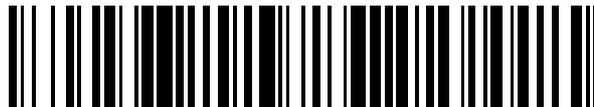


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 497 065**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/7076** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2002 E 02785239 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 1446107**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de comprimidos que comprenden S-adenosilmetionina**

30 Prioridad:

**22.11.2001 IT MI20012462**

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

**22.09.2014**

73 Titular/es:

**GNOSIS S.P.A. (100.0%)  
Piazza del Carmine 4  
20121 Milano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CIANFARANI, GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 497 065 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de comprimidos que comprenden S-adenosilmetionina

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de comprimidos que comprenden S-adenosilmetionina. Particularmente, esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de comprimidos estables que comprenden S-adenosilmetionina y/o un derivado farmacéutica y/o dietéticamente aceptable de la misma.

10 Es bien conocido que la S-adenosilmetionina (de aquí en adelante, "SAmE" o el "ingrediente activo") es un compuesto dotado de una mala estabilidad a temperaturas mayores de 0 °C y, por consiguiente, las composiciones farmacéuticas y/o dietéticas que la comprenden reflejan dicha mala estabilidad, teniendo esto claros efectos negativos sobre su conservación y almacenamiento, también durante cortos periodos de tiempo.

Los documentos US 3954726 and US 4057686 describen sales de SAmE algo más estables a una temperatura de hasta 25 y 45 °C, respectivamente.

15 El documento US 4465672 describe también sales estables de SAmE, entre las cuales el sulfato p-toluenosulfonato, con 5 moles de ácido sulfónico orgánico que tiene un pH menor de 2,5, junto con un procedimiento para la preparación de composiciones que comprenden dichas sales; el procedimiento implica la preparación de una disolución acuosa concentrada de una de las sales brutas de SAmE mencionadas, la purificación de esta disolución y su elución a través de una disolución acuosa diluida del ácido sulfónico deseado, la titulación del eluido resultante, su concentración y liofilización.

20 Debido a la alta inestabilidad de la SAmE y los derivados de la misma, un entorno acuoso mostraría los límites de este procedimiento que, aunque con éxito inicial en el mantenimiento de la humedad residual, es inadecuado para mantener la estabilidad de partida inicial de las sales de SAmE en formulaciones sólidas orales debido a la alta higroscopicidad de las mismas.

25 O el documento US 6093703, que da a conocer la utilidad de compuestos farmacéuticos que comprenden al menos un ingrediente activo, entre ellos SAmE, en el tratamiento de complicaciones neurológicas en pacientes que padecen SIDA, describe composiciones basadas en sales de SAmE tales como, por ejemplo, disulfato p-toluenosulfonato que, aunque tienen una humedad residual (KF) inicialmente igual a aproximadamente 2 %, resultan ser inestables con el tiempo debido a la alta higroscopicidad de las mismas.

La solicitante observó cómo la SAmE y los derivados de la misma, producidos según el método descrito, resultan ser sin embargo higroscópicos cuando se exponen al aire y por lo tanto inestables con el tiempo.

30 El empaquetamiento de composiciones conocidas que comprenden SAmE y derivados de la misma resulta ser particularmente laborioso y costoso debido a la alta higroscopicidad del ingrediente activo, causando esto la rápida degradación del mismo y olores desagradables también en presencia de trazas de impurezas; por consiguiente, se necesitan entornos sustancialmente anhidros (de hecho, los comprimidos se empaquetan generalmente en blísteres de aluminio/aluminio).

35 También la exposición accidental a la humedad atmosférica, que aparece inevitablemente durante los procedimientos industriales (por ejemplo, debido a microfracturas en los blísteres en los que están generalmente contenidos los comprimidos) y en consecuencia causa la degradación de la SAmE y de los derivados de la misma en las formulaciones orales conocidas debido a su alta higroscopicidad, hace evidente la necesidad de desarrollar un procedimiento que posibilite la preparación de composiciones que muestren una menor higroscopicidad y por lo tanto una mayor estabilidad.

40 Según un primer aspecto, esta invención describe un procedimiento para la preparación de comprimidos que comprenden SAmE y/o un derivado farmacéutico y/o dietéticamente aceptable de la misma seleccionado entre las sales con ácido sulfúrico y/o ácido para-toluenosulfónico, que comprende a una humedad relativa menor o igual al 20 % a 20 °C, las siguientes etapas:

- 45 a) combinación del principio activo SAmE y/o un derivado farmacéutica y dietéticamente aceptable del mismo con 1,0-30,0 % de sulfato y/o fosfato de calcio, 1,0-10,0 % de carbonato de calcio y/o magnesio, 1,0-15,0 % de behenato y/o palmitoestearato de glicerol y 0,5-5,0 % de sílice, estando expresadas las cantidades como porcentajes en peso del peso de la SAmE;
- b) compresión de la mezcla resultante de la etapa a);
- 50 c) recubrimiento de la mezcla resultante de la etapa b) con 0,5-2,5 % de Biogapress® vegetal y 0,5-2,5 % de Labrafac® cc a una temperatura de 35-45 °C, después de 10 a 30 minutos a 60-65 °C, estando expresadas las cantidades como porcentajes en peso del peso total de la mezcla resultante de la etapa b).

SAMe en la presente invención significa tanto la mezcla racémica [(S,R)-SAMe] como los diastereómeros individuales (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(RS)-(+)-SAMe] y (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(SS)-(+)-SAMe]], también en mezclas diferentes de la racémica.

5 Según una realización preferida, después de la etapa de combinación a), el procedimiento de la invención comprende:

a') la precompresión de la mezcla resultante de la etapa a); y

a") la granulación de la mezcla resultante de la etapa a').

Los ejemplos de derivados de SAMe farmacéutica y dietéticamente aceptables se seleccionan preferiblemente entre las sales con ácido sulfúrico y/o ácido p-toluenosulfónico.

10 El procedimiento de la invención permite obtener comprimidos que, aunque tienen la misma dosificación de ingrediente activo con respecto a comprimidos comercializados tales como, por ejemplo, Samyr®, son poco higroscópicos, muestran una buena compresibilidad, tienen una baja humedad y son estables.

Preferiblemente, en la etapa a) se añaden 1,0-30,0 % en peso de anhídrido microcristalina por peso de SAMe.

15 Los comprimidos obtenidos de la etapa a) se granulan (siendo generalmente su dimensión igual a 1200-1600 µm) y se comprimen entonces, obteniendo por tanto el núcleo de los comprimidos, que se recubrirá entonces con una película protectora que comprende Biogapress® vegetal y Labrafac®cc.

20 El procedimiento de la invención, según una realización adicional, comprende el recubrimiento de los comprimidos protegidos con una película gastrorresistente. En particular, esta película gastrorresistente comprende 1,0-5,0% de Eudragit®, Shellac® y/o al menos una sal hidrosoluble de los mismos, 1,0-3,0 % de dióxido de titanio, 1,0-3,0 % de talco, 0,1-1,0 % de citrato de trietilo y/o glicerina y 0,004-0,04 % de óxido férrico, estando expresadas las cantidades como porcentajes en peso del peso total de la mezcla resultante de la etapa b). Shellac® y, en particular las sales hidrosolubles del mismo, son componentes preferidos; se prefiere particularmente una mezcla 1:1 de sales de potasio y amonio de Shellac®.

25 Según un aspecto preferido adicional, en la etapa a) se añade al menos otro ingrediente activo, seleccionado entre 100-150 % de sulfato de glucosamina, 80-120 % de sulfato de condroitina, 100-150 % de metilsulfonilmetano (MSM), 0,1-0,5 % de vitamina B<sub>6</sub>, 0,04-0,2 % de vitamina B<sub>12</sub> y 0,03-0,15 % de ácido fólico, estando expresadas las cantidades como porcentajes en peso del peso de SAMe.

30 Cualquier excipiente mencionado, concretamente todos los componentes mencionados anteriormente menos SAMe, los derivados de la misma y los demás ingredientes activos mencionados anteriormente, usado en el procedimiento de la invención, según una realización preferida e incluyendo el recubrimiento gastrorresistente, es un ingrediente totalmente natural.

Según un segundo aspecto, la invención describe comprimidos que comprenden SAMe y/o uno de los derivados farmacéutica y/o dietéticamente aceptables de la misma obtenibles mediante los procedimientos anteriormente descritos.

35 Los comprimidos obtenibles mediante el procedimiento de la invención comprenden preferiblemente solo componentes totalmente naturales y experimentan un aumento de humedad aproximadamente 4 veces menor que los comprimidos que contienen SAMe (por ejemplo, aquellos vendidos por Knoll con la marca comercial Samyr®).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla.

