

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 203**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2006 E 06706919 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 1850836**

54 Título: **Tratamiento de combinación con fármacos**

30 Prioridad:

**21.02.2005 DE 102005007859**

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

**08.05.2014**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
(100.0%)**

**Lohmannstrasse 2  
56626 Andernach , DE**

72 Inventor/es:

**HILLE, THOMAS y  
WESSLING, WERNER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 459 203 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

Tratamiento de combinación con fármacos

5 La invención se refiere a un procedimiento para la administración de principios activos farmacéuticos en pacientes que dependen de la administración de estos principios activos, con el objetivo de un tratamiento con fármacos, en particular para la realización de una terapia permanente. La invención se refiere además a combinaciones de fármacos que son adecuados para este procedimiento, así como al uso de principios activos farmacéuticos en los procedimientos terapéuticos mencionados.

10 En particular, la invención se refiere a un tratamiento de combinación por medio de sistemas terapéuticos transdérmicos y administración simultánea de una o varias obleas para la liberación transmucosa de principio activo en la cavidad bucal.

15 El tratamiento de combinación de acuerdo con la invención puede usarse de manera especialmente ventajosa para el tratamiento terapéutico de pacientes que requieren una terapia permanente continua durante un espacio de tiempo más largo o un suministro básico con un principio activo farmacéutico, y en los que existe además al inicio o durante la terapia permanente la necesidad de provocar una aparición rápida o acelerada de la acción farmacológica o/y tratar una demanda de principio activo elevada que se produce de manera inesperada y temporal durante la terapia permanente.

20 Este problema es importante en particular en el tratamiento de dolores fuertes o crónicos (por ejemplo en la terapia contra el dolor de pacientes con tumor). Según esto, para conseguir un alivio del dolor continuo se realiza una terapia permanente o básica con analgésicos (por ejemplo opioides), adaptándose la dosis administrada a la intensidad del dolor percibida por el paciente. A este respecto se tiene como objetivo una reducción del dolor suficiente con la evitación de una sobredosificación.

25 Sin embargo, durante una terapia permanente o básica de este tipo con una dosis de principio activo ajustada individualmente pueden producirse los denominados dolores intercurrentes. Por "dolores intercurrentes" se entiende dolores que se producen entremedias durante o a pesar de una toma continua de agentes contra el dolor según el programa (medicación permanente) y que son de intensidad más fuerte que el dolor tratado con la terapia permanente. Con frecuencia, los dolores intercurrentes tienen una causa desencadenante que puede identificarse y con ello puede evitarse, así por ejemplo movimientos aleatorios, determinadas posturas, contacto o en caso de dolores permanentes en la zona gastrointestinal también determinados alimentos. Para el tratamiento de estos dolores intercurrentes debe poder prescribirse al paciente otro agente contra el dolor, adicionalmente al agente contra el dolor prescrito en el contexto de la terapia básica, en caso del cual se trata generalmente de un preparado de liberación retardada.

30 La administración transdérmica de fármacos (principios activos farmacéuticos), en particular por medio de sistemas terapéuticos transdérmicos (STT), presenta una serie de ventajas conocidas generales, por ejemplo una liberación de principio activo controlada y constante en mucho tiempo, así como la evitación del efecto del "primer paso". Estas ventajas van acompañadas sin embargo con frecuencia como desventaja de que la absorción de fármacos a través de la piel desde el punto de vista cualitativo como también cuantitativo está limitado y que la reabsorción del principio activo por la piel tras la administración de un STT sobre la piel comienza únicamente con gran retraso temporal.

35 El experto sabe que la piel no es un órgano de reabsorción, sino más bien tiene el objetivo de impedir la introducción de cuerpos extraños, o sea también de fármacos. Por consiguiente, esta propiedad de la piel es responsable del mencionado retraso temporal de la aparición de la acción. Para este fenómeno se acuñó el término "tiempo muerto". Por esto se entiende el tiempo que se encuentra entre la primera administración de un fármaco administrable transdérmicamente, por ejemplo un STT, y la primera aparición de una concentración en plasma medible o la primera aparición de la mencionada acción fisiológica del fármaco.

40 Este "tiempo muerto" es crítico entonces especialmente cuando un fármaco debe administrarse no sólo para el fin de una terapia básica o permanente, es decir durante un espacio de tiempo más largo, sino cuando adicionalmente se requiere aún que la acción de este fármaco deba producirse a ser posible inmediatamente tras la primera administración del fármaco, por ejemplo con la administración de agentes contra el dolor de acción central. En verdad puede eludirse o acortarse el "tiempo muerto" desventajoso debido a que con la primera administración de un STT o en caso de dolores intercurrentes se administra adicionalmente un fármaco con liberación de principio activo rápida, por ejemplo una inyección intravenosa. Sin embargo, una administración combinada de este tipo es problemática, dado que debe realizarse una inyección intravenosa obligatoriamente por un médico. La administración de comprimidos con la administración simultánea de STT no es tampoco útil, dado que también la absorción gastrointestinal de opiáceos comienza sólo de manera retrasada.

45 La administración de comprimidos tiene además como consecuencia que el principio activo tras el paso gastrointestinal pasa el hígado y en el hígado se metaboliza, es decir se vuelve ineficaz. El experto conoce este

fenómeno como el denominado “efecto de primer paso”. Especialmente con los opiáceos con grupo hidroxilo libre en un anillo aromático de la estructura básica de morfina (por ejemplo morfina e hidromorfona) comienza rápidamente la reacción química de la fase II, la glucuronidación (conjugación con ácido glucurónico).

