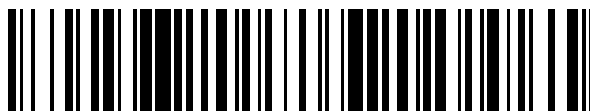


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 402**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/16** (2006.01)

**A61K 31/7076** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2007 E 07849705 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2170920**

54 Título: **Salas estables de S-adenosilmetionina y procedimiento para la preparación de las mismas**

30 Prioridad:

**10.07.2007 IT MI20071374**

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

**25.05.2015**

73 Titular/es:

**GNOSIS S.P.A. (100.0%)  
PIAZZA DEL CARMINE 4  
20121 MILANO, IT**

72 Inventor/es:

**VALOTI, ERMANNO;  
GIOVANNONE, DANIELE y  
BERNA, MARCO**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 536 402 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

Sales estables de S-adenosilmetionina y procedimiento para la preparación de las mismas.

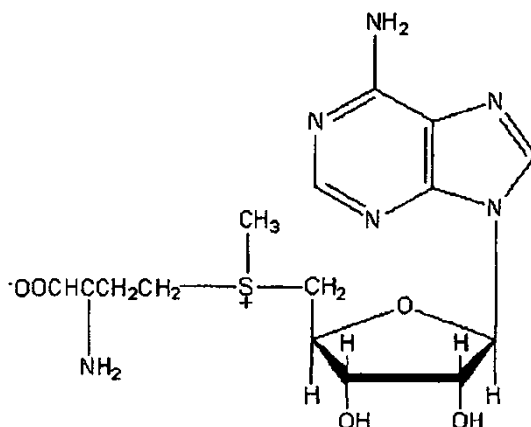
- 5 La S-adenosilmetionina (SAMc) es un donante fisiológico de grupos metilo presente en todos los organismos vivos y utilizado en reacciones enzimáticas de transmetilación.

Por lo tanto, dicha sustancia presenta un papel de considerable importancia biológica y esencialmente se utiliza clínicamente como antidepresivo.

- 10 El término "SAmE" pretende indicar tanto la mezcla racémica como los diastereoisómeros individuales (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(RS)-(+)-SAmE] y (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(SS)-(+)-SAmE], también en mezclas diferentes de la mezcla racémica.

- 15 Sin embargo, es conocida la dificultad de utilizar S-adenosilmetionina como fármaco y/o producto dietético, ya que es extremadamente inestable a temperaturas superiores a 0°C o en presencia de humedad, tanto por la degradación del principio activo como la suma de los dos diastereoisómeros y como transformación de (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina activa en (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina inactiva (racemización de la sustancia).

- 20 La SAmE corresponde a la fórmula siguiente:



- 25 La SAmE participa en un gran número de procesos metabólicos de importancia fundamental para el cuerpo humano, y su deficiencia, por lo tanto, subyace a muchas disfunciones orgánicas.

Aunque se ha conocido desde hace mucho tiempo la importancia biológica de dicho producto, la posibilidad de examinarlo y utilizarlo como fármaco y/o producto dietético sólo se ha desarrollado recientemente, principalmente debido a su extrema inestabilidad a temperaturas superiores a 0°C.

- 30 Hasta el 1975 no se pudo preparar una sal SAmE suficientemente estable sucesivamente a 25°C (patente US nº 3.893.999), seguida después de otras sales con buena estabilidad también a 45°C (patentes US nº 3.954.726 y US nº 4.057.686).

- 35 Más concretamente, la patente US nº 3.893.999 describe el tri-p-toluenosulfonato de SAmE; la patente US nº 3.954.726 describe disulfato di-p-toluenosulfonato de SAmE; la patente US nº 4.057.686 describe un grupo de sales de SAmE que pueden denominarse globalmente SAmE, 4RSO<sub>3</sub>H o SAmE 3RSO<sub>3</sub>H, en donde RSO<sub>3</sub>H indica un equivalente ácido disulfónico que puede sustituir parcialmente los equivalentes de ácido sulfúrico.

