



MD 4877 B1 2023.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4877** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2022 0032 (22) Data depozit: 2020.01.28 (31) Nr.: 201911048100 (32) Data: 2019.11.25 (33) Țara: IN (41) Data publicării cererii: 2022.10.31, BOPI nr. 10/2022	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2023.12.31, BOPI nr. 12/2023 (85) 2022.06.13 (86) PCT/IN2020/050091, 2020.01.28 (87) WO 2021/106004 A1, 2021.06.03
(71) Solicitant: KUSUM HEALTHCARE PRIVATE LIMITED, IN (72) Inventatori: GUPTA Sanjeev, IN; GUPTA Rajeev, UA; CHANDRASHEKHAR Tg, IN; MUKHERJEE Swati, IN; GUPTA Amit, IN (73) Titular: KUSUM HEALTHCARE PRIVATE LIMITED, IN (74) Mandatar autorizat: ȘCERBANIUC Sergiu	

(54) Compoziție farmaceutică și comprimat oral de S-adenozilmetionină cu eliberare întârziată

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la o compoziție și un comprimat oral solid cu eliberare întârziată, cuprinzând S-adenozilmetionină sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia, un strat de

2
acoperire enterosolubilă dintr-un copolimer al acidului metacrilic și un strat de acoperire secundar în cantități respective.
Revendicări: 2

MD 4877 B1 2023.12.31

(54) Pharmaceutical composition and solid oral delayed release tablet of S-adenosylmethionine

(57) Abstract:

1
The present invention relates to a composition and a solid oral delayed release tablet of S-adenosylmethionine or its pharmaceutically acceptable salts, an enteric

2
coat layer of copolymer of methacrylic acid and a secondary layer in appropriate amounts.
Claims: 2

(54) Фармацевтическая композиция и пероральная таблетка S-аденозилметионина с замедленным высвобождением

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к композиции и твердой пероральной таблетке с замедленным высвобождением, содержащей S-аденозилметионин или его фармацевтически приемлемую соль, слой

2
энтеросолюбильного покрытия из сополимера метакриловой кислоты и слой вторичного покрытия в соответствующих количествах.

П. формулы: 2

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică și un comprimat oral solid cu eliberare întârziată, cuprinzând S-adenozilmetionină sau sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

S-adenozilmetionina (SAM) apare în mod natural în țesuturile din tot corpul uman, unde este implicată în diferite procese metabolice, cum ar fi trans-metilarea, trans-sulfurarea și aminopropilarea. Deficitul de S-adenozilmetionină în corpul uman duce de dezvoltarea osteoartritei, cirozei hepatice, fibrozei chistice, depresiei și tulburărilor legate de îmbătrânire, cum ar fi boala Alzheimer și boala Parkinson ("S-Adenosyl_methionine", Wikipedia, 2022.06.13 url: https://en.wikipedia.org/wiki/S-Adenosyl_methionine).

SAM este autorizat în mai multe țări din lume, inclusiv Italia, Germania, Spania, India, China etc. Formulările sale sunt, de asemenea, comercializate ca suplimente alimentare în SUA, Canada, Australia și alte țări.

SAM este foarte instabilă și este supusă procesului de degradare la temperaturi de peste 0°C prin formarea de S-adenozilhomocisteină (SAH), homoserină, metiltioadenozină (MTA), S-5'-adenozil-(5')-3-metilpropilamină sau SAM decarboxilată (SAMdc) și adenină. De asemenea, este sensibilă la umiditate. Aceste proprietăți ale substanței prezintă provocări în timpul fabricării, transportării și depozitării acesteia. Pentru a îmbunătăți stabilitatea SAM, au fost sintetizate diferite săruri, cum ar fi sarea de disulfat tosilat, sarea de 1,4-butandisulfonat, sarea de di-para-toluen sulfonat disulfat, sarea de tri-para-toluen a acidului sulfonic și altele. Cu toate acestea, majoritatea acestor săruri sunt higroscopice și se degradează rapid la expunere la umiditate și temperaturi ridicate. Aceste caracteristici au un impact negativ asupra fabricării unei forme dozate de S-adenozilmetionină.

SAM este disponibilă în prezent pe piață sub formă de comprimate, dar se menține o necesitate de forme dozate de S-adenozilmetionină, care sunt fabricate printr-un proces simplu și eficient din punct de vedere al costurilor. În plus, rămâne necesitatea unei compoziții farmaceutice alternative de S-adenozilmetionină și/sau a sării sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic, care este adecvată pentru administrarea orală la om și prezintă proprietăți chimice și fizice dezirabile, ca dezintegrare, dizolvare, stabilitate și bioechivalență în conformitate cu cerințele și reglementările exigente ale agențiilor de reglementare în domeniul sănătății și medicamentelor din întreaga lume.

Sunt cunoscute încercări de a furniza o formă dozată stabilă de SAMe, care se referă la o compoziție bazată pe polifosfat de S-adenozil-L-metionină. De asemenea, aceasta se referă la utilizarea unui astfel de polifosfat pentru prepararea compozițiilor farmaceutice a suplimentelor nutritive pentru uz uman sau veterinar pentru administrare orală, fără un înveliș enterosolubil. Această referință din stadiul tehnic dezvăluie o sare a SAM, care este insolubilă în mediu acid și, prin urmare, poate fi formulată sub formă de comprimate, care pot fi rupte și nu necesită acoperire enterosolubilă [1].

Dezavantajul acestor forme farmaceutice constă în stabilitate redusă la umiditate.

Mai este cunoscută soluția, care se referă la o capsulă gelatinoasă moale care conține o sare de S-adenozilmetionină (SAM) dispusă în interiorul unui film de gelatină moale și acoperit enterosolubil. Procedul de preparare a unei capsule gelatinoase mai cuprinde următoarele etape: a) acoperirea sării SAMe cu un material lipofil pentru obținerea granulelor, b) acoperirea granulelor obținute la etapa (a) cu o matrice uleioasă cu antioxidanți și conservanți pentru a forma o suspensie lipidică, c) includerea suspensiei lipidice într-un film gelatinos moale și d) acoperirea filmului de gelatină moale cu un înveliș enterosolubil pentru a obține o capsulă gelatinoasă moale acoperită enterosolubil [2].

