

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090790** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.06.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/7004* (2006.01)  
*A61L 33/00* (2006.01)  
*A61P 15/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.09.18

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ, ПРИМЕНЕНИЕ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ**

---

(31) 102017000104446

(72) Изобретатель:

(32) 2017.09.19

**Унфер Витторио (IT)**

(33) IT

(74) Представитель:

(86) PCT/EP2018/075203

**Медведев В.Н. (RU)**

(87) WO 2019/057709 2019.03.28

(71) Заявитель:

**ЛЮ.ЛИ. ФАРМА С.Р.Л. (IT)**

---

(57) Изобретение относится, среди прочего, к композициям, которые подходят для лечения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных синдромом поликистозных яичников (PCOS) или ановуляцией, или которые подходят для лечения самих PCOS или ановуляции.

**A1**

**202090790**

**202090790**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 561816EA/061

### КОМПОЗИЦИИ, ПРИМЕНЕНИЕ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Настоящее изобретение относится к композициям, которые подходят для лечения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных синдромом поликистозных яичников (PCOS) или ановуляцией, или которые подходят для лечения самих PCOS или ановуляции. Композиции содержат инозитол и альфа-лактальбумин в определенных массовых соотношениях. Изобретение далее относится к комбинации инозитола и альфа-лактальбумина для применения в качестве лекарственного препарата. Изобретение далее относится к инозитолу в комбинации с альфа-лактальбумином для применения в способе лечения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, или для применения в способе лечения самих PCOS или ановуляции. Изобретение далее относится к способу лечения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, или лечения самих PCOS или ановуляции. Изобретение далее относится к набору из частей, содержащему инозитол и альфа-лактальбумин. Изобретение далее относится к пищевому продукту или напитку, содержащему инозитол и альфа-лактальбумин.

#### Предпосылки изобретения

Синдром поликистозных яичников (PCOS) является одним из наиболее распространенных женских эндокринных расстройств с различными метаболическими и эндокринными нарушениями и клиническими симптомами. Это хроническое заболевание с последствиями заболевания как в краткосрочной перспективе, таких как осложнения, связанные с недостаточностью репродуктивной функции и беременностью, так и с такими долговременными рисками, как диабет, сердечно-сосудистые заболевания, низкое качество жизни и общая смертность. Диагностическими признаками синдрома поликистозных яичников являются гиперандрогенизм, хроническая олиговуляция или ановуляция и поликистоз яичников. Лечение PCOS направлено на восстановление фертильности, лечение гирсутизма (аномальный рост волос на лице и теле женщины) или угрей и восстановление овуляции.

Известно, что инозитол, в частности мио-инозитол, эффективен в восстановлении спонтанной активности яичников и, следовательно, фертильности у большинства пациентов с PCOS. Например, пероральное лечение 2 г мио-инозитола два раза в день было клинически исследовано в нескольких испытаниях и может считаться одним из стандартных способов лечения PCOS.

Несмотря на это, ни инозитол, в частности, мио-инозитол, ни другие фармакологические лекарственные препараты (например, метформин, цитрат кломифена

и т. д.) не всегда полностью эффективны у всех пациентов при лечении PCOS или сопутствующих состояний, таких как ановуляция, фертильность и недостаточность репродуктивной функции. Это может быть связано с различными индивидуальными реакциями на одно и то же лечение. Действительно, Kamenov et al. (Gynecol. Endocrinol. Feb 2015; 31(2):131-5) сообщили, что лечение женщин, страдающих ановуляторным PCOS, мио-инозитолом в дозе 4 г/день все еще давало 38,3% пациентов, не отвечающих на лечение, то есть пациентов, у которых после указанного лечения не было овуляции. Таким образом, в то время как важная роль мио-инозитола в репродукции человека известна, и хотя в качестве надежного лечения у женщин, страдающих PCOS, было предложено восполняющее введение мио-инозитола, все еще есть значительные возможности для улучшения лечения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, с помощью инозитолов, в частности, мио-инозитолом.

Лактальбумин относится к более широкому классу «сывороточных белков» и представляет собой альбумин, содержащийся в молоке и получаемый из сыворотки. Он присутствует в молоке многих млекопитающих, включая грудное молоко человека. Лактальбумин существует в двух различных, но структурно связанных формах, альфа-лактальбумин и бета-лактальбумин. Исследования показывают, что альфа-лактальбумин проявляет гастропротекторную активность в экспериментальных моделях язвенной болезни желудка, вызванных этанолом или стрессом (Matsumoto H, Shimokawa Y, Ushida Y, Toida T, Hayasawa H. New biological function of bovine альфа-лактальбумин: protective effect against ethanol- и stress-induced gastric mucosal injury in rats. Biosci. Biotechnol. Biochem. May 2001; 65(5):1104-11). Альфа-лактальбумин укрепляет слой слизи геля в слизистой оболочке желудка *in vivo*, увеличивая содержание муцина в слое слизи геля в слизистой оболочке желудка крысы (Ushida Y, Shimokawa Y, Toida T, Matsui H, Takase M. Bovine alpha lactalbumin stimulates mucus metabolism in gastric mucosa. J. Dairy Sci. Feb 2007; 90(2):541-6). Путем стимуляции глюкагоноподобного пептида 2 (GLP-2) альфа-лактальбумин способствует росту и развитию тонкого кишечника. Например, он стимулирует пролиферацию и подавляет апоптоз в клетках кишечного эпителия, что приводит к увеличению высоты крипто-ворсинки и массы тонкой кишки. Альфа-лактальбумин может служить иллюстративным примером «гибридного полифункционального белка», различные функции которого зависят от его местоположения и окружающей среды и варьируются от участия в биосинтезе лактозы в продуцирующей молоко молочной железе до вклада в противовирусную, антимикробную и противоопухолевую активность молока, а также включает участие в различных транспортных функциях. Кроме того, структура, конформационные свойства и функции альфа-лактальбумина регулируются связыванием ионов металлов. В EP 1228707 A1 описывается альфа-лактальбумин в качестве пребиотического агента, а также его применение для лечения гастроэнтерита и инфекции сальмонеллы.

Целью настоящего изобретения является разработка улучшенных композиций, применений и способов для облегчения медицинских состояний, таких как бесплодие и недостаточность репродуктивной функции, в частности, бесплодие и недостаточность репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией. Также целью настоящего изобретения является предоставление улучшенных композиций, применений и способов для облегчения таких состояний, как PCOS и ановуляция.

### **Сущность изобретения**

Один аспект изобретения относится к композиции, содержащей инозитол и альфа-лактальбумин, где инозитол и альфа-лактальбумин присутствуют в относительном массовом соотношении примерно 1:1-50:1.

Другой аспект изобретения относится к комбинации инозитола и альфа-лактальбумина для применения в качестве лекарственного препарата.

Другой аспект изобретения относится к инозитолу для применения в способе лечения или предупреждения у субъекта бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных синдромом поликистозных яичников (PCOS) или ановуляцией, где способ включает введение инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином. В связанном аспекте изобретение относится к инозитолу для применения в способе лечения или предупреждения синдрома поликистозных яичников (PCOS) или ановуляции у субъекта, где способ включает введение инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предупреждения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных синдромом поликистозных яичников (PCOS) или ановуляцией, у субъекта, нуждающегося или возможно нуждающегося в этом, где способ включает введение терапевтически или профилактически эффективного количества инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином. В связанном аспекте изобретение относится к способу лечения или предупреждения синдрома поликистозных яичников (PCOS) или ановуляции у субъекта, нуждающегося или возможно нуждающегося в этом, где способ включает введение терапевтически или профилактически эффективного количества инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином.

Другой аспект изобретения относится к набору из частей, содержащему инозитол в первом контейнере и альфа-лактальбумин во втором контейнере.

Другой аспект изобретения относится к пищевому продукту или напитку, содержащему инозитол и альфа-лактальбумин, где относительное массовое отношение инозитола к альфа-лактальбумину составляет примерно 1:1-50:1.

### **Краткое описание фигур**

На фигуре 1 представлен график данных, полученных в двухфазном исследовании, демонстрирующий, что концентрация мио-инозитола в плазме была значительно выше у

пациентов, получавших мио-инозитол с альфа-лактальбумином, чем у пациентов, получавших мио-инозитол без альфа-лактальбумина. Нижний график показывает уровень мио-инозитола в плазме в зависимости от времени, когда вводится только мио-инозитол. Верхний график показывает уровень мио-инозитола в плазме в зависимости от времени, когда мио-инозитол вводят в сочетании с альфа-лактальбумином. Заштрихованная часть между верхним и нижним графиками иллюстрирует увеличенную площадь под кривой для концентрации мио-инозитола в плазме в зависимости от времени, достигаемую комбинированным введением мио-инозитола и альфа-лактальбумина по сравнению с введением только мио-инозитола.

### **Подробное описание изобретения**

Далее приведены определения различных терминов и выражений, используемых в настоящей заявке для описания изобретения. Некоторые термины (например, инозитол, альфа-лактальбумин, композиция и т. д.) приводятся одинаково в описании различных аспектов или вариантов осуществления изобретения. Следует понимать, что определения терминов и выражений, используемых в более чем одном аспекте изобретения, в равной степени применимы к любому аспекту изобретения, описанному в данном документе, в котором появляются эти термины и выражения. Это в равной степени применимо независимо от того, где, то есть в каком разделе в настоящей заявке, такие термины определяются или обсуждаются.

В данной заявке использование единственного числа может охватывать и множественное число, если специально не указано иное. Кроме того, использование термина «включающий», а также других грамматических форм, таких как «включает» и «включенный», не является ограничивающим.

Как используется в настоящем документе, термин «содержащий» имеет широкое стандартное значение «включающий», «охватывающий» или «содержащий». Он включает в себя явно указанный элемент (элементы), а также допускает, но не требует, наличие другого или другого элемента (элементов), который не указан. В дополнение к этому широкому значению используемый в настоящем документе термин «содержащий» также охватывает ограничивающее значение «состоящий из», в соответствии с которым присутствуют только явно указанный элемент (элементы) и никакие другие. Кроме того, термин «содержащий» также включает значение «практически состоящий из», что означает, что другие элементы могут присутствовать помимо тех, которые явно указаны, при условии, что дополнительный элемент(ы) не изменяет достигнутый технический эффект явно перечисленным элементом(ами).

Как используется в настоящем документе, термин «примерно», в случае, когда он относится к конкретному значению, например, к конечной точке или конечным точкам диапазона, охватывает и описывает, помимо конкретно указанного значения, определенное отклонение от конкретно указанного значения. Такое отклонение может, например, быть результатом нормальной изменчивости измерения, например, при взвешивании или распределении различных веществ способами, известными специалисту



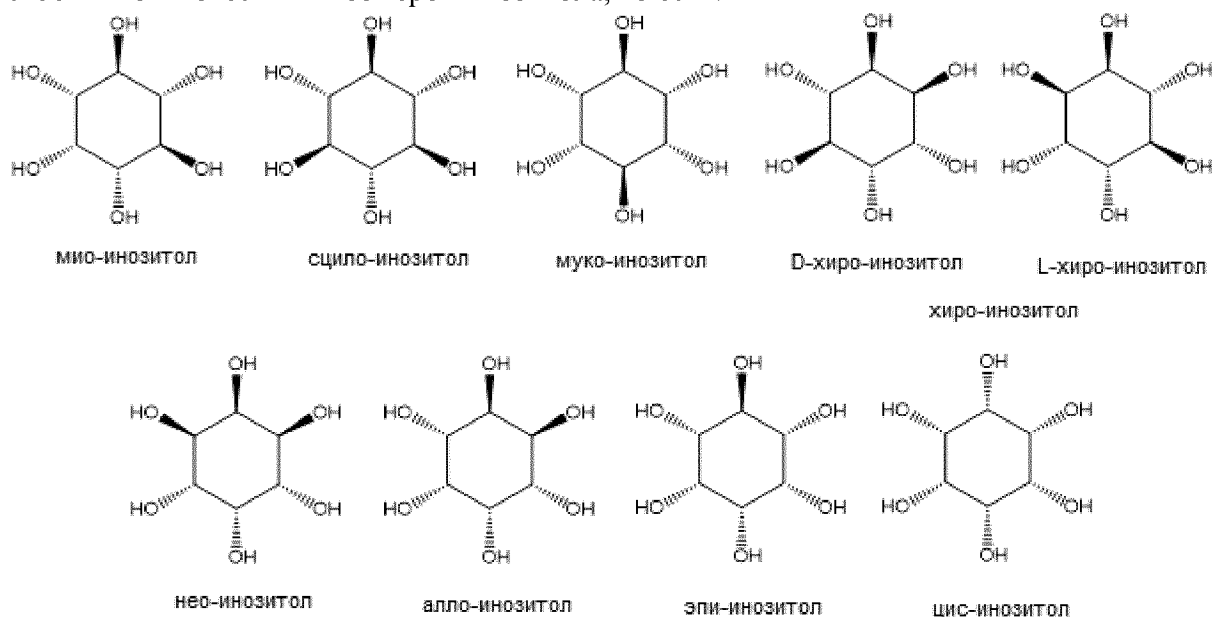
$\pm 0,8\%$ . Термин «примерно» может охватывать и описывать отклонения в  $\pm 0,7\%$ . Термин «примерно» может охватывать и описывать отклонения в  $\pm 0,6\%$ . Термин «примерно» может охватывать и описывать отклонения в  $\pm 0,5\%$ . Термин «примерно» может охватывать и описывать отклонения в  $\pm 0,4\%$ . Термин «примерно» может охватывать и описывать отклонения в  $\pm 0,3\%$ . Термин «примерно» может охватывать и описывать отклонения в  $\pm 0,2\%$ . Термин «примерно» может охватывать и описывать отклонения в  $0,1\%$ . Термин «примерно» в отношении конкретного приведенного значения может охватывать и описывать само это точное конкретное значение, независимо от какого-либо явного упоминания о том, что это точное конкретное значение включено; даже в отсутствие явного указания на то, что термин «примерно» включает в себя конкретное точное приведенное значение, это точное конкретное значение по-прежнему входит в диапазон изменения, созданного термином «примерно», и таким образом описывается. Если не указано иное, если термин «примерно» повторяется перед первой конечной точкой числового диапазона, этот термин относится как к первой конечной точке диапазона, так и ко второй конечной точке диапазона. Например, указанный диапазон «примерно от X до Y» следует читать как «от примерно X до примерно Y». То же самое относится к указанному диапазону массовых соотношений. Например, указанный диапазон массовых соотношений «примерно X:Y-A:В» следует понимать как массовое соотношение «(примерно X):(примерно Y)-(примерно A):(примерно B)».

Если не указано иное, обозначение диапазона в настоящей заявке с использованием дефиса («-»), разделяющего два ограничивающих значения X и Y или два ограничивающих соотношения, следует понимать как означающее и описывающее указанный диапазон, в который включены оба конечные значения X и Y. То же самое относится к диапазону, выраженному как «от X до Y». Соответственно, выражения диапазонов, такие как «X-Y», «из от X до Y», «от X до Y», «из X-Y» и «от X-Y», должны пониматься в равной степени как означающие и описывающие диапазон, охватывающий конечное значение X, все значения между X и Y, а также конечное значение Y. Напротив, обозначение диапазона в настоящей заявке, в котором используется слово «между», предшествующее двум ограничивающим значениям X и Y, или двум ограничивающим соотношениям, следует понимать как означающее и описывающее указанный диапазон, в котором исключены оба конечные значения X и Y, но включены все значения между указанными конечными значениями X и Y.

Как используется в настоящем документе, термин «композиция» охватывает и описывает любой физический объект, содержащий или состоящий из или практически состоящий из соответствующих перечисленных веществ. Физическая форма композиции не ограничивается. Например, термин «композиция» охватывает и описывает порошок, в котором каждое из перечисленных веществ присутствует в виде порошка. В качестве дополнительного примера термин «композиция» также охватывает и описывает жидкий раствор, в котором перечисленные вещества присутствуют в солюбилизированной форме. В качестве дополнительного примера термин «композиция» также охватывает и

описывает эмульсию, в которой присутствуют перечисленные вещества. В качестве дополнительного примера термин «композиция» также охватывает и описывает суспензию, в которой присутствуют перечисленные вещества. В частности, термин «композиция» может представлять собой «фармацевтическую композицию», определенную в настоящем документе ниже, и она может быть составлена для желаемого пути введения. Как использовано и описано в настоящем документе, термин «композиция» также может представлять композицию, подходящую для пероральной доставки, например в виде таблетки, включая шипучую таблетку или многослойную таблетку, но не ограничиваясь этим, порошка, например, в виде саше, твердой капсулы, мягкой желатиновой капсулы, сиропа, крахмальной капсулы, пастилки или леденца, лепешки, например, жевательной лепешки, мази или жидкого препарата. Термин «композиция» может также представлять собой композицию, подходящую для доставки не пероральным путем, например, в форме суппозитория, таблетки, твердой капсулы, мягкой желатиновой капсулы, крема, геля, пластыря или жидкости. Другие лекарственные формы композиции, а также рекомендуемые пути введения приведены ниже.

Как используется в настоящем документе, термин «инозитол» охватывает и описывает вещество, имеющее химическую формулу  $C_6H_{12}O_6$  и структуру в соответствии с любым из 9 известных изомеров инозитола, то есть:



В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в любом из различных аспектов, изложенных в настоящем документе, инозитол представляет собой мио-инозитол. В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в любом из различных аспектов, изложенных в настоящем документе, инозитол представляет собой D-хиро-инозитол. В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в любом из различных аспектов, изложенных в настоящем документе, инозитол представляет собой смесь мио-инозитола и D-хиро-инозитола в любом массовом соотношении. Массовое отношение мио-инозитола к D-хиро-инозитолу (мио-инозитол:D-хиро-инозитол) в их смеси может удобно составлять от



примерно 100:1 до 10:1, или может быть между 100:1 и 10:1, или может быть примерно 40:1. Понятно, что в случае смеси различных видов инозитола, масса «инозитола», например, в смысле любого из массовых соотношений, упомянутых в настоящем документе, будет представлять собой сумму всех присутствующих видов инозитола.

