inositol, por ejemplo, mioinositol, y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa son, por tanto, especialmente preferentes por las razones expuestas anteriormente.

Como se establece anteriormente en el presente documento, el inositol en la composición según la invención puede ser uno cualquiera o más de los 9 isómeros del inositol, en particular mioinositol, D-quiro-inositol, o una mezcla de los mismos en cualquier proporción en peso de cualquiera de ellos, en particular los establecidos anteriormente en el presente documento. Preferentemente, la lactoalbúmina alfa es lactoalbúmina alfa humana o bovina. En un modo de realización especialmente preferente, la composición según la invención comprende mioinositol y lactoalbúmina alfa humana en una proporción en peso respectiva de 40:1, por ejemplo, aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana. En otro modo de realización especialmente preferente, la composición según la invención comprende mioinositol y lactoalbúmina alfa bovina en una proporción en peso respectiva de 40:1, por ejemplo, aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina.

Las composiciones de la invención pueden comprender además una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, es decir, ácido *N*-(4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridin-6-il)metil]amino}benzoil)-L-glutámico. Añadir una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, a la composición según la invención puede ser ventajoso en vista de la importancia conocida del folato en el proceso de gestación, en particular en la prevención de deformaciones tales como espina bífida. Teniendo en cuenta el efecto beneficioso de la composición según la invención en el tratamiento o la prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como en el tratamiento o la prevención del SOPQ o la anovulación por

sí mismos, es probable que la composición según la invención la tomen mujeres en edad fértil que hayan intentado sin éxito quedarse embarazadas, para favorecer un embarazo deseado. En este caso, tener una reserva acumulada de folato es ventajoso para una gestación apropiada en el embarazo resultante esperado. En el sentido más amplio, entonces, incluir una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, en la composición según la invención respalda el proceso posterior que la composición según la invención favorece en última instancia. Sin embargo, la fuente de folato, preferentemente ácido fólico, no es necesaria por sí misma para prevenir o tratar la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, ni es necesaria para prevenir o tratar el SOPQ o la anovulación por sí mismos. De hecho, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos controlados relacionados con el tratamiento del SOPQ usando ácido fólico como placebo y se ha determinado que no se descubrió ningún efecto específico atribuible al ácido fólico en la población seleccionada (véase, por ejemplo, Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:105-10; Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2008;24:139-44; y Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007;11:347-54). En consecuencia, el efecto técnico descrito en el presente documento en relación con el tratamiento de la infertilidad o

la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como en relación con el tratamiento del SOPQ o la anovulación por sí mismos, se puede lograr con inositol y lactoalbúmina alfa en
5 doble combinación sola, sin una fuente de folato, por ejemplo, ácido fólico.

En un modo de realización, la composición según la invención comprende una fuente de folato, preferentemente ácido fólico,
10 en una proporción en peso respectiva de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato de aproximadamente 1: 0,001 - 1: 0,01.

En otro modo de realización, la proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato está entre 1: 0,001 y 1: 0,01. En otro modo de realización, la proporción en peso de

15 lactoalbúmina alfa:fuentes de folato es de aproximadamente 1: 0,002 - 1: 0,008. En otro modo de realización, la proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato está entre 1: 0,002 - 1: 0,008. En otro modo de realización, la proporción

en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato es de aproximadamente 1: 0,003 - 1: 0,006. En otro modo de

20 realización, la proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato está entre 1: 0,003 - 1: 0,006. En otro modo de realización, la proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato es de aproximadamente 1: 0,004.

25 En otro modo de realización, la proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato es 1: 0,004. Se entiende que el tipo específico de inositol en la composición según la invención puede ser cualquiera de los isómeros del inositol o

30 mezclas de los mismos expuestos anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, en un modo de realización preferente de la invención, la composición comprende inositol y

lactoalbúmina alfa donde el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva 30:1 - 50:1, 33:1 - 43:1 o 40:1, y en una realización aún más preferente la composición

comprende aproximadamente 2000 mg de inositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. En un modo de realización especialmente preferente de la invención, la composición comprende aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. En otro modo de realización especialmente preferente de la invención, la composición comprende 2000 mg de mioinositol, 50 mg de lactoalbúmina alfa humana y 200 µg de ácido fólico. En otro modo de realización especialmente preferente de la invención, la composición comprende aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. En otro modo de realización especialmente preferente de la invención, la composición comprende 2000 mg de mioinositol, 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina y 200 µg de ácido fólico.

Como se describe anteriormente, la composición según la invención por sí misma está destinada para su uso final en el tratamiento o la prevención de determinadas afecciones patológicas. La composición también se puede usar para abordar estados fisiológicos en los que es deseable un incremento del aporte de inositol. Como tal, se fabricará, en general, de acuerdo con los procesos establecidos para la fabricación de productos farmacéuticos. En consecuencia, en un modo de realización, la composición según la invención es una composición farmacéutica. Las composiciones de la invención, incluyendo las composiciones farmacéuticas, pueden comprender además al menos un ingrediente farmacéuticamente aceptable. Si

bien la composición según la invención, incluyendo la composición farmacéutica, se puede administrar por sí misma a un sujeto, se entenderá que añadir uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables aparte del inositol y la lactoalbúmina alfa puede ser ventajoso para hacer que la composición sea más adecuada para su administración directa a un sujeto por una vía predeterminada dada. En consecuencia, la composición según la invención, incluyendo una "composición farmacéutica", se puede formular para que comprenda, además de inositol y lactoalbúmina alfa, un ingrediente farmacéuticamente aceptable que haga que la composición sea más adecuada o especialmente adecuada para su administración directa a un sujeto por una vía dada, sin más elaboración. Esta idoneidad puede corresponder a una serie de vías de administración diferentes, incluyendo la administración oral, parenteral, transmucosa, transuretral, transrectal, vaginal o perivaginal, tópica, transdérmica o intravesical, como se expone además en lo siguiente. Cuando están presentes, dichos ingredientes, así como su impacto ventajoso sobre la idoneidad de la composición según la invención para diferentes vías de administración, se exponen a continuación.

a) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración oral

Una composición de la invención adecuada para administración oral se puede preparar, acondicionar o vender en forma de una unidad de dosis sólida separada que incluye un sobre (por ejemplo, un polvo en un sobre), un comprimido, una cápsula dura o blanda, un sello, una pastilla o una pastilla para chupar, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de inositol y lactoalbúmina alfa en una proporción como se

especifica en el presente documento. Otras formulaciones adecuadas para administración oral incluyen una formulación en polvo o granular, una suspensión acuosa u oleosa, una solución acuosa u oleosa, o una emulsión. Como se usa en el presente documento, un líquido "oleoso" comprende una molécula líquida que contiene carbono que presenta un carácter menos polar que el agua.

Es especialmente preferente que la unidad de dosis sólida separada de la composición según la invención esté en forma de polvo, especialmente presentada en forma de un sobre. Como se usa en el presente documento, el término "sobre" se refiere a una bolsa sellada que contiene la composición según la invención. La bolsa puede estar hecha de papel, papel encerado, papel plastificado o una combinación de papel y papel de aluminio. El material a partir del cual se forma el sobre es preferentemente impermeable a la humedad ambiental y otros contaminantes atmosféricos potenciales, de modo que, al sellar dicho sobre, la composición según la invención en forma de polvo contenida en el mismo permanece suelta hasta su uso.

Un comprimido que comprende el inositol y la lactoalbúmina alfa se puede fabricar, por ejemplo, comprimiendo o moldeando el inositol y la lactoalbúmina alfa, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Se pueden preparar comprimidos que estén comprimidos comprimiendo, en un dispositivo adecuado, inositol y lactoalbúmina alfa en forma suelta, tal como una preparación en polvo o granular, opcionalmente mezclada con uno o más de un aglutinante, un lubricante, un excipiente, un agente tensioactivo y un agente dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados, por ejemplo, moldeando, en un dispositivo adecuado, una mezcla de inositol y lactoalbúmina

alfa, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y al menos líquido suficiente para humedecer la mezcla.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la
5 fabricación de comprimidos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, agentes de granulación y disgregantes, agentes aglutinantes y agentes lubricantes. Los agentes dispersantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata y glicolato sódico de almidón. Los agentes
10 tensioactivos conocidos incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio. Los diluyentes conocidos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio y fosfato de sodio. Los agentes de granulación y
15 disgregación conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz y ácido algínico. Los agentes de unión conocidos incluyen, pero no se limitan a, gelatina, acacia, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes lubricantes conocidos
20 incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice y talco.

Los comprimidos pueden ser no recubiertos o se pueden recubrir usando procedimientos conocidos para lograr una disgregación
25 retardada en el tubo gastrointestinal de un sujeto, proporcionando de este modo una liberación y absorción mantenidas del inositol y la lactoalbúmina alfa. Después de la ingestión, la composición de la invención se liberará de forma ventajosa antes de pasar al intestino delgado, donde tiene
30 lugar la reabsorción principal de inositol. A modo de ejemplo, se puede usar un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para recubrir comprimidos. Los

comprimidos pueden comprender además un agente edulcorante, un agente saborizante, un agente colorante, un conservante o alguna combinación de estos para proporcionar una preparación farmacéuticamente atractiva y agradable.

5

Se pueden preparar cápsulas duras que comprendan el inositol y la lactoalbúmina alfa usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina o derivados de celulosa. Dichas cápsulas duras comprenden el inositol y la lactoalbúmina alfa,
10 y pueden comprender además ingredientes adicionales, incluyendo, por ejemplo, un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín.

Se pueden preparar cápsulas de gelatina blandas que comprendan
15 el inositol y la lactoalbúmina alfa usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina combinada con un plastificante (es decir, glicerol) como componente básico de la cubierta de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina blanda pueden contener una solución líquida o semisólida, una
20 suspensión o un preconcentrado de microemulsión. El relleno de la cápsula blanda comprende el inositol y la lactoalbúmina alfa, que se pueden mezclar con agua o un medio oleoso tal como aceite de cacahuete, vaselina líquida, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de girasol, una lecitina tal como, por ejemplo,
25 lecitina de soja o lecitina de girasol, triglicéridos de cadena media, oleato de poliglicerol, cera de abejas, mono y diglicéridos de ácidos grasos, o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

30 Las formulaciones líquidas de la composición de la invención que son especialmente adecuadas para administración oral se pueden preparar, acondicionar y vender en forma líquida o en

forma de un producto seco destinado a su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de la ingestión.

Las suspensiones líquidas se pueden preparar usando procedimientos convencionales para lograr la suspensión del
5 ingrediente activo en un vehículo acuoso u oleoso. Los vehículos acuosos incluyen, por ejemplo, agua y solución salina isotónica. Los vehículos oleosos incluyen, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, oliva, sésamo o coco,
10 aceites vegetales fraccionados y aceites minerales tales como vaselina líquida. Las suspensiones líquidas pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero sin limitarse a, agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, agentes emulsionantes, emolientes, conservantes,
15 tampones, sales, saborizantes, agentes colorantes y agentes edulcorantes. Las suspensiones oleosas pueden comprender además un agente espesante. Los agentes de suspensión conocidos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de sorbitol, grasas comestibles hidrogenadas, alginato de sodio,
20 polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, goma de acacia y derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes dispersantes o humectantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, fosfátidos naturales tales como lecitina, productos
25 de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, con un alcohol alifático de cadena larga, con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, o con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, estearato de polioxietileno,
30 heptadecaetilenoxicetanol, monooleato de polioxietilen sorbitol y monooleato de polioxietilen sorbitano, respectivamente). Los agentes emulsionantes conocidos

incluyen, pero no se limitan a, lecitina y acacia. Los conservantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo o n-propil para-hidroxibenzoatos, ácido ascórbico y ácido sórbico. Los agentes edulcorantes conocidos incluyen, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa y sacarina. Los agentes espesantes conocidos para suspensiones oleosas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, parafina sólida y alcohol cetílico.

10 Las formulaciones en polvo y granulares de una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica de la invención se pueden preparar usando procedimientos conocidos. Dichas formulaciones se pueden administrar directamente a un sujeto, usar, por ejemplo, para formar sobres o comprimidos, para
15 rellenar cápsulas o para preparar una suspensión o solución acuosa u oleosa mediante la adición de un vehículo acuoso u oleoso a la misma. Cada una de estas formulaciones puede comprender además uno o más de agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y un conservante. También se pueden
20 incluir excipientes adicionales, tales como cargas y agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes, en estas formulaciones.

La composición de la invención también se puede preparar, acondicionar o vender en forma de emulsión de aceite en agua o
25 una emulsión de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como aceite de oliva o de cacahuete, un aceite mineral tal como vaselina líquida o una combinación de estos. Dichas composiciones pueden comprender además uno o más
30 agentes emulsionantes tales como gomas naturales tales como goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales tales como fosfátido de soja o lecitina, ésteres o ésteres parciales

derivados de combinaciones de ácidos grasos y anhídridos de hexitol tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilen sorbitán. Estas emulsiones también pueden contener ingredientes adicionales que incluyen, por ejemplo, agentes edulcorantes o saborizantes.

Los procedimientos para impregnar o recubrir un material con una composición química son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de depósito o unión de una composición química sobre una superficie, procedimientos de incorporación de una composición química a la estructura de un material durante la síntesis del material (por ejemplo, tal como con un material fisiológicamente degradable) y procedimientos de absorción de una solución o suspensión acuosa u oleosa en un material absorbente, con o sin secado posterior.

b) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración parenteral

Para la administración parenteral, la composición de la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa se puede formular para inyección o infusión, por ejemplo, inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea, o para administración en una dosis en bolo y/o infusión continua. Se pueden usar suspensiones, soluciones o emulsiones en un vehículo oleoso o acuoso, que opcionalmente contenga otros agentes tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes tales como los mencionados anteriormente.

Cuando se formula la composición de la invención para administración parenteral a un sujeto, puede ser ventajoso

proporcionar la lactoalbúmina alfa en forma de lactoalbúmina alfa humana, por ejemplo, lactoalbúmina alfa humana recombinante como se explica anteriormente en el presente documento. De esta manera, se puede minimizar el riesgo de desencadenar reacciones inmunogénicas no deseadas en el sujeto contra sustancias proteínicas no humanas.

La composición de la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa se puede volver especialmente adecuada para administración parenteral mediante formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril o solución salina isotónica estéril. Dichas formulaciones se pueden preparar, acondicionar o vender en una forma adecuada para administración en bolo o para administración continua. Las formulaciones inyectables se pueden preparar, acondicionar o vender en una forma farmacéutica unitaria, tales como ampollas, triturables o de otro modo, o en recipientes multidosis que contengan un conservante. Las composiciones especialmente adecuadas para administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, pastas y formulaciones implantables de liberación mantenida o biodegradables. Dichas composiciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, estabilizantes o dispersantes. En un modo de realización de la composición según la invención que es especialmente adecuada para administración parenteral, el ingrediente activo se proporciona en forma seca (por ejemplo, en polvo o granular) para su reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

La composición según la invención se puede preparar, acondicionar o vender en forma de una suspensión o solución acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión o solución se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, y puede comprender, además del ingrediente activo, ingredientes adicionales tales como los agentes dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión descritos en el presente documento. Dichas composiciones inyectables estériles se pueden preparar usando un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como agua o 1,3-butanodiol, por ejemplo. Otros diluyentes y solventes aceptables incluyen, pero no se limitan a, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio y aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos. Otras formulaciones habituales que se pueden administrar parenteralmente incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina, en una preparación liposomal o como un componente de un sistema polimérico biodegradable. Las composiciones para liberación mantenida o implantación pueden comprender materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero escasamente soluble o una sal escasamente soluble.

25 c) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración transmucosa

La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa se puede formular para que sea adecuada para administración transmucosa. La formulación puede incluir cualquier sustancia o unidad de dosificación adecuada para su aplicación a tejido mucoso. Por ejemplo, el agente activo

seleccionado se puede administrar a la mucosa bucal en un comprimido o parche adhesivo, administrar sublingualmente colocando una forma farmacéutica sólida debajo de la lengua, administrar lingualmente colocando una forma farmacéutica sólida sobre la lengua, administrar nasalmente como microgotas o un pulverizador nasal, una formulación líquida sin aerosol, o un polvo seco, colocar dentro o cerca del recto (formulaciones "transrectales"), o administrar a la uretra como un supositorio, pomada o similar.

10

d) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración transuretral

La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa también se puede formular para que sea adecuada para administración transuretral. En este caso, la composición según la invención puede comprender una forma farmacéutica uretral que contiene el agente activo y uno o más vehículos o excipientes seleccionados, tales como agua, silicona, ceras, vaselina, polietilenglicol ("PEG"), propilenglicol ("PG"), liposomas, azúcares tales como manitol y lactosa, y/o una variedad de otros materiales. Se puede incluir un potenciador de permeación transuretral en la forma farmacéutica. Los ejemplos de potenciadores de permeación adecuados incluyen dimetilsulfóxido ("DMSO"), dimetilformamida ("DMF"), N,N-dimetilacetamida ("DMA"), decilmetilsulfóxido ("C10 MSO"), monolaurato de polietilenglicol ("PEGML"), monolaurato de glicerol, lecitina, las 1-sustituidas azacicloheptan-2-onas, en particular 1-n-dodecil-ciclazacicloheptan-2-ona, tensioactivos como se analiza anteriormente, incluyendo, por ejemplo, TWEEN-80™, y alcoholes inferiores tales como etanol.

e) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración transrectal

- 5 La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa también se puede formular para que sea adecuada para administración transrectal. Las formas farmacéuticas transrectales pueden incluir supositorios rectales, cremas, pomadas y formulaciones líquidas (enemas).
- 10 El supositorio, crema, pomada o formulación líquida para administración transrectal comprende inositol y lactoalbúmina alfa y uno o más vehículos no tóxicos convencionales adecuados para administración transrectal de fármacos. Las formas farmacéuticas transrectales de la composición según la
- 15 invención se pueden fabricar usando procedimientos convencionales. La unidad de dosificación transrectal se puede fabricar para disgregarse rápidamente o durante un período de varias horas. El período de tiempo para la disgregación completa puede estar en el intervalo de aproximadamente 10
- 20 minutos a aproximadamente 6 horas, por ejemplo, menos de aproximadamente 3 horas.

f) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración vaginal o perivaginal

25

- La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa también se puede formular para que sea especialmente adecuada para administración vaginal o perivaginal. Las formas farmacéuticas adecuadas para este fin
- 30 pueden incluir supositorios vaginales, cremas, pomadas, formulaciones líquidas, pesarios, tampones, geles, pastas, espumas o pulverizadores. El supositorio, crema, pomada,

formulación líquida, pesario, tampón, gel, pasta, espuma o pulverizador para administración vaginal o perivaginal comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo seleccionado y uno o más vehículos no tóxicos convencionales adecuados para administración vaginal o perivaginal de fármacos. Las formas vaginales o perivaginales de la presente invención se pueden fabricar usando procedimientos convencionales como, por ejemplo, los divulgados en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*. La unidad de dosificación vaginal o perivaginal se puede fabricar para disgregarse rápidamente o durante un período de varias horas. El período de tiempo para la disgregación completa puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 6 horas, por ejemplo, menos de aproximadamente 3 horas.

g) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para formulaciones tópicas

La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa también se puede formular para que sea especialmente adecuada para administración tópica. Las formas farmacéuticas adecuadas para este fin pueden incluir cualquier forma adecuada para su aplicación en la superficie del cuerpo, y pueden comprender, por ejemplo, una pomada, crema, gel, loción, solución, pasta o similares, y/o se pueden preparar para que contengan liposomas, micelas y/o microesferas. En determinados modos de realización, las formulaciones tópicas en el presente documento son pomadas, cremas y geles.

h) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración transdérmica

5 La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa también se puede formular para que sea especialmente adecuada para administración transdérmica. Como es conocido por el experto en la técnica, la administración transdérmica implica el suministro de compuestos farmacéuticos

10 por medio del paso percutáneo del compuesto a la circulación sistémica del paciente. Esto se puede efectuar, por ejemplo, por parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. Otros componentes además del inositol y la lactoalbúmina alfa se pueden incorporar también en los parches transdérmicos. Por

15 ejemplo, las composiciones y/o parches transdérmicos se pueden formular con uno o más conservantes o agentes bacteriostáticos que incluyen, pero no se limitan a, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, clorocresol, cloruro de benzalconio y similares. Las formas farmacéuticas de la

20 composición según la invención para la administración tópica de inositol y lactoalbúmina alfa pueden incluir cremas, pulverizadores, lociones, geles, pomadas, colirios, gotas nasales, gotas óticas y similares. En dichas formas farmacéuticas, los ingredientes de la composición según la

25 invención se pueden mezclar para formar una crema o loción blanca, lisa, homogénea y opaca con, por ejemplo, alcohol bencílico al 1 % o 2 % (p/p) como conservante, cera emulsionante, glicerina, palmitato de isopropilo, ácido láctico, agua purificada y solución de sorbitol. Además, las

30 composiciones pueden contener polietilenglicol 400. Se pueden mezclar para formar pomadas con, por ejemplo, alcohol bencílico al 2 % (p/p) como conservante, vaselina filante, cera

emulsionante y tenox II (hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido cítrico, propilenglicol). Se pueden impregnar almohadillas tejidas o rollos de material de vendaje, por ejemplo, gasa, con las composiciones en solución, loción, crema, pomada u otra forma similar que también se pueden usar para aplicación tópica. Las composiciones también se pueden aplicar por vía tópica usando un sistema transdérmico, tal como uno de un adhesivo polimérico a base de acrílico con un agente de reticulación resinoso impregnado con la composición y laminado a un soporte impermeable.

Los ejemplos de materiales adhesivos de contacto con la piel adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenos, polisiloxanos, poliisobutilenos, poliacrilatos, poliuretanos y similares. De forma alternativa, el depósito que contiene el fármaco y el adhesivo de contacto con la piel son capas separadas y distintas, estando el adhesivo subyacente al depósito que, en este caso, puede ser una matriz polimérica como se describe anteriormente, o puede ser un depósito líquido o de hidrogel, o tomar alguna otra forma.

i) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración intravesical

ii)

El término administración intravesical se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a la administración de un fármaco directamente a la vejiga. Se pueden encontrar procedimientos adecuados para la administración intravesical, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.ºs 6.207.180 y 6.039.967.

Usos y procedimientos terapéuticos

Como se describe en el presente documento, los autores de la invención han descubierto que el efecto terapéutico del inositol en el tratamiento o la prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o en el tratamiento o prevención del SOPQ o la anovulación y por sí mismos, se potencia mediante la administración conjunta de lactoalbúmina alfa. Los autores de la invención no tienen conocimiento del uso terapéutico o profiláctico de inositol y lactoalbúmina alfa juntos en el mismo régimen, y mucho menos para cualquiera de los propósitos indicados anteriormente.

En consecuencia, otro aspecto de la invención proporciona una combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento. El inositol se puede seleccionar de los tipos de inositol y mezclas de inositol establecidos anteriormente. La lactoalbúmina alfa es como se define anteriormente en el presente documento. Como se explica anteriormente, la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa en el mismo régimen tiene el sorprendente efecto de extender el efecto terapéutico conocido del inositol a individuos que de otro modo seguirían siendo resistentes al tratamiento con inositol solo. Como se usa en el presente documento, el término "combinación", o la expresión "en combinación con" con referencia a inositol y lactoalbúmina alfa, se refiere al acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa con el propósito de su administración conjunta a un sujeto dentro de un régimen de tratamiento dado.

Un régimen de tratamiento dado típicamente comprenderá administraciones conjuntas múltiples y repetidas de inositol y lactoalbúmina alfa durante un periodo de tiempo predeterminado, por ejemplo, durante 1 mes, durante 2 meses, durante 3 meses,

durante 4 meses o durante 5 meses o más, siendo preferente un período de tiempo de al menos 3 meses. La administración conjunta de inositol y lactoalbúmina alfa se puede repetir múltiples veces al día, por ejemplo, una vez, dos veces, 3
5 veces, 4 veces, 5 veces o más, siendo preferente una repetición de aproximadamente dos veces al día. Es decir, la administración conjunta de inositol y lactoalbúmina alfa se repite durante un período de tiempo predeterminado, y la suma de los casos de administración conjunta durante este período
10 predeterminado constituye el régimen profiláctico o terapéutico.

El acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa que se quiere decir con una "combinación" de estas dos sustancias no necesita
15 ser físico ni implicar una simultaneidad de administración. La referencia a una "combinación" de inositol y lactoalbúmina alfa, por lo tanto, engloba y divulga múltiples posibilidades con respecto a la vía y el momento de la administración de las sustancias respectivas. En el significado de "combinación" se
20 engloba y divulga, por ejemplo, el acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa para su administración simultánea por la misma vía, administración simultánea por diferentes vías, administración escalonada cronológicamente por la misma vía, o administración escalonada cronológicamente por diferentes
25 vías. Cualquiera de las vías de administración descritas anteriormente en el presente documento se puede combinar de cualquier manera, aunque en general será preferente que la vía sea oral. Es especialmente preferente la administración simultánea de inositol y lactoalbúmina alfa por vía oral, por
30 ejemplo, cuando el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una composición, por ejemplo, en una de las composiciones según la invención expuestas en el presente

documento, por ejemplo, en forma de comprimido, cápsula dura, cápsula de gel blanda, o polvo, por ejemplo, en forma de un sobre, para su ingestión.

5 La administración simultánea de inositol y lactoalbúmina alfa por la misma vía podría, por ejemplo, tomar una forma tal que el inositol y la lactoalbúmina alfa estuvieran comprendidos en la misma composición física, administrándose por dicha composición a, por ejemplo, ingiriéndose por, el sujeto, de modo que el inositol y la lactoalbúmina alfa entren al cuerpo por la misma vía, por ejemplo, por vía oral, al mismo tiempo. Sin embargo, también es posible el acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa para su administración escalonada dentro de una administración conjunta dada, y también está englobado y
15 divulgado en el término "combinación". El orden de administración de la lactoalbúmina alfa y el inositol no es importante en particular; la administración escalonada cronológicamente de inositol y lactoalbúmina alfa podría englobar la administración previa de lactoalbúmina alfa y la
20 administración posterior de inositol, o la administración previa de inositol y la administración posterior de lactoalbúmina alfa. Por ejemplo, la administración escalonada de inositol y lactoalbúmina alfa por la misma vía puede tomar la forma de administración oral inicial de lactoalbúmina alfa, seguida de la administración oral de inositol; el acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa de esta manera está dentro del significado de, y se divulga por, "combinación" como se usa en el presente documento. Por el contrario, la administración escalonada de inositol y lactoalbúmina alfa por
30 diferentes vías podría tomar la forma de administración oral inicial de lactoalbúmina alfa, seguida de la administración de inositol mediante, por ejemplo, supositorios rectales o

vaginales; el acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa de esta manera también está dentro del significado de, y se divulga por, "combinación" como se usa en el presente documento.

5

No hay restricciones particulares a la duración de tiempo entre la administración de inositol y lactoalbúmina alfa en el caso de que la administración conjunta esté escalonada cronológicamente; sin embargo, en general será más eficaz y
10 cómoda cuando cualquier intervalo entre la administración de inositol y lactoalbúmina alfa sea breve, acercándose a la simultaneidad, por ejemplo, del orden de minutos. En casos raros, dicho período intermedio se puede extender hasta aproximadamente una hora o varias horas entre las
15 administraciones respectivas. Los autores de la invención han observado que el aporte prolongado de lactoalbúmina alfa mejora la biodisponibilidad de inositol, en particular mioinositol, incluso después de hasta 12 horas. En casos raros, entonces, en el caso de que la administración conjunta de inositol y
20 lactoalbúmina alfa se escalone cronológicamente, el intervalo entre la administración en algunos casos puede ser de hasta 12 horas. Sin embargo, incluso en el caso de que el inositol y la lactoalbúmina alfa se administren de forma escalonada cronológicamente, ya sea por las mismas o diferentes vías, el
25 término "combinación" significa que se habrá completado una administración conjunta dada de inositol y lactoalbúmina alfa dentro de cualquier régimen, es decir, ambas sustancias se habrán administrado, para cuando se produzca la siguiente administración conjunta respectiva de inositol y lactoalbúmina
30 alfa (que de nuevo puede ser simultánea o bien escalonada cronológicamente por las mismas o diferentes vías) dentro del mismo régimen.

En determinados modos de realización, la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa implica una combinación en una proporción en peso respectiva de inositol:lactoalbúmina alfa de aproximadamente 1:1 - 50:1, o cualquiera de las otras
5 proporciones en peso o intervalos de proporciones en peso respectivos expuestos anteriormente para la composición según la invención por sí misma. Se debe entender que cada una de estas proporciones en peso e intervalos de proporciones en peso anteriores corresponde a las cantidades de inositol y
10 lactoalbúmina alfa que la combinación puede comprender, o en la que puede consistir esencialmente o consistir.

En un modo de realización, en la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento, el inositol
15 se selecciona de entre mioinositol, D-quiro inositol o una mezcla de los mismos en cualquier proporción en peso. En otro modo de realización, en la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento, la combinación está en forma de una composición de la invención como se
20 describe anteriormente en el presente documento, es decir, una composición que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva de inositol:lactoalbúmina alfa de aproximadamente 1:1 - 50:1. En otro modo de realización, en
25 la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento, la combinación está en forma de una composición de la invención como se describe anteriormente en el presente documento en cualquiera de sus modos de realización.

30 Otro aspecto de la invención proporciona inositol para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la

infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación, en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con

5 lactoalbúmina alfa. En un aspecto relacionado, la invención proporciona inositol, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) o la anovulación en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con

10 lactoalbúmina alfa. El término "combinación" se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento. Otro aspecto de la invención proporciona inositol para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad

15 que tiene su origen en infertilidad idiopática, en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. En un aspecto relacionado, la invención proporciona inositol para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad

20 idiopática en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. El término "combinación" se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento. Otro aspecto de la invención proporciona un uso de inositol en

25 combinación con lactoalbúmina alfa en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación. En un aspecto relacionado, la invención

30 proporciona un uso de inositol en combinación con lactoalbúmina alfa en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o la anovulación.