Acest produs din stadiul tehnic admite că, în general, nu este ușor de elaborat și produs capsule gelatinoase moi, iar elaborarea unei astfel de forme dozate implică mai multe probleme economice și tehnologice. În plus, produsul mai precizează că forma de dozare a comprimatelor încorporează în mod obișnuit fragmentul activ în matricea solidă, care poate să nu fie o condiție favorabilă pentru o mai bună absorbție și disponibilitate a SAM în organism.

Problema soluționată de prezenta invenție constă în obținerea unei compoziții farmaceutice orale solide de S-adenozilmetionină sau sărurile sale acceptabile farmaceutic, în care respectiva compoziție cuprinde un nucleu (miez) comprimat, preparat prin granulare uscată și cel puțin un strat de acoperire enterosolubil aplicat peste nucleul comprimat, totodată compoziția menționată prezintă o stabilitate mai bună și biodisponibilitate eficientă pe baza proprietăților excipienților selectați.

O altă problemă a prezentei invenții este de a elabora un procedeu simplu și ecologic pentru pregătirea unei compoziții farmaceutice orale solide de S-adenozilmetionină sau sărurile sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic, în care compoziția menționată prezintă o stabilitate mai bună și biodisponibilitate eficientă pe baza proprietăților excipienților selectați.

Esenta invenției este dezvăluită prin exemplele de realizare. Următoarele exemple de realizare descriu obiectele prezentei invenții, cu toate acestea, invenția dezvăluită nu este limitată la exemplele de realizare ale formulărilor particulare, descrise în continuare, dar se extinde pentru a acoperi modificările evidente pentru o persoană cu calificare în domeniu.

Problemele invenției expuse mai sus au fost soluționate prin aceea că compoziția farmaceutică orală solidă cuprinde: a) un nucleu al comprimatului cuprinzând o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic de S-adenozilmationină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic; b) un strat de acoperire enterosolubil peste nucleul comprimat, cuprinzând o soluție de copolimer de acid metacrilic acrilat de etil în cel puțin un solvent non-apos; c) un strat de acoperire secundar, care acoperă stratul de acoperire enterosolubil, respectivul strat secundar cuprinzând o soluție sau suspensie de copolimer de acid metacrilic acrilat de etil în apă.

Procedeul de obținere revendicat este simplu, el permite de a obține compoziții farmaceutice solide cu SAM sau sărurile sale acceptabile farmaceutic cu caracteristici superioare, anume, de stabilitate în condiții de stres. Procedeul cuprinde etapa de amestecare a S-adenozilmationinei sau a sării sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic, granulara uscată a amestecului, amestecarea granulelor cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic, lubrifierea granulelor, comprimarea granulelor lubrificate într-o compoziție farmaceutică solidă; acoperirea enterosolubilă a compoziției farmaceutice solide cu o soluție de copolimer de acid metacrilic acrilat de etil în cel puțin un solvent non-apos opțional, acoperirea compoziției farmaceutice orale solide acoperite cu un strat enterosolubil cu o soluție sau suspensie de copolimer de acid metacrilic acrilat de etil în apă.

În compoziția farmaceutică sau forma dozată, sărurile de S-adenozilmationină acceptabile din punct de vedere farmaceutic includ, dar nu se limitează la sarea disulfat tosilat, sarea 1,4-butandisulfonat, sarea di-para-toluen sulfonat disulfat, sarea acidului tri-para-toluen sulfonic și altele. Sarea preferată a S-adenozilmationinei acceptabilă din punct de vedere farmaceutic pentru compoziția prezentei invenții este sarea 1,4-butandisulfonat sau solvații sau hidrații acceptabili din punct de vedere farmaceutic.

În compoziția farmaceutică orală solidă a prezentei invenții, excipienții acceptabili din punct de vedere farmaceutic cuprind diluanți, dezintegranti, lubrifianți, glisanți, plastifianți, emulgatori, agenți de neutralizare și agenți antispumanti.

Rezultatele și avantajele invenției constau în faptul că au fost elaborate compoziții farmaceutice orale solide, care prezintă atributele biofarmaceutice necesare și pot fi preparate cu succes când nucleul compoziției care cuprinde S-adenozilmationină sau sarea sa acceptabilă farmaceutic este acoperit cu un film enterosolubil. Totodată, în cazul când nucleul comprimat nu conține nici un liant, compoziția respectivă obținută prin acest procedeu asigură obținerea unei compoziții cu eliberare întârziată a SAM.

Compoziția farmaceutică orală solidă preparată prin procedeul conformul invenției este, de asemenea, stabilă atunci când este supusă unor condiții de stres la o temperatură de 40°C și umiditate relativă („RH”) de 75% pentru o perioadă de cel puțin trei zile.

Compoziția farmaceutică orală solidă cuprinzând S-adenozilmationină sau sarea sa, acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, se poate obține printr-un procedeu care nu este doar simplu, robust, viabil din punct de vedere comercial, dar, de asemenea, poate fi aplicat la temperatura ambiantă.

Deși descrierea se încheie cu revendicările, care subliniază în mod special și susțin în mod distinct ceea ce este considerat invenție, totuși ea poate fi înțeleasă mai ușor prin citirea următoarei descrieri detaliate a invenției și studiul exemplurilor incluse.

După cum se utilizează în prezenta descriere, termenul „compoziție” este destinat să includă un produs medicamentos care cuprinde S-adenozilmationină sau sărurile sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic, solvați, polimorfi, enantiomeri sau amestecurile acestora și alte ingrediente inerte. Astfel de compoziții farmaceutice sunt sinonime cu termenii „formulare” „formă dozată”. Compozițiile farmaceutice ale invenției includ, dar nu se limitează la granule, comprimate, comprimate cu eliberare modificată, mini-comprimate și altele. De preferință, compoziția farmaceutică se referă la comprimate enterosolubile.

Termenul „eliberare imediată (EI)”, așa cum este utilizat în prezenta descriere, se referă la compozițiile farmaceutice care cuprind S-adenozilmationină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, unul sau mai mulți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic, care nu conțin niciun agent de control al vitezei de eliberare a substanței active.

Ca urmare, eliberarea substanței active din compoziție are ca rezultat o eliberare *in vitro* în decursul unei perioade scurte de timp, adică (mai puțin de o oră). De preferință, mai mult de 85% din substanța activă este eliberată în decurs de 20 de minute.

