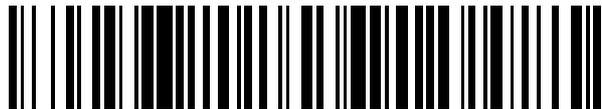


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 581**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01) **A61K 9/28** (2006.01)

A61K 31/235 (2006.01) **A61K 9/48** (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2013 E 13834351 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2753336**

54 Título: **Composiciones que comprenden S-adenosilmetionina y un éster de ácido gálico**

30 Prioridad:

17.10.2012 US 201261715138 P

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

10.07.2015

73 Titular/es:

**METHYLATION SCIENCES INTERNATIONAL SRL
(100.0%)**

**Suite 10, Vista Villas
Worthing, Christ Church, BB**

72 Inventor/es:

**GUAN, DECHI y
MACDONALD, DAVID I.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 540 581 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 que comprenden S-adenosilmetionina y un éster de ácido gálico

Antecedentes de la invención

5 La S-adenosil-L-metionina ("SAM-e" o "SAME") es un compuesto existente en la naturaleza que está presente en casi todos los tejidos del cuerpo. Aparte del agua, la SAME está considerada como la segunda molécula metabólica más común - siendo el trifosfato de adenosina (ATP) la más común. La SAME está disponible como un suplemento dietético sin receta en varios países, y por prescripción en Europa. La suplementación con SAME exógena ha sido ensayada, y se ha mostrado eficaz para el tratamiento de diversas enfermedades, que incluyen artritis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad del hígado y depresión. Por desgracia, sin embargo, la absorción de SAME exógena es muy baja (< 5%) y por lo tanto se requieren diariamente dosis grandes. Por tanto, hay una necesidad de mejorar la entrega y por tanto la eficacia de la SAME exógena.

10 La solicitud de patente internacional WO 2012/012902 y la patente canadiense CA 2769682 describen composiciones para mejorar la biodisponibilidad de la SAME. La patente canadiense CA 2364063 y la patente de EE.UU. 5.962.522 describen métodos para aumentar la biodisponibilidad de compuestos farmacéuticos administrados por vía oral.

Compendio de la invención

15 La invención se define en las reivindicaciones. En la presente memoria se proporcionan composiciones, formulaciones, medicamentos, usos y métodos para mejorar la entrega de S-Adenosil-L-Metionina ("SAME") exógena. También se proporcionan en la presente memoria composiciones, formulaciones, medicamentos, usos y métodos para aumentar los niveles en plasma de SAME. En ciertas realizaciones, las composiciones, formulaciones, medicamentos, usos y métodos descritos en la presente memoria proporcionan niveles de SAME mejorados *in vivo* en comparación con formas de dosificación de SAME convencionales.

20 En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones, formulaciones o medicamentos que comprenden SAME exógena y uno o más ésteres de ácido gálico. En algunas realizaciones, un éster de ácido gálico proporcionado en la presente memoria se selecciona del grupo que consiste en galato de metilo, galato de etilo, galato de propilo, galato de butilo, galato de isobutilo, galato de isoamilo, galato de octilo, galato de dodecilo, galato de laurilo, galato de hexadecilo, galato de cetilo, galocatecol, galocatequina y epigalocatequina. En la invención, un éster de ácido gálico proporcionado en la presente memoria es galato de etilo, galato de isoamilo, galato de propilo o galato de octilo.

25 En algunas realizaciones, un éster de ácido gálico proporcionado en la presente memoria es galato de etilo.

En algunas realizaciones, un éster de ácido gálico proporcionado en la presente memoria es galato de isoamilo.

En algunas realizaciones, un éster de ácido gálico proporcionado en la presente memoria es galato de octilo.

En una realización preferida, un éster de ácido gálico proporcionado en la presente memoria es galato de propilo.

30 En ciertas realizaciones, las composiciones, formulaciones, medicamentos, usos y métodos descritos en la presente memoria proporcionan niveles de SAME *in vivo* mejorados en comparación con formas de dosificación de SAME convencionales que carecen de ésteres de ácido gálico.

35 En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones, formulaciones o medicamentos que comprenden SAME exógena y uno o más ésteres de ácido gálico, en donde la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 5:1 a 1:400. En algunas realizaciones, la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 5:1 a 1:400. En algunas realizaciones, la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 5:1 a 1:100. En algunas realizaciones, la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 1:1 a 1:100. En algunas realizaciones, la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 1:2 a 1:80. En algunas realizaciones, la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 1:4 a 1:64. En algunas realizaciones, la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 4:1 a 1:80. En algunas realizaciones, la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 3:1 a 1:60. En algunas realizaciones, la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 2:1 a 1:40. En algunas realizaciones, la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 1:1 a 1:16. En algunas realizaciones, los inventores han descubierto, sorprendentemente, que las relaciones de éster de ácido gálico a SAME pueden ser optimizadas para diferentes ésteres de ácido gálico. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME exógena y galato de etilo, galato de isoamilo o galato de octilo, en donde la relación de peso de galato de etilo, galato de isoamilo o galato de octilo a SAME es de 1:1 a 1:16. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME exógena y galato de etilo, en donde la relación de peso de galato de etilo:SAME es de aproximadamente 1:1 a 1:100. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria

composiciones que comprenden SAME exógena y galato de isoamilo, en donde la relación de peso de galato de isoamilo:SAME es de aproximadamente 1:1 a 1:100. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME exógena y galato de octilo, en donde la relación de peso de galato de octilo:SAME es de aproximadamente 1:1 a 1:100. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME exógena y galato de propilo, en donde la relación de peso de galato de propilo:SAME es de aproximadamente 1:1 a 1:100. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME exógena y galato de propilo, en donde la relación de peso de galato de propilo:SAME es de aproximadamente 1:2 a 1:80. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME exógena y galato de propilo, en donde la relación de peso de galato de propilo:SAME es de aproximadamente 1:4 a 1:64. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME exógena y galato de propilo, en donde la relación de peso de galato de propilo:SAME es de aproximadamente 1:1 a 1:16. En algunas realizaciones, el éster de ácido gálico es galato de propilo y la relación de peso de galato de propilo:SAME es de 1:1 a 1:2, 1:2 a 1:3, 1:3 a 1:4, 1:4 a 1:5, 1:5 a 1:6, 1:6 a 1:7, 1:7 a 1:8, 1:8 a 1:9, 1:9 a 1:10, 1:10 a 1:11, 1:11 a 1:12, 1:12 a 1:13, 1:13 a 1:14, 1:14 a 1:15, o 1:15 a 1:16. En algunas realizaciones, el éster de ácido gálico es galato de propilo y la relación de peso de galato de propilo:SAME es aproximadamente 1:16.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME exógena y galato de propilo, en donde la relación de peso de galato de propilo:SAME es de aproximadamente 1:4 a 1:64.

En algunas realizaciones, la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 1:1 a 1:64.

En algunas realizaciones, la relación (peso:peso) de dicho éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 1:1 a 1:16.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria formulaciones que comprenden SAME exógena y uno o más ésteres de ácido gálico, que comprenden aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas formulaciones comprenden aproximadamente 1 a aproximadamente 150 mg de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas formulaciones comprenden aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas formulaciones comprenden aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas formulaciones comprenden aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg o más que aproximadamente 400 mg de éster de ácido gálico.

En algunas realizaciones, dichas formulaciones comprenden aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de éster de ácido gálico.

En algunas realizaciones, dichas formulaciones comprenden aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg de éster de ácido gálico.

En algunas realizaciones, dichas formulaciones comprenden aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg de éster de ácido gálico.

En algunas realizaciones, dichas formulaciones comprenden aproximadamente 25 mg de éster de ácido gálico.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones y formulaciones que comprenden SAME exógena y uno o más ésteres de ácido gálico, en donde dicha composición comprende 0,1 a 80% en peso de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,1 a 70% en peso de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,1 a 60% en peso de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,1 a 50% en peso de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,1 a 40% en peso de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,1 a 30% en peso de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,1 a 20% en peso de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,1 a 10% en peso de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,5 a 10% en peso de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,5 a 5% en peso de éster de ácido gálico. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,5 a 2.5% en peso de éster de ácido gálico. Otras realizaciones ilustrativas comprenden de 0,25 a 1%, 1 a 2%, 2 a 3%, 3 a 4%, 4 a 5%, 5 a 10%, 10 a 15%, 15 a 20%, 20 a 25%, 25 a 30%, 30 a 35%, 35 a 40%, 40 a 50%, 50 a 60%, 60 a 70%, 70 a 80% o más que 80% en peso de éster de ácido gálico. El porcentaje en peso está basado en el peso de la forma de dosificación total.

En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,5 a 5% en peso de éster de ácido gálico.

En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden 0,5 a 2.5% en peso de éster de ácido gálico.

- 5 En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones y formulaciones que comprenden SAME exógena y uno o más ésteres de ácido gálico, que comprenden aproximadamente 10 a aproximadamente 1.200 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 100 a aproximadamente 800 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 100 a aproximadamente 600 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg de SAME.

- 15 En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 100 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 200 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 400 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 600 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 800 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 1.000 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 1.200 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 1.600 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 3.200 mg de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 3.600 mg de SAME. Cuando se hace referencia a la cantidad de SAME se quiere decir el ión SAME.
- 25

En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden aproximadamente 400 mg de SAME.

- En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones y formulaciones que comprenden SAME exógena y uno o más ésteres de ácido gálico, en donde dicha composición comprende al menos 10% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden al menos 20% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden al menos 30% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden al menos 40% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden al menos 50% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden al menos 60% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden al menos 70% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden al menos 80% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden al menos 90% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden de aproximadamente 10 a 90% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden de aproximadamente 20 a 80% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden de aproximadamente 30 a 70% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden de aproximadamente 30 a 60% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden de aproximadamente 30 a 50% en peso de SAME. En algunas realizaciones, dichas composiciones o formulaciones comprenden de aproximadamente 30 a 40% en peso de SAME. Cuando se hace referencia al tanto por ciento en peso de SAME se quiere decir el ión SAME.
- 30
- 35
- 40

- 45 En algunas realizaciones, SAME es una sal de disulfato tosilato de SAME o una sal de 1,4-butanodisulfonato de SAME.

En realizaciones preferidas, la SAME es una sal de disulfato tosilato de SAME.

- En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que proporcionan niveles de SAME en plasma aumentados. En algunas realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una concentración máxima en plasma sanguíneo de SAME media (C_{max} media) de al menos aproximadamente 120 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 130 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 150 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 175 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 200 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 225 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME o de al menos aproximadamente 250 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 300 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME. En algunas realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 120 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME. En algunas realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados proporciona en dicho
- 50
- 55

menos aproximadamente 9,5 ng/ml por cada 1 mg de ión SAME. En realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME y galato de propilo, en donde dichas composiciones, cuando se administran a un grupo de sujetos seleccionados, proporcionan en dicho grupo de sujetos seleccionados una AUC de SAME media de al menos aproximadamente 10 ng/ml por cada 1 mg de ión SAME.

- 5 En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME y galato de propilo, en donde dichas composiciones, cuando se administran a un grupo de sujetos seleccionados, proporcionan en dicho grupo de sujetos seleccionados una AUC de SAME media de al menos aproximadamente 8 ng·h/ml por cada 1 mg de ión SAME.

10 En algunas realizaciones, la dosis de ión SAME exógeno administrada es al menos 10 mg. En algunas realizaciones, la dosis de ión SAME exógeno administrada es de 10 a 3.600 mg. En algunas realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 120 ng/ml y una AUC media de al menos aproximadamente 800 ng·h/ml por cada 100 mg de ión SAME para dosis de ión SAME de al menos 100 mg. En algunas realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 130 ng/ml y una AUC media de al menos aproximadamente 850 ng·h/ml por cada 100 mg de ión SAME para dosis de ión SAME de al menos 100 mg. En aún otras realizaciones preferidas, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 12 ng/ml y una AUC media de al menos aproximadamente 90 ng·h/ml por cada 10 mg de ión SAME para dosis de ión SAME de al menos 10 mg. En algunas realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 13 ng/ml y una AUC media de al menos aproximadamente 90 ng·h/ml por cada 10 mg de ión SAME para dosis de ión SAME de al menos 10 mg. En otras realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 1,2 ng/ml y/o una AUC media de al menos aproximadamente 9 ng·h/ml por cada 1 mg de ión SAME. En otras realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 1,3 ng/ml y/o una AUC media de al menos aproximadamente 9 ng·h/ml por cada 1 mg de ión SAME. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME y galato de propilo que, cuando se administran a un grupo de sujetos seleccionados, proporcionan en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 1,4 ng/ml y/o una AUC media de al menos aproximadamente 9 ng·h/ml por cada 1 mg de ión SAME. En otras realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME y galato de propilo que, cuando se administran a un grupo de sujetos seleccionados, proporcionan en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 1,5 ng/ml y/o una AUC media de al menos aproximadamente 9 ng·h/ml por cada 1 mg de ión SAME. En realizaciones adicionales, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME y galato de propilo que, cuando se administran a un grupo de sujetos seleccionados, proporcionan en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 1,3 ng/ml y/o una AUC media de al menos aproximadamente 9,5 ng·h/ml por cada 1 mg de ión SAME. En otras realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME y galato de propilo que, cuando se administran a un grupo de sujetos seleccionados, proporcionan en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 1,3 ng/ml y/o una AUC media de al menos aproximadamente 10,0 ng·h/ml por cada 1 mg de ión SAME.

45 En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que proporcionan en el sujeto uno de un T_{max} o C_{max} medios con variación reducida o una dosis eficaz reducida en comparación con un grupo de control de SAME. Los grupos de control de SAME son aquellos en donde el sujeto o grupo de sujetos seleccionados son administrados con la misma o similar formulación de SAME con la excepción de que no están presentes uno o más ésteres de ácido gálico.

