



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0621556-4 A2**

(22) Data de Depósito: 08/08/2006  
(43) Data da Publicação: 09/10/2012  
(RPI 2179)



(51) *Int.Cl.:*  
A61P 25/24  
A61K 31/52  
A61K 31/7084  
A61K 47/02

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM TABLETE, USO DE SAME OU SEUS SAIS, EM ASSOCIAÇÃO COM ÓXIDO DE CÁLCIO E/OU HIDRÓXIDO DE CÁLCIO, E, MÉTODOS PARA ESTABILIZAR UMA COMPOSIÇÃO BASEADA EM SAME OU SEUS SAIS E UMA COMPOSIÇÃO BASEADA EM NADH OU SEUS SAIS

(30) **Prioridade Unionista:** 31/03/2006 IT MI2006A000629

(73) **Titular(es):** Daniele Giovannone, Gnosis Spa

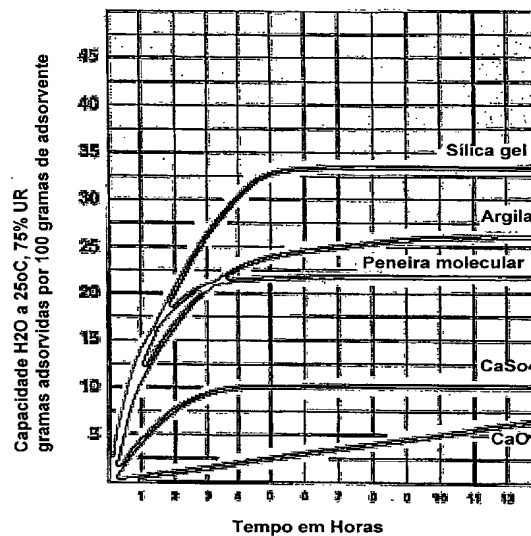
(72) **Inventor(es):** Carlo De Angelis, Daniele Giovannone

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT IT2006000610 de 08/08/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/113885de  
11/10/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM TABLETE, USO DE SAME OU SEUS SAIS, EM ASSOCIAÇÃO COM ÓXIDO DE CÁLCIO E/OU HIDRÓXIDO DE CÁLCIO, E, MÉTODOS PARA ESTABILIZAR UMA COMPOSIÇÃO BASEADA EM SAME OU SEUS SAIS E UMA COMPOSIÇÃO BASEADA EM NADH OU SEUS SAIS. Esta invenção refere-se a composições orais sólidas baseadas em SAME e/ou NADH ou seus sais, em associação com óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio, e a um processo para obtê-las. Esta invenção também refere-se a um método para estabilizar uma composição oral sólida baseada em SAME e/ou NADH ou seus sais, fazendo uso de óxido de cálcio, hidróxido de cálcio opcionalmente em associação com ácido málico, ácido glutâmico, xilitol, semi-hidrato de sulfato de cálcio, óxido de magnésio e/ou misturas dos mesmos. Esta invenção também refere-se a uso de SAME ou seus sais, em associação com óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio, com a possível adição ainda de melatonina e/ou 1-teamina e/ou 1-triptofano e/ou 5-hidroxitriptofano, para o tratamento de estados depressivos.



“COMPOSIÇÃO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM TABLETE, USO DE SAME OU SEUS SAIS, EM ASSOCIAÇÃO COM ÓXIDO DE CÁLCIO E/OU HIDRÓXIDO DE CÁLCIO, E, MÉTODOS PARA ESTABILIZAR UMA COMPOSIÇÃO BASEADA EM SAME OU SEUS SAIS E UMA COMPOSIÇÃO BASEADA EM NADH OU SEUS SAIS”

A S-adenosil metionina (SAME) é um doador fisiológico de grupos metila presentes em todos os organismos vivos e está envolvida em reações de transmetilação enzimática.

Esta substância, portanto, tem um papel biológico muito importante e é essencialmente usada em prática clínica como um antidepressivo.

Por “SAME” pretendemos significar a mistura racêmica e os diastereoisômeros individuais (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(RS)-(+)-SAME] e (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(SS)-(+)-SAME)], bem como misturas de outros que não a mistura racêmica.

A dificuldade de utilizar-se S-adenosil metionina como um medicamento e/ou dietético é, entretanto, conhecida porque é extremamente instável em temperaturas acima de 0°C ou na presença de umidade, através tanto da degradação do ingrediente ativo, entendido ser a soma dos dois diastereoisômeros, como através da conversão de (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina ativa, para inativar (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina (racemização da substância).

A Patente Italiana no. 829906 descreve um processo para a preparação de sais farmacologicamente aceitáveis de (SS,RS)-S-adenosil-L-metionina com quantidades do diastereoisômero inativo (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina de 3% ou menos com relação ao diastereoisômero ativo (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina de 97% ou mais. O mesmo aplica-se com respeito à necessidade de utilizarem-se misturas racêmicas com uma alta percentagem do diastereoisômero S,S ativo, visto que este é o único que é

farmacologicamente ativo. Entretanto, a patente confirma que, embora mais do que 97% do diastereoisômero S,S ativo sejam obtidos em temperatura ambiente, a mistura racêmica é instável durante o tempo, com conversão da (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina em (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina em um tempo relativamente curto.

As Patentes U.S. Nos. US13627, US663943, US98102 e US354263 descrevem um método para estabilizar sais farmacologicamente aceitáveis de S-adenosil metionina compreendendo sulfonato de S-adenosil metionina paratolueno, dissulfonato de S-adenosil metionina-1,4-butenos, sulfato de S-adenosil metionina, tosilato de S-adenosil metionina com um grupo de substâncias compreendendo quitosano, dextrina, carboximetilcelulose, ácido fumárico, ácido azelaico e triptofano. Em particular, a primeira destas patentes indica que é importante ter-se um produto com a mais elevada quantidade de diastereoisômero S,S que seja a mais estável possível durante o tempo, em razão de o diastereoisômero S,S ser não somente inativo mas ter um efeito farmacológico que se opõe àquele do S,S. Entretanto, as Patentes U.S. Nos. US13627 e US98102 descrevem métodos para estabilizar os sais de S-adenosil metionina, empregando-se as substâncias acima mencionadas em uma percentagem em peso com relação ao ingrediente ativo que seja muito mais elevada do que 50% e adicionando-as em solução aquosa reconstituída aos sais de S-adenosil metionina, com liofilização final. Isto dá origem a custos de produção elevados e produções muito baixas porque a% de íons no produto final cai de aproximadamente 50% a aproximadamente 25%.

A racemização da S-adenosil metionina é ligada a três parâmetros básicos:

1. A natureza da formação de sal de S-adenosil-L-metionina.
2. O teor de umidade residual no pó após secagem.
3. A temperatura em que o produto é armazenado.

A taxa de racemização de SAME como um sal de sulfonato de S-adenosil metionina paratolueno difere da racemização de SAME na forma de sal de dissulfonato de S-adenosil metionina-1,4-buteno ou Sulfato de S-adenosil metionina ou como tosilato de S-adenosil metionina.

5                   Embora tenham diferentes pH para o mesmo teor de umidade residual, estes quatro sais têm estabilidades e racemização muito diferentes. A razão para isto tem que ser procurada nos mecanismos de degradação e conversão do diastereoisômero nos vários sais.

10                   Sabe-se que quanto mais seco o material de partida mais estável o produto será.

A mesma consideração aplica-se à taxa de racemização. Teoricamente, com teor de umidade zero, a taxa de conversão do diastereoisômero S,S em uma dada temperatura de armazenagem é mínima.

15                   Sabe-se também que a taxa de degradação e, portanto, também a racemização são associadas com a energia térmica do material. Isto é refletido no fato de que quanto mais elevada a temperatura de armazenagem para o material, mais rapidamente ele se degrada e racemiza.

20                   Se não formuladas com base em procedimentos específicos e utilizando-se medidas específicas, as formulações baseadas em S-adenosil metionina refletem a instabilidade e racemização acima mencionadas do ingrediente ativo (conversão do diastereoisômero S,S ativo no diastereoisômero R,S inativo), com óbvias repercussões adversas para a preservação e armazenagem do material, mesmo por curtos períodos de tempo.

25                   As Patentes U.S. Nos. US3954726 e US4057672 descrevem sais relativamente estáveis de S-adenosil metionina, que é até 25°C e 45°C, respectivamente. A Patente U.S. No. US4465672 também descreve sais estáveis de S-adenosil metionina com 5 mols de um ácido sulfônico com um pK menor do que 2,5.

Nesta última patente dos Estados Unidos, o processo de preparar o produto compreende preparação de uma solução aquosa concentrada de um sal impuro de SAME, purificação da solução e sua eluição com uma solução aquosa diluída do ácido sulfônico pré-selecionado, titulação do eluato resultante, concentração e liofilização ou pulverização. Em razão da elevada instabilidade de SAME e seus derivados, o uso de um ambiente aquoso torna as limitações deste processo óbvias e mesmo se o teor de umidade residual for contido com sucesso é ainda inadequado por causa das propriedades do ingrediente inativo.

