

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 310**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)  
**A61P 19/00** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)  
**A61P 21/00** (2006.01)  
**A61K 9/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2010 E 10703355 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2393475**

54 Título: **Composiciones bucosolubles que contienen al menos una sal de S-adenosilmetionina (SAMe)**

30 Prioridad:

**09.02.2009 IT MI20090162**  
**23.06.2009 US 219553 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.06.2015**

73 Titular/es:

**GRAAL SRL (100.0%)**  
**Via Manzoni, 37**  
**20900 Monza, IT**

72 Inventor/es:

**SENECI, ALESSANDRO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 539 310 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones bucosolubles que contienen al menos una sal de S-adenosilmetionina (SAmE)

5 La S-adenosilmetionina (SAmE) es una importante molécula fisiológica descubierta en 1952 que se forma en el cuerpo a partir de la combinación del aminoácido esencial metionina con trifosfato de adenosina (ATP), en una reacción muy exigente en lo que se refiere al consumo de energía, controlada por la enzima SAmE sintetasa.

La principal fuente natural de SAmE para los seres humanos es a través de la toma de alimento con alto contenido de proteína de su precursor metionina. Se calcula que una persona con una dieta normoproteínica ingiere al día de media aproximadamente 1 gramo de metionina que se va a convertir en SAmE.

10 La semivida de la SAmE en el hígado es muy corta (aproximadamente 5 minutos), lo que demuestra la avidéz del órgano por esta molécula.

Una nutrición buena y equilibrada representa el factor clave para suministrar al cuerpo la biodisponibilidad diaria requerida de SAmE que se puede suponer que es de aproximadamente 500 mg y niveles en plasma entre 20 y 50 mg/ml (Bottiglieri T.: SAmE: from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotropic molecule. Am. J. Clin. Nutr., 2002, 76:1151S-1157S).

15 Las condiciones de deficiencia más conocidas están representadas, por ejemplo, por la senescencia en la que se produce una caída de SAmE que supera 50%, enfermedades neurológicas que implican la esfera emocional (síndromes depresivos en general) y la esfera cognitiva (demencia), trastornos hepáticos tanto agudos como crónicos (esteatosis alcohólica, hepatitis aguda y crónica, cirrosis alcohólica y posviral, colestasis intrahepática) y por enfermedades musculoesqueléticas degenerativas que se distinguen por trastornos de la movilidad (osteoartritis) (Grazi S., Costa M.: SAmE: The safe and natural way to combat depression and relieve the pain of osteoarthritis. Prima Health, Rocklin, CA, 1999).

El aporte complementario de SAmE exógena sigue la misma ruta metabólica que la molécula natural derivada de metionina nutricional.

25 La idea de administrar SAmE exógena a los pacientes siguió al descubrimiento de la molécula en los cincuenta, pero solamente después de la segunda mitad de los setenta se puso en práctica con la introducción en el mercado farmacéutico de las primeras preparaciones, administradas parenteralmente (tanto endovenosas como intramusculares) o bucalmente (comprimidos tragables bien gastroprotegidos o bien gastrorresistentes) de sales de SAmE (tales como, por ejemplo, tosilato, butanodisulfonato o fitato), estables a temperatura ambiente.

30 En particular, las patentes de Estados Unidos US3954726 y US4057672 describen sales relativamente estables de S-adenosilmetionina, es decir, hasta 25°C y 45°C, respectivamente. Por otra parte, la patente de Estados Unidos US4465672 describe sales estables de S-adenosilmetionina con 5 moles de un ácido sulfónico con un pK menor de 2,5.

35 En resumen, la SAmE no salificada es muy inestable a temperaturas por encima de 0°C. Junto con la termolabilidad, el segundo factor importante de degradación de la molécula está representado por su higroscopicidad, que se puede sortear conservando las sales termoestables de SAmE en cubiertas de protección especiales o liofilizando la sal bajo vacío y poniéndola en un vial.

40 La disponibilidad de preparaciones farmacéuticas estables basadas en sales de SAmE permitió llevar a cabo varias pruebas clínicas en diversos usos terapéuticos tales como síndromes depresivos, demencia, hepatopatías, osteoartritis, fibromialgia, observando una eficacia clínica probada combinada con alta tolerancia a la molécula (Friedel HA, Goa KL, Benfield P.: SAmE: A review of its therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. Drugs, 1989, 38:389-415).

Después de usarse por primera vez en Italia, el uso de SAmE en la industria farmacéutica se extendió a otros países tales como España, Alemania, Rusia y China en los 80-90.

45 Finalmente, empezando en 1999, la SAmE, salificada con tosilato o butanodisulfonato, se introdujo en los EE. UU. de A. como complemento alimentario todavía en forma de comprimidos tragables gastroprotegidos dosificados en 200 y 400 mg de ingrediente activo.

Aunque la administración parenteral (es decir, endovenosa o intramuscular) de SAmE exógena garantiza altos niveles de biodisponibilidad en plasma (correspondientes a aproximadamente 90-100% de la dosis administrada), la toma bucal de SAmE a través de comprimidos gastroprotegidos tragables solo produce bajos niveles en plasma de

la molécula no modificada, es decir < 5-10% de la dosis administrada.

Esta considerable diferencia de biodisponibilidad deriva del alto metabolismo presistémico a nivel hepático de la SAME tomada bucalmente en forma gastroprotegida (es decir gastrorresistente, capaz de pasar inalterada a través del ambiente gástrico y disolverse solamente a nivel intestinal, afluente de la vena portal).