#### Ejemplo 1

40 En los siguientes comprimidos, si no se especifica otra cosa, las iniciales usadas tienen los significados y unidades de medida enumerados a continuación: T= temperatura (°C.); t= tiempo (meses); H.R.= humedad relativa (%); AD= adenosina (% en peso del peso del ión de SAMe); MTAD= metiltioadenosina (% en peso del peso del ión de SAMe); SAMe=ión de SAMe (mg/comprimido-comp); V.B<sub>6</sub>= vitamina B<sub>6</sub> (mg/comp); V.B<sub>12</sub>= vitamina B<sub>12</sub> (mg/comp); AF= ácido fólico (mg/comp); SG= sulfato de glucosamina (mg/comp); MSM= metilsulfonilmetano (mg/comp); SC= sulfato de condroitina (mg/comp); el producto SSB® 63 producido por G.T.C. es una mezcla 1:1 de las sales de sodio y amonio de Shellac®

Comprimidos de 400 mg de SAMe/comp

La siguiente tabla ilustra la composición (cantidades en mg/comp) obtenida mediante el procedimiento de la invención.

50

Tabla 1

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	830,0
B. Sulfato de calcio dihidratado	166,00
C. Carbonato de calcio	24,00
D. Sílice (Aerosil®)	10,00
E. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	60,00
F. Celulosa microcristalina anhidra	60,00
Peso total de núcleo	1150,00
G. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	7,00
H. Labrafac® cc (Gattefossè)	7,00
I. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	30,00
L. Dióxido de titanio	15,00
M. Talco	15,00
N. Citrato de trietilo	5,00
O. Óxido de hierro (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,10
Peso total de comprimido	1229,10

## 1. Producción del núcleo:

## 1.1. Combinación

- 5 Se acondiciona el entorno a una temperatura de 20 °C y una humedad relativa (HR) igual a aproximadamente 20 %. Se ponen los compuestos A-F, en las cantidades mostradas en la Tabla 1, en un mezclador bicónico Viani de 200 l y se dejan con agitación, combinando durante aproximadamente 30 minutos. Al final de esta etapa de procedimiento, se transfiere la mezcla resultante a recipientes secos, manteniendo bajo control la humedad y temperatura.

## 1.2. Precompresión

- 10 Se efectúa la precompresión de la mezcla con una máquina rotativa Ronchi AM equipada con 18 punzones redondos de 25,0 mm. La dureza de los comprimidos producidos ha de regularse de modo que pueda producirse entonces un gránulo que muestre las siguientes características reológicas:

Tasa de polvo igual a aproximadamente un 10 % en peso, calculada por granulometría, considerando como polvo la fracción que tiene partículas que muestran una dimensión media menor o igual a 50 µm.

## 15 1.3 Granulación

Se granulan los comprimidos producidos durante la primera etapa de procesamiento en una malla de 1200 µm siempre en entorno de humedad controlada.

## 1.4 Compresión

- 20 Se realiza la compresión final del granulado con una máquina rotativa Ronchi AM equipada con 18 punzones oblongos de 19,0×8,8 mm, fijando el peso a 1150 mg/comp y la fuerza de compresión a aproximadamente 245 N (igual a aproximadamente 25 kilopondios: kp). Los comprimidos obtenidos muestran una dureza igual a aproximadamente 226-265 N (aproximadamente 23-27 kp).

Friabilidad: ≤ 1,0 %; tiempo de disgregación: ≤ 15 minutos (ambas medidas se han efectuado según el procedimiento descrito en la U.S. Pharmacopeia, U.S.P. XXIV ed.); K.F. ≤ 2,0 %; variación media del peso: 1092,5-1207,5 mg.

- 25 Rendimiento de procesamiento estándar (relación entre el peso de los núcleos producidos en la etapa 1.4 y el peso de partida total de los ingredientes A-F): 97 %.

- 30 La siguiente tabla muestra los ensayos de estabilidad llevados a cabo en un solo lote a 40 °C y 75 % de HR durante un periodo de 6 meses en los núcleos obtenidos después de la etapa 1.4; la tabla muestra las impurezas debidas a la degradación de SAME, básicamente adenosina y metiltioadenosina, expresadas como porcentaje del peso de sulfato p-toluenosulfonato de SAME por comprimido. Las muestras se han conservado en botellas de vidrio selladas y cerradas, para simular el empaquetado final en blísteres de aluminio/aluminio.

Tabla 2

Estabilidad del lote nº 23, núcleos de 400 mg de SAME/comp				
Lote (T/t) <sup>1</sup>	KF	AD	MTAD	SAMe
023 (20/20)	1,87	0,43	1,06	419,01
023A (40/1)	1,98	1,11	2,22	414,23
023B (40/3)	1,84	1,99	3,04	402,02
023C (40/6)	1,81	2,04	3,41	390,89

Los datos mostrados en la Tabla 2 destacan la estabilidad del núcleo, mostrando la total inercia de los excipientes frente a SAMe.

## 5 2. Protección del núcleo

Los comprimidos obtenidos en las etapas de procesamiento anteriores se han recubierto en un recubridora añadiendo una mezcla de Biogapress® vegetal (7,0 mg/comp) y Labrafac® cc (7,0 mg/comp).

Se vertieron en un recipiente de vidrio de 2,0 l Biogapress® vegetal y Labrafac® cc. Se llevó la mezcla a una temperatura de aproximadamente 65 °C por termostatación, obteniendo una masa fundida homogénea. Después de pretratar la recubridora a 65 °C, se añadieron aproximadamente 115 kg de comprimidos, calentando a 60 °C. Se vertió la masa fundida preparada anteriormente sobre los comprimidos con agitación para proteger los núcleos. Se mantuvieron los comprimidos así tratados a 60 °C durante aproximadamente 15 minutos, hasta secado completo del cesto recubridor de la capa oleosa. Se detuvo entonces el flujo interno y externo de aire dejando abierto la recubridora y se enfriaron los comprimidos a 37 °C. Cuando el pulido de los núcleos era suficientemente bueno (después de 10 minutos a 37° C), se vertieron aproximadamente 200 g de talco en la recubridora, dejando girar el cesto durante 5 minutos más, y llevando los núcleos de nuevo a 42-44 °C, se llevó a cabo el recubrimiento gastrorresistente.

## 3. Recubrimiento de núcleo con película gastrorresistente

Se solubilizó Shellac® a 50 °C en un recipiente de la dimensión apropiada hasta obtener una disolución al 20 % p/v y, con agitación constante, se mezcló lentamente con citrato de trietilo.

En otro recipiente de acero equipado con agitador, se dispersaron talco, dióxido de titanio y óxido de hierro en 4,0 l de agua desionizada. Se vertió la suspensión resultante en la disolución de Shellac®, lavando el recipiente con aproximadamente 1,0 l de agua desionizada y diluyendo entonces con 4,0 l adicionales de agua desionizada.

Durante la primera etapa del recubrimiento, se mantuvieron los núcleos a una temperatura de 44 °C durante aproximadamente 40 minutos, reduciendo regularmente entonces la temperatura, a intervalos de tiempo regulares, hasta alcanzar 42 °C en la etapa final.

Después de terminar el recubrimiento de los núcleos protegidos, se dejaron secar durante 10 minutos adicionales a 42 °C. Finalmente, después de esperar que la temperatura se redujera a 36-37°C, se vació la recubridora, conservando los comprimidos en envoltorios resistentes a la humedad adecuados.

30 Rendimiento del procedimiento (relación entre el número de comprimidos dispuestos en la recubridora y el número de comprimidos peliculados): 99,8% (rendimiento estándar).

## Ejemplo 2

### Comprimidos de 400 mg de SAME/comp

35 Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 1 a escala industrial usando los componentes y las cantidades (en kg) mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 3

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	85,50
B. Sulfato de calcio dihidratado	17,10
C. Carbonato de calcio	2,47
D. Sílice (Aerosil®)	1,03
E. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	6,18
F. Celulosa microcristalina anhidra	6,18
G. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	0,70
H. Labrafac® cc (Gattefossè)	0,70
I. Shellac® (SSB® 63 de G.T.C.)	3,00
L. Dióxido de titanio	1,50
M. Talco	1,50
N. Citrato de trietilo	7,50
O. Óxido de hierro (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,01

5 Las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 118,45 kg (103.000 comprimidos) para los componentes (A-F) respecto a la preparación del núcleo, mientras que para el recubrimiento (G-O), las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 115,00 kg (100.000 comprimidos).

## Ejemplo 3

Comprimidos de 200 mg de SAME/comp

Se fabricaron comprimidos que tienen la composición (cantidades en mg/comp) mostrada en la siguiente tabla según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

10

Tabla 4

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	415,0
B. Sulfato de calcio dihidratado	83,0
C. Carbonato de calcio	12,0
D. Sílice (Aerosol)	5,0
E. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	30,0
F. Celulosa microcristalina anhidra	30,0
Peso total de núcleo	575,0
G. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	3,5
H. Labrafac® cc (Gattefossè)	3,5
I. Shellac® (SSB® 63 de G.T.C.)	15,0
L. Dióxido de titanio	7,5
M. Talco	7,5
N. Citrato de trietilo	2,5
O. Óxido de hierro (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,1
Peso total de comprimidos	614,6

Sin embargo, en la etapa 1.4, se comprimió el granulado con una máquina rotativa Ronchi AM equipada con 18 punzones redondos de 11,0 mm, ajustando el peso a 575 mg/comp y la fuerza de compresión a aproximadamente 25 kp. Los comprimidos obtenidos mostraban una dureza de entre 23 y 27 kp.