10 Também estas patentes não descrevem a taxa de conversão do enantiômero S,S ativo em várias temperaturas operacionais e de armazenagem para o produto. Até agora não são conhecidos métodos para estabilizar o diastereoisômero de (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina ativo em percentagens aceitáveis em formulações orais sólidas, particularmente tabletes. A única concepção conhecida é a necessidade de manter-se o teor de umidade, impurezas e o diastereoisômero de (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina ativo sob rigoroso controle, protegendo-se os tabletes por compressão ou formação de película.

20 NADH é um ingrediente ativo normalmente usado como um agente energizante e antioxidante. As composições atualmente conhecidas baseadas em NADH, tais como aquelas, por exemplo, descritas nas Patentes U.S. Nos. 5332727 e 7034011, são baseadas na estabilização do ingrediente ativo através da associação com outros antioxidantes.

25 Tem sido sentida, portanto, até agora a necessidade de identificar um processo simples e econômico, que torne possível obter-se um produto baseado em SAME e/ou NADH, com a remoção da umidade e baixas propriedades higroscópicas, com, como uma consequência, aumentada estabilidade em termos de tanto ingrediente ativo como racemização reduzida em favor da estabilização do enantiômero (S,S) e NADH.

Surpreendentemente, constatou-se que a adição de óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio acarreta a melhorada estabilidade de tanto o SAMEe, considerado como a soma dos dois diastereoisômeros S,S e R,S, como do diastereoisômero (S,S) e de NADH, através da redução do teor de água de SAME e de NADH e reduzindo-se suas propriedades higroscópicas, favorecendo-se ainda a ação anti-depressiva sinérgica, através da provisão de cálcio.

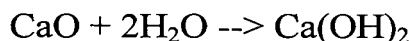
O óxido e/ou hidróxido de cálcio diretamente misturados com pó de SAMEe e/ou NADH atomizado ou com formulações sólidas baseadas em SAME e/ou NADH são bem sucedidos na remoção de água através de uma reação química com o pó ou sua preparação.

De fato, não é conhecido nenhum outro excipiente que tenha tido sucesso na remoção da umidade na mistura direta com o pó e/ou preparações de SAME e/ou NADH durante o tempo, em temperaturas relativamente mais baixas (15 – 20°C), alcançando valores próximos de zero.

A razão principal é devida à natureza altamente higroscópica de SAME que é mesmo maior do que aquela de substâncias que são bem conhecidas como excelentes dessecantes, tais como sílica gel, cloreto de cálcio e outros. Isto significa que, misturando-se SAME com excipientes tendo um teor de umidade próximo de zero, a água residual das misturas e/ou preparações baseadas em SAME é a mesma em termos absolutos que aquela presente no pó de SAME inicial. Como uma consequência, há somente uma redução de percentagem de teor de umidade nas preparações através do efeito de diluição, porém a mesma percentagem em peso de água com relação ao peso de SAME usada. Por esta razão, em uma mistura direta e/ou preparações SAME, nunca foi possível até agora obter-se estabilidade mais elevada do ingrediente ativo e, portanto, uma taxa de racemização reduzida que não aquela do material de partida, porém no limite esta estabilidade pode ser conseguida.

O óxido de cálcio é ao contrário um dessecante natural com

reatividade muito elevada em relação à água. Ele reage com ela e muda para um hidróxido de cálcio, eliminando-a permanentemente nas preparações.



A Figura 1 mostra a taxa de absorção de H<sub>2</sub>O com diferentes substâncias absorventes, incluindo óxido de cálcio.

5 Será visto que o óxido de cálcio absorve lentamente mas constantemente até 28% de seu peso.

A Figura 2 mostra a capacidade de absorção para vapor de água de vários dessecantes, à medida que a umidade ambiental (RH) varia.

10 Neste caso será visto que o óxido de cálcio absorve aproximadamente 28% de água em uma maneira altamente reativa em um ambiente com uma umidade relativa muito baixa.

A Tabela 1 resume as capacidades absorventes de vários dessecantes sob diferentes condições de umidade relativa e temperatura.

| <b>Tabela 1:</b>   |                          |                   |                                 |            |                         |
|--|--------------------------|-------------------|---------------------------------|------------|-------------------------|
| <b>Propriedades dos adsorventes</b>                                |                          |                   |                                 |            |                         |
| <b>Propriedade</b>   | <b>Peneira molecular</b> | <b>Sílica gel</b> | <b>Argila de montmorilonita</b> | <b>CaO</b> | <b>CaSO<sub>4</sub></b> |
| Capacidade de adsorção em baixas concentrações de H <sub>2</sub> O | Excelente                | Fraca             | Ligeira                         | Excelente  | Boa                     |
| Taxa absorção  | Excelente                | Boa               | Boa                             | Fraca      | Boa                     |
| Capacidade para água @77 °F. 40% RH                                | Elevada                  | Elevada           | Média                           | Elevada    | Baixa                   |
| Separação por dimensões moleculares                                | Sim                      | Não               | Não                             | Não        | Não                     |
| Capacidade adsorção em elevadas temperaturas                       | Excelente                | Fraca             | Fraca                           | Boa        | Boa                     |

15 Especificamente, o formato das duas Figuras 1 e 2 e os valores do resumo da Tabela 1 demonstram que o óxido de cálcio é a única substância que é consistentemente capaz de remover as quantidades muito pequenas de teor de umidade de SAME ou o teor de umidade relativamente elevado de NADH ou seus sais (aproximadamente 1 – 1,5% K.F. / aproximadamente 5 – 7% K.F.) por conversão química puramente por contato físico, reduzindo-o a  
20 valores próximos de zero.

Isto, portanto, reduz o segundo fator de instabilidade de SAME, ou seus sais, por causa da elevada taxa de racemização de seu diastereoisômero S,S ativo.

5 A Tabela 2 fornece valores de teor de umidade para cinco lotes de material de partida de SAME (sulfonato de S-adenosil metionina paratolueno) com sua correspondente análise antes da mistura com óxido de cálcio e armazenagem a 20°C por 21 dias e a estabilidade relativa acelerada a 53°C por 5 dias.

| Tabela 2:                       |                            |   |           |                   |                       |                        |       |               |                   |
|---------------------------------|----------------------------|---|-----------|-------------------|-----------------------|------------------------|-------|---------------|-------------------|
| Teste de estresse 5 dias a 53°C |                            |   |           |                   |                       |                        |       |               |                   |
| Lote                            | Teor de umidade % K.F. t=0 | Teor de umidade % K.F. t= 21dias a 20°C | % S,S t=0 | Título SAME % t=0 | Total impurezas % t=0 | Teor de umidade % K.F. | % S,S | Título SAME % | Total impurezas % |
| 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              |

10 A Tabela 3 mostra os valores do teor de umidade para cinco lotes de material de partida de SAME (sulfonato de S-adenosil metionina paratolueno) com sua correspondente análise, após mistura com óxido de cálcio e armazenagem a 20°C por 21 dias e a estabilidade relativa acelerada a 53°C por 5 dias.

| Tabela 3:                       |                            |   |           |                   |                       |                        |       |               |                   |
|---------------------------------|----------------------------|---|-----------|-------------------|-----------------------|------------------------|-------|---------------|-------------------|
| Teste de estresse 5 dias a 53°C |                            |   |           |                   |                       |                        |       |               |                   |
| Lote                            | Teor de umidade % K.F. t=0 | Teor de umidade % K.F. t= 21dias a 20°C | % S,S t=0 | Título SAME % t=0 | Total impurezas % t=0 | Teor de umidade % K.F. | % S,S | Título SAME % | Total impurezas % |
| 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              |

15 A Tabela 4 mostra os valores do teor de umidade para cinco lotes de material de partida de SAME (dissulfonato de S-adenosil metionina-1,4-buteno) com análise correspondente antes da mistura com óxido de cálcio e armazenagem a 20°C por 21 dias e a estabilidade relativa acelerada a 53°C por 5 dias.

**Tabela 4:**  
**Teste de estresse 5 dias a 53°C**

| Lote | Teor de umidade % K.F. t=0 | Teor de umidade % K.F. t= 21 dias a 20°C | % S,S t=0 | Título SAME% t=0 | Total impurezas % t=0 | Teor de umidade % K.F. | % S,S | Título SAME % | Total impurezas % |
|------|----------------------------|--|-----------|------------------|-----------------------|------------------------|-------|---------------|-------------------|
| 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              |

A Tabela 5 mostra os valores do teor de umidade para cinco lotes de material de partida de SAME (dissulfonato de S-adenosil metionina-1,4-buteno) com análise correspondente após mistura com óxido de cálcio e armazenagem a 23°C por 21 dias e estabilidade relativa acelerada a 53°C por 5 dias.

**Tabela 5:**  
**Teste de estresse 5 dias a 53°C**

| Lote | Teor de umidade % K.F. t=0 | Teor de umidade % K.F. t= 21 dias a 20°C | % S,S t=0 | Título SAME% t=0 | Total impurezas % t=0 | Teor de umidade % K.F. | % S,S | Título SAME% | Total impurezas % |
|------|----------------------------|--|-----------|------------------|-----------------------|------------------------|-------|--------------|-------------------|
| 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              |

A Tabela 6 mostra os valores do teor de umidade para cinco lotes de material de partida de NADH com análise correspondente antes da mistura com óxido de cálcio e armazenagem a 20°C por 21 dias e estabilidade relativa acelerada a 53°C por 5 dias.

