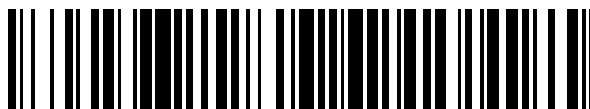


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 913**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 9/42 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2006 PCT/IT2006/000610**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2007 WO07113885**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2006 E 06780609 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 2007479**

54 Título: **Composiciones orales sólidas a base de sal de S-adenosil metionina y procedimiento para la obtención de las mismas**

30 Prioridad:

31.03.2006 IT MI20060629

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

23.07.2020

73 Titular/es:

**GNOSIS S.P.A. (100.0%)
Piazza Filippo Meda, 3
20121 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**GIOVANNONE, DANIELE y
DE ANGELIS, CARLO**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 774 913 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones orales sólidas a base de sal de S-adenosil metionina y procedimiento para la obtención de las mismas.

Descripción

La S-adenosil metionina (SAME) es un donante fisiológico de grupos metilo presentes en todos los organismos vivos y participa en las reacciones de transmetilación enzimática.

Por lo tanto, dicha sustancia presenta un papel biológico muy importante y se utiliza esencialmente en la práctica clínica como un antidepresivo.

El término "SAME" se refiere a tanto la mezcla racémica como a los diastereoisómeros individuales (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(RS)-(+)-SAME]] y (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(SS)-(+)-SAME)], así como mezclas diferentes de la mezcla racémica.

La dificultad de utilizar S-adenosil metionina como fármaco y/o dietético se conoce, sin embargo, porque resulta extremadamente inestable a temperaturas superiores a 0°C o en presencia de humedad, mediante tanto la degradación del principio activo, entendido como la suma de los dos diastereoisómeros, y mediante la conversión de (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina activa en (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina inactiva (racemización de la sustancia).

La metodología anterior se cree que describe un procedimiento para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de (SS,RS)-S-adenosil-L-metionina con cantidades de diastereoisómero inactivo (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina de 3% o inferiores con respecto al diastereoisómero activo (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina de 97% o superiores. Lo mismo se aplica a la necesidad de utilizar mezclas racémicas con un porcentaje elevado del S,S-diastereoisómero activo, ya que éste es el único que es farmacológicamente activo. Sin embargo, la patente confirma que, aunque más de 97% del S,S-diastereoisómero activo se obtiene a temperatura ambiente, la mezcla racémica es inestable con el tiempo, con la conversión de la (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina en (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina en un tiempo relativamente corto.

Se cree que los métodos conocidos anteriores describen un método para estabilizar las sales farmacéuticamente aceptables de la S-adenosil metionina que comprende S-adenosil metionina paratoluenosulfonato, S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato, sulfato de S-adenosil metionina, tosilato de S-adenosil metionina con un grupo de sustancias que comprende quitosano, dextrina, carboximetilcelulosa, ácido fumárico, ácido azelaico y triptófano. En particular, la primera de dichas patentes indica que resulta importante disponer de un producto con la cantidad más elevada de S,S-diastereoisómero que sea muy estable durante el tiempo, debido a que el R,S-diastereoisómero es no sólo inactivo sino que presenta un efecto farmacológico que se opone al del S,S. Sin embargo, se cree que los métodos conocidos anteriores describen métodos para estabilizar las sales de S-adenosil metionina utilizando las sustancias anteriormente indicadas en un porcentaje en peso con respecto al principio activo que es mucho más elevado que 50% y la adición de ellos en solución acuosa reconstituida a las sales de S-adenosil metionina, con liofilización final. Ello da lugar a costes de producción elevados y rendimientos muy bajos debido a que el % de iones en el producto final cae de aproximadamente 50% a aproximadamente 25%.

La racemización de la S-adenosil metionina está asociada a tres parámetros básicos:

1. La naturaleza de la formación de la sal de S-adenosil-L-metionina.
2. El contenido de humedad residual en los polvos después del secado.
3. La temperatura a la que se almacena el producto.

La tasa de racemización de SAME como una sal del S-adenosil metionina paratoluenosulfonato difiere de la racemización de SAME en la forma de sal disulfonato de 1,4-buten-disulfonato de S-adenosil metionina o de sulfato de S-adenosil metionina o como tosilato de S-adenosil metionina.

Aunque presentan un pH diferente al mismo contenido de humedad residual, dichas cuatro sales presentan estabilidades y racemización muy diferentes. El motivo para ello debe buscarse en los mecanismos de degradación de los diastereoisómeros y de conversión en las diversas sales.

Es conocido que cuanto más seco sea el material de partida, más estable será el producto.

Esta misma consideración se aplica a la tasa de racemización. En teoría, con un contenido cero de humedad, la tasa de conversión del S,S-diastereoisómero a una temperatura de almacenamiento dada se encuentra en un mínimo.

Asimismo es conocido que la tasa de degradación y, por lo tanto, asimismo la racemización, están asociadas a la energía térmica del material. Lo anterior se refleja en el hecho de que, a mayor temperatura de almacenamiento del material, se degrada y racemiza más rápidamente.

En el caso de que no se formule basándose en procedimientos específicos y utilizando medidas específicas, las formulaciones a base de S-adenosil metionina reflejan la inestabilización y racemización anteriormente indicadas del principio activo (conversión del S,S-diastereoisómero activo en el R,S-diastereoisómero inactivo), con evidentes repercusiones adversas en la conservación y almacenamiento del material, incluso durante periodos de tiempo cortos.

Las patentes US nº 3.954.726 y US nº 4.057.686 describen sales relativamente estables de S-adenosil metionina, es decir hasta 25°C y 45°C, respectivamente. La patente US nº 4.465.672 asimismo describe sales estables de S-adenosil metionina con 5 moles de un ácido sulfónico con una pK inferior a 2.5.

En esta última patente US, el procedimiento de preparación del producto comprende la preparación de una solución acuosa concentrada de una sal impura de SAME, la purificación de la solución y su elución con una solución acuosa diluida del ácido sulfónico preseleccionado, la titulación del eluido resultante, la concentración y la liofilización o pulverización. Debido a la elevada inestabilidad de SAME y sus derivados, la utilización de un medio acuoso pone de manifiesto las limitaciones de este procedimiento, y aunque el contenido de humedad residual se contenga con éxito, todavía resulta inadecuado debido a las propiedades del ingrediente inactivo.

Además, dichas patentes no describen la tasa de conversión del S,S-enantiómero activo a diversas temperaturas operativas y de almacenamiento del producto. Actualmente no se conocen métodos para estabilizar el diastereómero (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina activo en porcentajes aceptables en formulaciones orales sólidas, particularmente comprimidos. El único concepto es la necesidad de mantener el contenido de humedad, las impurezas y el diastereoisómero (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina activo bajo un control estricto, protegiendo los comprimidos mediante compresión o formación de película.

El NADH es un principio activo utilizado normalmente como un agente energizante y antioxidante. Las composiciones actualmente conocidas basadas en NADH, tales como las indicadas, por ejemplo, en las patentes US nº 5.332.727 y nº 7.034.011, se basan en la estabilización del principio activo mediante la asociación con otros antioxidantes.

La solicitud de patente internacional nº WO00/18259 se refiere a composiciones nutricionales y farmacéuticas que, debido a la presencia de un componente eflorescente, pueden ser inestables y presentar una tendencia a la descomposición y/o deterioro. El problema se supera mediante la incorporación de uno o más compuestos anhidros en la composición en una cantidad capaz de secuestrar cualquier agua que pueda resultar liberada a partir de uno o más componentes que contienen agua. Los compuestos anhidros preferentes son MgSO_4 y CaO anhidro o calcinado.

La solicitud de patente internacional nº WO2005/027932 se refiere a preparaciones sólidas obtenidas mediante formulación del ácido 5-aminosalicílico o sus sales y un agente preventivo de la decoloración en preparaciones médicas, en la que las preparaciones sólidas muestran en el espacio de color CIELAB una diferencia de color de 10.5 o inferior producida por el almacenamiento a 80°C durante una semana. El agente preventivo de la decoloración anteriormente indicado se caracteriza porque contiene por lo menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un compuesto tiol, un compuesto de azufre, un anhídrido ácido y compuestos higroscópicos.

La solicitud de patente internacional nº WO2005/084670 describe composiciones que estabilizan un ingrediente farmacéutico activo en forma polimorfa susceptible de degradación o interconversión en otras formas polimorfas, en las que la sustancia estabilizadora se selecciona de dióxido de silicio, celulosa microcristalina silicificada, óxido de magnesio y polietilenglicol.