El término "combinación" se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento.

Otro aspecto de la invención proporciona un uso de inositol en
5 combinación con lactoalbúmina alfa en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad que tiene su origen en la infertilidad idiopática. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un uso de inositol en
10 combinación con lactoalbúmina alfa en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la infertilidad idiopática. El término "combinación" se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento.

15 Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad causada por síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación, en un sujeto con
20 necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención del
25 síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o la anovulación en un sujeto con necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. El término "combinación"
30 se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad que tiene su origen en la infertilidad idiopática, en un sujeto con necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad idiopática en un sujeto con necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. El término "combinación" se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "infertilidad", y términos gramaticalmente relacionados tales como "infértil", describe un estado patológico en el que, a pesar de los repetidos intentos durante un período prolongado de quedarse embarazada, no se ha logrado el embarazo. Típicamente, un sujeto, que es una mujer en edad fértil, que es "infértil" no se ha quedado embarazada a pesar de los repetidos intentos de quedarse embarazada, durante un período de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 1 año. Un sujeto que es "infértil" normalmente no se quedará embarazada sin una intervención médica, por ejemplo, terapéutica. Aunque la infertilidad puede tener su origen en cualquiera de los sexos, la infertilidad a la que se hace referencia en el presente documento se entiende como infertilidad femenina, que afecta a un sujeto femenino en edad fértil.

Como se usa en el presente documento, el término "subfertilidad", y términos gramaticalmente relacionados tales como "subfértil", describe un estado patológico en el que los intentos de quedarse embarazada tienen una posibilidad de éxito, aunque dicho embarazo típicamente tardará más en lograrse que en sujetos normales, es decir, aproximadamente 6 meses. La "subfertilidad" es, por tanto, la afección por la que se es menos fértil de lo normal, aunque todavía se puede lograr el embarazo. Típicamente, entonces, un sujeto, que es una mujer en edad fértil, que es "subfértil", necesitará aproximadamente 6 meses de intentos repetidos para quedarse embarazada, pero todavía típicamente se quedará embarazada dentro de aproximadamente 6 meses a un año de intentarlo . Aunque la subfertilidad puede tener su origen en cualquiera de los sexos, la subfertilidad a la que se hace referencia en el presente documento se entiende como subfertilidad femenina, que afecta a un sujeto femenino en edad fértil.

Como se usa en el presente documento, el término "infertilidad idiopática", y términos gramaticalmente relacionados como "infértil idiopáticamente", se considera un estado patológico en el que, a pesar de los repetidos intentos durante un período prolongado de quedarse embarazada, no se ha logrado el embarazo. Típicamente, un sujeto, que es una mujer en edad fértil, que sufre de "infertilidad idiopática" no se ha quedado embarazada a pesar de los repetidos intentos de quedarse embarazada, durante un período de tiempo de, por ejemplo, aproximadamente 12 meses (es decir, la incapacidad para concebir después de aproximadamente 12 meses de relaciones sexuales sin protección). Un sujeto que es "idiopáticamente infértil" normalmente no se quedará embarazada sin intervención médica, por ejemplo, terapéutica. Aunque la infertilidad

idiopática puede tener su origen en cualquiera de los sexos, la infertilidad idiopática a la que se hace referencia en el presente documento se entiende como infertilidad idiopática femenina, que afecta a un sujeto femenino en edad fértil. El

5 término "infertilidad idiopática", como se usa en el presente documento, se entiende como una subclase de infertilidad. Para el propósito de la presente invención, una mujer que experimenta una incapacidad para quedarse embarazada como se describe anteriormente sufre de "infertilidad idiopática"

10 cuando, además de dicha incapacidad observada para quedarse embarazada, da negativo en las pruebas para cada uno de los siguientes: hiperprolactinemia, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal, obesidad, síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) y anovulación.

15 Por supuesto, no siempre es evidente de inmediato si la causa de la imposibilidad de quedarse embarazada se debe a infertilidad o subfertilidad. Desde el punto de vista de una mujer en edad fértil que intenta quedarse embarazada, lo único

20 que se observa inicialmente es que el embarazo deseado no se logra de inmediato. Por supuesto, la imposibilidad de quedarse embarazada después de uno o 2 meses puede deberse simplemente al azar, y solo después de ese período de tiempo, el sujeto no tiene forma de saber si la incapacidad observada para quedarse

25 embarazada persistirá durante muchos meses más. La clasificación de una mujer en edad fértil como "subfértil" o "infértil", por lo tanto, normalmente solo será posible después de determinado período de tiempo de seis meses o doce meses, respectivamente, cuando quede claro que la imposibilidad de

30 lograr el embarazo no se debe a mera casualidad, sino que puede tener otras causas patológicas. En ese momento, dichas presuntas causas patológicas se pueden investigar más a fondo.

Como se usa en el presente documento, el término "anovulación" se refiere a un estado en el que los ovarios no liberan un ovocito. Por lo tanto, no tiene lugar la ovulación. La anovulación puede deberse a múltiples factores tales como SOPQ, 5 estrés excesivo, ejercicio excesivo, un desequilibrio hormonal o cualquier combinación de estos factores. La "anovulación" que es una causa de subfertilidad o infertilidad tratada por la presente invención, o que puede ser tratada por sí misma por la presente invención, no será una anovulación debido a 10 anomalías genéticas, tal como síndrome de Turner, deformidades físicas dentro del aparato reproductor femenino o factores fisiológicos normales tales como la menopausia.

Como se usa en el presente documento, el término 15 "oligoovulación" se refiere a un estado en el que la ovulación es irregular o infrecuente, pero no está completamente ausente.

Como se usa en el presente documento, el "síndrome del ovario poliquístico" (SOPQ) indica una afección en la que están presentes 2 de los siguientes 3 rasgos de diagnóstico:

20 hiperandrogenismo clínico o bioquímico, anovulación crónica (u oligoovulación) y ovarios poliquísticos. Estos criterios de diagnóstico corresponden a los criterios de consenso establecidos durante el grupo de taller de trabajo para alcanzar un consenso de ESHRE - ASRM en Rotterdam en 2003.

25 Aunque el SOPQ se diagnostica cuando se cumplen 2 de los 3 criterios anteriores, el tratamiento del SOPQ en el sentido de la presente invención suprime los 3 criterios observables mencionados anteriormente. Por tanto, el tratamiento del SOPQ en el sentido de la presente invención suprime la anovulación.

30 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o variantes gramaticalmente relacionadas del mismo, como "tratamiento", "que trata", etc. significa la mejora, incluso

temporal, que engloba pero no requiere la supresión completa de un estado patológico. En el sentido más amplio, el tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, por los usos médicos y procedimientos de tratamiento en el presente documento significa lograr un embarazo siguiendo un régimen de tratamiento como se especifica en el presente documento, cuando los intentos previos para lograr el embarazo sin aplicar dichos usos y procedimientos médicos de tratamiento no han dado como resultado el embarazo deseado. El "tratamiento" del SOPQ significa la mejora o supresión al menos temporal de los tres criterios de diagnóstico del SOPQ como se describe en el presente documento. El "tratamiento" de la anovulación significa la mejora o supresión al menos temporal de la anovulación de modo que tenga lugar la ovulación al menos una vez. El "tratamiento" de la infertilidad idiopática significa la mejora o la supresión al menos temporal de los criterios de diagnóstico de la infertilidad idiopática como se definen en el presente documento, preferentemente de modo que se logre un embarazo bioquímico como se determina por un ensayo positivo para la gonadotropina coriónica humana (beta hCG), por ejemplo, 14 días después de la ovulación.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" y los términos relacionados gramaticalmente como "que previene", "prevención", etc., se refieren a situaciones en las que se aplican los usos médicos y procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento para evitar la posible, presunta o prevista aparición de infertilidad o subfertilidad, en particular de infertilidad o subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o del SOPQ o la anovulación por sí mismos. Dicha sospecha de que el SOPQ puede estar presente puede derivar (incluso en ausencia de un diagnóstico correspondiente) de la

frecuencia conocida de SOPQ como causa de infertilidad o subfertilidad observadas, por ejemplo, en el caso de que se haya determinado infertilidad o subfertilidad, pero con antelación a un diagnóstico médico de SOPQ. Dicha sospecha o
5 previsión de que el SOPQ puede estar presente se puede derivar también de experiencias pasadas, por ejemplo, en el caso de que una persona haya tenido éxito en quedarse embarazada por primera vez, pero experimentara dificultades para ello, y esté intentando quedarse embarazada una segunda vez o una vez más.
10 En tal caso, el sujeto tendría conocimiento previo, por su embarazo anterior, de que está predispuesta a la infertilidad o la subfertilidad, o incluso de que tiene o está predispuesta a tener SOPQ, y por lo tanto estaría justificada en su expectativa de que se experimentarían dificultades similares
15 al tratar de quedarse embarazada una segunda vez o una vez más.

En este caso, la materia objeto de la invención se podría aplicar con antelación a, conjuntamente con, o con antelación a y conjuntamente con los intentos de quedarse embarazada una
20 vez más para evitar dichas dificultades encontradas previamente. Se entenderá que la infertilidad o la subfertilidad, especialmente la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o el SOPQ o la anovulación por sí mismos, puede representar el estado
25 fisiológico normal de un sujeto, que la intervención terapéutica, por ejemplo, con la materia objeto de la presente invención, solo necesita aliviar temporalmente para crear una ventana de fertilidad elevada durante la cual se puede lograr un embarazo deseado. Después de que se logre dicho embarazo
30 deseado con la presente invención, el sujeto puede revertir en el futuro, o puede sospechar la reversión, a su estado fisiológico normal de infertilidad o subfertilidad (por

ejemplo, asociada a SOPQ o asociada a anovulación), o de SOPQ, lo que sugiere que cada intento posterior de quedarse embarazada debe ir precedido, acompañado o precedido y acompañado de la materia objeto de la presente invención.

5 Dichas situaciones están dentro del significado de "prevención" como se usa en el presente documento. También dentro de la definición de "prevención" como se usa en el presente documento está la administración de inositol y lactoalbúmina alfa a un sujeto antes de cualquier diagnóstico de infertilidad o
10 subfertilidad, o antes de cualquier diagnóstico de SOPQ o anovulación.

Consideraciones equivalentes como se explica anteriormente se aplican para la "prevención" de la infertilidad que tiene su
15 origen en la infertilidad idiopática, o para la prevención de la infertilidad idiopática por sí misma.

Como se usa en el presente documento, la frase "causada por", por ejemplo, como en "infertilidad o subfertilidad causada por
20 SOPQ o anovulación" indica una relación causal al menos parcial entre el SOPQ o la anovulación por una parte y, por otra parte, la infertilidad o la subfertilidad. Por ejemplo, el SOPQ puede causar anovulación, que a su vez causa infertilidad o subfertilidad. En este caso, existiría una causalidad entre el
25 SOPQ y la anovulación, así como entre el SOPQ y la anovulación, por una parte, y, por otra parte, la infertilidad o la subfertilidad. En otro ejemplo, un sujeto podría ser anovulatorio, pero no debido a SOPQ; este sería, por ejemplo, el caso cuando el estrés excesivo o los desequilibrios
30 hormonales o el ejercicio excesivo provoquen anovulación en ausencia de SOPQ. En dicha situación, existiría una causalidad entre la anovulación y la infertilidad o la subfertilidad. Aún

en otro ejemplo, el SOPQ en un sujeto puede ser la causa directa de infertilidad o subfertilidad debido a anomalías metabólicas y hormonales que acompañan al SOPQ, en ausencia de anovulación, es decir, en los casos en que la ovulación es normal a pesar
5 de un diagnóstico positivo de SOPQ (por ejemplo, cuando un sujeto es positivo para hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos, pero todavía ovula). En este caso, habría una causalidad directa entre el SOPQ y la infertilidad o subfertilidad, y no habría causalidad entre el SOPQ y la
10 anovulación o la anovulación y la infertilidad o subfertilidad, estando ausente la anovulación. En todas las situaciones anteriores, se tratan o previenen las principales causas únicas o parciales de infertilidad o subfertilidad, es decir, SOPQ, anovulación o SOPQ y anovulación. Al hacerlo, la infertilidad
15 o subfertilidad, que es la consecuencia final del SOPQ y/o la anovulación, también se trata o previene simultáneamente.

Como se usa en el presente documento, la frase "que tiene su origen en", por ejemplo, como en "infertilidad que tiene su
20 origen en la infertilidad idiopática" indica una relación etiológica entre la infertilidad idiopática por una parte, y la infertilidad por la otra. Esta es la situación cuando una paciente que se considera infértil ha sido diagnosticada como "infértil idiopáticamente" de acuerdo con la definición en el
25 presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" significa un sujeto femenino. Como las composiciones, usos y procedimientos de la invención se relacionan en el sentido más
30 amplio con lograr un embarazo, se entenderá que el sujeto femenino es un sujeto femenino premenopáusico en edad fértil.

Los términos "sujeto" y "paciente" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

Los siguientes modos de realización se aplican igualmente al inositol anterior para su uso en combinación con lactoalbúmina alfa, los usos anteriores de inositol en combinación con lactoalbúmina alfa, y los procedimientos anteriores de tratamiento o prevención expuestos anteriormente.

10 En un modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en combinación al sujeto de manera no simultánea dentro de una administración combinada dada de un régimen dado. Como se usa en el presente documento, el término "de manera no simultánea" significa que el inositol y la lactoalbúmina alfa
15 se administran de manera escalonada cronológicamente, es decir, en diferentes momentos. La administración se refiere a una administración conjunta respectiva de inositol y lactoalbúmina alfa dentro de un régimen más amplio de tratamiento o profilaxis. Un modo de realización implica administrar el
20 inositol al sujeto antes de administrar la lactoalbúmina alfa al sujeto. Otro modo de realización implica administrar el inositol al sujeto después de administrar la lactoalbúmina alfa al sujeto. Se entiende que dicha administración no simultánea indica cualquier caso respectivo de administración conjunta de
25 inositol y lactoalbúmina alfa dentro del contexto más amplio del régimen de tratamiento general. Como se menciona en el presente documento, independientemente del orden de administración, que es inositol en primer lugar y lactoalbúmina alfa en segundo lugar, o viceversa, la administración combinada
30 respectiva de inositol y lactoalbúmina alfa puede ser por las mismas o diferentes vías.

En otro modo de realización, el inositol se administra al sujeto simultáneamente con lactoalbúmina alfa. Como se menciona anteriormente, la administración simultánea de inositol y lactoalbúmina alfa se puede efectuar por las mismas o
5 diferentes vías. Más típicamente, será más ventajoso y cómodo efectuar la administración simultánea de inositol y lactoalbúmina alfa por la misma vía, preferentemente por una vía de administración oral. Esto se logrará a menudo combinando inositol y lactoalbúmina alfa en la misma composición, por
10 ejemplo, en forma de comprimido, incluyendo, pero sin limitarse a, un comprimido efervescente, un polvo (especialmente presentado en forma de sobre), una cápsula dura, una cápsula de gel blanda, un jarabe, un sello, una pastilla o una pastilla para chupar.

15

En otros modos de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en combinación en proporciones en peso respectivas específicas de lactoalbúmina alfa (inositol:lactoalbúmina alfa). En un modo de realización, el
20 inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva (inositol:lactoalbúmina alfa) de aproximadamente 1:1 - 50:1. En un modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva entre 1:1 y 50:1. En otro modo
25 de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 8:1 - 50:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 8:1 y 50:1. En otro modo
30 de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 20:1 - 48:1. En otro modo de realización, el

inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 20:1 y 48:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 25:1 - 46:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 25:1 y 46:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 28:1 - 45:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 28:1 y 45:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 30:1 - 44:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 30:1 y 44:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 33:1 - 43:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 33:1 y 43:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 35:1 - 42:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 35:1 y 42:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 37:1 - 41:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 37:1 y 41:1. En otro

modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 39:1 - 41:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 39:1 y 41:1. En otro modo de realización especialmente preferente, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 40:1. En otro modo de realización especialmente preferente, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de 40:1. Se debe entender que cada una de estas proporciones en peso e intervalos de proporciones en peso anteriores corresponde a las cantidades de inositol y lactoalbúmina alfa que la combinación puede comprender, o en la que puede consistir esencialmente o consistir.

Se han expuesto diversos tipos de inositol y lactoalbúmina alfa anteriormente. Es especialmente preferente en los usos médicos y procedimientos anteriores una combinación de mioinositol y lactoalbúmina alfa en cualquiera de las proporciones en peso anteriores. También es preferente una combinación de D-quiro-inositol y lactoalbúmina alfa en cualquiera de las proporciones en peso anteriores. También es preferente una mezcla de mioinositol, D-quiro-inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el peso de inositol corresponde al peso combinado de mioinositol y D-quiro-inositol. En dichas composiciones que comprenden tanto mioinositol como D-quiro-inositol como el "inositol", la proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol (mioinositol: D-quiro-inositol) puede ser de aproximadamente 10:1 a 100:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 10:1 y 100:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol

y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 20:1 a 80:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 20:1 y 80:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 30:1 a 60:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 30:1 y 60:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 35:1 a 50:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 35:1 y 50:1. Especialmente preferente, la proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 40:1 o puede ser de 40:1.

Respetar las proporciones en peso de inositol:lactoalbúmina alfa establecidas anteriormente garantizan que la composición de la invención pueda lograr un efecto técnico ventajoso en el tratamiento o la prevención de la infertilidad o la subfertilidad, especialmente la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o en el tratamiento o la prevención del SOPQ o la anovulación por sí mismos. Los autores de la invención han descubierto que el suministro de una determinada cantidad mínima de inositol en la composición según la invención puede ser ventajoso para garantizar que se pueda lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en un número razonable de administraciones. Típicamente, el tratamiento satisfactorio o la prevención de la infertilidad o la subfertilidad, especialmente la infertilidad o la subfertilidad causada por o asociada con el SOPQ, así como el tratamiento exitoso o la prevención del SOPQ por sí mismo, por ejemplo, de modo que se restablezca la ovulación previamente ausente, se puede lograr

mediante una administración diaria de un total de hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o aproximadamente 4000 mg de inositol. Por supuesto, puede ser necesario un número variable de administraciones combinadas de inositol y lactoalbúmina alfa para lograr una administración diaria objetivo dada de inositol, dependiendo de cuánto inositol se administre en cualquier caso. Sin embargo, desde el punto de vista del impacto de dicha administración repetida en la calidad de vida de la paciente, puede ser ventajoso garantizar una cantidad mínima de inositol en la composición para disminuir el número de administraciones diarias necesarias para alcanzar una cantidad objetivo dada de inositol, por ejemplo, la cantidad objetivo de inositol indicada anteriormente.

Por lo tanto, determinados modos de realización de los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores pueden comprender de forma ventajosa administrar hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o aproximadamente 500 - 4000 mg de inositol, o entre 500 y 4000 mg de inositol, en cualquier administración combinada. Los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender preferentemente administrar aproximadamente 1000 - 3000 mg de inositol, o entre 1000 - 3000 mg de inositol en cualquier administración combinada. Los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender preferentemente administrar aproximadamente 2000 mg de inositol, 2000 mg de inositol, aproximadamente 3000 mg de inositol o 3000 mg de inositol, en cualquier administración combinada. Especialmente los últimos modos de realización que comprenden administrar aproximadamente 2000 mg de inositol, 2000 mg de inositol, aproximadamente 3000 mg de inositol o 3000 mg de inositol, son especialmente ventajosos porque dicha

administración combinada sería necesaria solo dos veces al día para alcanzar una cantidad objetivo diaria de hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o aproximadamente 4000 mg de inositol. Una administración combinada que implica la
5 administración de aproximadamente 2000 mg de inositol, en la que la proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa administrados es, por ejemplo, de aproximadamente 8:1 - 50:1, o entre 8:1 - 50:1, implica una cantidad correspondiente de lactoalbúmina alfa administrada que varía de aproximadamente
10 40 - 250 mg, o entre 40 - 250 mg, respectivamente. Como se menciona anteriormente, una proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa ventajosa en particular es de aproximadamente 40:1, lo que, suponiendo una administración combinada que implique la administración de aproximadamente
15 2000 mg de inositol, implica la administración de aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa. Por tanto, las administraciones combinadas que implican la administración de aproximadamente 2000 mg de inositol, por ejemplo, mioinositol, y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa son especialmente
20 preferentes ya que logran un equilibrio ideal entre eficacia terapéutica y un impacto aceptable en la calidad de vida del paciente.

Por el contrario, se entiende que establecer una determinada
25 cantidad de lactoalbúmina alfa en los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores es suficiente para establecer automáticamente una cantidad correspondiente de inositol, de acuerdo con las proporciones en peso anteriores de inositol:lactoalbúmina alfa. Los usos médicos y
30 procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender preferentemente administrar aproximadamente 10 - 500 mg de lactoalbúmina alfa, o entre 10 y 500 mg de

lactoalbúmina alfa. Los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender preferentemente administrar aproximadamente 20 - 100 mg de lactoalbúmina alfa, o entre 20 y 100 mg de lactoalbúmina alfa.

5 Los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender preferentemente administrar aproximadamente 30 - 70 mg de lactoalbúmina alfa, o entre 30 y 70 mg de lactoalbúmina alfa. Los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender
10 preferentemente administrar aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa, o 50 mg de lactoalbúmina alfa. Suponiendo una proporción de inositol:lactoalbúmina alfa de aproximadamente 40:1, la administración de aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa implica la administración de
15 aproximadamente 2000 mg de inositol en el mismo caso de administración combinada. Por tanto, los usos médicos y los procedimientos de tratamiento expuestos anteriormente que implican la administración de aproximadamente 2000 mg de inositol, por ejemplo mioinositol, y aproximadamente 50 mg de
20 lactoalbúmina alfa son especialmente preferentes por los motivos expuestos anteriormente.

Como se establece anteriormente en el presente documento, el inositol puede ser uno cualquiera o más de los 9 isómeros del
25 inositol, en particular mioinositol, D-qui-ro-inositol, o una mezcla de los mismos en cualquier proporción en peso de cualquiera de ellos, en particular los establecidos anteriormente en el presente documento. Preferentemente, la lactoalbúmina alfa es lactoalbúmina alfa humana o lactoalbúmina
30 alfa bovina. En un modo de realización especialmente preferente, los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores comprenden la administración combinada de

mioinositol y lactoalbúmina alfa humana en una proporción en peso respectiva de 40:1, por ejemplo, aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana. En otro modo de realización especialmente preferente, los usos médicos y los procedimientos de tratamiento anteriores comprenden la administración combinada de mioinositol y lactoalbúmina alfa bovina en una proporción en peso respectiva de 40:1, por ejemplo aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina.

10

Otro modo de realización de los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores comprende además administrar una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, al sujeto en combinación con inositol y lactoalbúmina alfa. El ácido fólico

15

se entiende como el compuesto ácido *N*-(4-{(2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridin-6-il)metil]amino}benzoil)-L-glutámico. El

término "combinación", como se usa en referencia al ácido fólico, inositol y lactoalbúmina alfa, se debe entender de manera análoga como se explica anteriormente para el mismo término en referencia a inositol y lactoalbúmina alfa solo.

20

Añadir una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, a la combinación de sustancias administradas puede ser ventajoso en vista de la importancia conocida del ácido fólico en el proceso de gestación, en particular para prevenir defectos

25

tales como espina bífida. Teniendo en cuenta el efecto beneficioso de los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores en el tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como en el

30

tratamiento o prevención del SOPQ o la anovulación por sí mismos, el sujeto en cuestión será una mujer en edad fértil que ha intentado sin éxito quedarse embarazada y que desea

promover un embarazo. En este caso, tener una reserva acumulada de folato es ventajoso para una gestación apropiada en el embarazo resultante esperado promovido por los usos médicos y procedimientos en el presente documento. En el sentido más

5 amplio, entonces, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y ácido fólico respalda el proceso posterior que los usos y el procedimiento según la invención promueven en última instancia. Sin embargo, la fuente de folato, por ejemplo, ácido fólico, no es necesaria por sí misma para

10 prevenir o tratar la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, ni es necesaria para prevenir o tratar el SOPQ o la anovulación por sí mismos. De hecho, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos controlados relacionados con el

15 tratamiento del SOPQ usando ácido fólico como placebo y se ha determinado que no se descubrió ningún efecto específico atribuible al ácido fólico en la población seleccionada (véase, por ejemplo, Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with

20 polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:105-10; Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol

25 Endocrinol. 2008;24:139-44; y Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007;11:347-54). En consecuencia, el efecto técnico descrito

30 en el presente documento en relación con el tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como en

relación con el tratamiento del SOPQ o la anovulación por sí mismos, se puede lograr con inositol y lactoalbúmina alfa en doble combinación sola, sin una fuente de folato, por ejemplo, ácido fólico.

5

En el caso de que el ácido fólico se administre en combinación con inositol y lactoalbúmina alfa en los usos médicos y procedimientos terapéuticos anteriores, la cantidad en peso de una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, en
10 cualquier administración será en general mucho menor que la cantidad en peso de las otras dos sustancias. Por ejemplo, en un modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de
15 lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de aproximadamente 1: 0,001 - 1: 0,01. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de lactoalbúmina
20 alfa:fuentes de folato respectiva de entre 1: 0,001 y 1: 0,01. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de
25 aproximadamente 1: 0,002 - 1: 0,008. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de entre 1: 0,002 - 1: 0,008.
30 En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de

lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de aproximadamente 1: 0,003 - 1: 0,006. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede

5 administrar en una proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de entre 1: 0,003 - 1: 0,006. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de

10 lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de aproximadamente 1: 0,004. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de

15 folato respectiva de 1: 0,004.

Por ejemplo, en un modo de realización, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, comprende la

20 administración combinada de aproximadamente 2000 mg de inositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. Se entiende que el tipo específico de inositol administrado puede ser cualquiera de los isómeros de inositol o mezclas de los mismos expuestos

25 anteriormente en el presente documento. En particular, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y ácido fólico puede comprender la administración de aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana y aproximadamente 200 µg de ácido

30 fólico. En otro modo de realización especialmente preferente, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y ácido fólico puede comprender la administración combinada de

2000 mg de mioinositol, 50 mg de lactoalbúmina alfa humana y 200 µg de ácido fólico. En particular, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y ácido fólico puede comprender la administración de aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. En otro modo de realización especialmente preferente, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y ácido fólico puede comprender la administración combinada de 2000 mg de mioinositol, 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina y 200 µg de ácido fólico.

En un modo de realización especialmente preferente de los usos médicos y procedimientos terapéuticos expuestos anteriormente, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en combinación en forma de una composición que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, y opcionalmente también una fuente de folato, preferentemente ácido fólico. La administración combinada de inositol y lactoalbúmina alfa, opcionalmente junto con una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, en una composición presupone que el inositol y la lactoalbúmina alfa, y opcionalmente la fuente de folato, preferentemente ácido fólico, se administran simultáneamente y por la misma vía. En un modo de realización especialmente preferente, la composición es una composición de acuerdo con la invención como se expone anteriormente en el presente documento, por ejemplo, una composición que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 1:1 - 50:1 , entre 1:1 - 50:1, aproximadamente 8:1 - 50:1, entre 8:1 - 50:1, aproximadamente 30:1 - 50:1, entre 30:1 - 50:1, aproximadamente 33:1 - 43:1, entre 33:1 - 43:1, aproximadamente 40:1 o

cualquier otra proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa preferente descrita en cualquier otro modo de realización asociado con la composición según la invención descrita anteriormente en el presente documento. Cualquier modo de realización de la composición según la invención como se expone anteriormente en el presente documento se puede usar en los usos médicos y procedimientos de tratamiento según la invención expuestos anteriormente en el presente documento, y se divulga en ese contexto, en particular en relación con las diversas proporciones en peso entre inositol:lactoalbúmina alfa. En particular, el inositol y la lactoalbúmina alfa administrados en la composición pueden estar en una proporción en peso respectiva de inositol:lactoalbúmina alfa de aproximadamente 40:1, opcionalmente conjuntamente con una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, en una proporción en peso respectiva de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato de aproximadamente 1:0,004. En este modo de realización, el inositol es preferentemente mioinositol y la lactoalbúmina alfa es preferentemente lactoalbúmina alfa humana o bovina. En un modo de realización especialmente preferente, los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores en el presente documento comprenden la administración combinada de aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana o bovina y, opcionalmente, aproximadamente 200 µg de ácido fólico en una composición única formulada para administración oral, por ejemplo, en forma de comprimido, incluyendo, pero sin limitarse a, un comprimido efervescente, un polvo (por ejemplo, en forma de sobre), una cápsula dura, una cápsula de gel blanda, un jarabe, un sello, una pastilla o una pastilla para chupar. En un modo de realización especialmente preferente, los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores en el presente

documento comprenden la administración combinada de aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana o bovina y, opcionalmente, aproximadamente 200 µg de ácido fólico en un polvo (por ejemplo, en forma de sobre) o una cápsula de gel blanda. En otro modo de realización especialmente preferente, los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores en el presente documento comprenden la administración combinada de aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana o bovina y aproximadamente 200 µg de ácido fólico en un polvo (por ejemplo, en forma de sobre) o una cápsula de gel blanda.

Kits

Otro aspecto de la invención se refiere a un kit, por ejemplo, un kit de partes, que comprende inositol en un primer recipiente y lactoalbúmina alfa en un segundo recipiente. El inositol en el primer recipiente puede ser cualquiera del inositol o las mezclas de inositol expuestas anteriormente en el presente documento, en particular mioinositol, D-quiro inositol o una mezcla de miosinositol y D-quiro inositol en cualquier proporción en peso. En particular, una mezcla de mioinositol y D-quiro inositol en el primer recipiente puede tener cualquier proporción en peso como se expone anteriormente en el presente documento. De forma similar, la lactoalbúmina alfa en el segundo recipiente puede ser lactoalbúmina alfa humana o bovina.

