

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 335 771**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2004 E 04764129 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **28.11.2012 EP 1656122**

54

Título: **Preparaciones farmacéuticas transdérmicas con combinaciones de principios activos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**

30

Prioridad:

20.08.2003 DE 10338174

45

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
26.03.2013

73

Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)
LOHMANNSTRASSE 2
56626 ANDERNACH, DE**

72

Inventor/es:

**HORSTMANN, MICHAEL y
THEOBALD, FRANK**

74

Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

DESCRIPCION

Preparaciones farmacéuticas transdérmicas con combinaciones de principios activos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

La invención se refiere a preparados farmacéuticos de administración transdérmica para el tratamiento del síndrome de Parkinson, en donde dichos preparados contienen una combinación de al menos dos principios activos beneficiosos para la terapia del síndrome de Parkinson. La invención se refiere asimismo a la utilización de una combinación de principios activos de ese tipo para la fabricación de un medicamento de administración transdérmica para tratar la enfermedad de Parkinson, así como al tratamiento terapéutico de los pacientes de Parkinson mediante la administración transdérmica de uno de los preparados farmacéuticos mencionados.

Los principios activos que se utilizan actualmente en la farmacoterapia de la enfermedad de Parkinson pueden agruparse en los siguientes grupos: agentes contra el Parkinson que tienen un efecto dopaminérgico, especialmente Ldopa y agonistas del receptor de la dopamina; agentes anticolinérgicos activos sobre el sistema nervioso central (antagonistas del receptor de la muscarina); inhibidores de monoaminoxidasa; antagonistas NMDA; beta simpatolíticos. Aparte de los anteriores, se está considerando la administración de simpatomiméticos del grupo de los derivados de feniletilamina (p. ej. Éxtasis = MDMA), ya que se ha observado una mejoría de los síntomas en algunos pacientes que padecen disquinesias después de un periodo prolongado de administración de Ldopa.

El medicamento más potente y más importante para el Parkinson es la Ldopa (Levodopa), la cual se administra casi exclusivamente por vía oral, preferiblemente junto con inhibidores de la descarboxilasa (p. ej., el benserazide, el carbidopa) o inhibidores de la catecolometil transferasa (p. ej., el entacapon). Sin embargo, el uso prolongado de la Ldopa produce disquinesias, fluctuaciones de la actividad y pérdida de actividad. Por esta razón, se tiende a mantener la dosis de Ldopa lo más baja posible o a no utilizar Ldopa al comienzo del tratamiento. Por ejemplo, el momento de comenzar una administración obligatoria de Ldopa puede retrasarse mediante la administración del inhibidor de la monoamina oxidasa Ldeprenil (= selegilina). De modo similar, una terapia de acompañamiento con selegilina puede permitir una reducción de la dosis de Ldopa en un 2530%. Además se ha observado, particularmente en pacientes de Parkinson jóvenes, que es posible suprimir la aparición de disquinesias, las cuales son muy molestas, mediante la administración temprana de selegilina.

En la terapia de la enfermedad de Parkinson se utilizan, además de Ldopa, principios de dopamina agonísticamente activos como, por ejemplo, el lisuride, la bromocriptina, el pramipexol, el ropinirol, la rotigotina, el terguride, la cabergolina, la apomorfina, el piribedil, la PHNO (4propil9hidroxinaftoxazina). El transmisor dopamina que falta en los enfermos de Parkinson puede ser sustituido en gran parte por dichos principios dopaminérgicamente activos.

La terapia de acompañamiento de los enfermos de Parkinson con principios activos anticolinérgicos (antagonistas del receptor de muscarina) juega un papel importante, particularmente en la supresión del temblor. Las sustancias de este grupo que tienen importancia terapéutica son, entre otras, el biperideno, el trihexifenidilo, la prociclidina, la bornaprina, el metixeno, la orfenadrina, la escopolamina, la atropina y otros alcaloides de tipo belladona, benztropina y nicotina.