La patente US nº 3.012.943 se refiere a vitamina C o ácido ascórbico y, más particularmente, a un método para la concentración de vitamina C a partir de cerezas acerola y a los nuevos concentrados de vitamina C producidos de esta manera.

La solicitud de patente internacional nº WO03/043608 describe un procedimiento para la preparación de comprimidos que comprenden S-adenosilmetionina, que comprende mezclar S-adenosilmetionina con sulfato y/o fosfato de calcio, carbonato de calcio y/o magnesio, behenato de glicerol y/o palmitoestearato y sílice, y comprimir la mezcla resultante.

El documento nº EP0162323A1 se refiere a nuevas sales estables de sulfo-adenosil-L-metionina (SAME), en particular se refiere a sales que derivan de la reacción entre SAME y ácidos disulfónicos, a su procedimiento de producción y a composiciones farmacéuticas que las contienen como principios activos. El documento nº US4465672A da a conocer una nueva clase de sales de S-adenosilmetionina (SAM) que son altamente estables a temperaturas elevadas y durante periodos de tiempo prácticamente indefinidos.

El documento nº US3954726 se refiere a sales dobles de S-adenosil metionina (SAME) con ácido sulfúrico y ácido para-toluenosulfónico, tal como sal disulfato di-p-toluenosulfonato y la sal disulfato mono-p-toluenosulfonato de SAME.

Por lo tanto, hasta el momento se ha percibido la necesidad de identificar un procedimiento simple y económico que haga posible obtener un producto a base de SAME con la eliminación de la humedad y bajas propiedades

higroscópicas, que presente en consecuencia una estabilidad incrementada en términos tanto de principio activo como de racemización reducida, en favor de la estabilización del enantiómero (S,S) reducido.

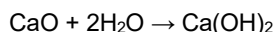
Inesperadamente se ha descubierto que la adición de óxido de calcio produce una estabilidad mejorada tanto de SAME, considerada como la suma de los dos diastereoisómeros S,S y R,S, y el diastereoisómero (S,S), mediante la reducción del contenido de agua de SAME y mediante la reducción de sus propiedades higroscópicas, favoreciendo adicionalmente la acción antidepresiva sinérgica mediante la provisión de calcio.

El óxido de calcio mezclado directamente con SAME atomizado o con formulaciones sólidas a base de SAME presentan éxito en la eliminación del agua mediante una reacción química con los polvos o la preparación misma.

De hecho, no se conocen otros excipientes capaces de eliminar la humedad en mezcla directa con los polvos y/o preparaciones de SAME durante el tiempo a temperaturas relativamente más bajas (15°C a 20°C), alcanzando valores próximos a cero.

El motivo principal es la naturaleza altamente higroscópica de SAME, que es incluso mayor que la de sustancias que son muy conocidas como excelentes desecantes, tales como el gel de sílice, el cloruro de calcio y otras. Lo anterior significa que, mediante la mezcla de SAME con excipientes que presentan un contenido de humedad próximo a cero, el agua residual en mezclas y/o preparaciones a base de SAME es el mismo en términos absolutos al presente en los polvos iniciales de SAME. En consecuencia, sólo se produce una reducción en porcentaje del contenido de humedad en las preparaciones por el efecto de dilución, aunque el mismo porcentaje en peso de agua con respecto al peso del SAME utilizado. Por este motivo, en una mezcla directa y/o en preparaciones de SAME, hasta el momento nunca ha resultado posible conseguir una estabilidad más elevada del principio activo y, por lo tanto, una tasa de racemización reducida, que la del material de partida, aunque, en el límite, puede conseguirse esta estabilidad.

El óxido de calcio por el contrario es un desecante natural con una reactividad muy elevada con el agua. Reacciona con ella y se convierte en un hidróxido de calcio, eliminándola permanentemente de las preparaciones.



La figura 1 representa la tasa de absorción del H₂O con diferentes sustancias absorbentes, incluyendo el óxido de calcio.

Se observa que el óxido de calcio absorbe lentamente, aunque de manera constante, hasta 28% de su peso.

La figura 2 representa la capacidad de absorción del vapor de agua de diversos desecantes a medida que varía la humedad ambiental (HR).

En este caso, se observa que el óxido de calcio absorbe aproximadamente 28% de agua de una manera altamente reactivo en un medio con una humedad relativa muy baja.

La tabla 1 resume las capacidades absorbentes de diversos desecantes bajo condiciones de humedad relativa y temperatura diferentes.

Tabla 1: propiedades de los adsorbentes					
Propiedad	Tamiz molecular	Gel de sílice	Arcilla montmorillonita	CaO	CaSO ₄
Capacidad de adsorción a concentraciones bajas de H ₂ O	Excelente	Baja	Ligera	Excelente	Buena
Tasa de absorción	Excelente	Buena	Buena	Baja	Buena
Capacidad para el agua a 77°F, 40% de HR	Elevada	Elevada	Intermedia	Elevada	Baja
Separación según dimensiones moleculares	Sí	No	No	No	No
Capacidad de adsorción a temperaturas elevadas	Excelente	Baja	Baja	Buena	Buena

Específicamente, la forma de las dos figuras 1 y 2 y los valores de resument en la tabla 1 demuestran que el óxido de calcio es la única sustancia que es capaz consistentemente de eliminar las cantidades muy pequeñas de contenido de humedad residual de SAME (aproximadamente 1% a 1,5% K.F. /Aproximadamente 5% a 7% K.F.) mediante la conversión química puramente mediante contacto físico, reduciéndolo a valores próximos a cero.

Por lo tanto, lo anterior reduce el segundo factor de inestabilidad en SAME, o sus sales, debido a la elevada tasa de racemización de su diastereoisómero S,S activo.

La tabla 2 proporciona los valores de contenido de humedad de cinco lotes de material de partida de SAME (S-

adenosil metionina paratoluenosulfonato), con su correspondiente análisis antes de la mezcla con óxido de calcio y almacenamiento a 20°C durante 21 días, y la estabilidad acelerada relativa a 53°C durante 5 días.

Tabla 2: ensayo de estrés, 5 días a 53°C									
Lote	Contenido de humedad, % K.F., t=0	Contenido de humedad, % K.F., t=21 días a 20°C	% de S,S, t=0	Título en % de SAME, t=0	Impurezas totales, %, t=0	Contenido de humedad, % K.F.	% de S,S	Título de SAME en %	Impurezas totales, %
001	1.15	1.13	80.87	52.96	0.66	1.09	56.21	51.19	5.17
002	1.08	1.05	80.02	51.98	0.73	1.05	56.31	50.84	5.54
003	1.06	1.03	80.21	52.76	1.03	1.03	56.12	50.11	4.55
004	1.09	1.09	79.82	52.23	0.94	0.99	55.79	49.58	4.34
005	1.04	1.12	81.54	52.29	1.04	1.00	55.28	49.99	5.02

- 5 La tabla 3 presenta los valores de contenido de humedad de cinco lotes de material de partida de SAME (S-adenosil metionina paratoluenosulfonato), con su correspondiente análisis después de la mezcla con óxido de calcio y el almacenamiento a 20°C durante 21 días, y la estabilidad acelerada relativa a 53°C durante 5 días.

Tabla 3: ensayo de estrés, 5 días a 53°C									
Lote	Contenido de humedad, % K.F., t=0	Contenido de humedad, % K.F., t=21 días a 20°C	% de S,S, t=0	Título en % de SAME, t=0	Impurezas totales, %, t=0	Contenido de humedad, % K.F.	% de S,S	Título de SAME, %	Impurezas totales, %
001	0.98	0.63	80.67	50.22	0.66	0.43	66.47	50.09	3.17
002	1.16	0.55	80.32	50.02	0.73	0.41	65.43	50.00	2.78
003	1.00	0.70	80.11	50.16	1.03	0.39	66.56	49.81	2.65
004	1.04	0.59	79.99	50.23	0.94	0.35	65.79	49.98	2.89
005	0.95	0.61	81.23	50.19	1.04	0.38	67.25	49.87	3.02

- 10 La tabla 4 presenta los valores de contenido de humedad de cinco lotes de material de partida de SAME (S-adenosil metionina-1,4-buten disulfonato), con el correspondiente análisis antes de la mezcla con óxido de calcio y el almacenamiento a 20°C durante 21 días, y la estabilidad acelerada relativa a 53°C durante 5 días.

