



(11) Número de Publicação: **PT 2253228 T**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

A23L 29/00 (2017.01) **A23L 33/15** (2017.01)
A23L 33/00 (2017.01) **A61K 31/47** (2017.01)
A61K 31/4045 (2017.01) **A61K 31/519**
(2017.01)
A23L 33/10 (2017.01)

(22) Data de pedido: 2010.05.10	(73) Titular(es): LO. LI. PHARMA S.R.L.	
(30) Prioridade(s): 2009.05.19 IT MI20090875	VIA DEI LUXARDO, 33 ROMA	IT
(43) Data de publicação do pedido: 2010.11.24	(72) Inventor(es): VITTORIO UNFER	IT
(45) Data e BPI da concessão: 2017.03.22 128/2017	(74) Mandatário: LUÍSA MARIA FERREIRA GUERREIRO RUA RAUL PROENÇA, 3 2820-478 CHARNECA DA CAPARICA	PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO PARA CONTROLAR E MELHORAR A GAMETOGÉNESE FEMININA E MASCULINA**

(57) Resumo:

COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO MIOINOSITOL, MELATONINA E, OPCIONALMENTE, ÁCIDO FÓLICO PARA CONTROLAR A QUALIDADE DAS GÂMETAS (OÓCITOS E ESPERMATOZOIDES), PROMOVEDO OS RITMOS FISIOLÓGICOS DA PRODUÇÃO DE FSH E LH E SUA AÇÃO AO NÍVEL DO SEU ALVO (OVÁRIO E TESTÍCULO), POR ADMINISTRAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO NUMA QUANTIDADE TAL QUE PROPORCIONE 1 A 4 G/DIA DE MIOINOSITOL, 1 A 5 MG DE MELATONINA E, OPCIONALMENTE, 200 A 800 UG DE ÁCIDO FÓLICO

RESUMO

COMPOSIÇÃO PARA CONTROLAR E MELHORAR A GAMETOGÉNESE FEMININA E MASCULINA

Composição compreendendo mioinositol, melatonina e, opcionalmente, ácido fólico para controlar a qualidade das gâmetas (oócitos e espermatozoides), promovendo os ritmos fisiológicos da produção de FSH e LH e sua ação ao nível do seu alvo (ovário e testículo), por administração de uma composição numa quantidade tal que proporcione 1 a 4 g/dia de mioinositol, 1 a 5 mg de melatonina e, opcionalmente, 200 a 800 µg de ácido fólico

DESCRIÇÃO

COMPOSIÇÃO PARA CONTROLAR E MELHORAR A GAMETOGÊNESE FEMININA E MASCULINA

A presente invenção refere-se a uma composição para controlar e melhorar a gametogênese feminina e masculina que é adaptada para melhorar todos os processos naturais de foliculogênese, maturação de ovócitos, ovulação e fase lútea (todos descritos como espermatogênese no homem) (i) em mulheres afetadas por distúrbios da ovulação, tais como, por exemplo, síndrome de ovário policístico ou endometriose genito-pélvica, ou (ii) em mulheres em que este processo fisiológico é menos eficiente, por exemplo devido à idade biológica, ou (iii) em mulheres submetidas à procriação medicamente assistida (MAP) em que o tratamento hormonal com gonadotropinas altera negativamente esses processos.

A foliculogênese é um processo natural adaptado para provocar o crescimento, maturação e expulsão de um oócito maduro por parte do folículo, um momento fundamental da fertilidade das mulheres e a posterior transformação do folículo num corpo lúteo, com a conseqüente produção de progesterona, uma hormona que é decisiva na implantação e na manutenção da gravidez nas fases iniciais.

Todos esses processos são regulados por hormonas (principalmente FSH e LH, mas também pela hormona anti-Müller, inibina A, inibina B e outros) e por moléculas de atividade paracrina que atuam como mensageiros locais/de tecido.

FSH e LH, que são produzidos no nível hipotalâmico-hipofisário, no nível do ovário, provocam o desenvolvimento do folículo e dos eventos descritos acima em tempos muito precisos e de maneiras muito precisas.

