

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 011**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 31/7076** (2006.01)  
**A61K 31/6615** (2006.01)  
**A61K 31/7004** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A23L 33/10** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2006 PCT/EP2006/068533**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2007 WO07080010**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2006 E 06830011 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 1971370**

54 Título: **Composiciones de S-adenosilmetionina orales**

30 Prioridad:

**10.01.2006 IT MI20060026**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.10.2016**

73 Titular/es:

**GRAAL S.R.L. (100.0%)  
Via Biancamano, 7  
20052 Monza, IT**

72 Inventor/es:

**SENECI, ALESSANDRO;  
GIOVANNONE, DANIELE y  
ZIO, CESARE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

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

**ES 2 588 011 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 de S-adenosilmetionina orales

5 La S-adenosilmetionina (SAME) es un donante de metilo fisiológico que está presente en todos los organismos vivos y se emplea en reacciones de transmetilación enzimáticas. Por consiguiente, esta sustancia desempeña un papel de considerable importancia biológica y se emplea de forma clínica principalmente como antidepresivo.

Sin embargo, se sabe que la S-adenosilmetionina es difícil de usar como sustancia farmacéutica y/o dietética debido al hecho de que es extremadamente inestable a temperaturas por encima de 0 °C o en presencia de humedad.

10 Por consiguiente, las formulaciones basadas en S-adenosilmetionina, si no se formulan empleando procedimientos concretos y medidas específicas, reflejan la inestabilidad mencionada anteriormente del componente activo, que tiene unos efectos adversos obvios sobre la conservación y el almacenamiento del producto, incluso a lo largo de periodos limitados de tiempo.

15 Las memorias descriptivas de las patentes de EEUU US 3.954.726 y US 4.027.672 describen sales de S-adenosilmetionina que son relativamente estables hasta 25 °C y 45 °C, respectivamente. La memoria descriptiva de la patente de EEUU US 4.465.672 describe además sales estables de S-adenosilmetionina con 5 moles de un ácido sulfónico que tiene un pK menor que 2,5.

20 En esta última memoria descriptiva de la patente de EEUU, el proceso para la preparación del producto comprende preparar una disolución acuosa concentrada de una sal de SAME sin tratar, purificar dicha disolución y eluirla con una disolución acuosa diluida del ácido sulfónico preseleccionado, titular el eluato resultante, concentrarlo y liofilizarlo o secarlo por pulverización. Debido a la alta inestabilidad de SAME y sus derivados, el uso de un medio acuoso revela los límites de este proceso que, aunque puede limitar la humedad residual, sigue siendo inadecuado debido a las características del componente activo.

25 Hasta la fecha no existen métodos conocidos para estabilizar y conservar las sales de S-adenosilmetionina en formulaciones orales sólidas, en particular en comprimidos. El único concepto conocido es que la humedad y las impurezas deben controlarse estrictamente, y que los comprimidos deben protegerse mediante un revestimiento de película.

Por consiguiente, es necesario indicar un proceso simple y barato que permita la preparación de un producto basado en SAME y que muestre una menor higroscopicidad y, así, una mayor estabilidad.

30 De forma sorprendente, se ha descubierto que la adición de inositol y/o inositol-1-fosfato proporciona una mayor estabilidad y una menor higroscopicidad a las SAME, lo cual favorece además una acción sinérgica tranquilizante y antidepresiva.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales dietéticas y/o nutracéuticas sólidas que comprenden para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina o sus sales, en combinación con inositol y/o inositol-1-fosfato, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 Según la presente invención, "SAME" significa la mezcla racémica o los diastereómeros individuales de (RS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(RS)-(+)-SAME] y (SS)-(+)-S-adenosil-L-metionina [(SS)-(+)-SAME], que incluyen mezclas distintas de la mezcla racémica.

40 En particular, las composiciones según la invención contienen para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina, o sus sales, en una cantidad de entre 10% y 90% en peso, preferiblemente entre 10% y 50% en peso, con relación al peso de la composición, en combinación con inositol y/o sus derivados en una cantidad de entre 50% y 90% en peso, preferiblemente entre 30% y 85% en peso, con relación al peso de la composición.

Preferiblemente, dicha SAME y/o sus sales son para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina.

Preferiblemente, dicho inositol y/o inositol-1-fosfato son inositol solo, inositol-1-fosfato, o sus mezclas.

Además, según un aspecto preferido, al menos uno de los excipientes farmacéuticamente aceptables de la presente invención es óxido de magnesio.

45 Opcionalmente, las composiciones según la presente invención pueden contener al menos otro componente activo, preferiblemente seleccionado de melatonina o un extracto seco o aceite esencial de hierba de San Juan y/o un extracto seco o aceite esencial de bálsamo de limón y/u otros extractos u aceites esenciales que tengan una acción farmacológica tranquilizante.

50 Las composiciones según la presente invención pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos y/o polvos. Preferiblemente, las composiciones según la presente invención están en forma de comprimidos, más preferiblemente comprimidos sencillos, revestidos, revestidos con película, en capas y/o gastrorresistentes.

5 En la presente invención, un comprimido sencillo significa un comprimido obtenido mediante compresión directa o mediante compresión después de granulación sin revestimiento; un comprimido revestido significa un comprimido revestido con sustancias no gastrorresistentes; un comprimido revestido con película significa un comprimido revestido cubierto después con barnices acuosos, y estos barnices pueden tener una acción gastrorresistente. Un comprimido en capas significa un comprimido con dos o tres capas, obtenido en una máquina de compresión de comprimidos adecuada.

10 Por tanto, las composiciones según la presente invención pueden revestirse con película con barnices acuosos, preferiblemente seleccionados de goma laca (Shellac™) y/o sus sales, ácido metacrílico, acetofalatos de celulosa, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, PVP K30, riboflavina 6-fosfato, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o sus mezclas.

Un comprimido gastrorresistente según la presente invención significa un comprimido capaz de atravesar la barrera gástrica sin sufrir alteración.