50 En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que, cuando se administran a un grupo de sujetos seleccionados, proporcionan en dicho grupo de sujetos seleccionados un perfil farmacocinético de SAME mejorado, de tal manera que una dosificación de una vez al día usando las composiciones descritas en la presente memoria es equivalente (o mejor) a dosificación cada dos días de composiciones de SAME convencionales que no contienen al menos un éster de ácido gálico. El perfil farmacocinético de SAME mejorado se puede medir, por ejemplo, por una AUC o C_{max} equivalente o superior, una variación reducida de T_{max} de SAME, un perfil de efectos secundarios reducido, y/o una velocidad de inicio de acción aumentada. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME y galato de propilo, en donde la administración una vez al día de dichas composiciones a un grupo de sujetos seleccionados proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados un perfil farmacocinético de SAME mejorado en comparación con un grupo de control de SAME.

60 En algunas realizaciones ilustrativas, un revestimiento funcional actúa para co-entregar SAME exógena y el éster de ácido gálico al intestino delgado superior, donde la SAME es absorbida mejor. En otras realizaciones, el

revestimiento funcional da como resultado la entrega de SAME exógena y el éster de ácido gálico al intestino grueso y/o regiones colorrectales.

5 En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden una forma de dosificación unitaria que comprende un revestimiento funcional. Preferiblemente, dicho revestimiento funcional constituye de 1 a 20% del peso total de la forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, dicho revestimiento funcional comprende más que una capa de revestimiento. En ciertas realizaciones, dicho revestimiento funcional comprende una capa de sellado y una o más capas de revestimiento adicionales. Preferiblemente, dichas una o más capas de revestimiento adicionales son un revestimiento entérico, de liberación con el tiempo, no dependiente del pH o dependiente del pH. En algunas realizaciones, dichas una o más capas de revestimiento adicionales constituyen al menos 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, o 5,5% del peso total de la forma de dosificación unitaria. Más preferiblemente, dichas una o más capas de revestimiento adicionales son un revestimiento entérico que constituye de 3-5% del peso total de la forma de dosificación unitaria. Lo más preferiblemente, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME y galato de propilo, en donde dichas composiciones comprenden un revestimiento entérico, de liberación con el tiempo, no dependiente del pH o dependiente del pH que constituye al menos 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, o 5,5% del peso total de la forma de dosificación unitaria.

20 En algunas realizaciones, la composición proporcionada en la presente memoria comprende una forma de dosificación o sistema de entrega oral. Preferiblemente, dicha forma de dosificación o sistema de entrega oral es una cápsula o no cápsula. Lo más preferiblemente, dicha forma de dosificación no cápsula es un comprimido. En otras realizaciones, la composición comprende una forma de dosificación transdérmica, transmucosal o intramuscular. En algunas otras realizaciones, la composición comprende una forma de dosificación para administración intravenosa.

25 En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden un minicomprimido. Los minicomprimidos o "mini-comprimidos" usados en la presente memoria son comprimidos de un tamaño más pequeño, típicamente < 3 mm de diámetro. Los minicomprimidos contienen excipientes similares a los de los comprimidos más grandes. También se preparan típicamente usando métodos similares a los usados para comprimidos más grandes, tales como compresión de comprimidos, revestimiento de sellado y revestimiento entérico. En algunas realizaciones, los minicomprimidos son introducidos en una cápsula o prensados suavemente para formar un comprimido más grande. En algunas realizaciones, los minicomprimidos son introducidos en una cápsula o prensados suavemente para formar un comprimido más grande junto con uno o más moderadores de pH. En algunas realizaciones, los minicomprimidos son introducidos en una cápsula. En algunas realizaciones, los minicomprimidos son prensados hasta un comprimido más grande. En algunas realizaciones, los minicomprimidos son prensados hasta un comprimido de disgregación oral o "ODT". En algunas realizaciones, los minicomprimidos se usan para reducir la retención del comprimido dentro del estómago. En algunas realizaciones, los minicomprimidos se usan para reducir efectos secundarios asociados con contra-ión(es) de SAME.

35 En algunas realizaciones, los minicomprimidos se usan para administración bajo condiciones de alimentación. En algunas realizaciones, los minicomprimidos se usan para administración bajo condiciones de ayuno. En algunas realizaciones, la administración de comprimidos más grandes exhibe un aplazamiento en el Tmax de SAME (u otros fármacos). En algunas realizaciones, la administración de la composición de minicomprimido bajo condiciones de alimentación reduce el aplazamiento del Tmax de SAME. En algunas realizaciones, la administración de la composición de minicomprimido bajo condiciones de alimentación reduce la retención en el estómago o un retardo en el vaciado gástrico.

40 En algunas realizaciones, la composición de minicomprimido comprende aproximadamente 10 a 80% de SAME. En algunas realizaciones, la composición de minicomprimido comprende aproximadamente 10 a 70% de SAME. En algunas realizaciones, la composición de minicomprimido comprende aproximadamente 10 a 60% de SAME. En algunas realizaciones, la composición de minicomprimido comprende aproximadamente 10 a 50% de SAME. En algunas realizaciones, la composición de minicomprimido comprende aproximadamente 15 a 45% de SAME.

50 En algunas realizaciones, las enfermedades y/o trastornos tratables con las formulaciones de SAME y éster de ácido gálico proporcionadas en la presente memoria se seleccionan del grupo que consiste en, pero no se limitan a, un trastorno mental o psiquiátrico (p.ej. trastornos mentales psicóticos/del estado de ánimo o no psicóticos ejemplificados por depresión y trastornos relacionados con sustancias, respectivamente), una enfermedad/trastorno del sistema nervioso (p.ej. una enfermedad del sistema nervioso central ejemplificada por el Alzheimer), otras enfermedades/trastornos neurológicos (p.ej. dolores de cabeza y trastornos del sueño), afecciones asociadas con lesión en el sistema nervioso central, una enfermedad/trastorno del hígado (p.ej. enfermedad del hígado alcohólico), un cáncer (p.ej. cánceres sólidos y de las células sanguíneas), una enfermedad/trastorno de las articulaciones (p.ej. artritis), una enfermedad/trastorno inflamatorio (p.ej. colitis ulcerosa), una enfermedad/trastorno autoinmune (p.ej. lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide), una enfermedad/trastorno degenerativo (p.ej. Esclerosis Lateral Amiotrófica), una enfermedad/trastorno de los tejidos blandos (p.ej. un trastorno de fibromialgia), una enfermedad/trastorno de dolor, un trastorno genético relacionado con hiper- o hipo-metilación, una enfermedad/trastorno gastrointestinal, una enfermedad/trastorno cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad de Lesch-Nyhan, una enfermedad/trastorno metabólico (p.ej. diabetes Tipo 2) y un trastorno inducido en todo o en parte por daño oxidativo o por radicales libres. En realizaciones preferidas, la composición comprende SAME y uno de

galato de etilo, galato de isoamilo, galato de propilo o galato de octilo como se proporciona en la presente memoria. En las realizaciones más preferidas, la composición comprende SAME y galato de propilo.

5 Realizaciones adicionales proporcionadas en la presente memoria se refieren a combinaciones de SAME exógena y uno o más ésteres de ácido gálico junto con uno o más ingredientes activos que se prescriben o usan habitualmente para el tratamiento de y/o profilaxis de diversas enfermedades o trastornos en un sujeto. En realizaciones preferidas, la composición comprende SAME y uno de galato de etilo, galato de isoamilo, galato de propilo o galato de octilo como se proporciona en la presente memoria. En las realizaciones más preferidas, la composición comprende SAME y galato de propilo.

10 También se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento o prevención y/o profilaxis en un sujeto de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en, pero no se limitan a, un trastorno mental o psiquiátrico (p.ej. trastornos mentales psicóticos/del estado de ánimo o no psicóticos ejemplificados por depresión y trastornos relacionados con sustancias, respectivamente), una enfermedad/trastorno del sistema nervioso (p.ej. una enfermedad del sistema nervioso central ejemplificada por el Alzheimer), otras enfermedades/trastornos neurológicos (p.ej. dolores de cabeza y trastornos del sueño), afecciones asociadas con lesión en el sistema nervioso central, una enfermedad/trastorno del hígado (p.ej. enfermedad del hígado alcohólico), un cáncer (p.ej. cánceres sólidos y de las células sanguíneas), una enfermedad/trastorno de las articulaciones (p.ej. artritis), una enfermedad/trastorno inflamatorio (p.ej. colitis ulcerosa), una enfermedad/trastorno autoinmune (p.ej. lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide), una enfermedad/trastorno degenerativo (p.ej. Esclerosis Lateral Amiotrófica), una enfermedad/trastorno de los tejidos blandos (p.ej. un trastorno de fibromialgia), una enfermedad/trastorno de dolor, un trastorno genético relacionado con hiper- o hipo-metilación, una enfermedad/trastorno gastrointestinal, una enfermedad/trastorno cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad de Lesch-Nyhan, una enfermedad/trastorno metabólico (p.ej. diabetes Tipo 2) y un trastorno inducido en todo o en parte por daño oxidativo o por radicales libres, que comprende administrar una composición que comprende SAME y uno o más ésteres de ácido gálico, de tal modo que dicha enfermedad es tratada o prevenida. En realizaciones preferidas, la composición comprende SAME y uno de galato de etilo, galato de isoamilo, galato de propilo o galato de octilo como se proporciona en la presente memoria. En las realizaciones más preferidas, la composición comprende SAME y galato de propilo. Preferiblemente, dicha enfermedad o trastorno es depresión. Incluso más preferiblemente, dicha depresión es trastorno depresivo Mayor (también conocido como depresión Mayor, depresión Clínica), trastorno Distímico (o denominado también Distimia), trastorno Bipolar (denominado anteriormente depresión Maníaca), depresión Postparto, Trastorno Afectivo Estacional (SAD), depresión por Ansiedad, depresión Atípica, depresión Melancólica, depresión Catatónica y depresión Situacional, depresión Reactiva, depresión de la vejez (y similares), depresión por Parkinson, depresión asociada a HIV, depresión breve recurrente, depresión Leve, depresión Menor, depresión Resistente al Tratamiento (TRD), depresión co-mórbida, o depresión NOS (No Especificada de otra Manera).

35 En algunas realizaciones, se usa cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente memoria en el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en la presente memoria.

También se proporcionan en la presente memoria métodos para administrar una composición que comprende SAME y un éster de ácido gálico, en donde dicho método comprende administrar dicha composición a un paciente o grupo de sujetos seleccionados que han ayunado antes de la administración de dicha composición. "Ayunado" quiere decir típicamente un ayuno durante una noche de tal modo que a los pacientes (o sujetos) se les administra la composición al menos una hora antes de su primera comida del día (es decir, típicamente el desayuno). Las condiciones de ayuno preferidas son tales que los sujetos empiezan a ayunar al menos 10 o 12 horas antes de la administración del fármaco y el ayuno continúa durante 1 o 4 horas después de la administración del fármaco. También se proporcionan en la presente memoria métodos para administrar una composición que comprende SAME y un éster de ácido gálico, en donde dicho método comprende administrar dicha composición a un paciente o grupo de sujetos seleccionados bajo condiciones de alimentación. Las condiciones de "alimentación" son típicamente tales que los pacientes/sujetos ingieren una comida aproximadamente 1-2 horas antes de ser administrada la composición de la invención. Preferiblemente, bajo condiciones de "alimentación", los sujetos empiezan a ayunar al menos 12 horas antes del desayuno de la mañana, y después reciben una comida (a menudo una comida estandarizada alta en grasas, alta en calorías) aproximadamente 30 minutos antes de la administración del fármaco.

55 En algunas realizaciones, las composiciones y formulaciones proporcionadas en la presente memoria exhiben pocos a ningún efecto farmacocinético basado en el género. Después de la administración de SAME exógena usando formulaciones reportadas previamente en la técnica, se ha reportado que algunos de los efectos de SAME son diferentes en hombres y mujeres. Hay varias teorías con respecto a la razón para estos efectos de género. Sorprendentemente, las composiciones y formulaciones proporcionadas en la presente memoria exhiben perfiles farmacocinéticos en los que no hay diferencia estadísticamente significativa en los valores entre hombres y mujeres. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones y formulaciones que exhiben perfiles farmacocinéticos que son similares tanto en hombres como mujeres.

60 También se proporcionan en la presente memoria métodos para mejorar la absorción de SAME, en donde dicho método comprende administrar a un sujeto una composición ilustrativa que proporciona una cantidad fisiológicamente eficaz de SAME exógena en combinación con uno o más ésteres de ácido gálico. Preferiblemente

dicho éster de ácido gálico se selecciona de galato de etilo, galato de isoamilo, galato de propilo o galato de octilo. Lo más preferiblemente dicho éster de ácido gálico es galato de propilo.

5 Se proporciona en la presente memoria además un método para preparar una formulación para la absorción mejorada de SAME, en donde dicho método comprende mezclar SAME exógena y un éster de ácido gálico y formularlos en una cápsula o no cápsula con o sin excipientes adicionales. Preferiblemente dicho éster de ácido gálico se selecciona de galato de etilo, galato de isoamilo, galato de propilo o galato de octilo. Lo más preferiblemente dicho éster de ácido gálico es galato de propilo.

10 Por tanto, en algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un método para la absorción mejorada de SAME, en donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una composición ilustrativa que proporciona una cantidad fisiológicamente eficaz de SAME exógena en combinación con galato de propilo. También se proporciona en algunas realizaciones un método para preparar una formulación para la absorción mejorada de SAME, en donde dicho método comprende combinar SAME exógena y galato de propilo y formularlos en una cápsula o no cápsula con o sin excipientes adicionales. En otras realizaciones, se proporciona un método para administrar una composición que comprende SAME exógena y galato de propilo, en donde dicho método comprende administrar dicha composición a un paciente que ha ayunado durante al menos 10 horas antes de la administración de dicha composición.