- 40 La solicitud de patente US nº 20020010147 describe un procedimiento para preparar sales de (SS,RS)-SAM en las que el diastereoisómero salificado RS(+) SAmE se encuentra presente en una cantidad muy inferior que el diastereoisómero salificado SS(+) SAmE.

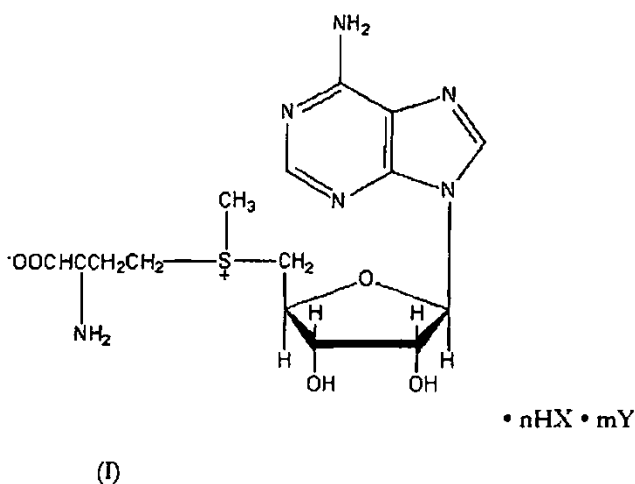
- 45 La solicitud de patente internacional nº 2007004244 describe sales estables de donantes de metilos, tales como SAmE o betaina, con ácido fítico.

- 50 Se ha descubierto inesperadamente que se obtienen sales de SAmE con una estabilidad mejorada durante el tiempo mediante la salificación de SAmE con 0,5 a 2,0 moles/mol de un ácido inorgánico fuerte con una constante de disociación ácida (pKa) inferior a 2,5 añadido con 0,5 a 1,0 moles/mol de un óxido y/o sal. Dicho óxido y/o sal preferentemente se selecciona de entre óxido de calcio, óxido de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio y/o una mezcla de los mismos.

Dichas sales de SAME según la presente invención preferentemente contienen un porcentaje elevado de SAME. Más preferentemente, el porcentaje de SAME en las sales anteriormente indicadas es por lo menos de 70% en peso, y todavía más preferentemente es de entre 75% y 90%.

5 Las sales de SAME que contienen cantidades menores de ácido, óxido y/o sales resultan inaceptables para la utilización terapéutica, ya que se encuentran sujetos a fenómenos de degradación.

10 De hecho, se ha observado que la presencia de incluso pequeños porcentajes de productos de degradación resulta inaceptable, no sólo porque conduce a pérdidas de actividad, sino que también, y principalmente, porque provoca la formación de metabolitos que han resultado ser tóxicos. Por lo tanto, el objeto de la presente invención son sales SAME que presentan la fórmula general (I) siguiente.



15 en la que:

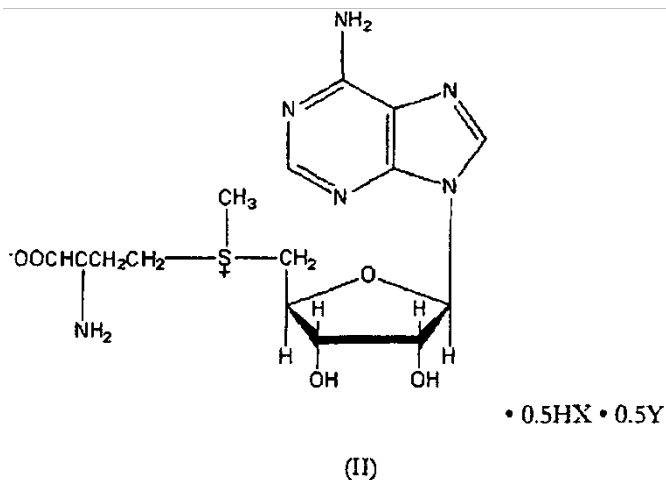
HX es un ácido mineral fuerte que presenta una constante de disociación ácida (pKa) inferior a 2,5,