5 De hecho, se sabe que la toma bucal de SAME, radiomarcada en el carbono del grupo metilo, conduce a un metabolismo hepático intensivo determinable en aproximadamente 60% de la radiactividad administrada (Giuliodori P. y cols. - Metabolism of exogenous SAME in humans and its significance in the therapeutic use of the drug. Proceedings of the Workshop "Methionine Metabolism: Molecular Mechanism and Clinical Implications". Madrid, España, Jarpoy Editores, 1998:159-163).

10 El alto metabolismo presistémico en el hígado depende de la absorción selectiva de la SAME a nivel entérico, debido a la formulación gastroprotegida de la misma adecuada para facilitar la transferencia directa de la misma al hígado a través del sistema venoso portal enterohepático dominante.

Los niveles de biodisponibilidad sistémica de la molécula son disminuidos drásticamente por la avidez metabólica del hígado para la SAME.

15 Aunque este alto metabolismo presistémico de la SAME no es perjudicial en sujetos que sufren enfermedades hepáticas, por el contrario, pone en peligro intensamente a sujetos que toman bucalmente la molécula para obtener un beneficio clínico relacionado con otras enfermedades mórbidas, en particular sujetos que sufren síndromes depresivos u osteoartritis, en cuyo caso se requiere el tropismo molecular del SAME extrahepático.

20 Se ha demostrado en sujetos deprimidos que la pequeña cantidad plasmática de SAME que escapa de la absorción hepática todavía es capaz de vencer el obstáculo de la barrera hematoencefálica y acumularse en pequeñas cantidades en el líquido cefalorraquídeo. En cuanto a pacientes que sufren osteoartritis, la SAME también es capaz de concentrarse en el líquido sinovial de las articulaciones.

Así, aunque penalizada por el intenso efecto de primer paso, la SAME bucal gastroprotegida alcanza las zonas terapéuticas elegidas en cantidades muy pequeñas.

25 Por lo tanto, existe la necesidad de incrementar la biodisponibilidad sistémica de la SAME y/o sus sales, cuando se administran bucalmente, a fin de hacerla más adecuada para tratar enfermedades extrahepáticas, por ejemplo, las que se refieren al sistema nervioso central o el sistema osteoarticular.

30 Se ha encontrado sorprendentemente ahora que es posible vencer el obstáculo del metabolismo presistémico hepático de las sales de SAME, relacionado con las formulaciones bucales tragables y gastrorresistentes actuales, a través de la formulación en composiciones bucosolubles no gastrorresistentes. Preferiblemente, dichas composiciones bucosolubles se caracterizan por que tienen una gran palatabilidad, que garantiza la fácil administración bucal de las mismas.

35 A través de formulaciones bucosolubles, las sales de SAME se administran y se absorben directamente en la cavidad bucal generando una absorción mucho más rápida y una biodisponibilidad considerablemente superior con respecto al método de administración actual de comprimidos gastrorresistentes, considerando la misma dosis de ingrediente activo.

Un efecto técnico similar es interpretable a la luz del hecho de que el sistema hemático bucal vierte en la vena cava superior sorteando el sistema venoso portal responsable del conocido efecto de primer paso, mejorando así la biodisponibilidad sistémica.

40 Así, la presente invención se refiere a composiciones bucosolubles para uso bucal en la forma de un comprimido bucosoluble que contiene al menos una sal de SAME combinada con excipientes fisiológicamente aceptables que comprenden óxido magnésico ligero.

Las composiciones bucosolubles de la invención se caracterizan preferiblemente por que tienen una gran palatabilidad que garantiza la fácil administración bucal de las mismas.

45 Dicha gran palatabilidad también determina en el sujeto tratado (ser humano o animal) un mayor período de permanencia de la composición en la cavidad bucal, y un impulso de tragar inferior consiguiente, que contribuye a mejorar la velocidad de absorción y la biodisponibilidad del ingrediente activo.

Según la presente invención, el término "SAME" se usa para indicar tanto la mezcla racémica como los

diastereoisómeros simples (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(RS)-(+)-SAME] y (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(SS)-(+)-SAME], incluso en mezclas diferentes de la racémica.

5 Según la presente invención, las sales de SAME se seleccionan preferiblemente de entre tosilato (para-toluenosulfonato), butanodisulfonato, fitato o una mezcla de los mismos. Dicha al menos una sal de SAME está comprendida en las composiciones según la invención en una cantidad que varía de 5 a 70% en peso, preferiblemente de 7 a 50% en peso, con respecto al peso de la composición.

Según la invención, dichos intervalos de porcentaje se refieren a la cantidad total de la sal de SAME, o a la cantidad total de las sales de SAME en la mezcla, contenida en la composición.

10 Las composiciones bucosolubles de la invención se formulan en forma de comprimidos bucosolubles. Las composiciones de la invención también se pueden formular en forma de un comprimido sublingual.

Según la invención, el término "sublingual" se refiere a composiciones que se deben colocar específicamente bajo la lengua a fin de disolver y liberar el ingrediente activo.

15 Según la invención, el término "bucosoluble" se refiere a una composición capaz de disolverse y liberar inmediatamente el ingrediente activo contenido en la misma al ponerse en contacto con la mucosa bucal. De este modo, el ingrediente activo puede ser absorbido directamente en la mucosa bucal, sorteando así el sistema hepático.

Según la invención, por lo tanto, el término bucosoluble se usa preferiblemente para indicar composiciones que se van a introducir en la cavidad bucal.

20 A fin de obtener la forma bucosoluble, las composiciones de la invención se formulan preferiblemente usando las siguientes clases de excipientes: diluyentes, agregantes o agentes aglutinantes, lubricantes, deslizantes, desagregantes, solubilizantes, edulcorantes, agentes saborizantes y/o ajustadores del pH.