Tanto el inositol como la lactoalbúmina alfa en los respectivos recipientes primero y segundo del kit se pueden formular para cualquier tipo de administración, como se expone anteriormente

en el presente documento. Las vías de administración para las cuales se pueden formular el inositol y la lactoalbúmina alfa en los respectivos recipientes primero y segundo del kit pueden ser las mismas o diferentes. En el caso de que las vías de administración para las cuales se formulan el inositol y la lactoalbúmina alfa en los respectivos recipientes primero y segundo del kit sean las mismas, se prefiere que la vía de administración sea oral. En este caso, el inositol y la lactoalbúmina alfa en los respectivos recipientes primero y segundo del kit se pueden formular independientemente como un comprimido, incluyendo, pero sin limitarse a, un comprimido efervescente o multicapa, un polvo (por ejemplo, en forma de sobre), una cápsula dura, una cápsula de gel blanda, un jarabe, un sello, una pastilla o una pastilla para chupar, o una preparación líquida. Se prefiere una formulación independiente de cada uno de inositol y lactoalbúmina alfa en comprimido, polvo o cápsula de gel blanda, siendo especialmente preferente la formulación de cada uno de inositol y lactoalbúmina alfa en polvo o bien en gel blando.

El kit puede comprender adicionalmente información relacionada, por ejemplo, con el contenido y la dosificación de cada uno de los componentes del kit. Esta información puede estar en forma de un mensaje impreso en el exterior de una caja que comprende el kit, en forma de un folleto incluido dentro de una caja que contiene el kit, o en forma de una dirección de Internet impresa que hace referencia a una página web que proporciona información, u otra información, relacionada, por ejemplo, con el contenido, uso previsto, régimen de dosificación o administración del contenido del kit, o cualquier mezcla de los mismos.

La cantidad de inositol y lactoalbúmina alfa en los respectivos recipientes del kit puede estar en cualquiera de las proporciones en peso de inositol:lactoalbúmina alfa expuestas anteriormente en el presente documento. Además, el inositol en el primer recipiente puede ser mioinositol, D-quiro-inositol o cualquier mezcla de los mismos en cualquier proporción, especialmente cualquiera de las proporciones en peso de mioinositol: D-quiro-inositol expuestas anteriormente en el presente documento.

10

En un modo de realización, el kit comprende además una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, que puede estar comprendida en el primer recipiente, en el segundo recipiente, tanto en el primer recipiente como en el segundo recipiente, en un tercer recipiente o en cualquier combinación de los mismos. La fuente de folato es según se define como se expone anteriormente en el presente documento, y es preferentemente ácido fólico.

20 Productos alimenticios y de bebida

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un producto alimenticio o de bebida que comprende inositol y lactoalbúmina alfa en el que la proporción en peso de inositol respecto a lactoalbúmina alfa (inositol:lactoalbúmina alfa) es de aproximadamente 1:1 - 50:1. Esto significa que la cantidad en peso de inositol en el producto alimenticio o de bebida será mayor que la cantidad en peso de lactoalbúmina alfa en el producto alimenticio o de bebida. El inositol puede ser cualquiera del inositol o las mezclas de inositol expuestas anteriormente en el presente documento, en particular mioinositol, D-quiro inositol o una mezcla de miosinositol y

D-quiroy inositol en cualquier proporción en peso. En particular, una mezcla de mioinositol y D-quiroy inositol puede tener cualquier proporción en peso como se expone anteriormente en el presente documento. De forma similar, la lactoalbúmina alfa puede ser lactoalbúmina alfa humana o bovina.

Como se usa en el presente documento, el término "producto alimenticio" se refiere a una sustancia ingerible que, a la temperatura que se almacena e ingiere apropiadamente, está en forma sólida o semisólida, y se masticará antes de tragarla.

Como se usa en el presente documento, el término "producto de bebida" se refiere a una sustancia ingerible que, a la temperatura que se almacena e ingiere apropiadamente, está en forma líquida suelta y que no se masticará antes de tragarla.

El producto alimenticio puede ser, en principio, cualquier producto alimenticio que se haya procesado para que comprenda tanto inositol como lactoalbúmina alfa en la proporción especificada. Ejemplos de dichos productos alimenticios incluyen una barra alimenticia, tal como una barra de chocolate, barra de muesli, barra de helado o barra energética; chicle; caramelo; un caramelo de menta; yogur; un gel comestible; una comida preparada, por ejemplo, una comida preparada liofilizada; un producto para untar; un pudín o un producto de fruta procesado, tal como un rollito de fruta o una barra de fruta. Ejemplos de dichos productos de bebidas incluyen zumo de fruta o bebidas que contienen zumo de fruta, bebidas de productos lácteos, por ejemplo, bebidas que contienen leche o bebidas que contienen suero de mantequilla, bebidas que contienen suero de leche y bebidas que contienen yogur, bebidas energéticas, refrescos, bebidas de agua saborizada, etc.

El producto alimenticio o de bebida puede comprender inositol y lactoalbúmina alfa en cualquiera de las proporciones en peso respectivas expuestas anteriormente en el presente documento.

Por ejemplo, el producto alimenticio o de bebida puede comprender inositol y lactoalbúmina alfa en una proporción en peso respectiva (inositol:lactoalbúmina alfa) de entre 1:1 y 50:1, aproximadamente 2:1 - 50:1, entre 2:1 y 50:1, aproximadamente 3:1 - 50:1, entre 3:1 y 50:1, aproximadamente 4:1 - 50:1, entre 4:1 y 50:1, aproximadamente 5:1 - 50:1, entre 5:1 y 50:1, aproximadamente 6:1 - 50:1, entre 6:1 y 50:1, aproximadamente 7:1 - 50:1, entre 7:1 y 50:1, aproximadamente 8:1 - 50:1, entre 8:1 y 50:1, aproximadamente 30:1 - 50:1, entre 30:1 y 50:1, aproximadamente 33:1 - 43:1, entre 33:1 y 43:1, aproximadamente 40:1 o cualquier otra proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa preferente divulgada en cualquier otro modo de realización asociado con otros aspectos de la invención anteriores en el presente documento.

El producto alimenticio o de bebida puede comprender una cantidad mínima de inositol, una cantidad mínima de lactoalbúmina alfa, o una cantidad mínima de inositol y lactoalbúmina alfa como se expone anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, el producto alimenticio o de bebida en el que la proporción en peso de inositol con respecto a lactoalbúmina alfa (inositol:lactoalbúmina alfa) es de aproximadamente 1:1 - 50:1, o es cualquier otra proporción en peso como se expone anteriormente, puede comprender hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, aproximadamente 500-4000 mg de inositol, aproximadamente 1000 - 3000 mg de inositol o aproximadamente 600 mg o aproximadamente 2000 mg de inositol. De forma similar, el producto alimenticio o de bebida en el que la proporción en peso de inositol con respecto a

lactoalbúmina alfa (inositol:lactoalbúmina alfa) es de aproximadamente 1:1 - 50:1 puede comprender aproximadamente 10-500 mg de lactoalbúmina alfa, aproximadamente 20-100 mg de lactoalbúmina alfa, aproximadamente 30-70 mg de lactoalbúmina alfa o aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa. Idealmente, el producto alimenticio o el producto de bebida se presentarán como una unidad ingerible separada, de modo que la ingestión de una unidad del producto alimenticio, por ejemplo, una barra alimenticia, o una unidad del producto de bebida, por ejemplo, una botella de bebida, proporcionará una cantidad mínima de inositol y lactoalbúmina alfa que, sola o combinada con la ingestión de unidades comestibles separadas adicionales, respaldará cualquiera de los objetivos terapéuticos indicados anteriormente en el presente documento.

En otro modo de realización, el producto alimenticio o de bebida puede comprender además una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, que se define como se expone anteriormente en el presente documento.

En un modo de realización preferente en particular, el producto alimenticio o de bebida comprende aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana o bovina, y puede comprender adicionalmente aproximadamente 200 µg de ácido fólico.

Lo siguiente proporciona varios ejemplos que ilustran diversos modos de realización de la presente invención, y los efectos técnicos y ventajas que logra. Se debe entender que los siguientes ejemplos se presentan solo con fines ilustrativos y no limitan la invención reivindicada. De hecho, el experto en la técnica podrá realizar fácilmente otros modos de realización

dentro del espíritu y alcance de la invención reivindicada mientras logra las ventajas técnicas descritas.

Ejemplos

5

General

En el sentido más amplio, los autores de la presente invención han descubierto que una administración combinada de inositol, por ejemplo, mioinositol y lactoalbúmina alfa, por ejemplo, 10 lactoalbúmina alfa, logra la ovulación en mujeres con SOPQ en las que la ovulación no se puede lograr mediante la administración de inositol, por ejemplo, solo mioinositol. La combinación de inositol y lactoalbúmina alfa, por ejemplo, 15 mioinositol y lactoalbúmina alfa, en un régimen para prevenir o tratar el SOPQ en sujetos femeninos que lo necesitan, por lo tanto, le permite al médico tratar con éxito el SOPQ en casos previamente rebeldes al tratamiento existente del SOPQ. El efecto último de la presente invención es, por tanto, expandir 20 la población de pacientes con SOPQ que se puede beneficiar del tratamiento con inositol, por ejemplo, mioinositol.

Los inventores de la presente invención han descubierto además que una administración combinada de inositol, por ejemplo, 25 mioinositol y lactoalbúmina alfa, por ejemplo, lactoalbúmina alfa, logra el embarazo bioquímico en mujeres con infertilidad idiopática, en las que el embarazo bioquímico no se puede lograr mediante la administración de inositol, por ejemplo, solo mioinositol. La combinación de inositol y lactoalbúmina 30 alfa, por ejemplo, mioinositol y lactoalbúmina alfa, en un régimen para prevenir o tratar la infertilidad idiopática en mujeres que lo necesitan, por lo tanto, le permite al médico

tratar con éxito la infertilidad idiopática. El efecto último de la presente invención es, por tanto, expandir la población de pacientes con infertilidad idiopática que se puede beneficiar del tratamiento con inositol, por ejemplo mioinositol.

Sin querer estar limitado por la teoría, los resultados observados sugieren que la absorción mejorada de mioinositol cuando se administra en combinación, por ejemplo, en la misma composición que, lactoalbúmina alfa, puede estar relacionada con un cambio beneficioso en la microbiota intestinal y/o un efecto de vehículo, ambos originados por la lactoalbúmina alfa.

15

EJEMPLO 1

Evaluación farmacocinética en sujetos sanos: mioinositol más lactoalbúmina alfa

El presente ejemplo describe un estudio farmacocinético que combina la administración oral de mioinositol y lactoalbúmina alfa en sujetos sanos. El estudio tiene como objetivo determinar si la combinación de mioinositol y lactoalbúmina alfa puede incrementar la concentración plasmática de mioinositol por encima de la observada después de administrar mioinositol solo.

En el estudio participaron 15 voluntarios sanos, 6 hombres y 9 mujeres. Los sujetos fueron evaluados en base a los antecedentes médicos, la exploración física y los cribados de laboratorio, y se excluyeron a los sujetos que tenían un mal estado general de salud. Los voluntarios tenían edades

comprendidas entre 18 y 35 años, con un índice de masa corporal (IMC) que variaba entre 21 y 25 kg/m².

Los sujetos recibieron por vía oral 6 g de mioinositol en forma de polvo y, a continuación, después de un período de lavado de 7 días, 6 g de mioinositol y 150 mg de lactoalbúmina alfa, también en forma de polvo. Los parámetros farmacocinéticos (PK) se evaluaron después de las administraciones respectivas de mioinositol solo o en combinación con lactoalbúmina alfa, determinando en cada caso la concentración de mioinositol en el plasma en diversos puntos temporales después de una administración respectiva. Se recogieron muestras de sangre por punción venosa antes de la dosis (punto temporal 0) y en los puntos temporales de 30, 60, 90, 120, 180 y 300 minutos después de la administración.

Como se indica anteriormente, el estudio consistió en dos fases diferentes:

Fase I: se administraron 6 g de mioinositol en forma de polvo

Fase II: se administraron 6 g de mioinositol + 150 mg de lactoalbúmina alfa en forma de polvo

Las dos fases se separaron por un período de lavado de siete días.

La cuantificación de mioinositol se realizó mediante análisis de cromatografía de gases con espectrometría de masas (CGEM) después de extracción con disolvente orgánico (metanol) y derivatización con 500 µl de metoxamina en piridina durante 30 min. a 70 °C.

30

Se obtuvieron C_{máx} y T_{máx} directamente de la concentración plasmática, mientras que el área bajo la curva (AUC(0-300)) se

calculó mediante el procedimiento trapezoidal en el lapso de tiempo de 0 a 300 min. (Purves A., Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1992; 20 (3), 211-224). Se compararon los conjuntos de datos mediante una prueba de t y el valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de 6 g de mioinositol en polvo y 6 g de mioinositol más 150 mg de lactoalbúmina alfa en polvo.

10

Parámetro		Media (DE)		
	mioinositol 6 g	mioinositol 6 g + lactoalbúmina alfa 150 mg	$\Delta\%$	valor de p
C _{máx} ($\mu\text{mol/l}$)	98,00 (7)	127,0 (10)	29 %	$p < 0,0001$
T _{máx} (min)	180,0 (8)	180,0 (5)	0 %	No significativo
AUC (0-300)	23760 (3568)	29370 (4793)	24 %	$p < 0,001$

Todos los sujetos inscritos completaron el ensayo. El análisis de las concentraciones plasmáticas de mioinositol medidas proporcionó resultados interesantes con respecto a los parámetros FC de las dos formulaciones, con respecto a la concentración plasmática resultante de mioinositol.

Los datos mostraron la concentración plasmática de mioinositol resultante de las dos fases del estudio (tabla 1). Los datos obtenidos se representan gráficamente en la figura 1 para las 2 fases del estudio. Como indican los datos anteriores, y como se puede ver claramente en la figura 1 correspondiente, las

concentraciones plasmáticas de mioinositol después de la administración de polvo que contiene 6 g de mioinositol y lactoalbúmina alfa fueron significativamente mayores que después de la administración de 6 g de polvo de mioinositol solo. Estos resultados demuestran que la administración de mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa da lugar a una concentración plasmática de mioinositol significativamente mayor que la observada cuando se administra mioinositol solo.

10

EJEMPLO 2

Evaluación farmacocinética en sujetos sanos: glucosa más
lactoalbúmina alfa

El presente estudio tiene como objetivo determinar si el efecto observado en el ejemplo 1 es específico para la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa, por ejemplo, mioinositol y lactoalbúmina alfa. Para evaluar esto, los autores de la presente invención realizaron un estudio que usó glucosa en lugar de inositol (como los polioles/carbohidratos, la glucosa y el inositol tienen estructuras similares y el mismo peso molecular). Específicamente, se administró glucosa a sujetos sola, así como en combinación con lactoalbúmina alfa para ver si la lactoalbúmina alfa incrementa la biodisponibilidad de la glucosa de una manera similar a la observada en el ejemplo 1 anterior para el mioinositol.

En el estudio participaron 10 voluntarios sanos, 5 hombres y 5 mujeres. Los sujetos fueron evaluados en base a los antecedentes médicos, la exploración física y los cribados de laboratorio, y se excluyeron a los sujetos que tenían un mal estado general de salud. Los voluntarios tenían edades

comprendidas entre 18 y 35 años, con un índice de masa corporal (IMC) que variaba entre 21 y 25 kg/m².

Los sujetos recibieron por vía oral una solución de glucosa al 50 % (100 ml) y, a continuación, después de un período de lavado de 7 días, la misma solución más 1200 mg de lactoalbúmina alfa. Para garantizar la comparabilidad con los resultados del ejemplo 1 anterior, la solución de glucosa al 50 % contenía 50 g de glucosa, y esta cantidad se combinó con 1200 mg de lactoalbúmina alfa. Esto proporcionó aproximadamente la misma proporción para glucosa:lactoalbúmina alfa que se usó para mioinositol:lactoalbúmina alfa en el ejemplo 1. Los parámetros farmacocinéticos (FC) se evaluaron después de las administraciones respectivas de glucosa sola o en combinación con lactoalbúmina alfa, determinando en cada caso la concentración de glucosa en la sangre en diversos puntos temporales después de una administración respectiva. Se recogieron muestras de sangre por punción capilar antes de la dosis (punto temporal 0) y en puntos temporales de 30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración.

Como se indica anteriormente, el estudio consistió en dos fases diferentes:

Fase I: se administró una solución de glucosa al 50 % (100 ml).

Fase II: se administró una solución de glucosa al 50 % (100 ml) + 1200 mg de lactoalbúmina alfa en forma de comprimidos (por la misma vía; se tragó una tableta de lactoalbúmina alfa simultáneamente con la solución de glucosa).

Las dos fases se separaron por un período de lavado de siete días.

La cuantificación de la glucosa se realizó usando un glucómetro Accu-Chek Active (Roche Diabetes Care GmbH). Se obtuvieron $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ directamente de la concentración sanguínea, mientras que el área bajo la curva ($AUC(0-180)$) se calculó mediante el procedimiento trapezoidal en el lapso de tiempo de 0 a 180 min. (Purves A., Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1992; 20 (3), 211-224). Se compararon los conjuntos de datos mediante una prueba de t y el valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

10

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de una solución de glucosa al 50 % y una solución de glucosa al 50 % más 1200 mg de lactoalbúmina alfa en comprimidos.

15

Parámetro		Media (DE)		
	sol. Glu al 50 %	sol. glu al 50 % + lactoalbúmina alfa 1200 mg	$\Delta\%$	valor de p
$C_{\text{máx}}$ (mg/dl)	159,01 (21)	151,67 (32)	-5 %	No significativo
$T_{\text{máx}}$ (min)	30,6 (12)	30,2 (7)	0 %	No significativo
AUC (0-180)	21141 (153)	20555 (278)	-3 %	No significativo

Los resultados no mostraron ninguna diferencia significativa en las concentraciones sanguíneas de glucosa en los dos grupos (tabla 2). De hecho, no se ha demostrado ninguna diferencia estadística entre las dos AUC. Esto indica que la lactoalbúmina alfa no tiene un efecto apreciable en otro compuesto muy similar al mioinositol, lo que sugiere que el efecto ventajoso

20

observado para la administración combinada de mioinositol y lactoalbúmina alfa es específico para ese par de sustancias.

EJEMPLO 3

5 Evaluación clínica en mujeres con SOPQ

El presente estudio tiene como objetivo desarrollar un tratamiento eficaz en mujeres que sufren SOPQ basada en la absorción mejorada de inositol, por ejemplo, mioinositol,
10 cuando se administra en combinación con lactoalbúmina alfa. Específicamente, si bien el tratamiento del SOPQ con mioinositol solo se correlaciona con una mejora de la enfermedad en un número significativo de mujeres, todavía quedan mujeres que no responden al tratamiento con mioinositol
15 solo. Por tanto, los autores de la presente invención trataron de determinar si el mayor nivel de absorción de mioinositol observado al administrar mioinositol junto con lactoalbúmina alfa podría permitir un tratamiento satisfactorio de pacientes con SOPQ que previamente no habían respondido al tratamiento
20 solo con mioinositol. Si es así, entonces el tratamiento del SOPQ con inositol en combinación con lactoalbúmina alfa, por ejemplo, mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa, representaría un avance terapéutico significativo, que permitiría el tratamiento del SOPQ en casos previamente
25 rebeldes, ampliando sustancialmente de este modo el beneficio terapéutico de inositol, por ejemplo mioinositol, en el tratamiento del SOPQ.

El presente estudio incluyó a 20 pacientes con SOPQ
30 anovulatorio.

Los criterios de inclusión fueron: edad 20-35 años; SOPQ de acuerdo con el grupo del taller de trabajo para alcanzar un consenso de ESHRE - ASRM de Rotterdam; anovulación e infertilidad > 1 año. De hecho, de acuerdo con los criterios

5 de Rotterdam, se diagnosticó SOPQ si se cumplían 2 de los 3 factores siguientes: a) oligo o anovulación, b) signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, y c) ovarios poliquísticos.

10 Se excluyó a las pacientes en caso de otras afecciones que causaran disfunción ovulatoria, tal como hiperprolactinemia o hipotiroidismo, o exceso de andrógenos, tal como hiperplasia suprarrenal o síndrome de Cushing, y también en caso de ingesta de otros fármacos que

15 pueden influir potencialmente en la ovulación.

Todas las pacientes recibieron mioinositol (Inofolic®, Lo.Li. Pharma, Roma, Italia), que contenía 2 g de mioinositol y 0,2 mg de ácido fólico en dosis de dos sobres al día antes de las

20 comidas, para inducir la ovulación.

El ácido fólico se incluyó en la formulación teniendo en cuenta que todas las mujeres inscritas estaban en edad fértil y que habían intentado quedarse embarazadas sin éxito. De hecho, se

25 sugiere la suplementación con ácido fólico en caso de que se produzca el embarazo. Sin embargo, como se analiza anteriormente en el presente documento, el ácido fólico no es por sí mismo necesario para el efecto terapéutico observado. De hecho, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos

30 controlados relacionados con el tratamiento del SOPQ usando ácido fólico como placebo y se ha determinado que no se descubrió ningún efecto específico atribuible al ácido fólico

en la población seleccionada (véase, por ejemplo, Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:105-10; Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2008;24:139-44; y Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007;11:347-54). En consecuencia, el efecto técnico descrito en el presente documento en relación con el tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como en relación con el tratamiento del SOPQ o la anovulación por sí mismos, se puede lograr con inositol y lactoalbúmina alfa en doble combinación sola, sin una fuente de folato, por ejemplo, ácido fólico.

La ovulación se evaluó mediante ecografía en los días 12, 14 y 20 del ciclo. El tratamiento se realizó durante tres meses.

Las características de las participantes del estudio se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Características iniciales de las pacientes incluidas (n=20)

Edad (años)	27 ± 4
Estatura (cm)	165,2 ± 5,6
Peso (kg)	72,0 ± 14,3
IMC (kg/m2)	26,5 ± 5,5

Datos presentados como media ± DE

Después del tratamiento con mioinositol, 13 de las 20 mujeres (65 %) ovularon, mientras que 7 (35 %) fueron resistentes y no ovularon. Por tanto, en el presente estudio, 7 de las 20 mujeres originales que sufrían de SOPQ (35 %) no respondieron al tratamiento solo con mioinositol. Estas 7 pacientes sin respuesta se convirtieron en sujetos de una segunda fase del estudio, en la que recibieron tratamiento con mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa.

Específicamente, se sometieron a prueba las concentraciones plasmáticas de mioinositol en estas pacientes sin respuesta; se observó un valor medio de 17 ± 3,5 µmol/l de mioinositol. Sucesivamente, se realizó un tratamiento con 2 g de mioinositol, 0,2 mg de ácido fólico y 50 mg de lactoalbúmina alfa en dosis de dos sobres de polvo al día antes de las comidas durante los siguientes tres meses. De las 7 pacientes resistentes a mioinositol después del tratamiento combinado con mioinositol y lactoalbúmina alfa, 5 de las pacientes sin respuesta originales (es decir, el 71 % de las pacientes sin respuesta originales) ovularon. Las concentraciones plasmáticas de mioinositol al final del tratamiento fueron significativamente mayores que los valores iniciales (35 ± 3,8 µmol/l frente a 17 ± 3,5 µmol/l, habiéndose medido estos últimos al comienzo de la segunda fase del estudio) y fueron comparables a los de las pacientes que respondieron positivamente al tratamiento con mioinositol solo (38 µmol/l).

Los datos obtenidos en este estudio se muestran a continuación en la tabla 4.

Tabla 4: Concentración plasmática media de mioinositol y resultados de la ovulación en 7 pacientes que no responden al tratamiento con mioinositol.

TRATAMIENTOS	CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE MIOINOSITOL		OVULACIÓN
	T0 µmol/l media (± DE)	T3 µmol/l media (± DE)	T3 (número de pacientes)
3 meses de tratamiento con mioinositol	-	17 (3,5)	0
3 meses (más) de tratamiento con mioinositol + lactoalbúmina alfa	17 (3,5)	35 (3,8)	5

Como indican claramente los resultados anteriores, la combinación de lactoalbúmina alfa con inositol, por ejemplo, mioinositol, en el tratamiento del SOPQ permite una mejora significativa en el tratamiento de pacientes con SOPQ que de otro modo serían resistentes al tratamiento con mioinositol solo. Específicamente, en un 71 % de las pacientes que de otro modo eran resistentes al tratamiento con mioinositol solo, y que habrían continuado sufriendo de anovulación y su infertilidad concomitante después del tratamiento con mioinositol solo, se provocó la ovulación al combinar mioinositol con lactoalbúmina alfa. La combinación de lactoalbúmina alfa con mioinositol representa, por tanto, una mejora significativa en el tratamiento del SOPQ, restableciendo de este modo la ovulación e incrementando en gran medida las probabilidades de un embarazo deseado en muchas mujeres que de

otro modo habrían permanecido infértiles. Los datos del experimento anterior sugieren fuertemente que esta mejora se debe a la capacidad de la lactoalbúmina alfa para aumentar significativamente la absorción de inositol, por ejemplo, mioinositol, aumentando eficazmente la cantidad de mioinositol disponible en la sangre para ejercer un efecto beneficioso.

EJEMPLO 4

Evaluación clínica en mujeres afectadas por infertilidad idiopática

El presente estudio tiene como objetivo desarrollar un tratamiento eficaz en mujeres que sufren infertilidad idiopática basado en la absorción mejorada de inositol, por ejemplo, mioinositol, cuando se administra en combinación con lactoalbúmina alfa. Específicamente, si bien el tratamiento de la infertilidad idiopática con mioinositol solo se correlaciona con una mejora de la enfermedad en un número significativo de mujeres, todavía quedan mujeres que no responden al tratamiento con mioinositol solo. Por tanto, los autores de la presente invención trataron de determinar si el mayor nivel de absorción de mioinositol observado al administrar mioinositol junto con lactoalbúmina alfa podría permitir un tratamiento satisfactorio de pacientes con infertilidad idiopática que previamente no habían respondido al tratamiento solo con mioinositol. Si es así, entonces el tratamiento de la infertilidad idiopática con inositol en combinación con lactoalbúmina alfa, por ejemplo, mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa, representaría un avance terapéutico significativo, que permitiría el tratamiento de la infertilidad idiopática en casos previamente rebeldes, ampliando de este modo sustancialmente el beneficio terapéutico de inositol, por

ejemplo mioinositol, en el tratamiento de la infertilidad idiopática.

El presente estudio incluyó a 40 mujeres afectadas por infertilidad idiopática. Los criterios de inclusión fueron: mujeres afectadas por infertilidad idiopática como se define a continuación, de 30 a 40 años de edad, que no estaban recibiendo ningún tratamiento con fármacos que pudieran influir potencialmente en la ovulación. Las pacientes recibieron una evaluación exhaustiva y se les realizó una prueba para detectar una serie de enfermedades, como se describe en lo siguiente. La prueba positiva para cualquiera de estas enfermedades sometidas a prueba fue suficiente para excluir a una paciente por ser "infértil idiopáticamente". Específicamente, se excluyó de este ensayo a las pacientes en caso de que se les diagnosticara positivo para cualquiera de: hiperprolactinemia, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal, obesidad, síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación. El experto en la técnica puede diagnosticar de forma rutinaria cada una de las afecciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, la hiperprolactinemia se puede diagnosticar cuando las concentraciones séricas de prolactina son superiores a 20 μ g/l, como se describe en Serri y col., *CMAJ*, 2003, 169(6): 575-581. El hipotiroidismo se puede diagnosticar cuando la concentración sérica de TSH es superior a 4,5 mUI/l (Garber y col., CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS: COSPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION; *Endocrine Practice* vol. 18 N.º 6, 2012). El síndrome de Cushing se puede diagnosticar de acuerdo con Nieman y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93(5): páginas 1526-1540. La hiperplasia suprarrenal se puede

diagnosticar de acuerdo con Witchel y col., *Int.J.Pediatr.Endocrinol.*, 2010:625105. La obesidad se puede diagnosticar cuando el índice de masa corporal (IMC) es superior a 30.

5

El "tratamiento" de la infertilidad idiopática, como se realizó en el presente estudio, se consideró que era la mejoría o la supresión al menos temporal de un estado patológico en el que, a pesar de los repetidos intentos de quedarse embarazada durante un período prolongado, por ejemplo, aproximadamente de 12 meses, no se ha logrado el embarazo. La lectura principal fue el logro del embarazo bioquímico según se evaluó usando un ensayo (HCG Combo Card, Shanghai Chemtron Biotech Co., Ltd., n.º de catálogo 6011C31-4) para la unidad beta de la gonadotropina coriónica humana (beta hCG). El embarazo bioquímico se logró cuando la muestra fue positiva para beta hCG 14 días después de la ovulación.

10

15

20

Las características de las participantes del estudio se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Características iniciales de las pacientes incluidas (n=40)

Edad (años)	36,1 ± 1,2
IMC (kg/m²)	24,7 ± 1,3

25

Datos presentados como media ± DE

El tratamiento se realizó en 2 fases:

En la primera fase, todas las pacientes recibieron mioinositol (Inofolic®, Lo.Li. Pharma, Roma, Italia) que contenía 2 g de mioinositol y 0,2 mg de ácido fólico en forma de polvo en una

30

dosis de dos sobres al día antes de las comidas. Eso significa que a las pacientes se les administró esta dosis por vía oral dos veces al día en ayunas, durante un total de 3 meses (tabla 6). Este tratamiento permitió la identificación de sujetos
5 resistentes a mioinositol.