A FSH e a LH são produzidas diariamente em diferentes concentrações, de modo a induzir fases muito específicas do ciclo da ovulação (fase folicular: ↑ FSH ↓ LH, fase ovulatória: ↑ FSH ↑ LH, fase lútea: ↓ FSH ↑ LH).

A sua ação depende de um grande número de moléculas (segundos mensageiros) que transmitem mensagens dentro das células alvo de FSH e LH.

As mesmas hormonas e mecanismos de ação estão envolvidos de forma semelhante ao nível testicular, controlam a espermatogénese e provocam a produção de espermatozoides maduros.

A foliculogénese é alterada em algumas patologias da idade reprodutiva, como (i) micropolicicose ovariana, uma condição médica caracterizada por ciclos menstruais irregulares, falta de ovulação e excesso de traços masculinos em mulheres como consequência de uma produção alterada de andrógenos no ovário, o que é o efeito de uma relação alterada de FSH/LH; ou (ii) endometriose genito-pélvica, caracterizada por redução da sensibilidade do ovário às hormonas FSH/LH, como consequência de uma irritação crónica causada pela presença de tecido endometrial no parênquima ovariano.

A foliculogénese torna-se menos eficiente (em termos de produção de oócitos de boa qualidade, ou seja, "maduros" e, portanto, de gravidez) à medida que a mulher envelhece, porque as células do ovário que participam desse processo (células da teca e granulosa) devido ao envelhecimento fisiológico e à acumulação de radicais livres, reduz a atividade desses processos de amadurecimento para os quais o primeiro sinal deriva da atividade de FSH e LH.

Além disso, a foliculogénese é prejudicada farmacologicamente em mulheres sujeitas a tratamentos

hormonais para MAP, independentemente das indicações para esses tratamentos.

A administração exógena de altas doses de FSH e LH (nas várias formulações farmacológicas: Gonal-F, Puregon, Fostimon) ou hMG (Meropur) altera o processo de maturação de oócitos fisiológicos em relação a um ciclo natural.

Em fertilizações in vitro (IVF-ET), o objetivo é recuperar um grande número de oócitos e são necessárias altas doses de gonadotropinas para fazê-lo.

A eficiência terapêutica dos procedimentos para fertilização in vitro (IVF-ET) está fortemente ligada ao número de zigotos obtidos, o que, por sua vez, depende do número de oócitos colhidos. Consequentemente, a hiperestimulação ovárica é indispensável para aumentar o número de oócitos, que é um no ciclo menstrual natural. Vários protocolos e ingredientes ativos foram usados até agora (citrato de clomifeno, hMG, FSH purificada, FSH recombinante, agonistas ou antagonistas de GnRH) com o objetivo de obter um número ótimo de oócitos.

A hiperestimulação farmacológica de ovário prevê a combinação de vários medicamentos que são capazes de alcançar a estimulação dos ovários e a produção de muitos oócitos. Além disso, um análogo de GnRH (Decapeptyl®) é frequentemente usado o qual suprime a síntese das hormonas hipofisárias gonadotrópicas (FSH, LH) e induz um bloqueio do ciclo natural.

O passo final da estimulação consiste em induzir a ovulação. O oócito pode ser fertilizado com o espermatozoide apenas se ele retomou a divisão meiótica e expulsou o primeiro corpo polar. É então considerado maduro. Num ciclo natural, a maturação do oócito e a ovulação são induzidas por um pico em LH, a hormona luteinizante. Num ciclo

estimulado, a administração de hCG (hormona da gravidez) torna possível imitar a ação da LH. Fala-se, então, da indução da ovulação. Várias hormonas naturais ou sintéticas, tais como hCG urinário, hCG recombinante ou LH recombinante, podem ser utilizadas para este fim.

Neste ponto, a ovulação induzida por farmacologia pode ser utilizada para aumentar a probabilidade de concepção por meio de técnicas de procriação medicamente assistida do primeiro nível (inseminação intrauterina) ou do segundo nível (fertilizações in vitro).

Quando uma baixa contagem de espermatozoides torna impossível a fertilização clássica, recorre-se à ICSI, ou seja, a microinjeção do espermatozoide único no oócito maduro.