Los detalles de una o más realizaciones se exponen en la siguiente descripción. Serán evidentes otros rasgos, objetos y ventajas a partir de la descripción, los dibujos y las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

20 La FIGURA 1 es un gráfico de la concentración máxima en plasma de SAME (C_{max}) media de beagles administrados con una única dosis de 400 mg de ión SAME de una de diez formulaciones diferentes: (1) una formulación oral de SAME disponible en el mercado, (2) formulación MSI de SAME sin galato de propilo ("SAME de Control"); (3) formulación MSI de SAME co-administrada con un comprimido independiente de 25 mg de galato de propilo ("SAME de Control con PG independiente"); (4) formulación MSI de SAME co-formulada con 25 mg de galato de metilo; (5) formulación MSI de SAME co-formulada con 25 mg de galato de etilo; (6) formulación MSI de SAME co-formulada con 25 mg de galato de propilo; (7) formulación MSI de SAME co-formulada con 25 mg de galato de butilo; (8) formulación MSI de SAME co-formulada con 25 mg de galato de isobutilo; (9) formulación MSI de SAME co-formulada con 25 mg de galato de isoamilo; o (10) formulación MSI de SAME co-formulada con 25 mg de galato de octilo.

30 La FIGURA 2A es un gráfico que muestra la concentración máxima en plasma de SAME (C_{max}) media de beagles administrados con una única cápsula que contenía 100 mg de ión SAME solo ("SAME de Control") o co-formulado con 100 mg de uno de los siguientes: hidroxitolueno butilado ("BHT"), propilparabeno o ácido gálico.

35 La FIGURA 2B es un gráfico que muestra el área bajo la curva en plasma de SAME (AUC) media de beagles administrados con una única cápsula que contenía 100 mg de ión SAME solo ("SAME de Control") o co-formulado con 100 mg de uno de los siguientes: hidroxitolueno butilado ("BHT"), propilparabeno o ácido gálico.

La FIGURA 3A es un gráfico que muestra la concentración máxima en plasma de SAME (C_{max}) media de sujetos humanos administrados con una única dosis de 400 mg, 800 mg o 1.600 mg de la Formulación MSI (SAME y galato de propilo) o bien una dosis de 1.600 mg del producto SAME comercial.

40 La FIGURA 3B es un gráfico que muestra el área bajo la curva en plasma de SAME (AUC) media de sujetos humanos administrados con una única dosis de 400 mg, 800 mg o 1.600 mg de la Formulación MSI (SAME y galato de propilo) o bien una dosis de 1.600 mg del producto SAME comercial.

Descripción detallada de la invención

45 Los presentes investigadores han descubierto, sorprendentemente, que la entrega de SAME exógena puede ser mejorada significativamente cuando se administra al menos un éster de ácido gálico en combinación con SAME suministrada de manera exógena. Por tanto, algunas realizaciones se refieren a formulaciones que comprenden SAME y uno o más ésteres de ácido gálico. Otras realizaciones se refieren a composiciones y métodos que mejoran la absorción de SAME exógena y métodos que usan la misma, p.ej. para el tratamiento de diversas enfermedades o trastornos en un sujeto y/o que mejoran el estado nutricional de un sujeto. Realizaciones adicionales se refieren a combinaciones de SAME y uno o más ésteres de ácido gálico con uno o más ingredientes activos que se prescriben o usan habitualmente para el tratamiento de y/o profilaxis de diversas enfermedades o trastornos en un sujeto.

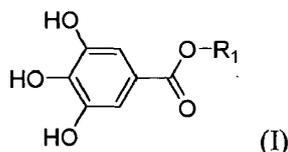
50 Aunque no se desea estar limitado por ninguna realización específica, se proporciona en la presente memoria un método para aumentar la absorción de SAME en donde dichos uno o más ésteres de ácido gálico se une a y/o interactúa con dicha SAME y/o el tracto gastrointestinal de una manera tal que aumenta la absorción de SAME a través de la pared mucosal o células epiteliales del intestino.

55 Como se emplea en la presente memoria, el término "SAME" se refiere a S-adenosil-L-metionina (o, de manera más sencilla, "S-adenosilmetionina") incluyendo todas las diversas sales de SAME. Cuando se hace referencia a dosis o

porcentaje, la cantidad (típicamente en mg) se refiere a la dosis de ión SAME administrada. Como se mencionó anteriormente, la SAME está disponible más habitualmente como una forma salina estable, p.ej. con ácido p-toluenosulfónico (véase la patente de EE.UU. 3.893.999). Se describen otras sales de SAME estables en, por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.128.249, que describe sales estables particulares de SAME. Son adecuadas diversas morfologías de SAME para el uso en ciertas realizaciones proporcionadas en la presente memoria. Por tanto, como se emplea en la presente memoria "SAME" se refiere a las sales estables, formas amorfas, formas semicristalinas y formas cristalinas de SAME así como la forma iónica de SAME cuando está presente *in vivo*. Las formas amorfas de SAME se pueden emplear en cualquier tamaño de partícula y distribución de tamaños de partícula.

Las formulaciones para administración oral de SAME exógena se proporcionan típicamente como productos sólidos o semisólidos, formas de dosificación o sistemas de entrega oral, ilustrados por cápsulas o formas de dosificación no de cápsula que incluyen comprimidos, pastillas para chupar, goma, pastas, pelets o gránulos, y consisten generalmente en un material matriz en el núcleo así como uno o más revestimientos. "Producto" o "forma de dosificación" o "sistema de entrega oral", como se emplean en la presente memoria, se refieren a cualquier formulación o preparación sólida o semisólida usada para administración oral, y se ejemplifica por cápsulas, comprimidos, pastas, gránulos, comprimidos oblongos, pastillas para chupar y similares; todos los cuales son bien conocidos y están bien documentados en la técnica. Estas formulaciones se pueden administrar usando un régimen de dosificación clínico, farmacéutico o veterinario. También se pueden proporcionar formas de dosificación oral como suplementos dietéticos o nutricionales o como alimento médico.

"Galatos", "galatos de alquilo" o "ésteres de ácido gálico", como se emplean en la presente memoria, se refieren a sales y ésteres de ácido gálico, y tienen la fórmula general I (véase más adelante) donde R_1 es una cadena hidrocarbonada que puede ser lineal o ramificada. Opcionalmente, el grupo R_1 puede ser un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, bencilo, fenilo, alicíclico o heterocíclico, todos de cuyos grupos pueden ser sustituidos o no sustituidos. R_1 es preferiblemente un grupo alquilo C_1-C_{22} , un grupo alquenilo C_2-C_{22} o un grupo alquinilo C_2-C_{22} , todos de cuyos grupos pueden ser sustituidos o no sustituidos y pueden ser de cadena lineal, cíclicos, cíclicos insaturados o de cadena ramificada. Además, esta cadena hidrocarbonada puede ser una saturada, monoinsaturada o poliinsaturada. Preferiblemente, R_1 es una cadena hidrocarbonada saturada que varía de C_1-C_{22} .



Los ésteres de ácido gálico descritos son galato de metilo, galato de etilo, galato de propilo, galato de isopropilo, galato de butilo, galato de isobutilo, galato de amilo, galato de isoamilo, galato de hexilo, galato de isohexilo, galato de heptilo, galato de isoheptilo, galato de octilo, galato de isoctilo, galato de nonilo, galato de isononilo, galato de decilo, galato de isodecilo, galato de undecilo, galato de isoundecilo, galato de dodecilo (galato de laurilo), galato de isododecilo, galato de tridecilo, galato de isotridecilo, galato de tetradecilo, galato de isotetradecilo, galato de pentadecilo, galato de isopentadecilo, galato de hexadecilo (galato de cetilo), galato de isohexadecilo, galato de heptadecilo, galato de isoheptadecilo, galato de octadecilo, galato de isoctadecilo, galato de cis-9-hexadecenilo (palmitoleilo), galato de cis-9-octadecenilo (oleilo), galato de cis,cis-9,12 octadecadienilo (linoleilo), galato de trans,trans-9,12-octadecadienilo (linoleilaidilo), galato de cis,cis,cis-9,12,15-octadecatrienilo (linolenilo), galato de trans,trans,trans-9,12,15-octadecatrienilo (linolenolaidilo), galato de cis,cis,cis-6,9,12-octadecatrienilo (gamma-linolenilo), galato de trans 9-octadecenilo (elaídilo) o galato de trans-9-hexadecenilo (palmitelaidilo), galato de catequina, galato de epicatequina, galato de galocatequina, galato de epigalocatequina, galato de galocatecol, galato de 2-etilhexilo, galato de 2-hidroxietilo, 6-O-galoilglucosa, hamamelitanina, m-digalato de metoxietoxietoxietilo, monogalato de teaflavina A & B, digalato de teaflavina. Según la invención, el éster de ácido gálico se selecciona de galato de etilo, galato de isoamilo, galato de propilo o galato de octilo. Incluso más preferiblemente, el éster de ácido gálico es considerado una sustancia GRAS (Reconocida Generalmente Como Segura, por sus siglas en inglés) por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA). También, preferiblemente, el éster de ácido gálico ha recibido una aprobación Novel Food (Alimento Nuevo) por la Autoridad Europea para la Seguridad de los Alimentos (EFSA) o bien la Agencia Europea de Medicinas (EMA). Lo más preferiblemente, el éster de ácido gálico es galato de propilo. Por tanto se proporcionan en la presente memoria formulaciones que comprenden SAME y galato de propilo. El galato de propilo es un éster de ácido gálico preferido ya que los investigadores han mostrado por primera vez que el galato de propilo tiene una relación de respuesta a la dosis con la absorción de SAME *in vivo*.

En ciertas realizaciones ilustrativas, la relación (peso:peso) de éster de ácido gálico a SAME exógena es de 5:1 a 1:400. Preferiblemente, la relación (peso:peso) de éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina es de 5:1 a 1:100, de 4:1 a 1:80, o de 1:1 a 1:16. En algunas realizaciones preferidas, el éster de ácido gálico es galato de etilo, galato de isoamilo o galato de octilo y la relación de pesos de galato de etilo, galato de isoamilo o galato de octilo a SAME es de 1:1 a 1:16. Dentro de diversas realizaciones, el éster de ácido gálico es galato de propilo y la relación de peso de galato de propilo:SAME es de 1:1 a 1:100. En algunas realizaciones preferidas, el éster de ácido gálico es galato de propilo y la relación de peso de galato de propilo:SAME es de 1:1 a 1:16. En realizaciones más preferidas, el éster

de ácido gálico es galato de propilo y la relación de peso de galato de propilo:SAMe es de 1:1 a 1:2, 1:2 a 1:3, 1:3 a 1:4, 1:4 a 1:5, 1:5 a 1:6, 1:6 a 1:7, 1:7 a 1:8, 1:8 a 1:9, 1:9 a 1:10, 1:10 a 1:11, 1:11 a 1:12, 1:12 a 1:13, 1:13 a 1:14, 1:14 a 1:15, o 1:15 a 1:16. Lo más preferiblemente, el éster de ácido gálico es galato de propilo y la relación de peso de galato de propilo:SAMe es aproximadamente 1:16. Por tanto, en algunas realizaciones, se proporciona una composición que comprende SAMe y galato de propilo en donde la relación de peso de galato de propilo:SAMe es de 1:1 a 1:16. Por tanto, en algunas otras realizaciones, se proporciona una composición que comprende SAMe y galato de propilo en donde la relación de peso de galato de propilo:SAMe es aproximadamente 1:16.

En algunas realizaciones, dicha composición que comprende SAMe exógeno y éster de ácido gálico comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg de éster de ácido gálico. Algunas otras realizaciones ilustrativas comprenden aproximadamente 10-50 mg de éster de ácido gálico. Otras realizaciones ilustrativas comprenden de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, o aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg de éster de ácido gálico. Realizaciones ilustrativas preferidas comprenden de aproximadamente 5-100 mg de galato de etilo, galato de isoamilo, galato de propilo o galato de octilo. Realizaciones ilustrativas más preferidas comprenden de aproximadamente 5-100 mg de galato de propilo. Lo más preferiblemente, las composiciones de la invención se administran de tal modo que la cantidad diaria de galato de propilo dosificado no exceda de la ingesta diaria aceptable ("wadi") para galato de propilo establecida por el Comité Mixto FAO/WHO de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA).

En algunas realizaciones, dicha composición que comprende SAMe exógena y éster de ácido gálico comprende de 0,25 a 1%, 1 a 2%, 2 a 3%, 3 a 4%, 4 a 5%, 5 a 6% o 6 a 7% en peso de éster de ácido gálico, en donde el porcentaje en peso está basado en el peso de la forma de dosificación total. En algunas otras realizaciones ilustrativas, dicha composición que comprende SAMe y un éster de ácido gálico comprende 7 a 10%, 10 a 15%, 15 a 20%, 20 a 25%, 25 a 30%, 30 a 35%, 35 a 40%, 40 a 50%, 50 a 60%, 60 a 70%, 70 a 80%, o más que 80% en peso de éster de ácido gálico.

Algunas realizaciones ilustrativas se refieren a composiciones de "dosis baja". Aumentando la absorción de SAMe exógena en presencia de un éster de ácido gálico, la dosis eficaz administrada diariamente de SAMe puede ser disminuida sustancialmente mediante la administración de composiciones con absorción de SAMe mejorada en comparación con formulaciones de control que no contienen al menos un éster de ácido gálico. Estos tratamientos "de dosis baja" ilustrativos pueden permitir una cantidad diaria de pastillas menor, aunque consiguen la misma o mejor farmacocinética en comparación con productos de SAMe disponibles previamente administrados en un programa de dos veces al día o más. Algunas realizaciones se refieren a la administración de una dosificación mejorada seleccionada en una base de una vez al día. En algunas realizaciones, la dosis de una vez al día puede ser administrada en una sola unidad de dosificación, ilustrada por un único comprimido, cápsula o comprimido oblongo. En otras realizaciones ilustrativas, la dosis única puede ser administrada como múltiples comprimidos, cápsulas o comprimidos oblongos tomados de una vez. En algunas realizaciones, por ejemplo, una dosificación de aproximadamente 400 a 3.600 mg de ión SAMe por día puede ser dividida en dos, tres, cuatro o más comprimidos, cápsulas o comprimidos oblongos de aproximadamente 50 a 2.000 mg, preferiblemente aproximadamente 100 a 1.600 mg de SAMe por unidad. En algunas realizaciones preferidas, la dosis diaria puede comprender dos, tres o cuatro unidades (p.ej. comprimidos, cápsulas o comprimidos oblongos) de aproximadamente 100 a 800 mg de ión SAMe por unidad. Los regímenes de dosificación adecuados incluidos son: cuatro unidades de aproximadamente 50-400 mg de ión SAMe por unidad, p.ej. 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 o 400 mg de ión SAMe por unidad; tres unidades de aproximadamente 50-1000 mg de ión SAMe por unidad, p.ej. 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1.000 mg de ión SAMe por unidad; dos unidades de aproximadamente 50-1600 mg de ión SAMe por unidad, p.ej. aproximadamente 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, 1.100, 1.150, 1.200, 1.250, 1.300, 1.350, 1.400, 1.450, 1.500, 1.550 o 1.600 mg de ión SAMe por unidad.