**Tabela 6:**  
**Teste de estresse 5 dias a 53°C**

| Lote | Teor de umidade % K.F. t=0 | Teor de umidade % K.F. t= 21 dias a 20°C | NADH (sal de sódio) título % t=0 | Total impurezas % t=0 | Teor de umidade % K.F. | NADH (sal de sódio) título % t=0 | Total impurezas % |
|------|----------------------------|--|----------------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------|-------------------|
| 001  | 6,45                       | 6,34                                     | 92,43                            | 1,66                  | 6,09                   | 82,19                            | 7,17              |
| 002  | 6,38                       | 6,32                                     | 91,98                            | 1,73                  | 6,05                   | 83,84                            | 7,54              |
| 003  | 6,66                       | 6,34                                     | 92,73                            | 1,33                  | 6,23                   | 83,11                            | 8,55              |
| 004  | 7,09                       | 6,87                                     | 92,23                            | 1,44                  | 6,54                   | 84,58                            | 7,34              |
| 005  | 5,94                       | 5,76                                     | 92,45                            | 1,64                  | 5,00                   | 83,99                            | 7,02              |

A Tabela 7 mostra os valores do teor de umidade para five lotes de material de partida de NADH com análise correspondente após mistura com óxido de cálcio e armazenagem a 20°C por 21 dias e a

estabilidade relativa acelerada a 53°C por 5 dias.

| Tabela 7:                       |                            |  |  |                                 |                       |                        |  |                                 |                   |
|---------------------------------|----------------------------|--|--|---------------------------------|-----------------------|------------------------|--|---------------------------------|-------------------|
| Teste de estresse 5 dias a 53°C |                            |  |  |                                 |                       |                        |  |                                 |                   |
| Lote                            | Teor de umidade % K.F. t=0 | Teor de umidade % K.F. t= 21 dias a 20°C |  | NADH (sal de sódio) título% t=0 | Total impurezas % t=0 | Teor de umidade % K.F. |  | NADH (sal de sódio) título% t=0 | Total impurezas % |
| 001                             | 6,21                       | 3,20                                     |  | 84,53 (*)                       | 1,50                  | 3,49                   |  | 81,19                           | 2,45              |
| 002                             | 6,33                       | 4,32                                     |  | 85,32 (*)                       | 1,48                  | 3,45                   |  | 82,34                           | 3,54              |
| 003                             | 6,44                       | 4,01                                     |  | 83,93 (*)                       | 1,44                  | 3,23                   |  | 80,56                           | 2,67              |
| 004                             | 7,23                       | 4,39                                     |  | 84,23 (*)                       | 1,54                  | 3,54                   |  | 82,56                           | 3,14              |
| 005                             | 6,87                       | 3,98                                     |  | 83,95 (*)                       | 1,43                  | 3,10                   |  | 82,49                           | 3,02              |

(\*) Título mais baixo porque misturado com 10% de óxido de cálcio

Pelos dados mostrados nas Tabelas 2, 3, 4, 5, 6, 7 será visto que a mistura de óxido de cálcio, em combinação com SAME (sulfonato de S-adenosil metionina paratolueno e dissulfonato de S-adenosil metionina-1,4-buteno) ou com NADH faz com que a estabilidade do material a 53°C por 5 dias aumente com permanente remoção de aproximadamente 40% do teor de umidade, quando a mistura é armazenada por 21 dias a 20°C e aproximadamente 60% após o teste de estresse a 53°C por 5 dias.

Assim, um objetivo desta invenção refere-se a composições compreendendo SAME e/ou NADH ou seus sais, em associação com óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio e, opcionalmente, excipientes farmacologicamente aceitáveis.

De acordo com esta invenção, "SAME" significa tanto a mistura racêmica como aos diastereoisômeros (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(RS)-(+)-SAME]] e (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(SS)-(+)-SAME]] individuais, incluindo as misturas que não a mistura racêmica. Em particular, as composições de acordo com a presente invenção contêm SAME ou seus sais, em uma quantidade entre 30 e 90% em peso, preferivelmente entre 50 e 85% em peso, com relação ao peso da composição, em associação com o óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio, em uma quantidade entre 1 e 40% em peso, preferivelmente entre 2 e 20% em peso, com relação ao peso da composição.

Em particular, as composições de acordo com a presente invenção contêm NADH ou seus sais em uma quantidade entre 1 e 90% em

peso, preferivelmente entre 5 e 50% em peso, com relação ao peso da composição, em associação com óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio, em uma quantidade entre 1 e 40% em peso, preferivelmente entre 2 e 20% em peso, com relação ao peso da composição.

5 Preferivelmente, o dito SAME, ou seus sais, é S-adenosil metionina paratolueno sulfonato, S-adenosil metionina-1,4-butenodissulfonato, S-adenosil metionina sulfato, S-adenosil metionina tosilato.

Preferivelmente, NADH está presente na forma de seus sais farmacologicamente aceitáveis.

10 Preferivelmente os ditos óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio é óxido de cálcio apenas, hidróxido de cálcio apenas, ou uma mistura dos mesmos.

Os excipientes farmacologicamente aceitáveis usados de acordo com esta invenção são preferivelmente selecionados de semi-hidrato de sulfato de cálcio, óxido de magnésio, ácido málico, ácido glutâmico, gliconodelta-lactona, xilitol e/ou misturas dos mesmos.

15 As composições de acordo com a presente invenção podem opcionalmente compreender pelo menos um outro ingrediente ativo, preferivelmente selecionado de melatonina, 1-teanina e/ou oxigênio 1-triptofano e/ou 5-hidroxitriptofano e/ou misturas dos mesmos.

20 As composições de acordo com a presente invenção podem ser na forma de uma mistura direta, tabletes, cápsulas, grânulos e/ou pó. Nesta invenção mistura direta significa uma mistura de pó atomizado de SAME e/ou NADH, ou seus sais, em associação com óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio somente, sem a adição de outros excipientes.

25 Preferivelmente, as composições de acordo com a presente invenção são na forma de tabletes, mais preferivelmente na forma de tabletes comuns, revestidos, revestidos com película e/ou gastro-resistentes.

Nesta invenção, tablete comum significa um tablete obtido por

compressão direta ou compressão após granulação sem revestimento; tablete revestido significa um tablete revestido com substâncias não-gastrintestinais; tablete revestido com película significa um tablete revestido que é ainda coberto com vernizes baseados em água, vernizes estes podendo ter uma ação gastro-resistente.

5 Assim, as composições de acordo com a presente invenção podem ser revestidas com película com vernizes baseados em água, preferivelmente selecionados de goma-laca (Shellac<sup>TM</sup>) e/ou seus sais, ácido metacrílico; acetofalatos de celulose, bióxido de titânio, talco, trietil citrato, PVP K30, curcumina, luteína, hidroxipropilcelulose,  
10 hidroxipropilmetilcelulose e/ou misturas dos mesmos.

Tabletes gastrintestinais de acordo com a presente invenção significa tabletes capazes de passar imutados através da barreira gástrica.

O dito revestimento de película com vernizes, quando providos através de Shellac<sup>TM</sup>, sais, acetofalatos de celulose e/ou outros revestimentos  
15 que são insolúveis em um ambiente ácido podem tornar as composições de acordo com a presente invenção resistentes à passagem através do estômago. Os vernizes de acordo com a presente invenção podem estar presentes em uma quantidade variando de 1,0 a 1,98% em peso com respeito à composição.

20 As composições de acordo com a presente invenção têm aproximadamente 60% menos teor de umidade (KF) do que as composições baseadas em SAME conhecidas até aqui e são aproximadamente 12 vezes menos higroscópicas do que mostrado na Tabela 6 acima.

**Tabela 8**

| Tabletes conhecidos baseados em SAME<br>Tabletes SAME 400 mg | Tabletes conhecidos baseados em SAME<br>Tabletes SAME 400 mg | Tabletes SAME/CaO<br>(Exemplo 1) | Tabletes SAME/CaO<br>(Exemplo 1) |
|--|--|----------------------------------|----------------------------------|
| KF% T=0  | KF% T=24h*   | KF% T=0                          | KF% T=24h*                       |
| 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                             |

a 40°C. -75Rh KF ( Teor de umidade de acordo com o método Karl Fischer)

25 T = tempo

As composições de acordo com a presente invenção são preferivelmente destinadas para o tratamento de estados depressivos.

Um outro objetivo desta invenção é um processo para a preparação de composições sólidas para uso oral, compreendendo SAME e/ou NADH ou seus sais, em associação com óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio, que compreende os seguintes estágios.:

a) mistura de SAME, ou seus sais, com óxido de cálcio e excipientes farmacologicamente aceitáveis,

b) precompressão e subsequente granulação da mistura obtida no estágio a),

c) mistura do granulado obtido no estágio b) com excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como semi-hidrato de sulfato de cálcio, xilitol, ácido málico, ácido glutâmico, óxido de magnésio, ácidos graxos hidrogenados, sílica precipitada, estearato de magnésio, sacarose, beato de glicerol,

d) compressão da mistura obtida no estágio c), com a adição opcional de adoçantes e/ou aromatizantes,

e) revestimento opcional da tabela obtida no estágio d) com ácidos graxos hidrogenados,

f) formação de película em fase aquosa opcional sobre o tablete obtido no estágio e).