25 Más preferiblemente, las composiciones bucosolubles según la invención se formulan con óxido magnésico ligero, hidróxido magnésico, ácido algínico, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados (palma, oleico, behénico), mantequilla de cacao, pasta de cacao, xilitol, maltitol, sorbitol, manitol, sucralosa, acesulfamo K, ciclamato, aspartamo, sacarosa, neohesperidina, fructosa, dextrosa, maltosa, malta secada por pulverización, aspartato sódico, maltodextrinas, inositol, inulina, quitosano, levadura de cerveza o una mezcla de los mismos.

En particular, a fin de obtener la forma bucosoluble, dichos excipientes están presentes en las composiciones de la invención en una cantidad que varía de 20% a 95% en peso, con respecto al peso total de la formulación.

30 El término "efervescente" se refiere en cambio a composiciones capaces de generar dióxido de carbono cuando se ponen en contacto con agua y/o con el ambiente yugal, en presencia de saliva y se dividen en:

- A: comprimidos bucosolubles ligeramente efervescentes. Así, capaces de generar una ligera efervescencia capaz de garantizar una gran palatabilidad asociada con un tiempo de disolución de menos de 10 minutos.
- B: comprimidos efervescentes clásicos. Para ser disueltos en agua y para ser tomados en pequeños sorbos.

35 A fin de obtener la forma efervescente, las composiciones se formulan preferiblemente usando ácidos di- y tricarbónicos o una mezcla de los mismos.

Más preferiblemente, las composiciones efervescentes se formulan con dihidrato y monohidrato de citrato sódico, carbonato sódico, carbonato disódico, bicarbonato potásico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, fosfato monosódico, ácido algínico, hidroxicarbonato magnésico o una mezcla de los mismos.

40 En particular, a fin de obtener la forma efervescente, dichos excipientes están presentes en las composiciones de la invención en una cantidad que varía de 30% a 95% en peso, con respecto al peso total de la formulación.

Por lo tanto, las composiciones se pueden formular en forma bucosoluble, o una forma bucosoluble y efervescente combinada.

45 El término "gran palatabilidad", según la invención, se refiere a composiciones que tienen un sabor particularmente agradable que se pueden administrar fácilmente bucalmente independientemente del hecho de que los ingredientes activos contenidos en las mismas puedan tener un sabor desagradable, amargo y/o agrio.

Excipientes útiles adicionales según la invención se seleccionan entre citrato sódico, cálcico, magnésico, potásico, fosfato sódico, cálcico, magnésico, potásico, óxido magnésico ligero, hidróxido magnésico, hidroxicarbonato magnésico, carbonato sódico, cloruro sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido algínico, ácido esteárico y sus sales, ácido oleico, 1-leucina, behenato de glicerol, hidroxipropilmetilcelulosa, aceites vegetales hidrogenados (tales como, por ejemplo, aceite de palma), mantequilla de palma, mantequilla de cacao, pasta de cacao, polvo de cacao, xilitol, maltitol, sorbitol, manitol, sucralosa, acesulfamo K, ciclamato sódico, aspartamo, sacarosa, eritritol, extracto de cítricos, fructosa, dextrosa, maltosa, malta secada por pulverización, aspartato sódico, neohesperidina, maltodextrinas, inositol, inulina, levadura de cerveza, gel de sílice, fibras vegetales (tales como, por ejemplo, fibra de guisante), quitosano, agentes aromatizantes (aceites esenciales, polvos y similares): menta (menta piperita, menta verde, menta dulce), anetol de badián, vainilla, salvia, hígado, glutamato sódico, harina de pescado, pollo, pomelo, melocotón, lima o una mezcla de los mismos.

Las composiciones según la presente invención también pueden contener al menos un ingrediente activo adicional en combinación con dicha al menos una sal de SAME, manteniendo la gran palatabilidad de las composiciones. Dicho ingrediente activo adicional se selecciona preferiblemente de entre vitaminas, aminoácidos, glicosaminoglicanos, flavolignanicos, hormonas, sustancias naturales de origen animal o vegetal, enzimas, polisacáridos, probióticos o una mezcla de los mismos.

En particular, dicho ingrediente activo adicional se puede seleccionar de entre vitaminas del grupo B tales como, por ejemplo, vitamina B6, vitamina B12, vitamina B9 (ácido fólico), foliato de metilo, vitamina C; sales magnésicas; taurina, triptófano, glutatión reducida, n-acetilcisteína, tirosina; ácido hialurónico, silimarina, silibina, 1-teanina, melatonina, bromelaína, hipérico, ácido lipoico, licopenos, bioflavonoides, rutina, valeriana, glucosamina, sulfato de condroitina, quitosano, ácido ursodesoxicólico, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus vulgaris*, *Bifidum bacterium brevis*, *Bifidum infantis*, *Bifidum bacterium lactis*, *Bifidum bacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*; melisa, canela, espino, granadilla, hinojo, ajo desecado, cebolla, melaleuca, naranja dulce, camomila, tomillo (en forma de aceites esenciales, tinturas madre, glicéridos macerados o polvos), betaína, ácido aspártico, glutamina, fosfoserina, fosfatidilserina, colina, coenzima Q10, dimetilglicina, butirato de hidroximetilo, lactoferrina, metilsulfonilmetano, homotaurina, ácido p-aminobenzoico (PABA), *Monascus purpureus* o una mezcla de los mismos.

Dicho al menos un ingrediente activo adicional está contenido en la composición de la invención en una cantidad que varía de 0,05% a 70%, preferiblemente de 0,1 a 55%, con respecto al peso total de la composición.