Formulaciones de SAMe ilustrativas que comprenden un éster de ácido gálico pueden ser configuradas para permitir una alta biodisponibilidad de la SAMe exógena. Formulaciones de "alta biodisponibilidad" son las que proporcionan valores más altos de concentración máxima en plasma sanguíneo de SAMe (C_{max}) media y/o área bajo la curva de SAMe en plasma (AUC) media en comparación con las mismas formas de dosificación de SAMe sin el éster de ácido gálico o en comparación con otras formulaciones de SAMe comerciales disponibles actualmente. Las formulaciones de alta biodisponibilidad, cuando se dosifican a un grupo de sujetos seleccionados, proporcionan una C_{max} media de al menos aproximadamente 100 a 130 ng/ml (y/o una AUC media de al menos aproximadamente 500 ng·h/ml) por cada 100 mg de dosificación de ión SAMe. Por tanto, en algunas realizaciones preferidas, se proporcionan formulaciones de SAMe que comprenden uno o más ésteres de ácido gálico en formulaciones de SAMe de alta biodisponibilidad.

Por tanto, en algunas realizaciones ilustrativas, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAMe media (concentración máxima en plasma media) de al menos aproximadamente 100 ng/ml por cada 100 mg de ión SAMe, al menos aproximadamente 110 ng/ml por cada 100 mg de ión SAMe, o de al menos aproximadamente 120 ng/ml por cada

100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 130 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 150 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 175 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 200 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 225 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 250 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME, o de al menos aproximadamente 300 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME. En algunas realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una Cmax de SAME media de al menos aproximadamente 12 ng/ml, al menos aproximadamente 13 ng/ml, al menos aproximadamente 15 ng/ml, al menos aproximadamente 17,5 ng/ml, al menos aproximadamente 20 ng/ml, al menos aproximadamente 22,5 ng/ml, al menos aproximadamente 25 ng/ml, o al menos aproximadamente 30 ng/ml por cada 10 mg de ión SAME. En algunas realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionado una Cmax de SAME media de al menos aproximadamente 1,2 ng/ml, al menos aproximadamente 1,3 ng/ml, al menos aproximadamente 1,35 ng/ml, al menos aproximadamente 1,5 ng/ml, al menos aproximadamente 1,75 ng/ml, al menos aproximadamente 2,0 ng/ml, al menos aproximadamente 2,25 ng/ml, al menos aproximadamente 2,5 ng/ml, o al menos aproximadamente 3,0 ng/ml por cada 1 mg de ión SAME. En realizaciones preferidas, el éster de ácido gálico es galato de propilo. Por tanto se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME y galato de propilo, en donde dichas composiciones, cuando se administran a un grupo de sujetos seleccionados, proporcionan en dicho grupo de sujetos seleccionados una Cmax de SAME media de al menos aproximadamente 1,2 ng/ml, al menos aproximadamente 1,3 ng/ml, al menos aproximadamente 1,35 ng/ml, al menos aproximadamente 1,5 ng/ml, al menos aproximadamente 1,75 ng/ml, al menos aproximadamente 2,0 ng/ml, al menos aproximadamente 2,25 ng/ml, al menos aproximadamente 2,5 ng/ml, o al menos aproximadamente 3,0 ng/ml por cada 1 mg de ión SAME.

En algunas realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporcionan en dicho grupo de sujetos seleccionados un AUC media de al menos aproximadamente 800 ng·h/ml por cada 100 mg de dosificación de ión SAME, o de al menos aproximadamente 850 ng·h/ml por cada 100 mg de dosificación de ión SAME, o al menos aproximadamente 900 ng·h/ml por cada 100 mg de dosificación de ión SAME, al menos aproximadamente 950 ng·h/ml por cada 100 mg de dosificación de ión SAME, o al menos aproximadamente 1.000 ng·h/ml por cada 100 mg de dosificación de ión SAME. En algunas realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una AUC de SAME media de al menos aproximadamente 80 ng·h/ml, al menos aproximadamente 85 ng·h/ml, al menos aproximadamente 90 ng·h/ml, al menos aproximadamente 95 ng·h/ml, o al menos aproximadamente 100 ng·h/ml por cada 10 mg de ión SAME. En otras realizaciones, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una AUC de SAME media de al menos aproximadamente 8 ng·h/ml, al menos aproximadamente 8,5 ng·h/ml, al menos aproximadamente 9 ng·h/ml, al menos aproximadamente 9,5 ng·h/ml, o al menos aproximadamente 10 ng·h/ml por cada 1 mg de ión SAME. En realizaciones preferidas, el éster de ácido gálico es galato de propilo. Por tanto se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME y galato de propilo, en donde dichas composiciones, cuando se administran a un grupo de sujetos seleccionados, proporcionan en dicho grupo de sujetos seleccionados una AUC de SAME media de al menos aproximadamente 8 ng·h/ml, al menos aproximadamente 8,5 ng·h/ml, al menos aproximadamente 9 ng·h/ml, al menos aproximadamente 9,5 ng·h/ml, o al menos aproximadamente 10 ng·h/ml por cada 1 mg de ión SAME. En algunas realizaciones, la dosis de ión SAME entregada es al menos 10 mg. En realizaciones preferidas, la dosis de ión SAME entregada es de 10 a 1.600 mg.

En algunas realizaciones, la expresión "grupo de sujetos seleccionados" es un grupo de sujetos humanos seleccionados. En algunas realizaciones, un grupo de sujetos seleccionados adecuado tiene seis o más sujetos que son dosificados en ayunas. En algunas realizaciones, todos los miembros del grupo de sujetos seleccionados tienen parámetros farmacocinéticos para la SAME que entran dentro de intervalos estadísticamente normales (es decir, sin valores atípicos) y no se incluirá ningún miembro en base a absorción o metabolismo de SAME no estándar o inusual. En algunas realizaciones, todos los miembros del grupo de sujetos seleccionados son hombres. En otras realizaciones, el grupo de sujetos seleccionados es un grupo de sujetos no humanos seleccionados. Preferiblemente los sujetos no humanos son animales para alimento mayores, animales de compañía o animales de especies menores. Por "animales de compañía" se pretende incluir animales tales como, pero no limitados a, caballos, perros y gatos, como recomienda la FDA. En algunas realizaciones preferidas, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos no humanos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos no humanos seleccionados una Cmax de SAME media de al menos aproximadamente 1.000 ng/ml, al menos aproximadamente 1.500 ng/ml, al menos aproximadamente 2.000 ng/ml, al menos aproximadamente 2.500 ng/ml, al menos aproximadamente 3.000 ng/ml, o al menos aproximadamente 3.500 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME. Por tanto se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden SAME y galato de propilo, en donde la administración de dichas composiciones a un grupo de sujetos no humanos seleccionados proporciona en dicho grupo de sujetos no humanos seleccionados una Cmax de SAME media de al menos aproximadamente 1.000 ng/ml, al menos aproximadamente 1.500 ng/ml, al menos aproximadamente 2.000 ng/ml, al menos aproximadamente 2.500 ng/ml, al menos aproximadamente 3.000 ng/ml, o al menos aproximadamente 3.500 ng/ml por cada 100 mg de ión SAME.

En otras realizaciones preferidas, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una Cmax de SAME media de al menos aproximadamente 120

ng/ml y una AUC media de al menos aproximadamente 800 ng·h/ml por cada 100 mg de ión SAME para dosis de ión SAME de al menos 100 mg. En algunas otras realizaciones preferidas, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 130 ng/ml y una AUC media de al menos aproximadamente 800 ng·h/ml por cada 100 mg de ión SAME para dosis de ión SAME de al menos 100 mg. En aún otras realizaciones preferidas, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 12 ng/ml y una AUC media de al menos aproximadamente 80 ng·h/ml por cada 10 mg de ión SAME para dosis de ión SAME de al menos 10 mg. En algunas otras realizaciones preferidas, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 13 ng/ml y una AUC media de al menos aproximadamente 80 ng·h/ml por cada 10 mg de ión SAME para dosis de ión SAME de al menos 10 mg. En otras realizaciones preferidas, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 1,2 ng/ml y/o una AUC media de al menos aproximadamente 8 ng·h/ml por cada 1 mg de ión SAME. En algunas otras realizaciones preferidas, la composición, cuando se administra a un grupo de sujetos seleccionados, proporciona en dicho grupo de sujetos seleccionados una C_{max} de SAME media de al menos aproximadamente 1,3 ng/ml y/o una AUC media de al menos aproximadamente 8 ng·h/ml por cada 1 mg de ión SAME. En algunas realizaciones, la dosis de ión SAME entregada es al menos 10 mg. En realizaciones preferidas, la dosis de ión SAME entregada es de 10 a 3.600 mg.

Las formulaciones de SAME ilustrativas que comprenden un éster de ácido gálico también pueden ser configuradas para permitir la liberación extendida de la SAME formulada. La solicitud de patente de EE.UU. de titularidad conjunta 2009/0088404 proporciona nuevas formulaciones de formulaciones de SAME de liberación extendida.

En algunas realizaciones preferidas, la composición comprende un sistema de entrega oral, o un sistema de entrega transdérmico o transmucosal. En algunas realizaciones, la composición comprende uno de cápsula o no cápsulas (tales como comprimidos, pastas, gránulos, comprimidos oblongos, pastillas para chupar, pastas, parches y supositorios). En algunas realizaciones, la composición es un suplemento dietético o nutricional. En algunas realizaciones, la composición es un alimento médico.

En algunas realizaciones ilustrativas, la composición está en una forma de dosificación que comprende un revestimiento funcional, y el revestimiento funcional constituye de 1 a 20% del peso total de la forma de dosificación. En ciertas realizaciones, el revestimiento funcional está comprendido de uno o más revestimientos o capas independientes. En algunas realizaciones, el uno o más revestimientos o capas independientes son cada uno un revestimiento entérico, un revestimiento de liberación con el tiempo, un revestimiento dependiente del pH, un revestimiento de sellado u otro, así como combinaciones de estos. En realizaciones preferidas, uno o más revestimientos o capas independientes constituye de 1 a 5%, 2 a 5%, 3 a 5%, o 4 a 5% del peso total de la forma de dosificación. Lo más preferiblemente, una o más capas de revestimiento adicionales son un revestimiento entérico que constituye de 3-5% del peso total de la forma de dosificación unitaria.

Preferiblemente, la SAME exógena y el éster de ácido gálico se administran al mismo tiempo. Incluso más preferiblemente, la SAME exógena y el éster de ácido gálico se co-formulan. En algunas realizaciones ilustrativas, la composición comprende SAME y un éster de ácido gálico, en donde dicha SAME y éster de ácido gálico están presentes en el núcleo de la formulación. En otras realizaciones, la composición comprende SAME y un éster de ácido gálico, en donde dicho éster de ácido gálico está presente en una o más capas de revestimiento de la formulación.

También se proporciona en la presente memoria un método para mejorar los parámetros farmacocinéticos de SAME exógena administrada a un sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una composición no parental que comprende al menos una dosificación fisiológicamente eficaz de SAME en combinación con al menos un éster de ácido gálico seleccionado para mejorar los parámetros farmacocinéticos de dicha SAME en un sujeto, siendo dichos parámetros farmacocinéticos mensurables en el sujeto por uno de una C_{max}, una AUC, y combinaciones de las mismas en comparación con un grupo de control administrado con la misma o similar formulación de SAME careciendo sin embargo del éster de ácido gálico. Para mayor claridad, todas las referencias a dosis dentro de esta patente se refieren a dosis como dosis del ión SAME. Los parámetros farmacocinéticos tales como concentración máxima en plasma media de SAME (C_{max}) se determinan usando un método bioanalítico con sensibilidad, especificidad, robustez, estabilidad y repetibilidad adecuadas (por ejemplo, un método cualificado basado en espectrometría de masas de triple quad y cromatografía líquida acoplado con un método de extracción adecuado para la separación del analito del plasma). Los valores de AUC se calculan preferiblemente de 0-24 horas usando el método del trapecioide, y no están corregidos para niveles de SAME endógenos, de línea de base. Un "grupo de sujetos seleccionados" o "grupo de sujetos no humanos seleccionados" adecuado tiene seis o más sujetos. En algunas realizaciones dicho "grupo de sujetos seleccionados" o "grupo de sujetos no humanos seleccionados" son dosificados en ayunas (preferiblemente todos los sujetos masculinos). Todos los miembros del "grupo de sujetos seleccionados" o "grupo de sujetos no humanos seleccionados" tienen parámetros farmacocinéticos para SAME que entran dentro de intervalos estadísticamente normales (es decir, sin valores atípicos) y no se incluirá ningún miembro en base a absorción o metabolismo de SAME no estándar o inusual que puedan o no resultar de un perfil genético diferente. Los valores de C_{max} medios se derivan promediando la concentración en cada punto de tiempo

para todos los miembros del grupo de sujetos. El uso de métodos *in vivo* proporciona valores de Cmax y/o AUC superiores en comparación con formas de dosificación convencionales de SAME.

5 Algunas realizaciones también se refieren a composiciones y métodos que dan una dosis eficaz más baja y/o parámetros farmacocinéticos menos variables (tales como valores de Tmax con variación reducida) en comparación con formulaciones de SAME exógenas convencionales u otras formulaciones de SAME que carecen de un éster de ácido gálico ("SAME de control"). Una "dosis eficaz más baja" o "dosis eficaz reducida" pretende definir una dosis fisiológicamente aceptable de SAME exógena que da como resultado parámetros farmacocinéticos que son equivalentes (o mejores) a una dosis significativamente más alta de otra formulación de SAME, tal como la obtenida mediante la administración de una dosis más alta de una o más formulaciones de SAME disponibles en el mercado o de "control". Formulaciones tales como las proporcionadas en la presente memoria que exhiben valores de Cmax y AUC similares a dosis de SAME más bajas tendrían muchos beneficios, que incluyen una carga de pastillas menor, velocidad de inicio de acción aumentada y/o tolerabilidad y/o cumplimiento potencialmente aumentados.