También es adecuado para la terapia del Parkinson otro grupo de principios activos que son antagonistas del receptor NMDA (NmetilDaspartato); estos incluyen, por ejemplo, memantina y amantadina. Estas sustancias actúan de modo sinérgico con Ldopa y, en el caso de una terapia combinada, permiten una reducción de la dosis de Ldopa. La aquinesia, en particular, puede mejorarse en los pacientes de Parkinson mediante administración adicional de antagonistas del receptor NMDA.

La terapia combinada de la enfermedad de Parkinson está introducida en general y los efectos beneficiosos resultantes son conocidos (p. ej., E. Schneider, "Kombinierte Therapien"; en: NeuroPsychopharmaka, vol. 5: Parkinsonmittel und Nootropika [fármacos contra el Parkinson y ionotrópicos], pág. 131144; ed. P. Riederer et al.; Springer Verlag, Viena, 1992). Sin embargo, la combinación de medicamentos por vía oral es en principio desventajosa, puesto que el efecto obtenido en un determinado momento depende, en el mejor de los casos, de la caprichosa cinética intrínseca de la sustancia activa después de la absorción oral de una dosis única. Dado que las sustancias activas individuales contenidas en una combinación de sustancias activas difiere en cuanto a sus vidas medias y a sus intervalos de dosificación oral, no tiene lugar una exposición uniforme del paciente a las diferentes sustancias activas, sino que más bien se dan grandes fluctuaciones en los efectos relativos de cada una de las sustancias activas componentes, dependiendo de los cambios que sufren los niveles de sustancia activa durante el día.

Debido a estas conocidas particularidades farmacocinéticas, las combinaciones "fijas" de sustancias activas en una forma de administración oral (p. ej., comprimidos que contienen combinaciones de sustancias activas) son consideradas muy problemáticas por los organismos encargados de autorizar los medicamentos, y estas se autorizan solo en casos excepcionales. En consecuencia, una terapia combinada se realiza generalmente

administrando por separado dos o más preparados que contienen una sustancia activa cada uno. Esto requiere unos intervalos de dosificación que estén adaptados con precisión a las vidas medias individuales de dichas sustancias individuales. Sin embargo, en este caso es imposible evitar que las respectivas concentraciones de los principios activos individuales estén sujetas a grandes fluctuaciones, particularmente entre los propios principios activos individuales. Por otro lado, no siempre está garantizado que un paciente o el equipo de enfermería respete estrictamente los intervalos de dosificación. El incumplimiento del plan de dosificación puede provocar una reducción considerable de los efectos beneficiosos de la terapia combinada. Otra desventaja de la terapia combinada por vía oral reside en que la administración simultánea de principios activos diferentes aumenta el riesgo de efectos secundarios indeseados. Estos efectos secundarios suelen ser consecuencia de la aparición temporal de valores punta de plasma poco después de la administración oral.

Además de los medicamentos de administración oral contra el Parkinson se conocen también preparados de principios activos de administración transdérmica, por ejemplo para Ldopa (Sudo et al.: "Transdermal absorption of Ldopa from hydrogel in rats"; [absorción transdérmica de Ldopa en ratas a partir de hidrogel]; Eur. J. Pharm. Sci. 7 (1998), 6771), Rotigotina (EPA1 256 339), y deprenil = selegilina (EPB0 404 807).

Un objetivo que tomaba su base en la invención consistía en proporcionar preparados farmacéuticos, con los cuales pudiera realizarse una terapia combinada para el tratamiento del Parkinson de una forma sencilla y segura y que permitieran evitar o atenuar las desventajas anteriormente mencionadas. Otro objetivo que tomaba como base la invención, era descubrir procesos para la terapia medicamentosa combinada contra la enfermedad de Parkinson.

Se ha encontrado, sorprendentemente, que los objetivos citados anteriormente se consiguen con preparados farmacéuticos transdérmicos según la reivindicación 1, 3 o 10, así como con las realizaciones preferidas descritas en las reivindicaciones subordinadas.