15 Dicho revestimiento con película por medio de barnices, cuando se realiza con sales de Shellac™, acetofalatos de celulosa y/u otros revestimientos insolubles en medios ácidos, puede hacer que las composiciones según la invención sean resistentes cuando atraviesan la barrera gástrica. El barniz según la presente invención puede estar presente en una cantidad que varía del 2,0% al 8,0% en peso, con relación a la composición.

Durante dicho revestimiento con película con barnices acuosos, puede añadirse un aceite de bálsamo de limón o aceite de hierba de San Juan en una cantidad entre 0,01% y 0,2% en peso, calculada con relación al peso total del comprimido.

20 Las composiciones según la presente invención son aproximadamente ocho veces menos higroscópicas, comparado con las composiciones conocidas previamente basadas en SAME, según se indica en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

Comprimidos conocidos basados en SAME (comprimido de SAME de 200 mg)	Comprimidos conocidos basados en SAME (comprimido de SAME de 200 mg)	Comprimidos de SAME/inositol (ejemplo 1)	Comprimidos de SAME/inositol (ejemplo 1)
KF% T=0	KF% T=24 h*	KF% T=0	KF% T=24 h*
Lote 01 1,55	3,42	0,80	0,93
Lote 02 1,44	3,24	0,74	0,89
Lote 03 1,47	3,14	0,72	0,89
Lote 04 1,56	3,42	0,73	0,94
Lote 05 1,61	3,09	0,81	1,04

25 · a 40 °C y 75% de h.r. KF (humedad determinada mediante el método de Karl Fischer)  
 · T = tiempo

Las composiciones según la presente invención están previstas preferiblemente para el tratamiento de estados depresivos y síndromes relacionados con el pánico.

30 Otro objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de comprimidos para un uso oral que comprenden para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina, o sus sales, en combinación con inositol y/o inositol-1-fosfato, que comprende las etapas de:

a) mezclar el para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina, o sus sales, con excipientes farmacéuticamente aceptables;

b) realizar una precompresión, seguida de granulación, de la mezcla obtenida en la etapa a);

c) revestir los gránulos obtenidos en la etapa b) con ácidos grasos hidrogenados;

35 d) mezclar, realizar una precompresión y una granulación del inositol y/o sus derivados con excipientes farmacéuticamente aceptables;

e) revestir los gránulos obtenidos en la etapa d) con ácidos grasos hidrogenados;

- f) mezclar los gránulos obtenidos en las etapas c) y e) con excipientes farmacéuticamente aceptables;
- g) comprimir la mezcla obtenida en la etapa f), con la adición opcional de edulcorantes y/o aromatizantes;
- h) opcionalmente revestir los comprimidos obtenidos en la etapa g) con ácidos grasos hidrogenados;
- i) opcionalmente revestir con película en la fase acuosa los comprimidos obtenidos en la etapa h).

5 El proceso según la presente invención se realiza en un entorno en el que la humedad relativa es menor que 25% y la temperatura se mantiene entre 20 y 30 °C, preferiblemente a aproximadamente 25 °C.

La granulación según la presente invención preferiblemente se realiza en un granulador vibrador equipado con una placa de acero inoxidable perforada con orificios con un diámetro de 1 a 2 mm.

10 La SAME, o sus sales, se emplean en una cantidad que varía entre 10% y 90% en peso, con relación al peso de la composición, preferiblemente entre 10% y 50% en peso.

En particular, los excipientes farmacéuticamente aceptables empleados en el proceso según la invención se seleccionan preferiblemente de óxido de magnesio, celulosa microcristalina anhidra, ácidos grasos hidrogenados, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, aceite de palma hidrogenado y aceite de ricino hidrogenado.

15 Más en concreto, en la etapa a), el componente activo preferiblemente se mezcla con aproximadamente 1,0% a aproximadamente 10,0% en peso de óxido de magnesio y/o de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 20,0% en peso de celulosa microcristalina y/o de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 30,0% en peso de ácidos grasos hidrogenados y/o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso de estearato de magnesio, calculado con relación al componente activo.

20 En la etapa c), el revestimiento por medio de ácidos grasos hidrogenados, preferiblemente ácidos grasos vegetales hidrogenados fundidos, puede realizarse por medio de procesos convencionales conocidos en este sector, tales como, por ejemplo, un proceso que comprende las etapas de:

25 1) revestir con grasa hidrogenada fundida, si se desea con la adición de tensioactivos que sean miscibles en el líquido oleoso. La adición de la sustancia fundida se realiza de modo continuo por medio de una bomba peristáltica, preferiblemente por medio de un atomizador sin aire a un caudal de entre 50 y 2000 g/min, preferiblemente entre 200 y 1000 g/min.

La temperatura de la masa que se va a revestir está entre 20 °C y 60 °C, preferiblemente entre 35 C y 55 °C.

2) si se desea, después se pueden revestir los gránulos con sustancias pulverulentas dependientes del pH empleando, en cada caso, el mezclador previamente seleccionado. Estas sustancias se añaden en una cantidad entre 2% y 10% en peso, preferiblemente entre 3% y 5%.

30 3) separar, por ejemplo, en un tamiz vibrador, cualquier aglomerado que pudiera haberse formado durante el revestimiento.

35 En la etapa d), el inositol y/o el inositol-1-fosfato preferiblemente se mezclan con behenato de glicerilo y/o aceite de palma hidrogenado y/o aceite de ricino hidrogenado y/o ácido esteárico contenido en una cantidad entre aproximadamente 2% y aproximadamente 30% en peso, calculada con relación al inositol y/o sus sales y/o inositol-1-fosfato.

Opcionalmente, en dicha etapa d) del proceso según la invención, puede añadirse a la mezcla al menos otro componente activo, preferiblemente seleccionado de melatonina, extracto seco de hierba de San Juan y extracto seco de bálsamo de limón y/o sus mezclas.