O processo de acordo com a presente invenção é realizado em um ambiente em que a umidade relativa situe-se abaixo de 20% e a temperatura seja mantida entre 18 e 25°C, preferivelmente em torno de 20°C.

A granulação de acordo com a presente invenção é preferivelmente realizada utilizando-se um granulador de pá rotativa equipado com uma malha de aço inoxidável tendo furos entre 1,2 mm e 3,2 mm de diâmetro.

A SAME ou seus sais são usados em uma quantidade variando

de 30 a 90% em peso, preferivelmente de 50 a 85% em peso, com relação ao peso da composição.

5 NADH ou seus sais são usados em uma quantidade variando de 1 a 90% em peso, preferivelmente de 5 a 50% em peso, com relação ao peso da composição.

10 Em particular, os excipientes farmacologicamente aceitáveis, usados no processo de acordo com a presente invenção, são preferivelmente selecionados de semi-hidrato de sulfato de cálcio, óxido de magnésio, carbonato de cálcio, ácido málico, ácido glutâmico, xilitol, sacarose, celulose microcristalina anidra, ácidos graxos hidrogenados, estearato de magnésio, beenato de glicerol, sílica precipitada.

15 Mais particularmente, na etapa a) o ingrediente ativo é preferivelmente misturado com óxido de cálcio de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10% em peso e/ou estearato de magnésio de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5% em peso e/ou sílica precipitada de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0% em peso, calculados com relação ao ingrediente ativo.

20 No estágio c), o granulado obtido em b) é preferivelmente misturado com hidróxido de magnésio de aproximadamente 1,0 a 10% em peso e/ou celulose microcristalina de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20,0% em peso, e/ou ácidos graxos hidrogenados de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10% em peso e/ou ácido málico de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% em peso e/ou ácido glutâmico de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% em peso e/ou glucono-delta-  
25 lactona de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% em peso, estearato de magnésio de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5% em peso e/ou beenato de glicerol de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0%, calculados com relação ao ingrediente ativo.

Opcionalmente, em dito estágio c) do processo de acordo com

a presente invenção pelo menos um outro ingrediente ativo, preferivelmente selecionado de melatonina, 1-teanina e/ou 1-triptofano e/ou 5-hidroxitriptofano e/ou misturas dos mesmos podem ser adicionados à mistura para o tratamento de estados depressivos.

5                   No estágio e), revestimento com ácidos graxos hidrogenados, preferivelmente ácidos graxos vegetais hidrogenados, pode ser realizado usando-se processos convencionais conhecidos na arte, com, se apropriado, a adição de surfactantes que são miscíveis no líquido oleoso.

10                   De acordo com esta invenção, o revestimento mencionado no estágio e) pode ser realizado usando-se ácidos graxos hidrogenados, preferivelmente ácidos graxos vegetais hidrogenados, em uma quantidade entre aproximadamente 0,4 e aproximadamente 1,5% em peso com relação ao peso da composição.

15                   O dito estágio h) do processo de acordo com a presente invenção torna possível reduzir a natureza higroscópica da tabela obtida no estágio g) em aproximadamente doze vezes, realizando apreciáveis vantagens em qualquer subsequente estágio de formação de película em fase aquosa.

20                   A formação de película em fase aquosa (estágio i) pode ser realizada utilizando-se uma substância ou verniz preferivelmente selecionado de goma-laca (Shellac<sup>TM</sup>) e/ou seus sais, ácido metacrílico, acetofalatos de celulose, bióxido de titânio, talco, trietil citrato, PVP, K30, curcumina, luteína, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e/ou misturas dos mesmos.

25                   Em particular a dita formação de película pode ser realizada usando-se substâncias preferivelmente selecionadas de goma-laca (Shellac<sup>TM</sup>) e/ou seus sais.

Um outro objetivo desta invenção é o uso de SAME ou seus sais, em associação com cálcio e magnésio, para a preparação de composições farmacêuticas, dietéticas e/ou nutricionais/farmacêuticas para o tratamento de

estados depressivos.

Ainda um outro objetivo desta invenção é um método para estabilizar SAME e/ou NADH, preferivelmente o enantiômero (S,S) ou seus sais, que compreende o uso de óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio nas percentagens indicadas acima.

## EXEMPLOS

### Exemplo 1

TABLETES DE 400 mg íon SAME/tablete

Composição baseada em SAME sulfato p-tolueno sulfonato

|  |            |
|--|------------|
| A. SAME sulfato p-tolueno sulfonato    | 800,00 mg  |
| B. Óxido de cálcio                     | 70,00 mg   |
| C. Hidróxido de magnésio               | 80,00 mg   |
| D. Sacarose                            | 100,00 mg  |
| E. Carbonato de cálcio                 | 80,00 mg   |
| F. Estearato de Magnésio               | 20,00 mg   |
| G. Ácido málico                        | 40,00 mg   |
| E. Ácido graxo hidrogenado             | 50,00 mg   |
| Peso total do núcleo                   | 1240,00 mg |
| F. Ácidos graxos vegetais hidrogenados | 4,00 mg    |
| G. Shellac®                            | 30,00 mg   |
| H. PVP K 30                            | 6,0 mg     |
| I. Bióxido de titânio                  | 5,00 mg    |
| L. Talco                               | 10,00 mg   |
| M. Trietil citrato                     | 5,00 mg    |
| N. Curcumina                           | 0,050 mg   |
| Peso total do tablete                  | 1300,50 mg |

#### 1.1. Mistura

O meio-ambiente de trabalho foi condicionado a uma temperatura de 20°C e um valor de umidade relativa de aproximadamente 20% RH. A, B, C, D, E e G e 50% de F foram então transferidos para o misturador nas quantidades indicadas acima, deixando-os com agitação por aproximadamente 30 minutos. No final desta operação, a mistura resultante foi transferida para recipientes secos, sempre controlando o teor de umidade e temperatura.

#### 1.2. Pré-compressão

A pré-compressão da mistura foi realizada usando-se uma máquina rotativa equipada com punções redondas de 25,0 mm. A dureza dos tabletes produzidos tinham que ser regulados para subsequentemente produzir

um granulado tendo boas características de fluxo.

### 1.3. Granulação

Os tabletes produzidos durante o primeiro estágio de processamento foram granulados em uma malha de 1000 – 1500 µm, novamente em um ambiente controlado por umidade.

### 1.4 Mistura

O granulado obtido no estágio 1.3 foi transferido para dentro do misturador, adicionando-se estearato de magnésio e deixando-o com agitação por aproximadamente 30 minutos. No final desta operação, a mistura resultante foi transferida para dentro de recipientes secos.

### 1.5 Compressão

A compressão final do granulado foi realizada usando-se uma máquina rotativa equipada com punções oblongas de 21,0 x 9,8 mm, ajustando-se o peso a 1240 mg/tablete e a força de compressão a pelo menos 25 KP. Os tabletes produzidos tinham uma dureza entre 25 e 35 Kp.

Friabilidade:  $\leq 1,0\%$ ; tempo de desagregação:  $\leq 15$  minutos (medido usando-se o método descrito em U.S.P. 24a. ed.)

Teor de umidade de acordo com K.F.  $\leq 1,50\%$

Os testes de estabilidade em tabletes não revestidos foram realizados em somente 40°C e 75% RH por seis meses e para um único lote, porque este não é um produto acabado. As amostras foram armazenadas em blisters de alu/alu.

### Tabela 9

Lote 001 – núcleos de 400 mg íon/tablete (composição qualitativa/quantitativa do Exemplo 1)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | Teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tabela);

Os dados da Tabela 9 mostram que os tabletes têm ótima estabilidade.

### **1.6: Revestimento do tablete**

Os tabletes resultantes dos estágios de processamento precedentes foram revestidos em uma tigela com uma mistura de ácidos graxos hidrogenados (4,0 mg/tablete).

O ácido graxo hidrogenado derretendo-se a 70°C foi colocado em um recipiente de vidro de 2,0 litros e a temperatura da mistura foi elevada a aproximadamente 75°C, obtendo-se uma massa fundida homogênea.

Após a tigela ter sido pré-aquecida a aproximadamente 65°C, aproximadamente 250 kg de tabletes foram adicionados e permitidos aquecer até 60°C. Os núcleos foram então protegidos fazendo-se com que a massa fundida anteriormente preparada aderisse aos tabletes movendo-se. Os núcleos assim tratados foram novamente deixados a 60°C por aproximadamente 3 minutos, até a camada cerosa ter sido completamente limpada da cesta da tigela.

### **1.7: Formação de película sobre os tabletes**

Shellac™ e PVP foram dissolvidos em um recipiente de um tamanho adequado, até uma solução de 20% p/v ter sido obtida e trietil citrato foi adicionado lentamente com constante agitação.