Termenul „eliberare controlată (EC)”, așa cum este utilizat în prezenta descriere, se referă la compozițiile farmaceutice care cuprind S-adenozilmationină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, unul sau mai mulți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic, care conțin cel puțin un agent de control al vitezei de eliberare a substanței active.

Termenul „eliberare întârziată (EI)”, așa cum este utilizat în prezenta descriere, se referă la compoziții farmaceutice care cuprind S-adenozilmationină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, cel puțin un agent de control al vitezei de eliberare a substanței active, dependent de pH și unul sau mai mulți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic. Polimerii enterosolubili preferați pentru compoziția conform prezentei invenții sunt copolimerii de acid metacrilic. Copolimerii de acid metacrilic și acrilat de etil sunt polimeri enterosolubili excelenți și sunt disponibili în comerț de la producătorul Degussa, Germania, sub denumirea de marcă Eudragit®L 100-55 (sub formă de pulbere), Eudragit®L30 D- 55 (30% dispersie apoasă de Eudragit®L 100-55), Eudragit L100 (sub formă de pulbere) și Eudragit®S 100 (sub formă de pulbere). Acoperirea enterosolubilă este aplicată pentru a obține o creștere a masei de la 5 până la 35%.

Termenul „aproximativ”, așa cum este utilizat în descriere, se referă la orice valoare care se încadrează în intervalul definit de o variație de până la $\pm 10\%$ din valoare.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel, procente de masă exprimate în acest document se bazează pe masa finală a compoziției, sau a formulării, sau a formei dozate.

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică orală solidă de S-adenozilmationină sau sărurile sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic, eficientă din punct de vedere al costurilor.

Primul mod de prezentare a invenției oferă o compoziție farmaceutică orală solidă cuprinzând S-adenozilmationină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, în care compoziția cuprinde:

a) nucleul comprimatului preparat prin granularea uscată a unui amestec de S-adenozilmationină sau a sării sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic;

b) un strat de acoperire enterosolubil aplicat peste nucleul comprimatului, cuprinzând o soluție de copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil în cel puțin un solvent non-apos;

c) opțional, un strat de acoperire secundar care acoperă stratul de acoperire enterosolubil, denumit strat secundar, cuprinzând o soluție sau o suspensie de copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil în apă.

Inventatorii prezentei invenții au determinat că o compoziție farmaceutică orală solidă, cuprinzând S-adenozilmationină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, având cel puțin un strat de acoperire de copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil, a prezentat o stabilitate excelentă la depozitare.

Conform modului de realizare a formulării descrise mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă este o compoziție cu eliberare imediată sau o compoziție cu eliberare controlată. Termenul de compoziție cu eliberare controlată este utilizat în mod interschimbabil cu termenul de compoziție cu eliberare modificată și include compoziția cu eliberare întârziată, compoziția cu eliberare prelungită sau compoziția cu eliberare susținută. În exemplul preferat de realizare a formei, compoziția farmaceutică orală solidă este o compoziție cu eliberare întârziată.

Conform unui alt mod de realizare a formulării descrise mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă este sub formă de pulbere, granule, peleți, capsule, mini comprimate sau comprimate.

În exemplul de realizare preferat, compoziția farmaceutică orală solidă este sub formă de comprimate.

Conform unui alt mod de realizare a formulării descrise mai sus, acoperirea este aplicată pentru a obține o creștere a masei în intervalul aproximativ de la 5% până la 35%.

Conform unui alt mod de realizare a formulării descrise mai sus, sarea de S-adenozilmationină acceptabilă din punct de vedere farmaceutic cuprinde sare de disulfat tosilat, sarea de 1,4-butandisulfonat, sarea de di-para-toluen sulfonat disulfat, sarea acidului tri-para-toluen sulfonic și altele. Într-un exemplu de realizare preferat, sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic este sarea de 1,4-butandisulfonat.

Conform unui alt mod de realizare a formulării descrise mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de S-adenozilmationină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic. S-adenozilmationina sau sarea sa acceptabilă farmaceutic conform compoziției prezentei invenții este în prezent într-o cantitate de aproximativ de la 500 mg până la aproximativ 2000

mg. De preferință, compoziția farmaceutică orală solidă cuprinde aproximativ 949 mg de sare de 1,4-butandisulfonat de S-adenozilmationină, ce corespunde la aproximativ 500 mg de cation de adenzil.

În conformitate cu un alt mod de realizare a formulării descrise mai sus, este prevăzută o compoziție farmaceutică orală solidă cuprinzând din punct de vedere terapeutic o cantitate eficientă de S-adenozilmationină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic preparată prin granulare umedă, granulare uscată, amestecarea uscată sau procesul de comprimare directă. Alte tehnici de formulare sunt de asemenea luate în vedere în scopul prezentei invenții. Granularea umedă poate fi efectuată folosind un granulator mixer rapid, granulator în pat fluidizat, mixer planetar și altele; amestecarea uscată poate fi efectuată folosind blenderul V sau blendere uzuale; iar granulare uscată poate fi efectuată utilizând tehnici de compactare cu role sau brichetare sau prin orice altă metodă cunoscută în domeniu. Orice solvent de granulare acceptabil din punct de vedere farmaceutic poate fi utilizat pentru granulare umedă. Solvenții de granulare preferați includ, dar nu se limitează la apă, ester, cum ar fi acetatul de etil; cetone, cum ar fi acetona; alcoolii precum metanol, etanol, izopropanol, butanol; diclorometan, cloroform, dimetilacetamidă (DMA), dimetilsulfoxid (DMSO), eter, dietileter și combinațiile acestora.

În conformitate cu un alt mod de realizare a formulării descrise mai sus, este prevăzută o compoziție farmaceutică orală solidă cuprinzând o cantitate eficientă terapeutic de S-adenozilmationină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, iar compoziția cuprinde aproximativ de la 20% până aproximativ la 80% de S-adenozilmationină din masa totală a compoziției.

Termenul „excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic”, așa cum este utilizat în prezenta descriere, se referă la excipienți care sunt utilizați în mod obișnuit în compozițiile farmaceutice. Excipienții acceptabili din punct de vedere farmaceutic pot cuprinde diluanți, dezintegranți, lubrifianti, glisanți, plastifianți, emulgatori, agenți de neutralizare, agenți anti-spumanti și alții.