15 Variación media de peso: 546,25-603,75 mg.

Tabla 5. Estabilidad del nº de lote 0,15, núcleos de 200 mg de SAME/comp

Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAMe
015 (20/0)	1,77	0,45	1,86	238,11
015A (40/1)	1,88	1,51	4,82	235,56
015B (40/3)	1,99	1,85	5,45	225,23
015C (40/6)	2,05	2,34	5,83	228,13

Los datos de la tabla 5 muestran la excelente estabilidad de los núcleos y confirman la inercia de los excipientes seleccionados frente a SAMe.

- 5 Como prueba de la eficacia del recubrimiento protector de los núcleos según el procedimiento de la invención, la siguiente tabla muestra los resultados referentes al aumento de peso de dos lotes de núcleos de 200 mg de SAMe/comp, preparados como se describe en el siguiente ejemplo (017-protegido con Biogapress® vegetal y Labrafac® cc; lote 018-no protegido), dejados durante 7 días a 20 °C y 20 % de HR o expuestos durante el mismo periodo de tiempo a 40 °C y 75 % de HR.

10

Tabla 6

Lote	T/R.H.	K.F.
017	20/20	2,10
017	40/50	3,31
018 (comparación)	20/20	179
018 (comparación)	40/50	6,51

Ejemplo 4

Comprimidos de 200 mg de SAME/comp

- 15 Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 2 a escala industrial usando los componentes y cantidades (en kg) mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 7

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	85,50
B. Sulfato de calcio dihidratado	17,10
C. Carbonato de calcio	2,47
D. Sílice (Aerosil®)	1,03
E. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	6,18
F. Celulosa microcristalina anhidra	6,18
G. Biogapresse® vegetal (Gattefossè)	0,70
H. Labrafac® cc (Gattefossè)	0,70
I. Shellac® (SSB® 63 de G.T.C.)	3,00
L. Dióxido de titanio	1,50
M. Talco	1,50
N. Citrato de trietilo	0,50
O. Óxido de hierro (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,010

- 20 Las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 118,45 kg (206.000 comprimidos) para los componentes (A–F) referentes a la preparación del núcleo, mientras que en cuanto al recubrimiento (G–O), las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 115,00 kg (200.000 comprimidos).

Ejemplo 5

Comprimidos que comprenden 600 mg de SAME/com+ vitaminas B<sub>6</sub>/B<sub>12</sub> y ácido fólico.

Se fabricaron comprimidos que tienen la composición (cantidades en mg/comp) mostrada en la siguiente tabla según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

5

Tabla 8

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	1245,0
B. Vitamina B <sub>6</sub>	3,0
C. Vitamina B <sub>12</sub>	1,0
D. Ácido fólico	0,8
E. Sulfato de calcio dihidratado	249,0
F. Carbonato de calcio	36,0
G. Sílice (Aerosil®)	15,0
H. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	90,0
I. Celulosa microcristalina anhidra	90,0
Peso total de núcleo	1729,8
G. Biogapress® vegetal (Gattefossé)	10,5
H. Labrafac® cc (Gattefossé)	10,5
I. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	43,5
L. Dióxido de titanio	22,5
M. Talco	22,5
N. Citrato de trietilo	7,5
O. Óxido férrico (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,1
Peso total de comprimido	1846,9

Sin embargo, en la etapa 1.4 se obtuvo el granulado por una máquina rotativa Ronchi AM equipada con 18 punzones oblongos de 23,6×10,8 mm, ajustando el peso a 1729,80 mg/comp y la fuerza de compresión a aproximadamente 25 kp. Los comprimidos producidos tenían una dureza de entre 23 y 27 kp.

10 Variación media de peso: 1643,31-1816,29 mg.

Tabla 9

Estabilidad del lote nº 026, núcleos de 600 mg de SAME/comp							
Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAME	V. B <sub>6</sub>	V. B <sub>12</sub>	AF
026 (20/0)	1,89	0,54	1,12	632,11	3,06	1,05	0,84
026A (40/1)	1,75	1,41	3,45	612,23	2,94	1,02	0,85
026B (40/3)	1,97	1,77	4,12	606,89	2,86	1,03	0,82
026C (40/6)	2,07	2,45	5,36	580,56	2,77	0,99	0,80

Los datos de la Tabla 9 muestran la excelente estabilidad de los núcleos y confirman la total inercia de los excipientes seleccionados frente a SAME y los demás ingredientes activos.

15 Ejemplo 6

Comprimidos que comprenden 600 mg de SAME/comp+ vitaminas B<sub>6</sub>/B<sub>12</sub> y ácido fólico.

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 5 a escala industrial usando los componentes y cantidades (en kg) mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 10

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	85,500
B. Vitamina B <sub>6</sub>	0,210
C. Vitamina B <sub>12</sub>	0,069
D. Ácido fólico	0,055
E. Sulfato de calcio dihidratado	17,100
F. Carbonato de calcio	2,470
G. Sílice (Aerosil®)	1,030
H. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	6,180
I. Celulosa microcristalina anhidra	6,180
L. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	0,700
M. Labrafac® cc (Gattefossè)	0,700
N. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	2,900
O. Dióxido de titanio	1,500
P. Talco	1,500
Q. Citrato de trietilo	0,500
R. Óxido de hierro (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,010

Las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 118,78 kg (68.666 comprimidos) para los componentes (A-I) referentes a la preparación de los núcleos mientras que en cuanto al recubrimiento (L-R), las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 115,33 kg (66.672 comprimidos).

## Ejemplo 7

Comprimidos que comprenden 400 mg de SAME/comp+ vitaminas B<sub>6</sub>/B<sub>12</sub> y ácido fólico.

Se fabricaron comprimidos que tienen la composición (cantidades en mg/comp) mostrada en la siguiente tabla según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Tabla 11

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	830,0
B. Vitamina B <sub>6</sub>	3,0
C. Vitamina B <sub>12</sub>	1,0
D. Ácido fólico	0,8
E. Sulfato de calcio dihidratado	166,0
F. Carbonato de calcio	24,0
G. Sílice (Aerosil®)	10,0
H. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	60,0
I. Celulosa microcristalina anhidra	60,0
Peso total de núcleo	1154,8
G. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	7,0
H. Labrafac® cc (Gattefossè)	7,0
I. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	30,0
L. Dióxido de titanio	15,0
M. Talco	15,0
N. Citrato de trietilo	5,0
O. Óxido férrico (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,1
Peso total de comprimido	1233,9

Sin embargo, en la etapa 1.4, se obtuvo el granulado por una máquina rotativa Ronchi AM equipada con 18 punzones oblongos de 19,0×8,8 mm, ajustando el peso a 1154,80 mg/comp y la fuerza de compresión a aproximadamente 25 kp. Los comprimidos producidos tenían una dureza de entre 23 y 27 kp.

Variación media del peso: 1097,06-1212,54 mg.

5

Tabla 12

Estabilidad del lote nº 029, núcleos de 400 mg de SAME/comp							
Lote (T/t)	(K.F.)	AD	MTAD	SAMe	V. B <sub>6</sub>	V. B <sub>12</sub>	AF
029 (20/0)	1,75	0,41	1,25	412,11	3,07	1,03	0,82
029A (40/1)	1,79	1,12	2,88	407,65	3,02	1,00	0,87
029B (40/3)	1,87	1,37	3,45	398,73	2,98	1,02	0,85
029C (40/6)	1,96	2,04	4,78	380,58	2,87	1,01	0,81

Los datos de la Tabla 12 destacan la excelente estabilidad de los núcleos y confirman la total inercia de los excipientes seleccionados frente a SAMe y los demás ingredientes activos.

Ejemplo 8

10 Comprimidos que comprenden comprimidos de 400 mg de SAME/comp+ vitaminas B<sub>6</sub>/B<sub>12</sub> y ácido fólico.

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 7 a escala industrial usando los componentes y cantidades (en kg) mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 13

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAMe	85,500
B. Vitamina B <sub>6</sub>	0,210
C. Vitamina B <sub>12</sub>	0,069
D. Ácido fólico	0,055
E. Sulfato de calcio dihidratado	17,100
F. Carbonato de calcio	2,470
G. Sílice (Aerosil®)	1,030
H. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	6,180
I. Celulosa microcristalina anhidra	6,180
G. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	0,700
H. Labrafac® cc (Gattefossè)	0,700
I. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	3,000
L. Dióxido de titanio	1,500
M. Talco	1,500
N. Citrato de trietilo	0,500
O. Óxido férrico (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,010

15 Las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 118,78 kg (103.000 comprimidos) para los compuestos (A-I) referentes a la preparación de los núcleos, mientras que en cuanto al recubrimiento (L-R), las cantidades hacen referencia a la preparación de un núcleo de 115,33 kg (100.000 comprimidos).

Ejemplo 9

Comprimidos que comprenden comprimidos de 200 mg de SAME/comp+500 mg de sulfato de glucosamina/comp.

20 La siguiente tabla ilustra la composición (cantidades en mg/comp) por cada comprimido obtenido mediante el procedimiento de la invención.