Em outro recipiente de aço, novamente equipado com um agitador, talco, bióxido de titânio e curcumina foram dispersos em 4,0 l de água deionizada. A suspensão resultante foi vertida dentro da solução de Shellac™, lavando-se o recipiente com aproximadamente 1,0 l de água deionizada, subseqüentemente diluindo-se com mais 4,0 l de água deionizada.

Durante o primeiro estágio de revestimento, a temperatura dos núcleos foi mantida a 54°C por aproximadamente 40 minutos e esta foi então reduzida em etapas regulares até um valor de 45°C no estágio final.

Após revestimento dos núcleos protegidos estar completo, eles foram permitidos secar por mais 10 minutos, novamente a 45°C. Finalmente redução da temperatura a 42 – 43°C foi esperada, de modo que o esvaziamento da tigela pudesse começar, tomando-se cuidado para armazenar os tabletes em envelopes adequados, que eram impermeáveis à umidade. Não foi observado aumento do teor de água percentual nos tabletes produzidos desta maneira. Todos os exames especificados pelas especificações de qualidade foram também realizados nestes.

### Exemplo 2

#### 10 TABLETES DE 400 mg íon SAME/tablete

Composições baseadas em SAME sulfato p-tolueno sulfonato

|  |            |
|--|------------|
| A. SAME sulfato p-tolueno sulfonato    | 800,00 mg  |
| B. L- melatonina                       | 2,00 mg    |
| C. Óxido de cálcio                     | 70,00 mg   |
| D. Hidróxido de magnésio               | 100,00 mg  |
| E. Semi-hidrato de sulfato de cálcio   | 100,00 mg  |
| F. Carbonato de cálcio                 | 160,00 mg  |
| G. Estearato de magnésio               | 20,00 mg   |
| H. Ácido málico                        | 40,00 mg   |
| I. Ácido graxo hidrogenado             | 40,00 mg   |
| Peso total do núcleo                   | 1332,00 mg |
| L. Ácidos graxos vegetais hidrogenados | 4,00 mg    |
| M. Shellac®                            | 30,00 mg   |
| N. PVP K 30                            | 6,0 mg     |
| O. Bióxido de titânio                  | 5,00 mg    |
| P. Talco                               | 10,00 mg   |
| Q. Trietil citrato                     | 5,00 mg    |
| R. Curcumina                           | 0,050 mg   |
| Peso total do tablete                  | 1302,50 mg |

As quantidades referem-se à preparação de um lote industrial padrão de 250,00 kg de tabletes

Os tabletes foram preparados da maneira descrita no Exemplo 1, usando-se os componentes e quantidades indicados acima.

**Tabela 10**

Lote 002 – núcleos de 400 mg/íon/tablete (composição qualitativa/quantitativa do Exemplo 2)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | Teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

Os dados da Tabela 10 indicam que os tabletes têm uma ótima estabilidade.

### Exemplo 3

TABLETES DE 400 mg íon SAMe/tablete

10

Composição baseada em SAMe sulfato p-tolueno sulfonato

|  |            |
|--|------------|
| A. SAMe sulfato p-tolueno sulfonato    | 800,00 mg  |
| B. L- teanina                          | 200,00 mg  |
| C. Óxido de cálcio                     | 70,00 mg   |
| D. Hidróxido de magnésio               | 100,00 mg  |
| E. Xilitol                             | 50,00 mg   |
| F. Carbonato de cálcio                 | 100,00 mg  |
| G. Celulose microcristalina            | 60,00 mg   |
| H. Estearato de magnésio               | 20,00 mg   |
| I. Ácido málico                        | 40,00 mg   |
| L. Ácido graxo hidrogenado             | 40,00 mg   |
| Peso total do núcleo                   | 1480,00 mg |
| M. Ácidos graxos vegetais hidrogenados | 4,00 mg    |
| N. Shellac®                            | 30,00 mg   |
| O. PVP K 30                            | 6,0 mg     |
| P. Bióxido de titânio                  | 5,00 mg    |
| Q. Talco                               | 10,00 mg   |
| R. Trietil citrato                     | 5,00 mg    |
| S. Hidroxipropilmetilcelulose          | 10,00 mg   |
| T. Curcumina                           | 0,050 mg   |
| Peso total do tablete                  | 1550,05 mg |

As quantidades referem-se à preparação de um lote industrial padrão de 250,00 kg de tabletes.

Os tabletes foram preparados da maneira descrita no Exemplo 1 usando-se os componentes e quantidades indicados acima.

**Tabela 11**

Lote 003 – núcleos de 400 mg íon/tablete (composição qualitativa/quantitativa do Exemplo 3)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | Teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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    |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

Os dados da Tabela 11 mostram que os tabletes têm ótima estabilidade

#### 10 Exemplo 4

TABLETES DE 400 mg íon SAMe/tablete

Composição baseada em SAMe sulfato p-tolueno sulfonato

|  |            |
|--|------------|
| A. SAMe sulfato p-tolueno sulfonato    | 800,00 mg  |
| B Óxido de cálcio                      | 70,00 mg   |
| C. Hidróxido de magnésio               | 100,00 mg  |
| D. Carbonato de cálcio                 | 150,00 mg  |
| E. Estearato de magnésio               | 20,00 mg   |
| F. Ácido málico                        | 40,00 mg   |
| G. Ácido graxo hidrogenado             | 40,00 mg   |
| Peso total do núcleo                   | 1220,00 mg |
| H. Ácidos graxos vegetais hidrogenados | 8,00 mg    |
| I. Hidroxipropilmetilcelulose          | 30,00 mg   |
| L. PVP K 30                            | 6,0 mg     |
| M Bióxido de titânio                   | 5,00 mg    |
| N. Talco                               | 10,00 mg   |
| O. Trietil citrato                     | 5,00 mg    |
| P. Curcumina                           | 0,050 mg   |
| Peso total do tablete                  | 1284,05 mg |

As quantidades referem-se à preparação de um lote industrial

padrão de 250,00 kg de tabletes.

Os tabletes foram preparados da maneira descrita no Exemplo 1 usando-se os componentes e quantidades indicados acima.

### Exemplo 5

#### 5 TABLETES DE 400 mg íon SAME/tablete

Composição baseada em SAME sulfato p-tolueno sulfonato

|  |            |
|--|------------|
| A. SAME sulfato p-tolueno sulfonato    | 800,00 mg  |
| B. Ácido fólico                        | 3,00 mg    |
| C Óxido de cálcio                      | 70,00 mg   |
| D.Hidróxido de magnésio                | 100,00 mg  |
| E. Carbonato de cálcio                 | 100,00 mg  |
| F. Sulfato de cálcio                   | 100,00 mg  |
| G. Estearato de magnésio               | 20,00 mg   |
| H. Ácido málico                        | 40,00 mg   |
| I. Ácido graxo hydrogenado             | 40,00 mg   |
| Peso total do núcleo                   | 1273,00 mg |
| L. Ácidos graxos vegetais hydrogenados | 8,00 mg    |
| M. Hidroxipropilmetilcelulose          | 30,00 mg   |
| N. PVP K 30                            | 6,0 mg     |
| O. Bióxido de titânio                  | 5,00 mg    |
| P. Talco                               | 10,00 mg   |
| Q. Trietil citrato                     | 5,00 mg    |
| R. Curcumina                           | 0,050 mg   |
| Peso total do tablete                  | 1284,05 mg |

As quantidades referem-se à preparação de um lote industrial padrão de 250,00 kg de tabletes.

Os tabletes foram preparados da maneira descrita no Exemplo 1 usando-se os componentes e quantidades indicados acima.

10

### Tabela 12

Lote 004 – núcleos de 400 mg íon/tablete (composição qualitativa/quantitativa do Exemplo 5)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | Teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAME sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

15

Os dados da Tabela 12 indicam que os tabletes têm ótima estabilidade.

### Exemplo 6

#### TABLETES DE 400 mg íon SAME/tablete

#### 5 Composição baseada em SAME sulfato p-tolueno sulfonato

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| A. SAME sulfato p-tolueno sulfonato | 800,00 mg  |
| B. Ácido fólico                     | 3,00 mg    |
| C. Melatonina                       | 2,00 mg    |
| C. Óxido de cálcio                  | 70,00 mg   |
| D. Hidróxido de magnésio            | 100,00 mg  |
| E. Carbonato de cálcio              | 100,00 mg  |
| F. Sulfato de cálcio                | 100,00 mg  |
| G. Estearato de magnésio            | 20,00 mg   |
| H. Ácido málico                     | 40,00 mg   |
| I. Ácido graxo hydrogenado          | 40,00 mg   |
| Peso total do núcleo                | 1275,00 mg |

As quantidades referem-se à preparação de um lote industrial padrão de 250,00 kg de tabletes.

Os tabletes foram preparados da maneira descrita no Exemplo 1, usando-se os componentes e quantidades indicados acima.

#### 10 Tabela 13

Lote 005 – núcleos de 400 mg íon/tablete (composição qualitativa/quantitativa do Exemplo 6).