40 En la etapa e), el revestimiento con ácidos grasos hidrogenados, preferiblemente ácidos grasos vegetales hidrogenados fundidos, puede realizarse mediante procesos convencionales conocidos en el sector, tales como, por ejemplo, el proceso que comprende las mismas etapas listadas anteriormente en la etapa c).

Según la presente invención, el revestimiento descrito en la etapa h) puede realizarse con ácidos grasos hidrogenados, preferiblemente ácidos grasos vegetales hidrogenados fundidos, en una cantidad de entre aproximadamente 0,5% y 2,5% en peso, con relación al peso de la composición.

45 Dicha etapa h) del proceso según la presente invención permite una reducción en aproximadamente dos veces de la higroscopicidad de los comprimidos obtenidos en g), obteniendo unas ventajas significativas en la posterior etapa opcional de revestimiento con película en la fase acuosa.

50 El revestimiento con película en la fase acuosa (etapa i) puede realizarse con una sustancia o barniz seleccionado preferiblemente de goma laca y/o sus sales (Shellac™), ácido metacrílico, acetofalatos de celulosa, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, PVP K30, riboflavina 6-fosfato, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o sus

mezclas.

En particular, dicho revestimiento con película puede realizarse con sustancias preferiblemente seleccionadas de goma laca (Shellac™) y/o sus sales.

5 Es posible añadir al barniz aceite de bálsamo de limón y/o aceite de hierba de San Juan en una cantidad que varía entre 0,01% y 0,2% en peso, con relación al peso total de la composición.

Otro objeto de la presente invención es el uso de para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina o sus sales, en combinación con inositol y/o inositol-1-fosfato, para la preparación de composiciones farmacéuticas dietéticas y/o nutracéuticas para el tratamiento de estados depresivos y/o síndromes relacionados con el pánico.

10 Otro objeto de la presente invención es un método para estabilizar composiciones sólidas para un uso oral basadas en para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina o sus sales, que comprende utilizar inositol y/o inositol-1-fosfato en los porcentajes mencionados previamente.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1: Comprimidos que contienen 100 mg de ion SAME/comprimido**

Composición basada en p-toluensulfonato de sulfato de SAME/inositol

<b>A. p-toluensulfonato de sulfato de SAME</b>	215,00 mg
B. inositol	1000,00 mg
C. óxido de magnesio	50,00 mg
D. behenato de glicerilo (Compritrol-e-ato®)	100,00 mg
E. celulosa microcristalina anhidra	70,00 mg
F. estearato de magnesio	10,00 mg
<b>Peso total del núcleo</b>	<b>1445,00 mg</b>
G. ácidos grasos vegetales hidrogenados	8,00 mg
H. Shellac® hidrosoluble	30,00 mg
I. PVP K30	6,0 mg
L. dióxido de titanio	5,00 mg
M. talco	10,00 mg
N. citrato de trietilo	5,00 mg
O. riboflavina 6-fosfato	0,050 mg
<b>Peso total del comprimido</b>	<b>1509,05 mg</b>

15

1.1. Mezclado

El entorno de trabajo se acondicionó a una temperatura de 25 °C y a un valor de humedad relativa de aproximadamente 25% de h.r. A esto le siguió trasladar A, C, E y 50% de F en las cantidades listadas anteriormente al mezclador y agitar la mezcla resultante durante aproximadamente 30 minutos. Tras completar esta operación, la mezcla resultante se traslada a recipientes secos con un control constante de la humedad y la temperatura.

20

1.2. Precompresión

La mezcla después se precomprime en una máquina de formación de comprimidos rotatoria Ronchi AM equipada con 18 troqueles redondos de 25,0 mm. La dureza de los comprimidos producidos debe regularse de tal forma que se produzca después un producto granular con buenas propiedades reológicas.

25

1.3. Granulación

Los comprimidos producidos durante la primera etapa del procesamiento se granulan en tamices de 500-1200 µm,

en cada caso, en un entorno con humedad controlada.

1.4. Revestimiento

Los gránulos obtenidos en la etapa 1.3. se cubren con un revestimiento de ácidos grasos vegetales hidrogenados fundidos para producir el producto granular A.

5 1.5. Revestimiento de inositol

El inositol se granula mediante precompresión con 50% del estearato de magnesio remanente de la etapa 1.1. y después se reviste con ácidos grasos vegetales hidrogenados fundidos para producir los gránulos B.

1.6. Mezclado

10 Los productos granulares A y B se trasladan al mezclador en las cantidades listadas anteriormente con la adición de celulosa microcristalina y la mitad del estearato de magnesio (F), y la mezcla resultante se agita durante aproximadamente 30 minutos. Después de completar dicha operación, la mezcla resultante se traslada a recipientes secos.

1.7. Compresión

15 La compresión final de los productos granulares se realiza por medio de una máquina de formación de comprimidos rotatoria Ronchi AM equipada en cada caso con 18 troqueles oblongos de 21,0 x 9,8 mm, y se regula el peso a 1445 mg/comprimido y la fuerza de compresión al menos a 20 kp. Los comprimidos producidos tienen una dureza de entre 16 y 22 kp.

20 Friabilidad:  $\leq 1,0\%$ ; Tiempo de disgregación  $\leq 15$  minutos (medido mediante la metodología descrita en U.S.P. XXIV ed.); Humedad mediante K.F.  $\leq 2,0\%$ ; Variación del promedio del peso: 1372,7-1517,2 mg; Rendimiento del procesamiento estándar (proporción del peso de los núcleos producidos en la etapa 1.7. frente al peso global de los materiales de partida pesados inicialmente): 97%.

Se realizaron ensayos de estabilidad sobre los comprimidos no revestidos solo a 40 °C y 75% de h.r. a lo largo de un periodo de seis meses y para un único lote, puesto que no eran productos terminados. Las muestras se mantuvieron en envases de blíster alu/alu.