Как используется в настоящем документе, термин «альфа-лактальбумин» означает и описывает известный белок альфа-лактальбумин, присутствующий в молоке млекопитающих. Как таковой, он может быть легко выделен из молока, в частности, из сыворотки молока различных млекопитающих, например, из коровьего молока, известными специалистам способами, например, с использованием хроматографии/гель-фильтрации, мембранного разделения, ферментативного гидролиза и технологий осаждения/агрегации (Kamau S M, Cheison S C, Chen W, Liu X, Lu R. Alpha-Lactalbumin: Its Production Technologies и Bioactive Peptides. Comprehensive reviews in food science и food safety, 2010, 9, 197-212). Различные ортологи альфа-лактальбумина также коммерчески доступны для приобретения, например, альфа-лактальбумин человека и альфа-лактальбумин быка. В частности, «альфа-лактальбумин» по настоящему изобретению может представлять собой альфа-лактальбумин человека (например, альфа-лактальбумин человека, обозначенный номером CAS 9013-90-5), альфа-лактальбумин быка (например, альфа-лактальбумин быка, обозначенный номером CAS 9051-29-0), альфа-лактальбумин овцы, козий альфа-лактальбумин, альфа-лактальбумин осла, альфа-лактальбумин верблюда, альфа-лактальбумин лошади, альфа-лактальбумин свиньи, альфа-лактальбумин буйвола. Ввиду широкой доступности и, следовательно, низкой стоимости коровьего молока в качестве источника альфа-лактальбумина альфа-лактальбумин быка является особенно предпочтительным. Также предпочтительным является альфа-лактальбумин человека либо в виде, выделенном из грудного молока, либо в рекомбинантной форме. Хотя альфа-лактальбумин человека или рекомбинантный альфа-лактальбумин человека по настоящему изобретению может быть использован любым путем введения, альфа-лактальбумин человека или рекомбинантный альфа-лактальбумин человека является особенно предпочтительным, если предполагается, что путь введения композиций по изобретению или в заявленных применениях и способах предназначен для парентерального введения, например, путем инфузии.

Предшественник альфа-лактальбумина человека содержит 142 аминокислоты в следующей последовательности (регистрационный номер NCBI NP\_002280; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP\\_002280](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_002280)):

MRFFVPLFLVGLFPAILAKQFTKCELSQLLKDIDGYGGIALPELICTMFHTSGYDT  
 QAIVENNESTEYGLFQISNKLWCKSSQVPQRSNICDISCDKFLDDDITDDIMCAKKILDIK  
 GIDYWLANKALCTEKLQWLCEKL

(SEQ ID №: 1).

В вышеуказанной последовательности подчеркнут сигнальный пептид из 19 аминокислот на N-конце SEQ ID №: 1. Зрелая форма альфа-лактальбумина человека соответствует аминокислотам 20-142 (включительно) SEQ ID №: 1, то есть части SEQ ID

№: 1, как показано выше, которая не подчеркнута. Например, следующая последовательность нуклеиновой кислоты (регистрационный номер NCBI NM\_002289; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM\\_002289](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_002289)) кодирует SEQ ID №: 1, приведенную выше, и может использоваться при производстве рекомбинантного альфа-лактальбумина человека:

```

1 atttcaggtt ctgggggta gccaaaatga ggttcttgt ccctctgttc ctggtgggca
61 tctgttccc tgccatctg gccaaagcaat tcacaaaatg tgagctgtcc cagctgctga
121 aagacataga tggttatgga ggcacgctt tgcctgaatt gatctgtacc atgttcaca
181 ccagtggta tgacacaca gccatagtg aaaacaatga aagcacggaa tatggactct
241 tccagatcag taataagctt tgggcaaga gcagccaggc ccctcagtca aggaacatct
301 gtgacatctc ctgtgacaag ttctggatg atgacattac tgatgacata atgtgtgcca
361 agaagatcct ggatataaa ggaattgact actggttggc ccataaagcc ctctgcaactg
421 agaagctgga acagtggctt tgtgagaagt tgtgagtgtc tgctgtcctt ggcacccctg
481 cccactccac actcctggaa tacctctcc ctaatgccac ctcaatttgt ttctttctgt
541 tccccaaag cttatctgtc tctgacctt gggccctgta gtgacatcac cgaattcttg
601 aagactattt tccagggatg cctgagtggt gcaactgagct ctgacccctt actcagtgcc
661 ttgatggca ctttactac agcacagatt tcacctctgt ctgaataaa ggtcccactt
721 tgaagtcaaa aaaaaaaaaa aa
(SEQ ID №: 2)

```

Предшественник альфа-лактальбумина быка содержит 142 аминокислоты в следующей последовательности (регистрационный номер NCBI NP\_776803; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP\\_776803](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_776803)):

```

MMSFVSLLLVGILFHATQAEQLTKCEVFRELKDLKGYGGVSLPEWVCTTFHTSG
YDTQAIVQNNDSTEYGLFQINNKIWCKDDQNPSSNICNISCDKFLDDDLTDDIMCVKKI
LDKVGINYWLANHKALCSEKLDQWLCEKL
(SEQ ID №: 3)

```

В вышеуказанной последовательности подчеркнут сигнальный пептид из 19 аминокислот на N-конце SEQ ID №: 3. Зрелая форма альфа-лактальбумина быка соответствует аминокислотам 20-142 (включительно) SEQ ID №: 3, то есть части SEQ ID №: 3, как показано выше, которая не подчеркнута. Например, следующая последовательность нуклеиновой кислоты (регистрационный номер NCBI NM\_174378; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM\\_174378](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_174378)) кодирует SEQ ID №: 3, приведенную выше, и может использоваться при производстве рекомбинантного альфа-лактальбумина быка:

```

1 atttcagaat ctgggggggt aaccaaaatg atgtccttgg tctctctgct cctggtaggc
61 atcctattcc atgccacca ggtgaacag ttaacaaaat gtgaggtgtt ccgggagctg
121 aaagacttga agggctacgg aggtgtcagt ttgcctgaat gggctgtac cacgtttcat
181 accagtggtt atgacacaca agccatagta caaacaatg acagcacaga atatggactc
241 ttccagataa ataataaaat ttggtgcaaa gacgaccaga accctcactc aagcaacatc
301 tgtaacatct cctgtgacaa gttcctggat gatgatctta ctgatgacat tatgtgtgtc

```

361 aagaagattc tggataaagt aggaattaac tactggttg cccataaage actctgttct  
 421 gagaagctgg atcagtggtct ctgtgagaag ttgtgaacac ctgctgtctt tctgtcttct  
 481 gtctcttttc tgttcttgga actcctctgc cccgtggcta cctcgttttg cttctttgta  
 541 cccccctgaa gctaactcgt ctctgagccc tgggccctgt agtgacaatg gacatgtaag  
 601 gactaatctc caggggtgca tgaatggcgc tctggacttt tgacccttss tcatgtccc  
 661 tgatggcgct ttaaatgcaa cagtacatat tccacttttg tcccgaataa aaagcctgat  
 721 tttg

(SEQ ID №: 4)

Предшественник альфа-лактальбумина овцы содержит 142 аминокислоты в следующей последовательности (регистрационный номер NCBI NP\_001009797; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP\\_001009797](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001009797)):

MMSFVSLLLVGILFHATQAEQLTKCEAFQKLKDLKDYGGVSLPEWVCTAFHTSGYDTQ  
 AIVQNNDSTEYGLFQINNKIWCKDDQNPHSRNICNISCDFLDDDLTDDIVCAKKILDKV  
 GINYWLANHKALCSEKLDQWLCEKL

(SEQ ID №: 5)

В вышеуказанной последовательности сигнальный подчеркнут пептид из 19 аминокислот на N-конце SEQ ID №: 5. Зрелая форма альфа-лактальбумина овцы соответствует аминокислотам 20-142 (включительно) SEQ ID №: 5, то есть части SEQ ID №: 5, как показано выше, которая не подчеркнута. Например, следующая последовательность нуклеиновой кислоты (регистрационный номер NCBI NM\_001009797; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM\\_001009797](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_001009797)) кодирует SEQ ID №: 5, приведенную выше, и может использоваться при производстве рекомбинантного альфа-лактальбумина овцы:

1 ttccaggatc ttaggggta accaaaatga tgcctttgt ctctctgctc ctggtaggca  
 61 tcctattcca tgccaccag gctgaacaat taacaaaatg tgaggcgttc cagaagctga  
 121 aggacttgaa ggactacgga ggtgtcagtt tgcctgaatg ggtctgtacc gcatttcata  
 181 ccagtggtta tgacacacaa gccatagtac aaaacaatga cagcacagaa tatggactct  
 241 tccagataaa taataaaatt tgggtcaaag acgaccagaa ccctactca aggaacatct  
 301 gtaacatctc ctgtgacaag ttctgggatg atgatcttac tgatgacatt gtgtgtgcca  
 361 agaagattct ggataaagta ggaattaact actggttgcc ccataaagca ctctgttctg  
 421 agaagctgga tcagtggtc tgtgagaagt tgtgaacacc tctgtctttt gctgcttctg  
 481 ccctctttct gttctggaa ctctctgccc ccttggtctac ctctgtttgc ttctttgtac  
 541 cccctggaag ctaactgtc tctgagccct gggccctgta gtggcgatgg acatgtaagg  
 601 actaatctct agggatgcat gaatggtgct cgggacattt gacccttget cggtgcccct  
 661 gatagcaatt ttaatgcaac agtgcattt cacttctgt cctgaataaa aggcctgatt  
 721 ctg

(SEQ ID №: 6)

Предшественник альфа-лактальбумина свиньи содержит 142 аминокислоты в следующей последовательности (регистрационный номер NCBI NP\_999525; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP\\_999525](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_999525)):

MMSFVSLLVVGILFP~~AIQAKQFTK~~CELSQVLKDM~~DGYGDITLPEWICTIFHISGYD~~  
TKTIVHDNGSTEYGLFQINNKLWCRDNQIQSKNICGISCDKFLDDDLTDDMMCAKKILD  
NEGIDYWLANHKALCSEKLDQWLCEKM

(SEQ ID №: 7)

В вышеуказанной последовательности подчеркнут сигнальный пептид из 19 аминокислот на N-конце SEQ ID №: 7. Зрелая форма альфа-лактальбумина свиньи соответствует аминокислотам 20-141 (включительно) SEQ ID №: 7, то есть части SEQ ID №: 7, как показано выше, которая не подчеркнута. Например, следующая последовательность нуклеиновой кислоты (регистрационный номер NCBI NM\_214360; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM\\_214360](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_214360)) кодирует SEQ ID №: 7, приведенную выше, и может использоваться при производстве рекомбинантного альфа-лактальбумина свиньи:

1 aaaatgatgt cctttgtctc tctcctcgtg gtggggattc tctttcctgc catccaggcc  
61 aagcaattta caaatgtga gctgtcccag gtgctgaaag acatggatgg ctatggagac  
121 atcactttgc ctgaatggat ctgtaccata ttccatatca gtggtatga cacaaaaacc  
181 attgtgatg acaatggcag cacagaatat ggactcttcc agatcaataa taaactctgg  
241 tgcagagaca accagatcca gtcaaagaac atctgtggca tctcctgtga caaattctg  
301 gatgatgacc ttactgatga catgatgtgt gccaaagaaga tcttgataa tgaagggatt  
361 gactactggt tggcccataa agcactctgt tcagaaaaac tggatcagtg gctctgtgag  
421 aagatgtgaa cacccgctgt ctgctgctt ctgcttctt tatgttctg gaactcctct  
481 tcctaagge tacctcattt tacttctttg tatectcttg aagctaattt gtctctctga  
541 gccctgggcc ctgtagtgat tgttatccgg aactattct ctagagatgc gtgactggtg  
601 cactggattt ttaacctttg ctactgccc ctgattggct gtactacaac agtggattca  
661 ctgtctgaat aaagggctga tcttg

(SEQ ID №: 8)

Предшественник альфа-лактальбумина козы содержит 142 аминокислоты в следующей последовательности (регистрационный номер NCBI NP\_001272564; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP\\_001272564](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001272564)):

MMSFVSLLLVGIL~~FHATQAEQLTK~~CEV~~FQKLKDLKDYGGVSLPEWVCTAFHTSG~~  
YDTQAI~~VQNNDSTEYGLFQINN~~KIWCKDDQNP~~HSRNICNISCDKFLDDDLTDDIVCAKKI~~  
LDKVGINYWLANHKALCSEKLDQWLCEKL

(SEQ ID №: 9)

В вышеуказанной последовательности подчеркнут сигнальный пептид из 19 аминокислот на N-конце SEQ ID №: 9. Зрелая форма альфа-лактальбумина козы соответствует аминокислотам 20-142 (включительно) SEQ ID №: 9, то есть части SEQ ID №: 9, как показано выше, которая не подчеркнута. Например, следующая последовательность нуклеиновой кислоты (регистрационный номер NCBI NM\_001285635;

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM\\_001285635](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_001285635)) кодирует SEQ ID №: 9, приведенную выше, и может использоваться при производстве рекомбинантного альфа-лактальбумина козы:

```

1 ggggggtaac caaatgatg tcctttgtct ctctgctcct ggtaggcatc ctgttccacg
61 ccaccagcagc tgaacaatta acaaaatgtg aggtgttcca gaagctgaag gacttgaagg
121 actacggagg tgcagtttg cctgaatggg tctgtactgc attcatacc agtggttatg
181 acacacaage catagtaca aacaatgaca gcacagaata tggactcttc cagataaata
241 ataaaatttg gtgcaagac gaccagaacc ctactcaag gaacatctgt aacatctcct
301 gtgacaagtt cctggatgat gatcttactg atgacattgt gtgtgccaag aagattctgg
361 ataaagtagg aattaactac tggttggccc ataaagcact ctgttctgag aagctggatc
421 agtggctctg tgagaagttg tgaacacctg ctgtctttgc tgcttctgct ctctttctgt
481 tcttggaaact cctctgcccc ttggctacct cgttttgctt ctttgtacce ccttgaagct
541 aactcgtctc tgaccctgg gcctgtagt gacgatggac atgtaaggac taatctccag
601 ggatgcgtga atgggtctca ggacattga ccttggctcg gtgcccctga tagcactttt
661 aatgcaacag tgcatttcc acttctgtcc tgaataaaag gctgattct gaaaaaaaaa
721 aaaaaaaaaa aaaaa

```

(SEQ ID №: 10)

Предшественник альфа-лактальбумина буйвола содержит 142 аминокислоты в следующей последовательности (регистрационный номер NCBI NP\_001277865; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP\\_001277865](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001277865)):

MMSFVSLLLVGS~~LF~~HATQAEQLTKCEVFRELRLDLKDYGGVSLPEWVCTAFHTSG  
YDTQAIVQNNDSTEYGLFQINNKIWCKDDQNP~~HSS~~NICNISC~~DK~~FLDDDLTDDIMCVKKI  
LDKVGIN~~Y~~WLAN~~K~~ALCSEKLDQWLCEKL

(SEQ ID №: 11)

В вышеуказанной последовательности подчеркнут сигнальный пептид из 18 аминокислот на N-конце SEQ ID №: 11. Зрелая форма альфа-лактальбумин буйвола соответствует аминокислотам 19-142 (включительно) SEQ ID №: 11, то есть части SEQ ID №: 11, как показано выше, которая не подчеркнута. Например, следующая последовательность нуклеиновой кислоты (регистрационный номер NCBI NM\_001290936; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM\\_001290936](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_001290936)) кодирует SEQ ID №: 11, приведенную выше, и может использоваться при производстве рекомбинантного альфа-лактальбумина буйвола:

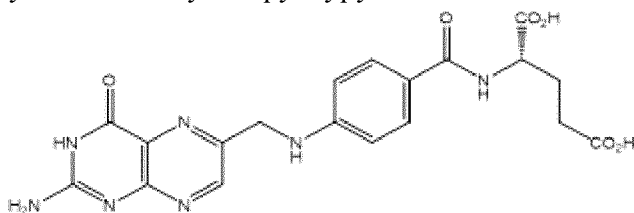
```

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

```

(SEQ ID №: 12)

Как используется в настоящем документе, термин «источник фолата» или грамматически связанные термины, такой как «фолатный источник», означают любое соединение, которое при введении в организм обеспечивает источник фолата для организма. Одним из таких источников фолиевой кислоты является фолиевая кислота, имеющая признанное в данной области определение как соединение химической формулы  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ , обозначающей N-(4-[(2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил]амино}бензоил)-L-глутаминовую кислоту (название по IUPAC (2S)-2-[[4-[(2-амино-4-оксо-1Н-птеридин-6-ил)метиламино]бензоил]амино]пентандиовая кислота), и имеющую химическую структуру:



Источником фолата также может быть сам фолат, например, в одной из солевых форм депротонированной фолиевой кислоты. Другим подходящим источником фолата является 5-метилтетрагидрофолат.

Как используется в настоящем документе, термин «массовое соотношение» применяется к относительным количествам двух веществ, например, в композиции, и обозначает отношение массы одного соединения к массе другого соединения в соответствующей композиции. В частности, массовое соотношение не учитывает массу любых наполнителей, вспомогательных веществ, разбавителей и т. д., которые, помимо веществ, для которых указано массовое соотношение, также могут присутствовать в композиции. В качестве конкретного необязывающего примера, композиция, содержащая массовое соотношение инозитол:альфа-лактальбумин 8:1, обозначает композицию, в которой количество инозитола по массе превышает количество альфа-лактальбумина в 8 раз, независимо от массы любых дополнительных наполнителей, вспомогательных веществ, разбавителей и т. д., которые могут присутствовать в композиции. В случае, если речь идет о чем-то другом, кроме твердой композиции, указанное массовое соотношение в рассматриваемой композиции относится к массовым количествам компонентов в этой композиции в их соответствующей твердой форме до сольubilизации, эмульгирования, суспендирования и т. д.

Хотя в настоящей заявке упоминаются отдельные варианты осуществления, следует понимать, что любой вариант осуществления и его признаки могут быть свободно объединены с любым другим вариантом осуществления и его признаками, даже при отсутствии явного заявления об этом. Такие комбинации одного варианта осуществления с другим, или одного или нескольких признаков в любом одном варианте осуществления с одним или несколькими признаками в любом другом варианте осуществления, таким образом, как понятно специалисту, относятся к описанию настоящей поданной заявки.

### Композиции, содержащие инозитол и альфа-лактальбумин

При рассмотрении проблемы предоставления улучшенных композиций, применений и способов для облегчения медицинских состояний, таких как бесплодие или недостаточность репродуктивной функции, в частности, бесплодие или недостаточность репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, или для облегчения самих PCOS или ановуляции, изобретатели неожиданно обнаружили, что полезный эффект из-за введения инозитола, например, мио-инозитола, отдельно или в смеси с D-хиро-инозитолом может быть усилен комбинированным введением с альфа-лактальбумином. Например, как описано в настоящем документе и показано далее в примерах, уровни инозитола в плазме крови, например, мио-инозитола, выше после его комбинированного введения с альфа-лактальбумином, чем после введения инозитола, например, мио-инозитола, без альфа-лактальбумина.

Не будучи связанными теорией, авторы изобретения полагают, что повышенный уровень инозитола в плазме, например, мио-инозитола, может быть связан с усилением переноса через стенку кишки в присутствии альфа-лактальбумина. Ввиду этого композиция может, предпочтительно, представлять собой композицию, подходящую для пероральной доставки, например, в виде таблетки, включая, но не ограничиваясь этим, шипучую или многослойную таблетку; порошок, например саше; твердую капсулу; мягкую желатиновую капсулу; сироп; крахмальную капсулу; пастилку; леденец или жидкий препарат.