15 Realizaciones adicionales se refieren también a composiciones y métodos que dan un perfil de efectos secundarios mejorado en comparación con formulaciones de SAME convencionales. Un perfil de "efectos secundarios mejorado" o "efectos secundarios reducido" o "efectos secundarios beneficioso" pretende definir una tolerabilidad mejorada a la administración de SAME exógena, tal como menos frecuencia y/o intensidad reducida de efectos secundarios asociados con la suplementación con SAME. Es reconocido además por los presentes investigadores que cualesquiera efectos secundarios negativos observados asociados con suplementación con ión SAME exógeno pueden ser atribuidos al (a los) contraión(es) de SAME presente(s) en las sales de SAME. Reduciendo la dosis diaria de ión SAME exógeno necesitado para experimentar un resultado terapéutico positivo, la correspondiente reducción significativa en contraión(es) de SAME puede contribuir al perfil de efectos secundarios mejorado.

25 Algunas realizaciones ilustrativas también se refieren a un régimen de dosificación de SAME exógeno de una vez al día, o dosificación QD, que da como resultado perfiles farmacocinéticos mejorados de SAME en comparación con la dosificación convencional de dos veces al día o más frecuente. En ciertas realizaciones, se cree que el efecto de la dosificación de una vez al día da como resultado las medidas de parámetros farmacocinéticos más consistentes, específicamente las de la Cmax y Tmax. Los menos variables perfiles farmacocinéticos que resultan de la dosificación una vez al día de las formulaciones proporcionadas en la presente memoria permiten más certidumbre de dosificación y exposición por parte del médico, así como perfiles de efectos secundarios mejorados para los sujetos. Los efectos secundarios incluyen, por ejemplo, náuseas o irritación de estómago, molestias gastrointestinales, insomnio, dolores de cabeza, irritación o posiblemente palpitaciones del corazón.

30 En algunas realizaciones, las formulaciones que exhiben perfiles farmacocinéticos superiores en comparación con formas de dosificación de SAME convencionales proporcionan una velocidad de inicio de acción de la SAME mejorada, lo que puede dar como resultado resultados terapéuticos mejorados. Velocidad de inicio de acción mejorada quiere decir la velocidad a la que el sujeto experimenta un resultado positivo. Por ejemplo, en la depresión, el inicio de la acción antidepresiva es típicamente 4-6 semanas. Las formulaciones de SAME con perfiles farmacocinéticos mejorados pueden estar asociadas con una correspondiente mejora en el efecto terapéutico (p.ej. efecto antidepresivo) en menos que las 4-6 semanas típicas o esperadas.

35 Otras realizaciones ilustrativas se refieren a métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto y/o mejorar el estado nutricional en un sujeto, comprendiendo dichos métodos administrar a dicho sujeto composiciones que comprenden dosis fisiológicamente eficaces de SAME exógena en combinación con uno o más ésteres de ácido gálico, mejorando de este modo el perfil farmacocinético de la SAME. Los perfiles farmacocinéticos mejorados son identificados, por ejemplo, por un aumento en los valores de Cmax y/o AUC; o alternativamente una disminución en la dosis eficaz; o parámetros farmacocinéticos con variación reducida. Conseguir uno o más de estos criterios constituiría una mejora en el perfil farmacocinético de la SAME. Preferiblemente, el éster de ácido gálico es galato de propilo.

40 En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno, que comprende administrar a un sujeto necesitado de tal tratamiento una cantidad eficaz de una composición descrita en la presente memoria. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar en un paciente una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos psiquiátricos, enfermedades y trastornos del sistema nervioso, enfermedades y trastornos neurológicos, afecciones asociadas con lesiones en el sistema nervioso central, enfermedades y trastornos del hígado, cánceres, enfermedades y trastornos de las articulaciones, enfermedades y trastornos inflamatorios, enfermedades y trastornos autoinmunes, enfermedades y trastornos degenerativos, enfermedades y trastornos de los tejidos blandos, enfermedades y trastornos con dolor, trastornos cardiovasculares relacionados con hiperhomocisteinemia e hipohomocisteinemia, trastornos genéticos relacionados con hipermetilación e hipometilación, enfermedades y trastornos gastrointestinales, aterosclerosis, enfermedad de Lesch-Nyhan, y trastornos inducidos en todo o en parte por daño oxidativo o por radicales libres, que comprende administrar al paciente necesitado de ello una cantidad eficaz de una composición descrita en la presente memoria. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Excipientes y parámetros de proceso adecuados para el uso en la invención

Las características de producto o forma de dosificación que resultan de los métodos de proceso y/o parámetros para generar formulaciones tales como comprimidos incluyen, pero no se limitan a, dureza, grosor, contenido de agua, friabilidad, disgregación, perfil(es) de disolución, forma, tamaño, peso, uniformidad y composición. Estas características de producto pueden ser moduladas de diversas maneras, y afectan al rendimiento final *in vitro* y/o *in vivo* de las formulaciones. Como ejemplo, los comprimidos generados por procedimientos de compresión o moldeo pueden tener grados variables de grosor o dureza dependiendo de los parámetros de proceso bajo los que fueron preparados. Las características de producto o forma de dosificación pueden ser consecuencia de la selección de los excipientes, composición de los excipientes, métodos de fabricación aplicados o una combinación de cualquiera de estos. La combinación de excipientes, así como las características de producto (incluyendo métodos de proceso o parámetros de proceso) de la forma de dosificación final determinarán en última instancia el perfil farmacocinético del ingrediente activo *in vivo*. Las formulaciones de SAME de la invención pueden ser procesadas o fabricadas bajo condiciones específicas tales como, por ejemplo, métodos de mezcla (que incluyen tamaño de tamiz, rpm y molienda), tiempo de secado, condiciones de prensado, parámetros ambientales (p.ej. temperatura y humedad) y combinaciones de los mismos. Para comparar cuantitativamente un comprimido con otro, es habitual medir varias de estas características de producto o forma de dosificación. Esto es necesario también cuando se intenta duplicar lotes múltiples.

Los excipientes se agrupan habitualmente por su función, tales como: disgregantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, fluidificantes, revestimientos, agentes colorantes o agentes aromatizantes, y se puede usar el mismo excipiente para más que una función en una formulación oral dada. Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados habitualmente incluyen agua, estearato de magnesio, almidón, lactosa, celulosa microcristalina, ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de silicio, gelatina, goma arábiga y fosfato dibásico de calcio (Baldrick, P. (2000) Regul. Toxicol. Pharmacol. Oct. 32(2):210). Los excipientes se combinan con ingredientes activos por ejemplo para mejorar la apariencia, mejorar la estabilidad, ayudar al procesamiento o ayudar a la disgregación después de la administración, pero se conocen en la técnica muchas otras funciones de los excipientes que se pueden aplicar a las formas de dosificación oral de SAME. Clases de excipientes que se usan a menudo y son adecuadas para el uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, mono-, oligo- o polisacáridos naturales, naturales modificados o sintéticos, donde los oligo- y polisacáridos pueden o no estar reticulados físicamente o químicamente; mono-, oligo- y polipéptidos o proteínas naturales, naturales modificados o sintéticos, donde los oligo- y polipéptidos y proteínas pueden o no estar reticulados físicamente o químicamente; oligómeros y polímeros sintéticos que pueden o no estar reticulados físicamente o químicamente; moléculas orgánicas monoméricas, hidrófobas, hidrófilas o anfóteras; sales inorgánicas o metales; y combinaciones de los mismos.

Disgregantes

Se añaden disgregantes a las formulaciones no parenterales para inducir la rotura del producto o forma de dosificación (es decir, comprimido o cápsula) cuando entra en contacto con fluido acuoso para ayudar a liberar el fármaco. Los objetivos detrás de la adición de disgregantes son aumentar el área de superficie de los fragmentos del producto y vencer las fuerzas cohesivas que mantienen estas partículas juntas en una formulación. Hacen esto promoviendo la humectación e hinchamiento de la forma de dosificación para que se rompa en el tracto gastrointestinal. Algunos aglutinantes tales como almidón y celulosa también actúan como disgregantes. Otros disgregantes son arcillas, derivados de celulosa, alginas, gomas y polímeros reticulados. Se utiliza a menudo otro grupo de disgregantes llamados "superdisgregantes". Estos materiales son eficaces a concentraciones bajas (2-5%). "Superdisgregantes" que pueden ser adecuados para el uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, glicolato de almidón sódico (SSG), croscarmelosa sódica o croscrovidona.

En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden SAME y uno o más ésteres de ácido gálico, así como uno o más disgregantes o "superdisgregantes" que mejoran el perfil farmacocinético de la SAME *in vivo*.

Aglutinantes

El material aglutinante que mantiene la masa del producto unida y ayuda también a mantener el producto en una forma deseada se conoce como "aglutinante" o "granulador". Los aglutinantes adecuados para el uso en la presente invención son ilustrados por, pero no se limitan a, azúcares, gelatina, gomas, celulosa microcristalina y celulosas modificadas, ceras o polímeros sintéticos como polietilenglicol o polivinilpirrolidona. Algunas realizaciones pueden incluir composiciones de farmacocinética mejorada que comprenden SAME y uno o más ésteres de ácido gálico así como uno o más aglutinantes.

Lubricantes

Excipientes adicionales utilizados a menudo en formulaciones de productos son los lubricantes. Estos son sustancias que ayudan en el proceso de fabricación, ya que ayudan a minimizar la aglomeración de los productos y ayudan también a liberarlos de la maquinaria de fabricación. El lubricante más común usado para formulaciones orales es el estearato de magnesio; sin embargo, otros lubricantes de producto usados habitualmente incluyen talco,

estearato de calcio, ácido esteárico (estearina), aceites vegetales hidrogenados, benzoato de sodio, leucina, carbowax 4000 y estearilfumarato de sodio, todos los cuales pueden ser adecuados para el uso en la presente invención. Realizaciones ilustrativas adicionales se refieren también a composiciones de farmacocinética mejorada que comprenden SAME y uno o más ésteres de ácido gálico y uno o más lubricantes.

5 Fluidificantes

Los fluidificantes también se denominan "auxiliares de flujo", ayudan a mantener el polvo que constituye los productos fluyendo mientras están siendo preparados los productos, impidiendo que formen grumos. Ejemplos de fluidificantes usados habitualmente que pueden ser adecuados para el uso en la presente invención incluyen dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de calcio y silicato de magnesio. Realizaciones ilustrativas adicionales se refieren a composiciones de farmacocinética mejorada que comprenden SAME y uno o más ésteres de ácido gálico y uno o más fluidificantes.

La idoneidad de un excipiente particular, tal como, por ejemplo, un "material matriz", "disgregante", "superdisgregante", "aglutinante", "lubricante", "fluidificante", o "revestimiento" puede ser identificada analizando la farmacocinética *in vivo* de las formulaciones que contienen el excipiente, éster de ácido gálico y SAME. Alternativamente, se puede usar un análisis *in vitro* de uno o más excipientes usando una serie de técnicas *in vitro* estándar que son bien conocidas en la técnica para pre-cribar excipientes y proporcionar en última instancia un medio para predecir perfiles farmacocinéticos *in vivo*. Además, el uso de referencias en la técnica también puede proporcionar una nueva percepción de excipientes farmacéuticamente o nutricionalmente aceptables potencialmente adecuados (tales como un "material matriz", "disgregante", "superdisgregante", "aglutinante", "lubricante", "fluidificante", o "revestimiento") para el uso en la presente invención. Preferiblemente, se pueden usar análisis *in vitro* de uno o más excipientes usando estudios de disolución realizados con un tampón de pH 6,8 o menos para pre-cribar excipientes y proporcionar en última instancia un medio para predecir perfiles farmacocinéticos *in vivo*.

Métodos y parámetros de proceso

Los métodos y/o parámetros de proceso que se pueden modificar para mejorar el perfil farmacocinético y/o cambiar el perfil de disolución de formulaciones de SAME-éster de ácido gálico incluyen, pero no se limitan a: humedad relativa, temperatura, tiempo de secado y otros parámetros ambientales.

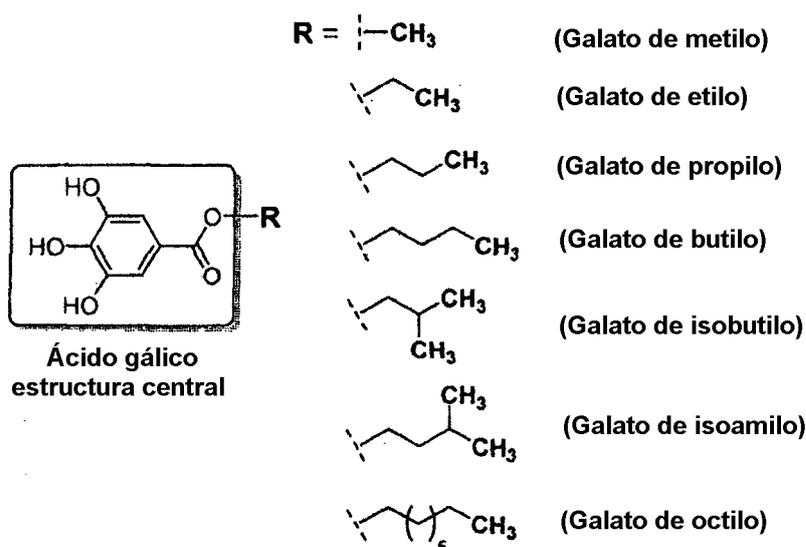
Las presentes realizaciones se describen adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Estos ejemplos, aunque ilustran ciertos aspectos específicos de las presentes realizaciones, no deben ser considerados como que limitan o circunscriben el alcance de las realizaciones descritas.