25 Tabla 2: Lote 055 - núcleos que contienen 100 mg de ion SAME/comprimido (composición cualitativa/cuantitativa como en el ejemplo 1)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
055 (20/0)	1,11	0,23	0,65	107,01
055A (40/1)	1,02	0,65	1,34	105,58
055B (40/3)	1,03	0,95	1,67	105,02
055C (40/6)	1,05	1,45	2,32	104,23

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAME (mg/comprimido).

Los datos en la tabla 2 demuestran que los comprimidos tienen una estabilidad óptima.

30 1.8. Revestimiento de los comprimidos

Los comprimidos que resultan de las etapas de procesamiento precedentes se revisten en un mezclador de tambor con una mezcla de ácidos grasos hidrogenados (8,0 mg/comprimido).

El ácido graso hidrogenado obtenido en la etapa de fundido a 70 °C se vierte en un recipiente de vidrio de 2 litros y la temperatura de la mezcla se lleva a aproximadamente 75 °C, lo cual produce una sustancia fundida homogénea.

35 Después de haber precalentado el mezclador de tambor hasta aproximadamente 65 °C se introducen aproximadamente 250 kg de comprimidos y se deja calentar hasta 60 °C. A esto le sigue la protección de los núcleos realizada vertiendo la sustancia fundida previamente preparada sobre los comprimidos en movimiento. Los núcleos así tratados se dejan de nuevo a 60 °C durante aproximadamente 3 minutos, hasta que el tambor del mezclador de tambor termina totalmente libre de la capa de cera.

40

1.9. Revestimiento con película de los comprimidos

Se disuelven Shellac™ y PVP en un recipiente de un tamaño adecuado a 50 °C para producir una disolución de potencia al 20% (en p/v) y se añade lentamente el citrato de trietilo con agitación constante.

5 En un recipiente de acero diferente, de nuevo equipado con un agitador, se dispersan el talco, el dióxido de titanio y la riboflavina 6-fosfato en 4,0 l de agua desionizada. La suspensión resultante se vierte en la disolución de Shellac™, el recipiente se enjuaga con aproximadamente 1,0 l de agua desionizada, y la mezcla resultante se diluye después con 4,0 l más de agua desionizada.

10 Durante la primera etapa de revestimiento, la temperatura de los núcleos se mantiene a 54 °C durante aproximadamente 40 minutos, y después y a intervalos regulares se va disminuyendo hasta que se alcanza el valor de 50 °C en la etapa final.

15 Tras haber completado el revestimiento de los núcleos protegidos se deja que se sequen durante 10 minutos más mientras se mantienen a 50 °C. Por último, se deja que la temperatura caiga hasta 45-46 °C, en cuyo momento puede comenzar el vaciado del mezclador de tambor, teniendo cuidado de que los comprimidos se mantengan en cubiertas adecuadas impermeables a la humedad. En los comprimidos producidos de este modo no se observa un aumento en el porcentaje de contenido en humedad. Además, se realizaron todas las comprobaciones estipuladas en las especificaciones de calidad en los comprimidos.

**Ejemplo 2: Comprimidos que contienen 100 mg de ion SAME/comprimido**

Composición basada en p-toluensulfonato de sulfato de SAME/inositol/inositol-1-fosfato

<b>A. p-toluensulfonato de sulfato de SAME</b>	215,00 mg
B. inositol	600,00 mg
C. inositol-1-fosfato	400,00 mg
C. óxido de magnesio	50,00 mg
D. behenato de glicerilo (Compritol-e-ato®)	100,00 mg
E. celulosa microcristalina anhidra	70,00 mg
F. estearato de magnesio	10,00 mg
<b>Peso total del núcleo</b>	<b>1445,00 mg</b>
G. ácidos grasos hidrogenados	8,00 mg
H. Shellac® hidrosoluble	30,00 mg
I. PVP K30	6,0 mg
L. dióxido de titanio	5,00 mg
M. talco	10,00 mg
N. citrato de trietilo	5,00 mg
O. riboflavina 6-fosfato	0,050 mg
<b>Peso total del comprimido</b>	<b>1509,05 mg</b>

20 Las cantidades se refieren a la preparación de un lote industrial convencional de 250,00 kg de comprimidos.

Los comprimidos se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando los componentes y las cantidades listados anteriormente.

**Ejemplo 3: Comprimidos que contienen 100 mg de ion SAME/comprimido**

Composición basada en p-toluensulfonato de sulfato de SAME/inositol/inositol-1-fosfato

<b>A. p-toluensulfonato de sulfato de SAME</b>	215,00 mg
B. inositol	600,00 mg
C. inositol-1-fosfato	400,00 mg
D. óxido de magnesio	50,00 mg
E. behenato de glicerilo (Compritrol-e-ato®)	100,00 mg
F. celulosa microcristalina anhidra	70,00 mg
G. estearato de magnesio	10,00 mg
H. manitol	100,00 mg
I. ácidos grasos hidrogenados	200,00 mg
I. aromatizantes	0,01 mg
L. edulcorantes	0,01 mg
<b>Peso total del núcleo</b>	<b>1745,02 mg</b>

Las cantidades se refieren a la preparación de un lote industrial convencional de 250,00 kg de comprimidos.

- 5 Los comprimidos se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando los componentes y las cantidades listados anteriormente.

Tabla 3: Lote 056 - núcleos que contienen 100 mg de ion SAME/comprimido

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
056 (20/0)	1,00	0,35	0,46	104,11
056A (40/1)	1,02	0,66	1,82	103,56
056B (40/3)	1,04	0,85	2,45	100,23
056C (40/6)	1,32	1,34	3,43	95,56

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAME (mg/comprimido).

- 10 Los datos en la tabla 3 demuestran que los comprimidos tienen una estabilidad óptima.