No sexo masculino, a espermatogénese é menos eficiente (em termos de produção de espermatozoides móveis e morfologicamente regulares) à medida que a idade aumenta, pois as células testiculares envolvidas neste processo (células de Sertoli e células de Leydig), devido ao envelhecimento fisiológico e à acumulação de radicais livres, reduzem a atividade dos processos de maturação cujo primeiro sinal deriva da atividade de FSH e LH.

Tanto nos homens como nas mulheres, as gonadotropinas hipofisárias desempenham um papel fundamental na espermatogénese. É possível obter espermatogénese adequada a partir da razão correta e da possibilidade de obter uma resposta testicular apropriada ao estímulo das gonadotropinas.

Na US 2002/182196 é descrita uma composição de suplemento para normalizar as funções neurológicas prejudicadas ou deterioradas em seres humanos que podem conter inositol e ácido fólico e melatonina.

A WO 2008/155651 descreve uma composição que é capaz de controlar a indução de ovulação num indivíduo, particularmente se o sujeito é afetado por SOP, hiperinsulinemia ou ambas as doenças.

Tamura et al. "Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications "FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NEW YORK, NY, USA vol. 92, no. 1, Setembro 2008 (2008-09-019 Páginas 328 - 343, informa as funções essenciais da melatonina no ovário capaz de melhorar a função ovariana e a qualidade dos ovócitos.

Bellipanni et al. "Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women "ANN. N.Y. ACAD. SCI., vol. 1057, 1 janeiro 2005 (2005-01-01) páginas 393 - 402, descrevem os efeitos da administração da melatonina noturna em mulheres perimenopáusicas e menopáusicas.

Portanto, para as mulheres existe a necessidade de fornecer uma composição que seja capaz de controlar e melhorar a atividade ovulatória normal em várias situações, tanto fisiológicas como patológicas, e para antagonizar os efeitos negativos causados pelo uso de hormonas para aumentar a fertilidade.

Além disso, para os homens existe a necessidade de fornecer uma composição que possa restaurar ou melhorar os defeitos da espermatogénese devido a desequilíbrios hormonais dependentes de FSH-LH.

O objetivo da presente invenção é proporcionar uma composição que seja capaz de melhorar a foliculogénese em todos os seus estágios ou restaurá-la onde ela está ausente ou insuficiente.

Outro objeto da invenção é apoiar durante toda a duração (cerca de 28 dias) o ciclo ovulatório fisiológico das mulheres em todas as suas fases (folicular, dependente da FSH, ovulatória, dependente de FSH/LH, luteal, dependente de LH).

Ainda outro objeto da invenção é melhorar o processo ovulatório em mulheres sujeitas a tratamentos hormonais com doses elevadas de FSH e LH para técnicas de procriação medicamente assistida.

Este objetivo e estes e outros objetos são conseguidos por uma composição que consiste em 1000 a 4000 partes em peso de mioinositol e 1 a 5 partes em peso de melatonina e opcionalmente de 0,2 a 0,8 partes em peso de ácido fólico.

Num aspeto, a presente invenção proporciona uma composição que consiste em 1000 a 4000 partes em peso de mioinositol e 1 a 5 partes em peso de melatonina e opcionalmente de 0,2 a 0,8 partes em peso de ácido fólico para utilização como suplemento alimentar ou como fármaco farmacêutica.

Noutro aspeto, a presente invenção proporciona uma composição que consiste em 1000 a 4000 partes em peso de mioinositol e de 1 a 5 partes em peso de melatonina e opcionalmente de 0,2 a 0,8 partes em peso de ácido fólico para utilização como um fármaco farmacêutico para administração a um sujeito feminino ou masculino.

Num outro aspeto, a presente invenção proporciona uma forma unitária de dosagem da composição que compreende de 1 a 4 g de mioinositol, de 1 a 5 mg de melatonina e opcionalmente de 200 a 800 µg de ácido fólico.

