

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 504 065**

51 Int. Cl.:

A61P 25/16	(2006.01)	A61K 9/70	(2006.01)
A61P 25/24	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
A61K 9/06	(2006.01)		
A61K 31/135	(2006.01)		
A61K 31/355	(2006.01)		
A61K 31/375	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 47/10	(2006.01)		
A61K 47/22	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2010 E 10826091 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2494966**

54 Título: **Composición estable de rasagilina**

30 Prioridad:

29.10.2009 CN 200910191252

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

08.10.2014

73 Titular/es:

**CHONGQING PHARMACEUTICAL RESEARCH
INSTITUTE CO., LTD. (100.0%)
No. 565, Tushan Road Nan'an District
Chongqing 400061, CN**

72 Inventor/es:

**LIN, JIALIANG;
DENG, JIE;
CHEN, HAO y
ZHANG, TAO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 504 065 T3

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

DESCRIPCIÓN

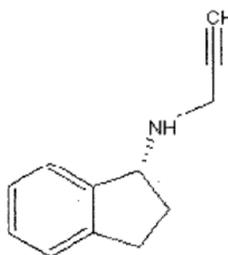
Composición estable de rasagilina

5 **Campo de la invención**

La invención pertenece al campo de la preparación farmacéutica, en particular, se refiere a una composición estable de rasagilina, que comprende una cantidad eficaz de rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un antioxidante como un estabilizante. La composición se usa para el tratamiento o la prevención de enfermedades del sistema mental.

Antecedentes de la invención

La rasagilina es un inhibidor irreversible selectivo de monoamino oxidasa B, MAOB), que se puede usar para el tratamiento o la prevención de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome hiperkinético de la infancia, síndrome de las piernas inquietas, esclerosis múltiple y síndrome de abstinencia. La estructura molecular de rasagilina se muestra a continuación:



La rasagilina tiene fuerte eficacia, e ingerir comida después de la administración oral producirá un descenso en la concentración en sangre del fármaco en un 60%, además, los pacientes con la enfermedad de Parkinson tienen alteraciones de la movilidad, de modo que el efecto del primer pase hepático se puede evitar y se alcanzará una absorción más uniforme preparando rasagilina en preparaciones que se administran por vías percutáneas y mucosas.

Las formas farmacéuticas administradas por vías percutáneas y mucosas incluyen parche, cataplasma, gel, pomada, crema, película, aerosol, solución y similares. Estas formas farmacéuticas se administran por vías transdérmicas y mucosas y tienen sus características propias: parche y cataplasma se puede adherir más firmemente a la piel de modo que el fármaco se libera y absorbe de forma lenta y sostenida, y son convenientes para usar sin contaminación a las ropas. Gel, pomada, crema, aerosol y solución se pueden preparar sencillamente. La película se usa comúnmente para fármacos absorbidos por la mucosa bucal, y los fármacos se absorben más rápidos y más completos, y el efecto de primer pase hepático también se puede evitar.

La solicitud de patente china CN101032474A divulga un parche transdérmico de rasagilina para el tratamiento o la prevención de enfermedades del sistema mental, el parche comprende una capa soporte inerte que no reacciona químicamente con componentes de matriz, una capa matriz que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una capa protectora que se elimina antes del uso. La capa matriz es un depósito de fármaco que comprende un material polimérico orgánico y un material inorgánico u orgánico como un modulador, y el depósito comprende rasagilina. La capa matriz también contiene una o más sustancias que fomentan la absorción transdérmica de rasagilina. En los ejemplos, el pH del parche se mantiene en el intervalo alcalino (por encima de 7,0). Aunque se pudo alcanzar un buen efecto de penetración transdérmica, se determina a partir del estudio que la estabilidad del fármaco no es buena en condiciones de prueba de estabilidad a alta temperatura, lo que puede ser desfavorable al almacenamiento a largo plazo.

La solicitud de patente china No. CN200810069850.1 (Publicación No. CN101606923A) divulga un parche transdérmico estable de rasagilina liberada de una manera controlable que comprende una cantidad eficaz de rasagilina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y b) al menos una matriz polimérica hidrofílica, y c) el valor de pH del parche no es mayor de 7,0, preferiblemente no menos de 3,0 y no más de 6,5. Aunque el parche pudo mantener la estabilidad de rasagilina y buen efecto transdérmico, y es adecuado para el almacenamiento a largo plazo y es menos irritante para la piel, contiene más matrices poliméricas hidrofílicas, por tanto, no es resistente al sudor y fácil que se caiga cuando está adherido a la piel. Si se usa una combinación de una matriz polimérica hidrofílica y una matriz polimérica no hidrofílica para preparar un parche, los pasos de preparación son muy complicados, las condiciones de selección para el material de matriz son muy duras y el coste de producción es alto.

Por tanto, aún hay una necesidad para nuevas composiciones de rasagilina para cumplir una variedad de necesidades.

Compendio de la invención

5 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición estable de rasagilina que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con un antioxidante farmacéuticamente aceptable. La composición tiene buena estabilidad en las condiciones experimentales de estabilidad a alta temperatura (60°C durante 10 días). Si la composición está en forma de un parche, las matrices no son difíciles de seleccionar y están fácilmente disponibles, además, el parche se puede adherir firmemente a la piel y no está listo para caerse.

10 Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, la cantidad de antioxidante es del 0,01% al 1% basado en el peso total de la composición.

15 Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, la cantidad de rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es del 0,1% al 40% basado en el peso total de la composición.

20 Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables de rasagilina incluyen clorhidrato, mesilato, etilsulfonato o sulfato. Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, la rasagilina preferiblemente está presente en forma de base libre.