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | Teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAME sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

15 Os dados da Tabela 13 revelam que os tabletes têm ótima estabilidade.

Exemplo 7

TABLETES DE 5,5 mg of NADH/tablete como sal de sódio

Composições baseadas em NADH sem óxido de cálcio

| Descrição dos componentes                 | Quantidade por unidade |              |
|---|------------------------|--------------|
| <b>Ingrediente ativo</b>                  |                        |              |
| A) NADH                                   | mg                     | 5,50         |
| <b>Excipientes (núcleo)</b>               |                        |              |
| B) Celulose microcristalina               | mg                     | 7,00         |
| C) Manitol                                | mg                     | 26,0         |
| D) Beenato de glicerol                    | mg                     | 2,00         |
| E) Óxido de magnésio “Leve” *             | mg                     | 8,0          |
| F) Estearato de magnésio                  | mg                     | 0,50         |
| G) Carbonato de cálcio                    | mg                     | 1,00         |
| <b>Peso total do núcleo</b>               | <b>mg</b>              | <b>50,00</b> |
| <b>Excipientes (revestimento)</b>         |                        |              |
| H) Goma-laca                              | mg                     | 2,00         |
| I) Povidona (PVP)                         | mg                     | 0,20         |
| L) Bióxido de titânio                     | mg                     | 0,10         |
| M) Sílica coloidal anidra                 | mg                     | 0,20         |
| N) Talco                                  | mg                     | 0,20         |
| O) Trietil citrato                        | mg                     | 0,15         |
| <b>Peso total dos tabletes revestidos</b> | <b>mg</b>              | <b>52,85</b> |

\* = Óxido de magnésio leve é um melhor lubrificante do que a forma pesada

5 Exemplo 8

TABLETES DE 5,5 mg of NADH/tablete como sal de sódio

Composição baseada em NADH com óxido de cálcio

| Descrição dos componentes                 | Quantidade por unidade |              |
|---|------------------------|--------------|
| <b>Ingrediente ativo</b>                  |                        |              |
| A) NADH                                   | mg                     | 5,50         |
| <b>Excipientes (núcleo)</b>               |                        |              |
| B) Celulose microcristalina               | mg                     | 7,00         |
| C) Manitol                                | mg                     | 20,0         |
| D) Beenato de glicerol                    | mg                     | 2,00         |
| E) Óxido de cálcio                        | mg                     | 6,00         |
| F) Óxido de magnésio “Leve” *             | mg                     | 8,00         |
| G) Estearato de magnésio                  | mg                     | 0,50         |
| H) Carbonato de cálcio                    | mg                     | 1,00         |
| <b>Peso total do núcleo</b>               | <b>mg</b>              | <b>50,00</b> |
| <b>Excipientes (revestimento)</b>         |                        |              |
| I) Goma-laca                              | mg                     | 2,00         |
| L Povidona (PVP)                          | mg                     | 0,20         |
| M) Bióxido de titânio                     | mg                     | 0,10         |
| N) Sílica coloidal anidra                 | mg                     | 0,20         |
| O) Talco                                  | mg                     | 0,20         |
| P) Trietil citrato                        | mg                     | 0,15         |
| <b>Peso total dos tabletes revestidos</b> | <b>mg</b>              | <b>52,85</b> |

\* = Óxido de magnésio leve é um melhor lubrificante do que a forma pesada

As quantidades referem-se à preparação de um lote industrial padrão de 20,00 kg de tabletes

## PARTE EXPERIMENTAL

### Testes de estabilidade do produto acabado

5 A estabilidade a 40°C 75% RH (TESTE DE ESTRESSE) e em temperatura ambiente durante um longo período (VIDA DE PRATELEIRA) para as composições dos Exemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, obtidas de acordo com o processo de acordo com a presente invenção foram avaliadas quanto às mudanças de aparência (essencialmente mudança de cor), título do SAME  
10 sulfato p-tolueno sulfonato e NADH e outros ingredientes ativos (mg/tablete), aumento das purezas de degradação, teor de umidade (K.F.) e% do diastereoisômero de (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina ativo; a presença de quaisquer produtos de degradação, que podem ser substancialmente identificados como adenosina e metiltioadenosina e NADH oxidado, expresso  
15 como uma percentagem com relação ao mg de SAME-tolueno sulfonato por tablete e NADH reduzido, foi ainda verificada por HPLC.

### TESTE DE ESTRESSE

Os tabletes foram preparados em frascos de vidro com tampões e fechados de tal maneira de modo a reproduzir as condições da  
20 embalagem final (geralmente blíter de alumínio/alumínio).

As amostras assim preparadas foram armazenadas por seis meses em uma estufa termostatada a uma temperatura de  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  e 75% de RH.

25 Nove amostras de três diferentes lotes foram usadas para os tabletes de 400 mg (Exemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6) e cada amostra de cda lote foi amostrada após 0, 1, 3 e 6 meses.

As seguintes tabelas (14 – 37) informam os resultados do teste de estresse.

**Tabela 14**

Lote 006- Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 1)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 15**

Lote 007- Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 1)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 16**10 **Lote 008- Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 1)**

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete).

**Tabela 17**

Lote 009 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (EXEMPLO 2)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 18**

Lote 010 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (EXEMPLO 2)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 19**

10 Lote 011 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (EXEMPLO 2)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 20**

Lote 012 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 3)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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    |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 21**

Lote 013 – Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 3)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | Teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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    |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 22**

## 10 Lote 014 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 3)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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    |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 23**

Lote 015 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 4)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 24**

Lote 016 – Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 4)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete).

**Tabela 25**

10 Lote 017 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 4)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 26**

Lote 018 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 5)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C) / tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 27**

Lote 019 – Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 5)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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                  | 40627             | 3,07            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 28**

## 10 Lote 020 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 5)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 29**

Lote 021 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 6)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 30**

Lote 022 – Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 6)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 31**

10 Lote 023 – Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 6)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 32**

Lote 001 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 7)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade%<br>(K.Fischer) | NAD <sup>2</sup><br>(%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------|
| 001<br>(20/0)           | 3,30                            | 1,41                    | 5,43              |
| 001A<br>(40/1)          | 3,89                            | 2,03                    | 4,98              |
| 001B<br>(40/3)          | 3,84                            | 2,43                    | 3,21              |
| 001C<br>(40/6)          | 3,63                            | 3,61                    | 2,21              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

5 **Tabela 33**

Lote 002 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 7)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade%<br>(K.Fischer) | NAD <sup>2</sup> (%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| 002<br>(20/0)           | 3,10                            | 1,55                 | 5,23              |
| 002A<br>(40/1)          | 3,87                            | 2,22                 | 4,34              |
| 002B<br>(40/3)          | 3,99                            | 2,67                 | 3,00              |
| 002C<br>(40/6)          | 3,77                            | 3,89                 | 2,02              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

**Tabela 34**

## 10 Lote 003 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 7)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade%<br>(K.Fischer) | NAD <sup>2</sup> (%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| 003<br>(20/0)           | 3,90                            | 1,21                 | 5,33              |
| 003A<br>(40/1)          | 3,65                            | 2,23                 | 4,58              |
| 003B<br>(40/3)          | 3,44                            | 2,5                  | 3,31              |
| 003C<br>(40/6)          | 3,93                            | 3,81                 | 2,51              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

**Tabela 35**

Lote 001 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 8)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade%<br>(K.Fischer) | NAD <sup>2</sup> (%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| 001<br>(20/0)           | 2,10                            | 1,31                 | 5,40              |
| 001A<br>(40/1)          | 1,99                            | 1,43                 | 5,32              |
| 001B<br>(40/3)          | 1,80                            | 1,53                 | 5,21              |
| 001C<br>(40/6)          | 1,33                            | 1,81                 | 5,00              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

5 **Tabela 36**

Lote 002 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 8)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade%<br>(K.Fischer) | NAD <sup>2</sup> (%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| 002<br>(20/0)           | 2,00                            | 1,23                 | 5,52              |
| 002A<br>(40/1)          | 1,36                            | 1,32                 | 5,34              |
| 002B<br>(40/3)          | 1,45                            | 1,57                 | 5,12              |
| 002C<br>(40/6)          | 1,27                            | 1,99                 | 4,89              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

**Tabela 37**

## 10 Lote 003 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 8)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade%<br>(K.Fischer) | NAD <sup>2</sup> (%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| 003<br>(20/0)           | 2,90                            | 1,29                 | 5,35              |
| 003A<br>(40/1)          | 1,65                            | 1,56                 | 5,21              |
| 003B<br>(40/3)          | 1,44                            | 1,99                 | 4,98              |
| 003C<br>(40/6)          | 1,12                            | 2,31                 | 4,67              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

Pelos dados de estabilidade a 40°C e 75% RH (TESTE DE

ESTRESSE) será visto que todos os lotes examinados após seis meses tinham sofrido degradação igual a aproximadamente 2,5% de tanto de SAME como dos outros ingredientes ativos, com uma redução de aproximadamente 10% dos (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina diastereoisômeros ativos;

- 5 Pelos dados de estabilidade a 40°C e 75% RH (TESTE DE ESTRESSE) será visto que todos os lotes de NADH examinados contendo óxido de cálcio tinham sofrido aproximadamente 50% menos degradação do que os lotes sem óxido de cálcio após seis meses.