Agenții de umplere adecvați sau diluanții sunt selectați din grupul care cuprinde carbonat de calciu, fosfat de calciu, fosfat de calciu dibazic anhidru, fosfat de calciu tribazic, sulfat de calciu, pulbere de celuloză, celuloză microcristalină silicificată, acetat de celuloză, zahăr comprimabil, pudră din zahăr, dextrați, fructoză, lactitol, lactoză, carbonat de magneziu, oxid de magneziu, maltodextrină, maltoză, manitol, celuloză microcristalină, polidextroză, simeticon, alginat de sodiu, sodiu clorură, sorbitol, amidon, amidon pregelatinizat, zaharoză, trehaloză și xilitol și combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare preferat, diluantul acceptabil din punct de vedere farmaceutic este celuloza microcristalină.

Dezintegranții potriviți sunt selectați din grupul care cuprinde acid alginic, fosfat de calciu tribazic, carboximetilceluloză calcică, carboximetilceluloză sodică, croscarmeloză sodică, crospovidonă, docusat de sodiu, gumă de guar, hidroxipropil celuloză slab substituită, silicat de magneziu aluminat, metilceluloză, celuloză microcristalină, povidonă, alginat de sodiu, amidon glicolat de sodiu, polacrilină potasică, celuloză microcristalină silicificată, amidon sau amidon pre-gelatinizat și combinațiile acestora. Într-un exemplu de realizare preferat, dezintegrantul acceptabil din punct de vedere farmaceutic este amidonul glicolat de sodiu.

Lubrifiantii adecvați sunt selectați din grupul care cuprinde stearat de calciu, monostearat de glicerină, behenat de gliceril, palmitostearat de gliceril, ulei de ricin hidrogenat, ulei vegetal hidrogenat de tip I, lauril sulfat de magneziu, stearat de magneziu, trigliceride cu lanț mediu, poloxamer, polietilenglicol, benzoat de sodiu, clorură de sodiu, lauril sulfat de sodiu, stearil fumarat de sodiu, acid stearic, talc, stearat de zaharoză și stearat de zinc. Într-un exemplu de realizare preferat, lubrifiantul acceptabil din punct de vedere farmaceutic este stearat de magneziu.

Glisantul adecvat este selectat din grupul care cuprinde stearații, cum ar fi stearat de magneziu sau stearat de calciu; săruri silicate, cum ar fi silicat de magneziu, trisilicat de magneziu, silicat de magneziu anhidru sau silicat de calciu; amidon; săruri minerale, cum ar fi talcul; și dioxid de siliciu coloidal. Într-un exemplu de realizare preferat, glisantul acceptabil din punct de vedere farmaceutic este dioxidul de siliciu coloidal.

C clasele de excipienți direct comprimabili, acceptabili din punct de vedere farmaceutic sunt, de asemenea, luați în considerare în scopul prezentei invenții. Excipientul direct comprimabil este selectat din grupul care cuprinde lactoză anhidră, lactoză uscată prin pulverizare, fosfat de calciu dibazic dihidrat, celuloză microcristalină, celuloză pudră, celuloză sub formă de pulbere, hidroxipropilceluloză slab substituită, dextroză, zaharoză, dextrină modificată + zaharoză, maltoză uscată prin pulverizare, maltodextrină, manitol, xilitol, sorbitol, lactitol, amidon, amidon pre-gelatinizat și combinații ale acestora.

Emulgatorii adecvați sunt selectați din grupul care cuprinde agenți tensioactivi anionici, cationici, non-ionici sau amfoteri sau combinații ale acestora. Exemple adecvate nelimitante de emulgatori sunt lauril sulfat de sodiu; cetrimidă; polietilenglicoli; copolimeri bloc polioxietilenă-polioxipropilenă, cum ar fi poloxameri; ester poliglicerinici ai acizilor grași, cum ar fi monolauratul de

decagliceril și monomiristatul de decagliceril; esteri de sorbitan ai acizilor grași cum ar fi monostearat de sorbitan; esteri de polioxietilen sorbitan ai acizilor grași cum ar fi monooleatul de polioxietilen sorbitan; esteri de polietilenglicol ai acizilor grași, cum ar fi monostearat de polioxietilenă; eteri polioxietilen alchil cum ar fi polioxietilen lauril eter; ulei de ricin polioxietilen; și amestecuri ale acestora.

5 Emulgatorul preferabil este monooleatul de polioxietilen sorbitan.

Plastifiatul adecvat este selectat din grupul care cuprinde citrat de trietil, dibutilsebacat, triacetină, triacetină acetilată, citrat de tributil, tributir de gliceril, monoglicerid diacetilat, ulei de rapiță, ulei de măsline, ulei de susan, citrat acetil de tributil, citrat acetil de trietil, glicerină, sorbitol, oxalat de dietil, ftalat de dietil, malat de dietil, fumarat de dietil, succinat de dibutil, malonat de dietil, ftalat de dioctil, polietilenglicol și combinațiile ale acestora. Într-un exemplu de realizare preferat, plastifiantul acceptabil din punct de vedere farmaceutic este polietilenglicolul.

Un exemplu adecvat nelimitat de antiaderent, acceptabil din punct de vedere farmaceutic, este talcul.

15 Un exemplu adecvat de agent antispumant, acceptabil din punct de vedere farmaceutic, cuprinde dimeticona și simeticona. Într-un exemplu de realizare preferat, agentul antispumant acceptabil din punct de vedere farmaceutic este simeticona.

Agentul de neutralizare adecvat este selectat din grupul care cuprinde acizi organici, baze organice, acizi anorganici și baze anorganice. Exemple adecvate nelimitate de agenți de neutralizare sunt acidul L-tartric, acidul citric, acidul fumaric, acidul ascorbic, acidul malic, acidul maleic, acidul acetic, acidul clorhidric, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de magneziu, hidroxidul de calciu și alții. Într-un exemplu de realizare preferat, agentul de neutralizare acceptabil din punct de vedere farmaceutic este hidroxidul de sodiu.

Conform unei alte variante de realizare a formulării de mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă nu conține liant.

25 Conform unei alte variante de realizare a formulării de mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă atunci când este administrată pe cale orală unui pacient care are nevoie de aceasta, este bioechivalentă cu formularea comprimatului comercializat (Heptral™).