En la segunda fase, las pacientes que no se quedaron embarazadas, clasificadas como "sujetos resistentes a mioinositol", recibieron un tratamiento adicional. Recibieron
10 2 g de mioinositol, 0,2 mg de ácido fólico y 50 mg de lactoalbúmina alfa por vía oral en dosis de dos sobres de polvo al día antes de las comidas durante tres meses (tabla 7).

Los resultados del presente experimento se resumen en las
15 tablas 6 y 7, a continuación.

Tabla 6: Primera fase del tratamiento: mioinositol (2 g) durante 3 meses

Núm. de pacientes	Que logran un embarazo bioquímico	%	Que no logran un embarazo bioquímico	%
40	21	52,5	19	47,5

20 Después del tratamiento con mioinositol, 21 de las 40 mujeres (52,5 %) lograron un embarazo bioquímico, mientras que 19 (47,5 %) no lograron un embarazo bioquímico. Por tanto, en el presente estudio, 19 de las 40 mujeres originales que sufrían
25 de infertilidad idiopática (47,5 %) no respondieron al tratamiento con mioinositol solo, es decir, sin lactoalbúmina alfa. Estas 19 pacientes sin respuesta "resistentes al mioinositol" se convirtieron en sujetos de una segunda fase

del estudio, en la que recibieron tratamiento con mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa.

Tabla 7: Segunda fase del tratamiento: mioinositol (2 g) y lactoalbúmina alfa (50 mg) durante 3 meses

Núm. de pacientes ins. resist.	Que logran un embarazo bioquímico	%	Que no logran un embarazo bioquímico	%
19	12	63,2	7	36,8

Después del tratamiento con mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa, 12 de las 19 mujeres "resistentes al mioinositol" (63,2 % de ese grupo) lograron un embarazo bioquímico, mientras que 7 (36,8 % de ese grupo) no lograron un embarazo bioquímico.

La administración de una combinación de mioinositol con lactoalbúmina alfa superó muchos casos de resistencia al inositol, obteniéndose un éxito del tratamiento e incrementando la probabilidad de quedarse embarazada bioquímicamente de un 52,5 % (21 de 40 mujeres en la fase 1) a un 82,5 % en general (33 de 40 mujeres que se quedan embarazadas en las fases combinadas 1 y 2). Como se explica anteriormente en el ejemplo 3 en el contexto del tratamiento del SOPQ , las consideraciones equivalentes con respecto a la presencia de una fuente de folato en la composición también se aplican en el presente contexto de tratar la infertilidad que tiene su origen en la infertilidad idiopática, y en el contexto del tratamiento de la infertilidad idiopática por sí misma. En particular, el efecto técnico descrito en el presente documento en relación con el tratamiento de la infertilidad que tiene su origen en

la infertilidad idiopática, así como en relación con el tratamiento de la infertilidad idiopática por sí misma, se puede lograr con inositol y lactoalbúmina alfa en combinación doble solo, sin una fuente de folato, por ejemplo, ácido
5 fólico.

Como indican claramente los resultados anteriores, la combinación de lactoalbúmina alfa con inositol, por ejemplo, mioinositol, en el tratamiento de la infertilidad idiopática
10 permite una mejora significativa en el tratamiento de pacientes con infertilidad idiopática que de otro modo seguirían siendo resistentes al tratamiento con mioinositol solo (mujer "resistente al mioinositol"). Específicamente, un 63,2 % de las pacientes que de otro modo eran resistentes al tratamiento
15 con mioinositol solo, y que hubieran seguido sufriendo de infertilidad idiopática después del tratamiento con mioinositol solo, se quedaron bioquímicamente embarazadas al combinar mioinositol con lactoalbúmina alfa. La combinación de lactoalbúmina alfa con mioinositol representa, por lo tanto,
20 una mejora significativa en el tratamiento de la infertilidad idiopática, incrementando por tanto en gran medida las posibilidades de un embarazo deseado en muchas mujeres que de otro modo habrían permanecido infértiles.

Composiciones, usos y procedimientos para el tratamiento de la infertilidad y la subfertilidad

La presente invención se refiere a composiciones que son
5 adecuadas para el tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o subfertilidad causada por síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación, o que son adecuadas para el tratamiento del SOPQ o de la anovulación por sí mismos. Las composiciones comprenden
10 inositol y lactoalbúmina alfa en proporciones en peso definidas. La invención se refiere además a una combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento. La invención se refiere además a inositol en combinación con lactoalbúmina alfa para su uso en un procedimiento de
15 tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o para su uso en un procedimiento de tratamiento del SOPQ o la anovulación por sí mismos. La invención se refiere además a un procedimiento de tratamiento de la infertilidad o
20 la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o de tratamiento del SOPQ o la anovulación por sí mismos. La invención se refiere además a un kit de partes que comprende inositol y lactoalbúmina alfa. La invención se refiere además a un
25 producto alimenticio o producto de bebida que comprende inositol y lactoalbúmina alfa.

Antecedentes de la invención

30 El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) es uno de los trastornos endocrinos femeninos más frecuentes con una variedad de anomalías metabólicas y endocrinas y síntomas clínicos. Es

una afección crónica con implicaciones para morbilidades, tanto a corto plazo, tal como subfertilidad y complicaciones relacionadas con el embarazo, como también en riesgos a largo plazo, tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares, mala calidad de vida y mortalidad general. Los rasgos diagnósticos del síndrome del ovario poliquístico son hiperandrogenismo, oligoovulación o anovulación crónica y ovarios poliquísticos. El tratamiento médico del SOPQ tiene como objetivo restablecer la fertilidad, tratar el hirsutismo (crecimiento anómalo de vello en la cara y el cuerpo de una mujer) o el acné, y restablecer la ovulación.

Es conocido que el inositol, en particular el mioinositol, es eficaz para restablecer la actividad ovárica espontánea y, en consecuencia, la fertilidad en la mayoría de las pacientes con SOPQ. Por ejemplo, el tratamiento oral con 2 g de mioinositol dos veces al día se ha investigado clínicamente en varios ensayos y se puede considerar uno de los tratamientos estándar del SOPQ.

A pesar de esto, ni el inositol, en particular el mioinositol, ni otros tratamientos farmacológicos (por ejemplo, metformina, citrato de clomifeno, etc.) son siempre completamente eficaces en el tratamiento del SOPQ o afecciones asociadas, tales como la anovulación, la fertilidad y la subfertilidad en todas las pacientes. Esto podría estar relacionado con las respuestas individuales variables al mismo tratamiento. De hecho, Kamenov y col. (Gynecol. Endocrinol. feb 2015; 31(2):131-5) informaron de que el tratamiento de mujeres con SOPQ anovulatorio con 4 g/día de mioinositol todavía dio como resultado un 38,3 % de pacientes sin respuesta, es decir, pacientes que, después de dicho tratamiento, no ovularon. Por tanto, si bien es conocido

el importante papel del mioinositol en la reproducción humana, y si bien se ha propuesto el aporte complementario de mioinositol como tratamiento fiable en mujeres afectadas por SOPQ, todavía hay un margen significativo para mejorar el
5 tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, con inositoles, en particular con mioinositol.

La lactoalbúmina pertenece a la clase más amplia de "proteínas
10 del suero", y es la albúmina contenida en la leche y obtenida del suero. Está presente en la leche de muchos mamíferos, incluyendo la leche materna humana. La lactoalbúmina existe en dos formas distintas, pero estructuralmente relacionadas, lactoalbúmina alfa y lactoalbúmina beta. Los estudios sugieren
15 que la lactoalbúmina alfa ejerce una actividad gastroprotectora en modelos experimentales de úlcera gástrica inducida por etanol o estrés (Matsumoto H, Shimokawa Y, Ushida Y, Toida T, Hayasawa H. New biological function of bovine alpha lactalbumin: protective effect against ethanol- and stress-
20 induced gastric mucosal injury in rats. Biosci. Biotechnol. Biochem. mayo 2001; 65(5):1104-11). La lactoalbúmina alfa fortalece la capa de gel de mucosidad en la mucosa gástrica *in vivo*, incrementando el contenido de mucina de la capa de gel de mucosidad en la mucosa gástrica de rata (Ushida Y, Shimokawa
25 Y, Toida T, Matsui H, Takase M. Bovine alpha lactalbumin stimulates mucus metabolism in gastric mucosa. J. Dairy Sci. febrero 2007; 90(2):541-6). Mediante la estimulación del péptido semejante al glucagón 2 (GLP-2), la lactoalbúmina alfa contribuye al crecimiento y la maduración del intestino
30 delgado. Por ejemplo, estimula la proliferación e inhibe la apoptosis en las células epiteliales intestinales, lo que da como resultado un incremento de la altura de la cripta-

vellosidad y la masa del intestino delgado. La lactoalbúmina alfa puede servir como un ejemplo ilustrativo de una "proteína multifuncional (*moonlighting*) híbrida", cuyas diversas funciones dependen de su localización y entorno, y van desde la participación en la biosíntesis de la lactosa en la glándula mamaria en lactación hasta la contribución a la actividad antivírica, antimicrobiana y antitumoral de la leche, y también incluyen la intervención en diversas funciones de transporte. Además, la estructura, las propiedades conformacionales y las funciones de la lactoalbúmina alfa se regulan mediante la unión de iones metálicos. El documento EP 1 228 707 A1 describe la lactoalbúmina alfa como un agente prebiótico, así como su uso para el tratamiento de la gastroenteritis y la infección por salmonelas.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones, usos y procedimientos mejorados para aliviar afecciones médicas tales como infertilidad y subfertilidad, en particular infertilidad y subfertilidad causadas por SOPQ o anovulación. También es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones, usos y procedimientos mejorados para aliviar afecciones tales como el SOPQ y la anovulación por sí mismos.

Sumario de la invención

Un aspecto de la invención proporciona una composición que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 1:1 - 50:1.

Otro aspecto de la invención proporciona una combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención proporciona inositol, para su uso
5 en un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación, en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con
10 lactoalbúmina alfa. En un aspecto relacionado, la invención proporciona inositol, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) o la anovulación en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con
15 lactoalbúmina alfa.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por
20 síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación, en un sujeto con necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. En un aspecto
25 relacionado, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención del síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o la anovulación en un sujeto con necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente
30 eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa.

Otro aspecto de la invención proporciona un kit de partes que comprende inositol en un primer recipiente y lactoalbúmina alfa en un segundo recipiente.

5 Otro aspecto de la invención proporciona un producto alimenticio o producto de bebida que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, en el que la proporción en peso respectiva de inositol con respecto a lactoalbúmina alfa es de aproximadamente 1:1 - 50:1.

10

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una curva de datos obtenidos en un estudio de fase 2 que demuestra que la concentración plasmática de mioinositol era significativamente mayor en pacientes que recibieron mioinositol con lactoalbúmina alfa que en pacientes que recibieron mioinositol sin lactoalbúmina alfa. El gráfico inferior muestra la concentración plasmática de mioinositol frente al tiempo cuando el mioinositol se administra solo. El gráfico superior muestra la concentración plasmática de mioinositol frente al tiempo cuando el mioinositol se administra en combinación con lactoalbúmina alfa. La parte sombreada entre los gráficos superior e inferior ilustra el área incrementada bajo la curva para la concentración plasmática de mioinositol frente al tiempo alcanzada mediante la administración combinada de mioinositol y lactoalbúmina alfa, con respecto a la administración de mioinositol solo.

30

Descripción detallada de la invención

Lo siguiente proporciona definiciones de diversos términos y expresiones usados en la presente solicitud para describir la

invención. Algunos términos (por ejemplo, inositol, lactoalbúmina alfa, composición, etc.) se mencionan de manera idéntica en la descripción de diferentes aspectos o modos de realización de la invención. Se debe entender que las definiciones de términos y expresiones usadas en más de un aspecto de la invención se aplican del mismo modo a cualquier aspecto de la invención descrito en el presente documento en el que aparezcan esos términos y expresiones. Esto se aplica del mismo modo con independencia de dónde, es decir, en qué sección, dentro de la presente solicitud, se definen o analizan dichos términos.

En esta solicitud, el uso del singular (por ejemplo, "un/una" o "el/la") puede incluir el plural a menos que se indique específicamente de otro modo. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas gramaticales tales como "incluye" e "incluido", no es limitante.

Como se usa en el presente documento, el término "que comprende" tiene el amplio significado estándar "que incluye", "que engloba" o "que contiene". Incluye el(los) elemento(s) mencionado(s) explícitamente, y también permite, pero no requiere, la presencia de otro u otros elemento(s) no mencionado(s). Además de este amplio significado, como se usa en el presente documento, el término "que comprende" también engloba el significado limitante "que consiste en", de acuerdo con el cual solo está(n) presente(s) el(los) elemento(s) mencionado(s) explícitamente y ningún otro. Además, el término "que comprende" también incluye el significado de "que consiste esencialmente en", lo que significa que puede(n) estar presente(s) otro(s) elemento(s) aparte de los mencionados explícitamente, siempre que el(los) elemento(s) adicional(es)

presente(s) no altere(n) el efecto técnico logrado por el(los) elemento(s) explícitamente mencionado(s).

Como se usa en el presente documento, el término

5 "aproximadamente" cuando se refiere a un valor particular, por ejemplo, un valor extremo o valores extremos de un intervalo, engloba y divulga, además del valor específicamente mencionado por sí mismo, una determinada variación alrededor del valor específicamente mencionado. Dicha variación puede surgir, por

10 ejemplo, de la variabilidad normal de la medición, por ejemplo, en el pesaje o la distribución de diversas sustancias por procedimientos conocidos por el experto en la técnica. El término "aproximadamente" se debe entender de modo que englobe y divulgue un intervalo de variabilidad por encima y por debajo

15 de un valor específico indicado, estableciéndose dichos valores porcentuales con respecto al valor específico mencionado por sí mismo, como sigue. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 5,0 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad

20 de $\pm 4,9 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,8 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,7 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,6 \%$. El término

25 "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,5 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,4 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,3 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y

30 divulgar una variabilidad de $\pm 4,2 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 4,1 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y

divulgar una variabilidad de $\pm 4,0 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,9 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,8 \%$. El término

5 "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,7 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,6 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,5 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y

10 divulgar una variabilidad de $\pm 3,4 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,3 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,2 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad

15 de $\pm 3,1 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 3,0 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,9 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,8 \%$. El término

20 "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,7 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,6 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,5 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y

25 divulgar una variabilidad de $\pm 2,4 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,3 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,2 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad

30 de $\pm 2,1 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 2,0 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad

de $\pm 1,9 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,8 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,7 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,6 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,5 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,4 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,3 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,2 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,1 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 1,0 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,9 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,8 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,7 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,6 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,5 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,4 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,3 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de $\pm 0,2 \%$. El término "aproximadamente" puede englobar y divulgar una variabilidad de un $0,1 \%$. El término "aproximadamente", en referencia al valor particular mencionado, puede englobar y divulgar ese valor particular exacto por sí mismo, independientemente de cualquier mención explícita de que se incluye este valor particular exacto; incluso en ausencia de una indicación

explícita de que el término "aproximadamente" incluye el valor mencionado exacto particular, este valor particular exacto todavía se incluye en el intervalo de variación creado por el término "aproximadamente" y, por lo tanto, se divulga. A menos
5 que se establezca de otro modo, si el término "aproximadamente" se menciona antes del primer valor extremo de un intervalo numérico, este término se refiere tanto al primer valor extremo del intervalo como al segundo valor extremo del intervalo. Por ejemplo, un intervalo mencionado de "aproximadamente X a Y" se
10 debe leer como "aproximadamente X a aproximadamente Y". Lo mismo se aplica para un intervalo mencionado de proporciones en peso. Por ejemplo, un intervalo mencionado de proporciones en peso de "aproximadamente X:Y - A:B" se debe leer como una proporción en peso de "(aproximadamente X):(aproximadamente Y)
15 - (aproximadamente A):(aproximadamente B)".

A menos que se establezca de otro modo, la designación de un intervalo en la presente solicitud usando un guion ("-") que separa dos valores de horquillado X e Y, o dos proporciones de
20 horquillado, se debe entender de modo que signifique y divulgue el intervalo especificado en el que están incluidos ambos valores extremos X e Y. Lo mismo se aplica a un intervalo expresado como "desde X a Y". En consecuencia, las expresiones de intervalos como "X - Y", "de X a Y", "desde X a Y", "de X -
25 Y" y "desde X - Y" se deben entender de manera equivalente de modo que signifiquen y divulguen un intervalo que englobe el valor extremo X, todos los valores entre X e Y, así como el valor extremo Y. Por el contrario, la designación de un intervalo en la presente aplicación usando la palabra "entre"
30 precediendo a dos valores de horquillado X e Y, o dos proporciones de horquillado, se deben entender de modo que signifiquen y divulguen el intervalo especificado en el que se

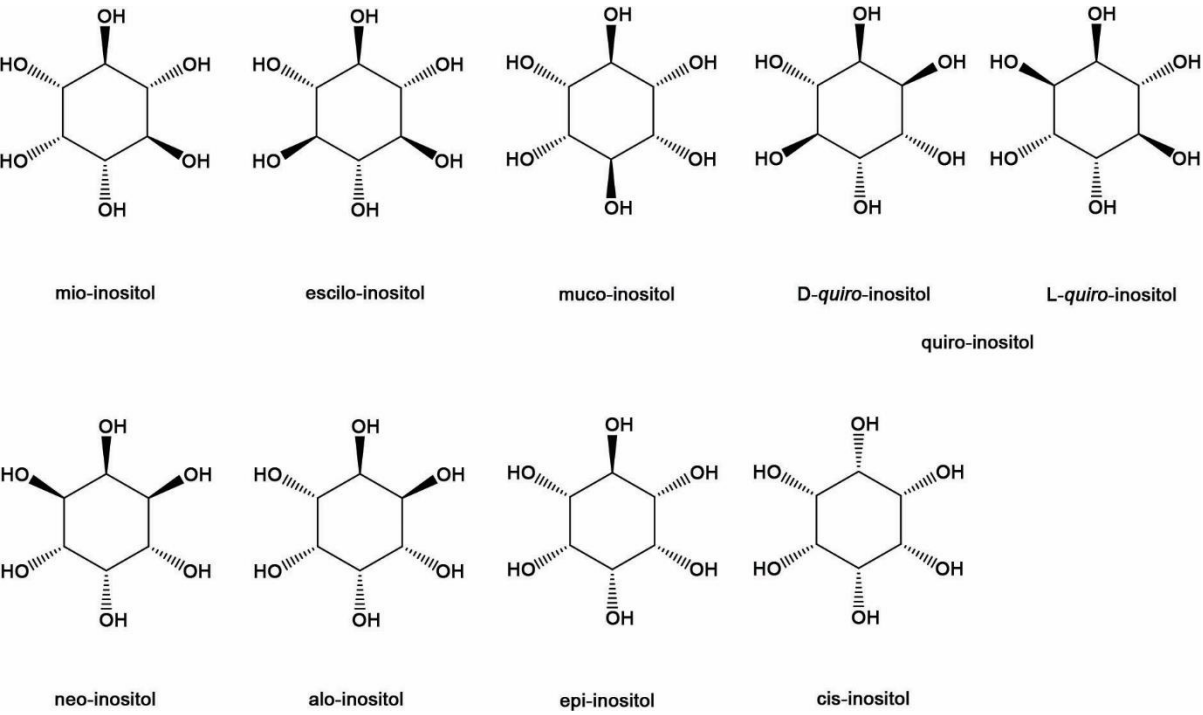
excluyen los valores extremos X e Y, pero se incluyen todos los valores entre los valores extremos especificados X e Y.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" engloba y divulga cualquier entidad física que comprenda o consista en o consista esencialmente en las respectivas sustancias mencionadas. La forma física de la composición no está restringida. Por ejemplo, el término "composición" engloba y divulga un polvo en el que las sustancias mencionadas están presentes cada una en forma de polvo. Como otro ejemplo, el término "composición" también engloba y divulga una solución líquida en la que las sustancias mencionadas están presentes en forma solubilizada. Como otro ejemplo, el término "composición" también engloba y divulga una emulsión en la que están presentes las sustancias mencionadas. Como otro ejemplo, el término "composición" también engloba y divulga una suspensión en la que están presentes las sustancias mencionadas. En particular, el término "composición" puede ser una "composición farmacéutica" como se define a continuación en el presente documento, y se puede formular para una vía de administración deseada. Como se usa y se divulga en el presente documento, el término "composición" también puede ser una composición adecuada para administración oral, por ejemplo, en forma de un comprimido, incluyendo pero sin limitarse a un comprimido efervescente o un comprimido multicapa, un polvo, por ejemplo, en forma de un sobre, una cápsula dura, una cápsula de gel blanda, un jarabe, un sello, una pastilla, o una pastilla para chupar, una pastilla blanda, por ejemplo, una pastilla de goma, un bálsamo o una preparación líquida. El término "composición" también puede ser una composición adecuada para administración por vía no oral, por ejemplo en forma de un supositorio, un comprimido, una cápsula dura, una cápsula de

gel blanda, una crema, un gel, un parche o un líquido. A continuación en el presente documento se exponen otras formas farmacéuticas de la composición, así como las vías de administración referidas.

5

Como se usa en el presente documento, el término "inositol" engloba y divulga la sustancia que tiene la fórmula química $C_6H_{12}O_6$ y una estructura de acuerdo con cualquiera de los 9 isómeros conocidos del inositol, que es:



En un modo de realización preferente de la presente invención en cualquiera de los diversos aspectos expuestos en el presente documento, el inositol es mioinositol. En otro modo de realización preferente de la presente invención en cualquiera de los diversos aspectos expuestos en el presente documento, el inositol es D-qui-inositol. En otro modo de realización preferente de la presente invención en cualquiera de los diversos aspectos expuestos en el presente documento, el inositol es una mezcla de mioinositol y D-qui-inositol en cualquier proporción en peso. La proporción en peso de mioinositol con respecto a D-qui-inositol (mioinositol: D-qui-inositol) en una mezcla de los mismos puede ser de forma

ventajosa de aproximadamente 100:1 a 10:1, o puede estar entre 100:1 y 10:1, o puede ser de aproximadamente 40:1. Se entiende que, en el caso de una mezcla de diferentes tipos de inositol, el peso de "inositol", por ejemplo, en el sentido de cualquiera de las proporciones en peso mencionadas en el presente documento, será la suma de todos los tipos de inositol presentes.

Como se usa en el presente documento, el término "lactoalbúmina alfa" significa y divulga la proteína lactoalbúmina alfa conocida presente en la leche de especies de mamíferos. Como tal, se puede aislar fácilmente de la leche, en particular del suero de leche, de la leche de diversos mamíferos, por ejemplo, de leche de vaca, mediante procedimientos establecidos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo usando cromatografía/filtración en gel, separación por membrana, hidrólisis enzimática y técnicas de precipitación/agregación (Kamau S M, Cheison S C, Chen W, Liu X, Lu R. Alpha-Lactalbumin: Its Production Technologies and Bioactive Peptides. Comprehensive reviews in food science and food safety, 2010, 9, 197-212). Diversos ortólogos de lactoalbúmina alfa también están disponibles comercialmente para su compra, por ejemplo, lactoalbúmina alfa humana y lactoalbúmina alfa bovina. En particular, la "lactoalbúmina alfa" de la presente invención puede ser lactoalbúmina alfa humana (por ejemplo, la lactoalbúmina alfa humana designada con el número CAS 9013-90-5), lactoalbúmina alfa bovina (por ejemplo, la lactoalbúmina alfa bovina designada con el número CAS 9051-29-0), lactoalbúmina alfa ovina, lactoalbúmina alfa caprina, lactoalbúmina alfa de burro, lactoalbúmina alfa de camello, lactoalbúmina alfa de caballo, lactoalbúmina alfa porcina, lactoalbúmina alfa de búfalo. Debido a la amplia disponibilidad

y, por lo tanto, al bajo coste de la leche de vaca como fuente de lactoalbúmina alfa, es preferente en particular la lactoalbúmina alfa bovina. También es preferente la lactoalbúmina alfa humana, en una forma aislada de la leche materna humana o bien en forma recombinante. Aunque la lactoalbúmina alfa humana o la lactoalbúmina alfa humana recombinante se pueden emplear por cualquier vía de administración en el presente documento, la lactoalbúmina alfa humana o la lactoalbúmina alfa humana recombinante es especialmente preferente si se pretende que la vía de administración de las composiciones según la invención o en los usos y procedimientos según la invención sea parenteral, por ejemplo, por infusión.

El precursor de la lactoalbúmina alfa humana tiene 142 aminoácidos en la siguiente secuencia (número de acceso del NCBI NP_002280; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_002280):
MRFFVPLFLVGILFPAILAKQFTKCELSQLLKDIDGYGGIALPELICTMFHTSGYDTQAIV
ENNESTEYGLFQISNKLWCKSSQVPQSRNICDISCDKFLDDDDITDDIMCAKKILDIDY
WLAHKALCTEKLQWLCEKL
(SEQ ID NO: 1).

El péptido señal de 19 aminoácidos en el extremo N de la SEQ ID NO: 1 está subrayado en la secuencia anterior. La forma madura de lactoalbúmina alfa humana corresponde a los aminoácidos 20-142 (inclusive) de la SEQ ID NO: 1, es decir, la parte de la SEQ ID NO: 1 como se muestra anteriormente que no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido nucleico (número de acceso del NCBI NM_002289; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_002289) codifica la

SEQ ID NO: 1 anterior, y se puede usar en la producción de lactoalbúmina alfa humana recombinante:

```
1 atttcagggtt cttgggggta gccaaaatga ggttctttgt
ccctctgttc ctggtgggca
5      61 tcctgttccc tgccatcctg gccaaagcaat tcacaaaatg
tgagctgtcc cagctgctga
      121 aagacataga tggttatgga ggcacgcgtt tgcctgaatt
gatctgtacc atgtttcaca
      181 ccagtgggta tgacacacaa gccatagttg aaaacaatga
10 aagcacggaa tatggactct
      241 tccagatcag taataagctt tgggtgcaaga gcagccaggt
ccctcagtca aggaacatct
      301 gtgacatctc ctgtgacaag ttcctggatg atgacattac
tgatgacata atgtgtgcca
15      361 agaagatcct ggatattaaa ggaattgact actggttggc
ccataaagcc ctctgcactg
      421 agaagctgga acagtggcctt tgtgagaagt tgtgagtgtc
tgctgtcctt ggcacccctg
      481 cccactccac actcctggaa tacctcttcc ctaatgccac
20 ctcaagtttgt ttcttttctgt
      541 tcccccaaag cttatctgtc tctgagcctt gggccctgta
gtgacatcac cgaattcttg
      601 aagactatth tccagggatg cctgagtggg gcactgagct
ctagaccctt actcagtgcc
25      661 ttcgatggca ctttcactac agcacagatt tcacctctgt
cttgaataaaa ggtcccactt
      721 tgaagtcaaa aaaaaaaaaa aa
```

(SEQ ID NO: 2)

30

El precursor de la lactoalbúmina alfa bovina tiene 142 aminoácidos en la siguiente secuencia (número de acceso del

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_776803):

MMSFVSLLLVGILFHATQAEQLTKCEVFRELKDLKGYGGVSLPEWVCTTFHTSGYDTQAIV

QNNNSTEYGLFQINNKIWCKDDQNPSSNICNISCDKFLDDDLTDDIMCVKKILDKVGINY

5 WLAHKALCSEKLDQWLCEKL

(SEQ ID NO: 3)

El péptido señal de 19 aminoácidos en el extremo N de la SEQ
10 ID NO: 3 está subrayado en la secuencia anterior. La forma
madura de lactoalbúmina alfa bovina corresponde a los
aminoácidos 20-142 (inclusive) de la SEQ ID NO: 3, es decir,
la parte de la SEQ ID NO: 3 como se muestra anteriormente que
no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido
15 nucleico (número de acceso del NCBI NM_174378;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_174378) codifica la
SEQ ID NO: 3 anterior, y se puede usar en la producción de
lactoalbúmina alfa bovina recombinante:

1 atttcagaat cttgggggggt aaccaaaatg atgtcctttg
20 tctctctgct cctggtaggc
61 atcctattcc atgccacca ggctgaacag ttaacaaaat
gtgaggtggt cggggagctg
121 aaagacttga agggctacgg aggtgtcagt ttgcctgaat
gggtctgtac cacgtttcat
25 181 accagtgggt atgacacaca agccatagta caaaacaatg
acagcacaga atatggactc
241 ttccagataa ataataaaat ttggtgcaaa gacgaccaga
accctcactc aagcaacatc
301 tgtaacatct cctgtgacaa gttcctggat gatgatctta
30 ctgatgacat tatgtgtgtc
361 aagaagattc tggataaagt aggaattaac tactgggttg
cccataaagc actctgttct

421 gagaagctgg atcagtggct ctgtgagaag ttgtgaacac
 ctgctgtctt tgctgcttct
 481 gtcctctttc tgttcctgga actcctctgc cccgtggcta
 cctcgttttg cttctttgta
 5 541 cccccttgaa gctaactcgt ctctgagccc tgggccctgt
 agtgacaatg gacatgtaag
 601 gactaatctc caggggtgca tgaatggcgc tctggacttt
 tgacccttss tcgatgtccc
 661 tgatggcgct tttaatgcaa cagtacatat tccacttttg
 10 tcccgaataa aaagcctgat
 721 ttg

(SEQ ID NO: 4)

El precursor de lactoalbúmina alfa ovina tiene 142 aminoácidos
 15 en la siguiente secuencia (número de acceso del NCBI
 NP_001009797;

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001009797):

MMSFVSLLLVGILFHATQAEQLTKCEAFQKLKDLKDYGGVSLPEWVCTAFHTSGYDTQAIV
 QNNDSTEYGLFQINNKIWCKDDQNPHSRNICNISCDKFLDDDLTDDIVCAKKILDKVGINY
 WLAHKALCSEKLDQWLCEKL

(SEQ ID NO: 5)