**Ejemplo 4: Comprimidos que contienen 100 mg de ion SAME/comprimido**

Composición basada en p-toluensulfonato de sulfato de SAME/inositol/

<b>A. p-toluensulfonato de sulfato de SAME</b>	215,00 mg
B. inositol	1000,00 mg
C. óxido de magnesio	50,00 mg
D. behenato de glicerilo (Compritrol-e-ato®)	100,00 mg
E. celulosa microcristalina anhidra	70,00 mg
F. estearato de magnesio	10,00 mg
G. manitol	100,00 mg

H. ácidos grasos hidrogenados	200,00 mg
I. aromatizantes	0,01 mg
L. edulcorantes	0,01 mg
<b>Peso total del núcleo</b>	<b>1745,02 mg</b>

Las cantidades se refieren a la preparación de un lote industrial convencional de 250,00 kg de comprimidos.

Los comprimidos se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando los componentes y las cantidades listados anteriormente.

5 **Ejemplo 5: Comprimidos que contienen 100 mg de ion SAME/comprimido + extracto de hierba de San Juan**

Composición basada en p-toluensulfonato de sulfato de SAME/inositol/extracto de hierba de San Juan

<b>A. p-toluensulfonato de sulfato de SAME</b>	215,00 mg
B. inositol	1000,00 mg
C. extracto de hierba de San Juan	100,00 mg
D. óxido de magnesio	50,00 mg
E. behenato de glicerilo (Compritol-e-ato®)	100,00 mg
F. celulosa microcristalina anhidra	70,00 mg
G. estearato de magnesio	10,00 mg
H. manitol	100,00 mg
I. ácidos grasos hidrogenados	200,00 mg
L. aromatizantes	0,01 mg
M. edulcorantes	0,01 mg
<b>Peso total del núcleo</b>	<b>1845,02 mg</b>

Las cantidades se refieren a la preparación de un lote industrial convencional de 250,00 kg de comprimidos.

Los comprimidos se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando los componentes y las cantidades listados anteriormente.

10

Tabla 4: Lote 057 - núcleos que contienen 100 mg de ion SAME/comprimido

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAME <sup>4</sup> mg/comprimido	Hipericina mg
057 (20/0)	1,22	0,33	0,12	112,11	3,06
057A (40/1)	1,12	0,54	0,45	102,23	2,94
057B (40/3)	1,13	0,77	1,66	98,89	2,86
057C (40/6)	1,07	1,45	2,99	95,44	2,77

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAME (mg/comprimido).

Los datos en la tabla 4 demuestran que los comprimidos tienen una estabilidad óptima.

15

**Ejemplo 6: Comprimidos que contienen 100 mg de ion SAME/comprimido + extracto de hierba de San Juan + inositol-1-fosfato**

Composición basada en p-toluensulfonato de sulfato de SAME/inositol/inositol-1-fosfato/extracto de hierba de San Juan

<b>A. p-toluensulfonato de sulfato de SAME</b>	215,00 mg
B. inositol	600,00 mg
C. inositol-1-fosfato	400,00 mg
D. extracto de hierba de San Juan	100,00 mg
E. óxido de magnesio	50,00 mg
F. behenato de glicerilo (Compritol-e-ato®)	100,00 mg
G. celulosa microcristalina anhidra	70,00 mg
H. estearato de magnesio	10,00 mg
I. manitol	100,00 mg
L. ácidos grasos hidrogenados	200,00 mg
M. aromatizantes	0,01 mg
N. edulcorantes	0,01 mg
<b>Peso total del núcleo</b>	<b>1845,02 mg</b>

5

Las cantidades se refieren a la preparación de un lote industrial convencional de 250,00 kg de comprimidos.

Los comprimidos se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando los componentes y las cantidades listados anteriormente.

Tabla 5: Lote 058 - núcleos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 5)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup> mg/comprimido	Hipericina mg	Inositol-1-fosfato
058 (20/0)	1,31	0,35	0,62	108,14	2,99	399,5
058A (40/1)	1,18	0,64	0,85	100,23	2,7	398,6
058B (40/3)	1,23	0,87	2,36	95,89	2,66	397,6
058C (40/6)	1,24	1,99	3,79	93,54	2,70	395,5

10 <sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltoadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Los datos en la tabla 5 demuestran que los comprimidos tienen una estabilidad óptima.

**Ejemplo 7: Comprimidos que contienen 100 mg de ion SAME/comprimido + melatonina + inositol**

Composición basada en p-toluensulfonato de sulfato de SAME/inositol/melatonina

<b>A. p-toluensulfonato de sulfato de SAME</b>	215,00 mg
B. inositol	600,00 mg
C. melatonina	400,00 mg
D. óxido de magnesio	100,00 mg

E. behenato de glicerilo (Compritol-e-ato®)	50,00 mg
F. celulosa microcristalina anhidra	100,00 mg
G. estearato de magnesio	70,00 mg
H. xilitol	10,00 mg
I. ácidos grasos hidrogenados	100,00 mg
L. aromatizantes	200,00 mg
M. edulcorantes	0,01 mg
<b>Peso total del núcleo</b>	<b>1845,02 mg</b>

Las cantidades se refieren a la preparación de un lote industrial convencional de 250,00 kg de comprimidos.

Los comprimidos se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando los componentes y las cantidades listados anteriormente.

## 5 Sección experimental

Ensayos de estabilidad sobre el producto terminado

- Se determinó la estabilidad a 40 °C y 75% de h.r. (ensayo de estrés) y la estabilidad a largo plazo a temperatura ambiente (caducidad) de las composiciones de los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, que pueden obtenerse mediante el proceso según la invención, basándose en las variaciones en el aspecto (principalmente variaciones en el color), el contenido (mg/comprimido) en p-toluensulfonato de sulfato de SAME y otros componentes activos, el aumento en las impurezas de degradación y la humedad (K.F.); también se controló mediante HPLC la presencia de cualquier producto de la degradación sustancialmente identificable en la adenosina y la metiltioadenosina, expresado como porcentaje, con relación a los mg de p-toluensulfonato de sulfato de SAME por comprimido.