25 Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, el antioxidante puede ser cualquier antioxidante farmacéuticamente aceptable adecuado, por ejemplo, puede ser una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en tocoferol o un éster del mismo, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, hidroxiltolueno butilado (nombre químico: 2,6-di-tert-butil-4-metil fenol, BHT), hidroxianisol butilado (nombre químico: 3-tert-butil-4-metoxi fenol, BHA) o galato de propilo, ácido cítrico o una sal del mismo; preferiblemente uno o más seleccionado del grupo que consiste en palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, hidroxiltolueno butilado, hidroxianisol butilado o galato de hidroxipropilo butilado.

30 Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, las composiciones se presentan en la forma farmacéutica de preparaciones transdérmicas o mucosas. Dicha preparación transdérmica es parche transdérmico, cataplasma, emulsión, crema, aerosol o gel, preferiblemente parche transdérmico. Dicha preparación mucosa es película o aerosol.

35 Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, la composición comprende además uno o más excipientes (soportes) seleccionados del grupo que consiste en polímeros de ácido poliacrílico, polímeros de silicona, polímeros de alcohol polivinílico, polímeros de polivinilpirrolidona, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, polímeros de celulosa, polímeros de polietilenglicol, polímeros de carbómero, polímeros de óxido de polietileno, gelatina, ácido alginico o una sal del mismo, tragacanto, goma arábiga, aceite de silicona, agua, etanol, acetona, propanol, propilenglicol, glicerol, acetato de etilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, ácido esteárico, parafina, cera de abeja, compuestos de lanolina, silicato de magnesio y aluminio, caolín, dióxido de titanio, óxido de zinc, hidróxido de aluminio, cloruro de aluminio, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

45 Los excipientes (soportes) adecuados se pueden seleccionar según las diferentes formas farmacéuticas para la composición de la presente invención dependiendo de la tecnología y conocimiento convencionales de las preparaciones correspondientes en la técnica. Para un parche transdérmico, se pueden seleccionar los polímeros tales como polímeros de ácido poliacrílico, polímeros de silicona o materiales poliméricos mencionados anteriormente como matriz, y después se puede seleccionar un solvente adecuado tal como acetato de etilo. Estas combinaciones de excipientes seleccionados las puede entender el experto en la materia basadas en el conocimiento convencional, por ejemplo las divulgadas en el documento CN101032474A (publicada el 12 de septiembre, 2007).

50 Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, además de los antioxidantes y excipientes (soportes) mencionados anteriormente, las preparaciones transdérmicas comprenden además un potenciador de penetración transdérmica. El potenciador de penetración transdérmica es uno o más seleccionado de azona, miristato de isopropilo, ácido oleico y mentol.

60 Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, la rasagilina puede estar presente en cualquier tipo de soporte conocido en la técnica. Un uso de los soportes es para preparar el fármaco en un parche, cataplasma, crema, gel y otras formas farmacéuticas. La rasagilina puede estar presente en una o más formas en los soportes, tales como sal, base libre, formas microcristalina y amorfa, microemulsión, etc. Preferiblemente, la rasagilina existe en forma de base libre.

65

Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, el soporte puede contener uno o más polímeros. Para un parche, se prefieren polímeros de ácido poliacrílico y polímeros de silicona. Para un gel, pomada, crema, película, cataplasma y solución, se prefieren polímeros de ácido poliacrílico, polímeros de alcohol polivinílico, polímeros de polivinilpirrolidona, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, polímeros de celulosa, polímeros de polietilenglicol, polímeros de carbómero, polímeros de óxido de polietileno, gelatina, ácido algínico y sales del mismo, tragacanto, goma arábica, aceite de silicona y similares.

Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, el soporte puede contener uno o más compuestos moleculares pequeños, tales como agua, etanol, acetona, propanol, propilenglicol, glicerol, acetato de etilo, alcohol alifático de cadena media y larga (C4-24), tal como alcohol cetílico/alcohol estearílico, ácido esteárico, parafina, cera de abeja, compuestos de lanolina, silicato de magnesio y aluminio, caolín, dióxido de titanio, óxido de zinc, hidróxido de aluminio, cloruro de aluminio, ácido tartárico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) etc.

Según ciertas formas de realización de la composición según la presente invención, las composiciones también pueden contener un potenciador de penetración de la piel, tal como azona, miristato de isopropilo, ácido oleico, mentol.

Los métodos de preparación para varias formulaciones de las composiciones según la presente invención se pueden realizar por métodos de producción convencionales en la técnica, tal como las descritas en el documento CN101032474A.

La composición en la que se añade un antioxidante según la presente invención muestra una estabilidad sorprendente, especialmente cuando la composición se prepara en un parche transdérmico. La rasagilina en el parche transdérmico es muy estable, y el parche transdérmico se adhiere a la piel y no es fácil que se caiga, de modo que el efecto transdérmico es bueno. Además, el material de matriz seleccionado está fácilmente disponible, y la operación es conveniente y adecuada para la producción industrializada.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de cualquier composición mencionada anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades del sistema mental. La composición farmacéutica estable que comprende rasagilina según la presente invención se usa para el tratamiento o la prevención de enfermedades del sistema mental, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome hiperkinético de la infancia, síndrome de las piernas inquietas, esclerosis múltiple y síndrome de abstinencia, etc. La cantidad de la composición usada es la que asegura que la concentración en plasma alcanza una cantidad terapéuticamente eficaz (concentración de fármaco eficaz en sangre). La composición se puede administrar una vez al día, o una vez cada dos a tres días, o una vez a la semana.