30 Ejemplos

Ejemplo 1

El galato de propilo aumenta significativamente los niveles en plasma de SAME administrada de manera exógena

Se generaron comprimidos que comprendían SAME y diversos galatos de alquilo de diferente estructura química mezclando SAME bien con galato de metilo, galato de etilo, galato de butilo, galato de isobutilo, galato de isoamilo o galato de octilo (véanse las estructuras a continuación). Después los comprimidos fueron administrados a perros Beagle y se extrajeron muestras de sangre a lo largo del tiempo. Se usó un análisis de las concentraciones de SAME en plasma para comparar los efectos de estos ésteres de ácido gálico sobre la absorción de SAME administrada por vía oral en la sangre.



Los comprimidos se generaron mezclando 400 mg de ión SAME (de disulfato tosilato de SAME) con 25 mg de éster de ácido gálico, junto con excipientes (celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio y estearato de magnesio) para constituir el comprimido de ~1.025 mg. Se aplicó a los comprimidos una capa de sellado comercial y después una capa entérica comercial antes del ensayo de disolución. Se realizó un perfilado de disolución detallado según estándares de USP bien a pH 6,8 o bien 6,0 sobre cada juego de comprimidos para asegurar que se había conseguido una disolución adecuada antes del análisis farmacocinético *in vivo*.

Para los estudios *in vivo*, se usaron perros beagle macho (7-10 kg) en ayunas. El protocolo de estudio fue aprobado por las institución Animal Care Committee (Comité para el Cuidado de los Animales), y todos los animales fueron cuidados según regulaciones propuestas por Agriculture Canada y la USDA. Cada grupo (que consistía en 6 perros) fue dosificado con un único comprimido de revestimiento entérico administrado por vía oral, bajo condiciones de ayuno, seguido de 5 ml de agua purificada por vía oral con una jeringuilla para facilitar la deglución. Se recogieron muestras de sangre (2 ml cada una) para el análisis de SAME de la vena yugular usando los siguientes puntos de tiempo: pre-dosis, 20 y 40 minutos, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, y 8 horas después del tratamiento. Las muestras de sangre de la venipunción fueron recogidas en tubos que contenían el anticoagulante K2-EDTA, y almacenadas en hielo húmedo pendientes de procesamiento. Después de la recogida, las muestras fueron centrifugadas (a 4°C) para separar la fracción de plasma de las células sanguíneas. La fracción de plasma resultante se recuperó y se almacenó congelada (a -80°C) usando tubos de polipropileno pendientes de análisis bioanalítico.

La concentración de SAME en el plasma de los perros se determinó usando un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas tandem (LC/MS/MS) bien establecido. Este método emplea cromatografía líquida de dilución de isótopos estables-espectrometría de masas con inyección y electropulverización tandem (LC-ESI-MS/MS) para determinar SAME y SAH en plasma. El análisis usado para calcular los principales parámetros farmacocinéticos (C_{max} , T_{max} y AUC) se realizó usando el programa GraphPad Prism[®] 5.

Se ensayaron diez formulaciones diferentes en el presente estudio, 400 mg de SAME co-formulados con 25 mg de galato de propilo se comparó con: comprimidos de control de SAME (es decir, sin galato de propilo); comprimidos de SAME co-administrados con comprimidos de 25 mg de galato de propilo independientes; un producto de SAME disponible en el mercado (400 mg); o 400 mg de SAME con 25 mg de galato de metilo, galato de etilo, galato de butilo, galato de isobutilo, galato de isoamilo o galato de octilo.

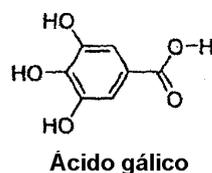
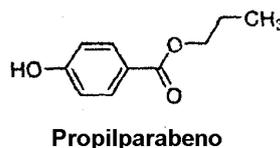
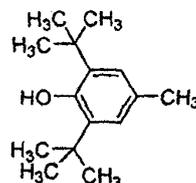
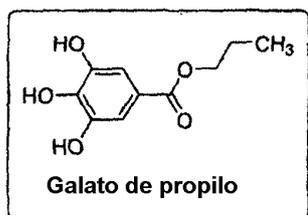
El gráfico en la Figura 1 muestra claramente la superior combinación de SAME y galato de etilo, galato de propilo, galato de isoamilo o galato de octilo. La concentración en plasma de SAME máxima de estas 10 formulaciones identifica por primera vez que SAME co-formulada con galato de etilo, galato de propilo, galato de isoamilo o galato de octilo tiene superior absorción en el plasma en comparación con las otras formulaciones de ésteres de ácido gálico ensayadas. Sorprendentemente, la administración de SAME con galatos de alquilo cuyo resto alquilo difiere en tan poco como un carbono (p.ej. galato de butilo) no dio como resultado una farmacocinética ni siquiera cercana a la de las formulaciones de SAME-galato de propilo.

Ejemplo 2

Niveles de SAME en plasma de Beagle en presencia de moléculas relacionadas con galato

También se realizaron experimentos *in vivo* similares a los realizados en el Ejemplo 1, usando composiciones de SAME que comprendían hidroxitolueno butilado (BHT), propilparabeno o ácido gálico, todos los cuales son agentes que son bien conocidos por ser estructuralmente similares al galato de propilo. El BHT, propilparabeno y galato de

propilo son antioxidantes de calidad alimentaria que se han usado a menudo en combinación. Estos agentes son estructuralmente similares, como se ve aquí:



5 Se formularon cápsulas que comprendían 100 mg de hidroxitolueno butilado, propilparabeno, ácido gálico o galato de propilo usando cápsulas de gelatina de tamaño n° #000, que contenían cada una 100 mg de ión SAME. Las cápsulas también contenían excipientes adicionales (celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio). Las cápsulas se llenaron manualmente y en algunas realizaciones, se aplicó una capa de sellado comercial a las cápsulas usando una revestidora de lecho fluido.

10 Los perros Beagle fueron administrados con una única dosis entregada por vía oral como se describió anteriormente. Las cápsulas de control de SAME contenían 100 mg de ión SAME y no contenían galato de propilo.

Los gráficos en las Figuras 2A y 2B muestran la C_{max} y AUC de SAME en plasma, respectivamente, de cada formulación, y presentan claramente la superior y sorprendente capacidad del galato de propilo de aumentar la absorción de SAME en la sangre en comparación con los estructuralmente similares hidroxitolueno butilado (BHT), propilparabeno y ácido gálico.

15 Ejemplo 3

Efectos de la dosis de galato de propilo sobre la absorción de SAME en el transporte de células Caco-2

20 Se realizaron experimentos *in vitro* sobre la permeabilidad de la SAME a través de monocapas de células Caco-2 tratadas con galato de propilo para identificar los niveles de galato de propilo que aumentan la cantidad de SAME absorbida por las células Caco-2 en comparación con monocapas de células Caco-2 no tratadas. La línea celular Caco-2 es derivada de un carcinoma colorrectal humano, y se usa ampliamente para modelos de cultivo celular *in vitro* para el estudio de absorción de fármacos gastrointestinales (Stewart, B., (1995) Pharm. Res. 12:693). En estos modelos, se cultivan líneas celulares puras sobre una membrana semipermeable. Las formulaciones del fármaco se colocan en el lado apical o basolateral de la monocapa celular y se determina el transporte por medio de la medición de concentraciones de fármaco en el otro lado de la membrana.

25 La línea celular Caco-2 utilizada aquí era de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, por sus siglas en inglés). Las células Caco-2 se cultivan en medio Eagle modificado con Dulbecco (DMEM, Gibco) suplementado con FBS al 20% (suero bovino fetal, Gibco), 100 μM de aminoácidos no esenciales (NEAA, Gibco) y L-glutamina 2 mM (Gibco). Se usó un kit de sistema de ensayo Beckton Dickinson BIOCOAT® HTS Caco-2, dando como resultado 6,6 x 10⁵ células/cm² de densidad de siembra (BIOCOAT es una marca registrada de Collaborative Biomedical Products, Inc., Bedford, Massachusetts, EE.UU.). Las células usadas en los estudios de transporte fueron cultivadas durante 3 días antes de los experimentos. Las condiciones de cultivo fueron 37°C en una atmósfera de 5% de CO₂ y 100% de humedad.

35 Para la permeabilidad a través de monocapas de células Caco-2, el medio de transporte usado fue Solución Salina Tamponada de Hank (HBSS; adquirida a Gibco) que contenía D-glucosa, y HEPES de pH ajustado a 7,4. Se añadió una disolución acuosa 2 mM de disulfato tosilato de SAME sobre el lado apical o basolateral según el procedimiento del fabricante para el kit de Caco-2. Las muestras se midieron después de una incubación de 120 minutos por cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS). La integridad de las monocapas fue seguida usando un ensayo Lucifer Yellow.

La permeabilidad (P_{app}) de la SAME se calcula usando la siguiente fórmula:

$$P_{app} = \frac{\frac{dQ}{dt}}{C_0 A}$$

Donde dQ/dt es la velocidad de permeación, C_0 es la concentración inicial de agente de ensayo, y A es el área de la monocapa.

- 5 La absorción de SAME en células Caco-2 se midió para dos sales de SAME usadas habitualmente. La absorción fue baja para ambas sales de SAME (disulfato tosilato de SAME; 1,4-butanodisulfonato de SAME) como evidencian unos bajos coeficientes de permeabilidad aparente ($P_{app} = 0,41 \times 10^{-6}$ y $0,50 \times 10^{-6}$ cm s^{-1} , respectivamente, en las direcciones apical a basolateral y basolateral a apical, respectivamente para el disulfato tosilato de SAME; y $P_{app} = 0,50 \times 10^{-6}$ y $0,60 \times 10^{-6}$ cm s^{-1} en las direcciones apical a basolateral y basolateral a apical, respectivamente para el 1,4-butanodisulfonato de SAME. Los resultados en la Tabla 1 a continuación muestran la absorción de disulfato tosilato de SAME en presencia de diversas concentraciones de galato de propilo.

Tabla 1: Permeabilidad de SAME en presencia de galato de propilo (modelo celular Caco-2)

Artículo de ensayo	Excipiente	Coefficiente de Permeabilidad Medio ($\times 10^{-4}$ cm/s) Apical→ Basolateral	Coefficiente de Permeabilidad Medio ($\times 10^{-4}$ cm/s) Basolateral→Apical	Resistencia TEER Media 19 h después del ensayo (ohmios)
SAMe2 mM	Galato de propilo 0 mM	0,016	0,017	6.200
SAMe2 mM	Galato de propilo 0,2 mM	0,016	No determinado	5.350
SAMe2 mM	Galato de propilo 2 mM	0,43	No determinado	3.250

- 15 Como se muestra en la Tabla 1, el galato de propilo aumenta el transporte de SAME en células Caco-2 con buena recuperación TEER a la concentración aumentada.

Ejemplo 4

Efectos del galato de propilo sobre el transporte de SAME usando el modelo PAMPA

- 20 Usando un modelo PAMPA (ensayo de permeabilidad en membrana artificial paralela, por sus siglas en inglés), se midió la permeabilidad de la SAME en presencia y ausencia de galato de propilo. Los modelos PAMPA se han desarrollado para exhibir un alto grado de correlación con la permeación a través de diversas barreras, incluyendo el tracto gastrointestinal. Son importantes aquí porque estas membranas no comprenden uniones fuertes, en contraste con la monocapa de células Caco-2, y por tanto no permiten el transporte paracelular.

- 25 Se usaron métodos PAMPA para determinar la permeabilidad de sustancias desde un compartimento donador, a través de una membrana artificial infundida con lípidos hacia un compartimento aceptor. Se usó una placa de microtitulación multipocillos para el donador, y se coloca un compartimento de membrana/aceptor por encima. En el comienzo del ensayo, se añadió disulfato tosilato de SAME (con o sin diferentes concentraciones de galato de propilo como se indica en la Tabla 2 más adelante) al compartimento del donador, y el compartimento del aceptor permaneció exento de fármacos. Después de un periodo de incubación, los compartimentos fueron separados y se midió la cantidad de SAME en cada compartimento. El balance de masas permite el cálculo de la SAME que queda en la membrana.

Como se ve en la Tabla 2, la SAME no mostró esencialmente transporte a través de la membrana PAMPA y la presencia de galato de propilo a 2,0 mM no tuvo efecto sobre el transporte de SAME. Esto es opuesto al efecto del galato de propilo sobre el SAME usando el modelo de transporte celular Caco-2.

- 35 La membrana PAMPA artificial es una bicapa lípida no celular configurada como una barrera, y los experimentos que implican PAMPAs miden el transporte pasivo de moléculas a través de esta barrera, de un lado a otro. El hecho de que el galato de propilo no mejore la permeabilidad de la SAME a través de la membrana PAMPA significa que el mecanismo de mejora no es mediante transporte intracelular pasivo. Es más probable por lo tanto que el mecanismo

5 implique componentes celulares que faltan en el modelo PAMPA, tales como uniones fuertes o transporte activo. La implicación de transporte activo por medio de transportadores basados en células no fue apoyada por el modelo celular Caco-2, que mostró que la permeabilidad de SAME de Apical a Basolateral fue idéntica a la permeabilidad de Basolateral a Apical (véase la Tabla 1). Dado que la expresión de transportadores celulares está localizada típicamente hacia una dirección o la otra, la falta de una dirección favorecida para la permeabilidad da razones en contra del transporte activo intracelular. Ese dato es, sin embargo, consistente con un mecanismo con base paracelular (unión fuerte) del transporte de SAME.

10 El hecho de que el galato de propilo no mejore el transporte de otros fármacos conocidos por ser transportados paracelularmente (p.ej. metformina o ranitidina - véase el Ejemplo 5 más adelante) implica que la interacción de galato de propilo y SAME es específica. Sin estar atado por ninguna teoría particular, en base a los datos, el galato de propilo mejora la absorción de SAME de un modo específico, implicando la ruta de transporte uniones fuertes.