Num outro aspeto, a presente invenção proporciona a utilização de uma composição que consiste em 1000 a 4000

partes em peso de mioinositol e de 1 a 5 partes em peso de melatonina e opcionalmente de 0,2 a 0,8 partes em peso de ácido fólico para a preparação de um fármaco farmacêutico para o tratamento do ovário micropolicítico, endometriose genito-pélvica, distúrbios da ovulação.

A composição de acordo com a presente invenção também pode compreender apenas mioinositol, melatonina e, opcionalmente, ácido fólico, nas mesmas proporções indicadas na presente descrição.

Outras características da invenção serão apresentadas na seguinte descrição detalhada.

O mioinositol pertence ao grupo das chamadas vitaminas não-B e constitui a isoforma principal do inositol.

É sabido usar este composto no tratamento de obstipação, calvície e para reduzir o nível de colesterol no sangue, tornando-se assim um fator efetivo para a proteção contra doenças cardiovasculares.

Sabe-se, além disso, que o uso combinado de inositol e colina também tem um efeito positivo nas neuropatias diabéticas periféricas, em indivíduos hipoglicémicos e na proteção do fígado, rins e coração.

A utilidade do inositol para a nutrição das células cerebrais e o seu papel necessário no crescimento e sobrevivência de células da medula óssea, membranas oculares e intestinos também tem sido observada.

Finalmente, a ação sedativa do inositol foi demonstrada; este composto não só atua como um tranquilizante, mas também não tem efeitos colaterais. Por este motivo, o inositol é usado para curar indivíduos

afetados por insónia, esquizofrenia ou com alto teor de cobre e baixo teor de zinco no soro.

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é uma indolamina, originalmente encontrada na hipófise, que deriva da biossíntese de um aminoácido essencial, triptofano, por meio da produção de compostos intermediários derivados da serotonina.

Sabe-se que a melatonina está envolvida no mecanismo que regula os ritmos do corpo e os mantém sincronizados com os do ambiente externo, exibe atividade para estimulação do sistema imunológico, tem efeitos de reequilíbrio na função cardiovascular, na remodelação óssea, na regulação da massa corporal e no sistema reprodutivo.

Além disso, sabe-se que a melatonina tem uma ampla ação antioxidante, evitando danos causados por excesso de radicais livres e sugerindo o seu uso no tratamento de vários distúrbios, incluindo tumores, distúrbios imunológicos, doença de Alzheimer, diabetes e infeções virais.

O ácido fólico (folato) é a vitamina B9, uma substância que não é produzida pelo organismo e, portanto, deve ser obtida a partir de alimentos ou por meio da ação da flora intestinal.

Nas últimas décadas, o ácido fólico foi reconhecido como essencial na prevenção de malformações neonatais; além disso, demonstrou-se que a falta de ácido fólico nas primeiras fases da gravidez aumenta consideravelmente o risco de malformação do feto e pode levar mais facilmente a resultados negativos, como, por exemplo, atraso do crescimento intrauterino, parto prematuro ou lesões placentárias.

O ácido fólico contribui para uma redução dos níveis do aminoácido homocisteína, que está associada ao risco de doenças cardiovasculares e ataques cardíacos. Além disso, o ácido fólico parece desempenhar um papel, que ainda não foi esclarecido, na prevenção de outros defeitos e malformações congénitas, como a labiopalatose e alguns defeitos cardíacos congénitos.

O presente inventor descobriu que a associação destes compostos (mioinositol - melatonina - opcionalmente ácido fólico), quando administrada em dosagens diárias bem definidas, é tal que atua de forma sinérgica, até o ponto de melhorar consideravelmente as ações dependentes de FSH e LH ao nível do ovário, sejam eles endógenos ou exógenos.

O inventor da presente invenção descobriu, além disso, que a referida composição é adaptada para implementar e melhorar a ação das gonadotropinas de FSH e LH durante toda a fase do ciclo ovariano de uma mulher e é altamente confiável, relativamente fácil de fornecer e tem custos competitivos.

O inventor da presente invenção descobriu, de facto, que a administração simultânea de mioinositol e melatonina permite fornecer o substrato fisiológico que implementa e melhora qualitativamente a resposta de células do ovário a FSH e LH.