Tabla 14

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	415,0
B. Sulfato de glucosamina	500,0
C. Sulfato de calcio dihidratado	30,0
D. Carbonato de calcio	12,0
E. Sílice FK 160	10,0
F. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	60,0
G. Celulosa microcristalina anhidra	253,0
Peso total de núcleo	1280,0
H. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	7,0
I. Labrafac® cc (Gattefossè)	7,0
L. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	32,0
M. Dióxido de titanio	15,0
N. Talco	15,0
O. Citrato de trietilo	5,0
P. Óxido férrico (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,1
Peso total de comprimido	1361,1

## 1. Producción de núcleo:

## 1.1 Combinación

- 5 Se acondicionó el entorno a una temperatura de 20 °C y una humedad relativa HR de aproximadamente 20 %. En el par (A-B) (C-D) (50 mg de F y 200 mg de G) y finalmente E, se pusieron los componentes, en las cantidades y el orden indicados en la tabla 14, en un mezclador bicónico Viani de 200 l, combinando cada grupo de compuestos durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió finalmente la sílice, se combinó durante 10 minutos adicionales y se transfirió entonces durante 10 minutos adicionales la mezcla resultante a recipientes secos, controlando tanto
- 10 humedad como temperatura.

## 1.2 Precompresión: Según lo descrito en el ejemplo 1.

## 1.3. Granulación y combinación

- 15 Se granularon los comprimidos resultantes de la etapa anterior en una malla de 1200 µm, comprobando la humedad. Se combinó de nuevo el granulado resultante en un mezclador Viani de 200 l con las cantidades restantes de celulosa microcristalina y Compritol-e-ato® (53 y 10 mg respectivamente).

## 1.4 Compresión

- 20 Se llevó a cabo la compresión final del granulado por una máquina rotativa Ronchi AM equipada con 18 punzones oblongos de 19,0×8,8 mm, ajustando el peso a 1280,8 mg/comp y la fuerza de compresión a aproximadamente 25 kp. Los comprimidos producidos mostraban una dureza de entre 23 y 27 kp.

- 20 Variación media de peso: 1216,0-1344,0 mg

Se encontraron la friabilidad, humedad y rendimiento estándar conformes a lo ilustrado en el ejemplo 1.

Tabla 15

Estabilidad del lote nº 032, núcleos de 200 mg de SAME/comp					
Lote (T/t)	(K.F.)	AD	MTAD	SAMe	S.G.
032 (20/0)	1,38	0,34	1,52	217,98	502,06
032A (40/1)	1,26	1,01	3,78	215,42	501,94
032B (40/3)	1,15	1,23	4,89	205,52	500,12
032C (40/6)	1,32	2,02	5,98	200,47	501,45

Los datos en la tabla 15 destacan la excelente estabilidad de los núcleos y confirman la total inercia de los excipientes seleccionados frente a SAME y sulfato de glucosamina.

Se llevó a cabo la protección de los núcleos y la formación de película gastroresistente según lo descrito en el ejemplo 1.

5 Ejemplo 10

Comprimidos que comprenden 200 mg de SAME/comp+ 500 mg de sulfato de glucosamina/comp.

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 9 a escala industrial usando los componentes y cantidades (en kg) mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 16

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	42,74
B. Sulfato de glucosamina	51,50
C. Sulfato de calcio dihidratado	3,09
D. Carbonato de calcio	1,23
E. Sílice FK 160	1,03
F. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	6,18
G. Celulosa microcristalina anhidra	26,06
H. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	0,70
I. Labrafac® cc (Gattefossè)	0,70
L. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	3,20
M. Dióxido de titanio	1,50
N. Talco	1,50
O. Citrato de trietilo	0,50
P. Óxido de hierro (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,01

10

Las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 131,8 kg (103.000 comprimidos) para los componentes (A-G) referentes a la preparación de los núcleos, mientras que en cuanto al recubrimiento (H-P), las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 128,0 kg (100.000 comprimidos).

Ejemplo 11

15 Comprimidos que comprenden 200 mg de SAME/comp+ 500 mg de metilsulfonilmetano (MSM)/comp.

Comprimidos que tienen la composición (cantidades en g/comp) mostrada en la siguiente tabla según los detalles descritos en el ejemplo 1.

Tabla 17

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	415,0
B. MSM	500,0
C. Sulfato de calcio dihidratado	30,0
D. Carbonato de calcio	12,0
E. Sílice FK 160	10,0
F. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	60,0
G. Celulosa microcristalina anhidra	253,0
Peso total de núcleo	1280,0
H. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	7,0
I. Labrafac® cc (Gattefossè)	7,0
L. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	32,0
M. Dióxido de titanio	15,0
N. Talco	15,0
O. Citrato de trietilo	5,0
P. Óxido férrico (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,1
Peso total de comprimido	1361,1

- 5 Sin embargo, las etapas de combinación y granulación se llevaron a cabo según lo descrito en el ejemplo 9, mientras que la compresión del granulado se llevó a cabo por una máquina rotativa Ronchi AM equipada con 18 punzones oblongos de 19,0×8,8 mm, ajustando el peso a 1280,0 mg/comp y la fuerza de compresión a aproximadamente 27 kp. Los comprimidos producidos mostraban una dureza de entre 23 y 27 kp.

Variación media de peso: 1216,0-1344,0 mg.

Tabla 18

Estabilidad del lote nº 035, núcleos de 200 mg de SAME/comp					
Lote (T/t)	K.F)	AD	MTAD	SAME	MSM
035 (20/0)	1,42	0,40	1,36	210,23	500,12
035A (40/1)	1,35	1,45	2,99	203,58	501,45
035B (40/3)	1,74	1,73	3,75	201,86	496,56
035C (40/6)	1,15	2,52	4,12	194,63	498,01

- 10 Los datos en la tabla 18 muestran la excelente estabilidad de los núcleos y confirman la total inercia de los excipientes seleccionados frente a SAME y sulfato de glucosamina.

#### Ejemplo 12

Comprimidos que comprenden 200 mg de SAME/comp+ 500 mg de metilsulfonilmetano (MSM)/comp.

- 15 Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 11 a escala industrial usando los componentes y cantidades (en kg) mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 19

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	42,74
B. Metilsulfonilmetano MSM	51,50
C. Sulfato de calcio dihidratado	3,09
D. Carbonato de calcio	1,23
E. Sílice FK 160	1,03
F. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	6,18
G. Celulosa microcristalina anhidra	26,06
H. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	0,70
I. Labrafac® cc (Gattefossè)	0,70
L. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	3,20
M. Dióxido de titanio	1,50
N. Talco	1,50
O. Citrato de trietilo	0,50
P. Óxido férrico (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,01

5 Las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 131,8 kg (103.000 comprimidos) para los componentes (A-G) referentes a la preparación de los núcleos, mientras que las cantidades respecto al recubrimiento (H-P) hacen referencia a la preparación de un lote de 128,0 kg (100.000 comprimidos).

## Ejemplo 13

Comprimidos que comprenden 200 mg de ión de SAME/comp+ 400 mg de sulfato de condroitina

Se produjeron comprimidos que tienen la composición (cantidades en g/comp) mostrada en la siguiente tabla según lo descrito en el ejemplo 1.

10

Tabla 20

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	415,0
B. Sulfato de condroitina	400,0
C. Sulfato de calcio dihidratado	123,0
D. Carbonato de calcio	12,0
E. Sílice FK 160	10,0
F. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	60,0
G. Celulosa microcristalina anhidra	130,0
Peso total de núcleo	1150,0
H. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	7,0
I. Labrafac® cc (Gattefossè)	7,0
L. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	30,0
M. Dióxido de titanio	15,0
N. Talco	15,0
O. Citrato de trietilo	5,0
P. Óxido férrico (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,1
Peso total de comprimido	1229,1

Sin embargo, en la etapa 1.4, se comprimió el granulado por una máquina rotativa Ronchi AM equipada con 18 punzones oblongos de 19,0×8,8 mm, ajustando el peso a 1150 mg/comp y la fuerza de compresión a aproximadamente 25 kp. Los comprimidos producidos mostraban una dureza de entre 23 y 27 kp.

15 Variación media de peso: 1092,5-1207,5 mg

Tabla 21

Estabilidad del lote nº 038, núcleos de 200 mg de SAME/comp					
Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAMe	SC
038 (20/0)	2,12	0,33	1,26	214,89	398,85
038A (40/1)	2,24	1,55	2,25	208,36	396,44
038B (40/3)	2,09	1,78	3,36	202,12	397,36
038C (40/6)	1,97	2,69	4,42	198,78	393,45

Los datos en la Tabla 21 muestran la excelente estabilidad de los núcleos y confirman la total inercia de los excipientes seleccionados frente a SAMe y sulfato de condroitina.

## 5 Ejemplo 14

Comprimidos que comprenden 200 mg de SAMe/comp+ 400 mg de sulfato de condroitina/comp

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 13 a escala industrial usando los componentes y cantidades (en kg) mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 22

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAMe	42,74
B. Sulfato de condroitina	41,20
C. Sulfato de calcio dihidratado	12,67
D. Carbonato de calcio	1,23
E. Sílice FK 160	1,03
F. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	6,18
G. Celulosa microcristalina anhidra	13,39
H. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	0,70
I. Labrafac® cc (Gattefossè)	0,70
L. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	3,00
M. Dióxido de titanio	1,50
N. Talco	1,50
O. Citrato de trietilo	0,50
P. Óxido férrico (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,01

10

Las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 118,45 kg (103.000 comprimidos) para los componentes (A-G) referentes a la preparación del núcleo, mientras que las cantidades respecto al recubrimiento (H-P) hacen referencia a la preparación de un lote de 115,00 kg (100.000 comprimidos).