Dicha cantidad varía dependiendo de las características del ingrediente activo adicional seleccionado.

En particular, en el caso de que el ingrediente activo adicional sea de las susodichas vitaminas del grupo B, la dosis según la invención varía de 0,00001 a 3%, preferiblemente de 0,00005 a 1%, con respecto al peso total de la composición.

Según se menciona anteriormente, la administración de la composición según la presente invención garantiza una biodisponibilidad mejorada del fármaco, con respecto a las composiciones ya disponibles en el mercado; de hecho, la administración de la invención permite alcanzar el límite superior en plasma del ion SAME (concentración en plasma máxima) dentro de un período de tiempo comprendido entre 1 y 2 horas desde la toma, preferiblemente en menos de aproximadamente 1 hora y media, con respecto a un período de tiempo de aproximadamente 5 horas observado con respecto a un comprimido gastrorresistente tragable disponible en el mercado.

Dicho límite superior en plasma de la invención corresponde a un valor de la concentración en plasma del ion SAME mayor de 40-50% con respecto al valor base, preferiblemente equivalente a un valor superior a 48% con respecto al valor base, en lugar del 1% observado con un comprimido gastrorresistente tragable disponible en el mercado. Así, la presente invención también se dirige a proporcionar un método para obtener el límite superior en plasma del ion SAME en un período de tiempo comprendido entre 1 y 2 horas desde la toma, preferiblemente en un período de tiempo de aproximadamente 1 hora y media, caracterizado por la toma de la composición según la presente invención.

En particular, el método de la presente invención determina una concentración en plasma del ion SAME mayor de 40-50% con respecto al valor base, preferiblemente mayor de un valor de aproximadamente 48%, con respecto al valor base.

La presente invención se dirige así a proporcionar un método para incrementar la concentración en plasma del ion SAME caracterizado por administrar la composición de la invención.

En particular, según el método de la invención, el valor de la concentración en plasma del ion SAME se incrementa de 30 a 40% en un período de tiempo comprendido preferiblemente entre 20 y 40 minutos después de administrar la

susodicha composición. Más preferiblemente, el valor de la concentración en plasma del ion SAME se incrementa en aproximadamente 35% después de aproximadamente 30 minutos desde la toma de la composición de la invención.

5 Según el método de la invención, el límite superior en plasma del ion SAME (concentración en plasma máxima) se alcanza en un período de tiempo comprendido entre 1 y 2 horas, aunque la concentración en plasma ya se incrementa considerablemente después de un período de tiempo comprendido entre 20 y 40 minutos desde la toma, garantizando así la eficacia rápida.

10 Por otra parte, la presente invención se refiere a composiciones bucosolubles que contienen al menos una sal de SAME combinada con excipientes fisiológicamente aceptables que comprenden óxido magnésico ligero usadas para el tratamiento, humano o veterinario, de enfermedades neuropsiquiátricas, osteoarticulares o hepáticas y/o el tratamiento de enfermedades o molestias que derivan de las susodichas enfermedades, en particular, enfermedades y/o trastornos relacionados con la esfera emocional (síndromes depresivos en general, ansiedad) y la esfera cognitiva (demencia), trastornos hepáticos tanto agudos como crónicos (esteatosis alcohólica, hepatitis aguda y crónica, cirrosis alcohólica y posviral, colestasis intrahepática) y enfermedades musculoesqueléticas degenerativas distinguidas por trastornos de la movilidad (osteoartrosis).

15 Las susodichas composiciones para el uso en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas, osteoarticulares o hepáticas humanas o veterinarias y/o trastornos o molestias que derivan de las susodichas enfermedades también pueden contener ingredientes activos adicionales. Seleccionándose preferiblemente dichos ingredientes activos adicionales de entre vitaminas, aminoácidos, glicosaminoglicanos, flavolignanos, hormonas, sustancias naturales de origen animal o vegetal, enzimas, polisacáridos, probióticos.

20 Las composiciones de la presente invención se pueden preparar a través de un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

Esquema A (para comprimidos o gránulos y cápsulas bucosolubles):

- 1) Pesar los componentes activos y los excipientes;
- 2) Mezclar (mezclador con tornillo giratorio);
- 25 3) Compresión;
- 4) Granulación en seco de los comprimidos obtenidos;
- 5) Compresión final o uso de los gránulos obtenidos en la etapa 4 directamente envasados en saquitos o cápsulas.

Esquema B (para comprimidos o gránulos y cápsulas bucosolubles):

- 1) Pesar los componentes excepto el óxido magnésico ligero y al menos una sal de SAME;
- 30 2) Granulación por medio de una suspensión con una mezcla de humedecimiento formada por una solución acuosa de un excipiente aglutinante;
- 3) Secar sobre un lecho fluido hasta que se obtenga una humedad por debajo de aproximadamente 1%;
- 4) Ajustar el tamaño de los gránulos por medio de un granulador oscilante provisto de una malla de acero inoxidable perforada (preferiblemente con agujeros de 1,5 mm de diámetro);
- 35 5) Mezclar los gránulos + al menos una sal de SAME + óxido magnésico ligero + agentes aromatizantes;
- 6) Compresión final o uso de los gránulos obtenidos en la etapa 5 directamente envasados en saquitos o cápsulas.

Esquema C (para comprimidos o gránulos y cápsulas bucosolubles):

- 1) Pesar todos los componentes;
- 2) Granulación con grasas vegetales fundidas;
- 40 3) Refrigeración y granulación de la mezcla;

4) Ajustar el tamaño de los gránulos por medio de un granulador oscilante provisto de una malla de acero inoxidable perforada (preferiblemente con agujeros de 1,5 mm de diámetro);

5) Compresión final o uso de los gránulos obtenidos en la etapa 4 directamente envasados en saquitos o cápsulas.