Descripción detallada de la invención

Se pretende que los ejemplos según la presente invención ilustren adicionalmente la presente invención, pero no limiten el ámbito de la presente invención.

La concentración en porcentaje de cada componente en las composiciones en los ejemplos se calcula basada en el porcentaje en peso del peso total de la composición (P/P).

Ejemplo 1: Un parche transdérmico que comprende rasagilina y tocoferol como antioxidante.

Tabla 1: La fórmula de la composición para un parche transdérmico que comprende rasagilina y tocoferol como antioxidante

	Composición 1-1	Composición 1-2	Composición 1-3	Composición 1-4
principio farmacéutico activo	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%
excipiente	acetato de etilo, 49,95%	acetato de etilo, 49,5%	acetato de etilo, 49%	acetato de etilo, 50%
	polímero de ácido poliacrílico, 40%	polímero de silicona, 40%	polímero de ácido poliacrílico, 20%, polímero de silicona, 20%	polímero de ácido poliacrílico, 20%, polímero de silicona, 20%
antioxidante	tocoferol, 0,05%	tocoferol, 0,5%	tocoferol, 1%	

Método de preparación: se añadieron rasagilina (base libre), el polímero y/o el antioxidante en la tabla anterior a acetato de etilo y se mezcló para obtener una matriz pegajosa. Con la matriz se recubrió una capa PET transparente de 75 µm (capa protectora) para formar una película de un espesor de 0,2 mm. Después de secarla al horno a 60°C durante 5 minutos, la película se cubrió con un revestimiento posterior hecho de polietileno y después se transfirió, y el parche se taladró o cortó en la hoja final.

Antes de la aplicación a la piel, la capa protectora se retira.

Sustancias relevantes: las denominadas "sustancias relevantes" se refiere a las impurezas (relevantes) producidas por la descomposición de rasagilina durante la preparación o almacenamiento de la composición de rasagilina que pueden afectar adversamente a los cuerpos humanos, y se necesita controlar la cantidad limitante de las mismas. La impureza habitualmente no es un único compuesto, y puede ser un homólogo del principio farmacéutico activo cuya estructura temporalmente no es posible o conveniente o necesario que se determine, por tanto, estas sustancias se llaman colectivamente "sustancias relacionadas".

Determinación de sustancias relacionadas: (1) preparación de la solución de prueba: Se tomó una cantidad adecuada de muestra que contenía 20 mg de rasagilina. Después de eliminar la capa protectora, la muestra se colocó en un matraz aforado de 50 ml, después se añadieron al mismo 25 ml de solución de ácido clorhídrico 0,1 mol/l en metanol. La mezcla resultante se sonicó durante 30 minutos, se enfrió y diluyó con la fase móvil respecto al volumen. La mezcla se agitó uniformemente y después se centrifugó a 4000 r/min durante 10 minutos. Se cogió el sobrenadante y se uso como la solución de prueba; (2) preparación de la solución control: se cogió con precisión 1,0 ml de solución de prueba y se colocó en un matraz aforado de 100 ml, después se diluyó con la fase móvil respecto al volumen. La mezcla resultante se agitó uniformemente y se usó como la solución control; (3) método de determinación: se cogieron con precisión 20 µl de la solución de prueba y la solución control y se inyectaron en un cromatógrafo líquido respectivamente. Los cromatogramas se registraron. Se calcularon las sustancias relacionadas basándose en el método de autocontrol del ingrediente principal. La ecuación fue como sigue:

Contenido de sustancias relacionadas = (área del pico total de la solución de prueba - área del pico principal de la solución de prueba) × 100% / (área del pico principal de la solución control × 100)

en donde, el pico total no incluye el pico de excipiente y el pico de solvente, y el pico principal es el pico de rasagilina.

Para la determinación de las sustancias relacionadas usando una cromatografía líquida de alta resolución, la fase móvil era una solución de ácido perclórico en amoníaco (pH=2,5) / acetonitrilo y se usó una elución en gradiente (las condiciones de elución en gradiente se muestran en la tabla 1). La velocidad de flujo fue 1 ml/min, y la columna era una columna Boston Crest ODS. La temperatura de la columna era 25°C.

Tabla 1: las condiciones de elución en gradiente empleadas en la determinación de las sustancias relacionadas usando cromatografía líquida de alta resolución

tiempo de gradiente (min)	solución de ácido perclórico en amoníaco (v/v)	acetonitrilo (v/v)
0	80%	20%
15	80%	20%
35	65%	35%
50	80%	20%
55	80%	20%

La composición según la presente invención proporciona un sistema más estable a alta temperatura. Para los parches de las composiciones 1-1 a 1-4 según el ejemplo 1, después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, se determinó el contenido de las sustancias relacionadas, y los resultados se mostraron en la tabla 3. Los resultados mostraron que el contenido de las sustancias relacionadas de los parches con el antioxidante después del almacenamiento era todavía menor del 5%, mientras que el de las sustancias relacionadas de los parches sin el antioxidante era mayor del 5%.

Tabla 3: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 1

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 1-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 1-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 1-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 1-4
0 días	0,16%	0,15%	0,15%	0,17%
60°C, 5 días	0,88%	0,72%	0,23%	3,56%
60°C, 10 días	2,84%	1,94%	1,28%	12,27%

Caída y desplazamiento de parches: se adhirió un parche de 10 cm² a la piel del pecho de seis voluntarios hombres adultos sanos (con edades de 20 a 40 años) respectivamente, y se observó la caída y el desplazamiento de los parches durante 3 días consecutivos. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. La caída y desplazamiento del parche según el ejemplo 1 y el parche divulgado en el documento CN101606923A

parche	caída	desplazamiento (más de 5 mm)
Composición 1-1	no	no

Composición 1-2	no	no
Composición 1-3	no	no
Ejemplo 3 en CN101606923A	2	3
Ejemplo 4 en CN101606923A	1	3
Ejemplo 5 en CN101606923A	2	2
Ejemplo 6 en CN101606923A	2	2

Se puede ver de la tabla 4 que el parche en el ejemplo 1 según la presente invención podía mantener suficiente adhesión y no se caía o movía, mientras que los parches preparados en los ejemplos 3, 4, 5 y 6 en el documento CN101606923A tenían fenómenos de caída o desplazamiento 3 días después de ser adheridos a la piel del pecho humano.