Неожиданно обнаружено, что комбинированное введение альфа-лактальбумина с инозитолом влечет за собой важные терапевтические преимущества при лечении и предупреждении бесплодия и недостаточности репродуктивной функции, особенно бесплодия и недостаточности репродуктивной функции, вызванные PCOS или ановуляцией, или при лечении и предупреждении самих PCOS или ановуляции. Например, в то время как многие пациенты, страдающие бесплодием, недостаточностью репродуктивной функции, ановуляторной PCOS, хорошо реагируют на лечение одним только мио-инозитолом, подгруппа этих пациентов остается устойчивой к лечению одним только мио-инозитолом. Важно, что авторы настоящего изобретения обнаружили, что комбинированное введение инозитола, например, мио-инозитола, вместе с альфа-лактальбумином может эффективно лечить таких резистентных пациентов, которые не реагировали на монотерапию инозитолом. В этом случае настоящее изобретение дает возможность лечения от бесплодия, недостаточности репродуктивной функции, ановуляции или PCOS пациентов, которые при существующих методах лечения в противном случае остались бы трудно поддающимися лечению и неизлечимыми. Это в конечном итоге приводит к расширению возможностей лечения и предупреждения бесплодия, недостаточности репродуктивной функции, ановуляции и PCOS у женщин детородного возраста до степени, ранее невозможной.

Соответственно, один аспект настоящего изобретения относится к композиции, содержащей, практически состоящей из, или состоящей из инозитола и альфа-





особенно предпочтительном варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин присутствуют в композиции по изобретению в относительном массовом соотношении примерно 40:1. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин присутствуют в композиции по изобретению в относительном массовом соотношении 40:1. Следует понимать, что каждое из вышеуказанных массовых соотношений и диапазонов массовых соотношений относится к количествам инозитола и альфа-лактальбумина, которые композиция по изобретению может включать, из которых может практически состоять или состоять.

Специалисту понятно, что «композиция» предназначена для использования при лечении или предотвращении конкретных патологических состояний, определенных в настоящем документе. Композиция также может быть использована для устранения физиологических состояний, при которых желательно повышенное потребление инозитола. Соответственно, композиция по изобретению, следовательно, может быть в соответствующей лекарственной форме, то есть в фармацевтической композиции. Таким образом, специалист в данной области поймет, что композиции по изобретению, предназначенные для лечения или предотвращения патологических состояний по предшествующему уровню техники, сами по себе не являются пищевым продуктом или напитком, то есть сами по себе не являются продуктом, который в противном случае потребляли бы для поддержания жизни. В частности, сама композиция по изобретению не будет пищевым продуктом или напитком (например, не будет молочным продуктом, например продуктом на основе бычьего молока, таким как продукт на основе сыворотки), или не будет пищевым батончиком, например зерновой пищевой батончик), хотя такие пищевые продукты и напитки описываются и рассматриваются как отдельные аспекты настоящего изобретения, отличные от композиции по изобретению как таковой.

Различные типы инозитола и альфа-лактальбумина были представлены выше. Особенно предпочтительной является комбинация мио-инозитола и альфа-лактальбумин в любых из вышеуказанных массовых соотношениях. Также предпочтительной является комбинация D-хиро-инозитола и альфа-лактальбумина в любых из вышеуказанных массовых соотношениях. Также предпочтительной является смесь мио-инозитола, D-хиро-инозитола и альфа-лактальбумина, где масса инозитола относится к общей массе мио-инозитола и D-хиро-инозитола. В таких композициях, содержащих как мио-инозитол, так и D-хиро-инозитол в качестве «инозитола», относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола (мио-инозитол:D-хиро-инозитол) может быть от примерно 10:1 до 100:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть между от 10:1 до 100:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть от примерно 20:1 до 80:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть между 20:1 и 80:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть от примерно 30:1 до 60:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть между 30:1 и 60:1.

Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть от примерно 35:1 до 50:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть между 35:1 и 50:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть примерно 40:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть 40:1.

Понятно, что установление определенного количества инозитола в композиции по изобретению является достаточным для автоматического установления соответствующего количества альфа-лактальбумина в композиции по изобретению в соответствии с вышеуказанными массовыми соотношениями инозитол:альфа-лактальбумин. Соблюдение приведенных выше массовых соотношений инозитол:альфа-лактальбумин гарантирует, что композиция по настоящему изобретению может дать полезный технический эффект при лечении или предупреждении бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, особенно бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, или при лечении или предупреждении самих PCOS или ановуляции. Тем не менее, авторы изобретения обнаружили, что обеспечение определенного минимального количества инозитола в композиции по изобретению может быть полезным для обеспечения того, что желаемый терапевтический или профилактический эффект может быть достигнут при разумном количестве введений. Как правило, успешное лечение бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, особенно бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, а также успешное лечение самих PCOS или ановуляции, например, таким образом, что ранее отсутствовавшая овуляция восстанавливается, может быть достигнуто путем ежедневного введения до 6000 мг инозитола или примерно 4000 мг инозитола. Конечно, ежедневное введение этого количества инозитола может быть достигнуто с использованием любой композиции, придерживающейся массовых соотношений инозитол:альфа-лактальбумин, как описано выше, единственное различие между композициями с различными массовыми соотношениями инозитол:альфа-лактальбумин заключается в частоте, с которой такую композицию необходимо вводить для достижения заданного ежедневного целевого количества инозитола. Однако с точки зрения влияния любого такого повторного введения на качество жизни пациента может быть удобно обеспечить минимальное количество инозитола в композиции, чтобы соответственно уменьшить количество ежедневных введений, необходимых для достижения заданного ежедневного целевого количества инозитола, например, суточного целевого количества инозитола, указанного выше.

Следовательно, в некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению может преимущественно содержать такое количество как примерно 6000 мг инозитола или примерно 500-4000 мг инозитола. Композиция по изобретению также может преимущественно содержать между 500 и 4000 мг инозитола. Композиция по изобретению также может преимущественно содержать примерно 1000-3000 мг

инозитола. Композиция по изобретению также может преимущественно содержать между 1000 и 3000 мг инозитола. В особенно предпочтительных вариантах осуществления композиция по изобретению содержит примерно 600 мг инозитола или примерно 2000 мг инозитола. В следующих особенно предпочтительных вариантах осуществления композиция по изобретению содержит 600 мг инозитола или 2000 мг инозитола. Особенно предпочтительны являются последние варианты осуществления, в которых композиция по изобретению содержит примерно 2000 мг инозитола, 2000 мг инозитола, примерно 3000 мг инозитола, или 3000 мг инозитола, поскольку такие композиции необходимо вводить два раза в день с целью достижения ежедневного целевого количества такого количества как примерно 6000 мг инозитола или 4000 мг инозитола. Композиция по изобретению, содержащая примерно 2000 мг инозитола, в которой массовое соотношение инозитол:альфа-лактальбумин составляет, например, примерно 8:1-50:1 или между 8:1-50:1, подразумевает соответствующее количество альфа-лактальбумина в диапазоне от 40 до 250 мг или от 40 до 250 мг, соответственно. Как упомянуто выше, особенно предпочтительное массовое соотношение инозитол:альфа-лактальбумин составляет примерно 40:1, что при условии примерно 2000 мг инозитола, например, мио-инозитола, в композиции по изобретению подразумевает примерно 50 мг альфа-лактальбумина в композиции по изобретению. Таким образом, композиции по изобретению, содержащие примерно 2000 мг инозитола и примерно 50 мг альфа-лактальбумина, являются особенно предпочтительными, поскольку они обеспечивают идеальный баланс между терапевтической эффективностью и приемлемым воздействием на качество жизни пациента.

И наоборот, подразумевается, что установление определенного количества альфа-лактальбумина в композиции по изобретению является достаточным для автоматического установления соответствующего количества инозитола в композиции по изобретению в соответствии с вышеуказанными массовыми соотношениями инозитол:альфа-лактальбумин. В одном варианте осуществления композиция по изобретению содержит примерно 10-500 мг альфа-лактальбумина. В другом варианте осуществления композиция по изобретению содержит между 10 и 500 мг альфа-лактальбумина. В другом варианте осуществления композиция по изобретению содержит примерно 20-100 мг альфа-лактальбумина. В другом варианте осуществления композиция по изобретению содержит между 20 и 100 мг альфа-лактальбумина. В другом варианте осуществления композиция по изобретению содержит примерно 30-70 мг альфа-лактальбумина. В другом варианте осуществления композиция по изобретению содержит между 30 и 70 мг альфа-лактальбумина. В другом варианте осуществления композиция по изобретению содержит примерно 50 мг альфа-лактальбумина. В другом варианте осуществления композиция по изобретению содержит 50 мг альфа-лактальбумина. Предполагая, что соотношение инозитол:альфа-лактальбумин составляет примерно 40:1, композиция, содержащая примерно 50 мг альфа-лактальбумина, предполагает в том же составе примерно 2000 мг инозитола, например, мио-инозитола. Композиции по изобретению, содержащие

примерно 2000 мг инозитола, например, мио-инозитола, и примерно 50 мг альфа-лактальбумина, таким образом, особенно предпочтительны по причинам, изложенным выше.

Как изложено в настоящем документе выше, инозитол в композиции по изобретению может быть одним или несколькими из 9 изомеров инозитола, в частности, мио-инозитол, D-хиро-инозитол или их смесь, в любых массовых соотношениях, в частности, указанных в настоящем документе выше. Предпочтительно, альфа-лактальбумин представляет собой альфа-лактальбумин человека или быка. В особенно предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению содержит мио-инозитол и альфа-лактальбумина человека в относительном массовом соотношении 40:1, например, примерно 2000 мг мио-инозитола и примерно 50 мг альфа-лактальбумина человека. Еще в особенно предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению содержит мио-инозитол и альфа-лактальбумин быка в относительном массовом соотношении 40:1, например, примерно 2000 мг мио-инозитола и примерно 50 мг альфа-лактальбумина быка.

Композиции по изобретению могут, кроме того, содержать источник фолата, предпочтительно, фолиевую кислоту, то есть N-(4-{{(2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил}амино}бензоил)-L-глутаминовую кислоту. Добавление источника фолата, предпочтительно, фолиевой кислоты, в композицию по настоящему изобретению может быть выгодным ввиду известной важности фолата в процессе беременности, в частности, для предотвращения таких деформаций, как расщелина позвоночника. Принимая во внимание положительный эффект композиции по изобретению при лечении или предупреждении бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, а также при лечении или предупреждении самих PCOS или ановуляции, композицию по изобретению, вероятно, будут принимать женщины детородного возраста, которые безуспешно пытались забеременеть, чтобы способствовать желаемой беременности. В этом случае наличие накопленного запаса фолата является преимуществом для правильной беременности во время ожидаемой беременности. В самом широком смысле, включение источника фолата, предпочтительно фолиевой кислоты, в композицию по изобретению поддерживает последующий процесс, которому в конечном итоге способствует композиция по изобретению. Однако источник фолата, предпочтительно, фолиевая кислота, сам по себе не является необходимым для предотвращения или лечения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, и не является необходимым для профилактики или лечения самих PCOS или ановуляции. Действительно, было проведено несколько контролируемых клинических испытаний, связанных с лечением PCOS, с использованием фолиевой кислоты в качестве плацебо, и было установлено, что в выбранной популяции не было обнаружено никакого специфического эффекта, связанного с фолиевой кислотой (смотри, например, 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; и 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). Соответственно, технический эффект, описанный в настоящем документе, относящийся к лечению бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, а также относящийся к лечению самих PCOS или ановуляции, может быть достигнут с помощью инозитола и альфа-лактальбумина только в двойной комбинации, без источника фолиевой кислоты, например фолиевой кислоты.

В одном варианте осуществления композиция по изобретению содержит источник фолата, предпочтительно, фолиевую кислоту, в соответственном массовом соотношении альфа-лактальбумин:источник фолата примерно 1:0,001-1:0,01. В другом варианте осуществления массовое соотношение альфа-лактальбумин:источник фолата составляет между 1:0,001 и 1:0,01. В другом варианте осуществления массовое соотношение альфа-лактальбумин:источник фолата составляет примерно 1:0,002-1:0,008. В другом варианте осуществления массовое соотношение альфа-лактальбумин:источник фолата составляет между 1:0,002-1:0,008. В другом варианте осуществления массовое соотношение альфа-лактальбумин:источник фолата составляет примерно 1:0,003-1:0,006. В другом варианте осуществления массовое соотношение альфа-лактальбумин:источник фолата составляет между 1:0,003-1:0,006. В другом варианте осуществления массовое соотношение альфа-лактальбумин:источник фолата составляет примерно 1:0,004.

В другом варианте осуществления массовое соотношение альфа-лактальбумин:источник фолата составляет 1:0,004. Понятно, что конкретным типом инозитола в композиции по изобретению может быть любой из изомеров инозитола или их смеси, представленные выше. Например, в предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция содержит примерно 2000 мг инозитола, примерно 50 мг альфа-лактальбумина и примерно 200 мкг фолиевой кислоты. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция содержит примерно 2000 мг мио-инозитола, примерно 50 мг альфа-лактальбумина человека и примерно 200 мкг фолиевой кислоты. В еще одном особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция содержит 2000 мг мио-инозитола, 50 мг альфа-лактальбумина человека и 200 мкг фолиевой кислоты. В еще одном особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция содержит примерно 2000 мг мио-инозитола, примерно 50 мг альфа-лактальбумина быка и примерно 200 мкг фолиевой кислоты. В еще одном особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция

содержит 2000 мг мио-инозитола, 50 мг альфа-лактальбумина быка и 200 мкг фолиевой кислоты.

Как описано выше, композиция по изобретению сама по себе предназначена для основного применения при лечении или предупреждении определенных патологических состояний. Композиция также может быть использована для устранения физиологических состояний, при которых желательно повышенное потребление инозитола. Как таковой, он, как правило, будет производиться в соответствии с процессами, установленными для производства фармацевтических продуктов. Соответственно, в одном варианте осуществления композиция по изобретению представляет собой фармацевтическую композицию. Композиции по изобретению, включая фармацевтические композиции, могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый ингредиент. Хотя композицию по настоящему изобретению, включая фармацевтическую композицию, можно самостоятельно вводить субъекту, следует понимать, что добавление одного или нескольких фармацевтически приемлемых ингредиентов помимо инозитола и альфа-лактальбумина может быть выгодным для того, чтобы сделать композицию более подходящей для непосредственного введения субъекту данным заранее определенным путем. Соответственно, композиция по изобретению, включающая «фармацевтическую композицию», может быть составлена так, чтобы содержать, помимо инозитола и альфа-лактальбумина, фармацевтически приемлемый ингредиент, который делает композицию более подходящей или особенно подходящей для непосредственного введения субъекту данным путем, без дальнейшей проработки. Эта пригодность может относиться к ряду различных путей введения, включая пероральный, парентеральный, трансмукозальный, трансуретральный, трансректальный, вагинальный или перивагинальный, местный, трансдермальный или внутрипузырный, как дополнительно изложено ниже. Для случаев, когда они присутствуют, такие ингредиенты, а также их полезное влияние на пригодность композиции по изобретению для различных путей введения, изложены ниже.

#### а) Состав композиции по изобретению, подходящий для перорального введения

Композиция по изобретению, подходящая для перорального введения может быть приготовлена, упакована или продаваться в виде дискретной твердой единицы дозы, включающей саше (например, порошок в саше), таблетку, твердую или мягкую капсулу, крахмальную капсулу, пастилку или леденец, каждая из которых содержит заранее определенное количество инозитола и альфа-лактальбумина в соотношении, как указано в настоящем документе. Другие составы, подходящие для перорального введения, включают порошкообразный или гранулированный состав, водную или масляную суспензию, водный или масляный раствор или эмульсию. Как используется в настоящем документе, «маслянистая» жидкость содержит углеродсодержащее жидкое вещество, которое имеет менее полярный характер, чем вода.

Особенно предпочтительно, чтобы дискретная единица твердой дозы композиции по изобретению была в виде порошка, в частности, представленного в форме саше. Как используется в настоящем документе, термин «саше» относится к герметичному пакету,

содержащему композицию по изобретению. Пакет может быть изготовлен из бумаги, вошеной бумаги, пластифицированной бумаги или комбинации бумаги и фольги. Материал, из которого изготовлено саше, предпочтительно, является непроницаемым для окружающей влаги и других потенциальных атмосферных загрязнений, так что при герметизации указанного саше композиция по изобретению в виде содержащегося в нем порошка до использования остается в свободно текучей форме.

Таблетка, содержащая инозитол и альфа-лактальбумин, может быть изготовлена, например, прессованием или формованием инозитола и альфа-лактальбумина, необязательно, с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть изготовлены в подходящем устройстве прессованием инозитола и альфа-лактальбумина, взятых в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулированный препарат, необязательно смешанный с одним или несколькими из следующих: связующее, смазывающее вещество, вспомогательное вещество, поверхностно-активное вещество и диспергирующий агент. Формованные таблетки могут, например, быть изготовлены путем формования в подходящем устройстве смеси инозитола и альфа-лактальбумина, фармацевтически приемлемого носителя и по меньшей мере достаточного количества жидкости для увлажнения смеси.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, используемые при изготовлении таблеток, включают, но не ограничиваются ими, инертные разбавители, гранулирующие и разрыхляющие агенты, связующие агенты и смазывающие агенты. Известные диспергирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, картофельный крахмал и натрий крахмал гликолят. Известные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, лаурилсульфат натрия. Известные разбавители включают, но не ограничиваются ими, карбонат кальция, карбонат натрия, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, фосфат кальция, гидрофосфат кальция и фосфат натрия. Известные гранулирующие и разрыхляющие агенты включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал и альгиновую кислоту. Известные связующие агенты включают, но не ограничиваются ими, желатин, аравийскую камедь, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон и гидроксипропилметилцеллюлозу. Известные смазывающие агенты включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, стеариновую кислоту, диоксид кремния и тальк.

Таблетки могут быть без покрытия, или они могут быть покрыты оболочкой, используя известные способы для достижения замедленной дезинтеграции в желудочно-кишечном тракте у субъекта, обеспечивая тем самым замедленное высвобождение и абсорбцию инозитола и альфа-лактальбумина. После приема внутрь композиция по изобретению будет преимущественно высвободиться до ее попадания в тонкий кишечник, где происходит первичное всасывание инозитола. Например, для покрытия таблеток может быть использован такое вещество, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Таблетки могут дополнительно содержать подсластитель,

ароматизатор, краситель, консервант или некоторую их комбинацию для получения фармацевтически привлекательного и приятного на вкус препарата.