Bioechivalența este stabilită prin compararea parametrilor farmacocinetici, de exemplu, ASC și C_{max} din compoziția farmaceutică a prezentei invenții cu formularea Heptral™ la subiecți umani sănătoși, după mese, precum și în repaos alimentar.

30 Termenul „ASC” se referă la zona de sub curba concentrației plasmatice/timp după administrarea compoziției farmaceutice.

Termenul „ C_{max} ” se referă la concentrația maximă de S-adenozilmetionină în sânge după administrarea compoziției farmaceutice.

35 Conform unui alt exemplu de realizare a formulării de mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă este stabilă atunci când este supusă unor condiții de stres la o temperatură de aproximativ 40°C și umiditate relativă („RH”) de aproximativ 75% pentru o perioadă de cel puțin trei zile.

O a doua formulare a prezentei invenții prevede un proces de preparare a unei compoziții farmaceutice orale solide cuprinzând S-adenozilmetionină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, care cuprinde următoarele etape:

40 a) amestecarea S-adenozilmetioninei sau a sării sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic;

b) granulara uscată a amestecului obținut la etapa a);

45 c) amestecarea materialului granulat obținut la etapa b) cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic;

d) lubrifierea granulelor obținute la etapa c);

e) comprimarea granulelor lubrifiate obținute la etapa d) într-o compoziție farmaceutică solidă;

f) acoperirea compoziției farmaceutice solide obținute la etapa e) cu o soluție de copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil în cel puțin un solvent non-apos;

50 g) opțional, acoperirea compoziției farmaceutice orale solide obținute la etapa f) cu o soluție sau suspensie de copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil în apă.

Conform unei variante de realizare a formulării de mai sus, acoperirea este realizată până când se obține o creștere a masei în intervalul de la aproximativ de la 5% până la aproximativ 35%.

55 Conform unei alte variante de realizare a formulării de mai sus, temperatura compoziției farmaceutice solide în timpul acoperirii este menținută între 30°C și 50°C.

În conformitate cu o altă variantă de realizare a formulării de mai sus, procedeul este realizat la o umiditate relativă în intervalul de la 5 până la 25%.

Procedeul elaborat conform invenției face posibilă prepararea unei compoziții farmaceutice de S-adenozilmetionină sau sarea sa acceptabilă farmaceutic, în care compoziția este stabilă și procedeul

este consistent și nu este dăunător mediului și, prin urmare, fezabil pentru producția industrială, menținând în același timp stabilitatea și bioechivalența.

A treia formulare a prezentei invenții se referă la o compoziție farmaceutică orală solidă cuprinzând S-adenozilmethionină sau sarea sa acceptabilă farmaceutic, preparată printr-un procedeu care cuprinde următoarele etape:

- a) amestecarea S-adenozilmethioninei sau a sării sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic;
- b) granularea uscată a amestecului obținut în etapa a);
- c) amestecarea materialului granulat obținut în etapa b) cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic;
- d) lubrifierea granulelor obținute în etapa c);
- e) comprimarea granulelor lubrificate obținute în etapa d) într-o compoziție farmaceutică solidă;
- f) acoperirea compoziției farmaceutice solide obținute în etapa e) cu o soluție de copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil în cel puțin un solvent non-apos;
- g) opțional, acoperirea compoziției farmaceutice orale solide obținute în etapa f) cu o soluție sau suspensie de copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil în apă.

Conform unei variante de realizare a formulării de mai sus, acoperirea este realizată până când se obține o creștere a masei în intervalul de la aproximativ de la 5% până la aproximativ 35%.

Conform unei alte variante de realizare a formulării de mai sus, temperatura compoziției farmaceutice solide în timpul acoperirii este menținută între 30°C și 50°C.

În conformitate cu o altă variantă de realizare a formulării de mai sus, procesul este realizat la o umiditate relativă în intervalul de la 5 până la 25%.

Al patra formulare a prezentei invenții furnizează o compoziție farmaceutică orală solidă stabilă cu eliberare întârziată, care cuprinde:

- a) nucleul comprimatului, cuprinzând S-adenozilmethionină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic într-o cantitate de aproximativ 10% până la aproximativ 95% din greutate, cel puțin un diluant într-o cantitate de aproximativ 5% până la aproximativ 55% din greutate, cel puțin un dezintegrant într-o cantitate de aproximativ 0,5% până la aproximativ 20% din greutate, cel puțin un glisant într-o cantitate de aproximativ 0,2% până la aproximativ 5,0% din greutate, cel puțin un lubrifiant într-o cantitate de aproximativ 0,2% până la aproximativ 5,0% din greutate;
 - b) un strat de acoperire enterosolubil cuprinzând aproximativ 5,0% până la aproximativ 35% în greutate polimer enterosolubil, antiaderent într-o cantitate de 0% până la aproximativ 5,0% din greutate, plastifiant într-o cantitate de 0% până la aproximativ 2,0% din greutate;
 - c) un strat secundar care acoperă stratul de acoperire enterosolubil cuprinzând aproximativ 5,0% până la aproximativ 35,0% din greutate polimer enteric, antiaderent într-o cantitate de 0% până la aproximativ 5,0% din greutate, plastifiant într-o cantitate de 0% până la aproximativ 2,0% din greutate;
- în care comprimatul nucleu este lipsit de orice liant.

În conformitate cu o formă de realizare a formulărilor de mai sus, comprimatul nucleu cuprinzând S-adenozilmethionină sau sarea sa acceptabilă farmaceutic este sub formă de granule, peleți, capsule, mini comprimate sau comprimate.

În conformitate cu un exemplu preferat de realizare a formulării de mai sus, nucleul obținut prin comprimare cuprinde S-adenozilmethionină sau sarea sa acceptabilă farmaceutic într-o cantitate de 70% până la 90% din greutate, cel puțin un diluant într-o cantitate de 5% până la 20% din greutate, cel puțin un agent de dezintegrare într-o cantitate de 0,5% până la 20% din greutate, cel puțin un agent glisant într-o cantitate de 0,2% până la 2,0% din greutate, cel puțin un lubrifiant într-o cantitate de 0,2% până la 2,0% din greutate;

În conformitate cu o formă preferată de realizare a formulării de mai sus, stratul de acoperire enterosolubil cuprinde un polimer enterosolubil într-o cantitate 2,0% până la 7,0% din greutate, antiaderent într-o cantitate de 0% până la 4,0% din greutate, plastifiant într-o cantitate de 0% până la 2,0% din greutate.