Tabla 2: Permeabilidad de SAME en presencia de galato de propilo

Artículo de ensayo	Excipiente	Permeabilidad Efectiva Media ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Duración del ensayo (h)	% de Recuperación
SAMe 2 mM	Galato de propilo 0 mM	0,0042	5	114
SAMe 2 mM	Galato de propilo 0,2 mM	0,0020	5	116
SAMe 2 mM	Galato de propilo 2 mM	0,0048	5	116

Ejemplo 5

15 Efectos del galato de propilo sobre el transporte in vitro de ranitidina y metformina

Se realizaron también experimentos similares a los realizados en el Ejemplo 3 anterior usando galato de propilo y ranitidina o bien metformina, ambas de las cuales tienen mecanismos de transporte intestinal paracelulares conocidos (Bourdet y Thakker, Pharm. Res. (2006) June; 23(6):1165-77 y Proctor, W.R. et al., Drug. Metab. Dispos. (2008) Aug; 36(8):1650-8).

20 Para la permeabilidad a través de monocapas de células Caco-2, el medio de transporte usado fue también Solución Salina Tamponada de Hank (HBSS; adquirida a Gibco) que contenía D-glucosa, y HEPES de pH ajustado a 7,4. Se añadieron soluciones acuosas de ranitidina o metformina (2 mM) que contenían 0 mM, 0,2 mM o 2,0 mM de galato de propilo sobre el lado apical o basolateral según el procedimiento del fabricante para el kit de Caco-2. Las muestras se midieron después de una incubación de 120 minutos por cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS). La integridad de las monocapas fue seguida usando un ensayo Lucifer Yellow.

25

Como se muestra en la Tabla 3 a continuación, la presencia de galato de propilo no aumentó la velocidad de transporte a través de la monocapa de células Caco-2 para la ranitidina ni la metformina, como hizo con el tosilato de SAME.

Tabla 3. Permeabilidad de ranitidina y metformina en presencia de galato de propilo

Artículo de ensayo	Concentración de ensayo (μM)	Duración del ensayo (h)	Permeabilidad Efectiva Media ($\times 10^{-6}$ cm/s)
Metformina (2,0 mM)	2.000	2	0,18
Metformina (2,0 mM) + galato de propilo (0,2 mM)	2.000	2	0,22
Metformina (2,0 mM) + galato de propilo (2,0 mM)	2.000	2	0,26
Ranitidina (2,0 mM)	2.000	2	0,34
Ranitidina (2,0 mM) + galato de propilo (0,2 mM)	2.000	2	0,28
Ranitidina (2,0 mM) + galato de propilo (2,0 mM)	2.000	2	0,25

Ejemplo 6

Los niveles de SAME en plasma de Beagle son aumentados en presencia de diversas dosis de galato de propilo

- 5 Se generaron comprimidos que comprendían SAME y diversas cantidades de galato de propilo mezclando gránulos de disulfato tosilato de S-adenosil-L-metionina (equivalentes a 400 mg de ión SAME) con las diversas cantidades de galato de propilo enumeradas en la Tabla 4 más adelante. Cada mezcla fue prensada hasta un comprimido y revestida, seguido de perfilado de disolución y análisis farmacocinético *in vivo* usando perros beagle.

- 10 El perfilado de disolución se realizó según estándares de USP con tampones de pH 6,0 o bien pH 6,8 para asegurar la adecuada disolución del comprimido antes de la administración a perros.

El método de ensayo de disolución usado es típicamente como sigue:

- USP Aparato II funcionando a 100 RPM,
 - Fase de Fluido: 1L USP de Fluido Gástrico Simulado sin enzima, pH 1,2, 37° C,
 - Fase de Tampón Acuoso - 1 L USP de Fluido Intestinal Simulado sin enzima, pH 6,8 o pH 6,0, 37° C,
- 15
- Los comprimidos son expuestos a la fase ácida durante dos horas, después transferidos a la Fase de Tampón,
 - Se extraen alícuotas después de la exposición a la fase ácida durante 2 horas, después a intervalos prescritos mientras están en la fase de tampón,
 - Las muestras se diluyen 1 → 10 con n/10 HCL, y
- 20
- La concentración de fármaco se determina espectrofotométricamente a 258nm.

- Para los estudios *in vivo*, se usaron perros beagle macho (7-10 kg) en ayunas como se describió anteriormente. Cada grupo (6 perros para SAME/galato de propilo y 6 perros para el control de SAME que carece de galato de propilo) fue dosificado con un único comprimido de revestimiento entérico administrado por vía oral, bajo condiciones de ayuno, seguido de 5 ml de agua purificada por vía oral con una jeringuilla para facilitar la deglución. Se
- 25 recogieron muestras de sangre farmacocinéticas (2 ml cada una) para el análisis de SAME de la vena yugular usando los siguientes puntos de tiempo: pre-dosis, 20 y 40 minutos, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, y 8 horas después del tratamiento. Las muestras de sangre de la venipunción fueron recogidas en tubos que contenían el anticoagulante K2-EDTA, y almacenadas en hielo húmedo pendientes de procesamiento. Después de la recogida, las muestras fueron centrifugadas (a 4°C) para separar la fracción de plasma de las células sanguíneas. La fracción de plasma
- 30 resultante se recuperó y se almacenó congelada (a -80°C) usando tubos de polipropileno pendientes de análisis bioanalítico.

La concentración de SAME en el plasma de los perros se determinó usando el bien establecido método LC/MS/MS. Este método emplea cromatografía líquida de dilución de isótopos estables-espectrometría de masas con inyección y electropulverización tándem (LC-ESI-MS/MS) para determinar SAME y SAH en plasma. El análisis usado para calcular los principales parámetros farmacocinéticos (C_{max}, T_{max} y AUC) se realizó usando el programa GraphPad Prism[®] 5.

Como se ve en la Tabla 4 a continuación, los niveles de concentración en plasma de SAME máxima (C_{max}) y AUC fueron significativamente más altos en las formulaciones que comprendían todos los niveles de galato de propilo en comparación con los comprimidos de control de la sal de SAME sola. Sorprendentemente, los niveles de concentración en plasma de SAME fueron también significativamente más altos cuando se combinaron 400 mg de ión SAME con tan poco como 6,25 mg de galato de propilo, representando una relación de peso de 1:64 de galato de propilo a SAME.

Tabla 4: Comprimidos que comprenden SAME más cantidades decrecientes de galato de propilo

Dosis de SAME, mg	Galato de propilo, mg	T _{max} ± DE, h	C _{max} media de los individuos, ng/ml	AUC _(0-t) , h*ng/ml	AUC _(0-inf.) ± DE, h*ng/ml	T _{1/2} ± DE, h
400	100	1,6 ± 0,7	18.700	34.078	34.305 ± 18.484	1,0 ± 0,2
400	25	1,2 ± 0,5	15.333	24.847	25.159 ± 13.033	1,5 ± 0,4
400	0	1,8 ± 0,7	6.731	14.756	15.186 ± 6.831	1,4 ± 0,4
400	6,25	1,4 ± 0,8	11.269	21.395	21.734 ± 9.848	1,4 ± 0,5

Estos resultados demuestran el sorprendente y drástico aumento en la absorción de SAME en presencia de cantidades mínimas de galato de propilo.

Ejemplo 7

El galato de propilo aumenta significativamente los niveles en plasma humano de SAME exógena

Se llevó a cabo un estudio clínico de Fase I usando comprimidos que comprendían SAME y galato de propilo. El incremento de dosis de SAME de 400 mg a 1.600 mg se realizó usando voluntarios humanos, sanos. Estas formulaciones de SAME-galato de propilo fueron comparadas con uno de los productos de SAME disponibles en el mercado usados más habitualmente, que ha sido estudiado extensamente en otras pruebas clínicas de SAME.

Se generaron comprimidos de 1.025 mg mezclando 400 mg de ión SAME con 25 mg de galato de propilo, junto con excipientes para constituir los 1.025 mg (celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio y estearato de magnesio). Se aplicó a los comprimidos una capa de sellado y después una capa entérica antes del ensayo de disolución y la administración a sujetos humanos - la formulación ejemplar se denomina Formulación "MSI". Estos comprimidos que comprendían SAME y galato de propilo tenían valores de C_{max} y AUC significativamente más altos en comparación con el producto comercial.

La Tabla 5 muestra los valores de C_{max} y AUC en plasma para pacientes tratados con 400 mg, 800 mg o 1.600 mg de la Formulación MSI.

Tabla 5. Comparación de 400 mg, 800 mg y 1.600 mg de ión SAME en la Formulación MSI

	Formulación MSI @ 400 mg de ión SAME ¹	Formulación MSI @ 800 mg de ión SAME	Formulación MSI @ 1.600 mg ² de ión SAME
C _{max} , ng/ml	1.045	3.255	4.809
AUC, ng h/ml	4.644	9.361	16.511
T _{max} , h	7,75	3,0	3,25
1. Usando 6 sujetos evaluables; 2. Usando 7 sujetos evaluables			

Los valores de C_{max} y AUC en plasma humano de 400, 800 y 1.600 mg de las dosis de Formulación MSI se representan gráficamente en comparación con la dosis de 800 y 1.600 mg del producto de SAME disponible en el mercado que no contiene galato de propilo. Como se ve en ambas Figuras 3A y 3B, tanto a dosificaciones de 400 mg como 1.600 mg, los valores de C_{max} y AUC de la Formulación MSI fueron significativamente más altos que los del producto de SAME disponible en el mercado. Además, la dosis de 400 mg de la Formulación MSI (que contenía SAME y galato de propilo) consiguió resultados comparables a una dosis de 1.600 mg del producto comercial. Por tanto, se necesitan dosificaciones más bajas de formulaciones de SAME-galato de propilo para conseguir una farmacocinética equivalente a los productos de SAME disponibles en el mercado.

Estos resultados demuestran además los inesperados y significativos beneficios de usar dosis incluso bajas de galato de propilo en formulaciones de SAME.

Ejemplo 8

Evaluación del efecto de género de las composiciones de SAME

Hay múltiples efectos de la administración de SAME exógena, y muchos se conocen por ser específicos de género. Hay diversas otras teorías para explicar la diferencia de género en la farmacocinética de SAME exógena, que incluyen mayor tamaño corporal y volumen sanguíneo de los hombres en general; índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés) más alto y estados de metilación diferentes entre los dos sexos, así como la presencia de polimorfismos genéticos particulares.

A fin de evaluar los efectos del género sobre la Formulación MSI, se llevó a cabo un estudio clínico de Fase I usando comprimidos que comprendían SAME y galato de propilo. Se administraron 800 mg a voluntarios humanos, sanos (7 hombres, 17 mujeres) como se describió anteriormente. El perfil farmacocinético de estas formulaciones de SAME-galato de propilo también se comparó con el producto comercial de control como anteriormente.

Se generaron comprimidos de 1.025 mg mezclando 400 mg de ión SAME con 25 mg de galato de propilo, junto con excipientes para constituir los 1.025 mg (celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio y estearato de magnesio). Se aplicó a los comprimidos una capa de sellado y después una capa entérica antes del ensayo de disolución y la administración a sujetos humanos - la formulación ejemplar se denomina Formulación "MSI". Estos comprimidos que comprendían SAME y galato de propilo tenían valores de C_{max} significativamente más altos en comparación con el producto comercial.

La concentración máxima de SAME en plasma (C_{max}) media para sujetos masculinos y femeninos tratados con 800 mg de la Formulación MSI fue 3.832 ± 927 ng/ml y 3.054 ± 580 ng/ml respectivamente (C_{max} media \pm Error Estándar). Sorprendentemente, la Formulación MSI no mostró diferencia significativa en los valores entre los dos grupos, indicando que la Formulación MSI puede vencer las diferencias de género conocidas en los valores farmacocinéticos de la SAME, y por tanto aumenta significativamente los niveles de SAME en plasma igualmente bien tanto en hombres como mujeres.

Las diversas realizaciones descritas anteriormente pueden ser combinadas para proporcionar realizaciones adicionales. Se pueden modificar aspectos de las realizaciones, si fuera necesario emplear conceptos de las diversas patentes, solicitudes y publicaciones para proporcionar aún más realizaciones.

Estos y otros cambios se pueden hacer a las realizaciones a la luz de la descripción detallada anteriormente. En general, en las siguientes reivindicaciones, no se debe interpretar que los términos usados limitan las reivindicaciones a las realizaciones específicas descritas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, sino que debe interpretarse que incluyen todas las realizaciones posibles junto con el alcance total de los equivalentes a los que tales reivindicaciones dan derecho. Por consiguiente, las reivindicaciones no están limitadas por la descripción.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende S-adenosilmetionina exógena y al menos un éster de ácido gálico, en donde dicho éster de ácido gálico se selecciona del grupo que consiste en galato de etilo, galato de isoamilo, galato de propilo y galato de octilo.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho éster de ácido gálico es galato de propilo.
3. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho éster de ácido gálico es galato de etilo.
4. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho éster de ácido gálico es galato de isoamilo.
5. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho éster de ácido gálico es galato de octilo.
- 10 6. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde la relación (peso:peso) de éster de ácido gálico a S-adenosilmetionina exógena es de 5:1 a 1:400.
7. La composición de la reivindicación 6, en donde la relación es de 1:1 a 1:100.
8. La composición de la reivindicación 7, en donde la relación es de 1:2 a 1:80.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha composición comprende de 1 a 400 mg de dicho éster de ácido gálico.
- 15 10. La composición de la reivindicación 9, en donde la composición comprende de 5 a 200 mg de galato de propilo.
11. La composición de la reivindicación 10, en donde la composición comprende de 5 a 100 mg de galato de propilo.
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha composición comprende de 0,1 a 80% en peso de éster de ácido gálico.
- 20 13. La composición de la reivindicación 12, en donde dicha composición comprende 0,25 a 50% en peso de éster de ácido gálico.
14. La composición de la reivindicación 13, en donde dicha composición comprende 0,25 a 25% en peso de éster de ácido gálico.
15. La composición de la reivindicación 14, en donde dicha composición comprende 0,25 a 10% en peso de éster de ácido gálico.
- 25 16. La composición de la reivindicación 15, en donde dicha composición comprende 0,5 a 10% en peso de éster de ácido gálico.
17. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la dosis de ión SAME exógeno es al menos 10 mg.
18. La composición de la reivindicación 17, en donde la dosis de ión SAME exógeno es de 10 mg a 3.600 mg.
- 30 19. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición está en una forma de dosificación unitaria que comprende un revestimiento funcional, en donde el revestimiento funcional constituye de 1 a 20% del peso total de la forma de dosificación unitaria.
20. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición es una composición oral.
- 35 21. La composición de la reivindicación 20, en donde la composición es una forma de dosificación unitaria en cápsula o no cápsula.
22. La composición de la reivindicación 21, en donde dicha forma de dosificación unitaria en cápsula o no cápsula comprende un revestimiento entérico, de liberación con el tiempo, no dependiente del pH o dependiente del pH.
- 40 23. La composición de la reivindicación 22, en donde dicha forma de dosificación unitaria en cápsula o no cápsula comprende además una capa de sellado.
24. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición es una forma de dosificación unitaria transdérmica o transmucosal.
25. La composición según cualquier reivindicación precedente para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de dicha composición al sujeto.