Além disso, a administração simultânea dos dois compostos assegura a presença constante de segundos mensageiros intra-foliculares e intracelulares, particularmente o mioinositol para FSH e melatonina para LH, que garantem a formação de um oócito maduro, ou seja, um oócito funcional e de boa qualidade, que é um índice de boa fertilidade para uma mulher.

O mioinositol, numa quantidade de pelo menos 1 g/dia, pode promover o crescimento do folículo, amplificando o sinal hipofisário da FSH.

A melatonina, numa quantidade de pelo menos 1 mg/dia, pode facilitar, nos primeiros dias do ciclo, o recrutamento do folículo dominante (mensagem mediada por FSH-LH) e, em seguida, no meio do ciclo, pode promover o pico LH (isto é, a ovulação).

Uma vez que o ciclo ovulatório é um equilíbrio contínuo de estímulos mediados por FSH e LH, a administração simultânea dos dois compostos também é útil após a ovulação, para manter ou suportar a fase lútea, o que é essencial para a implantação e manutenção de uma gravidez.

O ácido fólico, numa quantidade de pelo menos 200 µg/dia, provou ser eficaz no controle da tendência à hipercoagulação que está presente principalmente em pacientes submetidos à indução da ovulação.

A sua presença nesta dose já é útil para prevenir defeitos no tubo neural em pacientes que desejam ter filhos.

A composição da presente invenção permite a administração numa formulação única de todos os ingredientes ativos da composição mencionada acima.

O inventor descobriu, além disso, que o ácido fólico, administrado simultaneamente com os ingredientes ativos que constituem o produto, por meio de ação sinérgica, aumenta os seus benefícios principalmente em termos de maturidade ovariana.

A presença simultânea de mioinositol - melatonina - ácido fólico numa única formulação melhora as propriedades

individuais das três substâncias, constituindo uma preparação que pode restaurar a foliculogênese ideal, garantir o crescimento e o desenvolvimento de um ócito maduro, apoiar a atividade do corpo lúteo e promover a gravidez em mulheres em idade reprodutiva.

Numa forma de realização preferida, a composição da presente invenção compreende mioinositol, melatonina e ácido fólico, se presente, numa proporção expressa em partes em peso de 1500-2500:2-4:0,3-0,5; de uma maneira ainda mais preferida, a referida proporção, expressa em partes em peso, é de 2000:3:0,4.

Num outro aspeto, a presente invenção proporciona uma forma de dosagem unitária da composição de acordo com a presente invenção que compreende ou é constituída por 1 a 4 g de mioinositol, 1 a 5 mg de melatonina e 200 a 800 µg de ácido fólico.

De preferência, a referida forma de dosagem unitária da composição compreende, ou é constituída por, 2 g ou mais de mioinositol, 3 mg ou mais de melatonina e 400 µg ou mais de ácido fólico.

Um exemplo preferido de forma de dosagem compreende 2 g de mioinositol, 3 mg de melatonina e 400 µg de ácido fólico.

Outro aspeto da presente invenção refere-se ao uso da composição descrita para a preparação de um fármaco farmacêutico para tratamento do ovário micropolicítico, endometriose genito-pélvica e distúrbios de ovulação.

Numa forma de realização preferida, a referida administração está numa quantidade diária que compreende 1 a 4 g de mioinositol, 1 a 5 mg de melatonina e, se o ácido fólico estiver presente, 200 a 800 µg de ácido fólico.

De preferência, a referida administração está numa quantidade diária que compreende 1,5 a 2,5 g de mioinositol, 2 a 4 mg de melatonina e, se o ácido fólico estiver presente, 300 a 500 µg de ácido fólico.

Ainda mais preferencialmente, a administração está em uma quantidade diária que compreende 2 g ou mais de mioinositol, 3 mg ou mais de melatonina e, se o ácido fólico estiver presente, 400 µg ou mais de ácido fólico.

O sujeito a que a composição de acordo com a presente invenção é administrada pode ser uma mulher com distúrbios do ciclo menstrual, uma mulher afetada pela síndrome do ovário micropolicítico, em que a produção de FSH e LH é alterada ou uma mulher afetada pela endometriose genito-pélvica.