Según la reivindicación principal, los preparados farmacéuticos transdérmicos según la invención contienen una combinación de al menos dos principios activos seleccionados de los siguientes grupos de principios activos:

- a) agonistas de dopamina y Ldopa,
- b) anticolinérgicos,

Al menos dos de los principios activos pertenecen a grupos distintos de principios activos. Se entiende por "principios activos" tanto los compuestos de principio activo individuales como tales (p. ej., bases libres de principio activo) como también sus sales farmacéuticamente aceptables y sales de adición (p. ej., sales de adición ácidas). Además, el término "principio activo" se refiere, en caso de ser aplicable, tanto al enantiómero farmacológicamente activo, más potente, como también a la correspondiente mezcla racémica.

Al contrario que en la administración oral de una combinación de principios activos, en la que las actividades relativas de los componentes de la combinación están sujetas a fluctuaciones debido a sus diferentes vidas medias, en la administración transdérmica es posible mantener un aumento y disminución aproximados de los niveles en plasma. Dado que en la administración transdérmica se evita en gran medida la aparición de valores punta en plasma y las concentraciones en plasma son generalmente más regulares a lo largo del tiempo, se reduce el riesgo de aparición de efectos secundarios. Debido a la mayor regularidad cinética, particularmente cuando se utilizan sistemas terapéuticos transdérmicos para la administración controlada de combinaciones de principios activos, los efectos beneficiosos de la administración de combinaciones de principios activos se consiguen de un modo más fiable que en la administración oral. En particular, cuando se utilizan sistemas terapéuticos transdérmicos se facilita y asegura el cumplimiento de los planes de dosificación prescritos.

Se ha encontrado sorprendentemente que la combinación de principios activos de dos o más de los mencionados grupos de principios activos, los cuales se basan en mecanismos de actuación diferentes, contribuye a una combinación de efectos acumulativa, y que pueden alcanzarse estos efectos beneficiosos mediante administración transdérmica combinada. De este modo se obtienen concentraciones de principio activo de los componentes individuales de principio activo que son constantes y adaptadas entre estos, garantizando así la seguridad de la terapia combinada.

Sorprende asimismo la posibilidad de utilizar cualquier combinación ajustable de dos principios activos (según las condiciones mencionadas en la reivindicación principal), de modo que puede facilitarse una terapia adecuada a determinados grupos de pacientes de Parkinson en función de, por ejemplo, la fase de la enfermedad o el tipo y gravedad de los síntomas.

El grupo de los agonistas de dopamina comprende, en particular, los principios activos lisuride, bromocriptina, pramipexol, ropinirol, rotigotina, terguride, cabergolina, apomorfina, piribedilo, pergolide y 4propil9hidroxinaftoxazina (PHNO).

El grupo de los inhibidores de monoaminoxidasa consta preferiblemente de inhibidores selectivos de monoamina oxidasa B (MAOB), siendo especialmente preferida la selegilina (= Ldeprenil). La selegilina se utiliza preferiblemente en forma de su sal de adición ácida, entrando especialmente en consideración sus sales con ácidos halógenos (p. ej., hidrocloreto de selegilina) o sus sales con ácidos orgánicos (p. ej., citrato de selegilina). La selegilina es especialmente adecuada porque, no es solamente un inhibidor MAOB selectivo e irreversible de gran potencia, sino que además inhibe también la reabsorción de dopamina en las neuronas centrales catecolaminérgicas y presenta una cierta actividad protectora frente a los efectos neurotóxicos de la 6OHdopamina. La administración transdérmica es especialmente ventajosa porque, debido a soslayarse el metabolismo del primer paso, es posible conseguir niveles de plasma considerablemente más altos en comparación con las de las correspondientes dosis por vía oral, al mismo tiempo que se reducen claramente las concentraciones en plasma de los metabolitos (entre otros Lanfetamina, metanfetamina), clasificados como problemáticos.

Del grupo de los anticolinérgicos (antagonistas del receptor de muscarina), entran en consideración los siguientes principios activos: biperideno, trihexifenidilo, prociclidina, bornaprina, metixeno, orfenadrina, escopolamina, atropina y otros alcaloides de tipo belladona y benzatropina.