Tabla 4: ensayo de estrés, 5 días a 53°C									
Lote	Contenido de humedad, % K.F., t=0	Contenido de humedad en % K.F., t=21 días a 20°C	% de S,S, t=0	Título en % de SAME, t=0	Impurezas totales, %, t=0	Contenido de humedad, % K.F.	% de S,S	Título de SAME, %	Impurezas totales, %
001	2.03	2.03	84.58	51.34	0.44	2.09	59.43	50.94	4.06
002	2.01	2.31	85.34	51.54	0.56	2.21	60.02	50.93	4.23
003	1.98	1.99	83.89	52.34	0.45	2.00	60.32	51.03	4.05
004	1.89	1.99	84.82	52.02	0.67	1.96	59.49	51.72	4.63
005	1.94	2.02	85.34	51.78	0.64	1.93	58.98	50.79	4.47

- 15 La tabla 5 muestra los valores de contenido de humedad de cinco lotes de material de partida de SAME (S-adenosil metionina-1,4-buten disulfonato), con el correspondiente análisis después de la mezcla con óxido de calcio y el almacenamiento a 23°C durante 21 días, y la estabilidad acelerada relativa a 53°C durante 5 días.

Tabla 5: ensayo de estrés, 5 días a 53°C									
Lote	Contenido de humedad, % K.F., t=0	Contenido de humedad en % K.F., t=21 días a 20°C	% de S,S, t=0	Título en % de SAME, t=0	Impurezas totales en %, t=0	Contenido de humedad, % K.F.	% de S,S	Título de SAME, %	Impurezas totales, %
001	1.94	1.33	84.21	50.01	0.49	0.78	70.34	50.00	2.03
002	1.89	1.45	85.02	49.78	0.50	0.87	70.02	50.01	1.98
003	1.87	1.27	83.49	50.12	0.49	0.93	71.32	49.89	2.00
004	1.80	1.38	84.54	50.34	0.57	0.81	71.89	50.04	2.13
005	1.84	1.40	85.25	50.08	0.53	0.88	70.94	50.00	1.35

- 20 A partir de los datos mostrados en las tablas 2, 3, 4 y 5, se observa que la mezcla de óxido de calcio en combinación con SAME (S-adenosil metionina paratoluenosulfonato y S-adenosil metionina-1,4-buten disulfonato) causa el incremento de la estabilidad del material a 53°C durante 5 días, con la eliminación permanente de aproximadamente 40% del contenido de humedad al almacenar la mezcla durante 21 días a 20°C y de

aproximadamente 60% después del ensayo de estrés a 53°C durante 5 días.

De esta manera, un objeto de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato en asociación con óxido de calcio y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.

Según dicha exposición, "SAME" se refiere a tanto la mezcla racémica como a los daistereoisómeros individuales (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(RS)-(+)-SAME]] y (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(SS)-(+)-SAME]], incluyendo mezclas diferentes de la mezcla racémica. En particular, las composiciones según la presente invención contienen S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato en una cantidad que varía entre 30% y 90% en peso con respecto al peso de la composición, preferentemente de 50% a 85% en peso con respecto al peso de la composición. Preferentemente, en la composición según la invención, el óxido de calcio se encuentra presente en una cantidad que varía entre 1% y 40% en peso con respecto al peso de la composición, preferentemente de 2% a 20% en peso con respecto al peso de la composición.

Preferentemente, dicho SAME, o sus sales, son S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados según la presente invención preferentemente se seleccionan de hemihidrato de sulfato de calcio y/o glucono-delta-lactona.

Las composiciones según la presente invención pueden comprender opcionalmente por lo menos un principio activo adicional, preferentemente seleccionado de entre 1-melatonina, 1-teanina y/o 1-triptófano y/o 5-hidroxitriptófano o sus mezclas. Las composiciones según la presente invención pueden encontrarse en forma de una mezcla directa, comprimidos, cápsulas, gránulos y/o polvos. En la presente invención, mezcla directa se refiere a una mezcla de polvos atomizados de SAME o sus sales, asociada a óxido de calcio sin adición de otros excipientes.

Preferentemente, las composiciones según la presente invención se encuentran en forma de comprimidos, más preferentemente en forma de comprimidos ordinarios, recubiertos, recubiertos con película y/o gastroresistentes.

En la presente invención, comprimido ordinario se refiere a un comprimido obtenido mediante compresión directa o compresión después de la granulación sin recubrimiento; comprimido recubierto se refiere a un comprimido recubierto con sustancias no gastroresistentes; comprimido recubierto con película se refiere a un comprimido recubierto que se recubre adicionalmente con barnices a base de agua, en la que los barnices pueden presentar una acción gastroresistente.

De esta manera, las composiciones según la presente exposición pueden recubrirse con película utilizando barnices a base de agua preferentemente seleccionados de goma lac (Shellac™) y/o sus sales, ácido metacrílico, acetofalatos de celulosa, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, PVP K30, curcumina, luteína, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o mezclas de los mismos.

La expresión comprimidos gastroresistentes según la presente invención se refiere a comprimidos capaces de pasar sin modificaciones por la barrera gástrica.

Dicho recubrimiento de película con barnices, en el caso de que se proporcione con Shellac™, sales, acetofalatos de celulosa y/o otros recubrimientos que son insolubles en un medio ácido, pueden convertir las composiciones según la invención en resistentes al paso por el estómago. Los barnices según la presente exposición pueden encontrarse presentes en una cantidad que varía entre 1.0% y 1.98% en peso con respecto a la composición.

Las composiciones según la presente exposición presentan un contenido de humedad aproximadamente 60% menor (KF) que las composiciones a base de SAME conocidas hasta el momento y son aproximadamente 12 veces menos higroscópicas que las mostradas en la tabla 6, anteriormente.

Tabla 8

Comprimidos conocidos a base de SAME comprimidos de 400 mg de SAME	Comprimidos conocidos a base de SAME comprimidos de 400 mg de SAME	Comprimidos de SAME/CaO (Ejemplo 1)	Comprimidos de SAME/CaO (Ejemplo 1)
%KF T=0	%K T=24 h*	%KF T=0	%K T=24 h*
Lote 01 1.24	3.76	0.45	0.76
Lote 02 1.21	3.87	0.51	0.68
Lote 03 1.10	3.98	0.52	0.70
Lote 04 1.33	3.75	0.43	0.64
Lote 05 1.39	3.76	0.57	0.74

Comprimidos conocidos a base de SAmE comprimidos de 400 mg de SAmE	Comprimidos conocidos a base de SAmE comprimidos de 400 mg de SAmE	Comprimidos de SAmE/CaO (Ejemplo 1)	Comprimidos de SAmE/CaO (Ejemplo 1)
%KF T=0	%K T=24 h*	%KF T=0	%K T=24 h*
a 40°C. -75% Hr KF (contenido de humedad según el método de Karl Fischer) T=tiempo			

Las composiciones según la presente exposición preferentemente están destinadas al tratamiento de los estados depresivos.

5 Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para la preparación de comprimidos según la invención, que comprende las etapas siguientes:

- a) mezclar S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato con óxido de calcio y excipientes farmacéuticamente aceptables,
- b) precompresión y posterior granulación de la mezcla obtenida en la etapa a),
- c) mezcla del granulado obtenido en la etapa b) con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como hemihidrato de sulfato de calcio, xilitol, ácido málico, ácido glutámico, óxido de magnesio, ácidos grasos hidrogenados, sílice precipitado, estearato de magnesio, sacarosa, behenato de glicerol,
- d) compresión de la mezcla obtenida en la etapa c), con la adición opcional de edulcorantes y/o aromatizantes,
- e) recubrimiento opcional del comprimido obtenido en la etapa d) con ácidos grasos hidrogenados,
- f) formación de película de fase acuosa opcional sobre el comprimido obtenido en la etapa e).

El procedimiento según la presente exposición se lleva a cabo en un medio en el que la humedad relativa es inferior a 20% y la temperatura se mantiene entre 18°C y 25°C, preferentemente en torno a 20°C.

La granulación según la presente exposición preferentemente se lleva a cabo utilizando un granulador de cuchilla rotatoria dotado de una malla de acero inoxidable con orificios de entre 1.2 mm y 3.2 mm de diámetro.

SAmE o sus sales se utilizan en una cantidad de entre 30% y 90% en peso, preferentemente de entre 50% y 85% en peso, con respecto al peso de la composición.

En particular, los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en el procedimiento se seleccionan preferentemente de entre hemihidrato de sulfato de calcio, óxido de magnesio, carbonato de calcio, ácido málico, ácido glutámico, xilitol, sacarosa, celulosa microcristalina anhidra, ácidos grasos hidrogenados, estearato de magnesio, behenato de glicerol y sílice precipitado.