### Ensayo de estrés

- Los comprimidos se envasaron en viales de vidrio cerrados y sellados para reproducir las condiciones de envasado final (en general, envases de blíster alu/alu).

Las muestras preparadas de esta manera se mantuvieron durante seis meses en una estufa (Kottermann), termostata a una temperatura de 40 ± 2 °C y 75% de h.r.

- Se emplearon nueve muestras procedentes de tres lotes diferentes para los comprimidos de 100 mg (ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6), en las que cada muestra en cada lote fue muestreada después de 0, 1, 3 y 6 meses.

Los resultados del ensayo de estrés se muestran en las siguientes tablas (6-23).

Tabla 6: Lote 059A - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 1)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
059 (20/0)	1,38	0,31	0,41	112,42
059A (40/1)	1,26	1,14	1,75	111,19
059B (40/3)	1,54	1,95	2,18	109,12
059C (40/6)	1,46	2,01	2,61	105,67

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAME (mg/comprimido).

## ES 2 588 011 T3

Tabla 7: Lote 060 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 1)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
060 (20/0)	1,56	0,31	0,27	113,93
060A (40/1)	1,61	1,05	1,89	109,78
060B (40/3)	1,49	1,72	2,37	105,37
060C (40/6)	1,41	1,84	2,53	103,67

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 8: Lote 061- comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 1)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
061 (20/0)	1,30	0,47	0,42	113,43
061A (40/1)	1,56	1,04	1,00	109,19
061B (40/3)	1,45	1,78	2,36	107,36
061C (40/6)	1,53	2,32	2,20	105,43

5 <sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 9: Lote 062 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 2)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
062 (20/0)	1,39	0,42	0,38	111,60
062A (40/1)	1,58	1,81	1,15	110,9
062B (40/3)	1,23	1,78	2,05	108,62
062C (40/6)	1,60	2,03	2,41	106,51

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

10 Tabla 10: Lote 063 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 2)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
063 (20/0)	1,11	0,34	0,56	116,22
063A (40/1)	1,18	1,21	1,23	113,43
063B (40/3)	1,08	1,63	1,45	109,16
063C (40/6)	1,21	2,01	2,39	107,21

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

ES 2 588 011 T3

Tabla 11: Lote 064 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 2)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
064 (20/0)	1,32	0,29	0,53	111,20
064A (40/1)	1,23	1,04	1,01	108,30
064B (40/3)	1,17	1,23	1,36	106,25
064C (40/6)	1,15	1,89	2,45	105,20

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 12: Lote 065 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 3)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
065 (20/0)	1,31	0,32	0,25	112,60
065A (40/1)	1,28	1,23	1,02	111,9
065B (40/3)	1,43	1,54	1,45	108,62
065C (40/6)	1,23	1,93	2,02	107,45

5 <sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 13: Lote 066 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 3)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
066 (20/0)	1,11	0,34	0,46	113,22
066A (40/1)	1,13	1,21	1,01	111,43
066B (40/3)	1,18	1,56	1,35	109,45
066C (40/6)	1,22	2,11	1,99	107,98

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

10 Tabla 14: Lote 067 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 3)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
067 (20/0)	1,23	0,29	0,32	110,20
067A (40/1)	1,24	1,14	0,95	107,30
067B (40/3)	1,17	1,45	1,34	106,25
067C (40/6)	1,35	1,99	1,78	104,43

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

## ES 2 588 011 T3

Tabla 15: Lote 068 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 4)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
068 (20/0)	1,33	0,32	0,42	109,45
068A (40/1)	1,26	1,01	0,76	108,9
068B (40/3)	1,65	1,44	1,35	105,62
068C (40/6)	1,46	1,50	1,87	103,87

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 16: Lote 069 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 4)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
069 (20/0)	1,33	0,37	0,39	107,05
069A (40/1)	1,44	1,02	0,99	106,43
069B (40/3)	1,53	1,67	1,54	105,69
069C (40/6)	1,50	2,43	1,97	103,45

5 <sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 17: Lote 070 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 4)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
070 (20/0)	1,45	0,20	0,42	110,34
070A (40/1)	1,65	1,34	0,94	108,54
070B (40/3)	1,53	1,75	1,39	106,34
070C (40/6)	1,49	2,09	1,98	104,96

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

10 Tabla 18: Lote 071 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 5)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
071 (20/0)	1,44	0,39	0,53	112,45
071A (40/1)	1,46	1,11	1,46	110,34
071B (40/3)	1,63	1,45	1,65	107,65
071C (40/6)	1,56	1,80	2,37	105,99

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

## ES 2 588 011 T3

Tabla 19: Lote 072 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 5)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
072 (20/0)	1,61	0,29	0,41	109,56
072A (40/1)	1,76	0,76	0,79	107,67
072B (40/3)	1,53	1,37	1,44	105,69
072C (40/6)	1,61	2,02	1,85	103,69

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 20: Lote 073 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 5)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
073 (20/0)	1,45	0,23	0,34	110,33
073A (40/1)	1,62	1,54	0,92	108,52
073B (40/3)	1,54	1,85	1,49	105,74
073C (40/6)	1,67	2,39	1,88	103,95

5 <sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 21: Lote 074 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 6)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
074 (20/0)	1,44	0,39	0,34	111,23
074A (40/1)	1,66	1,41	0,87	110,34
074B (40/3)	1,69	1,75	1,45	107,23
074C (40/6)	1,54	1,89	2,12	104,59

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

10 Tabla 22: Lote 075 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 6)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
075 (20/0)	1,46	0,43	0,45	109,56
075A (40/1)	1,66	0,83	0,98	107,67
075B (40/3)	1,59	1,47	1,54	105,69
075C (40/6)	1,63	2,32	1,99	103,69

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 23: Lote 076 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 6)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
076 (20/0)	1,56	0,27	0,34	114,63
076A (40/1)	1,62	1,64	0,87	112,52
076B (40/3)	1,59	1,89	1,67	110,54
076C (40/6)	1,69	2,39	2,28	108,56

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

- 5 A partir de los datos de estabilidad a 40 °C y 75% de h.r. (ensayo de estrés), puede observarse que, después de seis meses, todos los lotes ensayados sufrieron una degradación de aproximadamente 5% en términos de SAMe y los otros componentes activos.