5 El procedimiento de la presente invención se realiza preferiblemente manteniendo la temperatura entre aproximadamente 20°C y 30°C, más preferiblemente a aproximadamente 25°C, con una humedad relativa que preferiblemente no supere 28%.

Según el susodicho procedimiento, el producto acabado tiene una humedad relativa preferiblemente por debajo de 3%, más preferiblemente por debajo de 1,5%.

10 Los siguientes ejemplos representan una descripción detallada de las composiciones de la invención sin limitar el contenido de la misma de ningún modo.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

#### Comprimido bucosoluble basado en tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME

Tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME	200 mg (equivalentes a 100 mg del ion SAME) (13,33%)
Ácido fólico	0,15 mg (0,010%)
Vitamina B12	0,001 mg ( $6,6 \cdot 10^{-5}\%$ )
Óxido magnésico ligero	40 mg (2,67%)
Ácido esteárico	90 mg (6%)
Behenato de glicerol	7 mg (0,47%)
Estearato magnésico	10 mg (0,66%)
Aroma de menta	3,53 mg (0,24%)
Mezcla de aromas: (Lima, Granadilla y Espino)	0,3 mg (0,020%)
Gel de sílice	4,53 mg (0,3%)
Xilitol	350 mg (23,33%)
Manitol	793 mg (52,86%)
Sucralosa	1,45 mg (0,1%)
Neohesperidina	0,16 mg (0,010%)
Peso total del comprimido	1.500,12 mg

15 Preferiblemente, se elaboran comprimidos bucosolubles que tienen un diámetro de 19 mm y que pesan aproximadamente 1,50 g.

### Ejemplo 2

#### Comprimido bucosoluble basado en tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME

## ES 2 539 310 T3

Tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME	233 mg (equivalentes a 119,76 mg del ion SAME) (10,53%)
Óxido magnésico ligero	44 mg (2%)
Ácido esteárico	80 mg (3,6%)
Behenato de glicerol	7 mg (0,3%)
Estearato magnésico	10 mg (0,45%)
Aroma de menta	3,53 mg (0,16%)
Aceite esencial de melisa	0,1 mg (0,007%)
Anetol	0,056 mg (0,005%)
Gel de sílice	4,53 mg (0,2%)
Inositol	908 mg (41,08%)
Manitol	470,21 mg (21,25%)
Xilitol	450 mg (20,34%)
Sucralosa	1,6 mg (0,07%)
Neohesperidina	0,18 mg (0,008%)
Peso total del comprimido	2212,21 mg

Preferiblemente, se elaboran comprimidos bucosolubles que tienen un diámetro de 22 mm y que pesan aproximadamente 2,2 g.

### Ejemplo 3

#### Comprimido bucosoluble basado en tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME

Tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME	420 mg (equivalentes a 200 mg del ion SAME) (17,87%)
Óxido magnésico ligero	150 mg (6,38%)
Ácido esteárico	160 mg (6,8%)
Behenato de glicerol	13 mg (0,55%)
Estearato magnésico	20 mg (0,85%)
Xilitol	859,57 mg (36,57%)
Manitol	700 mg (29,78%)
Sucralosa	4,5 mg (0,19%)
Neohesperidina	0,3 mg (0,01%)
Aroma de naranja	14,63 mg (0,62%)

## ES 2 539 310 T3

(continuación)

Gel de sílice	8 mg (0,34%)
Peso total del comprimido	2.350,00 mg

Preferiblemente, se elaboran comprimidos bucosolubles que tienen un diámetro de 22 mm y que pesan aproximadamente 2,4 g.

### 5 Ejemplo 4

#### Comprimido bucosoluble efervescente basado en tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME

Tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME	233 mg (equivalentes a 119,762 mg del ion SAME) (10,30%)
Óxido magnésico ligero	20,5 mg (0,9%)
L-leucina	24 mg (1,06%)
Behenato de glicerol	4mg (0,18%)
Estearato magnésico	1 mg (0,04%)
Polvo de aroma de pomelo	50 mg (2,21%)
Inositol	800 mg (35,36%)
Sucralosa	10 mg (0,44%)
Carbonato disódico anhidro	400 mg (17,68%)
Ácido cítrico	250 mg (11,05%)
Ácido adípico	250 mg (11,05%)
Carbonato sódico	200 mg (8,85%)
Gel de sílice	20 mg (0,88%)
Peso total del comprimido	2262,50 mg

Preferiblemente, se elaboran comprimidos que tienen un diámetro de 22 mm y que pesan aproximadamente 2,2 g.

### Ejemplo 5

#### Comprimido bucosoluble basado en tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME (uso veterinario)

Tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME	233 mg (equivalentes a 119,762 mg del ion SAME) (9,19%)
Óxido magnésico ligero	38,5 mg (1,52%)
Behenato de glicerol	7 mg (0,27%)
Ácido esteárico	80 mg (3,15%)
Aroma de hígado	2 mg (0,08%)
Aroma de levadura	1 mg (0,04%)

## ES 2 539 310 T3

(continuación)	
Gel de sílice	20 mg (0,79%)
Hígado seco	500 mg (19,72%)
Levadura seca	1200 mg (47,32%)
Sulfato de glucosamina	250 mg (9,87%)
Glutamato monosódico	50 mg (1,97%)
Cloruro sódico	20 mg (0,79%)
Xilitol	134 mg (5,28%)
Neohesperidina	0,2 mg (0,01%)
Peso total del comprimido	2.535,70 mg

Preferiblemente, se elaboran comprimidos bucosolubles que tienen un diámetro de 22 mm y que pesan aproximadamente 2,5 g.