Más particularmente, en la etapa a), el principio activo se mezcla preferentemente con óxido de calcio entre aproximadamente 1.0% y aproximadamente 10% en peso y/o estearato de magnesio entre aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% en peso y/o sílice precipitado entre aproximadamente 0.5% y aproximadamente 2.0% en peso, calculado con respecto al principio activo.

En la etapa c), el granulado obtenido en b) se mezcla preferentemente con hidróxido de magnesio entre aproximadamente 1.0% y 10.0% en peso y/o celulosa microcristalina entre aproximadamente 1.0% y aproximadamente 20.0% en peso y/o ácidos grasos hidrogenados entre aproximadamente 1.0% y aproximadamente 10% en peso y/o ácido málico entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso y/o ácido glutámico entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso y/o glucono-delta-lactona entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso, estearato de magnesio entre aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% en peso, y/o behenato de glicerol entre aproximadamente 1.0% y aproximadamente 5.0%, calculado con respecto al principio activo.

Opcionalmente, en dicha etapa c) del procedimiento según la invención, puede añadirse a la mezcla por lo menos un principio activo adicional preferentemente seleccionado de 1-melatonina, 1-teanina y/o 1-triptófano y/o 5-hidroxitriptófano y/o sus mezclas.

En la etapa e), el recubrimiento con ácidos grasos hidrogenados, preferentemente ácidos grasos vegetales hidrogenados preferentemente fundidos, puede llevarse a cabo utilizando procedimientos convencionales conocidos de la técnica, con, en caso apropiado, la adición de tensioactivos que son miscibles en el líquido aceitoso.

Según la presente invención, el recubrimiento indicado en la etapa e) se aplica utilizando ácidos grasos hidrogenados, en una cantidad de entre 0.4% y 1.5% en peso con respecto al peso del comprimido.

Preferentemente en el procedimiento según la presente invención, la formación de película de fase acuosa indicada en la etapa f) se lleva a cabo utilizando un barniz preferentemente seleccionado de goma lac y/o sus sales (Shellac™), ácido metacrílico, acetofalatos de celulosa, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, PVP K30, curcumina, luteína, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o mezclas de los mismos.

En particular, dicha formación de película puede llevarse a cabo utilizando sustancias preferentemente seleccionadas de goma lac (Shellac™) y/o sus sales.

Un objeto adicional de la presente invención es la utilización de S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato en asociación con óxido de calcio para la preparación de una composición para el tratamiento de estados depresivos.

Preferentemente, en dichas composiciones se añade adicionalmente óxido de magnesio a dicho óxido de calcio.

Un objeto adicional son composiciones obtenidas mediante el procedimiento de la presente invención.

Un objeto todavía adicional de la presente invención es un método para estabilizar una composición a base de S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato, que comprende la utilización de la mezcla de S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato con óxido de calcio.

Un objeto preferido es un método en el que S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato se encuentra presente en una cantidad de entre 30% y 90% en peso calculado en relación al peso de la composición, preferentemente de entre 50% y 85% en peso calculado en relación al peso de la composición. Preferentemente, en dicho método el óxido de calcio se encuentra presente en una cantidad que varía entre 1% y 40% en peso con respecto al peso de la composición, preferentemente de entre 2% y 20% en peso con respecto al peso de la composición.

Preferentemente, dicho método comprende la adición de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos

Ejemplo 1

Comprimidos de 400 mg de ion de SAME/comprimido

Composición a base de SAME sulfato p-toluenosulfonato

A. SAME sulfato p-toluenosulfonato	800.00 mg
B. Óxido de calcio	70.00 mg
C. Hidróxido de magnesio	80.00 mg
D. Sacarosa	100.00 mg
E. Carbonato de calcio	80.00 mg
F. Estearato de magnesio	20.00 mg
G. Ácido málico	40.00 mg
E. Ácido graso hidrogenado	50.00 mg
Peso total del núcleo	1240.00 mg
F. Ácidos grasos vegetales hidrogenados	4.00 mg
G. Shellac®	30.00 mg
H. PVP K 30	6.0 mg
I. Dióxido de titanio	5.00 mg
L. Talco	10.00 mg
M. Citrato de trietilo	5.00 mg
N. Curcumina	0.050 mg
Peso total de comprimido	1300.50 mg

1.1. Mezcla

El medio de trabajo se acondicionó a una temperatura de 20°C y un valor de humedad relativa de aproximadamente 20% de HR. A continuación, se transfirieron A, B, C, D, E y G y 50% de F al mezclador en las cantidades indicadas anteriormente, dejándolas bajo agitación durante aproximadamente 30 minutos. Al final de dicha operación, la mezcla resultante se transfirió a recipientes secos, controlando en todo momento el contenido de humedad y la temperatura.

1.2. Precompresión

La precompresión de la mezcla se llevó a cabo utilizando un aparato rotatorio provisto de punzones redondos de 25.0 mm. La dureza de los comprimidos producidos requirió la regulación para producir posteriormente un granulado con buenas características de flujo.

1.3. Granulación

Los comprimidos producidos durante la primera etapa de procesamiento se granularon en una malla de 1000 a 1500 µm, nuevamente en un medio de humedad controlada.

1.4. Mezcla

El granulado obtenido en la etapa 1.3 se transfirió al mezclador, se añadió estearato de magnesio y se dejó bajo agitación durante aproximadamente 30 minutos. Al final de dicha operación, la mezcla resultante se transfirió a recipientes secos.

1.5. Compresión

La compresión final del granulado se llevó a cabo utilizando un aparato rotatorio dotado de punzones oblongos de 21.0 x 9.8 mm, ajustando el peso a 1240 mg/comprimido y la fuerza de compresión a por lo menos 25 Kp. Los comprimidos producidos presentaban una dureza de entre 25 y 35 Kp.

Friabilidad: ≤ 1.0%; tiempo de desagregación: ≤ 15 minutos (medidos utilizando el método descrito en U.S.P. 24a ed.)

Contenido de humedad según K.F. ≤ 1.50%

Se llevaron a cabo ensayos de estabilidad de los comprimidos no recubiertos a solo 40°C y 75% de HR durante seis meses y de un único lote, ya que éste no era el producto acabado. Las muestras se almacenaron en blísters alu/alu.

Tabla 9

Lote nº 001 - núcleos de 400 mg de ion/comprimido (composición cualitativa/cuantitativa en el ejemplo 1)					
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴
001 (20/0)	0.66	79.9	0.21	0.43	409.98
001A (40/1)	0.56	75.7	0.33	0.67	409.58
001B (40/3)	0.44	72.5	0.54	0.78	407.02
001C (40/6)	0.35	70.3	0.76	0.98	404.78

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido)

Los datos en la tabla 9 muestran que los comprimidos presentan una estabilidad óptima.

1.6. Recubrimiento de comprimidos

Los comprimidos resultantes de las etapas de procesamiento anteriores se recubrieron en una taza con una mezcla de ácidos grasos hidrogenados (4.0 mg/comprimido). Se introdujo ácido graso hidrogenado a 70°C en un recipiente de vidrio de 2.0 litros y la temperatura de la mezcla se elevó a aproximadamente 75°C, obteniendo una masa fundida homogénea.

Tras precalentar la taza a aproximadamente 65°C, se añadieron aproximadamente 250 kg de comprimidos y se dejó que se calentasen hasta 60°C. A continuación, se protegieron los núcleos provocando que la masa fundida anteriormente preparada se adhiriese a los comprimidos en movimiento. Los núcleos tratados de esta manera se dejaron nuevamente a 60°C durante aproximadamente 3 minutos, hasta limpiar por completo la capa cerosa de la cesta de la taza.

1.7. Formación de película sobre los comprimidos

Se disolvió Shellac™ y PVP en un recipiente de tamaño adecuado hasta obtener una solución de 20% p/v y se añadió lentamente citrato de trietilo bajo agitación constante.

En otro recipiente de acero nuevamente provisto de un agitador, se dispersó talco, dióxido de titanio y curcumina en 4.0 l de agua desionizada. La suspensión resultante se vertió en la solución de Shellac™, lavando el recipiente con aproximadamente 1.0 l de agua desionizada, diluyendo después con 4.0 l adicionales de agua desionizada.

Durante la primera etapa de recubrimiento, la temperatura de los núcleos se mantuvo a 54°C durante aproximadamente 40 minutos y ésta se redujo a continuación en etapas regulares hasta 45°C en la etapa final.