A composição de acordo com a presente invenção é particularmente indicada para todos os casos de alteração do ritmo e duração do ciclo (amenorreia secundária, oligomenorreia, polimenorreia, etc.). Por esta razão, a composição de acordo com a presente invenção é ainda indicada para menometrorragias disfuncionais juvenis e climatéricas (isto é, distúrbios da ovulação). De facto, numa forma de realização, o sujeito a quem a referida composição é administrada é uma mulher afetada por distúrbios de ovulação em idade adolescente ou uma mulher afetada por distúrbios de ovulação em idade perimenopáusicas.

Além disso, a composição atual pode ser usada por todas as mulheres afetadas pela redução da fertilidade devido à idade biológica avançada (> 35 anos) que desejam engravidar. Nesses sujeitos, o sistema reprodutivo é tornado menos eficiente por um excesso de radicais livres

(envelhecimento tecidual) e por um estímulo hormonal (FSH e LH) que nem sempre é eficaz.

Numa forma de realização, o sujeito a quem a composição aqui descrita é administrada é uma mulher afetada pela redução da fertilidade devido a uma reserva ovariana reduzida (FSH > 10 mUI/ml); de facto, a administração do produto pode implementar de forma vantajosa uma atividade folicular e ovariana insuficiente.

A composição é então indicada em todos os casos em que as mulheres, mesmo que sejam férteis, são submetidas à indução de ovulação com gonadotropinas exógenas (FSH e/ou LH) para MAP, pois proporciona um melhor controlo da resposta ovariana e uma redução na incidência da síndrome de hiperestimulação.

Este mecanismo de ação é útil em pacientes submetidos a ciclos de indução de ovulação, pois podem reduzir a quantidade de fármaco (FSH e/ou LH) usados, reduzindo os efeitos negativos.

Por outras palavras, o sujeito a quem a composição de acordo com a presente invenção é administrada pode ser uma mulher submetida a indução de ovulação para procriação medicamente assistida.

Numa forma de realização, o sujeito a quem a composição de acordo com a presente invenção é administrada é afetado por distúrbios da espermatogénese.

As Tabelas 1 a 6 apresentam resultados experimentais do tratamento com mioinositol e melatonina em pacientes para quem este produto se destina.

TABELA 1. Efeito de seis meses de tratamento diário com a combinação de mioinositol-melatonina em distúrbios menstruais da puberdade

	Mioinositol + melatonina		Placebo	
	N = 12		N = 12	
	Antes do tratamento	Depois do tratamento	Antes do tratamento	Depois do tratamento
Duração média do ciclo menstrual (dias)	38 ± 12	31 ± 5	37 ± 13	36 ± 11
Número de ciclos de ovulação		4,5 ± 0,8		1,2 ± 0,7
Progesterona sérica (ng/ml)		10,4 ± 3,2		3,1 ± 2,0

TABELA 2. Efeito de seis meses de tratamento diário com a combinação de mioinositol - melatonina em distúrbios menstruais da idade perimenopausa

	Mioinositol + melatonina		Placebo	
	N = 12		N = 13	
	Antes do tratamento	Depois do tratamento	Antes do tratamento	Depois do tratamento
Duração média do ciclo menstrual (dias)	21 ± 3	25 ± 4	22 ± 3	21 ± 3
Número de ciclos menometrorragágicos (> 6 dias)	5 ± 2	2 ± 2	5 ± 2	5 ± 2
Hemoglobina no soro (g/dl)	11 ± 3	12 ± 3	11 ± 3	9 ± 2

TABELA 3. Efeito de seis meses de tratamento diário com a combinação de mioinositol - melatonina em distúrbios menstruais de um paciente com ovário micropolicítico.