20 El péptido señal de 19 aminoácidos en el extremo N de la SEQ
 ID NO: 5 está subrayado en la secuencia anterior. La forma
 madura de lactoalbúmina alfa bovina corresponde a los
 aminoácidos 20-142 (inclusive) de la SEQ ID NO: 5, es decir,
 la parte de la SEQ ID NO: 5 como se muestra anteriormente que
 25 no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido
 nucleico (número de acceso del NCBI NM_001009797;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_001009797) codifica
 la SEQ ID NO: 5 anterior, y se puede usar en la producción de
 lactoalbúmina alfa ovina recombinante:

```

1  ttccaggatc ttagggggta accaaaatga tgtcctttgt
ctctctgctc ctggtaggca
61  tcctattcca tgccacccag gctgaacaat taacaaaatg
5  tgaggcgttc cagaagctga
121 aggacttgaa ggactacgga ggtgtcagtt tgcctgaatg
ggtctgtacc gcatttcata
181 ccagtgggta tgacacacaa gccatagtac aaaacaatga
cagcacagaa tatggactct
10 241 tccagataaa taataaaatt tggtgcaaag acgaccagaa
ccctcactca aggaacatct
301 gtaacatctc ctgtgacaag ttcttgatg atgatcttac
tgatgacatt gtgtgtgcca
361 agaagattct ggataaagta ggaattaact actggttggc
15 ccataaagca ctctgttctg
421 agaagctgga tcagtggctc tgtgagaagt tgtgaacacc
tgctgtcttt gctgcttctg
481 ccctctttct gttcctggaa ctctctgcc ccttggctac
ctcgttttgc ttctttgtac
20 541 ccccttgaag ctaacttgtc tctgagccct gggccctgta
gtggcgatgg acatgtaagg
601 actaatctct agggatgcat gaatggtgct cgggacattt
gacccttgct cggtgcccct
661 gatagcactt ttaatgcaac agtgcataatt ccacttctgt
25 cctgaataaaa aggcctgatt
721 ctg

```

(SEQ ID NO: 6)

El precursor de lactoalbúmina alfa porcina tiene 141
30 aminoácidos en la siguiente secuencia (número de acceso del
NCBI NP_999525;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_999525):

MMSFVSLLVVGILFPAIQAKQFTKCELSQVLKDMDGYGDITLPEWICTIFHISGYDTKTIV
HDNGSTEYGLFQINNKLWCRDNQIQSKNICGISCDKFLDDDLTDDMMCAKKILDNEGIDYW
LAHKALCSEKLDQWLCEKM

5 (SEQ ID NO: 7)

El péptido señal de 19 aminoácidos en el extremo N de la SEQ ID NO: 7 está subrayado en la secuencia anterior. La forma madura de lactoalbúmina alfa porcina corresponde a los aminoácidos 20-141 (inclusive) de la SEQ ID NO: 7, es decir,
10 la parte de la SEQ ID NO: 7 como se muestra anteriormente que no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido nucleico (número de acceso del NCBI NM_214360; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_214360) codifica la SEQ ID NO: 7 anterior, y se puede usar en la producción de
15 lactoalbúmina porcina recombinante:

```
1 aaaatgatgt cctttgtctc tctcctcgtg gtggggatgc
tctttcctgc catccaggcc
61 aagcaattta caaatgtga gctgtcccag gtgctgaaag
acatggatgg ctatggagac
20 121 atcactttgc ctgaatggat ctgtaccata tttcatatca
gtggctatga cacaaaaacc
181 attgtgcatg acaatggcag cacagaatat ggactcttcc
agatcaataa taaactctgg
241 tgcagagaca accagatcca gtcaaagaac atctgtggca
25 tctcctgtga caaattcctg
301 gatgatgacc ttactgatga catgatgtgt gccaagaaga
tcctggataa tgaagggatt
361 gactactggg tggcccataa agcactctgt tcagaaaaac
tggatcagtg gctctgtgag
30 421 aagatgtgaa caccgcgtgt cttgctgctt ctgccttctt
tatgttcctg gaactcctct
```

481 tccctaaggc tacctcattt tacttctttg tatkctcttg
aagctaattt gtctctctga

541 gccctgggcc ctgtagtgat tgttatccgg acactattct
ctagagatgc gtgactggtg

5 601 cactggattt ttaacctttg ctcagtgcc ctgattggct
gtactacaac agtggattca

661 ctgtctgaat aaagggtga tcttg

(SEQ ID NO: 8)

10 El precursor de lactoalbúmina alfa caprina tiene 142
aminoácidos en la siguiente secuencia (número de acceso del
NCBI NP_001272564;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001272564):
MMSEFVSLLLVGILFHATQAEQLTKCEVFQKLKDLKDYGGVSLPEWVCTAFHTSGYDTQAIV

15 QNNDSTEYGLFQINNKIWCKDDQNPHSRNICNISCDKFLDDDLTDDIVCAKKILDKVGINY
WLAHKALCSEKLDQWLCEKL

(SEQ ID NO: 9)

El péptido señal de 19 aminoácidos en el extremo N de la SEQ

20 ID NO: 9 está subrayado en la secuencia anterior. La forma
madura de lactoalbúmina alfa caprina corresponde a los
aminoácidos 20-142 (inclusive) de la SEQ ID NO: 9, es decir,
la parte de la SEQ ID NO: 9 como se muestra anteriormente que
no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido

25 nucleico (número de acceso del NCBI NM_001285635;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_001285635) codifica
la SEQ ID NO: 9 anterior, y se puede usar en la producción de
lactoalbúmina caprina recombinante:

1 ggggggtaac caaatgatg tcctttgtct ctctgctcct

30 ggtaggcata ctgttccacg

61 ccaccaggc tgaacaatta acaaatgtg aggtgttcca
gaagctgaag gacttgaagg

121 actacggagg tgtcagtttg cctgaatggg tctgtactgc
 atttcatacc agtgggttatg
 181 acacacaagc catagtacaa aacaatgaca gcacagaata
 tggactcttc cagataaata
 5 241 ataaaatttg gtgcaaagac gaccagaacc ctactcaag
 gaacatctgt aacatctcct
 301 gtgacaagtt cctggatgat gatcttactg atgacattgt
 gtgtgccaag aagattctgg
 361 ataaagtagg aattaactac tggttggccc ataaagcact
 10 ctgttctgag aagctggatc
 421 agtggctctg tgagaagttg tgaacacctg ctgtctttgc
 tgcttctgtc ctctttctgt
 481 tcctggaact cctctgcccc ttggctacct cgttttgctt
 ctttgtaccc ccttgaagct
 15 541 aactcgtctc tgagccctgg gccctgtagt gacgatggac
 atgtaaggac taatctccag
 601 ggatgcgtga atggtgctca ggacatttga cccttgctcg
 gtgcccctga tagcactttt
 661 aatgcaacag tgcataattcc acttctgtcc tgaataaaag
 20 gcctgattct gaaaaaaaaa
 721 aaaaaaaaaa aaaaa

(SEQ ID NO: 10)

El precursor de lactoalbúmina alfa de búfalo tiene 142
 25 aminoácidos en la siguiente secuencia (número de acceso del
 NCBI NP_001277865;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001277865):
MMSFVSLLLVGSFLHATQAEQLTKCEVFRELRLDKDYGGVSLPEWVCTAFHTSGYDTQAIV
 QNNDSTEYGLFQINNKIWCKDDQNPSSNICNISCDKFLDDDLTDDIMCVKKILDKVGINY
 30 WLAHKALCSEKLDQWLCEKL

(SEQ ID NO: 11)

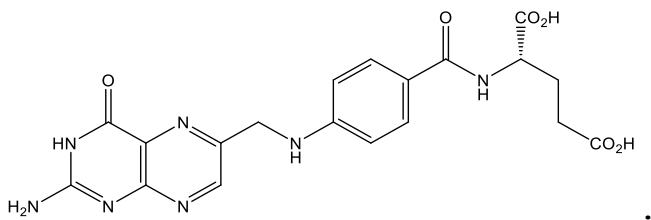
El péptido señal de 18 aminoácidos en el extremo N de la SEQ ID NO: 11 está subrayado en la secuencia anterior. La forma madura de lactoalbúmina alfa de búfalo corresponde a los aminoácidos 19-142 (inclusive) de la SEQ ID NO: 11, es decir,
5 la parte de la SEQ ID NO: 11 como se muestra anteriormente que no está subrayada. Por ejemplo, la siguiente secuencia de ácido nucleico (número de acceso del NCBI NM_001290936; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_001290936) codifica la SEQ ID NO: 11 anterior, y se puede usar en la producción de
10 lactoalbúmina de búfalo recombinante:

```
      1 atgatgtcct ttgtctctct gtcctggta ggcagcctat  
tccatgccac ccaggcagaa  
      61 caattaacaa aatgtgaggt gttccgggag ctgagagact  
tgaaggacta cggaggtgtc  
15      121 agtttgcttg aatgggtctg taccgcgttt cataccagtg  
gttatgacac acaagccata  
      181 gtacaaaaca atgacagcac agaatatgga ctcttccaga  
taaataataa aatttggtgc  
      241 aaagacgacc agaaccctca ctcaagcaac atctgtaaca  
20 tctcctgtga caagttcctg  
      301 gatgatgatc ttactgatga cattatgtgt gtcaagaaga  
ttctggataa agtaggaatt  
      361 aactactggt tggcccataa agcactctgt tctgagaagc  
tggatcagtg gctctgtgag  
25      421 aagttgtga
```

(SEQ ID NO: 12)

Como se usa en el presente documento, el término "fuente de folato" o términos gramaticalmente relacionados significa
30 cualquier compuesto que, cuando se introduce en el cuerpo, proporciona una fuente de folato al cuerpo. Una de dichas fuentes de folato es el ácido fólico que tiene la definición

aceptada en la técnica del compuesto de fórmula química $C_{19}H_{19}N_7O_6$ designada ácido *N*-(4-{[(2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridina-6-il)metil]amino}benzoil)-L-glutámico (designación de la IUPAC ácido (2*S*)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1H-pteridin-6-il)metilamino]benzoil]amino]pentanodioico), y que tiene la estructura química:



Una fuente de folato también puede ser el propio folato, por ejemplo, en una de las formas de sal de ácido fólico desprotonado. Otra fuente adecuada de folato es el 5-metiltetrahidrofolato.

Como se usa en el presente documento, el término "proporción en peso", como se aplica a las cantidades relativas de dos sustancias en, por ejemplo, composición, indica la proporción del peso de un compuesto con respecto al peso de otro compuesto en la composición respectiva. En particular, la proporción en peso no tiene en cuenta el peso de ninguna carga, excipiente, diluyente, etc. que, además de las sustancias para las cuales se especifica la proporción en peso, también pueda estar presente en la composición. Como un ejemplo no vinculante particular, una composición que comprende una proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa de 8:1 indica una composición en la que, en peso, la cantidad de inositol excede la de lactoalbúmina alfa en un factor de 8, independientemente del peso de cualesquiera cargas, excipientes, diluyentes, etc. adicionales que puedan estar presentes en la composición. En caso de que la composición en cuestión no sea una composición

sólida, una proporción en peso especificada corresponde a las cantidades en peso de componentes en esa composición en su forma sólida correspondiente, antes de su solubilización, emulsión, suspensión, etc. en la composición en cuestión.

5

Aunque la presente solicitud menciona modos de realización separados, se debe entender que cualquier modo de realización, y los rasgos característicos en los mismos, se pueden combinar libremente con cualquier otro modo de realización y los rasgos
10 característicos en los mismos, incluso en ausencia de una declaración explícita a tal efecto. Dichas combinaciones de un modo de realización con otro, o de uno o más rasgos característicos en cualquier modo de realización con uno o más rasgos característicos en cualquier otro modo de realización,
15 pertenecen, por tanto, a la divulgación de la presente solicitud según se presentó tal como la entiende el experto en la técnica.

Composiciones que comprenden inositol y lactoalbúmina alfa

20

Al abordar el problema de proporcionar composiciones, usos y procedimientos mejorados para aliviar afecciones médicas tales como la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación,
25 o para aliviar el SOPQ o la anovulación por sí mismos, los autores de la invención han descubierto sorprendentemente que el efecto ventajoso debido a la administración de inositol, por ejemplo, mioinositol solo o en mezcla con D-quiro inositol, se puede potenciar mediante la administración combinada con
30 lactoalbúmina alfa. Por ejemplo, como se describe en el presente documento y se muestra en los ejemplos posteriores, las concentraciones plasmáticas de inositol, por ejemplo,

mioinositol, son mayores después de su administración combinada con lactoalbúmina alfa, que después de la administración de inositol, por ejemplo, mioinositol, sin lactoalbúmina alfa. Aunque no están limitados por la teoría, los autores de la invención creen que el incremento de la concentración plasmática de inositol, por ejemplo, mioinositol, se puede deber a una mayor transferencia a través de la pared del intestino en presencia de lactoalbúmina alfa. En vista de esto, la composición puede ser preferentemente una composición adecuada para administración oral, por ejemplo en forma de comprimido, incluyendo pero sin limitarse a un comprimido efervescente o multicapa; un polvo, por ejemplo, un sobre; una cápsula dura; una cápsula de gel blanda; un jarabe; un sello; una pastilla; una pastilla para chupar; o una preparación líquida.

Se trata de un sorprendente hallazgo según el cual la administración combinada de lactoalbúmina alfa con inositol conlleva importantes ventajas terapéuticas en el tratamiento y la prevención de la infertilidad y la subfertilidad, especialmente la infertilidad y la subfertilidad causadas por SOPQ o anovulación, o el tratamiento y la prevención del SOPQ o la anovulación por sí mismos. Por ejemplo, mientras que muchas pacientes con SOPQ anovulatoria, subfértiles e infértiles, sí responden bien al tratamiento solo con mioinositol, un subconjunto de estas pacientes sigue siendo resistente al tratamiento solo con mioinositol. Es importante destacar que los autores de la presente invención han descubierto que la administración combinada de inositol, por ejemplo, mioinositol, conjuntamente con lactoalbúmina alfa puede tratar eficazmente a las pacientes resistentes que no respondieron a la monoterapia con inositol. En este sentido,

la presente invención permite la recuperación de la infertilidad, la subfertilidad, la anovulación o el SOPQ en pacientes que, con los tratamientos existentes, permanecerían, de otro modo, rebeldes al tratamiento e intratables. Esto tiene el efecto final de ampliar el alcance del tratamiento y la prevención de la infertilidad, la subfertilidad, la anovulación y el SOPQ en mujeres en edad fértil hasta un punto previamente imposible.

En consecuencia, un aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende, que consiste esencialmente en, o que consiste en inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 1:1 - 50:1. En un modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 1:1 y 50:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 8:1 - 50:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 8:1 y 50:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 20:1 - 48:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 20:1 y 48:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una

proporción en peso respectiva de aproximadamente 25:1 - 46:1.

En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 25:1 y 46:1. En otro

5 modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 28:1 - 45:1.

En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en

10 una proporción en peso respectiva entre 28:1 y 45:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 30:1 - 44:1.

En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina

15 alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 30:1 y 44:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 33:1 - 43:1.

20 En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 33:1 y 43:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una

25 proporción en peso respectiva de aproximadamente 35:1 - 42:1.

En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 35:1 y 42:1. En otro

modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están

30 presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 37:1 - 41:1.

En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina

alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 37:1 y 41:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 39:1 - 41:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva entre 39:1 y 41:1. En otro modo de realización especialmente preferente, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 40:1. En otro modo de realización especialmente preferente, el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en la composición según la invención en una proporción en peso respectiva de 40:1. Se debe entender que cada una de las proporciones en peso e intervalos de proporciones en peso anteriores corresponde a las cantidades de inositol y lactoalbúmina alfa que la composición según la invención puede comprender, o en la que puede consistir esencialmente o consistir.

El experto en la técnica entenderá que se pretende que la "composición" se use para tratar o prevenir determinados estados patológicos como se define en el presente documento.

La composición también se puede usar para abordar estados fisiológicos en los que es deseable un incremento del aporte de inositol. En consecuencia, la composición de la invención puede, por lo tanto, estar en una forma medicinal correspondiente, es decir, una composición farmacéutica. En conformidad con las composiciones proporcionadas para el tratamiento o la prevención de estados patológicos en la

técnica anterior, el experto en la técnica entenderá, por lo tanto, que la composición según la invención por sí misma no es un alimento ni una bebida, es decir, no es por sí misma un producto que de otro modo se consumiría para el sustento. En particular, la composición según la invención por sí misma no será un producto alimenticio ni un producto de bebida (por ejemplo, no será un producto lácteo, por ejemplo, un producto a base de leche de bovino, tal como un producto a base de suero de leche, ni será una barra alimenticia, por ejemplo una barra alimenticia que contiene cereales), aunque dichos productos alimenticios y productos de bebida se describen y cubren como aspectos separados de la presente invención distintos de la composición según la invención *per se*.

Se han expuesto diversos tipos de inositol y lactoalbúmina alfa anteriormente. Es especialmente preferente una combinación de mioinositol y lactoalbúmina alfa en cualquiera de las proporciones en peso anteriores. También es preferente una combinación de D-quiro-inositol y lactoalbúmina alfa en cualquiera de las proporciones en peso anteriores. También es preferente una mezcla de mioinositol, D-quiro-inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el peso de inositol corresponde al peso combinado de mioinositol y D-quiro-inositol. En dichas composiciones que comprenden tanto mioinositol como D-quiro-inositol como el "inositol", la proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol (mioinositol: D-quiro-inositol) puede ser de aproximadamente 10:1 a 100:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 10:1 a 100:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 20:1 a 80:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede

estar entre 20:1 y 80:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 30:1 a 60:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 30:1 y 60:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 35:1 a 50:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 35:1 y 50:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 40:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de 40:1.

Se entiende que establecer una determinada cantidad de inositol en la composición según la invención es suficiente para establecer automáticamente una cantidad correspondiente de lactoalbúmina alfa en la composición según la invención, de acuerdo con las proporciones en peso anteriores de inositol:lactoalbúmina alfa. Respetar las proporciones en peso de inositol:lactoalbúmina alfa establecidas anteriormente garantizan que la composición de la invención pueda lograr un efecto técnico ventajoso en el tratamiento o la prevención de la infertilidad o la subfertilidad, especialmente la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o en el tratamiento o la prevención del SOPQ o la anovulación por sí mismos. No obstante, los autores de la invención han descubierto que el suministro de una determinada cantidad mínima de inositol en la composición según la invención puede ser ventajoso para garantizar que se pueda lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en un número razonable de administraciones. Típicamente, el tratamiento satisfactorio de la infertilidad o la subfertilidad, especialmente la

infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como el tratamiento satisfactorio del SOPQ o la anovulación por sí mismos, por ejemplo, de modo que se restablezca la ovulación previamente ausente, se puede lograr mediante una
5 administración diaria de hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o aproximadamente 4000 mg de inositol. Por supuesto, la administración diaria de esta cantidad de inositol se puede lograr usando cualquier composición que respete las proporciones en peso de inositol:lactoalbúmina alfa como se
10 describe anteriormente, siendo la única diferencia entre las composiciones de diferentes proporciones en peso de inositol:lactoalbúmina alfa la frecuencia con la que dicha composición se debe administrar para alcanzar una cantidad objetivo diaria dada de inositol. Sin embargo, desde el punto
15 de vista del impacto de dicha administración repetida en la calidad de vida de la paciente, puede ser ventajoso garantizar una cantidad mínima de inositol en la composición para disminuir el número de administraciones diarias necesarias para alcanzar una cantidad objetivo diaria dada de inositol, por
20 ejemplo, la cantidad objetivo diaria de inositol indicada anteriormente.

Por lo tanto, en determinados modos de realización, la composición de la invención puede comprender de forma ventajosa
25 hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o aproximadamente 500 - 4000 mg de inositol. La composición de la invención también puede comprender de forma ventajosa entre 500 y 4000 mg de inositol. La composición de la invención también puede comprender preferentemente aproximadamente 1000 - 3000 mg de
30 inositol. La composición de la invención también puede comprender preferentemente entre 1000 y 3000 mg de inositol.

En modos de realización especialmente preferentes, la composición de la invención comprende aproximadamente 600 mg de inositol o aproximadamente 2000 mg de inositol. En otros modos de realización especialmente preferentes, la composición de la invención comprende 600 mg de inositol o 2000 mg de inositol. Especialmente los últimos modos de realización en los que la composición de la invención comprende aproximadamente 2000 mg de inositol, 2000 mg de inositol, aproximadamente 3000 mg de inositol o 3000 mg de inositol son especialmente ventajosos porque dichas composiciones necesitarían administrarse solo dos veces al día para alcanzar la cantidad objetivo diaria de hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o de 4000 mg de inositol. Una composición según la invención que comprende aproximadamente 2000 mg de inositol, en la que la proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa es, por ejemplo, aproximadamente 8:1 - 50:1, o entre 8:1 - 50:1, implica una cantidad correspondiente de lactoalbúmina alfa que varía de aproximadamente 40 - 250 mg, o entre 40 - 250 mg, respectivamente. Como se menciona anteriormente, una proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa ventajosa en particular es de aproximadamente 40:1, lo que, suponiendo aproximadamente 2000 mg de inositol, por ejemplo mioinositol, en la composición según la invención, implica aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa en la composición según la invención. Por tanto, las composiciones según la invención que comprenden aproximadamente 2000 mg de inositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa son especialmente preferentes porque logran un equilibrio ideal entre eficacia terapéutica y un impacto aceptable en la calidad de vida de la paciente.

Por el contrario, se entiende que establecer una determinada cantidad de lactoalbúmina alfa en la composición según la invención es suficiente para establecer automáticamente una cantidad correspondiente de inositol en la composición según la invención, de acuerdo con las proporciones en peso anteriores de inositol:lactoalbúmina alfa. En un modo de realización, la composición según la invención comprende aproximadamente 10 - 500 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende entre 10 y 500 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende aproximadamente 20 - 100 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende entre 20 y 100 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende aproximadamente 30 - 70 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende entre 30 y 70 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa. En otro modo de realización, la composición según la invención comprende 50 mg de lactoalbúmina alfa. Suponiendo una proporción de inositol:lactoalbúmina alfa de aproximadamente 40:1, una composición que comprende aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa implica aproximadamente 2000 mg de inositol, por ejemplo mioinositol, en la misma composición. Las composiciones según la invención que comprenden aproximadamente 2000 mg de inositol, por ejemplo, mioinositol, y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa son, por tanto, especialmente preferentes por las razones expuestas anteriormente.

Como se establece anteriormente en el presente documento, el inositol en la composición según la invención puede ser uno cualquiera o más de los 9 isómeros del inositol, en particular mioinositol, D-quiro-inositol, o una mezcla de los mismos en cualquier proporción en peso de cualquiera de ellos, en particular los establecidos anteriormente en el presente documento. Preferentemente, la lactoalbúmina alfa es lactoalbúmina alfa humana o bovina. En un modo de realización especialmente preferente, la composición según la invención comprende mioinositol y lactoalbúmina alfa humana en una proporción en peso respectiva de 40:1, por ejemplo, aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana. En otro modo de realización especialmente preferente, la composición según la invención comprende mioinositol y lactoalbúmina alfa bovina en una proporción en peso respectiva de 40:1, por ejemplo, aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina.

Las composiciones de la invención pueden comprender además una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, es decir, ácido *N*-(4-[(2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridin-6-il)metil]amino)benzoil)-L-glutámico. Añadir una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, a la composición según la invención puede ser ventajoso en vista de la importancia conocida del folato en el proceso de gestación, en particular en la prevención de deformaciones tales como espina bífida. Teniendo en cuenta el efecto beneficioso de la composición según la invención en el tratamiento o la prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como en el tratamiento o la prevención del SOPQ o la anovulación por

sí mismos, es probable que la composición según la invención la tomen mujeres en edad fértil que hayan intentado sin éxito quedarse embarazadas, para favorecer un embarazo deseado. En este caso, tener una reserva acumulada de folato es ventajoso para una gestación apropiada en el embarazo resultante esperado. En el sentido más amplio, entonces, incluir una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, en la composición según la invención respalda el proceso posterior que la composición según la invención favorece en última instancia. Sin embargo, la fuente de folato, preferentemente ácido fólico, no es necesaria por sí misma para prevenir o tratar la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, ni es necesaria para prevenir o tratar el SOPQ o la anovulación por sí mismos. De hecho, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos controlados relacionados con el tratamiento del SOPQ usando ácido fólico como placebo y se ha determinado que no se descubrió ningún efecto específico atribuible al ácido fólico en la población seleccionada (véase, por ejemplo, Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:105-10; Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2008;24:139-44; y Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007;11:347-54). En consecuencia, el efecto técnico descrito en el presente documento en relación con el tratamiento de la infertilidad o

la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como en relación con el tratamiento del SOPQ o la anovulación por sí mismos, se puede lograr con inositol y lactoalbúmina alfa en
5 doble combinación sola, sin una fuente de folato, por ejemplo, ácido fólico.

En un modo de realización, la composición según la invención comprende una fuente de folato, preferentemente ácido fólico,
10 en una proporción en peso respectiva de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato de aproximadamente 1: 0,001 - 1: 0,01. En otro modo de realización, la proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato está entre 1: 0,001 y 1: 0,01. En otro modo de realización, la proporción en peso de
15 lactoalbúmina alfa:fuentes de folato es de aproximadamente 1: 0,002 - 1: 0,008. En otro modo de realización, la proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato está entre 1: 0,002 - 1: 0,008. En otro modo de realización, la proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato es de
20 aproximadamente 1: 0,003 - 1: 0,006. En otro modo de realización, la proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato está entre 1: 0,003 - 1: 0,006. En otro modo de realización, la proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato es de aproximadamente 1: 0,004.

25

En otro modo de realización, la proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato es 1: 0,004. Se entiende que el tipo específico de inositol en la composición según la invención puede ser cualquiera de los isómeros del inositol o
30 mezclas de los mismos expuestos anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, en un modo de realización preferente de la invención, la composición comprende inositol y

lactoalbúmina alfa donde el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva 30:1 - 50:1, 33:1 - 43:1 o 40:1, y en una realización aún más preferente la composición comprende aproximadamente 2000 mg de inositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. En un modo de realización especialmente preferente de la invención, la composición comprende aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. En otro modo de realización especialmente preferente de la invención, la composición comprende 2000 mg de mioinositol, 50 mg de lactoalbúmina alfa humana y 200 µg de ácido fólico. En otro modo de realización especialmente preferente de la invención, la composición comprende aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. En otro modo de realización especialmente preferente de la invención, la composición comprende 2000 mg de mioinositol, 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina y 200 µg de ácido fólico.

Como se describe anteriormente, la composición según la invención por sí misma está destinada para su uso final en el tratamiento o la prevención de determinadas afecciones patológicas. La composición también se puede usar para abordar estados fisiológicos en los que es deseable un incremento del aporte de inositol. Como tal, se fabricará, en general, de acuerdo con los procesos establecidos para la fabricación de productos farmacéuticos. En consecuencia, en un modo de realización, la composición según la invención es una composición farmacéutica. Las composiciones de la invención, incluyendo las composiciones farmacéuticas, pueden comprender además al menos un ingrediente farmacéuticamente aceptable. Si

bien la composición según la invención, incluyendo la composición farmacéutica, se puede administrar por sí misma a un sujeto, se entenderá que añadir uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables aparte del inositol y la lactoalbúmina alfa puede ser ventajoso para hacer que la composición sea más adecuada para su administración directa a un sujeto por una vía predeterminada dada. En consecuencia, la composición según la invención, incluyendo una "composición farmacéutica", se puede formular para que comprenda, además de inositol y lactoalbúmina alfa, un ingrediente farmacéuticamente aceptable que haga que la composición sea más adecuada o especialmente adecuada para su administración directa a un sujeto por una vía dada, sin más elaboración. Esta idoneidad puede corresponder a una serie de vías de administración diferentes, incluyendo la administración oral, parenteral, transmucosa, transuretral, transrectal, vaginal o perivaginal, tópica, transdérmica o intravesical, como se expone además en lo siguiente. Cuando están presentes, dichos ingredientes, así como su impacto ventajoso sobre la idoneidad de la composición según la invención para diferentes vías de administración, se exponen a continuación.

a) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración oral

25

Una composición de la invención adecuada para administración oral se puede preparar, acondicionar o vender en forma de una unidad de dosis sólida separada que incluye un sobre (por ejemplo, un polvo en un sobre), un comprimido, una cápsula dura o blanda, un sello, una pastilla o una pastilla para chupar, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de inositol y lactoalbúmina alfa en una proporción como se

especifica en el presente documento. Otras formulaciones adecuadas para administración oral incluyen una formulación en polvo o granular, una suspensión acuosa u oleosa, una solución acuosa u oleosa, o una emulsión. Como se usa en el presente documento, un líquido "oleoso" comprende una molécula líquida que contiene carbono que presenta un carácter menos polar que el agua.

Es especialmente preferente que la unidad de dosis sólida separada de la composición según la invención esté en forma de polvo, especialmente presentada en forma de un sobre. Como se usa en el presente documento, el término "sobre" se refiere a una bolsa sellada que contiene la composición según la invención. La bolsa puede estar hecha de papel, papel encerado, papel plastificado o una combinación de papel y papel de aluminio. El material a partir del cual se forma el sobre es preferentemente impermeable a la humedad ambiental y otros contaminantes atmosféricos potenciales, de modo que, al sellar dicho sobre, la composición según la invención en forma de polvo contenida en el mismo permanece suelta hasta su uso.