Твердые капсулы, содержащие инозитол и альфа-лактальбумин, могут быть изготовлены с использованием физиологически разлагаемой композиции, такой как желатин или производные целлюлозы. Такие твердые капсулы содержат инозитол и альфа-лактальбумин и могут дополнительно содержать дополнительные ингредиенты, включая, например, инертный твердый разбавитель, такой как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин.

Мягкие желатиновые капсулы, содержащие инозитол и альфа-лактальбумин, могут быть получены с использованием физиологически разлагаемой композиции, такой как желатин, в сочетании с пластификатором (то есть глицерином) в качестве основного компонента мягкой желатиновой оболочки. Мягкие желатиновые капсулы могут содержать жидкий или полутвердый раствор, суспензию или микроэмульсионный преконцентрат. Наполнитель мягкой капсулы содержит инозитол и альфа-лактальбумин, которые могут быть смешаны с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин, оливковое масло, соевое масло, подсолнечное масло, лецитин, такой как, например, соевый лецитин или лецитин подсолнечника, триглицериды со средней длиной цепи, полиглицерин олеат, пчелиный воск, моно- и диглицериды жирных кислот или комбинации любых из вышеперечисленных.

Жидкие составы композиции по изобретению, которые особенно подходят для перорального введения, могут быть приготовлены, упакованы и продаваться либо в жидкой форме, либо в форме сухого продукта, предназначенного для разведения водой или другим подходящим носителем перед приемом внутрь.

Жидкие суспензии могут быть приготовлены с использованием обычных методов для получения суспензии активного ингредиента в водном или масляном носителе. Водные носители включают, например, воду и изотонический солевой раствор. Масляные носители включают, например, миндальное масло, жирные сложные эфиры, этиловый спирт, растительные масла, такие как арахисовое, оливковое, кунжутное или кокосовое масло, фракционированные растительные масла и минеральные масла, такие как жидкий парафин. Жидкие суспензии могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, включая, но не ограничиваясь ими, суспендирующие агенты, диспергирующие или смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, средства, уменьшающие раздражение, консерванты, буферы, соли, ароматизаторы, красители и подсластители. Масляные суспензии могут дополнительно содержать загуститель. Известные суспендирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, сироп сорбита, гидрогенизированные пищевые жиры, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь, аравийскую камедь и производные целлюлозы, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза. Известные диспергирующие или смачивающие агенты включают, но не ограничиваются ими, природные фосфатиды, такие как лецитин, продукты конденсации алкиленоксида с



жирной кислотой, с длинноцепочечным алифатическим спиртом, с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и гексита, или с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленстеарат, гептадекаэтиленоксицетанол, полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, соответственно). Известные эмульгирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, лецитин и аравийскую камедь. Известные консерванты включают, но не ограничиваются ими, метил, этил или н-пропил парагидроксibenзоаты, аскорбиновую кислоту и сорбиновую кислоту. Известные подсластители включают, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит, сахарозу и сахарин. Известные загустители для масляных суспензий включают, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт.

Порошкообразные и гранулированные составы композиции, например, фармацевтическая композиция по изобретению, могут быть приготовлены с использованием известных способов. Такие составы, используемые, например, для изготовления саше или таблеток, для заполнения капсул или для приготовления водной или масляной суспензии или раствора путем добавления к ним водного или масляного носителя, могут быть введены субъекту непосредственно. Каждый из этих составов может дополнительно содержать один или несколько диспергирующих или смачивающих агентов, суспендирующих агентов и консервантов. Также в эти составы могут быть включены дополнительные вспомогательные вещества, такие как наполнители и подсластители, ароматизаторы или красители.

Композиция по изобретению также может быть приготовлена, упакована или продаваться в виде эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле. Масляной фазой может быть растительное масло, такое как оливковое или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их комбинация. Такие композиции могут дополнительно содержать один или несколько эмульгирующих агентов, таких как природные камеди, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как соевый или лецитиновый фосфатид, сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из комбинаций жирных кислот и ангидридов гексита, такой как сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации таких неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такой как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эти эмульсии могут также содержать дополнительные ингредиенты, включая, например, подсластители или ароматизаторы.

Способы пропитки или нанесения покрытия на материал с химическим составом известны в данной области техники и включают, но не ограничиваются этим, способы нанесения или присоединения химического состава на поверхность, способы введения химического состава в структуру материала в процессе синтеза вещества (например, такого как физиологически разлагаемое вещество) и способы абсорбции водного или масляного раствора или суспензии в абсорбирующий материал с последующей сушкой или без нее.

**в) Состав композиции по изобретению, подходящий для парентерального введения**

Для парентерального введения композиция по изобретению, содержащая инозитол и альфа-лактальбумин, может быть составлена для инъекции или инфузии, например, для внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или инфузии, или для введения в виде болюсной дозы и/или непрерывной инфузии. Можно использовать суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе, необязательно содержащие другие агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты, такие как упомянутые выше.

При составлении композиции по изобретению для парентерального введения субъекту может быть полезным предоставить альфа-лактальбумин в виде альфа-лактальбумина человека, например, рекомбинантного альфа-лактальбумина человека, описанного в настоящем документе выше. Таким образом, можно минимизировать риск запуска нежелательных иммуногенных реакций у субъекта против белковых веществ, отличных от белков человека.

Композиция по изобретению, содержащая инозитол и альфа-лактальбумин, может стать особенно подходящей для парентерального введения путем приготовления препарата с фармацевтически приемлемым носителем, таким как стерильная вода или стерильный изотонический солевой раствор. Такие составы могут быть приготовлены, упакованы или продаваться в виде, подходящем для болюсного введения или для непрерывного введения. Инъецируемые препараты могут быть приготовлены, упакованы или продаваться в виде стандартной лекарственной форме, такой как в ампулах, разрушаемых или иных, или в многодозовых контейнерах, содержащих консервант. Композиции, особенно подходящие для парентерального введения, включают, но не ограничиваются ими, суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных носителях, пасты и имплантируемые составы с замедленным высвобождением или биоразлагаемые. Такие композиции могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, включая, но не ограничиваясь ими, суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты. В одном варианте осуществления композиция по изобретению, которая особенно подходит для парентерального введения, активный ингредиент представлен в сухом (например, порошкообразной или гранулированной) виде для разведения подходящим носителем (например, стерильной апиrogenной водой) перед парентеральным введением восстановленной композиции.

Композиция по изобретению может быть приготовлена, упакована или продаваться в виде стерильной инъецируемой водной или масляной суспензии или раствора. Эти суспензия или раствор могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники и могут содержать, помимо активного ингредиента, дополнительные ингредиенты, такие как диспергирующие агенты, смачивающие агенты или суспендирующие агенты, описанные в настоящем документе. Такие стерильные инъецируемые композиции могут быть получены с использованием нетоксичного, парентерально приемлемого разбавителя или растворителя, такого как, например, вода или 1,3-бутандиол. Другие приемлемые разбавители и растворители включают, но не ограничиваются ими, раствор Рингера,

изотонический раствор хлорида натрия и фиксированные масла, такие как синтетические моно- или диглицериды. Другие обычные парентерально вводимые препараты включают препараты, которые содержат активный ингредиент в микрокристаллической форме, в липосомном препарате или в качестве компонента биоразлагаемой полимерной системы. Композиции для замедленного высвобождения или имплантации могут содержать фармацевтически приемлемые полимерные или гидрофобные материалы, такие как эмульсия, ионообменная смола, труднорастворимый полимер или труднорастворимая соль.

с) Состав композиции по изобретению, подходящий для трансмукозального введения

Композиция по изобретению, содержащая инозитол и альфа-лактальбумин, может быть составлена так, чтобы она подходила для трансмукозального введения. Композиция может включать любые вещества или единичную дозу, подходящую для нанесения на слизистую ткань. Например, выбранный активный агент может вводиться в слизистую оболочку щеки в виде адгезивной таблетки или пластыря, сублингвально вводимым путем помещения твердой лекарственной формы под язык, лингвально вводимым путем помещения твердой лекарственной формы на язык, вводимым назально в виде капель или назального спрея, неаэрозольным жидким препаратом или сухим порошком, помещенным внутри или вблизи прямой кишки («трансректальный» состав) или вводимым в уретру в виде суппозитория, мази или тому подобного.

д) Состав композиции по изобретению, подходящий для трансуретрального введения

Композиция по изобретению, содержащая инозитол и альфа-лактальбумин, также может быть составлена так, чтобы она подходила для трансуретрального введения. В этом случае композиция по изобретению может содержать уретральную лекарственную форму, содержащую активный агент и один или несколько выбранных носителей или наполнителей, таких как вода, силикон, воски, вазелин, полиэтиленгликоль («ПЭГ»), пропиленгликоль («ПГ»), липосомы, сахара, такие как маннит и лактоза, и/или множество других материалов. Усилитель трансуретральной проницаемости может быть включен в дозируемую форму. Примеры подходящих усилителей проницаемости включают диметилсульфоксид («ДМСО»), диметилформамид («ДМФА»), N, N-диметилацетамид («ДМА»), децилметилсульфоксид («C10 MSO»), монолаурат полиэтиленгликоля («PEGML»), глицерин монолаурат, лецитин, 1-замещенные азациклопептан-2-оны, в частности, 1-н-додецилциклопептан-2-он, поверхностно-активные вещества, как обсуждалось выше, включая, например, TWEEN-80™, и низшие алканола, такие как этанол.

е) Состав композиции по изобретению для трансректального введения

Композиция по изобретению, содержащая инозитол и альфа-лактальбумин, также может быть составлена так, чтобы она подходила для трансректального введения. Трансректальные лекарственные формы могут включать ректальные суппозитории, кремы, мази и жидкие препараты (клизмы). Композиция для суппозитория, крема, мази

или жидкости для трансректальной доставки содержит инозитол и альфа-лактальбумин и один или несколько обычных нетоксичных носителей, подходящих для трансректального введения лекарственного средства. Трансректальные лекарственные формы композиции по изобретению могут быть изготовлены с использованием обычных способов. Трансректальная дозированная единица может быть изготовлена для быстрого распада или в течение нескольких часов. Период времени для полной дезинтеграции может находиться в диапазоне от примерно 10 минут до примерно 6 часов, например, менее чем примерно 3 часа.

f) Состав композиции по изобретению, подходящий для вагинального или перивагинального введения.

Композиция по изобретению, содержащая инозитол и альфа-лактальбумин, также может быть составлена так, чтобы она была особенно подходящей для вагинального или перивагинального введения. Подходящие лекарственные формы для этой цели могут включать вагинальные суппозитории, кремы, мази, жидкие составы, пессарии, тампоны, гели, пасты, пены или спреи. Суппозиторий, крем, мазь, жидкая композиция, пессарий, тампон, гель, паста, пена или спрей для вагинальной или перивагинальной доставки включают терапевтически эффективное количество выбранного активного агента и один или несколько обычных нетоксичных носителей, подходящих для вагинального или перивагинального введения лекарственного средства. Вагинальные или перивагинальные формы по настоящему изобретению могут быть изготовлены с использованием обычных способов, как, например, описано в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше. Вагинальная или перивагинальная дозированная единица может быть изготовлена для быстрого распада или в течение нескольких часов. Период времени для полной дезинтеграции может находиться в диапазоне от примерно 10 минут до примерно 6 часов, например, менее чем примерно 3 часа.

g) Состав композиции по изобретению, подходящий для составов для местного применения

Композиция по изобретению, содержащая инозитол и альфа-лактальбумин, также может быть составлена так, чтобы она была особенно подходящей для местного применения. Подходящие лекарственные формы для этой цели могут включать любую форму, подходящую для нанесения на поверхность тела, и могут включать, например, мазь, крем, гель, лосьон, раствор, пасту или тому подобное и/или могут быть приготовлены так, чтобы содержать липосомы, мицеллы и/или микросферы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения составы для местного применения представляют собой мази, кремы и гели.

h) Состав композиции по изобретению, подходящий для трансдермального введения

Композиция по изобретению, содержащая инозитол и альфа-лактальбумин, также может быть составлена так, чтобы она была особенно подходящей для трансдермального введения. Как известно специалисту в данной области, трансдермальное введение

включает доставку фармацевтических соединений посредством чрескожного введения соединения в системный кровоток пациента. Это может быть осуществлено, например, с помощью трансдермальных пластырей или устройств для ионтофореза. В трансдермальные пластыри также могут быть включены другие компоненты, помимо инозитола и альфа-лактальбумина. Например, композиции и/или трансдермальные пластыри могут быть составлены с одним или несколькими консервантами или бактериостатическими агентами, включая, но не ограничиваясь этим, метилгидроксibenзоат, пропилгидроксibenзоат, хлоркрезол, хлорид бензалкония и тому подобное. Лекарственные формы заявляемой композиции для местного введения инозитола и альфа-лактальбумина могут включать кремы, спреи, лосьоны, гели, мази, глазные капли, капли в нос, ушные капли и тому подобное. В таких лекарственных формах ингредиенты композиции по настоящему изобретению могут быть смешаны с образованием белого, мягкого, гомогенного непрозрачного крема или лосьона, например, с 1% или 2% (мас./мас.) бензилового спирта в качестве консерванта, эмульсионного воска, глицерина, изопропил пальмитата, молочной кислоты, очищенной воды и раствора сорбита. Кроме того, композиции могут содержать полиэтиленгликоль 400. Они могут быть смешаны с образованием мазей, например, с 2% (мас./мас.) бензилового спирта в качестве консерванта, белого вазелина, эмульсионного воска и тенокса II (бутилированный гидроксанизол, пропилгаллат, лимонная кислота, пропиленгликоль). Тканые прокладки или рулоны перевязочного материала, например марли, могут быть пропитаны композициями в растворе, лосьоне, креме, мази или другой подобной форме, а также могут быть использованы для местного применения. Композиции могут также наноситься местно с использованием трансдермальной системы, такой как система из полимерного адгезива на основе акрила со смолистым сшивающим агентом, пропитанным композицией и наложенным слоем на непроницаемую подложку.

Примеры подходящих контактирующих с кожей адгезивных материалов включают, но не ограничиваются ими, полиэтилены, полисилоксаны, полиизобутилены, полиакрилаты, полиуретаны и тому подобное. В качестве альтернативы, резервуар с лекарственным средством и адгезив, контактирующий с кожей, представляют собой отдельные и различные слои, причем адгезив находится под резервуаром, который в этом случае может представлять собой либо полимерную матрицу, как описано выше, либо резервуар с жидкостью или гидрогелем, либо принимать некоторую другую форму.

#### i) Состав композиции по изобретению, подходящий для внутрипузырного введения

Термин внутрипузырное введение используется в настоящем документе в его обычном смысле для обозначения доставки лекарственного средства непосредственно в мочевой пузырь. Подходящие способы для внутрипузырного введения можно найти, например, в патентах США №№ 6207180 и 6039967.

#### Терапевтические применения и способы

Как описано в настоящем документе, авторы изобретения обнаружили, что терапевтическое действие инозитола при лечении или предупреждении бесплодия или

недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, или при лечении или предупреждении самих PCOS или ановуляции, усиливается совместным введением с альфа-лактальбумином. Авторам изобретения не известно о терапевтическом или профилактическом применении инозитола и альфа-лактальбумина вместе в одной и той же схеме лечения, не говоря уже о каких-либо целях, указанных выше.

Соответственно, другой аспект изобретения относится к комбинации инозитола и альфа-лактальбумина для применения в качестве лекарственного препарата. Инозитол может быть выбран из типов инозитола и смесей инозитола, указанных выше. Альфа-лактальбумин является таким, как определено выше. Как объяснено выше, объединение инозитола и альфа-лактальбумина в одной и той же схеме имеет удивительный эффект ввиду распространения известного терапевтического эффекта инозитола на индивидуумов, которые в противном случае оставались бы устойчивыми к терапии только инозитолом.

Как используется в настоящем документе, термин «комбинация» или выражение «в комбинации с» в отношении инозитола и альфа-лактальбумина относится к сочетанию инозитола и альфа-лактальбумина с целью их совместного введения субъекту в рамках данной схемы лечения. Данная схема лечения, как правило, будет включать многократные повторные совместные введения инозитола и альфа-лактальбумина в течение заранее определенного периода времени, например более 1 месяца, более 2 месяцев, более 3 месяцев, более 4 месяцев или более 5 месяцев или более, предпочтительным является временной курс не менее 3 месяцев. Совместное введение инозитола и альфа-лактальбумина может повторяться несколько раз в день, например, один раз, два, 3 раза, 4 раза, 5 раз или более, предпочтительным является повторение примерно двух раз в день. То есть совместное введение инозитола и альфа-лактальбумина повторяется в течение заранее определенного промежутка времени, а общее число совместного введения в течение этого заранее определенного промежутка времени составляет профилактическую или терапевтическую схему лечения.

Сочетание инозитола и альфа-лактальбумина, обозначенное как «комбинация» этих двух веществ, не обязательно должно быть физическим и не должно подразумевать одновременного введения. Ссылка на «комбинацию» инозитола и альфа-лактальбумина, следовательно, охватывает и описывает множество возможностей, касающихся пути и времени введения соответствующих веществ. В значении «комбинация» охватывается и описывается, например, сочетание инозитола и альфа-лактальбумина для одновременного введения одним и тем же путем, одновременного введения различными путями, последовательного введения в шахматном порядке тем же путем или последовательного введения в шахматном порядке разными путями. Любой из способов введения, описанных выше, может быть любым способом, хотя обычно будет предпочтительным тогда, когда путь введения является пероральным. Особенно предпочтительным является одновременное введение инозитола и альфа-лактальбумина пероральным путем,

например, когда в композиции присутствуют инозитол и альфа-лактальбумин, например, в одной из предложенных в настоящем документе композиций по изобретению, например, в форме таблетки, твердой капсулы, мягкой желатиновой капсулы или порошка, например, в виде саше, для приема внутрь глотанием.

Одновременное введение инозитола и альфа-лактальбумина одним и тем же путем может, например, быть в виде инозитола и альфа-лактальбумина, содержащихся в одной физической композиции, и эту композицию вводят субъекту, например, путем приема внутрь, так, чтобы инозитол и альфа-лактальбумин попадали в организм одним и тем же путем, например, пероральным путем, в то же самое время. Однако также возможно сочетание инозитола и альфа-лактальбумина для введения в шахматном порядке в рамках данного совместного введения, которое также охватывается и описывается термином «комбинация». Порядок введения альфа-лактальбумина и инозитола не особенно важен; последовательное введение в шахматном порядке инозитола и альфа-лактальбумина может включать предварительное введение альфа-лактальбумина и последующее введение инозитола или предварительное введение инозитола и последующее введение альфа-лактальбумина. Например, введение в шахматном порядке инозитола и альфа-лактальбумина одним и тем же путем может быть в виде первоначального перорального введения альфа-лактальбумина с последующим пероральным введением инозитола; соединение инозитола и альфа-лактальбумина таким образом входит в значение и описывается как «комбинация», как используется в данном документе. И, наоборот, введение в шахматном порядке инозитола и альфа-лактальбумина различными путями может быть в виде первоначального перорального введения альфа-лактальбумина с последующим введением инозитола, например, с помощью ректального или вагинального суппозитория; объединение инозитола и альфа-лактальбумина таким способом также охватывается значением и описывается как «комбинация», используемая в данном документе.