Del grupo de los antagonistas del receptor NMDA entran preferiblemente en consideración la memantina y la amantadina.

El grupo de los simpatomiméticos contiene particularmente principios activos del grupo de los derivados de feniletilamina, siendo particularmente preferida la 3,4metilendioxitmetanfetamina (= MDMA = "Éxtasis").

Según otra realización preferida, está previsto que un preparado farmacéutico transdérmico de la invención contenga una combinación de al menos dos principios activos, a saber

- a) una combinación de un agonista de la dopamina o Ldopa, un principio activo anticolinérgico y un antagonista del receptor NMDA,
- ó
- b) una combinación de un agonista de dopamina o Ldopa, un principio activo anticolinérgico y un inhibidor de monoaminoxidasa B, particularmente selegilina.

Según otra realización preferida de la invención, los preparados farmacéuticos pueden contener una combinación de tres principios activos, preferiblemente

- a) una combinación de un agonista de la dopamina o Ldopa, un principio activo anticolinérgico y un antagonista del receptor NMDA,
- ó
- b) una combinación de un agonista de dopamina o Ldopa, un principio activo anticolinérgico y un inhibidor de monoaminoxidasa B, particularmente selegilina.

En una combinación de este tipo de tres principios activos el agonista de dopamina es el responsable de la terapia básica de la enfermedad de Parkinson, mientras que la sustancia con actividad anticolinérgica puede ejercer una influencia favorable sobre el temblor, y con el antagonista del receptor NMDA puede conseguirse una mejoría adicional de la aquineia. Al mismo tiempo, la administración (adicional) de selegilina ejerce efectos positivos sobre la prevención de la progresión de la enfermedad y se reduce, además, la dosis necesaria del agonista de la dopamina.

Según otra realización preferida, un preparado farmacéutico según la invención contiene una combinación de selegilina con un agonista de la dopamina del grupo que comprende ropirinol, pramipexol y rotigotina. La combinación de selegilina y rotigotina es especialmente preferida.

Asimismo es beneficioso que uno de los preparados farmacéuticos anteriormente descritos, especialmente una combinación que contenga Ldopa, contenga adicionalmente al menos otro principio activo seleccionado del grupo que comprende inhibidores de catecolometil transferasa e inhibidores de descarboxilasa, siendo particularmente preferidos el entacapon, el benserazida y el carbidopa.

En particular para el tratamiento del temblor provocado por el Parkinson puede ser beneficioso que un preparado farmacéutico según la invención contenga adicionalmente al menos un principio activo del grupo de los betabloqueantes, preferiblemente del grupo que comprende propranolol, timolol, pindolol y atenolol.

Los preparados farmacéuticos transdérmicos según la invención se formulan en forma de sistemas terapéuticos transdérmicos (STT) que permiten la administración transdérmica sistémica del principio activo; la estructura de dichos sistemas y los adyuvantes de formulación y otros materiales adecuados para este fin son ya conocidos por el experto. Los sistemas terapéuticos transdérmicos permiten la liberación controlada de sustancias activas a la piel durante un periodo de tiempo determinado con un grado de liberación que puede especificarse con antelación.

Se ha encontrado que, debido a sus especiales propiedades, los STT son especialmente idóneos para la administración de combinaciones de principios activos en el tratamiento de los pacientes de Parkinson, ya que la evolución de los niveles en plasma de los componentes individuales de principio activo a lo largo del tiempo es considerablemente más regular que en la administración oral y en consecuencia, se producen efectos secundarios de menor intensidad. Además, al utilizar los STT con combinaciones de principios activos, el problema de cumplimiento de los intervalos de dosificación se reduce considerablemente, porque es posible administrar dos o más principios activos juntos mediante la aplicación de un solo STT y porque un STT puede permanecer de forma típica sobre la piel del paciente durante un período de aplicación de aproximadamente 6 a 48 h. Por ejemplo, el tratamiento podría realizarse cambiando un STT de combinación de principios activos una vez al día o en días alternos. Esto facilita considerablemente la aplicación en comparación con la terapia combinada por vía oral con preparados que tienen una sola sustancia.