### 5 Ejemplo 6

#### Comprimido bucosoluble basado en butanosulfonato de SAME (uso veterinario)

Butanosulfonato de SAME	233 mg (equivalentes a 119,762 mg del ion SAME) (10,19%)
Óxido magnésico ligero	38,5 mg (1,68%)
Behenato de glicerol	7 mg (0,31%)
Ácido esteárico	80 mg (3,5%)
Aroma de hígado	2 mg (0,09%)
Aroma de levadura	1 mg (0,04%)
Gel de sílice	20 mg (0,87%)
Hígado seco	500 mg (21,88%)
Levadura seca	1200 mg (52,5%)
Glutamato monosódico	50 mg (2,19%)
Cloruro sódico	20 mg (0,88%)
Xilitol	134 mg (5,86%)
Neohesperidina	0,2 mg (0,01%)
Peso total del comprimido	2285,70 mg

Preferiblemente, se elaboran comprimidos bucosolubles que tienen un diámetro de 22 mm y que pesan aproximadamente 2,25 g

### Ejemplo 7

#### 10 Comprimido bucosoluble basado en fitato de SAME

## ES 2 539 310 T3

Fitato de SAME	215 mg (equivalentes a 113,10 mg del ion SAME) (14,41%)
Silimarina	100 mg (6,7%)
Glutaciona reducida	25 mg (1,68%)
Ácido ursodesoxicólico	150 mg (10,05%)
Óxido magnésico ligero	42 mg (2,82%)
Aceite de palma	25 mg (1,68%)
Maltodextrina	200 mg (13,52%)
Manitol	700 mg (46,94%)
Estearato magnésico	15 mg (1%)
Dextrosa	5 mg (0,33%)
Malta secada por pulverización	2,5 mg (0,17%)
Mezcla de aromas (tomillo, menta, menta verde, vainilla)	6 mg (0,4%)
Gel de sílice	4 mg (0,20%)
Sucralosa	2 mg (0,10%)
Peso total del comprimido	1.491,50 mg

Preferiblemente, se elaboran comprimidos bucosolubles que tienen un diámetro de 19 mm y que pesan aproximadamente 1,5 g.

### Ejemplo 8

#### Comprimido bucosoluble basado en tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME

Tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME	243 mg (equivalentes a 121,5 mg del ion SAME) (11,61%)
Valeriana	150 mg (7,17%)
Hipérico	7 mg (0,33%)
Triptófano	100 mg (4,78%)
Óxido magnésico ligero	33 mg (1,58%)
Behenato de glicerol	85 mg (4,06%)
Estearato magnésico	11 mg (0,52%)
Xilitol	mg (23,90%)
Manitol	950 mg (45,40%)

## ES 2 539 310 T3

(continuación)

Gel de sílice	3,7 mg (0,18%)
Acesulfamo K	1,2 mg (0,05%)
Ciclamato	0,9 mg (0,04%)
Mezcla de aromas:	4,5 mg (0,21%)
(Menta piperita, hinojo y canela)	
Gel de sílice	3,5 mg (0,17%)
Peso total del comprimido	2.092,80 mg

Preferiblemente, se elaboran comprimidos bucosolubles que tienen un diámetro de 22 mm y que pesan aproximadamente 2 g.

### 5 Ejemplo 9

Comprimido bucosoluble efervescente basado en tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME y butanosulfonato de SAME

Tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME	90 mg (equivalentes a 45 mg del ion SAME) (7,37%)
Butanosulfonato de SAME	90 mg (equivalentes a 45 mg del ion SAME) (7,37%)
N-acetilcisteína	50 mg (4,09%)
Vitamina C	60 mg (4,91%)
Bioflavonoides	150 mg (12,29%)
Óxido magnésico ligero	29 mg (2,37%)
Bicarbonato potásico	400 mg (32,77%)
Ácido tartárico	230 mg (18,85%)
Ácido cítrico	50 mg (4,1%)
Leucina	40 mg (3,28%)
Behenato de glicerol	6 mg (0,49%)
Estearato magnésico	7 mg (0,57%)
Aspartato sódico	3,5 mg (0,28%)
Maltitol	5 mg (0,42%)
Mezcla de aromas: (menta dulce, salvia)	5 mg (0,42%)
Gel de sílice	5 mg (0,42%)
Peso total del comprimido	1.220,50 mg

Preferiblemente, se elaboran comprimidos que tienen un diámetro de 19 mm y que pesan aproximadamente 1,2 g.

**Ejemplo 10** (no según la invención)

Comprimido bucosoluble basado en butanosulfonato de SAME

Butanosulfonato de SAME	243 mg (equivalentes a 127,8 mg del ion SAME) (14,38%)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (150 mld)	10 mg (0,59%)
<i>Bifidum bacterium longum</i> (100 mld)	20 mg (1,18%)
Citrato sódico	100 mg (5,91%)
Ácido esteárico	85 mg (5,22%)
Almidón de maíz	50 mg (2,95%)
Estearato magnésico	14 mg (0,93%)
Gel de sílice	4,3 mg (0,25%)
Inulina	400 mg (23,65%)
Manitol	300 mg (17,74%)
Sacarosa	300 mg (17,74%)
Glicina	151 mg (8,99%)
Mezcla de aromas: (melisa, granadilla y espino)	3 mg (0,18%)
Gel de sílice	4 mg (0,23%)
Acesulfamo K	1 mg (0,06%)
Peso total del comprimido	1691,30 mg

Preferiblemente, se elaboran comprimidos bucosolubles que tienen un diámetro de 19 mm y que pesan aproximadamente 1,6 g.