Además, para los parches preparados en los ejemplos 1 y 2 en el documento CN101606923A, la rasagilina se hizo reaccionar con ácido metanosulfónico para formar un mesilato cuya solubilidad en un material no hidrofílico era pequeña y la carga de fármaco del parche era baja. La penetración acumulada era significativamente menor comparada con el sistema proporcionado por la presente invención.

Ejemplo 2: Un parche transdérmico que comprende rasagilina e hidroxitolueno butilado como antioxidante.

Tabla 5: La fórmula de la composición para un parche transdérmico que comprende rasagilina e hidroxitolueno como antioxidante

	Composición 2-1	Composición 2-2	Composición 2-3	Composición 2-4
principio farmacéutico activo	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%
excipiente	acetato de etilo, 49,95%	acetato de etilo, 49,5%	acetato de etilo, 49%	acetato de etilo, 50%
	polímero de ácido poliacrílico, 40%	polímero de silicona, 40%	polímero de ácido poliacrílico, 20%, polímero de silicona, 20%	polímero de ácido poliacrílico, 20%, polímero de silicona, 20%
antioxidante	hidroxitolueno butilado, 0,05%	hidroxitolueno butilado, 0,5%	hidroxitolueno butilado, 1%	

Método de preparación: se añadieron el principio farmacéutico activo, el polímero y/o el antioxidante en la fórmula a acetato de etilo y se mezcló para obtener una matriz pegajosa. Con la matriz se recubrió una capa PET transparente de 75 µm (capa protectora) para formar una película de un espesor de 0,2 mm. Después de secarla al horno a 60°C durante 5 minutos, la película se cubrió con un revestimiento posterior hecho de polietileno y después se transfirió, y el parche se taladró o cortó en la hoja final.

Antes de la aplicación a la piel, la capa protectora se retiró.

Las composiciones según la presente invención proporcionan un sistema de liberación (parche) más estable a alta temperatura. Después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 2%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 2

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 2-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 2-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 2-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 2-4
0 días	0,15%	0,14%	0,13%	0,17%
60°C, 5 días	0,82%	0,39%	0,25%	3,56%
60°C, 10 días	1,77%	1,01%	0,79%	12,27%

Se adhirió un parche de 10 cm² a la piel del pecho de un ser humano, y los parches pudieron mantener suficiente adhesión y no se produjo caída ni desplazamiento en 3 días consecutivos.

Ejemplo 3: Un parche transdérmico que comprende rasagilina y palmitato de ascorbilo como antioxidante.

Tabla 7: La fórmula de la composición para un parche transdérmico que comprende rasagilina y palmitato de ascorbilo como antioxidante

	Composición 3-1	Composición 3-2	Composición 3-3	Composición 3-4
principio farmacéutico activo	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%

acetato de etilo	49,95%	49,5%	49%	50%
polímero	polímero de ácido poliacrílico, 40%	polímero de silicona, 40%	polímero de ácido poliacrílico, 20%, polímero de silicona, 20%	polímero de ácido poliacrílico, 20%, polímero de silicona, 20%
antioxidante	palmitato de ascorbilo, 0,05%	palmitato de ascorbilo, 0,5%	palmitato de ascorbilo, 1%	

Método de preparación: se añadieron rasagilina (base libre), el polímero y/o el antioxidante en la fórmula a acetato de etilo y se mezcló para obtener una matriz pegajosa. Con la matriz se recubrió una capa PET transparente de 75 µm (capa protectora) para formar una película de un espesor de 0,2 mm. Después de secarla al horno a 60°C durante 5 minutos, la película se cubrió con un revestimiento posterior hecho de polietileno y después se transfirió, y el parche se taladró o cortó en la hoja final.

Antes de la aplicación a la piel, la capa protectora se retira.

Las composiciones según la presente invención proporcionaron un sistema de liberación (parche) más estable a alta temperatura. Después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 5%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 5%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 3

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 3-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 3-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 3-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 3-4
0 días	0,12%	0,14%	0,12%	0,17%
60°C, 5 días	1,54%	0,99%	0,42%	3,56%
60°C, 10 días	3,40%	1,91%	0,88%	12,27%

Se adhirió un parche de 10 cm² a la piel del pecho de un ser humano, y los parches pudieron mantener suficiente adhesión y no se produjo caída ni desplazamiento en 3 días consecutivos.

Ejemplo 4: Un gel transdérmico que comprende rasagilina y tocoferol como antioxidante

Tabla 9: La fórmula de la composición para un gel transdérmico que comprende rasagilina y tocoferol como antioxidante

	Composición 4-1	Composición 4-2	Composición 4-3	Composición 4-4
rasagilina	10%	10%	10%	10%
etanol	30%	30%	30%	30%
agua	58,9%	51,5%	58%	59%
polímero	Carbómero 940, 1%	Alcohol polivinílico, 8%	carboximetilcelulosa sódica, 1%	carboximetilcelulosa sódica, 1%
antioxidante	tocoferol, 0,05%	tocoferol, 0,5%	tocoferol, 1%	-

Método de preparación: se añadieron rasagilina, el polímero y/o el antioxidante a etanol y agua, y después se agitó. Después de que el polímero se hubiera hinchado por completo, el gel se obtuvo de esta manera y se cargó en un tubo de pomada, y después se selló. El proceso de preparación del gel era mucho más simple que el del parche. Cuando se usó, una cantidad apropiada del gel se extruyó del tubo de pomada y se aplicó a la piel.