Un comprimido que comprende el inositol y la lactoalbúmina alfa se puede fabricar, por ejemplo, comprimiendo o moldeando el inositol y la lactoalbúmina alfa, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Se pueden preparar comprimidos que estén comprimidos comprimiendo, en un dispositivo adecuado, inositol y lactoalbúmina alfa en forma suelta, tal como una preparación en polvo o granular, opcionalmente mezclada con uno o más de un aglutinante, un lubricante, un excipiente, un agente tensioactivo y un agente dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados, por ejemplo, moldeando, en un dispositivo adecuado, una mezcla de inositol y lactoalbúmina

alfa, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y al menos líquido suficiente para humedecer la mezcla.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la
5 fabricación de comprimidos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, agentes de granulación y disgregantes, agentes aglutinantes y agentes lubricantes. Los agentes dispersantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata y glicolato sódico de almidón. Los agentes
10 tensioactivos conocidos incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio. Los diluyentes conocidos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio y fosfato de sodio. Los agentes de granulación y
15 disgregación conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz y ácido algínico. Los agentes de unión conocidos incluyen, pero no se limitan a, gelatina, acacia, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes lubricantes conocidos
20 incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice y talco.

Los comprimidos pueden ser no recubiertos o se pueden recubrir usando procedimientos conocidos para lograr una disgregación
25 retardada en el tubo gastrointestinal de un sujeto, proporcionando de este modo una liberación y absorción mantenidas del inositol y la lactoalbúmina alfa. Después de la ingestión, la composición de la invención se liberará de forma ventajosa antes de pasar al intestino delgado, donde tiene
30 lugar la reabsorción principal de inositol. A modo de ejemplo, se puede usar un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para recubrir comprimidos. Los

comprimidos pueden comprender además un agente edulcorante, un agente saborizante, un agente colorante, un conservante o alguna combinación de estos para proporcionar una preparación farmacéuticamente atractiva y agradable.

5

Se pueden preparar cápsulas duras que comprendan el inositol y la lactoalbúmina alfa usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina o derivados de celulosa. Dichas cápsulas duras comprenden el inositol y la lactoalbúmina alfa, y pueden comprender además ingredientes adicionales, incluyendo, por ejemplo, un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín.

10

Se pueden preparar cápsulas de gelatina blandas que comprendan el inositol y la lactoalbúmina alfa usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina combinada con un plastificante (es decir, glicerol) como componente básico de la cubierta de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina blanda pueden contener una solución líquida o semisólida, una suspensión o un preconcentrado de microemulsión. El relleno de la cápsula blanda comprende el inositol y la lactoalbúmina alfa, que se pueden mezclar con agua o un medio oleoso tal como aceite de cacahuete, vaselina líquida, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de girasol, una lecitina tal como, por ejemplo, lecitina de soja o lecitina de girasol, triglicéridos de cadena media, oleato de poliglicerol, cera de abejas, mono y diglicéridos de ácidos grasos, o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

20

25

30

Las formulaciones líquidas de la composición de la invención que son especialmente adecuadas para administración oral se pueden preparar, acondicionar y vender en forma líquida o en

forma de un producto seco destinado a su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de la ingestión.

Las suspensiones líquidas se pueden preparar usando procedimientos convencionales para lograr la suspensión del
5 ingrediente activo en un vehículo acuoso u oleoso. Los vehículos acuosos incluyen, por ejemplo, agua y solución salina isotónica. Los vehículos oleosos incluyen, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, oliva, sésamo o coco,
10 aceites vegetales fraccionados y aceites minerales tales como vaselina líquida. Las suspensiones líquidas pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero sin limitarse a, agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, agentes emulsionantes, emolientes, conservantes,
15 tampones, sales, saborizantes, agentes colorantes y agentes edulcorantes. Las suspensiones oleosas pueden comprender además un agente espesante. Los agentes de suspensión conocidos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de sorbitol, grasas comestibles hidrogenadas, alginato de sodio,
20 polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, goma de acacia y derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes dispersantes o humectantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, fosfátidos naturales tales como lecitina, productos
25 de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, con un alcohol alifático de cadena larga, con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, o con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, estearato de polioxietileno,
30 heptadecaetilenoxicetanol, monooleato de polioxietilen sorbitol y monooleato de polioxietilen sorbitano, respectivamente). Los agentes emulsionantes conocidos

incluyen, pero no se limitan a, lecitina y acacia. Los conservantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo o n-propil para-hidroxibenzoatos, ácido ascórbico y ácido sórbico. Los agentes edulcorantes conocidos incluyen, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa y sacarina. Los agentes espesantes conocidos para suspensiones oleosas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, parafina sólida y alcohol cetílico.

10 Las formulaciones en polvo y granulares de una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica de la invención se pueden preparar usando procedimientos conocidos. Dichas formulaciones se pueden administrar directamente a un sujeto, usar, por ejemplo, para formar sobres o comprimidos, para
15 rellenar cápsulas o para preparar una suspensión o solución acuosa u oleosa mediante la adición de un vehículo acuoso u oleoso a la misma. Cada una de estas formulaciones puede comprender además uno o más de agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y un conservante. También se pueden
20 incluir excipientes adicionales, tales como cargas y agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes, en estas formulaciones.

La composición de la invención también se puede preparar, acondicionar o vender en forma de emulsión de aceite en agua o
25 una emulsión de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como aceite de oliva o de cacahuete, un aceite mineral tal como vaselina líquida o una combinación de estos. Dichas composiciones pueden comprender además uno o más
30 agentes emulsionantes tales como gomas naturales tales como goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales tales como fosfátido de soja o lecitina, ésteres o ésteres parciales

derivados de combinaciones de ácidos grasos y anhídridos de hexitol tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilen sorbitán. Estas emulsiones también pueden contener ingredientes adicionales que incluyen, por ejemplo, agentes edulcorantes o saborizantes.

Los procedimientos para impregnar o recubrir un material con una composición química son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de depósito o unión de una composición química sobre una superficie, procedimientos de incorporación de una composición química a la estructura de un material durante la síntesis del material (por ejemplo, tal como con un material fisiológicamente degradable) y procedimientos de absorción de una solución o suspensión acuosa u oleosa en un material absorbente, con o sin secado posterior.

b) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración parenteral

Para la administración parenteral, la composición de la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa se puede formular para inyección o infusión, por ejemplo, inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea, o para administración en una dosis en bolo y/o infusión continua. Se pueden usar suspensiones, soluciones o emulsiones en un vehículo oleoso o acuoso, que opcionalmente contenga otros agentes tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes tales como los mencionados anteriormente.

Cuando se formula la composición de la invención para administración parenteral a un sujeto, puede ser ventajoso

proporcionar la lactoalbúmina alfa en forma de lactoalbúmina alfa humana, por ejemplo, lactoalbúmina alfa humana recombinante como se explica anteriormente en el presente documento. De esta manera, se puede minimizar el riesgo de desencadenar reacciones inmunogénicas no deseadas en el sujeto contra sustancias proteínicas no humanas.

La composición de la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa se puede volver especialmente adecuada para administración parenteral mediante formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril o solución salina isotónica estéril. Dichas formulaciones se pueden preparar, acondicionar o vender en una forma adecuada para administración en bolo o para administración continua. Las formulaciones inyectables se pueden preparar, acondicionar o vender en una forma farmacéutica unitaria, tales como ampollas, triturables o de otro modo, o en recipientes multidosis que contengan un conservante. Las composiciones especialmente adecuadas para administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, pastas y formulaciones implantables de liberación mantenida o biodegradables. Dichas composiciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, estabilizantes o dispersantes. En un modo de realización de la composición según la invención que es especialmente adecuada para administración parenteral, el ingrediente activo se proporciona en forma seca (por ejemplo, en polvo o granular) para su reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

La composición según la invención se puede preparar, acondicionar o vender en forma de una suspensión o solución acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión o solución se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, y puede comprender, además del ingrediente activo, ingredientes adicionales tales como los agentes dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión descritos en el presente documento. Dichas composiciones inyectables estériles se pueden preparar usando un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como agua o 1,3-butanodiol, por ejemplo. Otros diluyentes y solventes aceptables incluyen, pero no se limitan a, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio y aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos. Otras formulaciones habituales que se pueden administrar parenteralmente incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina, en una preparación liposomal o como un componente de un sistema polimérico biodegradable. Las composiciones para liberación mantenida o implantación pueden comprender materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero escasamente soluble o una sal escasamente soluble.

25 c) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración transmucosa

La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa se puede formular para que sea adecuada para administración transmucosa. La formulación puede incluir cualquier sustancia o unidad de dosificación adecuada para su aplicación a tejido mucoso. Por ejemplo, el agente activo

seleccionado se puede administrar a la mucosa bucal en un comprimido o parche adhesivo, administrar sublingualmente colocando una forma farmacéutica sólida debajo de la lengua, administrar lingualmente colocando una forma farmacéutica sólida sobre la lengua, administrar nasalmente como microgotas o un pulverizador nasal, una formulación líquida sin aerosol, o un polvo seco, colocar dentro o cerca del recto (formulaciones "transrectales"), o administrar a la uretra como un supositorio, pomada o similar.

10

d) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración transuretral

La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa también se puede formular para que sea adecuada para administración transuretral. En este caso, la composición según la invención puede comprender una forma farmacéutica uretral que contiene el agente activo y uno o más vehículos o excipientes seleccionados, tales como agua, silicona, ceras, vaselina, polietilenglicol ("PEG"), propilenglicol ("PG"), liposomas, azúcares tales como manitol y lactosa, y/o una variedad de otros materiales. Se puede incluir un potenciador de permeación transuretral en la forma farmacéutica. Los ejemplos de potenciadores de permeación adecuados incluyen dimetilsulfóxido ("DMSO"), dimetilformamida ("DMF"), N,N-dimetilacetamida ("DMA"), decilmetilsulfóxido ("C10 MSO"), monolaurato de polietilenglicol ("PEGML"), monolaurato de glicerol, lecitina, las 1-sustituidas azacicloheptan-2-onas, en particular 1-n-dodecil-ciclazacicloheptan-2-ona, tensioactivos como se analiza anteriormente, incluyendo, por ejemplo, TWEEN-80™, y alcoholes inferiores tales como etanol.

e) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración transrectal

- 5 La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa también se puede formular para que sea adecuada para administración transrectal. Las formas farmacéuticas transrectales pueden incluir supositorios rectales, cremas, pomadas y formulaciones líquidas (enemas).
- 10 El supositorio, crema, pomada o formulación líquida para administración transrectal comprende inositol y lactoalbúmina alfa y uno o más vehículos no tóxicos convencionales adecuados para administración transrectal de fármacos. Las formas farmacéuticas transrectales de la composición según la
- 15 invención se pueden fabricar usando procedimientos convencionales. La unidad de dosificación transrectal se puede fabricar para disgregarse rápidamente o durante un período de varias horas. El período de tiempo para la disgregación completa puede estar en el intervalo de aproximadamente 10
- 20 minutos a aproximadamente 6 horas, por ejemplo, menos de aproximadamente 3 horas.

f) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración vaginal o perivaginal

25

- La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa también se puede formular para que sea especialmente adecuada para administración vaginal o perivaginal. Las formas farmacéuticas adecuadas para este fin
- 30 pueden incluir supositorios vaginales, cremas, pomadas, formulaciones líquidas, pesarios, tampones, geles, pastas, espumas o pulverizadores. El supositorio, crema, pomada,

formulación líquida, pesario, tampón, gel, pasta, espuma o pulverizador para administración vaginal o perivaginal comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo seleccionado y uno o más vehículos no tóxicos convencionales adecuados para administración vaginal o perivaginal de fármacos. Las formas vaginales o perivaginales de la presente invención se pueden fabricar usando procedimientos convencionales como, por ejemplo, los divulgados en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*. La unidad de dosificación vaginal o perivaginal se puede fabricar para disgregarse rápidamente o durante un período de varias horas. El período de tiempo para la disgregación completa puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 6 horas, por ejemplo, menos de aproximadamente 3 horas.

g) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para formulaciones tópicas

La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa también se puede formular para que sea especialmente adecuada para administración tópica. Las formas farmacéuticas adecuadas para este fin pueden incluir cualquier forma adecuada para su aplicación en la superficie del cuerpo, y pueden comprender, por ejemplo, una pomada, crema, gel, loción, solución, pasta o similares, y/o se pueden preparar para que contengan liposomas, micelas y/o microesferas. En determinados modos de realización, las formulaciones tópicas en el presente documento son pomadas, cremas y geles.

h) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración transdérmica

5 La composición según la invención que comprende inositol y lactoalbúmina alfa también se puede formular para que sea especialmente adecuada para administración transdérmica. Como es conocido por el experto en la técnica, la administración transdérmica implica el suministro de compuestos farmacéuticos

10 por medio del paso percutáneo del compuesto a la circulación sistémica del paciente. Esto se puede efectuar, por ejemplo, por parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. Otros componentes además del inositol y la lactoalbúmina alfa se pueden incorporar también en los parches transdérmicos. Por

15 ejemplo, las composiciones y/o parches transdérmicos se pueden formular con uno o más conservantes o agentes bacteriostáticos que incluyen, pero no se limitan a, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, clorocresol, cloruro de benzalconio y similares. Las formas farmacéuticas de la

20 composición según la invención para la administración tópica de inositol y lactoalbúmina alfa pueden incluir cremas, pulverizadores, lociones, geles, pomadas, colirios, gotas nasales, gotas óticas y similares. En dichas formas farmacéuticas, los ingredientes de la composición según la

25 invención se pueden mezclar para formar una crema o loción blanca, lisa, homogénea y opaca con, por ejemplo, alcohol bencílico al 1 % o 2 % (p/p) como conservante, cera emulsionante, glicerina, palmitato de isopropilo, ácido láctico, agua purificada y solución de sorbitol. Además, las

30 composiciones pueden contener polietilenglicol 400. Se pueden mezclar para formar pomadas con, por ejemplo, alcohol bencílico al 2 % (p/p) como conservante, vaselina filante, cera

emulsionante y tenox II (hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido cítrico, propilenglicol). Se pueden impregnar almohadillas tejidas o rollos de material de vendaje, por ejemplo, gasa, con las composiciones en solución, loción, crema, pomada u otra forma similar que también se pueden usar para aplicación tópica. Las composiciones también se pueden aplicar por vía tópica usando un sistema transdérmico, tal como uno de un adhesivo polimérico a base de acrílico con un agente de reticulación resinoso impregnado con la composición y laminado a un soporte impermeable.

Los ejemplos de materiales adhesivos de contacto con la piel adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenos, polisiloxanos, poliisobutilenos, poliacrilatos, poliuretanos y similares. De forma alternativa, el depósito que contiene el fármaco y el adhesivo de contacto con la piel son capas separadas y distintas, estando el adhesivo subyacente al depósito que, en este caso, puede ser una matriz polimérica como se describe anteriormente, o puede ser un depósito líquido o de hidrogel, o tomar alguna otra forma.

i) Formulación de la composición según la invención para su idoneidad para administración intravesical

ii)

El término administración intravesical se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a la administración de un fármaco directamente a la vejiga. Se pueden encontrar procedimientos adecuados para la administración intravesical, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.ºs 6.207.180 y 6.039.967.

Usos y procedimientos terapéuticos

Como se describe en el presente documento, los autores de la invención han descubierto que el efecto terapéutico del inositol en el tratamiento o la prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o en el tratamiento o prevención del SOPQ o la anovulación y por sí mismos, se potencia mediante la administración conjunta de lactoalbúmina alfa. Los autores de la invención no tienen conocimiento del uso terapéutico o profiláctico de inositol y lactoalbúmina alfa juntos en el mismo régimen, y mucho menos para cualquiera de los propósitos indicados anteriormente.

En consecuencia, otro aspecto de la invención proporciona una combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento. El inositol se puede seleccionar de los tipos de inositol y mezclas de inositol establecidos anteriormente. La lactoalbúmina alfa es como se define anteriormente en el presente documento. Como se explica anteriormente, la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa en el mismo régimen tiene el sorprendente efecto de extender el efecto terapéutico conocido del inositol a individuos que de otro modo seguirían siendo resistentes al tratamiento con inositol solo. Como se usa en el presente documento, el término "combinación", o la expresión "en combinación con" con referencia a inositol y lactoalbúmina alfa, se refiere al acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa con el propósito de su administración conjunta a un sujeto dentro de un régimen de tratamiento dado.

Un régimen de tratamiento dado típicamente comprenderá administraciones conjuntas múltiples y repetidas de inositol y lactoalbúmina alfa durante un periodo de tiempo predeterminado, por ejemplo, durante 1 mes, durante 2 meses, durante 3 meses,

durante 4 meses o durante 5 meses o más, siendo preferente un período de tiempo de al menos 3 meses. La administración conjunta de inositol y lactoalbúmina alfa se puede repetir múltiples veces al día, por ejemplo, una vez, dos veces, 3
5 veces, 4 veces, 5 veces o más, siendo preferente una repetición de aproximadamente dos veces al día. Es decir, la administración conjunta de inositol y lactoalbúmina alfa se repite durante un período de tiempo predeterminado, y la suma de los casos de administración conjunta durante este período
10 predeterminado constituye el régimen profiláctico o terapéutico.

El acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa que se quiere decir con una "combinación" de estas dos sustancias no necesita
15 ser físico ni implicar una simultaneidad de administración. La referencia a una "combinación" de inositol y lactoalbúmina alfa, por lo tanto, engloba y divulga múltiples posibilidades con respecto a la vía y el momento de la administración de las sustancias respectivas. En el significado de "combinación" se
20 engloba y divulga, por ejemplo, el acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa para su administración simultánea por la misma vía, administración simultánea por diferentes vías, administración escalonada cronológicamente por la misma vía, o administración escalonada cronológicamente por diferentes
25 vías. Cualquiera de las vías de administración descritas anteriormente en el presente documento se puede combinar de cualquier manera, aunque en general será preferente que la vía sea oral. Es especialmente preferente la administración simultánea de inositol y lactoalbúmina alfa por vía oral, por
30 ejemplo, cuando el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una composición, por ejemplo, en una de las composiciones según la invención expuestas en el presente

documento, por ejemplo, en forma de comprimido, cápsula dura, cápsula de gel blanda, o polvo, por ejemplo, en forma de un sobre, para su ingestión.

5 La administración simultánea de inositol y lactoalbúmina alfa por la misma vía podría, por ejemplo, tomar una forma tal que el inositol y la lactoalbúmina alfa estuvieran comprendidos en la misma composición física, administrándose por dicha composición a, por ejemplo, ingiriéndose por, el sujeto, de modo que el inositol y la lactoalbúmina alfa entren al cuerpo por la misma vía, por ejemplo, por vía oral, al mismo tiempo. Sin embargo, también es posible el acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa para su administración escalonada dentro de una administración conjunta dada, y también está englobado y
15 divulgado en el término "combinación". El orden de administración de la lactoalbúmina alfa y el inositol no es importante en particular; la administración escalonada cronológicamente de inositol y lactoalbúmina alfa podría englobar la administración previa de lactoalbúmina alfa y la
20 administración posterior de inositol, o la administración previa de inositol y la administración posterior de lactoalbúmina alfa. Por ejemplo, la administración escalonada de inositol y lactoalbúmina alfa por la misma vía puede tomar la forma de administración oral inicial de lactoalbúmina alfa, seguida de la administración oral de inositol; el acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa de esta manera está dentro del significado de, y se divulga por, "combinación" como se usa en el presente documento. Por el contrario, la administración escalonada de inositol y lactoalbúmina alfa por
30 diferentes vías podría tomar la forma de administración oral inicial de lactoalbúmina alfa, seguida de la administración de inositol mediante, por ejemplo, supositorios rectales o

vaginales; el acoplamiento de inositol y lactoalbúmina alfa de esta manera también está dentro del significado de, y se divulga por, "combinación" como se usa en el presente documento.

5

No hay restricciones particulares a la duración de tiempo entre la administración de inositol y lactoalbúmina alfa en el caso de que la administración conjunta esté escalonada cronológicamente; sin embargo, en general será más eficaz y
10 cómoda cuando cualquier intervalo entre la administración de inositol y lactoalbúmina alfa sea breve, acercándose a la simultaneidad, por ejemplo, del orden de minutos. En casos raros, dicho período intermedio se puede extender hasta aproximadamente una hora o varias horas entre las
15 administraciones respectivas. Los autores de la invención han observado que el aporte prolongado de lactoalbúmina alfa mejora la biodisponibilidad de inositol, en particular mioinositol, incluso después de hasta 12 horas. En casos raros, entonces, en el caso de que la administración conjunta de inositol y
20 lactoalbúmina alfa se escalone cronológicamente, el intervalo entre la administración en algunos casos puede ser de hasta 12 horas. Sin embargo, incluso en el caso de que el inositol y la lactoalbúmina alfa se administren de forma escalonada cronológicamente, ya sea por las mismas o diferentes vías, el
25 término "combinación" significa que se habrá completado una administración conjunta dada de inositol y lactoalbúmina alfa dentro de cualquier régimen, es decir, ambas sustancias se habrán administrado, para cuando se produzca la siguiente administración conjunta respectiva de inositol y lactoalbúmina
30 alfa (que de nuevo puede ser simultánea o bien escalonada cronológicamente por las mismas o diferentes vías) dentro del mismo régimen.

En determinados modos de realización, la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa implica una combinación en una proporción en peso respectiva de inositol:lactoalbúmina alfa de aproximadamente 1:1 - 50:1, o cualquiera de las otras
5 proporciones en peso o intervalos de proporciones en peso respectivos expuestos anteriormente para la composición según la invención por sí misma. Se debe entender que cada una de estas proporciones en peso e intervalos de proporciones en peso anteriores corresponde a las cantidades de inositol y
10 lactoalbúmina alfa que la combinación puede comprender, o en la que puede consistir esencialmente o consistir.

En un modo de realización, en la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento, el inositol
15 se selecciona de entre mioinositol, D-quiro inositol o una mezcla de los mismos en cualquier proporción en peso. En otro modo de realización, en la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento, la combinación está en forma de una composición de la invención como se
20 describe anteriormente en el presente documento, es decir, una composición que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva de inositol:lactoalbúmina alfa de aproximadamente 1:1 - 50:1. En otro modo de realización, en
25 la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa para su uso como medicamento, la combinación está en forma de una composición de la invención como se describe anteriormente en el presente documento en cualquiera de sus modos de realización.

30 Otro aspecto de la invención proporciona inositol para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la

infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación, en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con

5 lactoalbúmina alfa. En un aspecto relacionado, la invención proporciona inositol, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) o la anovulación en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con

10 lactoalbúmina alfa. El término "combinación" se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento. Otro aspecto de la invención proporciona inositol para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad

15 que tiene su origen en infertilidad idiopática, en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. En un aspecto relacionado, la invención proporciona inositol para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad

20 idiopática en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar el inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. El término "combinación" se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento. Otro aspecto de la invención proporciona un uso de inositol en

25 combinación con lactoalbúmina alfa en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación. En un aspecto relacionado, la invención

30 proporciona un uso de inositol en combinación con lactoalbúmina alfa en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o la anovulación.

El término "combinación" se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento.

Otro aspecto de la invención proporciona un uso de inositol en
5 combinación con lactoalbúmina alfa en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad que tiene su origen en la infertilidad idiopática. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un uso de inositol en
10 combinación con lactoalbúmina alfa en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la infertilidad idiopática. El término "combinación" se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento.

15 Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad causada por síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación, en un sujeto con
20 necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención del
25 síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o la anovulación en un sujeto con necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. El término "combinación"
30 se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad que tiene su origen en la infertilidad idiopática, en un sujeto con necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la infertilidad idiopática en un sujeto con necesidad o potencial necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de inositol al sujeto en combinación con lactoalbúmina alfa. El término "combinación" se debe entender en el sentido explicado anteriormente en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "infertilidad", y términos gramaticalmente relacionados tales como "infértil", describe un estado patológico en el que, a pesar de los repetidos intentos durante un período prolongado de quedarse embarazada, no se ha logrado el embarazo. Típicamente, un sujeto, que es una mujer en edad fértil, que es "infértil" no se ha quedado embarazada a pesar de los repetidos intentos de quedarse embarazada, durante un período de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 1 año. Un sujeto que es "infértil" normalmente no se quedará embarazada sin una intervención médica, por ejemplo, terapéutica. Aunque la infertilidad puede tener su origen en cualquiera de los sexos, la infertilidad a la que se hace referencia en el presente documento se entiende como infertilidad femenina, que afecta a un sujeto femenino en edad fértil.

Como se usa en el presente documento, el término "subfertilidad", y términos gramaticalmente relacionados tales como "subfértil", describe un estado patológico en el que los intentos de quedarse embarazada tienen una posibilidad de éxito, aunque dicho embarazo típicamente tardará más en lograrse que en sujetos normales, es decir, aproximadamente 6 meses. La "subfertilidad" es, por tanto, la afección por la que se es menos fértil de lo normal, aunque todavía se puede lograr el embarazo. Típicamente, entonces, un sujeto, que es una mujer en edad fértil, que es "subfértil", necesitará aproximadamente 6 meses de intentos repetidos para quedarse embarazada, pero todavía típicamente se quedará embarazada dentro de aproximadamente 6 meses a un año de intentarlo . Aunque la subfertilidad puede tener su origen en cualquiera de los sexos, la subfertilidad a la que se hace referencia en el presente documento se entiende como subfertilidad femenina, que afecta a un sujeto femenino en edad fértil.

Como se usa en el presente documento, el término "infertilidad idiopática", y términos gramaticalmente relacionados como "infértil idiopáticamente", se considera un estado patológico en el que, a pesar de los repetidos intentos durante un período prolongado de quedarse embarazada, no se ha logrado el embarazo. Típicamente, un sujeto, que es una mujer en edad fértil, que sufre de "infertilidad idiopática" no se ha quedado embarazada a pesar de los repetidos intentos de quedarse embarazada, durante un período de tiempo de, por ejemplo, aproximadamente 12 meses (es decir, la incapacidad para concebir después de aproximadamente 12 meses de relaciones sexuales sin protección). Un sujeto que es "idiopáticamente infértil" normalmente no se quedará embarazada sin intervención médica, por ejemplo, terapéutica. Aunque la infertilidad

idiopática puede tener su origen en cualquiera de los sexos, la infertilidad idiopática a la que se hace referencia en el presente documento se entiende como infertilidad idiopática femenina, que afecta a un sujeto femenino en edad fértil. El

5 término "infertilidad idiopática", como se usa en el presente documento, se entiende como una subclase de infertilidad. Para el propósito de la presente invención, una mujer que experimenta una incapacidad para quedarse embarazada como se describe anteriormente sufre de "infertilidad idiopática"

10 cuando, además de dicha incapacidad observada para quedarse embarazada, da negativo en las pruebas para cada uno de los siguientes: hiperprolactinemia, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal, obesidad, síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) y anovulación.

15 Por supuesto, no siempre es evidente de inmediato si la causa de la imposibilidad de quedarse embarazada se debe a infertilidad o subfertilidad. Desde el punto de vista de una mujer en edad fértil que intenta quedarse embarazada, lo único

20 que se observa inicialmente es que el embarazo deseado no se logra de inmediato. Por supuesto, la imposibilidad de quedarse embarazada después de uno o 2 meses puede deberse simplemente al azar, y solo después de ese período de tiempo, el sujeto no tiene forma de saber si la incapacidad observada para quedarse

25 embarazada persistirá durante muchos meses más. La clasificación de una mujer en edad fértil como "subfértil" o "infértil", por lo tanto, normalmente solo será posible después de determinado período de tiempo de seis meses o doce meses, respectivamente, cuando quede claro que la imposibilidad de

30 lograr el embarazo no se debe a mera casualidad, sino que puede tener otras causas patológicas. En ese momento, dichas presuntas causas patológicas se pueden investigar más a fondo.

Como se usa en el presente documento, el término "anovulación" se refiere a un estado en el que los ovarios no liberan un ovocito. Por lo tanto, no tiene lugar la ovulación. La anovulación puede deberse a múltiples factores tales como SOPQ, 5 estrés excesivo, ejercicio excesivo, un desequilibrio hormonal o cualquier combinación de estos factores. La "anovulación" que es una causa de subfertilidad o infertilidad tratada por la presente invención, o que puede ser tratada por sí misma por la presente invención, no será una anovulación debido a 10 anomalías genéticas, tal como síndrome de Turner, deformidades físicas dentro del aparato reproductor femenino o factores fisiológicos normales tales como la menopausia.

Como se usa en el presente documento, el término 15 "oligoovulación" se refiere a un estado en el que la ovulación es irregular o infrecuente, pero no está completamente ausente.

Como se usa en el presente documento, el "síndrome del ovario poliquístico" (SOPQ) indica una afección en la que están presentes 2 de los siguientes 3 rasgos de diagnóstico:

20 hiperandrogenismo clínico o bioquímico, anovulación crónica (u oligoovulación) y ovarios poliquísticos. Estos criterios de diagnóstico corresponden a los criterios de consenso establecidos durante el grupo de taller de trabajo para alcanzar un consenso de ESHRE - ASRM en Rotterdam en 2003.

25 Aunque el SOPQ se diagnostica cuando se cumplen 2 de los 3 criterios anteriores, el tratamiento del SOPQ en el sentido de la presente invención suprime los 3 criterios observables mencionados anteriormente. Por tanto, el tratamiento del SOPQ en el sentido de la presente invención suprime la anovulación.