5 **Ejemplo 11**

Comprimido bucosoluble basado en tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME (sublingual)

Tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME	60,0 mg (equivalentes a 30,84 mg del ion SAME) (24,83%)
Melatonina	1 mg (0,42%)
Óxido magnésico ligero	4,8 mg (1,99%)
Behenato de glicerol	19 mg (7,86%)
Estearato magnésico	2,5 mg (1,03%)
Xilitol	95 mg (39,32%)
Hidroxipropilcelulosa	55 mg (22,77%)

## ES 2 539 310 T3

	(continuación)
Sucralosa	0,5 mg (0,21%)
Mezcla de aromas: (aceite de naranja dulce y canela)	1,8 mg (0,74%)
Gel de sílice	2 mg (0,83%)
Peso total del comprimido	241,60 mg

Preferiblemente, se elaboran comprimidos sublinguales que pesan 0,24 g.

### Ejemplo 12

#### 5 Gránulos efervescentes basados en tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME

Tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME	160,0 mg (equivalentes a 80 mg del ion SAME) (13,20%)
Glucosamina	100 mg (8,25%)
Sulfato de condroitina	100 mg (8,25%)
Ácido hialurónico	5 mg (0,41%)
Óxido magnésico ligero	29 mg (2,2%)
Bicarbonato potásico	400 mg (33,00%)
Ácido tartárico	230 mg (18,98%)
Ácido cítrico	150 mg (12,37%)
Estearato magnésico	4 mg (0,33%)
Aspartamo	4 mg (0,33%)
Xilitol	20 mg (1,76%)
Mezcla de aromas: (granadilla, espino y camomila)	5 mg (0,41%)
Gel de sílice	5 mg (0,41%)
Peso total	1.212,00 mg

Preferiblemente, se elaboran saquitos que pesan aproximadamente 1,2 g.

### Ejemplo 13

Comprimido bucosoluble ligeramente efervescente basado en tosilato de (para-toluenosulfonato de SAME)

Tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME	400 mg (equivalentes a 200 mg del ion SAME) (32,24%)
N-acetilcisteína	50 mg (4,03%)
Vitamina C	60 mg (4,83%)

(continuación)

Bioflavonoides	150 mg (12,09%)
Óxido magnésico ligero	29 mg (2,34%)
Bicarbonato potásico	200 mg (16,12%)
Ácido tartárico	230 mg (18,54%)
Ácido cítrico	50 mg (4,03%)
Leucina	40 mg (3,22%)
Behenato de glicerol	6 mg (0,48%)
Estearato magnésico	7 mg (0,56%)
Aspartato sódico	3,5 mg (0,28%)
Extracto de cítricos	5 mg (0,4%)
Mezcla de aromas: (naranja amarga)	5 mg (0,4%)
Gel de sílice	5 mg (0,4%)
Peso total del comprimido	1240,50 mg

Preferiblemente, se elaboran comprimidos que tienen un diámetro de 19 mm y que pesan aproximadamente 1,2 g

#### PARTE EXPERIMENTAL

- 5 Usando la formulación en el comprimido bucosoluble que contiene tosilato (para-toluenosulfonato) de SAME del ejemplo 2 (Quietosan ♦), se llevó a cabo una prueba comparativa para evaluar la biodisponibilidad del mismo en comparación con una composición formulada en comprimidos gastrorresistentes tragables disponibles en el mercado (Samyr® ■).

- 10 Con tal propósito, seis sujetos de ambos géneros, voluntarios sanos, tomaron en ayunas, en un patrón de modo aleatorizado y cruzado (es decir un patrón según el cual todos los pacientes tomaban ambos tratamientos uno después del otro), 119,76 mg del ion SAME formulado según la invención (ejemplo de fórmula 2) y 200 mg del ion SAME en el comprimido gastrorresistente tragable disponible en el mercado (Samir®).

Los resultados obtenidos se normalizaron para tener en cuenta la diferencia de concentración de las dos formas farmacéuticas.

- 15 La biodisponibilidad en plasma, expresada como AUC (área bajo la curva, por sus siglas en inglés), de la formulación en comprimidos bucosolubles de tosilato de SAME según la invención era considerablemente superior, media de aproximadamente 150% a aproximadamente 200% superior, con respecto al gastrorresistente tragable.

- 20 El tiempo hasta el límite superior de concentración era aproximadamente una hora, una hora y media (la biodisponibilidad en plasma se empezaba a incrementar inmediatamente después de la toma) para el comprimido bucosoluble de la invención y aproximadamente 5 horas para el gastrorresistente tragable (Figura 1).

Por otra parte, según se muestra en la Figura 1, la concentración en plasma después de una hora – una hora y media desde la toma del comprimido bucosoluble de la invención era aproximadamente 48% superior que el valor base, mientras que la biodisponibilidad en plasma después de una hora – una hora y media desde la toma del comprimido gastrorresistente tragable es aproximadamente 1% superior con respecto al valor base.

- 25 Además, considerando la concentración en plasma de tosilato de SAME después de 12 horas desde la toma del comprimido de la invención, según se muestra en la Figura 2, es aproximadamente 30% superior que el valor base,

mientras que la concentración en plasma de tosilato de SAMe después de 12 horas desde la toma del comprimido gastrorresistente tragable es aproximadamente 11% superior con respecto al valor base.