Las composiciones según la presente invención proporcionan un sistema más estable a alta temperatura. Después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 5%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 4

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 4-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 4-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 4-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 4-4
0 días	0,04%	0,04%	0,03%	0,05%
60°C, 5 días	2,04%	1,03%	0,77%	6,75%
60°C, 10 días	4,48%	2,71%	1,79%	18,93%

Ejemplo 5: Un gel transdérmico que comprende rasagilina e hidroxitolueno butilado como antioxidante

Tabla 11: La fórmula de la composición para un gel transdérmico que comprende rasagilina e hidroxitolueno butilado como antioxidante

	Composición 5-1	Composición 5-2	Composición 5-3	Composición 5-4
rasagilina	10%	10%	10%	10%
etanol	30%	30%	30%	30%
agua	58,9%	51,5%	58%	59%
polímero	Carbómero 940, 1%	Alcohol polivinílico, 8%	carboximetilcelulosa sódica, 1%	carboximetilcelulosa sódica, 1%
antioxidante	hidroxitolueno butilado, 0,05%	hidroxitolueno butilado, 0,5%	hidroxitolueno butilado, 1%	-

Método de preparación: se añadieron rasagilina, el polímero y/o el antioxidante a etanol y agua, y después se agitó. Después de que el polímero se hubiera hinchado por completo, el gel se obtuvo de esta manera y se cargó en un tubo de pomada, y después se selló. El proceso de preparación del gel era mucho más simple que el del parche. Cuando se usó, una cantidad apropiada del gel se extruyó del tubo de pomada y se aplicó a la piel.

Las composiciones según la presente invención proporcionan un sistema más estable a alta temperatura. Después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 4%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 12.

Tabla 12: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 5

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 5-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 5-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 5-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 5-4
0 días	0,04%	0,04%	0,04%	0,05%
60°C, 5 días	1,52%	0,73%	0,35%	6,75%
60°C, 10 días	3,18%	2,09%	1,00%	18,93%

Ejemplo 6: Una pomada transdérmica que comprende rasagilina y un antioxidante

Tabla 13: La fórmula de la composición para una pomada transdérmico que comprende rasagilina y un antioxidante

	Composición 6-1	Composición 6-2	Composición 6-3	Composición 6-4
rasagilina	10%	10%	10%	10%
lanolina	10%	10%	10%	10%
parafina líquida	10%	10%	10%	10%
vaselina	69,5%	69,5%	69,5%	69,5%
antioxidante	tocoferol, 0,5%	hidroxitolueno butilado, 0,05%	palmitato de ascorbilo, 1%	-

Método de preparación: se añadieron rasagilina y el antioxidante a una mezcla consistente en lanolina, parafina líquida y vaselina. La mezcla resultante se molió a una pasta fina, después se cribó a través de un tamiz de malla 100, y se cargo en un tubo de pomada, y después se selló. Cuando se usó, una cantidad apropiada de la pomada se extruyó del tubo de pomada y se aplicó a la piel.

Las composiciones según la presente invención proporcionan un sistema más estable a alta temperatura. Después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 3%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 5%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 14 a continuación.

Tabla 14: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 6

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 6-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 6-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 6-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 6-4
0 días	0,02%	0,02%	0,02%	0,03%
60°C, 5 días	1,06%	1,0%	0,78%	4,69%
60°C, 10 días	2,34%	2,12%	1,56%	11,37%

Ejemplo 7: Una crema transdérmica que comprende rasagilina y tocoferol como antioxidante

Tabla 15: La fórmula de la composición para una crema transdérmica que comprende rasagilina y tocoferol como antioxidante

	Composición 7-1	Composición 7-2	Composición 7-3	Composición 7-4
principio farmacéutico activo	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%
fase oleaginososa	ácido esteárico, 15% parafina líquida, 6% lanolina, 10% monoestearato de glicerol, 10% vaselina, 10%	alcohol estearílico, 22% vaselina, 25%	alcohol cetílico/estearílico, 15% cera de abeja, 5% lanolina, 10% vaselina, 5%	alcohol cetílico/estearílico, 15% cera de abeja, 5% lanolina, 10% vaselina, 5%
emulsionante	trietanolamina, 4%	dodecilsulfato sódico, 1,5%	Tween 80, 5%	Tween 80, 5%
antioxidante	tocoferol, 0,05%	tocoferol, 0,5%	tocoferol, 1%	-
fase acuosa	agua, añadida hasta el 100%	propilenglicol, 12% agua, añadida hasta el 100%	silicato de magnesio y aluminio, 5% agua, añadida hasta el 100%	silicato de magnesio y aluminio, 5% agua, añadida hasta el 100%

5 Método de preparación: se añadieron tocoferol como antioxidante y el principio farmacéutico activo a la fase oleaginososa y se calentó a 80°C para hacerlo líquido. La fase acuosa, el emulsionante y rasagilina se añadieron a la misma, se agitó y homogenizó. Después de enfriar, se obtuvo la crema. La crema resultante se cargó en un tubo de pomada, y después se selló. Cuando se usó, una cantidad apropiada de la crema se extruyó del tubo de pomada y se aplicó a la piel.