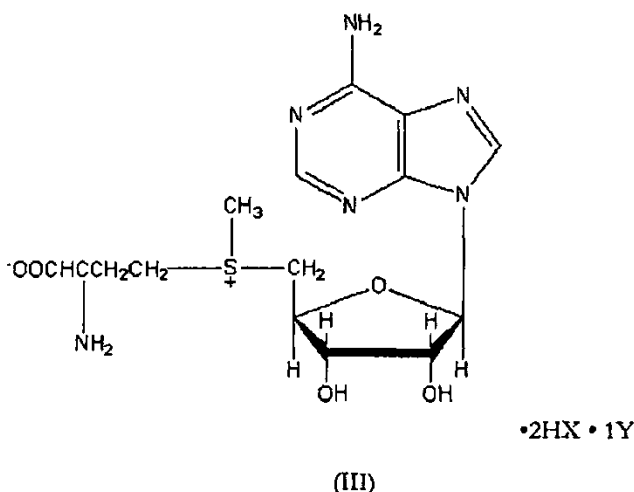
20 n y m se encuentran independientemente en el intervalo de 0,5 a 2,0,

Y es un óxido de calcio, óxido de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio y/o una mezcla de los mismos,

25 HX es un ácido seleccionado de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido disulfónico y/o ácido 1,4-butanodisulfónico.

30 Los ejemplos de sales SAME según la presente invención preferentemente corresponden a las fórmulas generales (II) y (III) siguientes:





en las que:

HX es un ácido mineral fuerte que presenta una constante de disociación ácida (pKa) inferior a 2,5;

Y es óxido de calcio, óxido de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio y/o una mezcla de los mismos.

HX es un ácido seleccionado de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido disulfónico y/o ácido 1,4-butanodisulfónico.

Según la presente invención, la pKa de los ácidos anteriormente indicados corresponde a los valores siguientes: HCl pKa<0,5; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pKa<sub>1</sub><0,5, pKa<sub>2</sub>=1,92 (constante de segunda ionización o disociación); H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> pKa<sub>1</sub><0,5, pKa<sub>2</sub>=2,12 (constante de segunda ionización o disociación), pKa<sub>3</sub>=2,3 (constante de tercera ionización o disociación).

La estabilidad mejorada de las sales de SAME de la presente invención también correlaciona directamente con el tamaño y la forma del producto mismo en la etapa de secado. Ello se debe a que la forma y tamaño de los polvos finales influyen sobre la higroscopicidad del producto, que determina la estabilidad del mismo en la medida en que cuanto más se aproxime el valor de higroscopicidad a cero, mayor será la estabilidad de la sal de SAME.

En particular, los tamaños de partícula de la sal según la presente invención preferentemente se encuentran comprendidos en el intervalo de entre 20 y 500 µm, más preferentemente en el intervalo de entre 50 y 300 µm, y las partículas preferentemente presentan una forma ovalada o esférica, más preferentemente esférica.

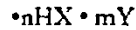
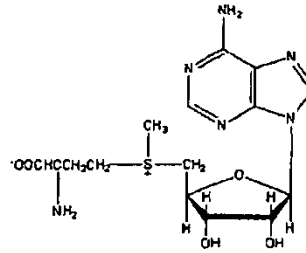
La etapa de secado del producto según la presente invención se produce mediante un etapa de liofilización, precedida por una etapa de congelación mediante enfriamiento por pulverización ultrasónica.

Dicha congelación preferentemente se lleva a cabo siguiendo el método descrito en el documento US707636.

Las sales de SAME según la presente invención contienen además un elevado porcentaje del diastereoisómero activo, (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina, de SAME.

Dicho porcentaje de (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina preferentemente es de por lo menos 80% en peso, más preferentemente de entre 85% y 95%, calculado con respecto a la suma de los dos diastereoisómeros.