Не существует особых ограничений по продолжительности времени между введением инозитола и альфа-лактальбумина в том случае, если совместное введение происходит в последовательном порядке, однако, как правило, оно будет наиболее эффективным и удобным, когда какой-то промежуток времени между введением инозитола и альфа-лактальбумина является коротким, приближающимся к одновременному введению, например, порядка нескольких минут. В редких случаях такой промежуток может продлиться примерно до часа или нескольких часов между соответствующими введениями. Авторы изобретения наблюдали, что продолжительное поступление в организм альфа-лактальбумина улучшает биодоступность инозитола, в частности, мио-инозитола, даже спустя 12 часов. Таким образом, в редких случаях, когда совместное введение инозитола и альфа-лактальбумина происходит в последовательном порядке, промежуток времени между введениями в некоторых случаях может достигать 12 часов. Однако даже в том случае, если инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в последовательном шахматном порядке, одинаковыми или разными путями, термин «комбинация» означает, что данное совместное введение как инозитола, так и альфа-

лактальбумина по любой схеме лечения будет завершено, то есть оба вещества будут введены к тому времени, когда последует соответствующее следующее совместное введение инозитола и альфа-лактальбумина (которые сами по себе могут быть введены либо одновременно, либо последовательно в шахматном порядке тем же или другим путем) в рамках одной и той же схемы лечения.

В некоторых вариантах осуществления комбинация инозитола и альфа-лактальбумина влечет за собой комбинацию в соответствующем массовом соотношении инозитол:альфа-лактальбумин, составляющем примерно 1:1-50:1, или в любом из других соответствующих массовых соотношений или диапазонов массовых соотношений, указанных выше для самой композиции по изобретению. Следует понимать, что каждое из вышеуказанных массовых соотношений и диапазонов массовых соотношений относится к количествам инозитола и альфа-лактальбумина, которые композиция по изобретению может включать, из которых может практически состоять или состоять.

В одном варианте осуществления в комбинации инозитола и альфа-лактальбумина для применения в качестве лекарственного препарата, инозитол выбран из мио-инозитола, D-хиро-инозитола или их смеси в любом массовом соотношении. В еще одном варианте осуществления комбинации инозитола и альфа-лактальбумина для применения в качестве лекарственного препарата, комбинация представлена в виде композиции по изобретению, описанной выше, то есть композиции, содержащей инозитол и альфа-лактальбумин, где инозитол и альфа-лактальбумин присутствуют в относительном массовом соотношении инозитол:альфа-лактальбумин примерно 1:1-50:1. В еще одном варианте осуществления комбинации инозитола и альфа-лактальбумина для применения в качестве лекарственного препарата, комбинация представлена в виде композиции по изобретению, описанной выше в любом из ее вариантов осуществления.

Другой аспект изобретения относится к инозитолу для применения в способе лечения или предупреждения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных синдромом поликистозных яичников (PCOS) или ановуляцией, у субъекта, где способ включает введение инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином. В связанном аспекте изобретение относится к инозитолу для применения в способе лечения или предупреждения синдрома поликистозных яичников (PCOS) или ановуляции у субъекта, где способ включает введение инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином. Термин «комбинация» следует понимать в том смысле, который описан выше.

Другой аспект изобретения относится к инозитолу для применения в способе лечения или предупреждения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия, происходящему от идиопатического бесплодия, у субъекта, где способ включает введение инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином. В связанном аспекте изобретение относится к инозитолу для применения в способе лечения или предупреждения идиопатического бесплодия у субъекта, где способ включает



введение инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином. Термин «комбинация» следует понимать в том смысле, который описан выше.

Другой аспект изобретения относится к применению инозитола в комбинации с альфа-лактальбумином при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных синдромом поликистозных яичников (PCOS) или ановуляцией. В связанном аспекте изобретение относится к применению инозитола в комбинации с альфа-лактальбумином при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения синдрома поликистозных яичников (PCOS) или ановуляции. Термин «комбинация» следует понимать в том смысле, который описан выше.

Другой аспект изобретения относится к применению инозитола в комбинации с альфа-лактальбумином при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия, имеющим свое происхождение в идиопатическом бесплодии. В связанном аспекте изобретение относится к применению инозитола в комбинации с альфа-лактальбумином при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения идиопатического бесплодия. Термин «комбинация» следует понимать в том смысле, который описан выше.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предупреждения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, способу для лечения или предупреждения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных синдромом поликистозных яичников (PCOS) или ановуляцией, у субъекта, нуждающегося или возможно нуждающегося в этом, где способ включает введение терапевтически или профилактически эффективного количества инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином. В связанном аспекте изобретение относится к способу лечения или предупреждения синдрома поликистозных яичников (PCOS) или ановуляции у субъекта, нуждающегося или возможно нуждающегося в этом, где способ включает введение терапевтически или профилактически эффективного количества инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином. Термин «комбинация» следует понимать в том смысле, который описан выше.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предупреждения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, способу для лечения или предупреждения бесплодия, происходящему от идиопатического бесплодия, у субъекта, нуждающегося или возможно нуждающегося в этом, где способ включает введение терапевтически или профилактически эффективного количества инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином. В связанном аспекте изобретение относится к способу для лечения или предупреждения идиопатического бесплодия у субъекта, нуждающегося или возможно нуждающегося в этом, где способ включает введение терапевтически или профилактически эффективного количества инозитола

субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином. Термин «комбинация» следует понимать в том смысле, который описан выше.

Как используется в настоящем документе, термин «бесплодие» и грамматически связанные термины, такой как «бесплодный», описывают патологическое состояние, при котором, несмотря на неоднократные попытки в течение длительного периода времени забеременеть, беременность не была достигнута. Как правило, субъект, то есть женщина детородного возраста, которая является «бесплодной», не может забеременеть, несмотря на неоднократные попытки забеременеть в течение определенного периода времени, например, примерно 1 год. Субъект, который является «бесплодным», обычно не может забеременеть без медицинской помощи, например, терапевтического вмешательства. Хотя бесплодие может иметь свою причину у любого из полов, бесплодие, упоминаемое в настоящем документе, понимается как женское бесплодие, касающееся женщины детородного возраста.

Как используется в настоящем документе, термин «недостаточность репродуктивной функции», и грамматически связанные термины, такой как «субфертильный», описывают патологическое состояние, при котором попытки забеременеть имеют шанс на успех, хотя для достижения такой беременности обычно требуется больше времени, чем у нормальных субъектов, то есть примерно 6 месяцев. Таким образом, «субфертильность» представляет собой состояние, при котором способность к деторождению ниже нормы, хотя все еще сохраняется способность достичь беременности. Как правило, тогда субъекту, то есть женщине детородного возраста, которая является «субфертильной», обычно требуется примерно 6 месяцев повторных попыток для того, чтобы забеременеть, но, как правило, она становится беременной в течение попыток от 6 месяцев до одного года. Хотя источник субфертильности может быть у любого пола, под субфертильностью, упомянутой в настоящем документе, понимается женская субфертильность, касающаяся женщины детородного возраста.

Как используется в настоящем документе, термин «идиопатическое бесплодие» и грамматически связанные термины, такой как «идиопатически бесплодный», рассматривается как патологическое состояние, при котором, несмотря на неоднократные попытки в течение длительного времени забеременеть, беременность не была достигнута. Как правило, субъект, то есть женщина детородного возраста, которая страдает «идиопатическим бесплодием», не забеременела, несмотря на неоднократные попытки забеременеть, например, в течение периода времени, например, примерно 12 месяцев (то есть невозможность забеременеть в течение 12 месяцев незащищенного полового акта). Субъект, который является «идиопатически бесплодным», обычно не может забеременеть без медицинской помощи, например терапевтического вмешательства. Хотя идиопатическое бесплодие может иметь свое происхождение в любом из полов, идиопатическое бесплодие, упомянутое в настоящем документе, понимается как женское идиопатическое бесплодие, затрагивающее женщину детородного возраста. Используемый в настоящем документе термин «идиопатическое бесплодие» понимается

как подкласс бесплодия. Для целей данного изобретения женщина, испытывающая неспособность забеременеть, как описано выше, страдает «идиопатическим бесплодием», когда, в дополнение к такой наблюдаемой невозможности забеременеть, она дает отрицательные результаты по каждому из следующих: гиперпролактинемия, гипотиреоз, синдром Кушинга, гиперплазия надпочечников, ожирение, синдром поликистозных яичников (PCOS) и ановуляция.

Конечно, не всегда сразу ясно, является ли причиной неудачи забеременеть бесплодие или недостаточность репродуктивной функции. С точки зрения женщины детородного возраста, пытающейся забеременеть, единственное, что первоначально наблюдалось, это то, что желаемая беременность не достигается немедленно. Неспособность забеременеть через один или 2 месяца может, конечно, быть обусловлена просто случайностью, и на основе только этого периода времени у субъекта нет возможности узнать, сохранится ли наблюдаемая неспособность в течение еще многих месяцев. Поэтому классификация женщины детородного возраста как «субфертильная» или «бесплодная», как правило, возможна только по истечении определенного периода времени в шесть месяцев или двенадцать месяцев, соответственно, когда становится ясно, что неспособность достичь беременности не является просто случайностью, но могут быть и другие патологические причины. В этот момент такие подозреваемые патологические причины могут быть дополнительно исследованы.

Как используется в настоящем документе, термин «ановуляция» относится к состоянию, при котором яичники не выделяют яйцеклетку. Поэтому овуляция не происходит. Ановуляция может быть вызвана множеством факторов, таких как PCOS, чрезмерный стресс, чрезмерная физическая нагрузка, гормональный дисбаланс или любая комбинация этих факторов. «Ановуляция», которая является причиной недостаточности репродуктивной функции или бесплодия, которые лечат с помощью настоящего изобретения, или которые сами могут быть лечимы с помощью настоящего изобретения, не представляет собой ановуляцию, вызванную генетическими аномалиями, такими как синдром Тернера, физическими деформациями в женской репродуктивной системе или физиологическими факторами, таким как менопауза.

Как используется в настоящем документе, термин «олигоовуляция» относится к состоянию, при котором овуляция является нерегулярной или нечастой, но не отсутствует полностью.

Как используется в настоящем документе, термин «синдром поликистозных яичников» (PCOS) обозначает состояние, при котором присутствуют 2 из следующих 3 диагностических признаков: клинический или биохимический гиперандрогенизм, хроническая ановуляция (или олигоовуляция) и поликистоз яичников. Эти диагностические критерии соответствуют критериям консенсуса, установленным на семинаре рабочей группы ESHRE-ASRM в Роттердаме в 2003 году. Хотя PCOS диагностируется при выполнении двух из трех вышеуказанных критериев, лечение PCOS в соответствии с

настоящим изобретением исключает все 3 из наблюдаемых критериев, упомянутых выше. Таким образом, лечение PCOS в смысле настоящего изобретения исключает ановуляцию.

Как используется в настоящем документе, термин «лечить» или его грамматически связанные варианты, такие как «лечение», «излечение» и т. д., означает улучшение, даже временное, охватывающее, но не требующее полной отмены патологического состояния. В самом широком смысле лечение бесплодия или недостаточности репродуктивной функции медицинскими применениями и способами лечения в настоящем документе означает достижение беременности, следуя схеме лечения, указанной в настоящем документе, когда предыдущие попытки достичь беременности без применения таких медицинских применений и способов лечения не смогли привести к желаемой беременности. «Лечение» PCOS означает по меньшей мере временное смягчение или отмену трех диагностических критериев для PCOS, описанных в настоящем документе. «Лечение» ановуляции означает по меньшей мере временное улучшение или отмену ановуляции, так что овуляция происходит по меньшей мере один раз. «Лечение» идиопатического бесплодия означает по меньшей мере временное улучшение или отмену диагностических критериев идиопатического бесплодия, описанных в настоящем документе, предпочтительно, таким образом, что достигается биохимическая беременность, определяемая положительным анализом хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ), например, через 14 дней после овуляции.

Как используется в настоящем документе, термин «предотвращать» и грамматически связанные термины, такие как «предотвращение», «профилактика» и т. д., относятся к сценариям, при которых медицинские применения и способы лечения, описанные в настоящем документе, применяются для предотвращения возможного, предполагаемого или ожидаемого возникновения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, или самих PCOS или ановуляции. Такое опасение, что PCOS может иметь место, может возникать (даже при отсутствии соответствующего диагноза) из известной частоты PCOS как причины наблюдаемого бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, например, в случае, когда бесплодие или недостаточность репродуктивной функции были определены, но до медицинского диагноза PCOS. Такое опасение или ожидание того, что PCOS может иметь место, также может происходить из прошлого опыта, например, в случае, если пациентка успешно забеременела в первый раз, но испытывала трудности при этом и пытается забеременеть во второй или следующий раз. В таком случае у субъекта мог быть предшествующий опыт, начиная с ее предыдущей беременности, что она предрасположена к бесплодию или недостаточности репродуктивной функции, или даже что у нее имеется или она предрасположена к PCOS, и поэтому будут оправданными ожидания, что могут испытываться подобные трудности при попытке забеременеть во второй или в следующий раз. В этом случае объект изобретения может быть применен до, вместе с или до и вместе с попытками забеременеть в течение дополнительного времени,

чтобы предотвратить такие ранее возникавшие трудности. Понятно, что бесплодие или недостаточность репродуктивной функции, особенно бесплодие или недостаточность репродуктивной функции, вызванные PCOS или ановуляцией, или сами PCOS или ановуляции, могут представлять собой нормальное физиологическое состояние субъекта, и терапевтическое вмешательство, например, что касается предмета настоящего изобретения, является необходимостью лишь временно облегчить создание окна повышенной рождаемости, в течение которого может быть реализована желаемая беременность. После того, как такая желаемая беременность достигнута с помощью настоящего изобретения, субъект может в дальнейшем вернуться или может предположить возвращение к обычному физиологическому состоянию (например, связанному с PCOS или связанному с ановуляцией) бесплодия или недостаточности репродуктивной функции или PCOS, предполагая, что каждой последующей попытке забеременеть должно предшествовать, сопровождаться или предшествовать и сопровождаться предмет настоящего изобретения. Такие сценарии имеют значение «предотвращение», как используется в настоящем документе. Также в рамках определения «профилактика», которое используется в настоящем документе, относится введение инозитола и альфа-лактальбумина субъекту перед любым диагнозом бесплодия или недостаточности репродуктивной функции или перед любым диагнозом PCOS или ановуляции.

Эквивалентные соображения, изложенные выше, применимы для «профилактики» бесплодия, происходящего от идиопатического бесплодия, или для предотвращения самого идиопатического бесплодия.

Как используется в настоящем документе, выражение «вызвано», например, как «бесплодие или недостаточность репродуктивной функции, вызванные PCOS или ановуляцией» обозначает по меньшей мере частичную причинную связь между PCOS или ановуляцией, с одной стороны, и, с другой стороны, бесплодием или недостаточностью репродуктивной функции. Например, PCOS может вызвать ановуляцию, которая, в свою очередь, вызывает бесплодие или недостаточность репродуктивной функции. В этом случае будет существовать причинно-следственная связь между PCOS и ановуляцией, а также между PCOS и ановуляцией, с одной стороны, и, с другой стороны, бесплодием или недостаточностью репродуктивной функции. В другом примере субъект может быть ановуляторным, но не из-за PCOS; это может быть, например, случай, когда чрезмерный стресс, гормональный дисбаланс или чрезмерные физические нагрузки приводят к ановуляции в отсутствие PCOS. При таком сценарии существует причинно-следственная связь между ановуляцией и бесплодием или недостаточностью репродуктивной функции. В еще одном примере PCOS у субъекта может быть прямой причиной бесплодия или недостаточности репродуктивной функции из-за метаболических и гормональных аномалий, сопровождающих PCOS, при отсутствии ановуляции, то есть в тех случаях, когда овуляция является нормальной, несмотря на положительный диагноз PCOS (например, когда субъект является положительным на гиперандрогенизм и поликистоз

яичников, но овуляция все еще происходит). В этом случае будет прямая причинно-следственная связь между PCOS и бесплодием или недостаточностью репродуктивной функции, и не будет причинно-следственной связи ни между PCOS и ановуляцией, ни между ановуляцией и бесплодием или недостаточностью репродуктивной функции, ановуляция отсутствует. Во всех вышеперечисленных сценариях лечится или предотвращается основная единственная или частичная причина бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, то есть PCOS, ановуляция или PCOS и ановуляция. При этом бесплодие или недостаточность репродуктивной функции, которое является конечным следствием PCOS и/или ановуляции, также одновременно лечатся или предотвращаются.

Как используется в настоящем документе, фраза «происходящее от», например, так как «бесплодие, происходящее от идиопатического бесплодия», обозначает этиологическую связь между идиопатическим бесплодием, с одной стороны, и бесплодием, с другой. Это ситуация, когда пациенту, которого считают бесплодным, поставили диагноз «идиопатически бесплодный» согласно определению, приведенному в настоящем документе.

Как используется в настоящем документе, термин «субъект» означает субъект женского пола. Поскольку композиции, применения и способы по изобретению в самом широком смысле относятся к достижению беременности, следует понимать, что субъект женского пола представляет собой субъект женского пола в пременопаузе детородного возраста. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Следующие варианты осуществления в равной степени применимы к вышеуказанному инозитолу для использования в комбинации с альфа-лактальбумином, вышеупомянутым применениям инозитола в комбинации с альфа-лактальбумином и вышеупомянутым способам лечения или профилактики, изложенным выше.

В одном варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в комбинации субъекту не одновременно в рамках данного комбинированного введения данного режима. Как используется в настоящем документе, термин «не одновременно» означает, что инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в последовательном порядке, то есть в разное время. Введение относится к совместному введению инозитола и альфа-лактальбумина по более широкой схеме лечения или профилактики. Один вариант осуществления включает введение инозитола субъекту до введения субъекту альфа-лактальбумина. Другой вариант осуществления включает введение инозитола субъекту после введения субъекту альфа-лактальбумина. Понятно, что такое не одновременное введение означает любой соответствующий случай совместного введения инозитола и альфа-лактальбумина в более широком контексте общей схемы лечения. Как упомянуто в настоящем документе, независимо от порядка введения, то есть первым вводится инозитол и вторым альфа-лактальбумин или наоборот, соответствующее

комбинированное введение инозитола и альфа-лактальбумина может осуществляться одним и тем же или разными путями.