10 Las composiciones según la presente invención proporcionan un sistema más estable a alta temperatura. Después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 5%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 16 a continuación.

Tabla 16: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 7

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 7-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 7-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 7-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 7-4
0 días	0,53%	0,31%	0,19%	0,78%
60°C, 5 días	2,98%	1,80%	0,93%	6,71%
60°C, 10 días	4,58%	3,04%	2,76%	19,52%

Ejemplo 8: Una crema transdérmica que comprende rasagilina e hidroxitolueno butilado como antioxidante

Tabla 17: La fórmula de la composición para una crema transdérmica que comprende rasagilina e hidroxitolueno butilado como antioxidante

	Composición 8-1	Composición 8-2	Composición 8-3	Composición 8-4
principio farmacéutico activo	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%	rasagilina, 10%
fase oleaginososa	ácido esteárico, 15% parafina líquida, 6% lanolina, 10% monoestearato de glicerol, 10% vaselina, 10%	alcohol estearílico, 22% vaselina, 25%	alcohol cetílico/estearílico, 15% cera de abeja, 5% lanolina, 10% vaselina, 5%	alcohol cetílico/estearílico, 15% cera de abeja, 5% lanolina, 10% vaselina, 5%
emulsionante	trietanolamina, 4%	dodecilsulfato sódico, 1,5%	Tween 80, 5%	Tween 80, 5%
antioxidante	hidroxitolueno butilado, 0,05%	hidroxitolueno butilado, 0,5%	hidroxitolueno butilado, 1%	-
fase acuosa	agua, añadida hasta el 100%	propilenglicol, 12% agua, añadida hasta el 100%	silicato de magnesio y aluminio, 5% agua, añadida hasta el 100%	silicato de magnesio y aluminio, 5% agua, añadida hasta el 100%

25 Método de preparación: se añadieron tocoferol como antioxidante y el principio farmacéutico activo a la fase oleaginososa y se calentó a 80°C para hacerlo líquido. La fase acuosa y el emulsionante se añadieron a la misma, se

agitó y homogenizó. La crema se obtuvo después de enfriar. La crema resultante se cargó en un tubo de pomada, y después se selló. Cuando se usó, una cantidad apropiada de la crema se extruyó del tubo de pomada y se aplicó a la piel.

- 5 Las composiciones según la presente invención proporcionan un sistema más estable a alta temperatura. Después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 5%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 18 a continuación.

10 Tabla 18: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 8

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 8-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 8-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 8-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 8-4
0 días	0,34%	0,23%	0,11%	0,78%
60°C, 5 días	2,03%	0,79%	0,48%	6,71%
60°C, 10 días	4,08%	1,85%	1,24%	19,52%

Ejemplo 9: Una cataplasma transdérmica que comprende rasagilina y tocoferol como antioxidante

15 Tabla 19: La fórmula de la composición para una cataplasma transdérmica que comprende rasagilina y tocoferol como antioxidante

	Composición 9-1	Composición 9-2	Composición 9-3	Composición 9-4
principio farmacéutico activo	rasagilina, 2%	rasagilina, 2%	rasagilina, 2%	rasagilina, 2%
soporte	gelatina, 3% tragacanto, 3% polietilenglicol 400, 15% ácido poliacrílico, 5% glicerol, 15% óxido de zinc, 1,5% ácido tartárico, 0,5% azona, 2% agua 52,92%	poliacrilato sódico, 5% polivinilpirrolidona, 2% carboximetilcelulosa sódica, 3% glicerol 30% ácido cítrico, 0,5% dióxido de titanio, 7% azona, 2% agua, 47,42%	goma arábica, 5% tragacanto, 5% glicerol, 30% caolín, 5% poliacrilato sódico, 6% azona, 2% agua, 42,95% ácido cítrico, 0,5% EDTA, 0,05%	gelatina, 3% tragacanto, 3% polietilenglicol 400, 15% ácido poliacrílico, 5% glicerol, 15% óxido de zinc, 1,5% ácido tartárico, 0,5% azona, 2% agua 52,92%
agente entrecruzador	hidróxido de aluminio, 0,03%	hidróxido de aluminio, 0,03%	cloruro de aluminio, 0,5%	hidróxido de aluminio, 0,03%
antioxidante	tocoferol, 0,05%	tocoferol, 0,5%	tocoferol, 1%	-

Método de preparación: se disolvió rasagilina en azona y después se mezcló con el antioxidante, el agente entrecruzador y glicerol. La mezcla resultante se molió en una pasta fina (A) para uso. Después de que se hinchara el soporte hecho del material polimérico en un parte de agua, se añadieron al mismo óxido de zinc (fórmula 9-1) o dióxido de titanio (fórmula 9-2) o caolín y EDTA (fórmula 9-3) y se molieron en una mezcla de tipo pasta (B) para uso. A y B se mezclaron y molieron. Se añadieron ácido tartárico (fórmula 9-1) disuelto con el agua restante y ácido cítrico (fórmula 9-2, 9-3) disuelto con el agua restante a la mezcla resultante, y se molió en una mezcla de tipo pasta. Con la mezcla de tipo pasta se recubrió una tela no tejida (revestimiento posterior) con un espesor de 1 mm, y se cubrió con papel cuya superficie se trató con silicona (capa protectora), y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 semanas para entrecruzamiento y solidificación para obtener la cataplasma. La cataplasma se perforó o cortó en hojas finales.

Antes de la aplicación a la piel, la capa protectora se retiró.

- 30 Las composiciones según la presente invención proporcionan un sistema más estable a alta temperatura. Después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 4%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 20 a continuación.