- 5 Tras completar el recubrimiento de los núcleos protegidos, se dejaron secar durante 10 minutos adicionalmente, nuevamente a 45°C. Finalmente, se esperó a que la temperatura se redujese a 42-43°C a fin de poder iniciar el vaciado de la taza, procurando almacenar los comprimidos en sobres adecuados que fuesen impermeables a la humedad. No se observó incremento del contenido de agua en porcentaje en los comprimidos producidos de esta manera. Asimismo se llevaron a cabo todas las comprobaciones especificadas en las especificaciones de calidad en dichos comprimidos.

Ejemplo 2

Comprimidos de 400 mg de ion de SAME/comprimido

Composiciones a base de SAME sulfato p-toluenosulfonato

A. SAME sulfato p-toluenosulfonato	800.00 mg
B. L- melatonina	2.00 mg
C. Óxido de calcio	70.00 mg
D. Hidróxido de magnesio	100.00 mg
E. Hemihidrato de sulfato de calcio	100.00 mg
F. Carbonato de calcio	160.00 mg
G. Estearato de magnesio	20.00 mg
H. Ácido málico	40.00 mg
I. Ácido graso hidrogenado	40.00 mg
Peso total del núcleo	1332.00 mg
L. Ácidos grasos vegetales hidrogenados	4.00 mg
M. Shellac®	30.00 mg
N. PVP K 30	6.0 mg
O. Dióxido de titanio	5.00 mg
P. Talco	10.00 mg
Q. Citrato de trietilo	5.00 mg
R. Curcumina	0.050 mg
Peso total de comprimido	1302.50 mg

Las cantidades se refieren a la preparación de un lote industrial estándar de 250.00 kg de comprimidos.

Los comprimidos se prepararon de la manera indicada en el ejemplo 1, utilizando los componentes y cantidades indicados anteriormente.

Tabla 10

Lote 002 - núcleos de 400 mg/ion/comprimido (composición cualitativa/cuantitativa en el ejemplo 2)

Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAME ⁴	L-melatonina, mg
002 (20/0)	0.71	81.2	0.29	0.39	413.11	2.04
002A (40/1)	0.50	76.8	0.35	0.58	410.21	2.03
002B (40/3)	0.52	73.0	0.49	0.65	411.54	2.03
002C (40/6)	0.42	71.0	0.79	0.83	409.40	2.01
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAME sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido)						

Los datos en la tabla 10 indican que los comprimidos presentan una estabilidad óptima.

Ejemplo 3

Comprimidos de 400 mg de ion de SAME/comprimido

Composición a base de SAME sulfato p-toluenosulfonato

A. SAME sulfato p-toluenosulfonato	800.00 mg
B. L-teanina	200.00 mg
C. Óxido de calcio	70.00 mg
D. Hidróxido de magnesio	100.00 mg
E. Xilitol	50.00 mg
F. Carbonato de calcio	100.00 mg
G. Celulosa microcristalina	60.00 mg
H. Estearato de magnesio	20.00 mg
I. Ácido málico	40.00 mg
L. Ácido graso hidrogenado	40.00 mg
Peso total del núcleo	1480.00 mg
M. Ácidos grasos vegetales hidrogenados	4.00 mg
N. Shellac®	30.00 mg
O. PVP K 30	6.0 mg
P. Dióxido de titanio	5.00 mg
Q. Talco	10.00 mg
R. Citrato de trietilo	5.00 mg
S. Hidroxipropilmetilcelulosa	10.00 mg
T. Curcumina	0.050 mg
Peso total de comprimido	1550.05 mg

Las cantidades se refieren a la preparación de un lote industrial estándar de 250.00 kg de comprimidos.

Los comprimidos se prepararon de la manera indicada en el ejemplo 1, utilizando los componentes y cantidades indicados anteriormente.

Tabla 11

Lote nº 003 - núcleos de 400 mg de ion/comprimido (composición cualitativa/cuantitativa en el ejemplo 3)

Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S.S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAME ⁴	L-teanina
003 (20/0)	0.59	80.4	0.23	0.34	411.32	204.54
003A (40/1)	0.53	76.6	0.32	0.61	410.54	203.54
003B (40/3)	0.45	73.4	0.45	0.72	410.02	203.01
003C (40/6)	0.37	71.3	0.69	0.88	407.56	201.92

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAME sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Los datos en la tabla 11 muestran que los comprimidos presentan una estabilidad óptima.

Ejemplo 4

comprimidos de 400 mg de ion de SAME/comprimido

Composición a base de SAME sulfato p-toluenosulfonato

A. SAME sulfato p-toluenosulfonato	800.00 mg
B. Óxido de calcio	70.00 mg
C. Hidróxido de magnesio	100.00 mg
D. Carbonato de calcio	150.00 mg
E. Estearato de magnesio	20.00 mg
F. Ácido málico	40.00 mg
G. Ácido graso hidrogenado	40.00 mg
Peso total del núcleo	1220.00 mg
H. Ácidos grasos vegetales hidrogenados	8.00 mg
I. Hidroxipropilmetilcelulosa	30.00 mg
L. PVP K 30	6.0 mg
M. dióxido de titanio	5.00 mg
N. Talco	10.00 mg
O. Citrato de trietilo	5.00 mg
P. Curcumina	0.050 mg
Peso total de comprimido	1284.05 mg

Las cantidades se refieren a la preparación de un lote industrial estándar de 250.00 kg de comprimidos.

Los comprimidos se prepararon de la manera indicada en el ejemplo 1, utilizando los componentes y cantidades indicados anteriormente.

Ejemplo 5

Comprimidos de 400 mg de ion de SAME/comprimido

Composición a base de SAME sulfato p-toluenosulfonato

A. SAME sulfato p-toluenosulfonato	800.00 mg
B. Ácido fólico	3.00 mg
C. Óxido de calcio	70.00 mg
D. Hidróxido de magnesio	100.00 mg
E. Carbonato de calcio	100.00 mg
F. Sulfato de calcio	100.00 mg
G. Estearato de magnesio	20.00 mg
H. Ácido málico	40.00 mg
I. Ácido graso hidrogenado	40.00 mg
Peso total del núcleo	1273.00 mg
L. Ácidos grasos vegetales hidrogenados	8.00 mg
M. Hidroxipropilmetilcelulosa	30.00 mg
N. PVP K 30	6.0 mg
O. Dióxido de titanio	5.00 mg
P. Talco	10.00 mg
Q. Citrato de trietilo	5.00 mg
R. Curcumina	0.050 mg
Peso total de comprimido	1284.05 mg

Las cantidades se refieren a la preparación de un lote industrial estándar de 250.00 kg de comprimidos.

Los comprimidos se prepararon de la manera indicada en el ejemplo 1, utilizando los componentes y cantidades indicados anteriormente.

Tabla 12

Lote nº 004 - núcleos de 400 mg de ion/comprimido (composición cualitativa/cuantitativa en el ejemplo 5)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S ₂ S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAME ⁴	Ácido fólico, mg
004 (20/0)	0.59	80.11	0.33	0.23	410.89	3.23
004A (40/1)	0.53	75.4	0.45	0.55	410.43	3.24
004B (40/3)	0.45	72.8	0.55	0.67	409.76	3.21
004C (40/6)	0.37	69.6	0.79	0.99	408.67	3.19

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAME sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Los datos en la tabla 12 indican que los comprimidos presentan una estabilidad óptima.

Ejemplo 6

Comprimidos de 400 mg de ion de SAME/comprimido

Composición a base de SAME sulfato p-toluenosulfonato

A. SAME sulfato p-toluenosulfonato	800.00 mg
B. Ácido fólico	3.00 mg
C. Melatonina	2.00 mg
C. Óxido de calcio	70.00 mg
D. Hidróxido de magnesio	100.00 mg
E. Carbonato de calcio	100.00 mg
F. Sulfato de calcio	100.00 mg
G. Estearato de magnesio	20.00 mg
H. Ácido málico	40.00 mg
I. Ácido graso hidrogenado	40.00 mg
Peso total del núcleo	1275.00 mg

Las cantidades se refieren a la preparación de un lote industrial estándar de 250.00 kg de comprimidos.

Los comprimidos se prepararon de la manera indicada en el ejemplo 1, utilizando los componentes y cantidades indicados anteriormente.

Tabla 13

Lote 005 - núcleos de 400 mg de ion/comprimido (composición cualitativa/cuantitativa en el ejemplo 6).							
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg	L-melatonina, mg
005 (20/0)	0.53	81.3	0.29	0.40	415.12	3.12	2.21
005A (40/1)	0.50	76.2	0.38	0.59	414.21	3.03	2.12
005B (40/3)	0.41	73.2	0.51	0.73	413.34	3.02	2.04
005C (40/6)	0.29	69.2	0.83	1.09	412.21	3.00	2.08
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);							

Los datos en la tabla 13 revelan que los comprimidos presentan una estabilidad óptima.