	Mioinositol + melatonina	
	N = 10	
	Antes do tratamento	Depois do tratamento
Duração média do ciclo menstrual (dias)	37 ± 9	30 ± 5
FSH	4,5 ± 2,1	3,8 ± 1,9
LH	7,6 ± 3,1	4,2 ± 1,9
LH/FSH	1,7	1.1
Progesterona (ng/ml)	2,4 ± 0,9	11,3 ± 3,8
Número de ciclos ovulatórios/6 meses		3.2
% de pacientes com ciclos regulares		6/10

TABELA 4. Efeito de três meses de tratamento diário com a combinação de mioinositol - melatonina no resultado da indução de ovulação com gonadotropinas em pacientes com FSH elevada (> 10 mUI/ml)

	Mioinositol + melatonina	Placebo
	N = 8	N = 8
Número médio de oócitos recuperados em pick-up	5 ± 2	3 ± 1
Número médio de oócitos maduros (M II) recuperados no momento da retirada	4 ± 1	1 ± 1
Número médio de embriões transferidos	2	1

	Mioinositol + melatonina	Placebo
	N = 8	N = 8
% de gravidez	2/8	0/8

TABELA 5. Efeito de três meses de tratamento diário com a combinação de mioinositol-melatonina no resultado da indução de ovulação com gonadotropinas em pacientes com idade > 35 anos

	Mioinositol + melatonina	Placebo
	N = 10	N = 10
Número médio de oócitos recuperados em pick-up	8 ± 2	8 ± 2
Número médio de oócitos maduros (M II) recuperados no momento da retirada	7 ± 2	6 ± 3
Número médio de embriões transferidos	2	1
% de gravidez	4/10	2/10

TABELA 6. Efeito de três meses de tratamento diário com a combinação de mioinositol - melatonina em parâmetros do líquido seminal em homens afetados por oligo-asteno-teratospermia moderada a grave

	Mioinositol + melatonina	
	N = 10	
	Antes do tratamento	Depois do tratamento
FSH	8.2	6.5
Testosterona	0,45	0,75
Concentração média de espermatozoides (10 x 6/ml)	7 ± 4	10 ± 5
% de motilidade linear progressiva	8	14
% de motilidade linear não progressiva	22	27
% de formas normais	11	16

O tratamento combinado de melatonina e mioinositol é assim capaz de melhorar significativamente a atividade periférica das hormonas FSH e LH, implementando e regularizando a gametogénese feminina e masculina.

Além disso, o ácido fólico é capaz de melhorar esse sinergismo atuando como um regulador adicional do crescimento celular (neste caso, foliculogénese e espermatogénese).

REIVINDICAÇÕES

1. Composição constituída por 1000 a 4000 partes em peso de mio-inositol e 1 a 5 partes em peso de melatonina e, opcionalmente, 0,2 a 0,8 partes em peso de ácido fólico.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1 para utilização como suplemento alimentar.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1 para utilização como um fármaco farmacêutico para administração a um sujeito feminino ou masculino.
4. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que a referida administração está numa quantidade diária que compreende 1 a 4 g de mioinositol, 1 a 5 mg de melatonina e, se o ácido fólico estiver presente, 200 a 800 µg de ácido fólico.
5. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que o referido sujeito é selecionado do grupo constituído por uma mulher com distúrbios do ciclo menstrual, uma mulher afetada pela síndrome do ovário micropolicítico, uma mulher afetada pela endometriose genito-pélvica, uma mulher afetada por distúrbios da ovulação em idade adolescente, uma mulher afetada pela idade da perimenopausa, uma mulher afetada pela redução da fertilidade devido a idade biológica avançada (> 35 anos) e uma mulher afetada pela redução da fertilidade devido a uma reserva ovariana reduzida (FSH> 10 mUI/ml).

6. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que o referido sujeito é uma mulher submetida a indução de ovulação para procriação medicamente assistida.
7. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que o referido sujeito é afetado por transtornos de espermatogénese como consequência de desequilíbrios e/ou ritmos alterados de produção de hormonas de FSH e LH.
8. Forma de dosagem unitária de uma composição de acordo com uma das reivindicações anteriores, compreendendo 1 a 4 g de mioinositol, 1 a 5 mg de melatonina e 200 a 800 µg de ácido fólico.
9. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 8, compreendendo 2 g de mioinositol, 3 mg de melatonina e 400 µg de ácido fólico.
10. Utilização de uma composição de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um fármaco farmacêutico para o tratamento de ovário micropolicítico, endometriose genito-pélvica, distúrbios da ovulação.