*Caducidad*

Los comprimidos se envasaron en viales de vidrio cerrados y sellados para reproducir las condiciones de envasado final (en general, envases de blíster alu/alu).

- 10 Las muestras se seleccionaron utilizando el mismo método y las mismas cantidades que los descritos para el ensayo de estrés, y se mantuvieron en un entorno termostatzado a una temperatura de 25 ± 2 °C y una humedad del 60% de h.r.

Se emplearon nueve muestras procedentes de tres lotes diferentes para los comprimidos de 100 mg (ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6), en las que cada muestra en cada lote fue muestreada después de 0, 3, 6 y 12 meses.

- 15 Los resultados del ensayo de caducidad se muestran en las siguientes tablas (24-41).

Tabla 24: Lote 077A - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 1)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
077 (20/0)	1,38	0,31	0,41	112,42
077A (25/3)	1,29	0,54	1,45	112,19
077B (25/6)	1,44	0,64	2,11	111,54
077C (25/12)	1,48	0,89	2,21	110,57

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 25: Lote 078 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 1)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
078 (20/0)	1,56	0,31	0,27	113,93
078A (25/1)	1,41	0,55	0,49	113,78
078B (25/3)	1,46	0,72	0,77	112,37
078C (25/6)	1,51	0,84	0,93	111,67

- 20 <sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

ES 2 588 011 T3

Tabla 26: Lote 079 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 1)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
079 (20/0)	1,30	0,47	0,42	113,43
079A (25/1)	1,66	0,64	0,78	111,99
079B (25/3)	1,55	0,78	0,89	111,09
079C (25/6)	1,58	1,32	1,20	110,32

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 27: Lote 080 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 2)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
080 (20/0)	1,39	0,42	0,38	111,60
080A (25/1)	1,58	0,71	0,55	111,79
080B (25/3)	1,23	1,02	0,78	109,92
080C (25/6)	1,60	1,33	0,91	109,51

5 <sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 28: Lote 081 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 2)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
081 (20/0)	1,11	0,34	0,56	116,22
081A (25/1)	1,28	0,41	0,55	115,43
081B (25/3)	1,38	0,63	0,85	115,00
081C (25/6)	1,31	0,81	1,39	114,21

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

10 Tabla 29: Lote 082 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 2)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
082 (20/0)	1,32	0,29	0,53	111,20
082A (25/1)	1,33	0,44	0,61	110,30
082B (25/3)	1,37	0,63	0,76	110,25
082C (25/6)	1,45	0,89	1,25	109,48

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

## ES 2 588 011 T3

Tabla 30: Lote 083 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 3)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
083 (20/0)	1,31	0,32	0,24	112,60
083A (25/1)	1,48	0,34	0,42	110,42
083B (25/3)	1,42	0,54	0,45	111,12
083C (25/6)	1,53	0,83	1,02	110,21

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 31: Lote 084 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 3)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
084 (20/0)	1,11	0,34	0,46	113,22
084A (25/1)	1,33	0,41	0,66	112,43
084B (25/3)	1,28	0,56	0,85	111,45
084C (25/6)	1,12	0,89	0,99	111,28

5 <sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 32: Lote 085 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 3)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
085 (20/0)	1,23	0,29	0,32	110,20
085A (25/1)	1,14	0,34	0,55	109,50
085B (25/3)	1,17	0,45	0,74	108,25
085C (25/6)	1,15	0,69	0,79	107,34

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

10 Tabla 33: Lote 086 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 4)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
086 (20/0)	1,33	0,32	0,42	109,45
086A (25/1)	1,21	0,44	0,76	108,44
086B (25/3)	1,25	0,44	0,88	108,32
086C (25/6)	1,16	0,50	0,98	107,34

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

## ES 2 588 011 T3

Tabla 34: Lote 087 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 4)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
087 (20/0)	1,33	0,37	0,39	107,05
087A (25/1)	1,12	0,32	0,59	107,43
087B (25/3)	1,13	0,43	0,54	106,69
087C (25/6)	1,23	0,73	0,93	106,11

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 35: Lote 088 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 4)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
088 (20/0)	1,45	0,20	0,42	110,34
088A (25/1)	1,35	0,34	0,64	110,54
088B (25/3)	1,23	0,65	0,59	109,34
088C (25/6)	1,39	0,69	0,58	108,56

5 <sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 36: Lote 089 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 5)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
089 (20/0)	1,44	0,39	0,53	112,45
089A (25/1)	1,22	0,53	0,66	112,33
089B (25/3)	1,31	0,65	0,73	111,65
089C (25/6)	1,22	0,84	0,95	110,59

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

10 Tabla 37: Lote 090 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 5)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
090 (20/0)	1,61	0,29	0,41	109,56
090A (25/1)	1,33	0,56	0,59	108,67
090B (25/3)	1,45	0,77	0,74	107,69
090C (25/6)	1,41	0,92	0,85	106,44

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

ES 2 588 011 T3

Tabla 38: Lote 091 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 5)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
091 (20/0)	1,45	0,23	0,34	110,33
091A (25/1)	1,42	0,54	0,52	109,52
091B (25/3)	1,34	0,85	0,49	108,74
091C (25/6)	1,47	1,39	0,88	106,95

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 39: Lote 092 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 6)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
092 (20/0)	1,44	0,39	0,34	111,23
092A (25/1)	1,36	0,41	0,67	110,11
092B (25/3)	1,49	0,55	0,75	109,44
092C (25/6)	1,23	0,89	1,12	109,49

5 <sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

Tabla 40: Lote 093 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 6)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
093 (20/0)	1,46	0,43	0,45	109,56
093A (25/1)	1,32	0,53	0,58	108,99
093B (25/3)	1,21	0,67	0,54	108,69
093C (25/6)	1,23	1,12	0,89	107,69

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

10 Tabla 41: Lote 094 - comprimidos que contienen 100 mg de ion/comprimido (ejemplo 6)

Lote (T/t) <sup>1</sup>	Humedad en % (K. Fischer)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
094 (20/0)	1,56	0,27	0,34	114,63
094A (25/1)	1,44	0,64	0,87	113,52
076B (25/3)	1,34	0,87	1,67	112,54
094C (25/6)	1,32	1,39	2,28	112,76

<sup>1</sup> Temperatura (°C)/tiempo (meses); <sup>2</sup> adenosina; <sup>3</sup> metiltioadenosina; <sup>4</sup> p-toluensulfonato de sulfato de SAMe (mg/comprimido).