Otro objeto de la invención es la utilización de por lo menos las sales de fórmula (I):



(I)

HX es un ácido mineral fuerte que presenta una constante de disociación ácida (pKa) inferior a 2,5;

5 n y m se encuentran comprendidos independientemente en el intervalo de entre 0,5 y 2,0;

Y es un óxido de calcio, óxido de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio y/o una mezcla de los mismos para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de estados depresivos.

10 HX es un ácido seleccionado de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido disulfónico y/o ácido 1,4-butanodisulfónico.

15 Se proporcionan los ejemplos siguientes con el fin de entender mejor la invención, aunque sin limitarla en modo alguna.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1**

20 En dos alícuotas de 100 ml de agua destilada se disolvieron 40 gramos de SAME que contenían, respectivamente, 0,5 ó 2,0 moles de ácido sulfúrico.

25 Las soluciones obtenidas se filtraron a través de filtros de 0,20 µm para clarificarlas por completo.

A las soluciones acuosas preparadas de esta manera se les añadieron, respectivamente, 0,5 o 1,0 moles de óxido de magnesio y se filtraron nuevamente por un filtro de 0,20 µm.

30 Las dos sales preparadas de esta manera se sometieron a congelación rápida con el método de enfriamiento mediante pulverización y posteriormente se sometieron a liofilización.

De esta manera, se obtuvieron dos productos con las composiciones siguientes: SAME · 0,5 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5 Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,4 H<sub>2</sub>O y SAME·2,0 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0 Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,4 H<sub>2</sub>O.

35 Las sales presenta un aspecto cristalino blanco con granulometría en el intervalo de entre 50 y 300 µm y forma perfectamente esférica. Son extremadamente solubles en agua hasta aproximadamente 60 mg/ml.

40 La cromatografía de capa fina de alta resolución demuestra que el producto se encuentra libre de cualquier impureza.

La Tabla 1 proporciona los datos analíticos de las dos sales anteriormente indicadas.

**Ejemplo 2**

45 Se prepararon dos soluciones acuosas que contienen SAME y ácido sulfúrico según el método descrito en el Ejemplo 1.

A las soluciones acuosas preparadas de esta manera se les añadieron, respectivamente, 0,5 o 1,0 moles de cloruro e magnesio y se filtraron nuevamente por un filtro de 0,20 µm.

50 Las dos sales preparadas de esta manera se sometieron a congelación rápida con el método de enfriamiento mediante pulverización y posteriormente se sometieron a liofilización, tal como en el Ejemplo 1.

De esta manera, se obtuvieron seis productos con las composiciones siguientes:  
 $\text{SAME} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 0,5 \text{MgCl}_2 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$  y  $\text{SAME} \cdot 2,0 \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 1,0 \text{MgCl}_2 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$ .

5 Las sales presentan un aspecto cristalino blanco con granulometría en el intervalo de entre 50 y 300  $\mu\text{m}$  y forma perfectamente esférica. Son extremadamente solubles en agua hasta aproximadamente 60 mg/ml.

La cromatografía de capa fina de alta resolución demuestra que el producto se encuentra libre de cualquier impureza.

10 La Tabla 1 proporciona los datos analíticos de las dos sales mencionadas anteriormente.

### Ejemplo 3

15 Se prepararon dos soluciones acuosas que contienen SAME y ácido sulfúrico según el método descrito en el Ejemplo 1.

A las soluciones acuosas preparadas de esta manera se les añadieron, respectivamente, 0,5 o 1,0 moles de  $\text{CaCl}_2$  y se filtraron nuevamente por un filtro de 0,20  $\mu\text{m}$ .

20 A continuación, la solución se congeló y se liofilizó mediante enfriamiento por pulverización y posteriormente se sometió a liofilización.

De esta manera, se obtuvieron seis productos con las composiciones siguientes:  
 $\text{SAME} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 0,5 \text{CaCl}_2 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$  y  $\text{SAME} \cdot 2,0 \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 1,0 \text{MgCl}_2 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$ .

25 Las sales presentan un aspecto cristalino blanco con granulometría en el intervalo de entre 50 y 300  $\mu\text{m}$  y forma perfectamente esférica. Son extremadamente solubles en agua hasta aproximadamente 60 mg/ml.