În conformitate cu o formă preferată de realizare a formulării de mai sus, stratul secundar care acoperă stratul de acoperire enterosolubil cuprinde 0,5% până la 3,0% din greutate polimer enterosolubil, antiaderent într-o cantitate de 0% până la 2,0% din greutate, plastifiant într-o cantitate de 0% până la 2,0% din greutate.

În conformitate cu o altă formă de realizare a formulării de mai sus, compoziția farmaceutică este sub formă de comprimate orale cu eliberare întârziată care cuprinde:

- a) nucleul comprimatului, cuprinzând S-adenozilmethionină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic într-o cantitate de aproximativ 78% din greutate, diluant într-o cantitate de

aproximativ 11,0% din greutate, dezintegrant într-o cantitate de aproximativ 1,75% din greutate, glisant într-o cantitate de aproximativ 0,6% din greutate, lubrifiant într-o cantitate de aproximativ 0,2% din greutate;

b) un strat de acoperire enterosolubil cuprinzând polimer enterosolubil aproximativ 3,0% din greutate, antiaderent într-o cantitate de aproximativ 1,67% din greutate, plastifiant într-o cantitate de aproximativ 0,5% din greutate;

c) un strat de acoperire secundar care înconjoară stratul de acoperire enterosolubilă cuprinzând aproximativ 1,0% din greutate polimer enteric, antiaderent într-o cantitate de aproximativ 0,5% din greutate, plastifiant într-o cantitate de aproximativ 0,15% din greutate;

în care comprimatul nucleu este lipsit de orice liant.

Conform unei forme de prezentare a formulării de mai sus, comprimatele au un conținut de umiditate sub 7%, determinat prin metoda Karl Fisher.

Compoziția farmaceutică orală solidă preparată conform procedurii de mai sus poate fi supusă evaluării prin testul dizolvării *in vitro* pentru a determina rata la care substanța activă este eliberată din forma dozată, iar conținutul substanței active poate fi determinat în soluție prin cromatografie lichidă de înaltă performanță sau spectroscopie în ultraviolet. Atunci când se compară produsele testate și produsele de referință, profilurile de dizolvare trebuie comparate cu ajutorul unui factor de similitudine (f_2). Factorul de similitudine este o transformare logaritmică a rădăcinii pătrate reciproce a sumei erorii pătrate și este o măsură a similitudinii în procente (%) a dizolvării între cele două curbe:

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

unde log este logaritm în baza 10, n este numărul de puncte de timp de prelevare, Σ este suma tuturor punctelor de timp, R_t este valoarea dizolvării produsului de referință la momentul t, iar T_t este valoarea dizolvării produsului testat la momentul t.

Două profiluri de dizolvare sunt considerate similare atunci când valoarea f_2 este egală sau mai mare de 50.

Conform unei alte variante de realizare a formulării de mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă prezintă o valoare f_2 egală sau mai mare de 50 % comparativ cu produsul de referință comercializat Heptral® sub formă de comprimate, fabricat de Abbott Laboratories.

În conformitate cu un alt mod de realizare a formulării de mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă cuprinzând S-adenozilmetionină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic este o compoziție acoperită. Acoperirea poate fi efectuată prin aplicarea unei compoziției de acoperire ca soluție/suspensie/amestec, folosind orice tehnică convențională de acoperire cunoscută în domeniu, cum ar fi acoperirea prin pulverizare într-o instalație convențională de acoperire, acoperire în pat fluidizant, acoperire prin imersie sau acoperire prin comprimare. Gradul de creștere a stratului de acoperire va fi variat în funcție de profilul necesar de eliberare a substanței active. Solvenții adecvați utilizați pentru formarea unei soluții sau dispersii pentru acoperire sunt selectați din grupul care cuprinde apă, etanol, clorură de metilen, alcool izopropilic, acetonă, metanol, diclorometan și combinații ale acestora.

În conformitate cu o altă formă de realizare a formulărilor de mai sus, compoziția farmaceutică orală solidă cuprinzând S-adenozilmetionină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic este ambalată într-un ambalaj adecvat, cum ar fi un flacon sau în blistere. De preferință, compoziția farmaceutică orală solidă care cuprinde S-adenozilmetionină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic este ambalată în blistere din Al/Al formate la rece.

În descrierea invenției se face referire la anumite exemple preferate de realizare, iar alte exemple de realizare vor deveni evidente pentru un specialist în domeniu fiind luată în considerare specificația invenției. Invenția este definită în continuare prin referire la următoarele exemple care descriu în detaliu metoda de preparare și testare a compoziției farmaceutice de S-adenozilmetionină. Va fi evident pentru specialiștii în domeniu că multe modificări, atât la materiale, cât și la metode, pot fi practicate fără a se îndepărta de scopul invenției.

Exemple

Următoarele exemple sunt prezentate pentru a ilustra invenția și nu limitează scopul prezentei invenții.

Exemplul 1

Comprimatele enterosolubile de S-adenozilmetionină au fost preparate folosind formula cantitativă indicată în tabelul 1:

Tabelul 1

Ingredient	Funcția	(% m/m)
------------	---------	---------

Nucleul		
S-adenozilmationină 1,4-butandisulfonat	Substanța activă	78,19
Celuloză microcristalină	Diluant/Agent de umplere	11,34
Amidon glicolat de sodiu	Dezintegrant	1,75
Dioxid de siliciu coloidal	Glisant	0,62
Stearat de magneziu	Lubrifiant	0,69
Stratul de acoperire enterosolubil		
Copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil	Acoperire enterosolubilă	3,33
Talc	Antiaderent	1,67
Polietilenglicol	Plastifiant	0,56
Alcool izopropilic	Solvent	q.s.
Diclorometan	Solvent	q.s.
Stratul de acoperire secundar		
Acid metacrilic copolimer acrilat de etil	Acoperire enterosolubilă	1,11
Talc	Antiaderent	0,49
Polietilenglicol	Plastifiant	0,15
Hidroxid de sodiu	Agent de neutralizare	0,03
Polisorbat 80	Emulgator	0,03
Simeticonă	Agent antispumant	0,03
Apă purificată	Solvent	q.s.