Los STT según la invención, se formulan como apósitos autoadhesivos de sustancia activa que se adhieren a la piel; la combinación de principios activos, posiblemente junto con otros adyuvantes, se encuentra en un receptáculo de principio activo que es de tipo matriz o tiene forma de bolsa. La estructura de los STT comprende adicionalmente una capa posterior impermeable al principio activo y una película protectora amovible, asimismo impermeable al principio activo.

El receptáculo en forma de bolsa anteriormente mencionado está lleno con una matriz líquida, de elevada viscosidad, semisólida o tixotrópica; más particularmente puede estar formulada en forma de gel. La cara vuelta de la bolsa, vuelta hacia la piel, tiene que ser impermeable al principio activo en este caso, y la cara orientada hacia la piel tiene que ser permeable al principio activo. Opcionalmente, una membrana permeable al principio activo (membrana de control) puede realizar la función de controlar la liberación del principio activo. Los materiales y adyuvantes adecuados para este fin son ya conocidos por el experto.

Se prefiere particularmente los STT que contienen la combinación de principios activos en una matriz sólida. En el caso más sencillo puede obtenerse un STT según la invención dispersando o disolviendo de forma grosera (es decir, en forma de partículas), de forma coloidal o de forma molecular una de las combinaciones de principios activos descritos anteriormente en una solución de polímeros base de la matriz y recubriendo con esta mezcla un sustrato adecuado, generalmente una película termoplástica siliconada (que posteriormente sirve como capa protectora). Después de secar o evaporar la fase disolvente se recubre la capa resultante, que representa el receptáculo de principio activo autoadhesivo, con otra película, que posteriormente representará la capa posterior del STT. A continuación pueden obtenerse STT de la forma geométrica deseada a partir de este laminado mediante troquelado de formas planas.

Los poliésteres son los más adecuados para formar la capa posterior, pero también lo son casi todos los demás plásticos compatibles con la piel, por ejemplo el cloruro de polivinilo, etilenvinilacetato, vinilacetato, polietileno, polipropileno, derivados de celulosa y muchos otros. En casos individuales la capa posterior puede estar equipada con una capa adicional, p. ej., mediante deposición de metales u otros aditivos bloqueadores de la difusión en forma de vapor como el dióxido de silicio, óxido de aluminio o sustancias similares ya conocidas por el experto. Se pueden utilizar los mismos materiales para la película protectora amovible que para la capa posterior, siempre y cuando dicha película sea amovible mediante un tratamiento superficial adecuado, p. ej., por siliconado.

Los polímeros base adecuados para la fabricación de la(s) capa(s) matriz son, sobre todo, polímeros a base de ácido acrílico y ésteres del mismo, poliácridatos, isobutileno, etilenvinilacetato, cauchos, mezclas de cauchos y resinas, derivados de celulosa, especialmente metilcelulosas y etilcelulosas, copolímeros dienoestireno, cauchos sintéticos, adhesivos de contacto de silicona o adhesivos de fusión en caliente. También son ventajosas las mezclas adecuadas de los polímeros mencionados. El término "adhesivo de fusión en caliente" incluye cualquier adhesivo que se licua por fusión a temperatura alta en vez de utilizar disolventes, por ejemplo en un intervalo de temperatura de 60-200 °C. Son adhesivos de fusión en caliente adecuados, por ejemplo, las mezclas de ésteres de colofonia hidrogenada con derivados celulósicos.

El STT según la invención puede contener opcionalmente otros adyuvantes, especialmente del grupo de los potenciadores de permeación de la piel, los plastificantes, los agentes de pegajosidad, los reguladores de pH y los antioxidantes.