35 Tabla 20: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 9

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 9-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 9-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 9-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 9-4
0 días	0,12%	0,10%	0,10%	0,18%
60°C, 5 días	1,51%	0,46%	0,35%	4,32%

60°C, 10 días	3,28%	1,39%	1,01%	17,68%
---------------	-------	-------	-------	--------

Ejemplo 10: Una cataplasma transdérmica que comprende rasagilina e hidroxitolueno butilado como antioxidante

Tabla 21: La fórmula de la composición para una cataplasma transdérmica que comprende rasagilina e hidroxitolueno butilado como antioxidante

	Composición 10-1	Composición 10-2	Composición 10-3	Composición 10-4
principio farmacéutico activo	rasagilina, 2%	rasagilina, 2%	rasagilina, 2%	rasagilina, 2%
soporte	gelatina, 3% tragacanto, 3% polietilenglicol 400, 15% ácido poliacrílico, 5% glicerol, 15% óxido de zinc, 1,5% ácido tartárico, 0,5% azona, 2% agua 52,92%	poliacrilato sódico, 5% polivinilpirrolidona, 2% carboximetilcelulosa sódica, 3% glicerol 30% ácido cítrico, 0,5% dióxido de titanio, 7% azona, 2% agua, 47,42%	goma arábica, 5% tragacanto, 5% glicerol, 30% caolín, 5% poliacrilato sódico, 6% azona, 2% agua, 42,95% ácido cítrico, 0,5% EDTA, 0,05%	gelatina, 3% tragacanto, 3% polietilenglicol 400, 15% ácido poliacrílico, 5% glicerol, 15% óxido de zinc, 1,5% ácido tartárico, 0,5% azona, 2% agua 52,92%
agente entrecruzador	hidróxido de aluminio, 0,03%	hidróxido de aluminio, 0,03%	cloruro de aluminio, 0,5%	hidróxido de aluminio, 0,03%
antioxidante	hidroxitolueno butilado, 0,05%	hidroxitolueno butilado, 0,5%	hidroxitolueno butilado, 1%	-

Método de preparación: se disolvió rasagilina en azona y después se mezcló con el antioxidante, el agente entrecruzador y glicerol. La mezcla resultante se molió en una pasta fina (A) para uso. Después de que se hinchara el soporte hecho del material polimérico en un parte de agua, se añadieron al mismo óxido de zinc (fórmula 10-1) o dióxido de titanio (fórmula 10-2) o caolín y EDTA (fórmula 10-3) y se molieron en una mezcla de tipo pasta (B) para uso. A y B se mezclaron y molieron. Se añadieron ácido tartárico (fórmula 10-1) disuelto con el agua restante y ácido cítrico (fórmula 10-2, 10-3) disuelto con el agua restante a la mezcla resultante, y se molió en una mezcla de tipo pasta. Con la mezcla de tipo pasta se recubrió una tela no tejida (revestimiento posterior) con un espesor de 1 mm, y se cubrió con papel cuya superficie se trató con silicona (capa protectora), y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 semanas para entrecruzamiento y solidificación para obtener la cataplasma. La cataplasma se perforó o cortó en hojas finales.

Antes de la aplicación a la piel, la capa protectora se retiró.

Las composiciones según la presente invención proporcionan un sistema más estable a alta temperatura. Después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 4%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 22 a continuación.

Tabla 22: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 10

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 10-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 10-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 10-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 10-4
0 días	0,13%	0,11%	0,11%	0,18%
60°C, 5 días	1,35%	0,39%	0,36%	4,32%
60°C, 10 días	3,01%	1,07%	1,12%	17,68%

Ejemplo 11: Una película administrada a través de mucosa que comprende rasagilina y un antioxidante

Tabla 23: La fórmula de la composición para una película administrada a través de mucosa que comprende rasagilina y un antioxidante

	Composición 11-1	Composición 11-2	Composición 11-3	Composición 11-4
principio farmacéutico activo	rasagilina, 1%	rasagilina, 1%	rasagilina, 1%	rasagilina, 1%
soporte	alcohol polivinílico, 30% glicerol, 3% dióxido de titanio, 1% Tween 80, 5% agua 59,5%	alcohol polivinílico, 30% glicerol, 3% dióxido de titanio, 1% Tween 80, 5% agua 59,5%	alcohol polivinílico, 30% glicerol, 3% dióxido de titanio, 1% Tween 80, 5% agua 59,5%	alcohol polivinílico, 30% glicerol, 3% dióxido de titanio, 1% Tween 80, 5% agua 59,5%

antioxidante	tocoferol, 0,5%	hidroxitolueno butilado, 0,05%	palmitato de ascorbilo, 0,5%	-
--------------	-----------------	--------------------------------	------------------------------	---

5 Método de preparación: se hinchó el alcohol polivinílico en una cantidad apropiada de agua, y después se calentó en un baño de agua para disolverse y se obtuvo una papilla pastosa de alcohol polivinílico. Se disolvieron rasagilina, el antioxidante, glicerol y Tween 80 en una cantidad apropiada de agua y se añadió a la papilla pastosa de alcohol polivinílico, y se mezcló bien. Se añadió agua destilada a la cantidad requerida. La mezcla se mezcló bien. Después de eliminar las burbujas, la mezcla se hizo una película y se secó.

Cuando se usa, un cierto tamaño de película se adhiere a la mucosa bucal.

10 Las composiciones según la presente invención proporcionan un sistema más estable a alta temperatura. Después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 4%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 24 a continuación.