30 La cromatografía de capa fina de alta resolución demuestra que el producto se encuentra libre de cualquier impureza.

La Tabla 1 proporciona los datos analíticos de las dos sales anteriormente indicadas.

### Ejemplo 4

35 En dos alícuotas de 100 ml de agua destilada se disolvieron 40 gramos de SAME que contenían, respectivamente, 0,5 ó 2,0 moles de ácido clorhídrico.

Las soluciones obtenidas se filtraron a través de filtros de 0,20  $\mu\text{m}$  para clarificarlas por completo.

40 A las soluciones acuosas preparadas de esta manera se les añadieron, respectivamente, 0,5 o 1,0 moles de sulfato de magnesio y se filtraron nuevamente por un filtro de 0,20  $\mu\text{m}$ .

45 Las dos sales preparadas de esta manera se sometieron a congelación rápida con el método de enfriamiento mediante pulverización y posteriormente se sometieron a liofilización.

De esta manera, se obtuvieron dos productos con las composiciones siguientes:  $\text{SAME} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 0,5 \text{Mg}_2\text{SO}_4 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$  y  $\text{SAME} \cdot 2,0 \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 1,0 \text{Mg}_2\text{SO}_4 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$ .

50 Las sales presenta un aspecto cristalino blanco con granulometría en el intervalo de entre 50 y 300  $\mu\text{m}$  y forma perfectamente esférica. Son extremadamente solubles en agua hasta aproximadamente 60 mg/ml.

La cromatografía de capa fina de alta resolución demuestra que el producto se encuentra libre de cualquier impureza.

55 La Tabla 1 proporciona los datos analíticos de las dos sales anteriormente indicadas.

### Ejemplo 5

60 Se prepararon dos soluciones acuosas que contienen SAME y ácido sulfúrico según el método descrito en el Ejemplo 4.

A las soluciones acuosas preparadas de esta manera se les añadieron, respectivamente, 0,5 o 1,0 moles de cloruro de magnesio y se filtraron nuevamente por un filtro de 0,20  $\mu\text{m}$ .

65

## ES 2 536 402 T3

A continuación, la solución se congeló y se liofilizó mediante enfriamiento por pulverización y posteriormente se sometió a liofilización.

De esta manera, se obtuvieron seis productos con las composiciones siguientes:

5 SAME · 0,5 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5 MgCl<sub>2</sub> · 0,4 H<sub>2</sub>O y SAME · 2,0 HCl · 1,0 MgCl<sub>2</sub> · 0,4 H<sub>2</sub>O.

Las sales presentan un aspecto cristalino blanco con granulometría en el intervalo de entre 50 y 300 µm y forma perfectamente esférica. Son extremadamente solubles en agua hasta aproximadamente 60 mg/ml.

10 La cromatografía de capa fina de alta resolución demuestra que el producto se encuentra libre de cualquier impureza.

La Tabla 1 proporciona los datos analíticos de las dos sales mencionadas anteriormente.

### 15 **Ejemplo 6**

Se prepararon dos soluciones acuosas que contienen SAME y ácido sulfúrico según el método descrito en el Ejemplo 4.

20 A las soluciones acuosas preparadas de esta manera se les añadieron, respectivamente, 0,5 o 1,0 moles de cloruro de calcio y se filtraron nuevamente por un filtro de 0,20 µm.

A continuación, la solución se congeló y se liofilizó mediante enfriamiento por pulverización y posteriormente se sometió a liofilización.

25

De esta manera, se obtuvieron seis productos con las composiciones siguientes:

SAME · 0,5 HCl · 0,5 CaCl<sub>2</sub> · 0,4 H<sub>2</sub>O y SAME · 2,0 HCl · 1,0 CaCl<sub>2</sub> · 0,4 H<sub>2</sub>O.