26. Una composición para el uso de la reivindicación 25, en donde el tratamiento de la enfermedad o trastorno es el tratamiento o el aumento de la velocidad de inicio de tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en un trastorno psiquiátrico o mental, enfermedad o trastorno del sistema nervioso, enfermedad o trastorno neurológico, afección asociada con lesión en el sistema nervioso central, enfermedad o trastorno del hígado, cáncer, enfermedad o trastorno de las articulaciones, enfermedad o trastorno inflamatorio, enfermedad o trastorno autoinmune, enfermedad o trastorno degenerativo, enfermedad o trastorno de los tejidos blandos,
- 5 enfermedad o trastorno con dolor, trastorno genético relacionado con hipermetilación o hipometilación, enfermedad o trastorno gastrointestinal, enfermedad o trastorno cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad de Lesch-Nyhan, y trastorno inducido en todo o en parte por daño oxidativo o por radicales libres.
- 10 27. La composición para el uso de la reivindicación 26, en donde el trastorno mental o psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en un trastorno de ansiedad, esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, depresión mayor, depresión clínica, trastorno distímico, depresión por ansiedad, depresión atípica, depresión melancólica, depresión catatónica, depresión situacional, depresión reactiva, depresión de la vejez, Trastorno Afectivo Estacional (SAD), depresión menor, depresión postparto, depresión inflamatoria, depresión de la vejez, depresión breve recurrente,
- 15 depresión leve, depresión resistente a tratamiento (TRD), depresión co-mórbida, depresión por Parkinson, depresión asociada a HIV, demencia multi-infarto, y trastorno bipolar.
28. La composición para el uso de la reivindicación 26, en donde la enfermedad o trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en lupus sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, asma, hepatitis autoinmune y enfermedad inflamatoria pélvica.
- 20 29. La composición para el uso de la reivindicación 26, en donde el trastorno depresivo es una depresión co-mórbida que surge en un sujeto que está o ha estado recibiendo tratamiento para una o más enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en cáncer, enfermedad de Parkinson y HIV.
30. La composición para el uso de la reivindicación 26, en donde la enfermedad o trastorno del hígado se selecciona del grupo que consiste en enfermedad alcohólica del hígado, enfermedad de hígado graso no alcohólica, hepatitis vírica o no vírica, cáncer de hígado, enfermedad oxidativa del hígado, lesión del hígado inducida por fármacos, colestasis y cirrosis.
- 25 31. La composición para el uso de la reivindicación 26, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de estómago, cáncer esofágico y adenocarcinoma.
- 30 32. La composición para el uso de la reivindicación 26, en donde la enfermedad o trastorno de las articulaciones es artritis u osteoartritis.
33. Un método para preparar una formulación para la absorción mejorada de SAME, en donde dicho método comprende combinar SAME exógena y un éster de ácido gálico y formular dicha SAME exógena y un éster de ácido gálico en una cápsula o no cápsula con o sin excipientes adicionales, en donde dicho éster de ácido gálico se selecciona del grupo que consiste en galato de etilo, galato de propilo, galato de isoamilo y galato de octilo.
- 35 34. Un éster de ácido gálico, seleccionado del grupo que consiste en galato de etilo, galato de isoamilo, galato de propilo y galato de octilo, para uso en un método para aumentar la absorción de SAME a través de la pared mucosal o las células epiteliales del intestino, en donde dicho método comprende administrar a un sujeto el éster de ácido gálico y SAME.

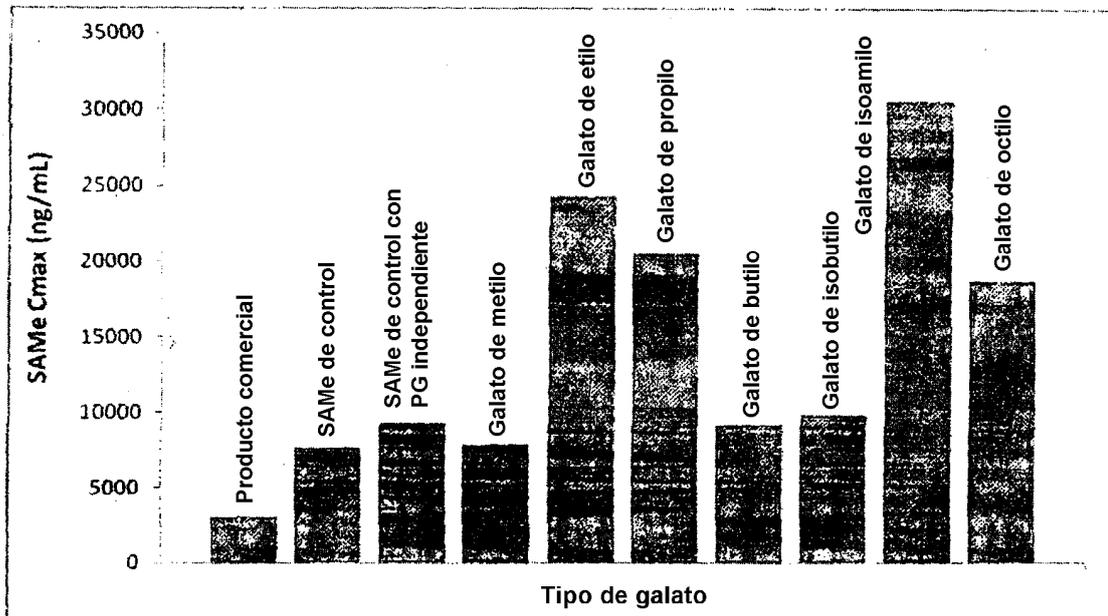
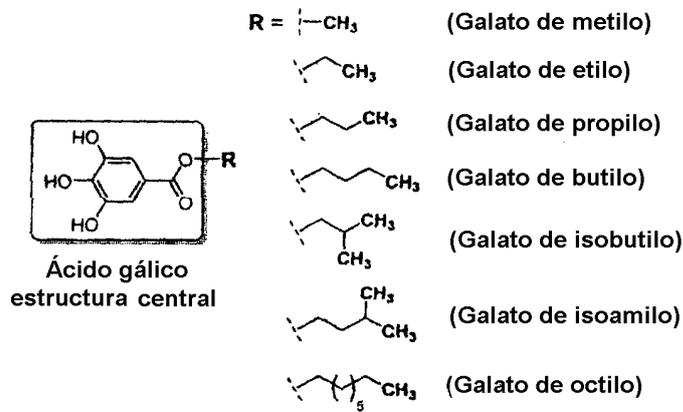


Figura 1

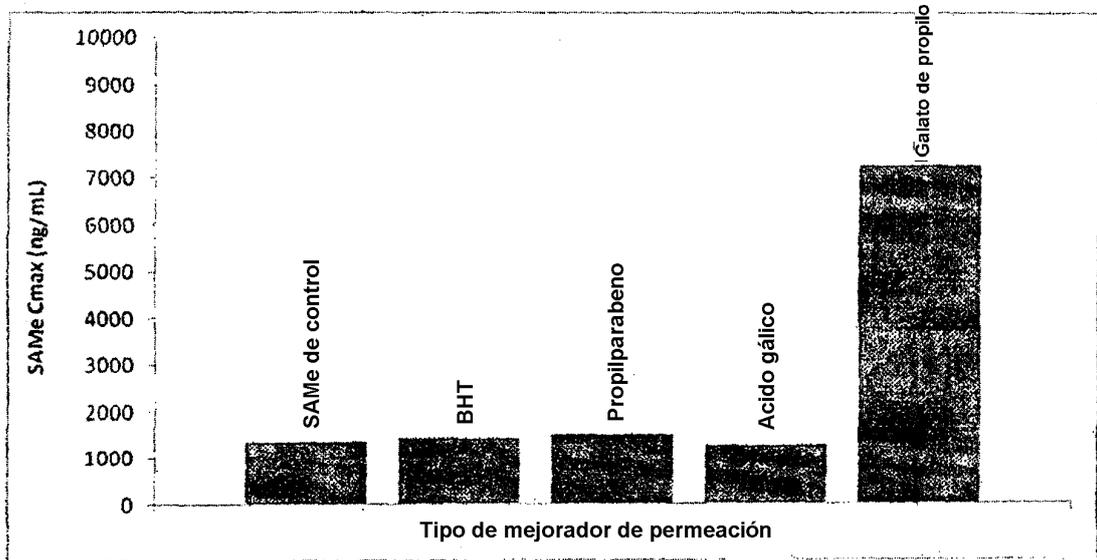


Figura 2A

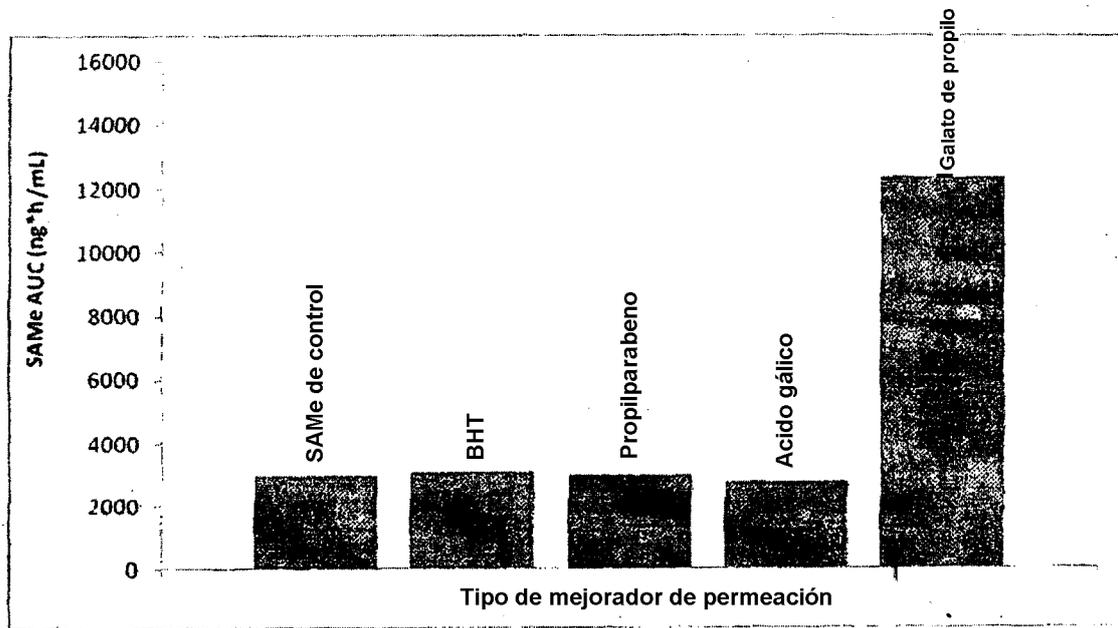


Figura 2B

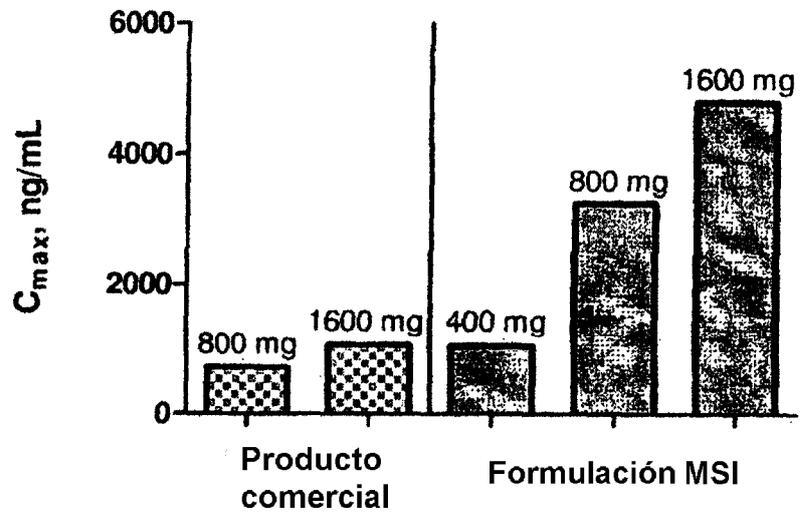


Figura 3A

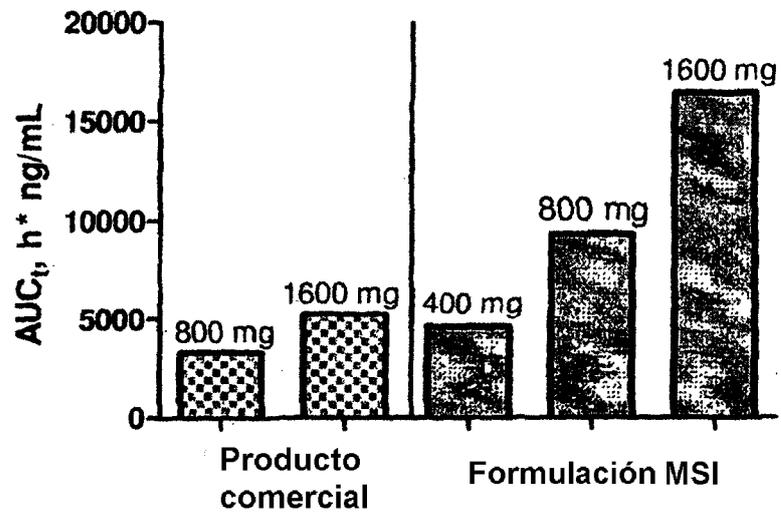


Figura 3B