15 Tabla 24: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 11

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 11-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 11-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 11-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 11-4
0 días	0,07%	0,04%	0,05%	0,07%
60°C, 5 días	1,63%	0,95%	1,72%	4,47%
60°C, 10 días	3,79%	2,61%	3,88%	15,33%

Ejemplo 12: Un aerosol transdérmico que comprende rasagilina y un antioxidante

Tabla 25: La fórmula de la composición para un aerosol transdérmico que comprende rasagilina y un antioxidante

	Composición 12-1	Composición 12-2	Composición 12-3	Composición 12-4
principio farmacéutico activo	rasagilina, 1%	rasagilina, 1%	rasagilina, 1%	rasagilina, 1%
soporte	etanol, 20% Tween 80, 5% agua, 73,95%	etanol, 20% Tween 80, 5% agua, 73%	etanol, 20% Tween 80, 5% agua, 73,5%	etanol, 20% Tween 80, 5% agua, 73,5%
antioxidante	tocoferol, 0,05%	hidroxitolueno butilado, 1%	palmitato de ascorbilo, 0,5%	-

20 Método de preparación: se disolvieron rasagilina y el antioxidante en etanol para obtener una mezcla A. Se disolvió Tween 80 en agua para obtener una mezcla B. La mezcla A y B se mezclaron bien y cargaron para obtener el aerosol.

25 Cuando se usa, el líquido medicinal se rocía sobre la superficie de la piel.

30 Las composiciones según la presente invención proporcionan un sistema más estable a alta temperatura. Después de ser almacenadas a 60°C durante 10 días, el contenido de las sustancias relacionadas de la composición según la presente invención era menor del 5%, mientras que el de las sustancias relacionadas de la composición sin el antioxidante era mayor del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 26 a continuación.

Tabla 26: contenido de las sustancias relacionadas de la composición según el ejemplo 12

Condiciones de almacenamiento	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 12-1	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 12-2	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 12-3	Contenido de las sustancias relacionadas de la composición 12-4
0 días	0,05%	0,05%	0,07%	0,05%
60°C, 5 días	2,11%	0,42%	1,49%	3,69%
60°C, 10 días	4,64%	1,53%	3,75%	13,70%

35 Se pudo ver de los ejemplos y el resultado de determinación de las sustancias relacionadas descrito anteriormente, después de que se añada un antioxidante, el parche, gel, pomada, crema, cataplasma, película y aerosol que comprenden rasagilina mostraron una estabilidad térmica inesperada, que tenía un gran beneficio en el almacenamiento de la composición. Comparados con los sistemas descritos en los documentos CN101032474 y CN101606923A, estas preparaciones tienen mejores estabilidades y se pueden preparar de una manera más sencilla. Comparadas con el documento CN101606923A, estas preparaciones proporcionan mejor adhesión a la piel. Especialmente para el parche, después de la adición de un antioxidante como estabilizante, el material de matriz es fácil de seleccionar y está disponible, que tiene una viscosidad mejor para la piel, y no es fácil que se

caiga, al mismo tiempo que mantiene un volumen de penetración acumulado alto. Además, la composición farmacéutica de la invención se puede producir a un coste reducido y operación industrial simple debido a la fácil selección y disponibilidad de las materias primas.

- 5 La presente invención se ha descrito a modo de ilustración. Sin embargo, se debe apreciar que la presente invención no está solamente limitada a estas formas de realización específicas. Los expertos en la materia pueden hacer varias modificaciones o cambios a la presente invención, y estas modificaciones y cambios estarán dentro del ámbito de la presente invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición estable de rasagilina, que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un antioxidante farmacéuticamente aceptable, en donde la composición es una preparación transdérmica o mucosa.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde la cantidad del antioxidante es del 0,01% al 1% basado en el peso total de la composición.
- 10 3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad de rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es del 0,1% al 40% basado en el peso total de la composición.
- 15 4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el antioxidante es uno o más seleccionado del grupo que consiste en tocoferol o un éster del mismo, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, hidroxiltolueno butilado, hidroxianisol o galato de propilo butilado, ácido cítrico o una sal del mismo; preferiblemente uno o más seleccionado del grupo que consiste en palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, hidroxiltolueno butilado, hidroxianisol butilado o galato de hidroxipropilo butilado.
- 20 5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la preparación transdérmica es un parche transdérmico, cataplasma, emulsión, crema, gel o aerosol, preferiblemente un parche transdérmico.
6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la preparación mucosa es una película o aerosol.
- 25 7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en polímeros de ácido poliacrílico, polímeros de silicona, polímeros de alcohol polivinílico, polímeros de polivinilpirrolidona, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, polímeros de celulosa, polímeros de polietilenglicol, polímeros de carbómero, polímeros de óxido de polietileno, gelatina, ácido algínico o una sal del mismo, tragacanto, goma arábiga, aceite de silicona, agua, etanol, acetona, propanol, propilenglicol, glicerol, acetato de etilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, ácido esteárico, parafina, cera de abeja, compuestos de lanolina, silicato de magnesio y aluminio, caolín, dióxido de titanio, óxido de zinc, hidróxido de aluminio, cloruro de aluminio, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido etilendiaminotetraacético.
- 30 8. La composición según la reivindicación 5, que comprende además un potenciador de penetración transdérmica.
9. La composición según la reivindicación 8, en donde el potenciador de penetración transdérmica es uno o más seleccionado de azona, miristato de isopropilo, ácido oleico y mentol.
- 40 10. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades del sistema mental.
- 45 11. Uso según la reivindicación 10, en donde la enfermedad del sistema mental es una o más seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome hiperkinético de la infancia, síndrome de la piernas inquietas, esclerosis múltiple y síndrome de abstinencia.