30 Las sales presentan un aspecto cristalino blanco con granulometría en el intervalo de entre 50 y 300 µm y forma perfectamente esférica. Son extremadamente solubles en agua hasta aproximadamente 60 mg/ml.

La cromatografía de capa fina de alta resolución demuestra que el producto se encuentra libre de cualquier impureza.

35 La Tabla 1 proporciona los datos analíticos de las dos sales anteriormente indicadas.

Tabla 1

Sal de SAME	Ejemplo	% de SAME	% de ácido	% de óxido/sal
SAME · 0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> · 0,5MgSO <sub>4</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 1	78,6	9,7	11,7
SAME · 2,0H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> · 1,0MgSO <sub>4</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 1	56,0	27,4	16,6
SAME · 0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> · 0,5MgCl <sub>2</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 2	80,5	9,9	9,6
SAME · 2,0H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> · 1,0MgCl <sub>2</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 2	57,7	28,5	13,7
SAME · 0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> · 0,5CaCl <sub>2</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 3	71,2	8,8	20,0
SAME · 2,0H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> · 1,0CaCl <sub>2</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 3	56,4	27,9	15,7
SAME · 0,5HCl · 0,5MgSO <sub>4</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 4	83,6	3,9	12,5
SAME · 2,0HCl · 1,0MgSO <sub>4</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 4	75,0	13,9	11,9
SAME · 0,5HCl · 0,5MgCl <sub>2</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 5	85,8	4,0	10,2
SAME · 2,0HCl · 1,0MgCl <sub>2</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 5	70,3	13,0	16,7
SAME · 0,5HCl · 0,5CaCl <sub>2</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 6	84,3	4,0	11,7
SAME · 2,0HCl · 1,0CaCl <sub>2</sub> · 0,4H <sub>2</sub> O	Ej. 6	68,2	12,6	19,2

## ES 2 536 402 T3

En las Tablas 2 a 13, a continuación, se proporcionan los valores de porcentaje que se obtuvieron en los ensayos de estabilidad realizados en los productos de los Ejemplos 1 a 6. Los ensayos de estabilidad se llevaron a cabo en calefactores termostatzados a 40°C y con 75% de H.R. (Tablas 2 a 7), así como a 25°C y con 60% de H.R. (Tablas 8 a 13), conservando las muestras en aluminio termosellado/bolsas de aluminio siguiendo los criterios siguientes:

5

Tabla 2

Ejemplo 1

10

SAMe · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5MgSO<sub>4</sub> · 0,4H<sub>2</sub>O y SAMe · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0MgSO<sub>4</sub> · 0,4H<sub>2</sub>O

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
0,57	0,57	0,65	0,96	1,40	2,18
0,34	0,33	0,44	0,61	1,02	1,59

Tabla 3

15

Ejemplo 2

SAMe · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5MgCl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0MgCl<sub>2</sub>

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
0,61	0,36	0,70	1,16	1,66	2,45
0,52	0,19	0,34	0,82	1,12	1,87

Tabla 4

20

Ejemplo 3

SAMe · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5CaCl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0CaCl<sub>2</sub>

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
0,23	0,48	0,76	1,48	1,98	3,99
0,35	0,17	0,42	0,92	1,52	2,70

25

Tabla 5

Ejemplo 4

SAMe · 0,5HCl · 0,5MgSO<sub>4</sub> y SAMe · 2,0HCl · 1,0MgSO<sub>4</sub>

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
0,82	0,48	0,78	1,54	1,98	2,78
0,52	0,27	0,49	0,67	1,46	1,62

30

Tabla 6

Ejemplo 5

35

SAMe · 0,5HCl · 0,5MgCl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0HCl · 1,0MgCl<sub>2</sub>

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
0,54	0,56	0,87	1,45	1,99	2,67
0,44	0,27	0,45	1,14	1,45	1,89

Tabla 7

40

Ejemplo 6

SAMe · 0,5HCl · 2,0CaCl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0HCl · 1,0CaCl<sub>2</sub>

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
0,45	0,66	0,86	1,63	1,97	2,96
0,34	0,36	0,59	0,95	1,37	2,20