30 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o variantes gramaticalmente relacionadas del mismo, como "tratamiento", "que trata", etc. significa la mejora, incluso

temporal, que engloba pero no requiere la supresión completa de un estado patológico. En el sentido más amplio, el tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, por los usos médicos y procedimientos de tratamiento en el presente

5 documento significa lograr un embarazo siguiendo un régimen de tratamiento como se especifica en el presente documento, cuando los intentos previos para lograr el embarazo sin aplicar dichos usos y procedimientos médicos de tratamiento no han dado como resultado el embarazo deseado. El "tratamiento" del SOPQ

10 significa la mejora o supresión al menos temporal de los tres criterios de diagnóstico del SOPQ como se describe en el presente documento. El "tratamiento" de la anovulación significa la mejora o supresión al menos temporal de la anovulación de modo que tenga lugar la ovulación al menos una

15 vez. El "tratamiento" de la infertilidad idiopática significa la mejora o la supresión al menos temporal de los criterios de diagnóstico de la infertilidad idiopática como se definen en el presente documento, preferentemente de modo que se logre un embarazo bioquímico como se determina por un ensayo positivo

20 para la gonadotropina coriónica humana (beta hCG), por ejemplo, 14 días después de la ovulación.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" y los términos relacionados gramaticalmente como "que previene",

25 "prevención", etc., se refieren a situaciones en las que se aplican los usos médicos y procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento para evitar la posible, presunta o prevista aparición de infertilidad o subfertilidad, en particular de infertilidad o subfertilidad causada por SOPQ

30 o anovulación, o del SOPQ o la anovulación por sí mismos. Dicha sospecha de que el SOPQ puede estar presente puede derivar (incluso en ausencia de un diagnóstico correspondiente) de la

frecuencia conocida de SOPQ como causa de infertilidad o subfertilidad observadas, por ejemplo, en el caso de que se haya determinado infertilidad o subfertilidad, pero con antelación a un diagnóstico médico de SOPQ. Dicha sospecha o
5 previsión de que el SOPQ puede estar presente se puede derivar también de experiencias pasadas, por ejemplo, en el caso de que una persona haya tenido éxito en quedarse embarazada por primera vez, pero experimentara dificultades para ello, y esté intentando quedarse embarazada una segunda vez o una vez más.
10 En tal caso, el sujeto tendría conocimiento previo, por su embarazo anterior, de que está predispuesta a la infertilidad o la subfertilidad, o incluso de que tiene o está predispuesta a tener SOPQ, y por lo tanto estaría justificada en su expectativa de que se experimentarían dificultades similares
15 al tratar de quedarse embarazada una segunda vez o una vez más.

En este caso, la materia objeto de la invención se podría aplicar con antelación a, conjuntamente con, o con antelación a y conjuntamente con los intentos de quedarse embarazada una
20 vez más para evitar dichas dificultades encontradas previamente. Se entenderá que la infertilidad o la subfertilidad, especialmente la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o el SOPQ o la anovulación por sí mismos, puede representar el estado
25 fisiológico normal de un sujeto, que la intervención terapéutica, por ejemplo, con la materia objeto de la presente invención, solo necesita aliviar temporalmente para crear una ventana de fertilidad elevada durante la cual se puede lograr un embarazo deseado. Después de que se logre dicho embarazo
30 deseado con la presente invención, el sujeto puede revertir en el futuro, o puede sospechar la reversión, a su estado fisiológico normal de infertilidad o subfertilidad (por

ejemplo, asociada a SOPQ o asociada a anovulación), o de SOPQ, lo que sugiere que cada intento posterior de quedarse embarazada debe ir precedido, acompañado o precedido y acompañado de la materia objeto de la presente invención.

5 Dichas situaciones están dentro del significado de "prevención" como se usa en el presente documento. También dentro de la definición de "prevención" como se usa en el presente documento está la administración de inositol y lactoalbúmina alfa a un sujeto antes de cualquier diagnóstico de infertilidad o
10 subfertilidad, o antes de cualquier diagnóstico de SOPQ o anovulación.

Consideraciones equivalentes como se explica anteriormente se aplican para la "prevención" de la infertilidad que tiene su
15 origen en la infertilidad idiopática, o para la prevención de la infertilidad idiopática por sí misma.

Como se usa en el presente documento, la frase "causada por", por ejemplo, como en "infertilidad o subfertilidad causada por
20 SOPQ o anovulación" indica una relación causal al menos parcial entre el SOPQ o la anovulación por una parte y, por otra parte, la infertilidad o la subfertilidad. Por ejemplo, el SOPQ puede causar anovulación, que a su vez causa infertilidad o subfertilidad. En este caso, existiría una causalidad entre el
25 SOPQ y la anovulación, así como entre el SOPQ y la anovulación, por una parte, y, por otra parte, la infertilidad o la subfertilidad. En otro ejemplo, un sujeto podría ser anovulatorio, pero no debido a SOPQ; este sería, por ejemplo, el caso cuando el estrés excesivo o los desequilibrios
30 hormonales o el ejercicio excesivo provoquen anovulación en ausencia de SOPQ. En dicha situación, existiría una causalidad entre la anovulación y la infertilidad o la subfertilidad. Aún

en otro ejemplo, el SOPQ en un sujeto puede ser la causa directa de infertilidad o subfertilidad debido a anomalías metabólicas y hormonales que acompañan al SOPQ, en ausencia de anovulación, es decir, en los casos en que la ovulación es normal a pesar
5 de un diagnóstico positivo de SOPQ (por ejemplo, cuando un sujeto es positivo para hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos, pero todavía ovula). En este caso, habría una causalidad directa entre el SOPQ y la infertilidad o subfertilidad, y no habría causalidad entre el SOPQ y la
10 anovulación o la anovulación y la infertilidad o subfertilidad, estando ausente la anovulación. En todas las situaciones anteriores, se tratan o previenen las principales causas únicas o parciales de infertilidad o subfertilidad, es decir, SOPQ, anovulación o SOPQ y anovulación. Al hacerlo, la infertilidad
15 o subfertilidad, que es la consecuencia final del SOPQ y/o la anovulación, también se trata o previene simultáneamente.

Como se usa en el presente documento, la frase "que tiene su origen en", por ejemplo, como en "infertilidad que tiene su
20 origen en la infertilidad idiopática" indica una relación etiológica entre la infertilidad idiopática por una parte, y la infertilidad por la otra. Esta es la situación cuando una paciente que se considera infértil ha sido diagnosticada como "infértil idiopáticamente" de acuerdo con la definición en el
25 presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" significa un sujeto femenino. Como las composiciones, usos y procedimientos de la invención se relacionan en el sentido más
30 amplio con lograr un embarazo, se entenderá que el sujeto femenino es un sujeto femenino premenopáusico en edad fértil.

Los términos "sujeto" y "paciente" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

Los siguientes modos de realización se aplican igualmente al inositol anterior para su uso en combinación con lactoalbúmina alfa, los usos anteriores de inositol en combinación con lactoalbúmina alfa, y los procedimientos anteriores de tratamiento o prevención expuestos anteriormente.

10 En un modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en combinación al sujeto de manera no simultánea dentro de una administración combinada dada de un régimen dado. Como se usa en el presente documento, el término "de manera no simultánea" significa que el inositol y la lactoalbúmina alfa
15 se administran de manera escalonada cronológicamente, es decir, en diferentes momentos. La administración se refiere a una administración conjunta respectiva de inositol y lactoalbúmina alfa dentro de un régimen más amplio de tratamiento o profilaxis. Un modo de realización implica administrar el
20 inositol al sujeto antes de administrar la lactoalbúmina alfa al sujeto. Otro modo de realización implica administrar el inositol al sujeto después de administrar la lactoalbúmina alfa al sujeto. Se entiende que dicha administración no simultánea indica cualquier caso respectivo de administración conjunta de
25 inositol y lactoalbúmina alfa dentro del contexto más amplio del régimen de tratamiento general. Como se menciona en el presente documento, independientemente del orden de administración, que es inositol en primer lugar y lactoalbúmina alfa en segundo lugar, o viceversa, la administración combinada
30 respectiva de inositol y lactoalbúmina alfa puede ser por las mismas o diferentes vías.

En otro modo de realización, el inositol se administra al sujeto simultáneamente con lactoalbúmina alfa. Como se menciona anteriormente, la administración simultánea de inositol y lactoalbúmina alfa se puede efectuar por las mismas o
5 diferentes vías. Más típicamente, será más ventajoso y cómodo efectuar la administración simultánea de inositol y lactoalbúmina alfa por la misma vía, preferentemente por una vía de administración oral. Esto se logrará a menudo combinando inositol y lactoalbúmina alfa en la misma composición, por
10 ejemplo, en forma de comprimido, incluyendo, pero sin limitarse a, un comprimido efervescente, un polvo (especialmente presentado en forma de sobre), una cápsula dura, una cápsula de gel blanda, un jarabe, un sello, una pastilla o una pastilla para chupar.

15

En otros modos de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en combinación en proporciones en peso respectivas específicas de lactoalbúmina alfa (inositol:lactoalbúmina alfa). En un modo de realización, el
20 inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva (inositol:lactoalbúmina alfa) de aproximadamente 1:1 - 50:1. En un modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva entre 1:1 y 50:1. En otro modo
25 de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 8:1 - 50:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 8:1 y 50:1. En otro modo
30 de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 20:1 - 48:1. En otro modo de realización, el

inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 20:1 y 48:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 25:1 - 46:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 25:1 y 46:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 28:1 - 45:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 28:1 y 45:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 30:1 - 44:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 30:1 y 44:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 33:1 - 43:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 33:1 y 43:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 35:1 - 42:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 35:1 y 42:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 37:1 - 41:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 37:1 y 41:1. En otro

modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 39:1 - 41:1. En otro modo de realización, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de entre 39:1 y 41:1. En otro modo de realización especialmente preferente, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 40:1. En otro modo de realización especialmente preferente, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en una proporción en peso respectiva de 40:1. Se debe entender que cada una de estas proporciones en peso e intervalos de proporciones en peso anteriores corresponde a las cantidades de inositol y lactoalbúmina alfa que la combinación puede comprender, o en la que puede consistir esencialmente o consistir.

Se han expuesto diversos tipos de inositol y lactoalbúmina alfa anteriormente. Es especialmente preferente en los usos médicos y procedimientos anteriores una combinación de mioinositol y lactoalbúmina alfa en cualquiera de las proporciones en peso anteriores. También es preferente una combinación de D-quiro-inositol y lactoalbúmina alfa en cualquiera de las proporciones en peso anteriores. También es preferente una mezcla de mioinositol, D-quiro-inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el peso de inositol corresponde al peso combinado de mioinositol y D-quiro-inositol. En dichas composiciones que comprenden tanto mioinositol como D-quiro-inositol como el "inositol", la proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol (mioinositol: D-quiro-inositol) puede ser de aproximadamente 10:1 a 100:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 10:1 y 100:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol

y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 20:1 a 80:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 20:1 y 80:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 30:1 a 60:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 30:1 y 60:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 35:1 a 50:1. La proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede estar entre 35:1 y 50:1. Especialmente preferente, la proporción en peso respectiva de mioinositol y D-quiro-inositol también puede ser de aproximadamente 40:1 o puede ser de 40:1.

Respetar las proporciones en peso de inositol:lactoalbúmina alfa establecidas anteriormente garantizan que la composición de la invención pueda lograr un efecto técnico ventajoso en el tratamiento o la prevención de la infertilidad o la subfertilidad, especialmente la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, o en el tratamiento o la prevención del SOPQ o la anovulación por sí mismos. Los autores de la invención han descubierto que el suministro de una determinada cantidad mínima de inositol en la composición según la invención puede ser ventajoso para garantizar que se pueda lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en un número razonable de administraciones. Típicamente, el tratamiento satisfactorio o la prevención de la infertilidad o la subfertilidad, especialmente la infertilidad o la subfertilidad causada por o asociada con el SOPQ, así como el tratamiento exitoso o la prevención del SOPQ por sí mismo, por ejemplo, de modo que se restablezca la ovulación previamente ausente, se puede lograr

mediante una administración diaria de un total de hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o aproximadamente 4000 mg de inositol. Por supuesto, puede ser necesario un número variable de administraciones combinadas de inositol y lactoalbúmina alfa para lograr una administración diaria objetivo dada de inositol, dependiendo de cuánto inositol se administre en cualquier caso. Sin embargo, desde el punto de vista del impacto de dicha administración repetida en la calidad de vida de la paciente, puede ser ventajoso garantizar una cantidad mínima de inositol en la composición para disminuir el número de administraciones diarias necesarias para alcanzar una cantidad objetivo dada de inositol, por ejemplo, la cantidad objetivo de inositol indicada anteriormente.

Por lo tanto, determinados modos de realización de los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores pueden comprender de forma ventajosa administrar hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o aproximadamente 500 - 4000 mg de inositol, o entre 500 y 4000 mg de inositol, en cualquier administración combinada. Los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender preferentemente administrar aproximadamente 1000 - 3000 mg de inositol, o entre 1000 - 3000 mg de inositol en cualquier administración combinada. Los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender preferentemente administrar aproximadamente 2000 mg de inositol, 2000 mg de inositol, aproximadamente 3000 mg de inositol o 3000 mg de inositol, en cualquier administración combinada. Especialmente los últimos modos de realización que comprenden administrar aproximadamente 2000 mg de inositol, 2000 mg de inositol, aproximadamente 3000 mg de inositol o 3000 mg de inositol, son especialmente ventajosos porque dicha

administración combinada sería necesaria solo dos veces al día para alcanzar una cantidad objetivo diaria de hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, o aproximadamente 4000 mg de inositol. Una administración combinada que implica la
5 administración de aproximadamente 2000 mg de inositol, en la que la proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa administrados es, por ejemplo, de aproximadamente 8:1 - 50:1, o entre 8:1 - 50:1, implica una cantidad correspondiente de lactoalbúmina alfa administrada que varía de aproximadamente
10 40 - 250 mg, o entre 40 - 250 mg, respectivamente. Como se menciona anteriormente, una proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa ventajosa en particular es de aproximadamente 40:1, lo que, suponiendo una administración combinada que implique la administración de aproximadamente
15 2000 mg de inositol, implica la administración de aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa. Por tanto, las administraciones combinadas que implican la administración de aproximadamente 2000 mg de inositol, por ejemplo, mioinositol, y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa son especialmente
20 preferentes ya que logran un equilibrio ideal entre eficacia terapéutica y un impacto aceptable en la calidad de vida del paciente.

Por el contrario, se entiende que establecer una determinada
25 cantidad de lactoalbúmina alfa en los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores es suficiente para establecer automáticamente una cantidad correspondiente de inositol, de acuerdo con las proporciones en peso anteriores de inositol:lactoalbúmina alfa. Los usos médicos y
30 procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender preferentemente administrar aproximadamente 10 - 500 mg de lactoalbúmina alfa, o entre 10 y 500 mg de

lactoalbúmina alfa. Los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender preferentemente administrar aproximadamente 20 - 100 mg de lactoalbúmina alfa, o entre 20 y 100 mg de lactoalbúmina alfa.

5 Los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender preferentemente administrar aproximadamente 30 - 70 mg de lactoalbúmina alfa, o entre 30 y 70 mg de lactoalbúmina alfa. Los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores también pueden comprender
10 preferentemente administrar aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa, o 50 mg de lactoalbúmina alfa. Suponiendo una proporción de inositol:lactoalbúmina alfa de aproximadamente 40:1, la administración de aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa implica la administración de
15 aproximadamente 2000 mg de inositol en el mismo caso de administración combinada. Por tanto, los usos médicos y los procedimientos de tratamiento expuestos anteriormente que implican la administración de aproximadamente 2000 mg de inositol, por ejemplo mioinositol, y aproximadamente 50 mg de
20 lactoalbúmina alfa son especialmente preferentes por los motivos expuestos anteriormente.

Como se establece anteriormente en el presente documento, el inositol puede ser uno cualquiera o más de los 9 isómeros del
25 inositol, en particular mioinositol, D-qui-ro-inositol, o una mezcla de los mismos en cualquier proporción en peso de cualquiera de ellos, en particular los establecidos anteriormente en el presente documento. Preferentemente, la lactoalbúmina alfa es lactoalbúmina alfa humana o lactoalbúmina
30 alfa bovina. En un modo de realización especialmente preferente, los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores comprenden la administración combinada de

mioinositol y lactoalbúmina alfa humana en una proporción en peso respectiva de 40:1, por ejemplo, aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana. En otro modo de realización especialmente preferente, los usos médicos y los procedimientos de tratamiento anteriores comprenden la administración combinada de mioinositol y lactoalbúmina alfa bovina en una proporción en peso respectiva de 40:1, por ejemplo aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina.

10

Otro modo de realización de los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores comprende además administrar una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, al sujeto en combinación con inositol y lactoalbúmina alfa. El ácido fólico

15

se entiende como el compuesto ácido *N*-(4-{(2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridin-6-il)metil]amino}benzoil)-L-glutámico. El

término "combinación", como se usa en referencia al ácido fólico, inositol y lactoalbúmina alfa, se debe entender de manera análoga como se explica anteriormente para el mismo término en referencia a inositol y lactoalbúmina alfa solo.

20

Añadir una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, a la combinación de sustancias administradas puede ser ventajoso en vista de la importancia conocida del ácido fólico en el proceso de gestación, en particular para prevenir defectos

25

tales como espina bífida. Teniendo en cuenta el efecto beneficioso de los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores en el tratamiento o prevención de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como en el

30

tratamiento o prevención del SOPQ o la anovulación por sí mismos, el sujeto en cuestión será una mujer en edad fértil que ha intentado sin éxito quedarse embarazada y que desea

promover un embarazo. En este caso, tener una reserva acumulada de folato es ventajoso para una gestación apropiada en el embarazo resultante esperado promovido por los usos médicos y procedimientos en el presente documento. En el sentido más
5 amplio, entonces, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y ácido fólico respalda el proceso posterior que los usos y el procedimiento según la invención promueven en última instancia. Sin embargo, la fuente de folato, por ejemplo, ácido fólico, no es necesaria por sí misma para
10 prevenir o tratar la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, ni es necesaria para prevenir o tratar el SOPQ o la anovulación por sí mismos. De hecho, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos controlados relacionados con el
15 tratamiento del SOPQ usando ácido fólico como placebo y se ha determinado que no se descubrió ningún efecto específico atribuible al ácido fólico en la población seleccionada (véase, por ejemplo, Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with
20 polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:105-10; Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol
25 Endocrinol. 2008;24:139-44; y Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007;11:347-54). En consecuencia, el efecto técnico descrito
30 en el presente documento en relación con el tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como en

relación con el tratamiento del SOPQ o la anovulación por sí mismos, se puede lograr con inositol y lactoalbúmina alfa en doble combinación sola, sin una fuente de folato, por ejemplo, ácido fólico.

5

En el caso de que el ácido fólico se administre en combinación con inositol y lactoalbúmina alfa en los usos médicos y procedimientos terapéuticos anteriores, la cantidad en peso de una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, en
10 cualquier administración será en general mucho menor que la cantidad en peso de las otras dos sustancias. Por ejemplo, en un modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de
15 lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de aproximadamente 1: 0,001 - 1: 0,01. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de lactoalbúmina
20 alfa:fuentes de folato respectiva de entre 1: 0,001 y 1: 0,01. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de
25 aproximadamente 1: 0,002 - 1: 0,008. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de entre 1: 0,002 - 1: 0,008.
30 En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de

lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de aproximadamente 1: 0,003 - 1: 0,006. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede

5 administrar en una proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de entre 1: 0,003 - 1: 0,006. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de

10 lactoalbúmina alfa:fuentes de folato respectiva de aproximadamente 1: 0,004. En otro modo de realización de administración combinada de una fuente de folato con inositol y lactoalbúmina alfa, la fuente de folato se puede administrar en una proporción en peso de lactoalbúmina alfa:fuentes de

15 folato respectiva de 1: 0,004.

Por ejemplo, en un modo de realización, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, comprende la

20 administración combinada de aproximadamente 2000 mg de inositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. Se entiende que el tipo específico de inositol administrado puede ser cualquiera de los isómeros de inositol o mezclas de los mismos expuestos

25 anteriormente en el presente documento. En particular, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y ácido fólico puede comprender la administración de aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana y aproximadamente 200 µg de ácido

30 fólico. En otro modo de realización especialmente preferente, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y ácido fólico puede comprender la administración combinada de

2000 mg de mioinositol, 50 mg de lactoalbúmina alfa humana y 200 µg de ácido fólico. En particular, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y ácido fólico puede comprender la administración de aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina y aproximadamente 200 µg de ácido fólico. En otro modo de realización especialmente preferente, la administración combinada de inositol, lactoalbúmina alfa y ácido fólico puede comprender la administración combinada de 2000 mg de mioinositol, 50 mg de lactoalbúmina alfa bovina y 200 µg de ácido fólico.

En un modo de realización especialmente preferente de los usos médicos y procedimientos terapéuticos expuestos anteriormente, el inositol y la lactoalbúmina alfa se administran en combinación en forma de una composición que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, y opcionalmente también una fuente de folato, preferentemente ácido fólico. La administración combinada de inositol y lactoalbúmina alfa, opcionalmente junto con una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, en una composición presupone que el inositol y la lactoalbúmina alfa, y opcionalmente la fuente de folato, preferentemente ácido fólico, se administran simultáneamente y por la misma vía. En un modo de realización especialmente preferente, la composición es una composición de acuerdo con la invención como se expone anteriormente en el presente documento, por ejemplo, una composición que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 1:1 - 50:1 , entre 1:1 - 50:1, aproximadamente 8:1 - 50:1, entre 8:1 - 50:1, aproximadamente 30:1 - 50:1, entre 30:1 - 50:1, aproximadamente 33:1 - 43:1, entre 33:1 - 43:1, aproximadamente 40:1 o

cualquier otra proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa preferente descrita en cualquier otro modo de realización asociado con la composición según la invención descrita anteriormente en el presente documento. Cualquier modo de realización de la composición según la invención como se expone anteriormente en el presente documento se puede usar en los usos médicos y procedimientos de tratamiento según la invención expuestos anteriormente en el presente documento, y se divulga en ese contexto, en particular en relación con las diversas proporciones en peso entre inositol:lactoalbúmina alfa. En particular, el inositol y la lactoalbúmina alfa administrados en la composición pueden estar en una proporción en peso respectiva de inositol:lactoalbúmina alfa de aproximadamente 40:1, opcionalmente conjuntamente con una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, en una proporción en peso respectiva de lactoalbúmina alfa:fuentes de folato de aproximadamente 1:0,004. En este modo de realización, el inositol es preferentemente mioinositol y la lactoalbúmina alfa es preferentemente lactoalbúmina alfa humana o bovina. En un modo de realización especialmente preferente, los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores en el presente documento comprenden la administración combinada de aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana o bovina y, opcionalmente, aproximadamente 200 µg de ácido fólico en una composición única formulada para administración oral, por ejemplo, en forma de comprimido, incluyendo, pero sin limitarse a, un comprimido efervescente, un polvo (por ejemplo, en forma de sobre), una cápsula dura, una cápsula de gel blanda, un jarabe, un sello, una pastilla o una pastilla para chupar. En un modo de realización especialmente preferente, los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores en el presente

documento comprenden la administración combinada de aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana o bovina y, opcionalmente, aproximadamente 200 µg de ácido fólico en un polvo (por ejemplo, en forma de sobre) o una cápsula de gel blanda. En otro modo de realización especialmente preferente, los usos médicos y procedimientos de tratamiento anteriores en el presente documento comprenden la administración combinada de aproximadamente 2000 mg de mioinositol, aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana o bovina y aproximadamente 200 µg de ácido fólico en un polvo (por ejemplo, en forma de sobre) o una cápsula de gel blanda.

Kits

Otro aspecto de la invención se refiere a un kit, por ejemplo, un kit de partes, que comprende inositol en un primer recipiente y lactoalbúmina alfa en un segundo recipiente. El inositol en el primer recipiente puede ser cualquiera del inositol o las mezclas de inositol expuestas anteriormente en el presente documento, en particular mioinositol, D-quiro inositol o una mezcla de miosinositol y D-quiro inositol en cualquier proporción en peso. En particular, una mezcla de mioinositol y D-quiro inositol en el primer recipiente puede tener cualquier proporción en peso como se expone anteriormente en el presente documento. De forma similar, la lactoalbúmina alfa en el segundo recipiente puede ser lactoalbúmina alfa humana o bovina.

Tanto el inositol como la lactoalbúmina alfa en los respectivos recipientes primero y segundo del kit se pueden formular para cualquier tipo de administración, como se expone anteriormente

en el presente documento. Las vías de administración para las cuales se pueden formular el inositol y la lactoalbúmina alfa en los respectivos recipientes primero y segundo del kit pueden ser las mismas o diferentes. En el caso de que las vías de administración para las cuales se formulan el inositol y la lactoalbúmina alfa en los respectivos recipientes primero y segundo del kit sean las mismas, se prefiere que la vía de administración sea oral. En este caso, el inositol y la lactoalbúmina alfa en los respectivos recipientes primero y segundo del kit se pueden formular independientemente como un comprimido, incluyendo, pero sin limitarse a, un comprimido efervescente o multicapa, un polvo (por ejemplo, en forma de sobre), una cápsula dura, una cápsula de gel blanda, un jarabe, un sello, una pastilla o una pastilla para chupar, o una preparación líquida. Se prefiere una formulación independiente de cada uno de inositol y lactoalbúmina alfa en comprimido, polvo o cápsula de gel blanda, siendo especialmente preferente la formulación de cada uno de inositol y lactoalbúmina alfa en polvo o bien en gel blando.

El kit puede comprender adicionalmente información relacionada, por ejemplo, con el contenido y la dosificación de cada uno de los componentes del kit. Esta información puede estar en forma de un mensaje impreso en el exterior de una caja que comprende el kit, en forma de un folleto incluido dentro de una caja que contiene el kit, o en forma de una dirección de Internet impresa que hace referencia a una página web que proporciona información, u otra información, relacionada, por ejemplo, con el contenido, uso previsto, régimen de dosificación o administración del contenido del kit, o cualquier mezcla de los mismos.

La cantidad de inositol y lactoalbúmina alfa en los respectivos recipientes del kit puede estar en cualquiera de las proporciones en peso de inositol:lactoalbúmina alfa expuestas anteriormente en el presente documento. Además, el inositol en el primer recipiente puede ser mioinositol, D-quiro-inositol o cualquier mezcla de los mismos en cualquier proporción, especialmente cualquiera de las proporciones en peso de mioinositol: D-quiro-inositol expuestas anteriormente en el presente documento.

10

En un modo de realización, el kit comprende además una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, que puede estar comprendida en el primer recipiente, en el segundo recipiente, tanto en el primer recipiente como en el segundo recipiente, en un tercer recipiente o en cualquier combinación de los mismos. La fuente de folato es según se define como se expone anteriormente en el presente documento, y es preferentemente ácido fólico.

20 Productos alimenticios y de bebida

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un producto alimenticio o de bebida que comprende inositol y lactoalbúmina alfa en el que la proporción en peso de inositol respecto a lactoalbúmina alfa (inositol:lactoalbúmina alfa) es de aproximadamente 1:1 - 50:1. Esto significa que la cantidad en peso de inositol en el producto alimenticio o de bebida será mayor que la cantidad en peso de lactoalbúmina alfa en el producto alimenticio o de bebida. El inositol puede ser cualquiera del inositol o las mezclas de inositol expuestas anteriormente en el presente documento, en particular mioinositol, D-quiro inositol o una mezcla de miosinositol y

D-quiroy inositol en cualquier proporción en peso. En particular, una mezcla de mioinositol y D-quiroy inositol puede tener cualquier proporción en peso como se expone anteriormente en el presente documento. De forma similar, la lactoalbúmina alfa puede ser lactoalbúmina alfa humana o bovina.

Como se usa en el presente documento, el término "producto alimenticio" se refiere a una sustancia ingerible que, a la temperatura que se almacena e ingiere apropiadamente, está en forma sólida o semisólida, y se masticará antes de tragarla.

Como se usa en el presente documento, el término "producto de bebida" se refiere a una sustancia ingerible que, a la temperatura que se almacena e ingiere apropiadamente, está en forma líquida suelta y que no se masticará antes de tragarla.

El producto alimenticio puede ser, en principio, cualquier producto alimenticio que se haya procesado para que comprenda tanto inositol como lactoalbúmina alfa en la proporción especificada. Ejemplos de dichos productos alimenticios incluyen una barra alimenticia, tal como una barra de chocolate, barra de muesli, barra de helado o barra energética; chicle; caramelo; un caramelo de menta; yogur; un gel comestible; una comida preparada, por ejemplo, una comida preparada liofilizada; un producto para untar; un pudín o un producto de fruta procesado, tal como un rollito de fruta o una barra de fruta. Ejemplos de dichos productos de bebidas incluyen zumo de fruta o bebidas que contienen zumo de fruta, bebidas de productos lácteos, por ejemplo, bebidas que contienen leche o bebidas que contienen suero de mantequilla, bebidas que contienen suero de leche y bebidas que contienen yogur, bebidas energéticas, refrescos, bebidas de agua saborizada, etc.

El producto alimenticio o de bebida puede comprender inositol y lactoalbúmina alfa en cualquiera de las proporciones en peso respectivas expuestas anteriormente en el presente documento.

Por ejemplo, el producto alimenticio o de bebida puede comprender inositol y lactoalbúmina alfa en una proporción en peso respectiva (inositol:lactoalbúmina alfa) de entre 1:1 y 50:1, aproximadamente 2:1 - 50:1, entre 2:1 y 50:1, aproximadamente 3:1 - 50:1, entre 3:1 y 50:1, aproximadamente 4:1 - 50:1, entre 4:1 y 50:1, aproximadamente 5:1 - 50:1, entre 5:1 y 50:1, aproximadamente 6:1 - 50:1, entre 6:1 y 50:1, aproximadamente 7:1 - 50:1, entre 7:1 y 50:1, aproximadamente 8:1 - 50:1, entre 8:1 y 50:1, aproximadamente 30:1 - 50:1, entre 30:1 y 50:1, aproximadamente 33:1 - 43:1, entre 33:1 y 43:1, aproximadamente 40:1 o cualquier otra proporción en peso de inositol:lactoalbúmina alfa preferente divulgada en cualquier otro modo de realización asociado con otros aspectos de la invención anteriores en el presente documento.