## Ejemplo 15

## 15 Comprimidos que comprenden 200 mg de SAMe/comp+ 400 mg de sulfato de condroitina/comp+ 500 mg de sulfato de glucosamina/tbl.

La siguiente tabla muestra la composición (cantidades en mg/comp) por cada comprimido obtenido mediante el procedimiento de la invención.

Tabla 23

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAmE	415,0
B. Sulfato de condroitina	400,0
C. Sulfato de glucosamina	500,0
D. Sulfato de calcio dihidratado	20,0
E. Carbonato de calcio	12,0
F. Sílice FK 160	15,0
G. Behenato de glicerol (Compritol-e-ato®)	70,0
H. Celulosa microcristalina anhidra	268,0
Peso total de núcleo	1700,0
I. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	10,0
L. Labrafac® cc (Gattefossè)	10,0
M. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	42,5
N. Dióxido de titanio	21,0
O. Talco	21,0
P. Citrato de trietilo	7,5
Q. Óxido férrico (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,1
Peso total de comprimido	1811,6

## 1. Producción de núcleo:

## 1.1. Combinación

- 5 Se acondicionó el entorno a una temperatura de 20 °C y una humedad relativa de aproximadamente 20 % de HR. Se dispusieron los componentes (A, B, C), (D, E) y (60 mg de G y 200 mg de H) y finalmente E, en las cantidades y el orden indicados en la tabla 23, en un mezclador bicónico Viani de 200 l, combinando cada grupo de sustancias durante aproximadamente 10 minutos. Finalmente, se añadió la sílice y se combinó durante 10 minutos adicionales, disponiendo la mezcla resultante en recipientes secos, comprobando siempre tanto humedad como temperatura.

- 10 1.2. Precompresión: Según lo descrito en el ejemplo 1.

## 1.3 Granulación y combinación

Se granularon los comprimidos obtenidos durante la primera etapa de procedimiento en una malla de 1200 µm en un entorno de humedad controlada. Se combinó entonces en el mezclador Viani de 20 l el granulado obtenido de nuevo con las cantidades restantes de celulosa microcristalina y Compritol-e-ato® (68 y 10 mg, respectivamente).

- 15 1.4 Compresión

Se llevó a cabo la compresión final del granulado por una máquina rotativa Ronchi AM equipada con 18 punzones oblongos de 23,6×10,8 mm, ajustando el peso a 1700 mg/comp y la fuerza de compresión a aproximadamente 25 kp. Los comprimidos producidos mostraban una dureza de entre 23 y 27 kp.

Variación media de peso: 1615,0-1785,0 mg.

- 20 La friabilidad, humedad y rendimiento estándar resultaron estar de acuerdo con el ejemplo 1.

Tabla 24

Estabilidad del lote nº 041, núcleos de 200 mg de SAmE/comp						
Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAmE	MSM	SC
041 (20/0)	1,97	0,25	1,11	232,78	506,06	400,05
041A (40/1)	1,75	0,85	3,00	226,23	500,94	402,14
041B (40/3)	1,56	1,12	3,89	219,56	496,78	398,85
041C (40/6)	2,00	2,00	4,89	214,59	499,77	397,56

Los datos en la Tabla 24 muestran la excelente estabilidad de los núcleos y confirman la total inercia de los excipientes seleccionados en cuanto a SAME y los demás ingredientes activos.

Ejemplo 16

- 5 Comprimidos que comprenden 200 mg de SAME/comp+ 400 mg de sulfato de condroitina/comp+ 500 mg de sulfato de glucosamina/comp.

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 15 a escala industrial usando los componentes y cantidades (en kg) mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 25

A. Sulfato p-toluenosulfonato de SAME	29,900
B. Sulfato de condroitina	28,820
C. Sulfato de glucosamina	36,030
D. Sulfato de calcio dihidratado	1,440
E. Carbonato de calcio	0,860
F. Sílice FK 160	1,080
G. Behenato de glicerol (Compritrol-e-ato®)	5,040
H. Celulosa microcristalina anhidra	19,300
I. Biogapress® vegetal (Gattefossè)	0,700
L. Labrafac® cc (Gattefossè)	0,700
M. Shellac® (SSB® 63 producido por G.T.C.)	2,970
N. Dióxido de titanio	1,470
O. Talco	1,470
P. Citrato de trietilo	0,520
Q. Óxido férrico (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	0,007

- 10 Las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 122,57 kg (72.100 comprimidos) para los componentes (A-H) referentes a la preparación del núcleo, mientras que en cuanto al recubrimiento (I-Q), las cantidades hacen referencia a la preparación de un lote de 119,00 kg (70.000 comprimidos).

#### Ensayos De Estabilidad En El Producto Acabado

- 15 Se evaluó la estabilidad de las composiciones obtenibles mediante el procedimiento de la invención y con referencia a los ejemplos impares mencionados anteriormente tanto a 40 °C y 75 % de HR (ensayo de esfuerzo) como a temperatura ambiente a largo plazo (vida útil), basándose en su cambio de aspecto (principalmente cambio de color), título (mg/comp) del ión de SAME y de los demás ingredientes activos, aumento de humedad (KF) e impurezas debidas a la degradación de SAME; la presencia de posibles productos de degradación, sustancialmente adenosina y metiltioadenosina, expresada como porcentajes del peso de sulfato p-toluenosulfonato de SAME por comprimido, se controló adicionalmente por HPLC.

#### Ensayo De Esfuerzo

Se empaquetaron los comprimidos en botellas de vidrio cerradas y selladas para simular el empaquetamiento final (habitualmente, blíster de aluminio/aluminio).

- 25 Se mantuvieron las muestras así preparadas en una estufa (Kottermann) durante un periodo de 6 meses, termostalizadas a 40 ± 2 °C, 75 % de HR.

Se usaron 9 muestras de 3 lotes diferentes para los comprimidos de 200 mg (Ej. 3, 9, 11, 13, 15) y se usaron 9 muestras adicionales de 3 lotes diferentes para los comprimidos de 400 y 600 mg (Ej. 1, 5, 7), en los que para cada muestra se muestreó cada lote después de 0, 1, 3 y 6 meses.

Tabla 26

Comprimidos del lote nº 023- 400 mg de SAmE/comp (Ej. 1)				
Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAmE
023 (20/0)	1,78	0,31	1,16	422,42
023A (40/1)	1,86	1,14	1,45	411,19
023B (40/3)	1,85	1,95	3,44	399,12
023C (40/6)	1,89	2,24	3,89	384,67

Tabla 27

Comprimidos del lote nº 024- 400 mg de SAmE/comp (Ej. 1)				
Lote (T/t)	(K.F.)	AD	MTAD	SAmE
024 (20/0)	1,86	0,31	1,27	423,93
024A (40/1)	1,91	1,05	1,89	409,78
024B (40/3)	1,59	1,72	3,37	395,37
024C (40/6)	1,81	1,84	4,53	385,67

5

Tabla 28

Comprimidos del lote nº 025- 400 mg de SAmE/comp (Ej. 1)				
Lote (T/t)	(K.F.)	AD	MTAD	SAmE
025 (20/0)	1,70	0,47	1,42	423,51
025A (40/1)	1,76	1,04	2,35	415,19
025B (40/3)	1,85	1,78	3,36	411,36
025C (40/6)	1,73	2,82	3,20	381,58

Tabla 29

Estabilidad del lote nº 015, comprimidos de 200 mg de SAmE/comp (Ej. 3)				
Lote (T/t)	(K.F.)	AD	MTAD	SAmE
015 (20/0)	1,89	0,42	2,08	240,60
015A (40/1)	1,98	1,81	5,05	233,9
015B (40/3)	2,23	1,78	6,05	218,62
015C (40/6)	1,62	2,54	6,41	227,51

Tabla 30

Comprimidos del lote nº 017- 200 mg de SAmE/comp (Ej. 3)				
Lote (T/t)	(K.F.)	AD	MTAD	SAmE
017 (20/0)	2,11	0,34	1,56	216,22
017A (40/1)	2,18	1,55	2,89	213,43
017B (40/3)	2,08	1,63	5,45	199,16
017C (40/6)	1,81	2,21	6,79	193,21

10

ES 2 497 065 T3

Tabla 31

Comprimidos del lote nº 018- 200 mg de SAmE/comp (Ej. 3)				
Lote (T/t)	(K.F.)	AD	MTAD	SAmE
018 (20/0)	1,65	0,29	1,83	211,20
018A (40/1)	1,95	1,04	2,55	202,30
018B (40/3)	1,77	1,88	3,36	196,25
018C (40/6)	1,65	2,35	4,45	190,20