В следующем варианте осуществления инозитол вводят субъекту одновременно с альфа-лактальбумином. Как упомянуто выше, одновременное введение инозитола и альфа-лактальбумина может осуществляться одним и тем же или разными путями. Наиболее типичным будет наиболее выгодно и удобно осуществлять одновременное введение инозитола и альфа-лактальбумина одним и тем же путем, предпочтительно, путем перорального введения. Чаще всего это достигается путем сочетания инозитола и альфа-лактальбумина в одной композиции, например, в виде таблетки, включая шипучую таблетку, порошок (особенно представленный в форме саше), без ограничения, твердой капсулы, мягкой желатиновой капсулы, сиропа, крахмальной капсулы, пастилки или леденца.

В следующих вариантах осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в комбинации в конкретных относительных массовых отношениях инозитола к альфа-лактальбумину (инозитол:альфа-лактальбумин). В одном варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении (инозитол:альфа-лактальбумин) примерно 1:1-50:1. В одном варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении между 1:1 и 50:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении примерно 8:1-50:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении между 8:1 и 50:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении примерно 20:1-48:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении между 20:1 и 48:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении примерно 25:1-46:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении между 25:1 и 46:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении примерно 28:1-45:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении между 28:1 и 45:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении примерно 30:1-44:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении между 30:1 и 44:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении примерно 33:1-43:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении между 33:1 и 43:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении примерно 35:1-42:1. В другом варианте

осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении между 35:1 и 42:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении примерно 37:1-41:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении между 37:1 и 41:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении примерно 39:1-41:1. В другом варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении между 39:1 и 41:1. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении примерно 40:1. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления инозитол и альфа-лактальбумин вводятся в относительном массовом соотношении 40:1. Следует понимать, что каждое из вышеуказанных массовых соотношений и диапазонов массовых соотношений относится к количествам инозитола и альфа-лактальбумина, которые композиция по изобретению может включать, из которых может практически состоять или состоять.

Различные типы инозитола и альфа-лактальбумина были представлены выше. Особенно предпочтительной при медицинском применении и в способах, указанных выше, является комбинация мио-инозитола и альфа-лактальбумин в любых из вышеуказанных массовых соотношениях. Также предпочтительной является комбинация D-хиро-инозитола и альфа-лактальбумина в любых из вышеуказанных массовых соотношениях. Также предпочтительной является смесь мио-инозитола, D-хиро-инозитола и альфа-лактальбумина, где масса инозитола относится к общей массе мио-инозитола и D-хиро-инозитола. В таких композициях, содержащих как мио-инозитол, так и D-хиро-инозитол в качестве «инозитола», относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола (мио-инозитол:D-хиро-инозитол) может быть от примерно 10:1 до 100:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть между 10:1 и 100:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть от примерно 20:1 до 80:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть между 20:1 и 80:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть от примерно 30:1 до 60:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть между 30:1 и 60:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть от примерно 35:1 to 50:1. Относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть между 35:1 и 50:1. Особенно предпочтительно относительное массовое соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола также может быть примерно 40:1 или может быть 40:1.

Соблюдение приведенных выше массовых соотношений инозитол:альфа-лактальбумин гарантирует, что композиция по настоящему изобретению может достигать полезного технического эффекта при лечении или предупреждении бесплодия или



недостаточности репродуктивной функции, особенно бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, или при лечении или предупреждении самих PCOS или ановуляции. Авторы изобретения обнаружили, что обеспечение определенного минимального количества инозитола в композиции по изобретению может быть полезным для обеспечения того, что желаемый терапевтический или профилактический эффект может быть достигнут при разумном количестве введений. Как правило, успешное лечение или предупреждение бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, особенно бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных или связанных с PCOS, а также успешное лечение или предупреждение самого PCOS, например, таким образом, что ранее отсутствовавшая овуляция восстанавливается, может быть достигнуто путем ежедневного введения в общей сложности примерно 6000 мг инозитола или примерно 4000 мг инозитола. Конечно, для достижения заданного целевого ежедневного введения инозитола может потребоваться различное количество комбинированных введений инозитола и альфа-лактальбумина в зависимости от того, сколько инозитола вводят в любом конкретном случае. Однако с точки зрения влияния любого такого повторного введения на качество жизни пациента может быть выгодно обеспечить минимальное количество инозитола в композиции, чтобы соответственно уменьшить количество ежедневных введений, необходимых для достижения заданного целевого количества инозитола, например, целевого количества инозитола, указанного выше.

Следовательно, некоторые варианты осуществления вышеуказанных медицинских применений и способов лечения могут преимущественно включать введение такого количества как примерно 6000 мг инозитола, или примерно 500-4000 мг инозитола, или между 500 и 4000 мг инозитола, при любом комбинированном введении. Вышеуказанные медицинские применения и способы лечения также могут преимущественно включать введение примерно 1000-3000 мг инозитола или между 1000-3000 мг инозитола при любом комбинированном введении. Вышеуказанные медицинские применения и способы лечения также могут преимущественно включать введение примерно 2000 мг инозитола, 2000 мг инозитола, примерно 3000 мг инозитола или 3000 мг инозитола, при любом комбинированном введении. Особенно последние варианты осуществления, включающие введение примерно 2000 мг инозитола, 2000 мг инозитола, примерно 3000 мг инозитола или 3000 мг инозитола, являются особенно выгодными, поскольку такое комбинированное введение будет необходимо только два раза в день для достижения ежедневного целевого количества как примерно 6000 мг инозитола или примерно 4000 мг инозитола. Комбинированное введение, влекущее за собой введение примерно 2000 мг инозитола, при котором массовое соотношение вводимого инозитол:альфа-лактальбумин составляет, например, примерно 8:1-50:1 или между 8:1-50:1, подразумевает соответствующее количество вводимого альфа-лактальбумина в диапазоне от 40 до 250 мг или от 40 до 250 мг, соответственно. Как упомянуто выше, особенно предпочтительное массовое соотношение инозитол:альфа-лактальбумин составляет примерно 40:1, что при

условии комбинированного введения, влекущего за собой введение примерно 2000 мг инозитола, подразумевает введение примерно 50 мг альфа-лактальбумина. Таким образом, комбинированные введения, влекущие за собой введение примерно 2000 мг инозитола, например, мио-инозитола, и примерно 50 мг альфа-лактальбумина являются особенно предпочтительными, поскольку они обеспечивают идеальный баланс между терапевтической эффективностью и приемлемым воздействием на качество жизни пациента.

И наоборот, подразумевается, что установление определенного количества альфа-лактальбумина в медицинских целях и вышеописанных способах лечения является достаточным для автоматического определения соответствующего количества инозитола в соответствии с вышеуказанными массовыми соотношениями инозитол:альфа-лактальбумин. Вышеуказанные медицинские применения и способы лечения также могут преимущественно включать введение примерно 10-500 мг альфа-лактальбумина или между 10 и 500 мг альфа-лактальбумина. Вышеуказанные медицинские применения и способы лечения также могут преимущественно включать введение примерно 20-100 мг альфа-лактальбумина или между 20 и 100 мг альфа-лактальбумина. Вышеуказанные медицинские применения и способы лечения также могут преимущественно включать введение примерно 30-70 мг альфа-лактальбумина или между 30 и 70 мг альфа-лактальбумина. Вышеуказанные медицинские применения и способы лечения также могут преимущественно включать введение примерно 50 мг альфа-лактальбумина или 50 мг альфа-лактальбумина. При условии, что соотношение инозитол:альфа-лактальбумин составляет примерно 40:1, введение примерно 50 мг альфа-лактальбумина подразумевает введение примерно 2000 мг инозитола в одном и том же случае комбинированного введения. Медицинские применения и способы лечения, изложенные выше, которые включают введение примерно 2000 мг инозитола, например, мио-инозитола, и примерно 50 мг альфа-лактальбумина, таким образом, особенно предпочтительны по причинам, изложенным выше.

Как указано выше в настоящем документе, инозитол может быть одним или несколькими из 9 изомеров инозитола, в частности, мио-инозитолом, D-хиро-инозитолом или их смесью в любом массовом соотношении, в частности, указанном выше. Предпочтительно, альфа-лактальбумин представляет собой альфа-лактальбумин человека или альфа-лактальбумин быка. В особенно предпочтительном варианте осуществления медицинские применения и способы лечения, описанные выше, включают мио-инозитол и альфа-лактальбумин человека в относительном массовом соотношении 40:1, например, примерно 2000 мг мио-инозитола и примерно 50 мг альфа-лактальбумина человека. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления медицинские применения и способы лечения, описанные выше, включают комбинированное введение мио-инозитола и альфа-лактальбумина быка в относительном массовом соотношении 40:1, например, примерно 2000 мг мио-инозитола и примерно 50 мг альфа-лактальбумина быка.

Следующий вариант осуществления указанных выше медицинских применений и способов лечения дополнительно включает введение субъекту источника фолата, предпочтительно, фолиевой кислоты, в комбинации с инозитолом и альфа-лактальбумином. Под фолиевой кислотой понимают соединение N-(4-{{(2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил}амино}бензоил)-L-глутаминовая кислота. Термин «комбинация», используемый в отношении фолиевой кислоты, инозитола и альфа-лактальбумина, следует понимать аналогично, как объяснено выше для того же термина в отношении только инозитола и альфа-лактальбумина. Добавление источника фолата, предпочтительно, фолиевой кислоты, в комбинацию вводимых веществ может быть выгодным ввиду известной важности фолиевой кислоты в процессе беременности, в частности, в предотвращении таких дефектов, как расщелина позвоночника. Принимая во внимание положительный эффект вышеуказанных медицинских применений и способов лечения при лечении или предупреждении бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, а также при лечении или предупреждении самих PCOS или ановуляции, рассматриваемым субъектом будет являться женщина детородного возраста, которая безуспешно пыталась забеременеть и которая хотела бы забеременеть. В этом случае наличие накопленного запаса фолата выгодно для правильной беременности в ожидаемой последующей беременности, которой способствуют медицинские применения и способы, описанные в настоящем документе. Таким образом, в самом широком смысле комбинированное введение инозитола, альфа-лактальбумина и фолиевой кислоты поддерживает последующий процесс, которому в конечном итоге способствуют применение и способ по изобретению. Однако источник фолиевой кислоты, например, фолиевая кислота сама по себе, не является необходимым для предотвращения или лечения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, и не является необходимым для профилактики или лечения самих PCOS или ановуляции. Действительно, было проведено несколько контролируемых клинических испытаний, связанных с лечением PCOS, с использованием фолиевой кислоты в качестве плацебо, и было установлено, что в выбранной популяции не было обнаружено никакого специфического эффекта, связанного с фолиевой кислотой (смотри, например, 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; and 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). Соответственно, технический эффект, описанный в данном документе, относящийся к лечению бесплодия или недостаточности

репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, а также относящийся к лечению PCOS или самой ановуляции, может быть достигнут с помощью инозитола и альфа-лактальбумина только в двойной комбинация, без источника фолиевой кислоты, например фолиевой кислоты.

В случае, когда фолиевую кислоту вводят в комбинации с инозитолом и альфа-лактальбумином в вышеуказанных медицинских применениях и терапевтических способах, массовое количество источника фолата, предпочтительно, фолиевой кислоты, при любом введении, как правило, будет гораздо меньше, чем массовое количество любого из двух других веществ. Например, в одном варианте комбинированного введения источника фолата с инозитолом и альфа-лактальбумином источник фолата может быть введен в соответственном массовом соотношении альфа-лактальбумин:источник фолата примерно 1:0,001-1:0,01. В другом варианте комбинированного введения источника фолата с инозитолом и альфа-лактальбумином источник фолата может быть введен в соответственном массовом соотношении альфа-лактальбумин:источник фолата между 1:0,001 и 1:0,01. В другом варианте комбинированного введения источника фолата с инозитолом и альфа-лактальбумином источник фолата может быть введен в соответственном массовом соотношении альфа-лактальбумин:источник фолата примерно 1:0,002-1:0,008. В другом варианте комбинированного введения источника фолата с инозитолом и альфа-лактальбумином источник фолата может быть введен в соответственном массовом соотношении альфа-лактальбумин:источник фолата между 1:0,002-1:0,008. В другом варианте комбинированного введения источника фолата с инозитолом и альфа-лактальбумином источник фолата может быть введен в соответственном массовом соотношении альфа-лактальбумин:источник фолата примерно 1:0,003-1:0,006. В другом варианте комбинированного введения источника фолата с инозитолом и альфа-лактальбумином источник фолата может быть введен в соответственном массовом соотношении альфа-лактальбумин:источник фолата между 1:0,003-1:0,006. В другом варианте комбинированного введения источника фолата с инозитолом и альфа-лактальбумином источник фолата может быть введен в соответственном массовом соотношении альфа-лактальбумин:источник фолата примерно 1:0,004. В другом варианте комбинированного введения источника фолата с инозитолом и альфа-лактальбумином источник фолата может быть введен в соответственном массовом соотношении альфа-лактальбумин:источник фолата 1:0,004.

Например, в одном варианте осуществления комбинированное введение инозитола, альфа-лактальбумина и источника фолата, предпочтительно, фолиевой кислоты, включает комбинированное введение примерно 2000 мг инозитола, примерно 50 мг альфа-лактальбумина и примерно 200 мкг фолиевой кислоты. Понятно, что конкретный вид вводимого инозитола может быть любым изомером инозитола или их смесью, указанными в настоящем документе. В частности, комбинированное введение инозитола, альфа-лактальбумина и фолиевой кислоты может включать введение примерно 2000 мг мио-

инозитола, примерно 50 мг альфа-лактальбумина человека и примерно 200 мкг фолиевой кислоты. Еще в особенно предпочтительном варианте осуществления комбинированное введение инозитола, альфа-лактальбумина и фолиевой кислоты может включать комбинированное введение 2000 мг мио-инозитола, 50 мг альфа-лактальбумина человека и 200 мкг фолиевой кислоты. В частности, комбинированное введение инозитола, альфа-лактальбумина и фолиевой кислоты может включать введение примерно 2000 мг мио-инозитола, примерно 50 мг альфа-лактальбумина быка и примерно 200 мкг фолиевой кислоты. Еще в особенно предпочтительном варианте осуществления комбинированное введение инозитола, альфа-лактальбумина и фолиевой кислоты может включать комбинированное введение 2000 мг мио-инозитола, 50 мг альфа-лактальбумина быка и 200 мкг фолиевой кислоты.

В особенно предпочтительном варианте медицинских применений и терапевтических способов, изложенных выше, инозитол и альфа-лактальбумин вводят в комбинации в виде композиции, содержащей инозитол и альфа-лактальбумин и, необязательно, также источник фолата, предпочтительно, фолиевую кислоту. Комбинированное введение инозитола и альфа-лактальбумина, необязательно вместе с источником фолата, предпочтительно, фолиевой кислоты, в композиции предполагает, что инозитол и альфа-лактальбумин и, необязательно, источник фолата, предпочтительно, фолиевую кислоту, вводят одновременно и одним и тем же путем. В особенно предпочтительном варианте осуществления композиция представляет собой композицию по изобретению, как изложено выше, например, композицию, содержащую инозитол и альфа-лактальбумин, где инозитол и альфа-лактальбумин присутствуют в соответствующем массовом соотношении примерно от 1:1 до 50:1, от 1:1 до 50:1, от 8:1 до 50:1, от 8:1-50:1, примерно 30:1-50:1, между 30:1-50:1, примерно 33:1-43:1, между 33:1-43:1, примерно 40:1 или в любом другом предпочтительном массовом соотношении инозитол:альфа-лактальбумин, описанном в любом другом варианте осуществления, связанном с композицией по изобретению, описанной выше. Любой вариант осуществления композиции по изобретению, как изложено выше, может быть использован в заявленных медицинских применениях и способах лечения, изложенных выше, и настоящим раскрыто в этом контексте, в частности, в отношении различных массовых соотношений инозитол:альфа-лактальбумин. В частности, инозитол и альфа-лактальбумин, вводимые в виде композиции, могут находиться в соответствующем массовом соотношении инозитол:альфа-лактальбумин примерно 40:1, необязательно, вместе с источником фолата, предпочтительно, фолиевой кислотой, в соответствующем массовом соотношении альфа-лактальбумин:источник фолата примерно 1:0,004. В этом варианте осуществления инозитол, предпочтительно, представляет собой мио-инозитол, а альфа-лактальбумин, предпочтительно, представляет собой альфа-лактальбумин человека или быка. Особенно предпочтительный вариант осуществления медицинских применений и способов лечения, описанных выше, включают комбинированное введение примерно 2000 мг мио-инозитола, примерно 50 мг альфа-лактальбумина человека или быка и,

необязательно, примерно 200 мкг фолиевой кислоты в одной композиции, составленной для пероральной доставки, например, в виде таблетки, включая шипучую таблетку, но не ограничиваясь ею, порошка (например, в форме саше), твердой капсулы, мягкой желатиновой капсулы, сиропа, саше, пастилки или леденца. В особенно предпочтительном варианте осуществления медицинские применения и способы лечения, описанные выше, включают комбинированное введение примерно 2000 мг мио-инозитола, примерно 50 мг альфа-лактальбумина человека или быка и, необязательно, примерно 200 мкг фолиевой кислоты в виде порошка (например, в форме саше) или мягкой желатиновой капсулы. В еще один особенно предпочтительный вариант осуществления медицинских применений и способов лечения, описанных выше, включено комбинированное введение примерно 2000 мг мио-инозитола, примерно, 50 мг альфа-лактальбумина человека или быка и примерно 200 мкг фолиевой кислоты в виде порошка (например, в форме саше) или мягкой желатиновой капсулы.

### Наборы

Еще один аспект изобретения относится к набору, например, набору частей, включающий инозитол в первом контейнере и альфа-лактальбумин во втором контейнере. Инозитол в первом контейнере может представлять собой любой вид инозитола или смеси инозитола, указанные выше, в частности, мио-инозитол, D-хиро-инозитол или смесь мио-инозитола и D-хиро-инозитола в любом массовом соотношении. В частности, смесь мио-инозитола и D-хиро-инозитола в первом контейнере может иметь любое массовое соотношение, как указано выше. Аналогично, альфа-лактальбумин во втором контейнере может представлять собой альфа-лактальбумин человека или быка.