El producto alimenticio o de bebida puede comprender una cantidad mínima de inositol, una cantidad mínima de lactoalbúmina alfa, o una cantidad mínima de inositol y lactoalbúmina alfa como se expone anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, el producto alimenticio o de bebida en el que la proporción en peso de inositol con respecto a lactoalbúmina alfa (inositol:lactoalbúmina alfa) es de aproximadamente 1:1 - 50:1, o es cualquier otra proporción en peso como se expone anteriormente, puede comprender hasta aproximadamente 6000 mg de inositol, aproximadamente 500-4000 mg de inositol, aproximadamente 1000 - 3000 mg de inositol o aproximadamente 600 mg o aproximadamente 2000 mg de inositol. De forma similar, el producto alimenticio o de bebida en el que la proporción en peso de inositol con respecto a

lactoalbúmina alfa (inositol:lactoalbúmina alfa) es de aproximadamente 1:1 - 50:1 puede comprender aproximadamente 10-500 mg de lactoalbúmina alfa, aproximadamente 20-100 mg de lactoalbúmina alfa, aproximadamente 30-70 mg de lactoalbúmina alfa o aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa. Idealmente, el producto alimenticio o el producto de bebida se presentarán como una unidad ingerible separada, de modo que la ingestión de una unidad del producto alimenticio, por ejemplo, una barra alimenticia, o una unidad del producto de bebida, por ejemplo, una botella de bebida, proporcionará una cantidad mínima de inositol y lactoalbúmina alfa que, sola o combinada con la ingestión de unidades comestibles separadas adicionales, respaldará cualquiera de los objetivos terapéuticos indicados anteriormente en el presente documento.

En otro modo de realización, el producto alimenticio o de bebida puede comprender además una fuente de folato, preferentemente ácido fólico, que se define como se expone anteriormente en el presente documento.

En un modo de realización preferente en particular, el producto alimenticio o de bebida comprende aproximadamente 2000 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa humana o bovina, y puede comprender adicionalmente aproximadamente 200 µg de ácido fólico.

Lo siguiente proporciona varios ejemplos que ilustran diversos modos de realización de la presente invención, y los efectos técnicos y ventajas que logra. Se debe entender que los siguientes ejemplos se presentan solo con fines ilustrativos y no limitan la invención reivindicada. De hecho, el experto en la técnica podrá realizar fácilmente otros modos de realización

dentro del espíritu y alcance de la invención reivindicada mientras logra las ventajas técnicas descritas.

Ejemplos

5

General

En el sentido más amplio, los autores de la presente invención han descubierto que una administración combinada de inositol, por ejemplo, mioinositol y lactoalbúmina alfa, por ejemplo, lactoalbúmina alfa, logra la ovulación en mujeres con SOPQ en las que la ovulación no se puede lograr mediante la administración de inositol, por ejemplo, solo mioinositol. La combinación de inositol y lactoalbúmina alfa, por ejemplo, mioinositol y lactoalbúmina alfa, en un régimen para prevenir o tratar el SOPQ en sujetos femeninos que lo necesitan, por lo tanto, le permite al médico tratar con éxito el SOPQ en casos previamente rebeldes al tratamiento existente del SOPQ. El efecto último de la presente invención es, por tanto, expandir la población de pacientes con SOPQ que se puede beneficiar del tratamiento con inositol, por ejemplo, mioinositol.

Los inventores de la presente invención han descubierto además que una administración combinada de inositol, por ejemplo, mioinositol y lactoalbúmina alfa, por ejemplo, lactoalbúmina alfa, logra el embarazo bioquímico en mujeres con infertilidad idiopática, en las que el embarazo bioquímico no se puede lograr mediante la administración de inositol, por ejemplo, solo mioinositol. La combinación de inositol y lactoalbúmina alfa, por ejemplo, mioinositol y lactoalbúmina alfa, en un régimen para prevenir o tratar la infertilidad idiopática en mujeres que lo necesitan, por lo tanto, le permite al médico

tratar con éxito la infertilidad idiopática. El efecto último de la presente invención es, por tanto, expandir la población de pacientes con infertilidad idiopática que se puede beneficiar del tratamiento con inositol, por ejemplo mioinositol.

Sin querer estar limitado por la teoría, los resultados observados sugieren que la absorción mejorada de mioinositol cuando se administra en combinación, por ejemplo, en la misma composición que, lactoalbúmina alfa, puede estar relacionada con un cambio beneficioso en la microbiota intestinal y/o un efecto de vehículo, ambos originados por la lactoalbúmina alfa.

15

EJEMPLO 1

Evaluación farmacocinética en sujetos sanos: mioinositol más lactoalbúmina alfa

El presente ejemplo describe un estudio farmacocinético que combina la administración oral de mioinositol y lactoalbúmina alfa en sujetos sanos. El estudio tiene como objetivo determinar si la combinación de mioinositol y lactoalbúmina alfa puede incrementar la concentración plasmática de mioinositol por encima de la observada después de administrar mioinositol solo.

En el estudio participaron 15 voluntarios sanos, 6 hombres y 9 mujeres. Los sujetos fueron evaluados en base a los antecedentes médicos, la exploración física y los cribados de laboratorio, y se excluyeron a los sujetos que tenían un mal estado general de salud. Los voluntarios tenían edades

comprendidas entre 18 y 35 años, con un índice de masa corporal (IMC) que variaba entre 21 y 25 kg/m².

Los sujetos recibieron por vía oral 6 g de mioinositol en forma de polvo y, a continuación, después de un período de lavado de 7 días, 6 g de mioinositol y 150 mg de lactoalbúmina alfa, también en forma de polvo. Los parámetros farmacocinéticos (PK) se evaluaron después de las administraciones respectivas de mioinositol solo o en combinación con lactoalbúmina alfa, determinando en cada caso la concentración de mioinositol en el plasma en diversos puntos temporales después de una administración respectiva. Se recogieron muestras de sangre por punción venosa antes de la dosis (punto temporal 0) y en los puntos temporales de 30, 60, 90, 120, 180 y 300 minutos después de la administración.

Como se indica anteriormente, el estudio consistió en dos fases diferentes:

Fase I: se administraron 6 g de mioinositol en forma de polvo

Fase II: se administraron 6 g de mioinositol + 150 mg de lactoalbúmina alfa en forma de polvo

Las dos fases se separaron por un período de lavado de siete días.

La cuantificación de mioinositol se realizó mediante análisis de cromatografía de gases con espectrometría de masas (CGEM) después de extracción con disolvente orgánico (metanol) y derivatización con 500 µl de metoxamina en piridina durante 30 min. a 70 °C.

30

Se obtuvieron C_{máx} y T_{máx} directamente de la concentración plasmática, mientras que el área bajo la curva (AUC(0-300)) se

calculó mediante el procedimiento trapezoidal en el lapso de tiempo de 0 a 300 min. (Purves A., Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1992; 20 (3), 211-224). Se compararon los conjuntos de datos mediante una prueba de t y el valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de 6 g de mioinositol en polvo y 6 g de mioinositol más 150 mg de lactoalbúmina alfa en polvo.

10

Parámetro		Media (DE)		
	mioinositol 6 g	mioinositol 6 g + lactoalbúmina alfa 150 mg	$\Delta\%$	valor de p
C _{máx} ($\mu\text{mol/l}$)	98,00 (7)	127,0 (10)	29 %	$p < 0,0001$
T _{máx} (min)	180,0 (8)	180,0 (5)	0 %	No significativo
AUC (0-300)	23760 (3568)	29370 (4793)	24 %	$p < 0,001$

Todos los sujetos inscritos completaron el ensayo. El análisis de las concentraciones plasmáticas de mioinositol medidas proporcionó resultados interesantes con respecto a los parámetros FC de las dos formulaciones, con respecto a la concentración plasmática resultante de mioinositol.

Los datos mostraron la concentración plasmática de mioinositol resultante de las dos fases del estudio (tabla 1). Los datos obtenidos se representan gráficamente en la figura 1 para las 2 fases del estudio. Como indican los datos anteriores, y como se puede ver claramente en la figura 1 correspondiente, las

concentraciones plasmáticas de mioinositol después de la administración de polvo que contiene 6 g de mioinositol y lactoalbúmina alfa fueron significativamente mayores que después de la administración de 6 g de polvo de mioinositol solo. Estos resultados demuestran que la administración de mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa da lugar a una concentración plasmática de mioinositol significativamente mayor que la observada cuando se administra mioinositol solo.

10

EJEMPLO 2

Evaluación farmacocinética en sujetos sanos: glucosa más
lactoalbúmina alfa

El presente estudio tiene como objetivo determinar si el efecto observado en el ejemplo 1 es específico para la combinación de inositol y lactoalbúmina alfa, por ejemplo, mioinositol y lactoalbúmina alfa. Para evaluar esto, los autores de la presente invención realizaron un estudio que usó glucosa en lugar de inositol (como los polioles/carbohidratos, la glucosa y el inositol tienen estructuras similares y el mismo peso molecular). Específicamente, se administró glucosa a sujetos sola, así como en combinación con lactoalbúmina alfa para ver si la lactoalbúmina alfa incrementa la biodisponibilidad de la glucosa de una manera similar a la observada en el ejemplo 1 anterior para el mioinositol.

En el estudio participaron 10 voluntarios sanos, 5 hombres y 5 mujeres. Los sujetos fueron evaluados en base a los antecedentes médicos, la exploración física y los cribados de laboratorio, y se excluyeron a los sujetos que tenían un mal estado general de salud. Los voluntarios tenían edades

comprendidas entre 18 y 35 años, con un índice de masa corporal (IMC) que variaba entre 21 y 25 kg/m².

Los sujetos recibieron por vía oral una solución de glucosa al 50 % (100 ml) y, a continuación, después de un período de lavado de 7 días, la misma solución más 1200 mg de lactoalbúmina alfa. Para garantizar la comparabilidad con los resultados del ejemplo 1 anterior, la solución de glucosa al 50 % contenía 50 g de glucosa, y esta cantidad se combinó con 1200 mg de lactoalbúmina alfa. Esto proporcionó aproximadamente la misma proporción para glucosa:lactoalbúmina alfa que se usó para mioinositol:lactoalbúmina alfa en el ejemplo 1. Los parámetros farmacocinéticos (FC) se evaluaron después de las administraciones respectivas de glucosa sola o en combinación con lactoalbúmina alfa, determinando en cada caso la concentración de glucosa en la sangre en diversos puntos temporales después de una administración respectiva. Se recogieron muestras de sangre por punción capilar antes de la dosis (punto temporal 0) y en puntos temporales de 30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración.

Como se indica anteriormente, el estudio consistió en dos fases diferentes:

Fase I: se administró una solución de glucosa al 50 % (100 ml).

Fase II: se administró una solución de glucosa al 50 % (100 ml) + 1200 mg de lactoalbúmina alfa en forma de comprimidos (por la misma vía; se tragó una tableta de lactoalbúmina alfa simultáneamente con la solución de glucosa).

Las dos fases se separaron por un período de lavado de siete días.

La cuantificación de la glucosa se realizó usando un glucómetro Accu-Chek Active (Roche Diabetes Care GmbH). Se obtuvieron $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ directamente de la concentración sanguínea, mientras que el área bajo la curva ($AUC(0-180)$) se calculó mediante el procedimiento trapezoidal en el lapso de tiempo de 0 a 180 min. (Purves A., Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1992; 20 (3), 211-224). Se compararon los conjuntos de datos mediante una prueba de t y el valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

10

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de una solución de glucosa al 50 % y una solución de glucosa al 50 % más 1200 mg de lactoalbúmina alfa en comprimidos.

15

Parámetro		Media (DE)		
	sol. Glu al 50 %	sol. glu al 50 % + lactoalbúmina alfa 1200 mg	$\Delta\%$	valor de p
$C_{\text{máx}}$ (mg/dl)	159,01 (21)	151,67 (32)	-5 %	No significativo
$T_{\text{máx}}$ (min)	30,6 (12)	30,2 (7)	0 %	No significativo
AUC (0-180)	21141 (153)	20555 (278)	-3 %	No significativo

Los resultados no mostraron ninguna diferencia significativa en las concentraciones sanguíneas de glucosa en los dos grupos (tabla 2). De hecho, no se ha demostrado ninguna diferencia estadística entre las dos AUC. Esto indica que la lactoalbúmina alfa no tiene un efecto apreciable en otro compuesto muy similar al mioinositol, lo que sugiere que el efecto ventajoso

20

observado para la administración combinada de mioinositol y lactoalbúmina alfa es específico para ese par de sustancias.

EJEMPLO 3

5 Evaluación clínica en mujeres con SOPQ

El presente estudio tiene como objetivo desarrollar un tratamiento eficaz en mujeres que sufren SOPQ basada en la absorción mejorada de inositol, por ejemplo, mioinositol,
10 cuando se administra en combinación con lactoalbúmina alfa. Específicamente, si bien el tratamiento del SOPQ con mioinositol solo se correlaciona con una mejora de la enfermedad en un número significativo de mujeres, todavía quedan mujeres que no responden al tratamiento con mioinositol
15 solo. Por tanto, los autores de la presente invención trataron de determinar si el mayor nivel de absorción de mioinositol observado al administrar mioinositol junto con lactoalbúmina alfa podría permitir un tratamiento satisfactorio de pacientes con SOPQ que previamente no habían respondido al tratamiento
20 solo con mioinositol. Si es así, entonces el tratamiento del SOPQ con inositol en combinación con lactoalbúmina alfa, por ejemplo, mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa, representaría un avance terapéutico significativo, que permitiría el tratamiento del SOPQ en casos previamente
25 rebeldes, ampliando sustancialmente de este modo el beneficio terapéutico de inositol, por ejemplo mioinositol, en el tratamiento del SOPQ.

El presente estudio incluyó a 20 pacientes con SOPQ
30 anovulatorio.

Los criterios de inclusión fueron: edad 20-35 años; SOPQ de acuerdo con el grupo del taller de trabajo para alcanzar un consenso de ESHRE - ASRM de Rotterdam; anovulación e infertilidad > 1 año. De hecho, de acuerdo con los criterios

5 de Rotterdam, se diagnosticó SOPQ si se cumplían 2 de los 3 factores siguientes: a) oligo o anovulación, b) signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, y c) ovarios poliquísticos.

10 Se excluyó a las pacientes en caso de otras afecciones que causaran disfunción ovulatoria,

tal como hiperprolactinemia o hipotiroidismo, o exceso de andrógenos, tal como hiperplasia suprarrenal o síndrome de Cushing, y también en caso de ingesta de otros fármacos que

15 pueden influir potencialmente en la ovulación.

Todas las pacientes recibieron mioinositol (Inofolic®, Lo.Li. Pharma, Roma, Italia), que contenía 2 g de mioinositol y 0,2 mg de ácido fólico en dosis de dos sobres al día antes de las

20 comidas, para inducir la ovulación.

El ácido fólico se incluyó en la formulación teniendo en cuenta que todas las mujeres inscritas estaban en edad fértil y que habían intentado quedarse embarazadas sin éxito. De hecho, se

25 sugiere la suplementación con ácido fólico en caso de que se produzca el embarazo. Sin embargo, como se analiza anteriormente en el presente documento, el ácido fólico no es por sí mismo necesario para el efecto terapéutico observado.

De hecho, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos

30 controlados relacionados con el tratamiento del SOPQ usando ácido fólico como placebo y se ha determinado que no se descubrió ningún efecto específico atribuible al ácido fólico

en la población seleccionada (véase, por ejemplo, Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:105-10; Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2008;24:139-44; y Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007;11:347-54). En consecuencia, el efecto técnico descrito en el presente documento en relación con el tratamiento de la infertilidad o la subfertilidad, en particular la infertilidad o la subfertilidad causada por SOPQ o anovulación, así como en relación con el tratamiento del SOPQ o la anovulación por sí mismos, se puede lograr con inositol y lactoalbúmina alfa en doble combinación sola, sin una fuente de folato, por ejemplo, ácido fólico.

La ovulación se evaluó mediante ecografía en los días 12, 14 y 20 del ciclo. El tratamiento se realizó durante tres meses.

Las características de las participantes del estudio se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Características iniciales de las pacientes incluidas (n=20)

Edad (años)	27 ± 4
Estatura (cm)	165,2 ± 5,6
Peso (kg)	72,0 ± 14,3
IMC (kg/m2)	26,5 ± 5,5

Datos presentados como media ± DE

Después del tratamiento con mioinositol, 13 de las 20 mujeres (65 %) ovularon, mientras que 7 (35 %) fueron resistentes y no ovularon. Por tanto, en el presente estudio, 7 de las 20 mujeres originales que sufrían de SOPQ (35 %) no respondieron al tratamiento solo con mioinositol. Estas 7 pacientes sin respuesta se convirtieron en sujetos de una segunda fase del estudio, en la que recibieron tratamiento con mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa.

Específicamente, se sometieron a prueba las concentraciones plasmáticas de mioinositol en estas pacientes sin respuesta; se observó un valor medio de 17 ± 3,5 µmol/l de mioinositol. Sucesivamente, se realizó un tratamiento con 2 g de mioinositol, 0,2 mg de ácido fólico y 50 mg de lactoalbúmina alfa en dosis de dos sobres de polvo al día antes de las comidas durante los siguientes tres meses. De las 7 pacientes resistentes a mioinositol después del tratamiento combinado con mioinositol y lactoalbúmina alfa, 5 de las pacientes sin respuesta originales (es decir, el 71 % de las pacientes sin respuesta originales) ovularon. Las concentraciones plasmáticas de mioinositol al final del tratamiento fueron significativamente mayores que los valores iniciales (35 ± 3,8 µmol/l frente a 17 ± 3,5 µmol/l, habiéndose medido estos últimos al comienzo de la segunda fase del estudio) y fueron comparables a los de las pacientes que respondieron positivamente al tratamiento con mioinositol solo (38 µmol/l).

Los datos obtenidos en este estudio se muestran a continuación en la tabla 4.

Tabla 4: Concentración plasmática media de mioinositol y resultados de la ovulación en 7 pacientes que no responden al tratamiento con mioinositol.

TRATAMIENTOS	CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE MIOINOSITOL		OVULACIÓN
	T0 μmol/l media (± DE)	T3 μmol/l media (± DE)	T3 (número de pacientes)
3 meses de tratamiento con mioinositol	-	17 (3,5)	0
3 meses (más) de tratamiento con mioinositol + lactoalbúmina alfa	17 (3,5)	35 (3,8)	5

Como indican claramente los resultados anteriores, la combinación de lactoalbúmina alfa con inositol, por ejemplo, mioinositol, en el tratamiento del SOPQ permite una mejora significativa en el tratamiento de pacientes con SOPQ que de otro modo serían resistentes al tratamiento con mioinositol solo. Específicamente, en un 71 % de las pacientes que de otro modo eran resistentes al tratamiento con mioinositol solo, y que habrían continuado sufriendo de anovulación y su infertilidad concomitante después del tratamiento con mioinositol solo, se provocó la ovulación al combinar mioinositol con lactoalbúmina alfa. La combinación de lactoalbúmina alfa con mioinositol representa, por tanto, una mejora significativa en el tratamiento del SOPQ, restableciendo de este modo la ovulación e incrementando en gran medida las probabilidades de un embarazo deseado en muchas mujeres que de

otro modo habrían permanecido infértiles. Los datos del experimento anterior sugieren fuertemente que esta mejora se debe a la capacidad de la lactoalbúmina alfa para aumentar significativamente la absorción de inositol, por ejemplo, mioinositol, aumentando eficazmente la cantidad de mioinositol disponible en la sangre para ejercer un efecto beneficioso.

EJEMPLO 4

Evaluación clínica en mujeres afectadas por infertilidad idiopática

El presente estudio tiene como objetivo desarrollar un tratamiento eficaz en mujeres que sufren infertilidad idiopática basado en la absorción mejorada de inositol, por ejemplo, mioinositol, cuando se administra en combinación con lactoalbúmina alfa. Específicamente, si bien el tratamiento de la infertilidad idiopática con mioinositol solo se correlaciona con una mejora de la enfermedad en un número significativo de mujeres, todavía quedan mujeres que no responden al tratamiento con mioinositol solo. Por tanto, los autores de la presente invención trataron de determinar si el mayor nivel de absorción de mioinositol observado al administrar mioinositol junto con lactoalbúmina alfa podría permitir un tratamiento satisfactorio de pacientes con infertilidad idiopática que previamente no habían respondido al tratamiento solo con mioinositol. Si es así, entonces el tratamiento de la infertilidad idiopática con inositol en combinación con lactoalbúmina alfa, por ejemplo, mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa, representaría un avance terapéutico significativo, que permitiría el tratamiento de la infertilidad idiopática en casos previamente rebeldes, ampliando de este modo sustancialmente el beneficio terapéutico de inositol, por

ejemplo mioinositol, en el tratamiento de la infertilidad idiopática.

El presente estudio incluyó a 40 mujeres afectadas por infertilidad idiopática. Los criterios de inclusión fueron: mujeres afectadas por infertilidad idiopática como se define a continuación, de 30 a 40 años de edad, que no estaban recibiendo ningún tratamiento con fármacos que pudieran influir potencialmente en la ovulación. Las pacientes recibieron una evaluación exhaustiva y se les realizó una prueba para detectar una serie de enfermedades, como se describe en lo siguiente. La prueba positiva para cualquiera de estas enfermedades sometidas a prueba fue suficiente para excluir a una paciente por ser "infértil idiopáticamente". Específicamente, se excluyó de este ensayo a las pacientes en caso de que se les diagnosticara positivo para cualquiera de: hiperprolactinemia, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal, obesidad, síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) o anovulación. El experto en la técnica puede diagnosticar de forma rutinaria cada una de las afecciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, la hiperprolactinemia se puede diagnosticar cuando las concentraciones séricas de prolactina son superiores a 20 μ g/l, como se describe en Serri y col., *CMAJ*, 2003, 169(6): 575-581. El hipotiroidismo se puede diagnosticar cuando la concentración sérica de TSH es superior a 4,5 mUI/l (Garber y col., CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS: COSPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION; *Endocrine Practice* vol. 18 N.º 6, 2012). El síndrome de Cushing se puede diagnosticar de acuerdo con Nieman y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93(5): páginas 1526-1540. La hiperplasia suprarrenal se puede

diagnosticar de acuerdo con Witchel y col., *Int.J.Pediatr.Endocrinol.*, 2010:625105. La obesidad se puede diagnosticar cuando el índice de masa corporal (IMC) es superior a 30.

5

El "tratamiento" de la infertilidad idiopática, como se realizó en el presente estudio, se consideró que era la mejoría o la supresión al menos temporal de un estado patológico en el que, a pesar de los repetidos intentos de quedarse embarazada durante un período prolongado, por ejemplo, aproximadamente de 12 meses, no se ha logrado el embarazo. La lectura principal fue el logro del embarazo bioquímico según se evaluó usando un ensayo (HCG Combo Card, Shanghai Chemtron Biotech Co., Ltd., n.º de catálogo 6011C31-4) para la unidad beta de la gonadotropina coriónica humana (beta hCG). El embarazo bioquímico se logró cuando la muestra fue positiva para beta hCG 14 días después de la ovulación.

10

15

Las características de las participantes del estudio se muestran en la tabla 5.

20

Tabla 5: Características iniciales de las pacientes incluidas (n=40)

Edad (años)	36,1 ± 1,2
IMC (kg/m²)	24,7 ± 1,3

Datos presentados como media ± DE

25

El tratamiento se realizó en 2 fases:

En la primera fase, todas las pacientes recibieron mioinositol (Inofolic®, Lo.Li. Pharma, Roma, Italia) que contenía 2 g de mioinositol y 0,2 mg de ácido fólico en forma de polvo en una

30

dosis de dos sobres al día antes de las comidas. Eso significa que a las pacientes se les administró esta dosis por vía oral dos veces al día en ayunas, durante un total de 3 meses (tabla 6). Este tratamiento permitió la identificación de sujetos
5 resistentes a mioinositol.

En la segunda fase, las pacientes que no se quedaron embarazadas, clasificadas como "sujetos resistentes a mioinositol", recibieron un tratamiento adicional. Recibieron
10 2 g de mioinositol, 0,2 mg de ácido fólico y 50 mg de lactoalbúmina alfa por vía oral en dosis de dos sobres de polvo al día antes de las comidas durante tres meses (tabla 7).

Los resultados del presente experimento se resumen en las
15 tablas 6 y 7, a continuación.

Tabla 6: Primera fase del tratamiento: mioinositol (2 g) durante 3 meses

Núm. de pacientes	Que logran un embarazo bioquímico	%	Que no logran un embarazo bioquímico	%
40	21	52,5	19	47,5

20 Después del tratamiento con mioinositol, 21 de las 40 mujeres (52,5 %) lograron un embarazo bioquímico, mientras que 19 (47,5 %) no lograron un embarazo bioquímico. Por tanto, en el presente estudio, 19 de las 40 mujeres originales que sufrían
25 de infertilidad idiopática (47,5 %) no respondieron al tratamiento con mioinositol solo, es decir, sin lactoalbúmina alfa. Estas 19 pacientes sin respuesta "resistentes al mioinositol" se convirtieron en sujetos de una segunda fase

del estudio, en la que recibieron tratamiento con mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa.

Tabla 7: Segunda fase del tratamiento: mioinositol (2 g) y lactoalbúmina alfa (50 mg) durante 3 meses

Núm. de pacientes ins. resist.	Que logran un embarazo bioquímico	%	Que no logran un embarazo bioquímico	%
19	12	63,2	7	36,8

Después del tratamiento con mioinositol en combinación con lactoalbúmina alfa, 12 de las 19 mujeres "resistentes al mioinositol" (63,2 % de ese grupo) lograron un embarazo bioquímico, mientras que 7 (36,8 % de ese grupo) no lograron un embarazo bioquímico.

La administración de una combinación de mioinositol con lactoalbúmina alfa superó muchos casos de resistencia al inositol, obteniéndose un éxito del tratamiento e incrementando la probabilidad de quedarse embarazada bioquímicamente de un 52,5 % (21 de 40 mujeres en la fase 1) a un 82,5 % en general (33 de 40 mujeres que se quedan embarazadas en las fases combinadas 1 y 2). Como se explica anteriormente en el ejemplo 3 en el contexto del tratamiento del SOPQ , las consideraciones equivalentes con respecto a la presencia de una fuente de folato en la composición también se aplican en el presente contexto de tratar la infertilidad que tiene su origen en la infertilidad idiopática, y en el contexto del tratamiento de la infertilidad idiopática por sí misma. En particular, el efecto técnico descrito en el presente documento en relación con el tratamiento de la infertilidad que tiene su origen en

la infertilidad idiopática, así como en relación con el tratamiento de la infertilidad idiopática por sí misma, se puede lograr con inositol y lactoalbúmina alfa en combinación doble solo, sin una fuente de folato, por ejemplo, ácido
5 fólico.

Como indican claramente los resultados anteriores, la combinación de lactoalbúmina alfa con inositol, por ejemplo, mioinositol, en el tratamiento de la infertilidad idiopática
10 permite una mejora significativa en el tratamiento de pacientes con infertilidad idiopática que de otro modo seguirían siendo resistentes al tratamiento con mioinositol solo (mujer "resistente al mioinositol"). Específicamente, un 63,2 % de las pacientes que de otro modo eran resistentes al tratamiento
15 con mioinositol solo, y que hubieran seguido sufriendo de infertilidad idiopática después del tratamiento con mioinositol solo, se quedaron bioquímicamente embarazadas al combinar mioinositol con lactoalbúmina alfa. La combinación de lactoalbúmina alfa con mioinositol representa, por lo tanto,
20 una mejora significativa en el tratamiento de la infertilidad idiopática, incrementando por tanto en gran medida las posibilidades de un embarazo deseado en muchas mujeres que de otro modo habrían permanecido infértiles.

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende inositol y lactoalbúmina alfa, en la que el inositol y la lactoalbúmina alfa están presentes en una proporción en peso respectiva de 30:1 - 50:1, 33:1 - 43:1 o 40:1.
2. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 , en la que el inositol se selecciona de entre mioinositol, D-quiroinositol o una mezcla de los mismos.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la composición comprende
 - 500-4000 mg de inositol;
 - 1000-3000 mg de inositol;
 - 2000 mg de inositol;
 - 10-500 mg de lactoalbúmina alfa;
 - 20-100 mg de lactoalbúmina alfa;30-70 mg de lactoalbúmina alfa;
 - o
 - 50 mg de lactoalbúmina alfa.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición comprende 2000 mg de mioinositol y 50 mg de lactoalbúmina alfa.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición comprende adicionalmente una fuente de folato, preferentemente ácido fólico.
6. Un kit que comprende
 - 500-4000 mg inositol en un primer recipiente; y
 - 10-500 mg lactoalbúmina alfa en un segundo recipiente.

7. Un producto alimenticio o producto de bebida que comprende inositol y lactoalbúmina alfa en el que la proporción en peso respectiva de inositol con respecto a lactoalbúmina alfa es de .

30:1 - 50:1, 33:1 - 43:1 o 40:1.

8. El producto alimenticio o producto de bebida de la reivindicación 7, en el que el producto alimenticio o producto de bebida comprende

- 500-4000 mg de inositol;
- 1000-3000 mg de inositol;
- 2000 mg de inositol
- 10-500 mg de lactoalbúmina alfa;
- 20-100 mg de lactoalbúmina alfa;
- 30-70 mg de lactoalbúmina alfa; o
- 50 mg de lactoalbúmina alfa.

9. El producto alimenticio o producto de bebida de la reivindicación 7 a 8, en el que el producto alimenticio o producto de bebida comprende 2000 mg de mioinositol y 50 mg de lactoalbúmina alfa, o 600 mg de mioinositol y aproximadamente 50 mg de lactoalbúmina alfa.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0002658

Recibo: 22-14111

Fecha: 22/02/2022

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO

CC: 79.339.809

Pago PSE No: 639373

CUS: 1337266766

Patente PCT

COMPOSICIONES, USOS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD Y LA SUBFERTILIDAD

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000