Son sustancias potenciadoras de permeación adecuadas, sobre todo, sustancias de los grupos de los alcoholes grasos, los ácidos grasos, los éteres de alcoholes grasos polioxietilenados, los ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, los ésteres de alcoholes grasos y los ésteres de ácidos grasos, particularmente el monolaurato de sorbitano, o los ésteres de ácidos grasos de cadena larga y alcohol metílico, alcohol etílico o alcohol isopropílico, o los ésteres de alcoholes grasos y ácido acético o ácido láctico. También entran en consideración sustancias como la dietanolamina del ácido oleico. La cantidad en que participan estas sustancias en la formulación es de 0,1 a 25% en peso, preferiblemente de 1 a 10% en peso, referido en cada caso al peso total de la matriz de principio activo.

La fabricación de STT que contienen una combinación preferida de principios activos que comprende el principio activo selegilina puede llevarse a cabo según los procesos descritos en las patentes US 5,462,746 y US 5,902,601. La selegilina base es líquida y fácilmente volátil a temperatura ambiente, lo cual dificulta aún más la fabricación de los STT. El hidrocloreto de selegilina no volátil es menos adecuado debido a su peor permeabilidad cutánea. Según la patente US 5,462,746 el hidrocloreto de selegilina se mezcla con una solución de los polímeros base de la matriz (p. ej., polímeros adhesivos por contacto), y esta mezcla se aplica como recubrimiento sobre un sustrato. Una vez seca, la capa se recubre con una segunda capa matriz que contiene grupos básicos capaces de liberar la base libre de la sal de principio activo.

Según la patente US 5,902,601 (o la DEA 43 32 094) los polímeros base de la matriz se disuelven en el principio activo líquido o en el adyuvante líquido, fácilmente volátiles, y se aplican como recubrimiento sobre un sustrato. Sobre esta capa se lamina una o más capas matriz que no contienen dicha sustancia fácilmente volátil. Debido a la migración del principio activo o del adyuvante a la(s) otra(s) capa(s) matriz se obtiene una matriz de principio activo que es totalmente estable al cizallamiento.

La invención abarca también STT que se preparan por laminación de al menos dos capas, cada una de las cuales contiene al menos un principio activo, en donde se utiliza un principio activo o un adyuvante que son fácilmente volátiles (p. ej., selegilina base) para producir una primera capa como disolvente para el material base de la matriz, y en donde dicha capa se lamina para formar una segunda capa que se ha producido sin utilizar un principio activo o un adyuvante fácilmente volátiles, y en donde se obtiene un compuesto estable al cizallamiento y una matriz de aspecto uniforme debido a la migración por difusión del principio activo o del adyuvante fácilmente volátiles a la mencionada segunda capa.

Al menos dos de los principios activos mencionados se encuentran en capas o compartimentos distintos del STT.

Los STT según la invención han de tener preferiblemente una superficie entre 5 y 50 cm²; el contenido total de principio activo, referido al receptáculo que contiene principio activo, es preferiblemente de 0,1 a 50% en peso, preferiblemente de 1 a 10% en peso. El grado de liberación del principio activo es preferiblemente de al menos 0,1 mg/ cm²d; la dosis liberada por día, referida a la combinación de principios activos, está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 50 mg. El grado de liberación y la dosis diaria pueden ajustarse de modo que sean diferentes para los componentes individuales, en función del efecto terapéutico deseado.

Los STT según la invención permiten la liberación uniforme y controlada de una combinación de principios activos durante un periodo de tiempo, que está preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 7 días, especialmente de 1 a 3 días.

Además, la invención describe también procesos para el tratamiento terapéutico de pacientes de Parkinson; estos procesos se basan en la administración de una combinación de principios activos, como se ha definido anteriormente, por vía transdérmica a una persona afectada por dicha enfermedad, en forma de un STT que se sustituyen a intervalos determinados (p. ej., dos veces al día, una vez al día, en días alternos, etc.).

La presente invención facilita y hace más segura la terapia combinada del síndrome de Parkinson y abre posibilidades de aplicación adicionales y de mayor diversidad.