DESCRIPCIÓN DE COMPONENTES	CANTIDAD POR UNIDAD	
Principio activo		
A) NADH	mg	5.50
O) Citrato de trietilo	mg	0.15
Peso global de los comprimidos recubiertos	mg	52.85
A) NADH	mg	5.50
O) Talco	mg	0.20
P) Citrato de trietilo	mg	0.15
Peso global de los comprimidos recubiertos	mg	52.85

Parte experimental

Ensayos de estabilidad del producto acabado

Estabilidad a 40°C, 75% de HR (ENSAYO DE ESTRÉS) y a temperatura ambiente durante un periodo largo (VIDA ÚTIL) para las composiciones en los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 obtenidas de acuerdo con el procedimiento según la invención se evaluaron para cambios en la apariencia (esencialmente cambio de color), título de SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido), incremento de las impurezas de degradación, contenido de humedad (K.F.) y % del diastereoisómero activo (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina, la presencia de cualesquiera productos de degradación, que pueden identificarse sustancialmente como adenosina y metiltioadenosina expresados como porcentaje con respecto a los mg de toluenosulfonato de SAMe por cada comprimido se comprobaron adicionalmente mediante HPLC.

Ensayo de estrés

Se prepararon los comprimidos en botellas de vidrio con tapón y cerradas de manera que reprodujesen las condiciones del envasado final (generalmente un blíster de aluminio/aluminio).

Las muestras preparadas de esta manera se almacenaron durante seis meses en un horno termostatzado a una temperatura de 40 ± 2°C y 75% de HR.

Se utilizaron nueve muestras de tres lotes diferentes para los comprimidos de 400 mg (Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 6) y cada muestra de cada lote se muestreó tras 0, 1, 3 y 6 meses.

Las tablas (14-31) a continuación informan de los resultados del ensayo de estrés.

Tabla 14

Lote 006 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 1)					
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴
006 (20/0)	0.73	78.4	0.24	0.41	411.98
006 (40/1)	0.59	74.2	0.36	0.63	409.45
006B (40/3)	0.54	71.5	0.59	0.73	409.02
006C (40/6)	0.43	68.9	0.87	0.91	405.71
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);					

Tabla 15

Lote 007 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 1)					
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴
007 (20/0)	0.61	79.2	0.31	0.55	412.32
007A (40/1)	0.62	75.4	0.39	0.69	411.88
007B (40/3)	0.57	73.1	0.52	0.72	410.67
007C (40/6)	0.49	70.1	0.77	0.89	408.65
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);					

5

Tabla 16

Lote 008 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 1)					
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴
008 (20/0)	0.81	77.9	0.34	0.49	408.54
008A (40/1)	0.76	73.4	0.53	0.59	407.58
008B (40/3)	0.61	71.1	0.74	0.74	407.04
008C (40/6)	0.55	68.8	0.88	0.84	404.21
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);					

Tabla 17

Lote 009 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 2)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L-melatonina, mg
009 (20/0)	0.54	80.3	0.34	0.33	412.13	2.02
009A (40/1)	0.50	77.4	0.39	0.45	410.54	2.01
009B (40/3)	0.43	72.5	0.54	0.67	410.01	2.00
009C (40/6)	0.32	70.3	0.84	0.93	408.44	1.98
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

10

Tabla 18

Lote 010 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 2)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L-melatonina, mg
010 (20/0)	0.61	80.0	0.52	0.53	410.54	2.03
010A (40/1)	0.57	75.4	0.55	0.58	408.65	2.03
010B (40/3)	0.51	72.3	0.67	0.69	408.56	2.00
010C (40/6)	0.48	70.0	0.86	0.98	406.98	1.95
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

15

Tabla 19

Lote 011 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 2)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L-melatonina, mg
011 (20/0)	0.75	78.3	0.24	0.34	412.21	2.00
011A (40/1)	0.55	75.8	0.35	0.55	410.29	2.02
011B (40/3)	0.50	73.1	0.44	0.77	409.65	1.98
011C (40/6)	0.47	71.3	0.75	0.97	407.65	1.95
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

Tabla 20

Lote 012 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 3)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L-teanina
012 (20/0)	0.66	80.3	0.34	0.54	414.43	205.65
003A (40/1)	0.61	75.4	0.43	0.66	413.43	203.54
012B (40/3)	0.58	72.2	0.54	0.76	411.32	203.32
012C (40/6)	0.43	70.2	0.64	0.89	410.98	202.46
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

Tabla 21

Lote 013 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 3)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L-teanina
013 (20/0)	0.73	79.5	0.25	0.53	412.45	203.01
003A (40/1)	0.64	76.1	0.38	0.64	412.01	202.83
013B (40/3)	0.55	72.5	0.65	0.72	410.52	202.01
013C (40/6)	0.47	69.9	0.79	0.96	409.74	201.21
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

5

Tabla 22

Lote 014 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 3)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L-teanina
014 (20/0)	0.62	79.2	0.35	0.44	412.22	202.01
003A (40/1)	0.60	76.4	0.45	0.55	411.01	201.43
014B (40/3)	0.57	72.9	0.67	0.76	410.52	200.01
014C (40/6)	0.47	70.7	0.85	0.93	409.44	198.21
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

Tabla 23

Lote 015 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 4)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	
018 (20/0)	0.63	79.4	0.43	0.52	412.54	
018A (40/1)	0.52	74.7	0.44	0.69	411.58	
018B (40/3)	0.41	71.5	0.58	0.78	49.78	
018C (40/6)	0.31	68.9	0.72	0.99	407.75	
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

10

Tabla 24

Lote 016 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 4)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	
016 (20/0)	0.56	79.2	0.33	0.49	410.54	
001A (40/1)	0.46	75.9	0.39	0.67	410.11	
016B (40/3)	0.42	72.9	0.50	0.69	409.67	
016C (40/6)	0.39	70.7	0.86	0.87	408.65	
Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; metiltioadenosina; SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

Tabla 25

Lote 017 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 4)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	
017 (20/0)	0.69	78.9	0.35	0.49	413.54	
017A (40/1)	0.59	75.4	0.45	0.69	412.58	
017B (40/3)	0.56	72.9	0.59	0.79	409.02	
017C (40/6)	0.49	71.7	0.87	0.96	407.59	
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

15

Tabla 26

Lote 018 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 5)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg
018 (20/0)	0.69	80.4	0.29	0.36	412.45	3.13
018A (40/1)	0.56	75.7	0.35	0.58	411.98	3.04
018B (40/3)	0.50	73.2	0.54	0.87	410.71	3.01
018C (40/6)	0.38	70.3	0.66	1.05	407.37	3.09
Temperatura (°C)/tiempo (meses); adenosina; metiltioadenosina; SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

Tabla 27

Lote 019 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 5)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg
019 (20/0)	0.59	80.1	0.55	0.33	410.00	3.10
019A (40/1)	0.53	75.4	0.65	0.45	410.02	3.03
019B (40/3)	0.45	72.8	0.87	0.61	408.43	3.06
019C (40/6)	0.37	69.6	1.01	0.79	406.27	3.07
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

5

Tabla 28

Lote 020 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 5)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg
020 (20/0)	0.49	80.8	0.23	0.33	414.89	3.00
020A (40/1)	0.50	75.8	0.37	0.51	412.29	2.89
020B (40/3)	0.37	72.3	0.51	0.63	409.76	2.98
020C (40/6)	0.28	69.1	0.63	0.87	408.63	2.78
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);						

Tabla 29

Lote 021 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 6)							
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg	L-melatonina, mg
021 (20/0)	0.65	78.9	0.21	0.49	415.12	3.19	2.11
021A (40/1)	0.53	76.1	0.34	0.57	414.21	3.23	2.02
021B (40/3)	0.41	72.1	0.50	0.63	413.34	3.03	2.04
021C (40/6)	0.26	69.0	0.81	0.94	412.21	3.00	2.01
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);							

10

Tabla 30

Lote 022 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 6)							
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg	L-melatonina, mg
022 (20/0)	0.76	80.2	0.25	0.42	412.34	3.32	2.11
022A (40/1)	0.64	75.9	0.27	0.54	411.21	3.23	2.10
022B (40/3)	0.59	72.4	0.43	0.77	410.12	3.12	2.09
022C (40/6)	0.46	70.1	0.55	0.90	408.91	3.08	2.05
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);							

15

Tabla 31

Lote 023 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 6)							
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg	L-melatonina, mg
023 (20/0)	0.53	81.0	0.22	0.47	411.87	3.05	2.13
023A (40/1)	0.50	76.0	0.33	0.69	409.27	3.03	2.12
023B (40/3)	0.41	73.7	0.55	0.73	405.34	3.08	2.07
023C (40/6)	0.29	69.9	0.74	0.87	404.71	3.03	2.04
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);							

A partir de los datos de estabilidad a 40°C y 75% de HR (ENSAYO DE ESTRÉS) se observa que todos los lotes examinados tras seis meses habían sufrido degradación igual a aproximadamente 2.5% de tanto SAMe como los otros principios activos con una reducción de aproximadamente 10% en los diastereoisómeros activos (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina;

20

Vida útil

Los comprimidos se envasaron en botellas de vidrio con tapón y se envasaron de manera que reprodujesen las condiciones de envasado final (generalmente blíster de aluminio/aluminio).