A partir de los datos de estabilidad a 25 °C y 60% de h.r. (caducidad) puede observarse que, después de doce meses, todos los lotes ensayados sufrieron una degradación muy baja en términos de SAMe.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una composición farmacéutica oral dietética y/o nutracéutica que comprende para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina en combinación con inositol y/o inositol-1-fosfato, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 2.- Una composición según la reivindicación 1, en la que dicho inositol y/o inositol-1-fosfato es inositol solo, inositol-1-fosfato, o sus mezclas.
- 3.- Una composición según la reivindicación 1, en la que el para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina está contenido en una cantidad que varía de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% con relación al peso de la composición.
- 10 4.- Una composición según la reivindicación 1, en la que el inositol y/o inositol-1-fosfato está contenido en una cantidad que varía de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 30% a aproximadamente 85%, con relación al peso de la composición.
- 5.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos otro componente activo, preferiblemente seleccionado de melatonina, extracto seco de hierba de San Juan y extracto seco de bálsamo de limón, o sus mezclas.
- 15 6.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que al menos uno de los excipientes farmacéuticamente aceptables es óxido de magnesio.
- 7.- Una composición según las reivindicaciones anteriores, en forma de un comprimido, una cápsula, un gránulo o un polvo, preferiblemente un comprimido sencillo, revestido, revestido con película, en capas y/o gastroresistente.
- 8.- Un proceso para la preparación de un comprimido según las reivindicaciones 1-7, que comprende las etapas de:
- 20 a) mezclar el para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina con excipientes farmacéuticamente aceptables;
- b) realizar una precompresión, seguida de granulación, de la mezcla obtenida en la etapa a);
- c) revestir el producto granulado obtenido en la etapa b) con ácidos grasos hidrogenados;
- d) mezclar, realizar una precompresión y una granulación del inositol y/o inositol-1-fosfato con excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 25 e) revestir los productos granulados obtenidos en la etapa d) con ácidos grasos hidrogenados;
- f) mezclar los productos granulados obtenidos en las etapas c) y e) con excipientes farmacéuticamente aceptables;
- g) comprimir la mezcla obtenida en la etapa f), con la adición opcional de edulcorantes y/o aromatizantes;
- h) opcionalmente revestir los comprimidos obtenidos en la etapa g) con ácidos grasos hidrogenados;
- i) opcionalmente revestir con película en la fase acuosa los comprimidos obtenidos en la etapa h).
- 30 9.- Un proceso según la reivindicación 8, en el que dicho inositol y/o inositol-1-fosfato es inositol solo, inositol-1-fosfato, o sus mezclas.
- 10.- Un proceso según la reivindicación 8, en el que la humedad relativa es menor que aproximadamente 25% y la temperatura se mantiene entre aproximadamente 20 °C y 30 °C, en particular a aproximadamente 25 °C.
- 35 11.- Un proceso según la reivindicación 8, en el que en la etapa d) es posible añadir, a la mezcla, al menos otro componente activo, preferiblemente seleccionado de melatonina, extracto seco de hierba de San Juan y extracto seco de bálsamo de limón y/o sus mezclas.
- 12.- Un proceso según la reivindicación 8, en el que el revestimiento realizado en la etapa h) se lleva a cabo con ácidos grasos hidrogenados en una cantidad entre 0,5% y 2,5% en peso, con relación al peso de la composición.
- 40 13.- Un proceso según la reivindicación 8, en el que el revestimiento con película en la fase acuosa realizado en la etapa i) se lleva a cabo con un barniz, preferiblemente seleccionado de barnices de gomas y/o sus sales, ácido metacrílico, acetofalatos de celulosa, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, PVP K30, riboflavina 6-fosfato, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o sus mezclas.
- 14.- Un proceso según la reivindicación 8, en el que el barniz está contenido en una cantidad que varía de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 8,0% en peso, con relación a la composición.
- 45 15.- Un proceso según la reivindicación 8, en el que en la etapa i) es posible añadir opcionalmente bálsamo de limón y/o aceite de hierba de San Juan en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,2%

en peso, con relación a la composición total.

16.- Composiciones farmacéuticas dietéticas y/o nutraceuticas que pueden obtenerse por medio del proceso según las reivindicaciones 8-15.

5 17.- Un uso del para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina en combinación con inositol y/o inositol-1-fosfato para la preparación de una composición para el tratamiento de estados depresivos y síndromes de pánico.

18.- Un uso según la reivindicación 17, en el que dicho inositol y/o inositol-1-fosfato es inositol solo, inositol-1-fosfato, o sus mezclas.

19.- Un método para estabilizar una composición farmacéutica dietética y/o nutraceutica sólida basada en para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina, que comprende emplear inositol y/o inositol-1-fosfato.

10 20.- Un método según la reivindicación 19, en el que el para-toluensulfonato de S-adenosilmetionina está contenido en una cantidad entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50%, calculada con relación al peso de la composición.

15 21.- Un método según la reivindicación 19, en el que el inositol y/o inositol-1-fosfato está contenido en una cantidad que varía de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 85%, con relación al peso de la composición.