### VIDA DE PRATELEIRA

- 10 Os tabletes foram embalados em frascos de vidro tampados e incluídos de tal maneira a reproduzir as condições da embalagem final (geralmente blíster de alumínio/alumínio).

- As amostras foram selecionadas da mesma maneira e nas mesmas quantidades descritas para o teste de estresse e mantidas em um meio-ambiente termostático a uma temperatura de  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  e uma umidade de 60% RH.

Nove amostras originando-se de três diferentes lotes foram usadas para os tabletes de 400 mg (Exemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) e cada amostra de cada lote foi amostrada após 0, 3, 6, 12 meses.

- 20 As seguintes tabelas (38 – 61) mostram os resultados da VIDA DE PRATELEIRA.

#### **Tabela 38**

Lote 024- Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 1)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

- <sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 39**

Lote 025 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 1)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 40**

Lote 026 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 1)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 41**

## 10 Lote 027 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 2)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 42**

Lote 028 – Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 2)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 43**

Lote 029 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 2)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 44**

10 Lote 030 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 3)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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    |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 45**

Lote 031 – Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 3)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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    |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 46**

Lote 032 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 3)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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    |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 47**

10 Lote 033 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 4)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 48**

Lote 034 – Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 4)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 49**

Lote 035 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 4)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 50**

10 Lote 036 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 5)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 51**

Lote 037 – Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 5)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 52**

Lote 038 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 5)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 53**

10 Lote 039 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 6)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 54**

Lote 040 – Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 6)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

5 **Tabela 55**

Lote 041 - Tabletes de 400 mg íon/tablete (Exemplo 6)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | S,S % | AD <sup>2</sup> (%) | MTAD <sup>3</sup> (%) | SAMe <sup>4</sup> | 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            |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> SAMe sulfato p-tolueno sulfonato (mg/tablete);

**Tabela 56**

## 10 Lote 001 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 7)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade% (K.Fischer) | NAD <sup>2</sup> (%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------|
| 001 (20/0)              | 3,30                         | 1,41                 | 5,43              |
| 001A (25/1)             | 3,34                         | 1,53                 | 5,23              |
| 001B (25/3)             | 3,54                         | 1,73                 | 5,11              |
| 001C (25/6)             | 3,23                         | 2,21                 | 4,65              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

**Tabela 57****Lote 002 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 7)**

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade%<br>(K.Fischer) | NAD <sup>2</sup> (%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| 002<br>(20/0)           | 3,10                            | 1,55                 | 5,23              |
| 002A<br>(25/1)          | 3,02                            | 1,65                 | 5,02              |
| 002B<br>(25/3)          | 3,00                            | 1,87                 | 4,70              |
| 002C<br>(25/6)          | 3,17                            | 2,79                 | 4,45              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

5 **Tabela 58****Lote 003 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 7)**

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade%<br>(K.Fischer) | NAD <sup>2</sup> (%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| 003<br>(20/0)           | 3,90                            | 1,21                 | 5,33              |
| 003A<br>(25/1)          | 3,75                            | 1,43                 | 5,21              |
| 003B<br>(25/3)          | 3,84                            | 1,50                 | 5,11              |
| 003C<br>(25/6)          | 3,34                            | 2,61                 | 4,87              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

**Tabela 59**10 **Lote 001 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 8)**

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade%<br>(K.Fischer) | NAD <sup>2</sup> (%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| 001<br>(20/0)           | 2,10                            | 1,31                 | 5,40              |
| 001A<br>(25/1)          | 1,87                            | 1,33                 | 5,38              |
| 001B<br>(25/3)          | 1,89                            | 1,43                 | 5,31              |
| 001C<br>(25/6)          | 1,43                            | 1,51                 | 5,20              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

**Tabela 60**

Lote 002 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 8)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade%<br>(K.Fischer) | NAD <sup>2</sup> (%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| 002<br>(20/0)           | 2,00                            | 1,23                 | 5,52              |
| 002A<br>(25/1)          | 1,76                            | 1,30                 | 5,44              |
| 002B<br>(25/3)          | 1,85                            | 1,47                 | 5,42              |
| 002C<br>(25/6)          | 1,57                            | 1,67                 | 4,29              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

5 **Tabela 61**

Lote 003 - Tabletes de 5,5 mg (Exemplo 8)

| Lote (T/t) <sup>1</sup> | teor de umidade%<br>(K.Fischer) | NAD <sup>2</sup> (%) | NADH <sup>3</sup> |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| 003<br>(20/0)           | 2,90                            | 1,29                 | 5,35              |
| 003A<br>(25/1)          | 1,75                            | 1,36                 | 5,29              |
| 003B<br>(25/3)          | 1,84                            | 1,49                 | 5,12              |
| 003C<br>(25/6)          | 1,62                            | 1,78                 | 5,07              |

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tempo (meses); <sup>2</sup> NADH oxidado; <sup>3</sup> NADH sal de sódio (mg/tablete);

10 Pelos dados de estabilidade a 25°C e 60% RH (VIDA DE PRATELEIRA) será visto que todos os lotes examinados após doze meses tinham sofrido muito pouca degradação da SAME com uma redução de aproximadamente 10% do (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina diastereoisômero ativo;

15 Pelos dados de estabilidade a 25°C e 60% RH (VIDA DE PRATELEIRA) será visto que todos os lotes de NADH examinados que continham óxido de cálcio tinham sofrido aproximadamente 50% menos degradação do que os lotes sem óxido de cálcio após seis meses.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de compreender SAME e/ou NADH ou seus sais, em associação com óxido de cálcio e opcionalmente excipientes farmacologicamente aceitáveis.

5                    2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dita SAME ser S-adenosil metionina paratolueno sulfonato, S-adenosil metionina-1,4-butenodissulfonato, S-adenosil metionina sulfato, S-adenosil metionina tosilato.

10                   3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a SAME estar presente em uma quantidade variando de aproximadamente 30 a aproximadamente 90% em peso com relação ao peso da composição.

15                   4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de a SAME estar presente em uma quantidade variando de aproximadamente 50 to 85% em peso com relação ao peso da composição.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de NADH estar presente em uma quantidade variando de aproximadamente 1 a aproximadamente 90% em peso com relação ao peso da composição.

20                   6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de NADH estar presente em uma quantidade variando de aproximadamente 5 to 50% em peso com relação ao peso da composição.

25                   7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o óxido de cálcio estar presente em uma quantidade variando de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% em peso com relação ao peso da composição.

8. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o óxido de cálcio estar presente em uma quantidade variando de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% em peso com relação ao peso da

composição.

5 9. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender pelo menos um outro ingrediente ativo, preferivelmente selecionado de 1-melatonina, 1-teanina e/ou 1-triptofano e/ou 5-hidroxitriptofano ou misturas dos mesmos.

10. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de pelo menos um dos excipientes farmacologicamente aceitáveis ser semi-hidrato de sulfato de cálcio e/ou glucono-delta-lactona.

10 11. Composição de acordo com as reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de ser na forma de uma mistura direta, tablete, cápsula, granulado ou pó.

12. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser na forma de um tablete, preferivelmente um tablete comum, revestido, revestido com película e/ou gastro-resistentes.

15 13. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser na forma de um tablete gastro-resistente.

14. Processo para a preparação de um tablete como definido nas reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de compreender as seguintes etapas:

20 a) mistura da SAME e/ou NADH e/ou seus sais com óxido de cálcio e excipientes farmacologicamente aceitáveis,

b) pré-compressão e subsequente granulação da mistura obtida no estágio a),

25 c) mistura do granulado obtido no estágio b) com excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como semi-hidrato de sulfato de cálcio, xilitol, ácido málico, ácido glutâmico, glucono-delta-lactona, óxido de magnésio, ácidos graxos hidrogenados, sílica precipitada, estearato de magnésio, sacarose, benato de glicerol,

d) compressão da mistura obtida no estágio c) com a adição

opcional de adoçantes e/ou aromatizantes,

e) revestimento opcional do tablete obtido no estágio d) com ácidos graxos hidrogenados,

5 f) revestimento de película de fase aquosa opcional do tablete obtido no estágio e).

15 15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de SAME ser S-adenosil metionina paratolueno sulfonato, S-adenosil metionina-1,4-butenio dissulfonato, S-adenosil metionina sulfato, S-adenosil metionina tosilato.

10 16. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de dito óxido de cálcio ser óxido de cálcio sozinho.

15 17. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de o teor absoluto de umidade ser menor do que aproximadamente 50% - 60% e a temperatura ser mantida em torno de 20°C e 25°C, em particular em torno de 20°C.

20 18. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de compreender no estágio c) pelo menos um outro ingrediente ativo preferivelmente selecionado de 1-melatonina, 1-teanina e/ou 1-triptofano e/ou 5-hidroxitriptofano e/ou misturas dos mesmos poderem ser adicionadas à mistura.

19. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de o revestimento mencionado no estágio e) ser aplicado usando-se ácidos graxos hidrogenados em uma quantidade entre 0,4 e 1,5% em peso com relação ao peso do tablete.