Las muestras se seleccionaron de la misma manera y en las mismas cantidades que las indicadas para el ensayo de estrés y se mantuvieron en un medio termostatzado a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y a una humedad de 60% HR.

Se utilizaron nueve muestras de tres lotes diferentes para los comprimidos de 400 mg (Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 6) y cada muestra de cada lote se muestreó tras 0, 3, 6 y 12 meses.

Las tablas (38-55) a continuación muestran los resultados para la VIDA ÚTIL.

Tabla 38

Lote 024 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 1)					
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴
024 (20/0)	0.65	79.4	0.32	0.28	413.48
024A (40/1)	0.56	75.3	0.44	0.34	413.23
024B (40/3)	0.52	72.5	0.59	0.65	411.89
024C (40/6)	0.44	69.9	0.83	0.79	409.76

Temperatura ($^\circ\text{C}$)/tiempo (meses); adenosina; metiltioadenosina; SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 39

Lote 025 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 1)					
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴
006 (20/0)	0.69	78.9	0.27	0.46	410.67
025 (40/1)	0.65	74.6	0.39	0.67	408.78
025B (40/3)	0.56	73.5	0.65	0.74	409.02
025C (40/6)	0.34	70.4	0.79	0.89	405.32

¹Temperatura ($^\circ\text{C}$)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 40

Lote 026 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 1)					
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴
026 (20/0)	0.78	78.7	0.20	0.47	411.65
006 (40/1)	0.65	74.9	0.39	0.60	409.43
026B (40/3)	0.54	72.5	0.69	0.70	408.02
026C (40/6)	0.48	68.45	0.88	0.94	404.43

¹ Temperatura ($^\circ\text{C}$)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 41

Lote 027 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 2)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L-melatonina, mg
027 (20/0)	0.70	80.0	0.41	0.20	410.24	2.12
010A (40/1)	0.64	75.7	0.54	0.47	408.65	2.04
027B (40/3)	0.55	72.7	0.69	0.58	405.56	2.05
027C (40/6)	0.43	70.4	0.83	0.85	406.58	1.99

Temperatura ($^\circ\text{C}$)/tiempo (meses); adenosina; ³ metiltioadenosina; SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 42

Lote 028 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 2)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L-melatonina, mg
010 (20/0)	0.64	80.4	0.33	0.35	413.44	2.07
028A (40/1)	0.54	76.73	0.45	0.54	412.35	2.09

Lote 028 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 2)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L-melatonina, mg
028B (40/3)	0.50	73.9	0.67	0.56	408.46	2.04
028C (40/6)	0.37	73.0	0.85	0.67	406.58	2.02

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 43

Lote 029 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 2)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L-melatonina, mg
029 (20/0)	0.64	78.7	0.33	0.45	408.43	2.13
029A (40/1)	0.57	75.3	0.34	0.54	407.55	2.12
029B (40/3)	0.51	72.5	0.54	0.56	404.45	2.05
029C (40/6)	0.39	71.2	0.67	0.76	403.23	1.99

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

5

Tabla 44

Lote 030 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 3)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L- teanina
030 (20/0)	0.71	79.76	0.22	0.34	413.49	209.35
030A (40/1)	0.61	74.7	0.33	0.46	412.33	203.54
030B (40/3)	0.55	73.2	0.51	0.66	410.32	202.32
030C (40/6)	0.49	71.4	0.69	0.79	404.98	200.32

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 45

Lote 031 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 3)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L- teanina
031 (20/0)	0.62	80.4	0.37	0.43	412.43	205.21
031A (40/1)	0.56	74.4	0.40	0.54	410.45	204.54
031B (40/3)	0.58	71.2	0.50	0.65	407.78	203.23
031C (40/6)	0.49	68.5	0.61	0.79	407.21	201.34

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

10

Tabla 46

Lote 032 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 3)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	L- teanina
032 (20/0)	0.63	81.5	0.44	0.24	409.99	203.65
032A (40/1)	0.65	75.5	0.43	0.46	406.78	202.45
032B (40/3)	0.59	73.4	0.64	0.56	406.54	203.00
032C (40/6)	0.50	70.0	0.84	0.75	404.21	201.23

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 47

Lote 033 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 4)					
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴
033 (20/0)	0.74	79.9	0.39	0.29	411.23
033A (40/1)	0.64	74.4	0.44	0.38	409.45
033B (40/3)	0.59	73.5	0.63	0.57	406.02
033C (40/6)	0.34	70.6	0.88	0.89	404.23

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); adenosina; metiltioadenosina; SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

15

Tabla 48

Lote 034 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 4)					
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴
034 (20/0)	0.59	78.3	0.25	0.39	410.23
034A (40/1)	0.60	73.4	0.35	0.57	408.58
034B (40/3)	0.53	70.9	0.49	0.88	404.32
034C (40/6)	0.39	68.5	0.68	0.90	402.12

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 49

Lote 035 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 4)					
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴
035 (20/0)	0.59	78.7	0.38	0.39	408.56
035A (40/1)	0.49	74.9	0.49	0.57	409.65
035B (40/3)	0.50	72.0	0.65	0.68	404.73
035C (40/6)	0.36	70.2	0.97	0.87	402.12

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 50

Lote 036 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 5)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg
036 (20/0)	0.70	80.4	0.47	0.37	413.00	3.05
036A (40/1)	0.58	74.4	0.56	0.40	410.45	3.03
036B (40/3)	0.42	72.0	0.78	0.66	408.99	3.06
036C (40/6)	0.39	69.8	0.89	0.72	404.67	3.01

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 51

Lote 037 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 5)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg
037 (20/0)	0.69	78.7	0.49	0.39	411.30	3.05
037A (40/1)	0.63	74.5	0.64	0.55	408.57	3.01
037B (40/3)	0.59	71.8	0.81	0.67	405.98	3.00
037C (40/6)	0.48	69.2	1.00	0.89	402.56	2.89

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 52

Lote 038 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 5)						
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg
038 (20/0)	0.70	81.2	0.52	0.31	410.99	3.11
038A (40/1)	0.63	75.4	0.60	0.43	407.32	3.08
038B (40/3)	0.58	73.2	0.76	0.68	405.89	3.03
038C (40/6)	0.49	70.6	0.80	0.93	401.34	3.01

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 53

Lote 039 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 6)							
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S,S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg	L-melatonina, mg
039 (20/0)	0.63	81.4	0.29	0.43	410.43	3.03	2.06
039A (40/1)	0.53	74.7	0.39	0.65	406.89	3.05	2.07
039B (40/3)	0.57	72.7	0.58	0.79	403.69	3.00	2.03
039C (40/6)	0.42	70.9	0.79	0.89	401.34	2.89	2.02

¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; ⁴ SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);

Tabla 54

Lote 040 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 6)							
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S, S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg	L-melatonina, mg
040 (20/0)	0.63	78.8	0.35	0.40	408.88	3.10	2.05
040A (40/1)	0.58	74.5	0.45	0.67	404.47	3.07	2.02
040B (40/3)	0.48	72.5	0.60	0.70	403.34	3.03	2.07
040C (40/6)	0.37	69.3	0.78	0.89	400.45	3.00	2.00
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); ² adenosina; ³ metiltioadenosina; SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);							

5

Tabla 55

Lote 041 - comprimidos de 400 mg de ion/comprimido (Ejemplo 6)							
Lote (T/t) ¹	Contenido de humedad, en % (K.Fischer)	S, S %	AD ² (%)	MTAD ³ (%)	SAMe ⁴	Ácido fólico, mg	L-melatonina, mg
041 (20/0)	0.73	81.6	0.42	0.38	410.48	3.15	2.10
023A (40/1)	0.70	75.3	0.43	0.49	407.56	3.09	2.12
041B (40/3)	0.58	72.4	0.58	0.70	406.65	3.08	2.08
041C (40/6)	0.49	70.4	0.73	0.88	402.39	3.05	2.03
¹ Temperatura (°C)/tiempo (meses); adenosina; metiltioadenosina; SAMe sulfato p-toluenosulfonato (mg/comprimido);							

A partir de los datos de estabilidad a 25°C y 60% de HR (VIDA ÚTIL) se observará que todos los lotes examinados tras doce meses habían sufrido muy poca degradación de SAMe con una reducción de aproximadamente 10% del diastereoisómero activo (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina.