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica transdérmica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la cual contiene una combinación de por lo menos dos principios activos, caracterizada porque, la preparación farmacéutica contiene
 - una combinación de un agonista de la dopamina y una sustancia con actividad anticolinérgica; ó una combinación de LDopa y una sustancia con actividad anticolinérgica; siendo elegida la sustancia con actividad anticolinérgica del grupo que consiste de trihexifenidilo, la prociclidina, la bornaprina, el metixeno, la orfenadrina, la escopolamina, la atropina y otros alcaloides de tipo belladona y benztropina; ó
 - una combinación de LDopa y una sustancia con actividad anticolinérgica; siendo elegida la sustancia con actividad anticolinérgica del grupo que consiste de biperideno, el trihexifenidilo, la prociclidina, la bornaprina, el metixeno, la orfenadrina, la escopolamina, la atropina y otros alcaloides de tipo belladona, benztropina y nicotina, en donde la preparación farmacéutica está en forma de un sistema terapéutico transdérmico, en forma de un parche de principio activo que se adhiere a la piel, y al menos dos de los principios activos mencionados se encuentran en capas o compartimentos distintos del sistema terapéutico transdérmico.
2. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque, contiene una combinación de tres principios activos, a saber,
 - una combinación de un agonista de la dopamina ó LDopa, una sustancia con actividad anticolinérgica, y un antagonista receptor del NMDA; ó
 - una combinación de un agonista de la dopamina ó LDopa, una sustancia con actividad anticolinérgica y una sustancia inhibidora de la Bmonoaminoxidasa.
3. Preparación farmacéutica transdérmica, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende una combinación de al menos dos sustancias activas, caracterizada porque la preparación contiene una combinación de tres principios activos, a saber,
 - una combinación de un agonista de la dopamina ó LDopa, una sustancia con actividad anticolinérgica, y un antagonista receptor del NMDA; ó
 - una combinación de un agonista de la dopamina ó LDopa, una sustancia con actividad anticolinérgica y una sustancia inhibidora de la Bmonoaminoxidasa.
4. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque, el grupo de los agonistas de la dopamina comprende el lieurid, la bromocriptina, el pramipexol, el ropinirol, la rotigotina, el terguride, la cabergolina, la apomorfina, el piribedilo, el pergolide y la 4propil9hidroxinaftoxazina (PHNO).
5. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizada porque, el grupo de los inhibidores de la monoaminoxidasa se compone de sustancias inhibidoras selectivas de la monoaminoxidasaB, en donde se prefiere particularmente la selegilina.
6. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizada porque, el grupo de los anticolinérgicos comprende los principios activos siguientes: el biperidene, el trihexifenidilo, la prociclidina, la bornaprina, el metixeno, la orfenadrina, la escopolamina, la atropina y otros alcaloides de la belladona, benztropina y nicotina.
7. Preparación farmacéutica según una de las precedentes reivindicaciones, caracterizada porque, el grupo de los antagonistas del receptor del NMDA comprende la memantina y la amantadina.
8. Preparación farmacéutica según una de las precedentes reivindicaciones, caracterizada porque, la preparación farmacéutica contiene adicionalmente por lo menos otro principio activo, que se selecciona del grupo que comprende el inhibidor de la catecol Ometiltransferasa y el inhibidor de la descarboxilasa, en donde se prefieren particularmente el entacapón, el benserazide y el carbidopa.
9. Preparación farmacéutica según una de las precedentes reivindicaciones, caracterizada porque, contiene adicionalmente por lo menos un principio activo del grupo de los bloqueadores beta, de preferencia, del grupo formado por el propanolol, el timolol, el pindolol y el atenolol.
10. Preparación farmacéutica transdérmica, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, caracterizada porque, contiene la selegilina y la rotigotina, en donde la preparación farmacéutica está en forma de un sistema terapéutico transdérmico, en forma de un parche de principio activo que se adhiere a la piel y dichos por lo menos dos principios activos están contenidos en diferentes capas o compartimentos del sistema terapéutico transdérmico.