Tabla 32

Estabilidad del lote nº 026, comprimidos de 600 mg de SAmE/comp (Ej. 5)							
Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V. B <sub>6</sub>	V. B <sub>12</sub>	AF
026 (20/0)	2,22	0,39	1,22	630,56	3,07	1,03	0,83
26A (40/1)	2,05	1,48	3,23	615,45	2,97	1,00	0,85
26B (40/3)	2,18	1,97	4,52	601,25	2,89	1,02	0,80
26C (40/6)	2,27	2,88	4,99	577,22	2,75	0,99	0,79

5

Tabla 33

Comprimidos del lote nº 027- 600 mg de SAmE/comp (Ej. 5)							
Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V. B <sub>6</sub>	V. B <sub>12</sub>	AF
027 (20/0)	1,58	0,55	1,57	627,67	3,10	1,10	0,89
27A (40/1)	1,57	1,31	3,15	602,99	3,05	1,04	0,84
27B (40/3)	1,97	1,99	4,72	589,11	2,96	1,07	0,80
27C (40/6)	2,17	2,77	5,86	571,98	2,87	1,01	0,85

Tabla 34

Comprimidos del lote nº 028- 600 mg de SAmE/comp (Ej. 5)							
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V. B <sub>6</sub>	V. B <sub>12</sub>	Ac. fólico
028 (20/0)	2,05	0,44	1,28	635,88	3,03	1,02	0,80
028A (40/1)	1,85	1,60	2,55	613,89	2,99	1,02	0,79
028B (40/3)	1,97	1,79	3,99	602,12	2,89	1,00	0,80
028C (40/6)	2,22	2,55	4,89	582,47	2,70	0,95	0,74

Tabla 35

Estabilidad del lote nº 029, comprimidos de 400 mg de SAmE/comp (Ej. 7)							
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V. B <sub>6</sub>	V. B <sub>12</sub>	Ac. fólico
029 (20/0)	1,95	0,31	1,42	415,91	3,01	1,02	0,82
029A (40/1)	2,02	1,52	2,58	409,35	2,89	1,01	0,85
029B (40/3)	1,98	1,77	3,12	400,45	2,98	1,07	0,80
029C (40/6)	2,12	2,84	4,69	380,11	2,80	0,97	0,84

10

Tabla 36

Comprimidos del lote nº 030 - 400 mg de SAmE/comp (Ej. 7)							
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V.B <sub>6</sub>	V.B <sub>12</sub>	Ac. fólico
030 (20/0)	2,05	0,55	1,59	421,01	3,11	1,01	0,79
030A (40/1)	2,10	1,26	2,96	414,58	3,11	1,00	0,81
030B (40/3)	1,99	1,75	3,78	401,69	3,05	1,02	0,78
030C (40/6)	1,95	2,58	5,25	382,56	2,89	0,97	0,80

Tabla 37

Comprimidos del lote nº 031 - 400 mg de SAmE/comp (Ej. 7)							
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V.B <sub>6</sub>	V.B <sub>12</sub>	Ac. fólico
031 (20/0)	1,87	0,47	1,72	417,56	3,12	1,04	0,80
031A (40/1)	1,79	1,56	2,89	409,78	3,08	1,01	0,81
031B (40/3)	1,97	1,99	3,75	402,32	3,01	0,96	0,84
031C (40/6)	2,01	2,45	4,96	386,81	2,96	0,95	0,78

5

Tabla 38

Estabilidad del lote nº 032, comprimidos de 200 mg de SAmE/comp (Ej. 9)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	SG
032 (20/0)	1,11	0,27	1,42	210,23	503,16
032A (40/1)	1,21	0,69	2,15	208,56	506,01
032B (40/3)	1,36	1,53	3,89	202,37	504,56
032C (40/6)	1,19	2,56	4,12	188,59	502,89

Tabla 39

Comprimidos del lote nº 033- 200 mg de SAmE/comp (Ej. 9)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	SG
033 (20/0)	1,24	0,59	1,36	212,26	504,52
033A (40/1)	1,32	0,96	2,66	207,59	506,74
033B (40/3)	1,21	1,56	3,89	193,73	504,16
033C (40/6)	1,19	2,59	5,03	190,47	500,11

Tabla 40

Comprimidos del lote nº 034- 200 mg de SAmE/comp (Ej. 9)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	SG
034 (20/0)	1,16	0,74	1,32	220,22	501,12
034A (40/1)	1,47	1,51	2,78	212,43	507,55
034B (40/3)	1,01	1,83	3,75	204,24	509,56
034C (40/6)	1,27	2,82	4,37	198,26	503,44

10

Tabla 41

Estabilidad del lote nº 035, comprimidos de 200 mg de SAmE/comp (Ej. 11)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	MSM.
035 (20/0)	1,27	0,34	1,65	208,54	500,44
035A (40/1)	1,39	1,11	2,45	207,12	508,42
035B (40/3)	1,46	1,53	3,24	198,55	501,22

Tabla 42

Comprimidos del lote nº 036- 200 mg de SAmE/comp (Ej. 11)					
Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAmE	MSM
036 (20/0)	1,20	0,77	1,44	213,43	501,47
035A (40/1)	1,17	1,45	2,57	209,33	502,91
036B (40/3)	1,57	1,83	3,46	202,36	500,11
036C (40/6)	1,28	2,60	4,27	194,10	492,00

5

Tabla 43

Comprimidos del nº de lote 037- 200 mg de SAmE/comp (Ej. 11)					
Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAmE	MSM
037 (20/0)	1,42	0,44	1,54	211,81	502,57
037A (40/1)	1,54	1,01	2,00	208,37	507,54
037B (40/3)	1,30	1,27	3,01	201,16	505,22
037C (40/6)	1,55	1,89	3,79	197,73	501,10

Tabla 44

Estabilidad del lote nº 038, comprimidos de 200 mg de SAmE/comp (Ej. 13)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	SC
038 (20/0)	2,19	0,54	1,56	212,42	403,36
038 (40/1)	2,05	1,65	2,89	204,67	402,98
038B (40/3)	2,12	1,96	3,37	200,21	400,75
038C (40/6)	1,93	2,67	4,92	193,87	397,64

Tabla 45

Comprimidos del lote nº 039- 200 mg de SAmE/comp (Ej. 13)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	SC
039 (20/0)	2,01	0,47	1,02	209,55	402,42
039 (40/1)	2,27	1,05	2,32	204,65	399,37
039B (40/3)	2,32	1,83	4,14	196,44	397,97
039C (40/6)	2,12	2,71	5,34	189,81	398,71

10

Tabla 46

Comprimidos del lote n° 040- 200 mg de SAME/comp (Ej. 13)						
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAMe	SC	
040 (20/0)	2,21	0,24	1,23	217,37	402,91	
040 (40/1)	1,87	1,15	1,74	214,28	399,39	
040B (40/3)	2,04	1,37	2,69	205,19	401,26	
040C (40/6)	2,17	2,02	3,18	201,73	391,94	

Tabla 47

Estabilidad del lote n° 041, comprimidos de 200 mg de SAME/comp (Ej. 15)						
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAMe	MSM	SC
041 (20/0)	1,88	0,51	1,71	205,15	503,32	402,56
041A (40/1)	2,02	0,97	2,58	200,67	504,54	401,84
041B (40/3)	1,85	1,42	3,42	194,34	503,18	399,11
041C (40/6)	2,04	1,97	4,31	190,41	504,74	397,41

5

Tabla 48

Comprimidos del lote n° 042 - 200 mg de SAME/comp (Ej. 15)						
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAMe	MSM	SC
042 (20/0)	1,72	0,45	1,64	223,54	502,64	404,35
042A (40/1)	1,97	0,93	2,25	217,96	507,55	401,42
042B (40/3)	1,96	1,44	3,34	211,14	498,43	400,36
042C (40/6)	2,16	2,13	4,03	204,37	494,41	402,33

Tabla 49

Comprimidos del lote n° 043 - 200 mg de SAME/comp (Ej. 15)						
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAMe	MSM	SC
043 (20/0)	1,97	0,35	1,43	213,28	503,56	402,73
043A (40/1)	1,94	1,02	2,56	206,55	496,94	403,65
043B (40/3)	1,86	1,52	3,36	202,43	498,67	403,85
043C (40/6)	2,04	2,32	4,23	195,68	494,47	401,19

Por los datos de estabilidad obtenidos a 40 °C y 75 % de HR (ensayo de esfuerzo), puede observarse que todos los lotes ensayados mostraban después de 6 meses una degradación menor de un 10 %, tanto para SAMe como para los demás ingredientes activos.

10

#### Ensayos De Esfuerzo Comparativos

Las siguientes tablas muestran los resultados del ensayo de esfuerzo a 40 °C y 75 % de HR, durante un periodo de 3 meses, llevado a cabo en dos lotes de comprimidos preparados según el ejemplo n° 3, y los resultados del ensayo de esfuerzo llevado a cabo en los mismos comprimidos después de exponerlos, durante un periodo de 7 días, a 40 °C y 50 % de HR. Se mantuvieron las muestras, durante el periodo de ensayo de 3 meses, en botellas de vidrio cerradas y selladas para simular el empaquetamiento final en blísteres de aluminio.