Как инозитол, так и альфа-лактальбумин в соответствующих первом и втором контейнерах набора могут быть составлены для любого типа введения, как изложено выше. Пути введения, для которых можно составить инозитол и альфа-лактальбумин в соответствующих первом и втором контейнерах набора, могут быть одинаковыми или разными. В случае, когда пути введения, для которых составлены инозитол и альфа-лактальбумин в соответствующих первом и втором контейнерах набора, являются одинаковыми, предпочтительно, чтобы путь введения был пероральным. В этом случае инозитол и альфа-лактальбумин в соответствующих первом и втором контейнерах набора могут независимо составляться в виде таблетки, включая, но не ограничиваясь этим, шипучую или многослойную таблетку, порошка (например, в форме саше), твердой капсулы, мягкой желатиновой капсулы, сиропа, крахмальной капсулы, пастилки или леденца или жидкого препарата. Независимый состав каждого из инозитола и альфа-лактальбумина в виде таблетки, порошка или мягкой желатиновой капсулы является предпочтительным, причем состав инозитола и альфа-лактальбумина в виде порошка или мягкого геля является особенно предпочтительным.

Набор может дополнительно содержать информацию, связанную, например, с содержанием и дозировкой каждого из компонентов набора. Эта информация может быть в виде печатного сообщения на внешней стороне коробки, содержащей набор, в виде листка,

содержащегося в коробке, содержащей набор, или в виде печатного интернет-адреса со ссылкой на веб-страницу, предоставляющую информацию или дополнительную информацию, касающуюся, например, содержания, предполагаемого применения, схемы дозирования или введения содержимого набора или любой в нем смеси.

Количество инозитола и альфа-лактальбумина в соответствующих контейнерах набора может быть в любом из приведенных выше массовых соотношений инозитол:альфа-лактальбумин. Кроме того, инозитол в первом контейнере может представлять собой мио-инозитол, D-хиро-инозитол или любую их смесь в любом соотношении, особенно любом из массовых соотношений мио-инозитол:D-хиро-инозитол, изложенных выше.

В одном варианте осуществления набор дополнительно содержит источник фолата, предпочтительно, фолиевую кислоту, который может содержаться в первом контейнере, во втором контейнере, как в первом контейнере, так и во втором контейнере, в третьем контейнере или в любой их комбинации. Источник фолата является таким, как определено выше, и, предпочтительно, представляет собой фолиевую кислоту.

#### Пищевые продукты и напитки

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к пищевому продукту или напитку, содержащему инозитол и альфа-лактальбумин, в котором массовое отношение инозитола к альфа-лактальбумину (инозитол:альфа-лактальбумин) составляет примерно 1:1-50:1. Это означает, что массовое количество инозитола в пищевом продукте или напитке будет больше, чем массовое количество альфа-лактальбумина в пищевом продукте или напитке. Инозитол может представлять собой любой вид инозитола или смеси инозитола, указанные выше, в частности, мио-инозитол, D-хиро-инозитол или смесь мио-инозитола и D-хиро-инозитола в любом массовом соотношении. В частности, смесь мио-инозитола и D-хиро-инозитола может иметь любое массовое соотношение, как указано выше. Аналогично, альфа-лактальбумин может представлять собой альфа-лактальбумин человека или быка.

Как используется в настоящем документе, термин «пищевой продукт» относится к пищевому веществу, которое при температуре, при которой оно надлежащим образом хранится и принимается в пищу, находится в твердой или полутвердой форме и которое будет разжевываться перед проглатыванием.

Как используется в настоящем документе, термин «напиток» относится к усваиваемому веществу, которое при температуре, при которой оно надлежащим образом хранится и поступает в организм, находится в жидкой текучей форме и которое не будет разжевываться до глотания.

Пищевой продукт в принципе может быть любым пищевым продуктом, который был переработан так, чтобы содержать инозитол и альфа-лактальбумин в указанном соотношении. Примеры таких пищевых продуктов включают пищевой батончик, такой как шоколадный батончик, батончик мюсли, брикет мороженого или энергетический батончик; жевательную резинку; конфеты; мятные леденцы, освежающие дыхание; йогурт;

съедобный гель; готовый пищевой продукт, например, лиофилизированный готовый пищевой продукт; пищевой продукт пастообразной консистенции; пудинг; или обработанный фруктовый продукт, такой как фрукт ролл ап или фруктовая палочка. Примеры таких напитков включают в себя фруктовые соки или напитки, содержащие фруктовые соки, напитки из молочных продуктов, например напитки, содержащие молоко или пахту, напитки, содержащие сыворотку и йогурты, энергетические напитки, безалкогольные напитки, ароматизированные водные напитки и т. д.

Пищевой продукт или напиток может содержать инозитол и альфа-лактальбумин в любом из соответствующих массовых соотношений, указанных выше. Например, пищевой продукт или напиток может содержать инозитол и альфа-лактальбумин в соответствующем массовом соотношении (инозитол:альфа-лактальбумин) между 1:1 и 50:1, примерно 2:1-50:1, между 2:1 и 50:1, примерно 3:1-50:1, между 3:1 и 50:1, примерно 4:1-50:1, между 4:1 и 50:1, примерно 5:1-50:1, между 5:1 и 50:1, примерно 6:1-50:1, между 6:1 и 50:1, примерно 7:1-50:1, между 7:1 и 50:1, примерно 8:1-50:1, между 8:1 и 50:1, примерно 30:1-50:1, между 30:1 и 50:1, примерно 33:1-43:1, между 33:1 и 43:1, примерно 40:1 или в любом другом предпочтительном массовом соотношении инозитол: альфа-лактальбумин, описанном в любом другом варианте осуществления, связанном с другими аспектами изобретения, описанными выше.

Пищевой продукт или напиток может содержать минимальное количество инозитола, минимальное количество альфа-лактальбумина или минимальное количество как инозитола, так и альфа-лактальбумина, как указано выше. Например, пищевой продукт или напиток, в котором массовое соотношение инозитола и альфа-лактальбумина (инозитол:альфа-лактальбумин) составляет примерно 1:1-50:1 или является любым другим массовым соотношением, указанным выше, может содержать примерно 6000 мг инозитола, примерно 500-4000 мг инозитола, примерно 1000-3000 мг инозитола, или примерно 600 мг, или примерно 2000 мг инозитола. Аналогично, пищевой продукт или напиток, в котором массовое соотношение инозитола и альфа-лактальбумина (инозитол:альфа-лактальбумин) составляет примерно 1:1-50:1, может содержать примерно 10-500 мг альфа-лактальбумина, примерно 20-100 мг альфа-лактальбумина, примерно 30-70 мг альфа-лактальбумина или примерно 50 мг альфа-лактальбумина. В идеале пищевой продукт или напиток должен быть представлен в виде дискретной усваиваемой единицы, так что проглатывание одной единицы пищевого продукта, например, один пищевой батончик или одна единица напитка, например, одна бутылка напитка, обеспечит минимальное количество инозитола и альфа-лактальбумина, которые, по отдельности или в сочетании с приемом дополнительных отдельных пищевых единиц, будут поддерживать любую из терапевтических целей, указанных выше.

В еще одном варианте осуществления пищевой продукт или напиток может, кроме того, содержать источник фолата, предпочтительно, фолиевую кислоту, который определен, как изложено выше.



В одном конкретном предпочтительном варианте осуществления, пищевой продукт или напиток содержит примерно 2000 мг мио-инозитола и примерно 50 мг альфа-лактальбумина человека или быка, и может дополнительно содержать примерно 200 мкг фолиевой кислоты.

Далее приводятся несколько примеров, иллюстрирующих различные варианты осуществления настоящего изобретения, а также технические эффекты и преимущества, которых оно достигает. Следует понимать, что следующие примеры представлены только в иллюстративных целях и не ограничивают заявленное изобретение. Действительно, специалист в данной области техники легко сможет реализовать другие варианты осуществления в пределах сущности и объема заявленного изобретения, одновременно достигая описанных технических преимуществ.

### **Примеры**

#### **Основное**

В самом широком смысле авторы настоящего изобретения обнаружили, что комбинированное введение инозитола, например, мио-инозитола, и альфа-лактальбумина, например, альфа-лактальбумина, позволяет достичь овуляции у женщин с PCOS, у которых овуляция не может быть достигнута путем введения только инозитола, например, мио-инозитола. Комбинация инозитола и альфа-лактальбумина, например, мио-инозитола и альфа-лактальбумина, в схеме профилактики или лечения PCOS у женщин, нуждающихся в этом, позволяют практикующему врачу успешно лечить PCOS в случаях, ранее не поддающихся лечению PCOS. Таким образом, конечный эффект настоящего изобретения заключается в расширении популяции пациентов с PCOS, которым может быть полезно лечение с помощью инозитола, например, мио-инозитола.

Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что комбинированное введение инозитола, например, мио-инозитола, и альфа-лактальбумина, например, альфа-лактальбумина, позволяет достичь биохимической беременности у женщин, страдающих идиопатическим бесплодием, у которых биохимическая беременность не может быть достигнута путем введения только инозитола, например, мио-инозитола. Комбинация инозитола и альфа-лактальбумина, например, мио-инозитола и альфа-лактальбумина, в схеме профилактики или лечения идиопатического бесплодия у женщин, нуждающихся в этом, позволяют врачу успешно лечить идиопатическое бесплодие. Таким образом, конечный эффект настоящего изобретения заключается в расширении популяции пациентов, страдающих идиопатическим бесплодием, которым может быть полезно лечение инозитолом, например, мио-инозитолом.

Не желая быть связанными теорией, наблюдаемые результаты предполагают, что улучшенная абсорбция мио-инозитола при введении в комбинации, например, в той же композиции, что и альфа-лактальбумин, может быть связана с благоприятным изменением микробиоты кишечника и/или с действием носителя, которые оба обязаны альфа-лактальбумину.

#### **ПРИМЕР 1**

Фармакокинетическая оценка на здоровых субъектах: мио-инозитол плюс альфа-лактальбумин

В настоящем примере описано фармакокинетическое исследование, сочетающее пероральное введение мио-инозитола и альфа-лактальбумина здоровым субъектам. Целью исследования является определение того, способна ли комбинация мио-инозитола и альфа-лактальбумина повысить уровень мио-инозитола в плазме выше уровня, наблюдаемого после введения только мио-инозитола.

В исследовании приняли участие 15 здоровых добровольцев, 6 мужчин и 9 женщин. Субъекты оценивались на основе истории болезни, медицинского осмотра и лабораторных обследований, а также были исключены лица с плохим общим состоянием здоровья. Добровольцы были в возрасте от 18 до 35 лет с индексом массы тела (ИМТ) в диапазоне от 21 до 25 кг/м<sup>2</sup>.

Субъекты получали перорально 6 г мио-инозитола в виде порошка, а затем, после 7-дневного периода вымывания, 6 г мио-инозитола и 150 мг альфа-лактальбумина, также в виде порошка. Фармакокинетические (ФК) параметры оценивали после соответствующих введений мио-инозитола отдельно или в комбинации с альфа-лактальбумином, в каждом случае определяя концентрацию мио-инозитола в плазме в различные моменты времени после соответствующего введения. Образцы крови собирали путем венозной пункции до введения дозы (момент времени 0) и в моменты времени 30, 60, 90, 120, 180 и 300 минут после введения.

Как указано выше, исследование состояло из двух разных этапов:

Фаза I: 6 г мио-инозитола в виде порошка

Фаза II: 6 г мио-инозитола+150 мг альфа-лактальбумина в виде порошка

Две фазы были разделены периодом вымывания в семь дней.

Количественное определение мио-инозитола проводили с использованием анализа методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии (GCMS) после экстракции органическим растворителем (метанолом) и дериватизации с помощью 500 мкл метоксамина в пиридине в течение 30 минут при 70°C.

С<sub>тах</sub> и Т<sub>мах</sub> были получены непосредственно из концентрации в плазме, в то время как площадь под кривой (AUC(0-300)) была рассчитана трапециевидным методом в течение промежутка времени от 0 до 300 мин (Purves A., Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceuticals, 1992; 20(3), 211-224). Комплект данных сравнивался с использованием t-теста, и значение p<0,05 считалось статистически значимым.

Таблица 1: Фармакокинетические параметры после перорального введения 6 г мио-инозитола в виде порошка и 6 г мио-инозитола плюс 150 мг альфа-лактальбумина в виде порошка.

Параметр	Среднее (SD)			
	мио-инозитол 6 г	мио-инозитол 6 г +альфа-лактальбумин 150 мг	Δ%	p-значение

С <sub>max</sub> (мкмоль/л)	98,00 (7)	127,0 (10)	29%	p<0,0001
T <sub>max</sub> (мин)	180,0 (8)	180,0 (5)	0%	Незначимое
AUC (0-300)	23760 (3568)	29370 (4793)	24%	p<0,001

Все зарегистрированные субъекты завершали испытание. Анализ измеренных концентраций мио-инозитола в плазме дал интересные результаты в отношении ФК параметров двух составов, касающихся конечной концентрации мио-инозитола в плазме.

Данные показывают концентрацию мио-инозитола в плазме в результате двух фаз исследования (таблица 1). Полученные данные графически изображены на фигуре 1 для двух этапов исследования. Как показывают приведенные выше данные, и как хорошо видно на соответствующей фигуре 1, концентрации мио-инозитола в плазме после введения порошка, содержащего 6 г мио-инозитола и альфа-лактальбумина, были значительно выше, чем после введения только 6 г порошка мио-инозитола. Эти результаты показывают, что введение мио-инозитола в сочетании с альфа-лактальбумином приводит к значительно более высокой концентрации мио-инозитола в плазме, чем наблюдается при введении только мио-инозитола.

#### ПРИМЕР 2

Фармакокинетическая оценка на здоровых субъектах: глюкоза плюс альфа-лактальбумин

Настоящее исследование имеет целью определить, является ли эффект, наблюдаемый в примере 1, специфичным для комбинации инозитола и альфа-лактальбумина, например, мио-инозитола и альфа-лактальбумина. Чтобы оценить это, авторы настоящего изобретения провели исследование с использованием глюкозы, а не инозитола (поскольку полиолы/углеводы, глюкоза и инозитол имеют схожие структуры и одинаковую молекулярную массу). В частности, глюкозу вводили субъектам отдельно, а также в комбинации с альфа-лактальбумином, чтобы увидеть, увеличивает ли альфа-лактальбумин биодоступность глюкозы способом, подобным тому, который наблюдался в примере 1 выше для мио-инозитола.

В исследовании приняли участие 10 здоровых добровольцев, 5 мужчин и 5 женщин. Субъекты оценивались на основании истории болезни, медицинского осмотра и лабораторных обследований, а лица, которые имели плохое общее состояние здоровья, были исключены. Добровольцы были в возрасте от 18 до 35 лет с индексом массы тела (ИМТ) в диапазоне от 21 до 25 кг/м<sup>2</sup>.

Субъекты получали перорально 50%-ный раствор глюкозы (100 мл), а затем, после периода вымывания 7 дней, тот же раствор плюс 1200 мг альфа-лактальбумина. Чтобы обеспечить сопоставимость с результатами приведенного выше примера 1, 50%-ный раствор глюкозы содержал 50 г глюкозы, и это количество объединяли с 1200 мг альфа-лактальбумина. Это дало примерно такое же соотношение для глюкозы:альфа-лактальбумина, которое использовалось для мио-инозитола:альфа-лактальбумина в

примере 1. Фармакокинетические (ФК) параметры оценивались после соответствующих введений глюкозы отдельно или в комбинации с альфа-лактальбумином, в каждом случае определяя концентрацию глюкозы в крови в различные моменты времени после соответствующего введения. Образцы крови собирали путем капиллярной пункции до введения дозы (момент времени 0) и в моменты времени 30, 60, 120 и 180 минут после введения.

Как указано выше, исследование состояло из двух разных этапов:

Фаза I: вводили 50%-ный раствор глюкозы (100 мл).

Фаза II: вводили 50%-ный раствор глюкозы (100 мл)+1200 мг альфа-лактальбумина в виде таблеток (тем же путем; таблетку альфа-лактальбумина глотали одновременно с раствором глюкозы).

Две фазы были разделены периодом вымывания в семь дней.

Количественное определение уровня глюкозы проводили с использованием глюкометра Accu-Chek Active (Roche Diabetes Care GmbH). Cmax и Tmax были получены непосредственно из концентрации в крови, в то время как площадь под кривой (AUC (0-180)) была рассчитана трапециевидным методом в течение промежутка времени от 0 до 180 мин (Purves A., Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1992; 20(3), 211-224). Комплекты данных сравнивались с использованием t-теста, и значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

Таблица 2: Фармакокинетические параметры после перорального введения 50%-ного раствора глюкозы и 50%-ного раствора глюкозы плюс 1200 мг альфа-лактальбумина в таблетке.

Параметр	Среднее (SD)			
	раствор 50% Glu	раствор 50% glu+альфа-лактальбумин 1200 мг	Δ%	p-значение
Cmax (мг/дл)	159,01 (21)	151,67 (32)	-5%	Незначимое
Tmax (мин)	30,6 (12)	30,2 (7)	0%	Незначимое
AUC (0-180)	21141 (153)	20555 (278)	-3%	Незначимое

Результаты не показали какой-либо существенной разницы в уровнях глюкозы в крови в двух группах (таблица 2). Действительно, не было выявлено статистической разницы между двумя AUC. Это указывает на то, что альфа-лактальбумин не оказывает заметного влияния на другое соединение, очень похожее на мио-инозитол, что позволяет предположить, что благоприятный эффект, наблюдаемый при комбинированном введении мио-инозитола и альфа-лактальбумина, специфичен для этой пары веществ.

### ПРИМЕР 3

Клиническая оценка на женщинах, страдающих PCOS

Настоящее исследование направлено на разработку эффективной терапии для женщин, страдающих PCOS, на основе улучшенной абсорбции инозитола, например, мио-инозитола, при назначении в сочетании с альфа-лактальбумином. В частности, в то время

как лечение PCOS одним только мио-инозитолом коррелирует с улучшением заболевания у значительного числа женщин, остаются женщины, которые все еще не отвечают на лечение одним только мио-инозитолом. Авторы настоящего изобретения, таким образом, стремились определить, может ли более высокий уровень абсорбции мио-инозитола, наблюдаемый при введении мио-инозитола вместе с альфа-лактальбумином, позволить успешное лечение пациентов, страдающих PCOS, которые ранее не реагировали на лечение одним только мио-инозитолом. Если это так, то лечение PCOS инозитолом в комбинации с альфа-лактальбумином, например, мио-инозитолом в сочетании с альфа-лактальбумином, может представлять значительный терапевтический прогресс, позволяя лечить PCOS в ранее неподдающихся лечению случаях, тем самым существенно увеличивая терапевтическую пользу инозитола, например, мио-инозитола, при лечении PCOS.

В настоящее исследование были включены 20 пациентов, страдающих ановуляторной PCOS.

Критерии включения: возраст 20-35 лет; PCOS в соответствии с Роттердамской рабочей группой консенсуса ESHRE-ASRM; ановуляция и бесплодие >1 года. Действительно, согласно критериям Роттердама, диагноз PCOS был поставлен при наличии 2 из 3 следующих факторов: а) олиго- или ановуляция, б) клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенизма и с) поликистоз яичников.