25 20. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de a formação de película de fase aquosa mencionada no estágio f) ser realizada utilizando-se um verniz preferivelmente selecionado de goma laca e/ou seu sais (Shellac<sup>TM</sup>), ácido metacrílico, acetoflatos de celulose, bióxido de titânio, talco, trietil citrato, PVP K30, curcumina, luteína,

hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e/ou misturas dos mesmos.

21. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de o verniz situar-se dentro de uma faixa entre aproximadamente 1,0 e aproximadamente 5,0% em peso com respeito à composição.

5 22. Composições, caracterizadas pelo fato de poderem ser obtidas através do processo como definido nas reivindicações 14 a 21.

23. Uso de SAME ou seus sais, em associação com óxido de cálcio, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição para o tratamento de estados depressivos.

10 24. Uso de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de o óxido de magnésio ser ainda adicionado a dito óxido de cálcio.

15 25. Uso de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de dita SAME ser S-adenosil metionina paratolueno sulfonato, S-adenosil metionina-1,4-butenio dissulfonato, S-adenosil metionina sulfato, S-adenosil metionina tosilato.

26. Uso de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de dito óxido de cálcio ser somente óxido de cálcio.

20 27. Método para estabilizar uma composição baseada em SAME ou seus sais, caracterizado pelo fato de compreender o uso da mistura de SAME e seus sais com óxido de cálcio.

28. Método para estabilizar uma composição baseada em NADH ou seus sais, caracterizado pelo fato de compreender o uso da mistura de NADH e seus sais com óxido de cálcio.

25 29. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de SAME ou seus sais estarem presentes em uma quantidade entre aproximadamente 30 e aproximadamente 90% em peso, calculados em relação ao peso da composição.

30. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de SAME ou seus sais estarem presentes em uma quantidade entre

aproximadamente 50 e aproximadamente 85% em peso, calculados em relação ao peso da composição.

5 31. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de NADH ou seus sais estarem presentes em uma quantidade entre aproximadamente 1 e aproximadamente 90% em peso, calculados em relação ao peso da composição.

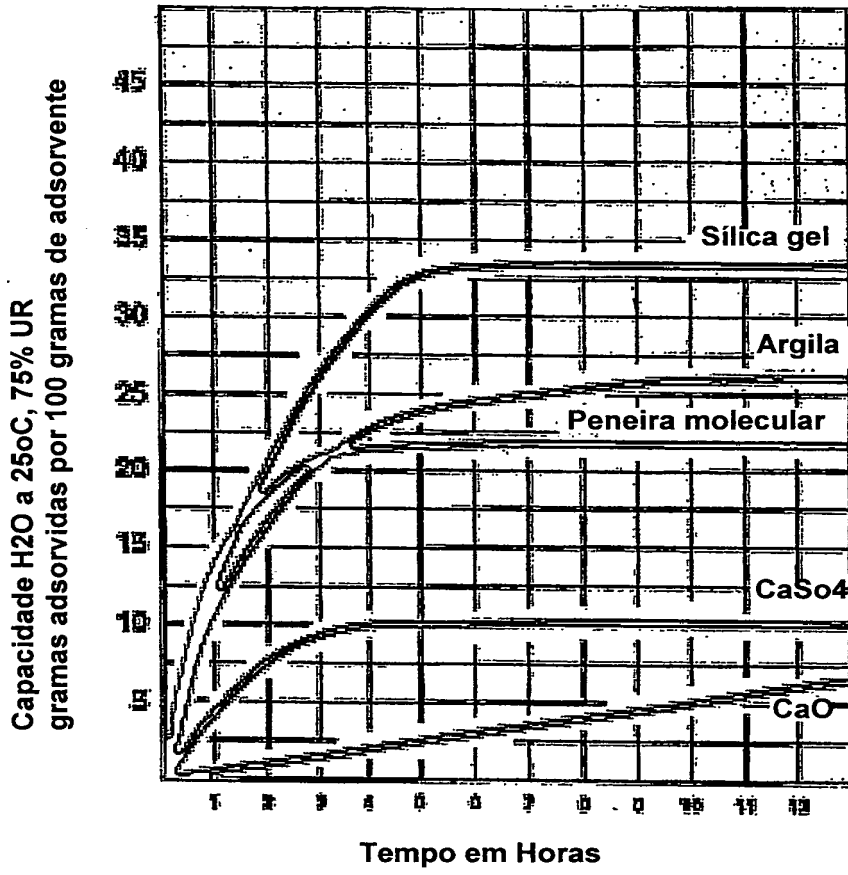
10 32. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de NADH ou seus sais estarem presentes em uma quantidade entre aproximadamente 5 e aproximadamente 50% em peso, calculados em relação ao peso da composição.

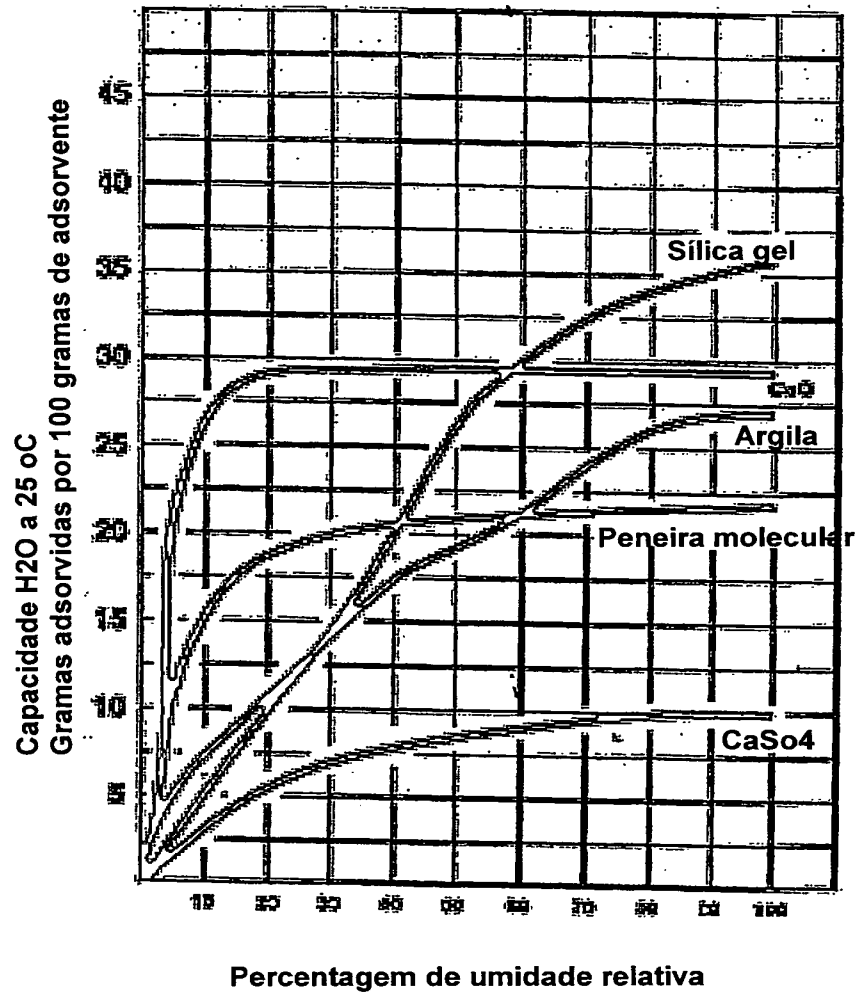
33. Método de acordo com as reivindicações 27 a 32, caracterizado pelo fato de o óxido de cálcio estar presente em uma quantidade entre aproximadamente 1 e aproximadamente 40% em peso, com relação ao peso da composição.

15 34. Método de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de o óxido de cálcio estar presente em uma quantidade que varia de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% em peso com relação ao peso da composição.

20 35. Método de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de compreender a adição de excipientes farmacologicamente aceitáveis.

FIGURA 1



**FIGURA 2****Capacidade de equilíbrio (H<sub>2</sub>O) de vários adsorventes**

RESUMO

“COMPOSIÇÃO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM TABLETE, USO DE SAME OU SEUS SAIS, EM ASSOCIAÇÃO COM ÓXIDO DE CÁLCIO E/OU HIDRÓXIDO DE CÁLCIO, E, MÉTODOS PARA ESTABILIZAR UMA COMPOSIÇÃO BASEADA EM SAME OU SEUS SAIS E UMA COMPOSIÇÃO BASEADA EM NADH OU SEUS SAIS”

Esta invenção refere-se a composições orais sólidas baseadas em SAME e/ou NADH ou seus sais, em associação com óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio, e a um processo para obtê-las. Esta invenção também refere-se a um método para estabilizar uma composição oral sólida baseada em SAME e/ou NADH ou seus sais, fazendo uso de óxido de cálcio, hidróxido de cálcio opcionalmente em associação com ácido málico, ácido glutâmico, xilitol, semi-hidrato de sulfato de cálcio, óxido de magnésio e/ou misturas dos mesmos. Esta invenção também refere-se a uso de SAME ou seus sais, em associação com óxido de cálcio e/ou hidróxido de cálcio, com a possível adição ainda de melatonina e/ou 1-teamina e/ou 1-triptofano e/ou 5-hidroxitriptofano, para o tratamento de estados depressivos.