Tabla 8

Ejemplo 1

5

SAMe · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,4H<sub>2</sub>O y SAMe · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,4H<sub>2</sub>O

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
0,57	0,23	0,45	0,65	0,87	0,99
0,34	0,14	0,28	0,45	0,69	0,92

Tabla 9

10 Ejemplo 2

SAMe · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5Mg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0Mg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
0,61	0,12	0,25	0,35	0,57	0,79
0,52	0,10	0,18	0,25	0,49	0,62

Tabla 10

15

Ejemplo 3

SAMe · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5CaCl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0CaCl<sub>2</sub>

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
0,23	0,23	0,35	0,57	0,78	0,99
0,35	0,16	0,29	0,35	0,68	0,82

20 Tabla 11

Ejemplo 4

SAMe · 0,5HCl · 0,5MgSO<sub>4</sub> y SAMe · 2,0HCl · 1,0MgSO<sub>4</sub>

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
0,82	0,31	0,46	0,77	0,94	1,19
0,52	0,19	0,28	0,41	0,65	0,87

25

Tabla 12

Ejemplo 5

30 SAMe · 0,5HCl · 0,5MgCl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0HCl · 1,0MgCl<sub>2</sub>

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
0,54	0,35	0,43	0,76	0,90	1,07
0,44	0,17	0,37	0,58	0,74	0,98

Tabla 13

35 Ejemplo 6

SAMe · 0,5HCl · 2,0CaCl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0HCl · 1,0CaCl<sub>2</sub>

% de humedad K.F.	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
0,45	0,21	0,42	0,67	0,84	1,06
0,34	0,13	0,25	0,48	0,64	0,97

En las Tablas 14 a 25, a continuación, se proporcionan los valores de porcentaje de degradación del isómero S,S activo calculado a 40°C y con 75% de H.R. (Tablas 14 a 19) y a 25°C y con 65% de H.R.

40

Tabla 14

# ES 2 536 402 T3

## Ejemplo 1

SAMe · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,4H<sub>2</sub>O y SAMe · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,4H<sub>2</sub>O

T=0	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
98,2	90,8	88,8	85,6	82,6	78,6
97,5	91,3	89,4	84,1	81,3	75,8

5 Tabla 15

## Ejemplo 2

SAMe · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5MgCl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0MgCl<sub>2</sub>

T=0	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
98,2	89,8	86,8	83,6	80,6	77,6
97,2	89,3	85,3	83,3	89,3	75,3

10

Tabla 16

## Ejemplo 3

15 SAMe · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5MgCl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0MgCl<sub>2</sub>

T=0	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
98,2	89,8	86,8	83,6	80,6	77,6
97,2	89,3	85,3	83,3	89,3	75,3

Tabla 17

## Ejemplo 4

20

SAMe · 0,5HCl · 0,5MgSO<sub>4</sub> y SAMe · 2,0HCl · 1,0MgSO<sub>4</sub>

T=0	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
98,9	92,8	87,8	84,6	89,6	72,6
98,0	89,9	87,9	83,0	79,1	73,3

Tabla 18

25 Ejemplo 5

SAMe · 0,5HCl · 0,5MgCl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0HCl · 1,0MgCl<sub>2</sub>

T=0	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
98,9	92,5	89,8	84,5	82,6	76,6
97,4	92,9	87,8	83,4	82,1	78,2

Tabla 19

30

## Ejemplo 6

SAMe · 0,5HCl · 2,0CaCl<sub>2</sub> y SAMe · 2,0HCl · 1,0CaCl<sub>2</sub>

T=0	% a los 30 días	% a los 60 días	% a los 90 días	% a los 120 días	% a los 180 días
97,6	92,3	91,8	85,4	83,6	80,6
97,9	92,3	88,9	85,4	82,5	79,2

Tabla 20

Ejemplo 1

5 SAME · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5MgSO<sub>4</sub> · 0,4H<sub>2</sub>O y SAME · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,4 H<sub>2</sub>O