Procedeu utilizat:

a) S-adenozilmationina 1,4-butandisulfonat, celuloza microcristalină și amidonul glicolat de sodiu au fost cernute prin sită cu mărimea ochiurilor de 30. Amestecul cernut a fost amestecat timp de 15 minute într-un blender cu coș.

b) Stearatul de magneziu a fost cernut prin sită cu mărimea ochiurilor de 60 și adăugat la amestecul obținut la etapa a) și amestecat timp de 5 minute.

c) Amestecul obținut la etapa b) a fost compactat într-un compactor cu role.

d) Masa compactă obținută la etapa c) a fost trecută prin sita ASTM cu mărimea ochiurilor de 20 pentru a forma granule.

e) Granulele obținute la etapa d) au fost amestecate cu dioxid de siliciu coloidal într-un blender cu coș, timp de 10 minute și lubrificate cu stearat de magneziu.

f) Granulele lubrificate obținute la etapa e) au fost comprimate la o temperatură de cel mult 25°C și umiditatea relativă nu mai mare de 20% RH.

g) Comprimatele obținute la etapa f) au fost acoperite cu o soluție de copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil într-un amestec de alcool izopropilic și diclorometan.

h) Comprimatele enterosolubile obținute la etapa g) au fost acoperite cu o suspensie de copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil în apă.

Exemplul 2

Comprimatele enterosolubile de S-adenozilmationină au fost preparate utilizând formula cantitativă indicată în tabelul 2:

Tabelul 2

Ingredient	Funcția	(% m/m)
Nucleul		

S-adenozilmationină 1,4-butandisulfonat	Substanța activă	80,00
Fosfat de calciu dibazic anhidru	Diluant/Agent de umplere	5,29
Amidon glicolat de sodiu	Dezintegrant	2,30
Dioxid de siliciu coloidal	Glisant	1,10
Stearat de magneziu	Lubrifiant	0,90
Stratul de acoperire enterosolubil		
Copolimer de acid metacrilic acrilat de etil	Acoperire enterosolubilă	5,30
Talc	Antiaderent	1,67
Polietilenglicol	Plastifiant	0,60
Alcool izopropilic	Solvent	
Diclorometan	Solvent	q.s.
Stratul de acoperire secundar		
Copolimer de acid metacrilic acrilat de etil	Acoperire enterosolubilă	2,10
Talc	Antiaderent	0,49
Polietilenglicol	Plastifiant	0,15
Hidroxid de sodiu	Agent de neutralizare	0,03
Polisorbat 80	Emulgator	0,03
Simeticonă	Agent antispumant	0,03
Apă purificată	Solvent	q.s.

Procedee utilizat:

- S-adenozilmationina 1,4-butandisulfonat, fosfatul de calciu dibazic anhidru și amidonul glicolat de sodiu au fost cernute prin sita cu mărimea ochiurilor de 30. Amestecul cernut a fost amestecat timp de 15 minute într-un blender cu coș.
- Stearatul de magneziu a fost cernut prin sita cu mărimea ochiurilor de 60, adăugat la amestecul obținut la etapa a) și amestecat timp de 5 minute.
- Amestecul obținut la etapa b) a fost compactat într-un compactor cu role.
- Masa compactată obținută la etapa c) au fost trecute prin sita ASTM cu mărimea ochiurilor de 20 pentru a forma granule.
- Granulele obținute la etapa d) au fost amestecate cu dioxid de siliciu coloidal într-un blender de coș timp de 10 minute și lubrifiate cu stearat de magneziu.
- Granulele lubrifiate obținute la etapa e) au fost comprimate la o temperatură de cel mult 25°C și umiditate relativă nu mai mare de 20% RH.
- Comprimatele obținute la etapa f) au fost acoperite cu o soluție de copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil într-un amestec de alcool izopropilic și diclorometan.
- Comprimatele enterosolubile obținute la etapa g) au fost acoperite cu o suspensie de copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil în apă.

Exemplul 3

Profilul de dizolvare al comprimatelor enterosolubile de S-adenozilmationină preparate conform exemplului 1 a fost determinat în 750 ml HCl 0,1 N folosind un aparat cu paletă la o temperatură de 37±0,5°C și o viteză de rotație de 50 de rotații pe minut, timp de 120 de minute. Profilul de dizolvare al comprimatelor enterosolubile de S-adenozilmationină preparate conform exemplului 1 a fost, de asemenea, măsurat în 1000 ml soluție de tampon fosfat, pH 6,8 (750 ml HCl 0,1 N + 250 ml soluție de tampon fosfat) folosind un aparat cu paletă la o temperatură de 37±0,5°C și o viteză de rotație de 50 de rotații pe minut, timp de 90 de minute (tabelul 3). Testul de dizolvare a fost efectuat cu utilizarea formulării de referință disponibilă în comerț HEPTRAL® comprimate (500 mg) fabricate de Abbott

Laboratories, în comparație cu o formă dozată sub formă de comprimate enterosolubile preparate conform exemplului 1. Datele privind dizolvarea sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Mediu de dizolvare	Timp, minute	Heptral comprimate	Exemplul 1
HCl 0,1N	120	0	0
Soluție de tampon fosfat, pH 6,8	10	1	3
	15	17	12
	30	95	81
	45	103	97
	60	103	99
	90	104	104
Valoarea f_2	-	-	59,79

La aplicarea limitelor de acceptare a valorii f_2 egală sau mai mare de 50 % pentru determinarea similitudinii, profilul de dizolvare al comprimatelor enterosolubile de S-adenozilmetionină preparate conform exemplului 1 s-a dovedit a fi similar cu profilul de dizolvare al produsului de referință Heptral sub formă de comprimate.