15

Tabla 50

Comprimidos del lote nº 017- 200 mg de SAME/comp, protegidos con Biogapress® vegetal y Labrafac® cc.				
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAMe
03179 (20/0)	2,11	0,34	1,56	216,22
03179A (40/1)	2,18	1,55	2,89	213,43
017B (40/3)	2,08	1,63	5,45	199,16

Tabla 51 (comparativa)

Comprimidos del lote nº 018- 200 mg de SAME/comp, sin la protección de Biogapress® vegetal y Labrafac® cc., pero desecados antes de experimentar recubrimiento con película gastrorresistente				
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAMe
03181 (20/0)	1,65	0,29	1,83	211,20
03179A (40/1)	1,95	1,04	2,55	202,30
017B (40/3)	1,77	1,88	3,36	196,25

5

Tabla 52

Comprimidos del lote nº 017- 200 mg de SAME/comp, protegidos con Biogapress® vegetal y Labrafac® cc y expuestos a 40 °C y 50 % de HR				
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAMe
03179 (20/0)	2,11	0,34	1,56	216,22
03179A (40/1)	2,79	1,95	3,09	200,23
0317B (40/3)	2,81	4,04	6,51	180,63

Tabla 53 (comparativa)

Comprimidos del lote nº 018- 200 mg de SAME/comp, sin protección con Biogapress® vegetal y Labrafac® cc., desecados antes de experimentar recubrimiento con película gastrorresistente y expuestos a 40 °C y 50 % de HR durante 7 días				
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAMe
03181 (20/0)	1,65	0,29	1,83	211,20
018A (40/1)	4,85	7,04	4,15	166,63
03181B (40/3)	4,62	18,85	6,98	118,72

10 Los resultados mostrados en las últimas 4 tablas, así como aquellos mostrados en las tablas anteriores respecto al ensayo de esfuerzo, muestran la alta estabilidad y la baja higroscopicidad de los comprimidos obtenibles mediante el procedimiento de la invención.

15 Como confirmación adicional de los resultados obtenibles llevando a cabo la invención, se compró el producto Samyr® (Knoll) de comprimidos de 200 mg de SAME/comp, lote nº 125, para evaluarlo comparativamente frente a una muestra de los comprimidos obtenibles mediante el procedimiento de la invención (lote 017-comprimidos de 200 mg de SAME/comp recubiertos con Biogapress® vegetal y Labrafac®cc, ejemplo 3); ambos lotes se expusieron a una temperatura de 40 °C y 75 % de HR durante 7 días.

Tabla 54

Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAMe
03179 (20/)	2,01	0,37	1,54	210,15
03179A (55/3)	2,39	1,85	2,89	201,25
03181B (55/7)	2,79	4,15	5,81	182,75

Tabla 55 (comparativa)

Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAMe
125 (20/)	1,75	0,34	1,12	209,12
125A (55/3)	3,01	6,48	4,41	176,15
125B (55/7)	4,77	17,41	7,14	129,42

5 Según los datos en las dos últimas tablas, puede observarse que los comprimidos obtenibles mediante el procedimiento de la invención muestran un aumento de humedad 4 veces menor y son, por lo tanto, menos higroscópicos que los comprimidos comercializados usados para comparación; los comprimidos obtenibles mediante el procedimiento de la invención resultan ser por lo tanto más estables (por ejemplo, la cantidad de AD a una temperatura de 55 °C después de 7 días es más de 4 veces mayor en el caso de Samyr® que en los comprimidos de la invención) incluso después de exposiciones accidentales a humedad ambiental debidas, por ejemplo, a microfracturas de los blísteres de aluminio en los que se empaquetan habitualmente los comprimidos.

#### 10 Vida Útil

Se empaquetaron los comprimidos en botellas de vidrio cerradas y selladas para simular las condiciones de empaquetamiento finales (generalmente, en blísteres de aluminio).

Se seleccionaron las muestras según el mismo método y cantidades descritos para el ensayo de esfuerzo y se conservaron en un entorno termostatzado a una temperatura de  $25 \pm 2$  °C y 60 % de HR.

15 Se usaron 9 muestras de 3 lotes diferentes para los comprimidos de 200 mg (Ej. 3, 9, 11, 13, 15) y 9 muestras adicionales de 3 lotes diferentes para los comprimidos de 400 mg (Ej. 1, 5, 7), en las que cada muestra, de cada lote individual, se muestreó después de 0, 3, 6, 12, 24 y 36 meses.

Tabla 56

Comprimidos del lote nº 023- 400 mg de SAMe/comp (Ej. 1)				
Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAMe
023 (20/0)	1,78	0,31	1,16	422,42
023A (25/3)	1,79	0,42	1,11	423,85
023B (25/6)	1,82	0,56	1,23	129,42
023C (25/12)	1,82	0,55	1,57	416,32

20

Tabla 57

Comprimidos del lote nº 024- 400 mg de SAMe/comp (Ej. 1)				
Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAMe
024 (20/0)	1,86	0,31	1,27	423,93
024A (25/3)	1,72	0,39	1,25	420,56
024B (25/6)	1,65	0,49	1,44	421,76
024C (25/12)	1,87	0,75	1,69	414,34

Tabla 58

Comprimidos del lote nº 025- 400 mg de SAMe/comp (Ej. 1)				
Lote (T/t)	K.F.	AD	MTAD	SAMe
025 (20/0)	1,70	0,47	1,42	423,51
025A (25/3)	1,87	0,58	1,49	416,45
025B (25/6)	2,09	0,94	1,62	419,91
025C (25/12)	1,93	1,02	1,77	415,37

Tabla 59

Comprimidos del lote nº 015- 200 mg de SAmE/comp (Ej. 3)				
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE
015 (20/0)	1,89	0,42	2,08	240,60
015A (25/3)	1,75	0,51	2,05	233,19
015B (25/6)	2,01	0,55	1,95	218,62
015C (25/12)	1,82	0,64	2,41	227,51

Tabla 60

Comprimidos del lote nº 017- 200 mg de SAmE/comp (Ej. 3)				
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE
017 (20/0)	2,11	0,34	1,56	216,22
017A (25/3)	1,82	0,29	1,69	217,83
017B (25/6)	1,79	0,38	1,68	215,46
017C (25/12)	1,86	0,49	1,77	211,12

5

Tabla 61

Comprimidos del lote nº 018, 200 mg de SAmE/comp (Ej. 3)				
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE
018 (20/0)	1,65	0,29	1,83	211,20
018A (25/3)	1,55	0,24	2,05	212,00
018B (25/6)	1,83	0,37	2,12	208,67
018C (25/12)	1,94	0,75	2,16	204,22

Tabla 62

Comprimidos del lote nº 026, 600 mg de SAmE/comp (Ej. 5)							
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V.B <sub>6</sub>	V.B <sub>12</sub>	FA
026 (20/0)	2,22	0,39	1,22	630,56	3,07	1,03	0,83
026A (25/3)	1,95	0,38	1,37	627,95	3,05	1,06	0,82
026B (25/6)	2,03	0,57	1,51	621,15	2,98	1,01	0,82
026C (25/12)	1,83	0,85	1,69	615,37	2,86	0,98	0,78

Tabla 63

Comprimidos del lote nº 027, 600 mg de SAmE/comp (Ej. 5)							
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V.B <sub>6</sub>	V.B <sub>12</sub>	FA
027 (20/0)	1,58	0,55	1,57	627,67	3,10	1,10	0,89
027A (25/3)	1,66	0,49	1,65	620,63	2,95	1,07	0,80
027B (25/6)	1,73	0,59	1,64	608,71	3,03	1,06	0,84
027C (25/12)	1,78	0,64	1,84	603,52	3,02	1,03	0,83

10

Tabla 64

Comprimidos del lote nº 028, 600 mg de SAmE/comp (Ej. 5)							
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V.B <sub>6</sub>	V.B <sub>12</sub>	FA
028 (20/0)	2,05	0,44	1,28	635,88	3,03	1,02	0,80
028A (25/3)	1,96	0,57	1,33	627,26	2,87	1,00	0,81
028B (25/6)	1,77	0,63	1,37	620,21	2,96	0,96	0,80
028C (25/12)	2,02	1,02	1,79	613,34	2,90	0,96	0,78

Tabla 65

Comprimidos del lote nº 029 - 400 mg de SAmE/comp (Ej. 7)							
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V.B <sub>6</sub>	V.B <sub>12</sub>	FA
029 (20/0)	1,95	0,31	1,42	415,91	3,01	1,02	0,82
029A (25/3)	1,99	0,52	1,58	416,76	3,00	0,98	0,83
029B (25/6)	1,78	0,47	1,67	413,45	2,97	1,01	0,82
029C (25/12)	2,01	0,84	1,79	403,11	2,88	0,99	0,78

5

Tabla 66

Comprimidos del lote nº 030, 400 mg de SAmE/comp (Ej. 7)							
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V.B <sub>6</sub>	V.B <sub>12</sub>	FA
030 (20/0)	2,05	0,55	1,59	421,01	3,11	1,01	0,79
030A (25/3)	2,02	0,56	1,96	418,37	3,03	0,98	0,80
030B (25/6)	1,89	0,75	1,88	419,11	3,05	1,03	0,78
030C (25/12)	2,09	0,98	1,95	408,33	2,97	0,98	0,78