T=0	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
98,2	97,8	96,8	95,6	92,6	88,6
97,5	97,3	96,4	94,1	91,3	89,8

Tabla 21

Ejemplo 2

10 SAME · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5MgCl<sub>2</sub> y SAME · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0MgCl<sub>2</sub>

T=0	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
98,2	97,8	96,8	93,6	90,6	87,6
97,2	96,3	95,3	93,3	91,0	88,0

Tabla 22

15 Ejemplo 3

SAME · 0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 0,5CaCl<sub>2</sub> y SAME · 2,0H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1,0CaCl<sub>2</sub>

T=0	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
98,2	97,8	96,7	93,6	90,8	88,6
97,2	95,9	94,9	93,8	91,2	87,8

Tabla 23

20 Ejemplo 4

SAME · 0,5HCl · 0,5MgSO<sub>4</sub> y SAME · 2,0HCl · 1,0MgSO<sub>4</sub>

T=0	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
98,9	97,8	95,8	94,3	91,6	88,2
98,0	86,5	95,6	93,0	91,1	88,2

25 Tabla 24

Ejemplo 5

SAME · 0,5HCl · 0,5MgCl<sub>2</sub> y SAME · 2,0HCl · 1,0MgCl<sub>2</sub>

T=0	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
98,9	96,5	94,8	93,7	92,6	89,5
97,4	96,6	95,7	94,7	92,5	88,0

30 Tabla 25

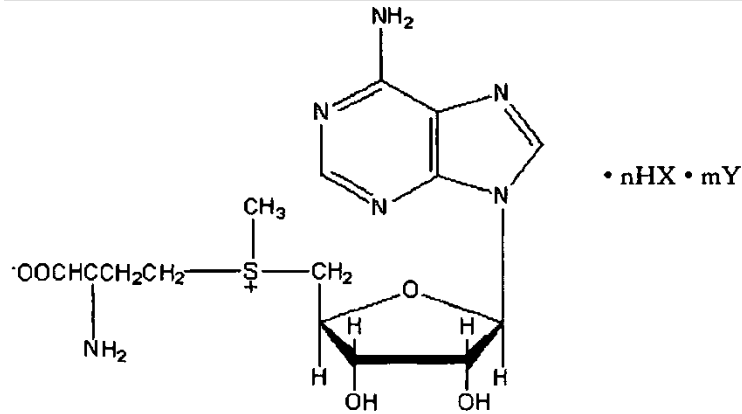
Ejemplo 6

35 SAME · 0,5HCl · 2,0CaCl<sub>2</sub> y SAME · 2,0HCl · 1,0CaCl<sub>2</sub>

T=0	% a los 30 días	% a los 90 días	% a los 180 días	% a los 360 días	% a los 720 días
97,6	96,3	95,5	94,4	93,1	91,6
97,9	96,3	95,4	94,2	92,6	89,8

REIVINDICACIONES

1. Sales de S-adenosilmetionina (SAME) de fórmula (I):



(I)

5

en la que:

10 HX es un ácido mineral fuerte que presenta una constante de disociación ácida (pKa) inferior a 2,5 seleccionado de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido disulfónico y/o ácido 1,4-butanodisulfónico;

n m y son independientemente un número en el intervalo de 0,5 a 2,0;

15

Y es un óxido de calcio, óxido de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio y/o una mezcla de los mismos.

2. Sal según la reivindicación 1, en la que Y es MgCl<sub>2</sub>.

20

3. Sal según la reivindicación 1, en la que Y es CaCl<sub>2</sub>.

4. Sal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de partículas ovaladas o esféricas.

25

5. Sal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que presenta un tamaño de partícula en el intervalo de 20 a 500 µm.

6. Sal según la reivindicación 5, que presenta un tamaño de partícula en el intervalo de 50 a 300 µm.

30

7. Sal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende por lo menos 70% en peso de SAME, preferentemente de 75 a 90%.

8. Utilización de por lo menos una sal según las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los estados depresivos.