Пациенты были исключены в случае других состояний, вызывающих овуляторную дисфункцию, таких как гиперпролактинемия или гипотиреоз, или избыток андрогенов, такие как гиперплазия надпочечников или синдром Кушинга, а также в случае приема других лекарств, которые могут потенциально влиять на овуляцию.

Чтобы вызвать овуляцию, всем пациентам давали мио-инозитол (Inofolic®, Lo.Li. Pharma, Рим, Италия), содержащий 2 г мио-инозитола, и 0,2 мг фолиевой кислоты в дозе по два саше в день перед едой.

В состав препарата была включена фолиевая кислота, учитывая, что все зарегистрированные женщины были детородного возраста, которые безуспешно пытались забеременеть. Фолиевая кислота действительно рекомендуется в случае наступления беременности. Однако, как обсуждалось выше, фолиевая кислота сама по себе не является необходимой для наблюдаемого терапевтического эффекта. Действительно, было проведено несколько контролируемых клинических испытаний, связанных с лечением PCOS, с использованием фолиевой кислоты в качестве плацебо, и было установлено, что в выбранной популяции не было обнаружено никакого специфического эффекта, связанного с фолиевой кислотой (смотри, например, 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; and 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). Соответственно, технический эффект, описанный в данном документе, относящийся к лечению бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, в частности, бесплодия или недостаточности репродуктивной функции, вызванных PCOS или ановуляцией, а также относящийся к лечению самих PCOS или ановуляции, может быть достигнут с помощью инозитола и альфа-лактальбумина только в двойной комбинации, без источника фолиевой кислоты, например фолиевой кислоты.

Овуляцию оценивали с помощью ультразвукового исследования в 12, 14 и 20 дни цикла. Лечение проводилось в течение трех месяцев.

Характеристики участников исследования приведены в таблице 3.

Таблица 3: Исходные характеристики зарегистрированных пациентов (n=20)

Возраст (года))	27±4
Рост (см)	165,2±5,6
Вес (кг)	72,0±14,3
ВМІ (кг/м <sup>2</sup> )	26,5±5,5

Данные представлены как среднее значение±SD

После лечения мио-инозитолом у 13 из 20 женщин (65%) была овуляция, в то время как у (35%) были резистентными и у них не было овуляции. Таким образом, в настоящем исследовании 7 из 20 первых женщин, страдающих PCOS (35%), не смогли ответить на лечение только мио-инозитолом. Эти 7 не ответивших пациентов стали предметом второго этапа исследования, в ходе которого они получали лечение мио-инозитолом в сочетании с альфа-лактальбумином.

В частности, уровни мио-инозитола в плазме были протестированы у этих не реагирующих пациентов; наблюдалось среднее значение 17±3,5 мкмоль/л мио-инозитола. После этого лечение 2 г мио-инозитола, 0,2 мг фолиевой кислоты и 50 мг альфа-лактальбумина проводили в дозах по два порошковых саше в день перед едой в течение следующих трех месяцев. Из 7 пациентов с резистентностью к мио-инозитолу после комбинированного лечения мио-инозитолом и альфа-лактальбумином у 5 из первоначально не отвечающих (то есть 71% от первоначально не отвечающих) была овуляция. Уровни мио-инозитола в плазме в конце лечения были значительно выше исходного уровня (35±3,8 мкмоль/л против 17±3,5 мкмоль/л, последний измерен в начале второго этапа исследования) и были сопоставимы с такими у пациентов, которые положительно отреагировали на лечение одним только мио-инозитолом (38 мкмоль/л). Данные, полученные в этом исследовании, приведены ниже в таблице 4.

Таблица 4: Средняя концентрация мио-инозитола в плазме и результаты овуляции у 7 пациентов, не реагирующих на лечение мио-инозитолом.

ЛЕЧЕНИЕ	УРОВНИ МИО-ИНОЗИТОЛА В ПЛАЗМЕ	ОВУЛЯЦИЯ
---------	-------------------------------	----------

	T0 среднее мкмоль/л (±SD)	T3 среднее мкмоль/л (±SD)	T3 (число пациентов)
3 месяца лечения мио-инозитолом	-	17 (3,5)	0
3 (дополнительно) месяца лечения мио-инозитолом+альфа-лактальбумином	17 (3,5)	35 (3,8)	5

Как ясно показывают вышеуказанные результаты, комбинация альфа-лактальбумина с инозитолом, например, мио-инозитолом, при лечении PCOS позволяет значительно улучшить лечение пациентов с PCOS, которые иначе были бы устойчивы к лечению одним только мио-инозитолом. В частности, у 71% пациентов, которые иначе были бы устойчивы к лечению одним мио-инозитолом и которые продолжали бы страдать от ановуляции и сопутствующего бесплодия после лечения одним мио-инозитолом, овуляция вызывалась путем сочетания мио-инозитола с альфа-лактальбумином. Таким образом, комбинация альфа-лактальбумина с мио-инозитолом представляет собой значительное улучшение в лечении PCOS, таким образом восстанавливая овуляцию и значительно увеличивая шансы на желаемую беременность у многих женщин, которые в противном случае остались бы бесплодными. Данные приведенного выше эксперимента убедительно свидетельствуют о том, что это улучшение обусловлено способностью альфа-лактальбумина значительно увеличивать абсорбцию инозитола, например, мио-инозитола, эффективно увеличивая количество мио-инозитола, доступного в крови для оказания положительного эффекта.

#### ПРИМЕР 4

Клиническая оценка на женщинах, страдающих идиопатическим бесплодием

Настоящее исследование направлено на разработку эффективной терапии для женщин, страдающих идиопатическим бесплодием, на основе улучшенной абсорбции инозитола, например, мио-инозитола, при назначении в сочетании с альфа-лактальбумином. В частности, хотя лечение идиопатического бесплодия одним только мио-инозитолом коррелирует с улучшением протекания заболевания у значительного числа женщин, остаются женщины, которые все еще не отвечают на лечение одним только мио-инозитолом. Таким образом, авторы настоящего изобретения стремились определить, может ли более высокий уровень абсорбции мио-инозитола, наблюдаемый при введении мио-инозитола вместе с альфа-лактальбумином, позволить успешное лечение пациентов, страдающих идиопатическим бесплодием, которые ранее не реагировали на лечение одним только мио-инозитолом. Если это так, то лечение идиопатического бесплодия инозитолом в комбинации с альфа-лактальбумином, например, мио-инозитол в сочетании с альфа-лактальбумином, может представлять значительный прогресс в терапии, позволяя лечить идиопатическое бесплодие в ранее

неподдающихся лечению случаям, тем самым существенно увеличивая терапевтическую пользу инозитола, например, мио-инозитола, при лечении идиопатического бесплодия.

В настоящее исследование было включено 40 женщин, страдающих идиопатическим бесплодием. Критериями включения были: женщины, страдающие идиопатическим бесплодием, как определено ниже, в возрасте 30-40 лет, которые не получали никакой терапии препаратами, потенциально влияющими на овуляцию. Пациентам была дана тщательная оценка и они были проверены на ряд заболеваний, как описано ниже. Положительный результат теста на любое из этих заболеваний достаточен для исключения пациента как «идиопатически бесплодного». В частности, пациенты были исключены из этого исследования в том случае, если им был поставлен следующий диагноз: гиперпролактинемия, гипотиреоз, синдром Кушинга, гиперплазия надпочечников, ожирение, синдром поликистозных яичников (СПЯ) или ановуляция. Специалист в данной области может регулярно диагностировать каждое из вышеупомянутых состояний. Например, гиперпролактинемия может быть диагностирована, когда обнаружено, что уровни пролактина в сыворотке крови превышают 20 мкг/л, как, например, описано Serri et al., CMAJ, 2003, 169(6): 575-581. Гипотиреоз может быть диагностирован, когда уровень TSH в сыворотке крови превышает 4,5 мМЕ/л (Garber et al., CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS: COSPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS и THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION; Endocrine Practice vol. 18 No. 6, 2012). Синдром Кушинга можно диагностировать согласно Nieman et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008, 93(5): стр. 1526-1540. Гиперплазия надпочечников может быть диагностирована в соответствии с Witchel et al., Int. J. Pediatr. Endocrinol., 2010:625105. Ожирение можно диагностировать, когда индекс массы тела (ИМТ) превышает 30.

«Лечение» идиопатического бесплодия, которое проводилось в настоящем исследовании, рассматривалось как временное улучшение или устранение патологического состояния, при котором, несмотря на неоднократные попытки забеременеть в течение длительного времени, например, примерно 12 месяцев, беременность не достигалась. Первичным показателем было достижение биохимической беременности, которое оценивалось с использованием анализа (HCG Combo Card, Shanghai Chemtron Biotech Co., Ltd., № по каталогу 6011C31-4) для бета-хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ). Биохимическая беременность достигалась, когда образец был положительным для бета-ХГЧ через 14 дней после овуляции.

Характеристики участников исследования приведены в таблице 5.

Таблица 5: Исходные характеристики зарегистрированных пациентов (n=40)

Возраст (лет))	36,1±1,2
ВМІ (кг/м <sup>2</sup> )	24,7±1,3

Данные представлены как среднее значение±SD

Лечение проводилось в 2 этапа:



На первом этапе все пациенты получали мио-инозитол (Inofolic®, Lo.Li. Pharma, Рим, Италия), содержащий 2 г мио-инозитола и 0,2 мг фолиевой кислоты в виде порошка, в дозе по два саше в день перед едой. Это означает, что пациентам вводили эту дозу перорально два раза в день натощак, всего в течение 3 месяцев (таблица 6). Это лечение позволило выявить резистентных к мио-инозитолу субъектов.

На втором этапе пациенты, которые не забеременели и классифицировались как «резистентные к мио-инозитолу субъекты», получали дополнительное лечение. Они получали 2 г мио-инозитола, 0,2 мг фолиевой кислоты и 50 мг альфа-лактальбумина перорально в дозах по два порошковых саше в день перед едой в течение трех месяцев (таблица 7).

Результаты настоящего эксперимента приведены в таблицах 6 и 7 ниже.

Таблица 6: Первая фаза лечения: мио-инозитол (2 г) в течение 3 месяцев

Число пациентов	Достижение биохимической беременности	%	Нет достижения биохимической беременности	%
40	21	52,5	19	47,5

После лечения мио-инозитолом 21 из 40 женщин (52,5%) достигли биохимической беременности, а 19 (47,5%) не достигли биохимической беременности. Таким образом, в настоящем исследовании 19 из 40 исходных женщин, страдающих идиопатическим бесплодием (47,5%), не смогли ответить на лечение одним мио-инозитолом, то есть без альфа-лактальбумина. Эти 19 «резистентных к мио-инозитолу» нереспондентов стали субъектами второго этапа исследования, в котором они получали лечение мио-инозитолом в сочетании с альфа-лактальбумином.

Таблица 7: Вторая фаза лечения: мио-инозитол (2 г) и альфа-лактальбумин (50 мг) в течение 3 месяцев

Число резистентных пациентов	Достижение биохимической беременности	%	Нет достижения биохимической беременности	%
19	12	63,2	7	36,8

После лечения мио-инозитолом в сочетании с альфа-лактальбумином 12 из 19 «резистентных к мио-инозитолу» женщин (63,2% из этой группы) достигали биохимической беременности, а 7 (36,8% из этой группы) не достигали биохимической беременности.

Введение комбинации мио-инозитола с альфа-лактальбумином позволило преодолеть многие случаи резистентности к инозитолу, добиться успеха в терапии и увеличить вероятность забеременеть биохимически с 52,5% (21 из 40 женщин в фазе 1) до 82,5% в целом (33 из 40 беременных женщин в комбинированных фазах 1 и 2). Как указано выше в примере 3 в контексте лечения PCOS, эквивалентные соображения в отношении присутствия источника фолата в композиции также применимы в настоящем

контексте лечения бесплодия, происходящего от идиопатического бесплодия, и в контексте лечения самого идиопатического бесплодия. В частности, описанный в настоящем документе технический эффект, относящийся к лечению бесплодия, происходящего от идиопатического бесплодия, а также к лечению самого идиопатического бесплодия, может быть достигнут с помощью инозитола и альфа-лактальбумина только в двойной комбинации, без источника фолата, например, фолиевой кислоты.

Как ясно показывают вышеуказанные результаты, комбинация альфа-лактальбумина с инозитолом, например, мио-инозитолом, при лечении идиопатического бесплодия позволяет значительно улучшить лечение пациентов, страдающих идиопатическим бесплодием, которые в противном случае остались бы невосприимчивыми к лечению только мио-инозитолом («резистентные к мио-инозитолу» женщины). В частности, 63,2% пациентов, которые иначе были бы резистентны к лечению одним мио-инозитолом и которые продолжали бы страдать от идиопатического бесплодия после лечения одним мио-инозитолом, стали биохимически беременными путем сочетания мио-инозитола с альфа-лактальбумином. Таким образом, комбинация альфа-лактальбумина с мио-инозитолом представляет собой значительное улучшение при лечении идиопатического бесплодия, что значительно увеличивает шансы на желаемую беременность у многих женщин, которые в противном случае остались бы бесплодными.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Композиция, содержащая инозитол и альфа-лактальбумин, где инозитол и альфа-лактальбумин присутствуют в относительном массовом соотношении примерно 1:1-50:1.

2. Композиция по п.1, где инозитол и альфа-лактальбумин присутствуют в относительном массовом соотношении примерно 8:1-50:1, примерно 30:1-50:1, примерно 33:1-43:1 или примерно 40:1.

3. Композиция по п.1 или 2, где инозитол выбран из мио-инозитола, D-хиро-инозитола или их смеси в любом массовом соотношении.

4. Композиция по любому из пп.1-3, где композиция содержит  
примерно 500-4000 мг инозитола;  
примерно 1000-3000 мг инозитола;  
примерно 2000 мг инозитола;  
примерно 10-500 мг альфа-лактальбумина;  
примерно 20-100 мг альфа-лактальбумина;  
примерно 30-70 мг альфа-лактальбумина или  
примерно 50 мг альфа-лактальбумина.

5. Композиция по любому из пп.1-4, где композиция содержит примерно 2000 мг мио-инозитола и примерно 50 мг альфа-лактальбумина.

6. Композиция по любому из пп.1-5, где композиция дополнительно содержит источник фолата, предпочтительно, фолиевую кислоту.

7. Комбинация инозитола и альфа-лактальбумина для применения в качестве лекарственного средства.

8. Комбинация инозитола и альфа-лактальбумина для применения по п.7, где инозитол и альфа-лактальбумин используются в относительном массовом соотношении примерно 1:1-50:1, примерно 8:1-50:1, примерно 30:1-50:1, примерно 33:1-43:1 или примерно 40:1.

9. Комбинация инозитола и альфа-лактальбумина для применения по п.7 или 8, где инозитол выбран из мио-инозитола, D-хиро-инозитола или их смеси в любом массовом соотношении, или

комбинация в виде композиции по любому из пп.1-6.

10. Инозитол для применения в способе лечения или предупреждения бесплодия или недостаточности репродуктивной функции у субъекта, где способ включает введение инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином.

11. Инозитол для применения как в п.10, где бесплодием или недостаточностью репродуктивной функции являются бесплодие или недостаточность репродуктивной функции, вызванные синдромом поликистозных яичников (PCOS) или ановуляцией, или где бесплодие происходит от идиопатического бесплодия.

12. Инозитол для применения в способе лечения или предупреждения синдрома поликистозных яичников (PCOS) или ановуляции или идиопатического бесплодия у

субъекта, где способ включает введение инозитола субъекту в комбинации с альфа-лактальбумином.

13. Инозитол для применения как в любом из пп.10-12, где способ включает введение инозитола и альфа-лактальбумина субъекту не одновременно в рамках данного комбинированного введения по данной схеме лечения.

14. Инозитол для применения как в п.13, где комбинированное введение инозитола и альфа-лактальбумина включает  
введение инозитола субъекту перед введением альфа-лактальбумина субъекту или  
введение инозитола субъекту с последующим введением альфа-лактальбумина субъекту.

15. Инозитол для применения как в любом из пп.10-12, где способ включает введение инозитола субъекту одновременно с альфа-лактальбумином.

16. Инозитол для применения как в любом из пп.12-15, где способ включает введение комбинации инозитола и альфа-лактальбумина в относительном массовом соотношении примерно 1:1-50:1, примерно 8:1-50:1, примерно 30:1-50:1, примерно 33:1-43:1 или примерно 40:1.

17. Инозитол для применения как в п.16, где способ включает введение субъекту  
примерно 500-4000 мг инозитола;  
примерно 1000-3000 мг инозитола;  
примерно 2000 мг инозитола;  
примерно 10-500 мг альфа-лактальбумина;  
примерно 20-100 мг альфа-лактальбумина;  
примерно 30-70 мг альфа-лактальбумина или  
примерно 50 мг альфа-лактальбумина.

18. Инозитол для применения как в любом из пп.10-17, где инозитол выбран из мио-инозитола, D-хиро-инозитола или их смеси в любом массовом соотношении.

19. Инозитол для применения как в любом из пп.10-18, где способ, кроме того, включает введение источника фолата, предпочтительно, фолиевую кислоту, субъекту в комбинации с инозитолом и альфа-лактальбумином.

20. Инозитол для применения как в п.19, где комбинация инозитола и альфа-лактальбумина находится в виде композиции, содержащей инозитол и альфа-лактальбумин.

21. Инозитол для применения как в п.20, где композицией является композиция по любому из пп.1-6.

22. Набор, содержащий  
инозитол в первом контейнере; и  
альфа-лактальбумин во втором контейнере.

23. Пищевой продукт или напиток, содержащий инозитол и альфа-лактальбумин, в котором относительное массовое отношение инозитола к альфа-лактальбумину составляет примерно 1:1-50:1.

24. Пищевой продукт или напиток по п.23, где пищевой продукт или напиток содержит инозитол и альфа-лактальбумин в относительном массовом соотношении примерно 8:1-50:1, примерно 30:1-50:1, примерно 33:1-43:1 или примерно 40:1.

25. Пищевой продукт или напиток по п.23 или 24, где пищевой продукт или напиток содержит

примерно 500-4000 мг инозитола;

примерно 1000-3000 мг инозитола;

примерно 2000 мг инозитола

примерно 10-500 мг альфа-лактальбумина;

примерно 20-100 мг альфа-лактальбумина;

примерно 30-70 мг альфа-лактальбумина или

примерно 50 мг альфа-лактальбумина.

26. Пищевой продукт или напиток по любому из пп.23-25, где пищевой продукт или напиток содержит примерно 2000 мг мио-инозитола и примерно 50 мг альфа-лактальбумина, или примерно 600 мг мио-инозитола и примерно 50 мг альфа-лактальбумина.

По доверенности

ФИГ. 1