Exemplul 4

Comprimatele enterosolubile de S-adenozilmetionină preparate conform exemplului 1 au fost supuse testelor de stres la temperatură/umiditate relativă de $40^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\%$ RH timp de trei zile. Comprimatele sub formă dozată au fost ambalate în blistere Al/Al și au fost analizate pentru prezența substanțelor înrudite printr-o metodă validată de cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC). S-a constatat că forma de dozare preparată prezintă următoarele rezultate:

Tabelul 4

Parametru	Valori inițiale	După trei zile ($40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH)
Adenină	0,319	1,699
5'deoxi 5' metil-tio adenzină	0,328	0,199
S-adenozil-L-homocistină	0,198	0,194
Impurități totale	1,047	2,635

Exemplul 5

Comprimatele filmate de S-adenozilmetionină au fost preparate utilizând formula cantitativă prezentată în tabelul 5:

Tabelul 5

Ingredient	Funcția	(% m/m)
Nucleul		
S-adenozilmetionină 1,4-butandisulfonat	Substanța activă	81,97
Celuloză microcristalină	Diluant/Agent de umplere	11,89
Amidon glicolat de sodiu	Dezintegrant	1,83
Dioxid de siliciu coloidal	Glisant	0,65
Stearat de magneziu	Lubrifiant	0,73
Stratul de acoperire		
Hipromeloză	Filmare	1,83
Dioxid de titan		0,92
Triacetină		0,18
Alcool izopropilic	Solvent	q.s.
Diclormetan	Solvent	q.s.

Procedeu utilizat:

a) S-adenozilmetionina 1,4-butandisulfonat, celuloză microcristalină și amidon glicolat de sodiu au fost cernute prin sita cu mărimea ochiurilor de 30. Amestecul cernut a fost amestecat timp de 15 minute într-un blender de coș.

b) Stearatul de magneziu a fost cernut prin sita cu mărimea ochiurilor de 60 și adăugat la amestecul obținut la etapa a) și amestecat timp de 5 minute.

c) Amestecul obținut la etapa b) a fost compactat într-un compactor cu role.

d) Masa compactată obținută la etapa c) a fost trecută prin sita ASTM cu mărimea ochiurilor de 20 pentru a forma granule.

e) Granulele obținute la etapa d) au fost amestecate cu dioxid de siliciu coloidal într-un blender de coș timp de 10 minute și lubrifiate cu stearat de magneziu.

5 f) Granulele lubrifiate obținute la etapa e) au fost comprimate la o temperatură de cel mult 25°C și umiditatea relativă nu mai mare de 20% RH.

g) Comprimatele obținute la etapa f) au fost acoperite cu o soluție de hipromeloză într-un amestec de alcool izopropilic și diclorometan.

Exemplul 6

10 Comprimatele filmate de S-adenozilmethionină preparate conform exemplului V au fost supuse testelor de rezistență la temperatura/umiditatea relativă de 40°±2°C/75%±5% RH timp de trei zile. Forma dozată comprimate a fost ambalată în blistere din Al/Al și analizată pentru substanțele înrudite printr-o metodă validată de cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC). S-a constatat că forma dozată preparată prezintă următoarele rezultate:

Tabelul 6

Parametru	Valori inițiale	După trei zile (40°C/75% RH)
Adenină	0,290	2,266
5' deoxi 5' metil-tio adenzină	0,315	0,433
S-adenozil-L-homocistină	0,190	0,497
Impurități totale	0,940	3,874

Din analiza substanțelor înrudite în comprimatele preparate conform exemplului 1 și exemplului 5, este evident că comprimatele preparate conform prezentei invenții sunt o compoziție sinergică, unde compoziția prezintă o stabilitate mai bună datorită selecției atente a excipienților, masa procentuală și procesul de fabricare folosit.

20 Deși această invenție a fost descrisă în detaliu cu referire la anumite forme de realizare preferate, trebuie remarcat faptul că prezenta invenție nu este limitată exact la acele exemple de realizare. Având în vedere prezenta dezvoltare, care descrie cel mai bun mod pentru aplicarea în practică a invenției, multe modificări și variații ar putea fi evidente specialiștilor în domeniu fără a se îndepărta de scopul și esența acestei invenții.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 2002083703 A1 2002.10.24
2. US 2002164369 A1 2002.11.07

(57) Revendicări:

1. Compoziție farmaceutică orală solidă stabilă cu eliberare întârziată, care cuprinde:

(a) un nucleu comprimat, cuprinzând S-adenozilmietionină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic într-o cantitate de aproximativ de la 10% până la aproximativ 95% din greutate, diluant într-o cantitate de aproximativ de la 5% până la aproximativ 55% din greutate, dezintegrant într-o cantitate de aproximativ de la 0,5% până la aproximativ 20% din greutate, glisant într-o cantitate de aproximativ de la 0,2% până la aproximativ 5,0% din greutate, lubrifiant într-o cantitate de aproximativ de la 0,2% până la aproximativ 5,0% din greutate;

(b) un strat de acoperire enterosolubilă, cuprinzând un polimer enterosolubil într-o cantitate de aproximativ de la 5,0% până la aproximativ 35,0% din greutate, antiaderent într-o cantitate de la 0% până la aproximativ 5,0% din greutate, plastifiant într-o cantitate de la 0% până la aproximativ 2,0% din greutate;

(c) un strat de acoperire secundar care acoperă stratul de acoperire enterosolubilă, cuprinzând un polimer enteric într-o cantitate de aproximativ de la 5,0% până la aproximativ 35,0% din greutate, antiaderent într-o cantitate de la 0% până la aproximativ 5,0% din greutate, plastifiant într-o cantitate de la 0% până la aproximativ 2,0% din greutate;

în care nucleul comprimat menționat este lipsit de orice liant.

2. Comprimat oral stabil cu eliberare întârziată, care cuprinde:

(a) un nucleu comprimat, sub formă de comprimat, cuprinzând S-adenozilmietionină sau sarea sa acceptabilă din punct de vedere farmaceutic într-o cantitate de aproximativ de 78,0% din greutate, diluant într-o cantitate de aproximativ de 11,0% din greutate, dezintegrant într-o cantitate de aproximativ de 1,75% din greutate, glisant într-o cantitate de aproximativ de 0,6% din greutate, lubrifiant în cantitate de aproximativ de 0,2% din greutate;

(b) un strat de acoperire enterosolubilă, cuprinzând un polimer enterosolubil într-o cantitate de aproximativ de 3,0% din greutate, antiaderent într-o cantitate de aproximativ de 1,67% din greutate, plastifiant într-o cantitate de aproximativ de 0,5% din greutate;

(c) un strat de acoperire secundar care acoperă stratul de acoperire enterosolubil, cuprinzând un polimer enterosolubil într-o cantitate de aproximativ de 1,0% din greutate, antiaderent într-o cantitate de aproximativ de 0,5% din greutate, plastifiant într-o cantitate de aproximativ de 0,15% din greutate;

în care nucleul comprimat este lipsit de orice liant.