Tabla 67

Comprimidos del lote nº 031, 400 mg de SAmE/comp (Ej. 7)							
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	V.B <sub>6</sub>	V.B <sub>12</sub>	FA
031 (20/0)	1,87	0,47	1,72	417,56	3,12	1,04	0,80
031A (25/3)	1,79	0,50	1,89	419,00	3,03	1,02	0,79
031B (25/6)	1,83	0,69	1,95	413,23	3,04	0,97	0,82
031C (25/12)	1,68	0,88	2,16	402,18	3,01	0,97	0,77

Tabla 68

Comprimidos del lote nº 032, 400 mg de SAmE/comp (Ej. 9)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	SG
032 (20/0)	1,11	0,27	1,42	210,23	503,16
032A (25/3)	0,96	0,38	1,38	212,00	502,01
032B (25/6)	1,12	0,69	1,86	207,11	503,56
032C (25/12)	1,29	0,87	2,03	205,19	499,89

10

# ES 2 497 065 T3

Tabla 69

Comprimidos del lote nº 033, 200 mg de SAmE/comp (Ej. 9)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	SG
033 (20/0)	1,24	0,59	1,36	212,26	504,52
033A (25/3)	1,02	0,56	1,43	209,54	501,47
033B (25/6)	1,21	0,76	1,68	210,26	500,76
033C (25/12)	1,33	1,09	1,83	208,73	496,17

Tabla 70

Comprimidos del lote nº 034, 200 mg de SAmE/comp (Ej. 9)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	SG
034 (20/0)	1,16	0,74	1,32	220,22	501,12
034A (25/3)	1,23	0,81	1,28	218,35	498,33
034B (25/6)	1,08	0,83	1,35	219,73	499,16
034C (25/12)	1,17	0,98	1,67	216,13	496,83

5

Tabla 71

Comprimidos del lote nº 035, 200 mg de SAmE/comp (Ej. 9)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	MSM
035 (20/0)	1,27	0,34	1,65	208,54	505,44
035A (25/3)	1,33	0,41	1,87	210,17	501,26
035B (25/6)	1,26	0,63	1,97	206,76	502,16
035C (25/12)	1,05	0,84	2,15	202,44	497,87

Tabla 72

Comprimidos del lote nº 036, 200 mg de SAmE/comp (Ej. 11)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	MSM
036 (20/0)	1,20	0,77	1,44	213,43	501,4
036A (25/3)	1,35	0,85	1,57	209,73	501,19
036B (25/6)	1,13	0,97	1,76	211,12	496,71
036C (25/12)	1,24	1,02	1,97	206,34	497,05

Tabla 73

Comprimidos del lote nº 037, 200 mg de SAmE/comp (Ej. 11)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	MSM
037 (20/0)	1,42	0,44	1,54	211,81	502,57
037A (25/3)	1,27	0,68	1,86	209,44	498,14
037B (25/6)	1,30	1,01	2,01	205,16	500,76
037C (25/12)	1,52	1,09	2,39	201,53	497,12

10

ES 2 497 065 T3

Tabla 74

Comprimidos del lote nº 038- 200 mg de SAmE/comp (Ej. 13)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	SC
038 (20/0)	2,19	0,54	1,56	212,42	403,36
038A (25/3)	2,03	0,49	1,59	212,56	401,42
038B (25/6)	2,23	0,63	1,71	211,89	401,18
038C (25/12)	2,30	0,84	1,82	208,13	398,74

Tabla 75

Comprimidos del lote nº 039- 200 mg de SAmE/comp (Ej. 13)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	SC
039 (20/0)	2,01	0,47	1,02	209,55	402,42
039A (25/1)	2,15	0,55	1,32	210,39	401,37
039B (25/3)	1,92	0,73	1,43	208,14	398,79
039C (25/6)	2,14	0,91	1,84	205,93	396,17

5

Tabla 76

Comprimidos del lote nº 040, 200 mg de SAmE/comp (Ej. 13)					
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	SC
040 (20/0)	2,21	0,24	1,23	217,37	402,91
040A (25/3)	1,88	0,33	1,37	216,73	401,10
040B (25/6)	2,03	0,57	1,49	213,14	398,26
040C (25/12)	2,11	0,82	1,68	214,95	394,72

Tabla 77

Comprimidos del lote nº 041 - 200 mg de SAmE/comp (Ej. 15)						
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	MSM	SC
041 (20/0)	1,88	0,51	1,71	205,15	503,32	402,56
041A (25/3)	1,92	0,63	1,88	206,32	502,84	400,71
041B (25/6)	1,85	0,69	1,79	204,76	499,18	398,42
041C (25/12)	2,04	0,72	1,93	200,54	496,84	399,70

Tabla 78

Comprimidos del lote 042 - 200 mg de SAmE/comp (Ej. 15)						
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAmE	MSM	SC
042 (20/0)	1,72	0,45	1,64	223,54	502,64	404,35
042A (25/3)	1,76	0,39	1,77	221,99	500,52	389,32
042B (25/6)	1,87	0,66	1,93	216,19	498,98	400,36
042C (25/12)	1,83	0,95	2,07	217,31	496,32	393,40

10

Tabla 79

Comprimidos del lote n° 043, 200 mg de SAME/comp (Ej. 15)						
Lote (T/t) <sup>1</sup>	K.F.	AD	MTAD	SAMe	MSM	SC
043 (20/0)	1,97	0,35	1,43	213,28	503,56	402,73
043A (25/3)	1,81	0,47	1,49	209,39	500,04	401,99
043B (25/6)	1,65	0,50	1,61	210,34	496,22	397,43
043C (25/12)	1,79	0,87	1,95	207,68	495,74	397,91

Según los datos de estabilidad a 25 °C y 60 % de HR (vida útil), puede observarse que, en todos los lotes ensayados después de 12 meses, tanto SAMe como los demás ingredientes activos han experimentado una degradación muy baja.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de comprimidos que comprenden S-adenosilmetionina y/o uno de los derivados farmacéutica y/o dietéticamente aceptables de los mismos seleccionados entre las sales con ácido sulfúrico y/o ácido para-toluenosulfónico, que comprende a una humedad relativa menor o igual al 20 %, a 20 °C, las siguientes etapas:
- 5 a) combinación del principio activo S-adenosilmetionina y/o un derivado farmacéutica y dietéticamente aceptable del mismo con 1,0-30,0 % de sulfato y/o fosfato de calcio, 1,0-10,0 % de carbonato de calcio y/o magnesio, 1,0-15,0 % de behenato y/o palmitoestearato de glicerol y 0,5-5,0 % de sílice, estando expresadas las cantidades como porcentajes en peso del peso de la S-adenosilmetionina;
- 10 b) compresión de la mezcla resultante de la etapa a);
- c) recubrimiento de la mezcla resultante de la etapa b) con 0,5-2,5 % de dipalmitoilestearato de glicerilo (Biogapress vegetal) y 0,5-2,5 % de triglicérido caprílico/cáprico (Labrafac cc) a una temperatura de 35-45 °C después de 10 a 30 minutos a 60-65 °C, estando expresadas las cantidades como porcentajes en peso del peso total de la mezcla resultante de la etapa b).
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1 que comprende, después de la combinación de la etapa a):
- a') la precompresión de la mezcla resultante de la etapa a); y
- a'') la granulación de la mezcla resultante de la etapa a').
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la etapa a), se añaden 1,0-30,0 % en peso de celulosa microcristalina anhidra al peso de la S-adenosilmetionina.
- 20 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los comprimidos se recubren con una película gastrorresistente.
5. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que la película gastrorresistente comprende 1,0-5,0 % de Eudragil y/o Shellac y/o al menos una sal hidrosoluble de Shellac, 1,0-3,0% de dióxido de titanio, 1,0-3,0 % de talco, 0,1-1,0 % de citrato de trietilo y/o glicerina y 0,004-0,04 % de óxido férrico, estando las cantidades expresadas como porcentajes en peso del peso total de la mezcla resultante de la etapa b).
- 25 6. Procedimiento según las reivindicaciones 4 o 5, en el que la película gastrorresistente comprende 1,0-5,0 % de Shellac y/o al menos una sal hidrosoluble de Shellac, 1,0-3,0 % de dióxido de titanio, 1,0-3,0 % de talco, 0,1-1,0 % de citrato de trietilo y 0,004-0,04 % de óxido férrico, estando las cantidades expresadas como porcentajes en peso del peso total de la mezcla resultante de la etapa b).
- 30 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 o 6, en el que la película gastrorresistente comprende 1,0-5,0 % de al menos una sal hidrosoluble de Shellac.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores de 4 a 7, en el que la película gastrorresistente comprende 1,0-5,0 % de una mezcla 1:1 de sales de potasio y amonio de Shellac.
- 35 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la etapa a), se añade al menos otro ingrediente activo.
10. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que dicho otro ingrediente activo se selecciona entre 100-150 % de sulfato de glucosamina, 80-120 °C de sulfato de condroitina, 100-150 % de metilsulfonilmetano, 0,1-0,5 % de vitamina B<sub>6</sub>, 0,04-0,2 % de vitamina B<sub>12</sub> y 0,03-0,15 % de ácido fólico, estando expresadas las cantidades como porcentajes en peso del peso de S-adenosilmetionina.