10

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato en asociación con óxido de calcio y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o el S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato se encuentra presente en una cantidad que varía desde 30 a 90% en peso con respecto al peso de la composición, preferentemente desde 50 a 85% en peso con respecto al peso de la composición.
3. Composición según la reivindicación 1, en la que el óxido de calcio se encuentra presente en una cantidad que varía desde 1 a 40% en peso con respecto al peso de la composición, preferentemente desde 2 a 20% en peso con respecto al peso de la composición.
4. Composición según la reivindicación 1, que comprende por lo menos un principio activo adicional seleccionado preferentemente de entre l-melatonina, l-teanina y/o l-triptófano y/o 5-hidroxitriptófano o mezclas de los mismos.
5. Composición según la reivindicación 1, en la que por lo menos uno de los excipientes farmacéuticamente aceptables es hemihidrato de sulfato de calcio y/o glucono-delta-lactona.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la forma de una mezcla directa, comprimido, cápsula, granulado o polvo, preferentemente en la forma de un comprimido, más preferentemente en un comprimido ordinario, recubierto, recubierto con película y/o gastroresistente.
7. Procedimiento para la preparación de un comprimido según la reivindicación 6, que comprende las etapas siguientes:
 - a) mezclar el S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato con óxido de calcio y excipientes farmacéuticamente aceptables,
 - b) precomprimir y granular posteriormente la mezcla obtenida en la etapa a),
 - c) mezclar el granulado obtenido en la etapa b) con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como hemidrato de sulfato de calcio, xilitol, ácido málico, ácido glutámico, glucono-delta-lactona, óxido de magnesio, ácidos grasos hidrogenados, sílice precipitado, estearato de magnesio, sacarosa, behenato de glicerol,
 - d) comprimir la mezcla obtenida en la etapa c), con la adición opcional de edulcorantes y/o aromatizantes,
 - e) recubrir opcionalmente el comprimido obtenido en la etapa d) con ácidos grasos hidrogenados,
 - f) recubrir con película de fase acuosa opcionalmente el comprimido obtenido en la etapa e).
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que en la etapa c) por lo menos un principio activo adicional seleccionado preferentemente de entre l-melatonina, l-teanina y/o l-triptófano y/o 5-hidroxitriptófano y/o mezclas de los mismos puede añadirse a la mezcla.
9. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el recubrimiento mencionado en la etapa e) se aplica utilizando ácidos grasos hidrogenados en una cantidad de entre 0.4% y 1.5% en peso con respecto al peso del comprimido.
10. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la formación de película de fase acuosa mencionada en la etapa f) se lleva a cabo utilizando un barniz seleccionado preferentemente de entre goma laca y/o sus sales (Shellac™), ácido metacrílico, acetofalatos de celulosa, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, PVP K30, curcumina, luteína, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o mezclas de los mismos.
11. Composiciones que pueden obtenerse mediante el procedimiento según las reivindicaciones 7 a 10.
12. Utilización de S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato en asociación con óxido de calcio para la preparación de una composición para el tratamiento de estados depresivos.
13. Utilización según la reivindicación 12 en la que se añade además óxido de magnesio a dicho óxido de calcio.
14. Método para estabilizar una composición a base de S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato que comprende la utilización de la mezcla de S-adenosil metionina

sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato con óxido de calcio.

5 15. Método según la reivindicación 14, en el que S-adenosil metionina sulfato paratoluenosulfonato o S-adenosil metionina-1,4-butano disulfonato se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 30% y 90% en peso calculado en relación al peso de la composición, preferentemente entre 50% y 85% en peso calculado en relación al peso de la composición.

10 16. Método según las reivindicaciones 14-15, en el que el óxido de calcio se encuentra presente en una cantidad que varía desde 1 a 40% en peso con respecto al peso de la composición, preferentemente desde 2 a 20% en peso con respecto al peso de la composición.

17. Método según la reivindicación 16, que comprende la adición de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Figura 1

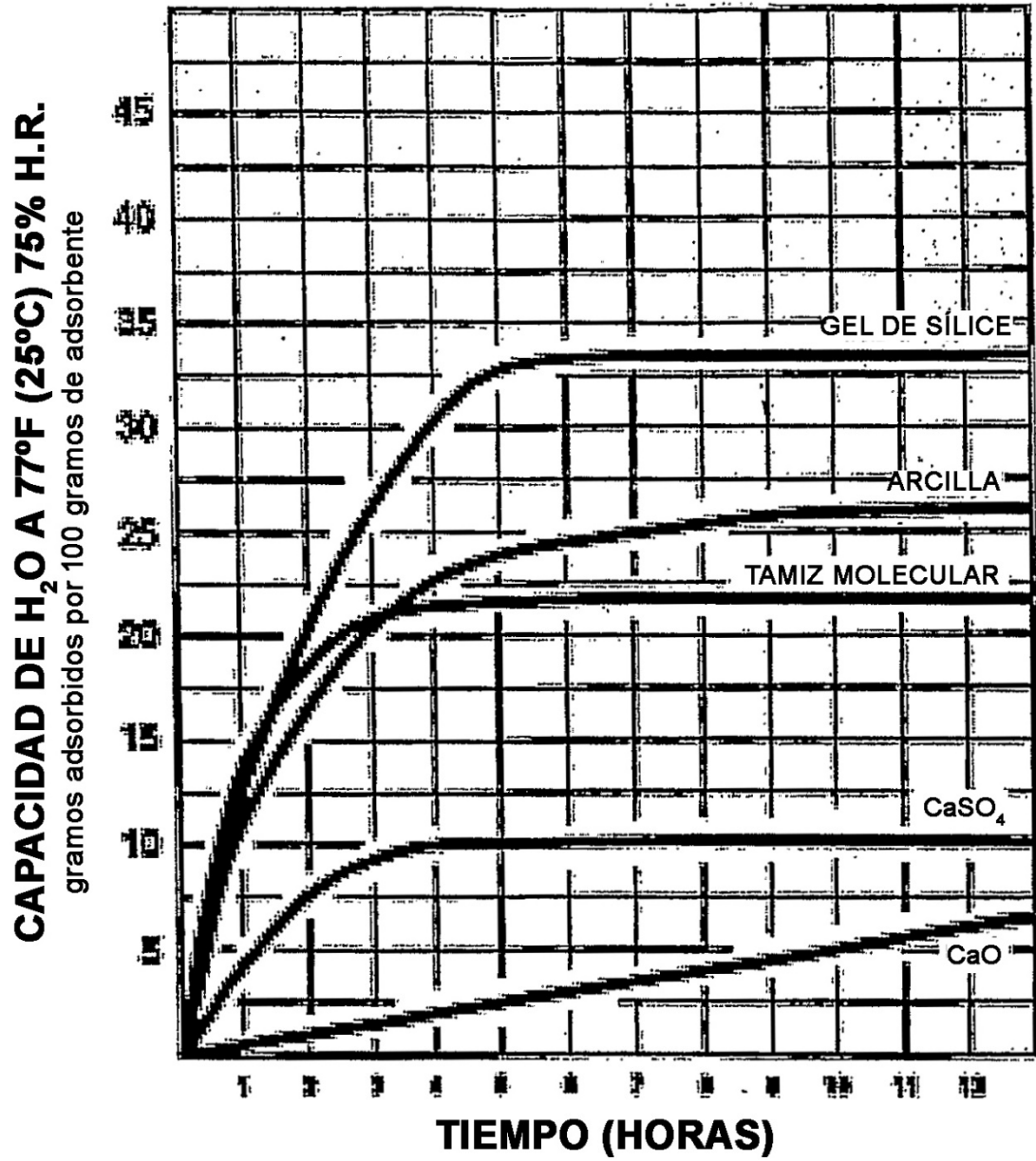


Figura 2

Figura 2. Capacidad en el equilibrio (H_2O) de diversos adsorbentes