5 Análogamente, se llevó a cabo una prueba en dos voluntarios sanos con respecto a la composición bucosoluble y efervescente del ejemplo 2 de la presente invención que mostraba un comportamiento farmacocinético intermedio entre los comprimidos en forma bucosoluble de la invención y el gastrorresistente tragable disponible en el mercado.

La composición bucosoluble y efervescente revelaba un AUC aproximadamente 30-40% superior con respecto a la forma gastrorresistente tragable y un tiempo de aproximadamente 1-2 horas.

10 Así, la ventaja que se deriva de las composiciones basadas en al menos una sal de SAMe en forma bucosoluble y/o efervescente con gran palatabilidad según la presente invención es observable a partir de los datos indicados anteriormente.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica, dietética o nutracéutica que contiene al menos una sal de S-adenosilmetionina combinada con excipientes fisiológicamente aceptables, en donde dicha composición está en la forma de un comprimido bucosoluble y dichos excipientes fisiológicamente aceptables comprenden óxido magnésico ligero.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, en la que dicha al menos una sal de S-adenosilmetionina se selecciona de entre tosilato (para-toluenosulfonato), butanodisulfonato, fitato o una mezcla de los mismos.
3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha al menos una sal de S-adenosilmetionina está contenida en una cantidad que varía de 5 a 70% en peso, con respecto al peso total de la formulación.
- 10 4. Composición según la reivindicación 3, en la que dicha al menos una sal de S-adenosilmetionina está contenida en una cantidad que varía de 7 a 50% en peso, con respecto al peso total de la formulación.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos un ingrediente activo adicional.
- 15 6. Composición según la reivindicación 5, en la que dicho al menos un ingrediente activo adicional se selecciona de entre vitaminas, aminoácidos, glicosaminoglicanos, flavolignanos, hormonas, sustancias naturales de origen animal o vegetal, enzimas, polisacáridos, probióticos o una mezcla de los mismos.
7. Composición según la reivindicación 5, en la que dicho ingrediente activo adicional se selecciona de entre vitaminas del grupo B, foliato de metilo, vitamina C, sales magnésicas, taurina, triptófano, glutatona reducida, n-acetilcisteína, tirosina; ácido hialurónico, silimarina, silibina, melatonina, 1-teanina, bromelaína, hipérico, ácido lipoico, licopenos, bioflavonoides, rutina, valeriana, glucosamina, sulfato de condroitina, quitosano, ácido ursodesoxicólico; *lactobacillus acidophilus*, *lactobacillus vulgaris*, *bifidum bacterium brevi*, *bifidum infantis*, *bifidum bacterium lactis*, *bifidum bacterium longum*, *lactobacillus bulgaricus*, *lactobacillus casei*, *lactobacillus plantarum*, *lactobacillus rhamnosus*; melisa, canela, espino, granadilla, hinojo, ajo desecado, cebolla, melaleuca, naranja dulce, camomila, tomillo, betaína, fosfoserina, fosfatidilserina, ácido aspártico, glutamina, colina, coenzima Q10, 25 dimetilglicina, butirato de hidroxietilo, lactoferrina, metilsulfonilmetano, homotaurina, ácido p-aminobenzoico (PABA), *monacus purpureus* o una mezcla de los mismos.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde tiene una gran palatabilidad.
9. Composición según las reivindicaciones 1 a 8, para el uso en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas, osteoarticulares o hepáticas.
- 30 10. Composición según la reivindicación 9, para el uso en el tratamiento de síndromes depresivos, ansiedad, demencia, esteatosis alcohólica, hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis alcohólica, cirrosis posviral, colestasis intrahepática y enfermedades musculoesqueléticas degenerativas con trastornos de movilidad.
11. Composición según las reivindicaciones 9 y 10, para el uso en el tratamiento humano o veterinario.

FIGURA 1

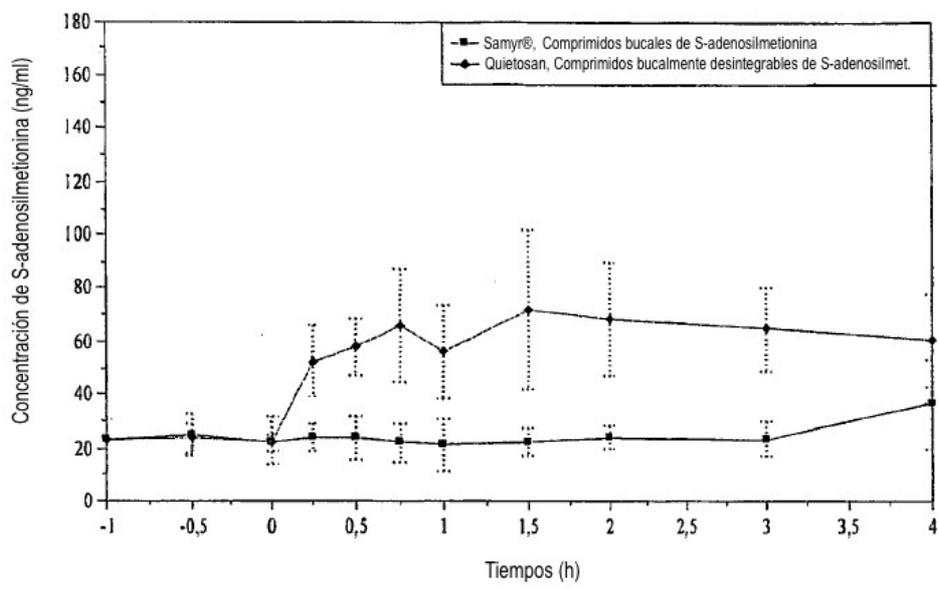


FIGURA 2