5 Debido a los inconvenientes descritos anteriormente (aparición retardada de la acción) no es adecuada la administración transdérmica para el tratamiento de dolores que se producen de repente, tales como por ejemplo los dolores intercurrentes. Por tanto se buscaron, simultáneamente con el inicio del desarrollo de la terapia por medio de administración dérmica o transdérmica, procedimientos con los que pueda acortarse el “tiempo muerto” y pueda acelerarse la aparición de la acción.

10 Una posibilidad para acelerar la absorción de principio activo transdérmica consiste en que el STT administrado sobre la piel se trate con ultrasonidos o mediante desarrollo de calor. Estos procedimientos tienen el inconveniente de que su realización práctica es difícil; por tanto no han prevalecido en la práctica.

15 Otros procedimientos para elevar la velocidad de reabsorción de fármacos con la administración transdérmica se basan en que el estrato córneo de la piel se elimina o se daña parcialmente mediante tratamiento por láser o mediante adhesión y retirada repetidas de tiras adhesivas (el denominado “*stripping*, desprendimiento”). Estos dos procedimientos de tratamiento si bien acortan igualmente el “tiempo muerto”, sin embargo en estos procedimientos es desventajoso que no sólo se facilita la penetración deseada del fármaco, sino también una introducción no deseada de otros componentes del fármaco así como de microorganismos, tales como bacterias, esporas de hongos etc. en el organismo humano. El procedimiento tiene además la desventaja de que el STT debe quitarse para “desprender” la piel. Entre expertos se sabe sin embargo que la retirada de un STT conduce a la pérdida de la fuerza adhesiva, dado que la capa de piel superior que se encuentra en contacto con el adhesivo del STT igualmente se elimina conjuntamente. El documento WO 2004/004681 describe la combinación de un STT con un aerosol. El STT se ocupa de la cobertura de la demanda básica y con el aerosol se administran administraciones en bolo.

30 Otra vía para mejorar la velocidad de reabsorción dérmica consiste en la aplicación de corriente eléctrica. Este procedimiento conocido por el término iontoforesis no puede usarse sin dolor, tal como sabe el experto médico. Lo mismo se aplica para el denominado parche con puntas; esta forma de un fármaco dérmico se fija en el cuerpo con cánulas que atraviesan la piel. La liberación de principio activo se realiza mediante las cánulas que sirven al mismo tiempo como medios auxiliares de fijación. Es evidente que según esto ya no se trata de administración dérmica o transdérmica en el sentido clásico de la palabra, sino de inyección subcutánea de un fármaco con todos sus inconvenientes conocidos (necesidad de cánulas estériles, ninguna liberación prolongada, etc.).

35 Por tanto, el objetivo de la invención es facilitar un procedimiento terapéutico que permita la administración de un fármaco a un paciente para la realización de una terapia básica o permanente, es decir administrado durante un espacio de tiempo más largo, y que reduzca o evite los inconvenientes mencionados anteriormente (en particular “tiempo muerto” y el efecto del “primer paso”). En particular, el objetivo consistía en proporcionar un procedimiento de tratamiento con fármacos que permitiera el inicio y mantenimiento de una terapia básica o permanente, y en el que debiera producirse la acción terapéutica a ser posible inmediatamente tras la primera administración. Con otras palabras: el “tiempo muerto” debe minimizarse.

45 Además, el objetivo consistía en mostrar procedimientos de tratamiento con los que se permitiera la administración al menos de una dosis de fármaco adicional con “tiempo muerto” lo más bajo posible en espacios de tiempo que se producen durante una terapia permanente y que están caracterizados por una elevada demanda de fármacos del respectivo paciente.

50 Además, el objetivo de la invención consistía en proporcionar agentes que fueran adecuados para la realización del mencionado procedimiento.

Estos objetivos se consiguen de acuerdo con la invención mediante la combinación de fármacos descrita en la reivindicación 1, así como mediante los productos y usos terapéuticos definidos en las otras reivindicaciones.

55 Según esto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la administración al menos de un principio activo farmacéutico a un paciente que depende de la administración de este principio activo o de estos principios activos. En particular, a este respecto se trata de un procedimiento para la realización de una terapia permanente. El procedimiento de tratamiento de acuerdo con la invención comprende:

60 a) la administración al menos de un sistema terapéutico transdérmico (STT) que contiene un primer principio activo farmacéutico, para la administración transdérmica de este principio activo durante una duración predeterminable y

b) la administración al menos de una oblea al inicio o durante la duración de la administración transdérmica, conteniendo la oblea el mismo principio activo o un segundo u otro principio activo que es adecuado para la misma indicación que el primer principio activo.

65

Mediante la administración de un STT se proporciona la dosis de principio activo necesaria para el inicio o/y el mantenimiento de una terapia permanente y se libera con liberación retardada, controlada en la piel del paciente y se vuelve sistémicamente disponible. La duración de la administración transdérmica depende esencialmente de la cantidad total del principio activo contenido en el respectivo STT, del tipo de principio activo contenido, de la superficie de liberación del STT y de la velocidad de liberación. Generalmente, la duración de liberación de un STT administrado sobre la piel de un paciente se encuentra en el intervalo de aproximadamente de 6 a 72 h, en particular de 12 a 24 o 48 h. Tras este tiempo predeterminable se retira el STT usado y, en caso necesario se sustituye por un nuevo STT. La duración total de una terapia permanente puede ascender a uno o varios días o puede extenderse durante un espacio de tiempo indefinido en tanto que persista la indicación.

En caso de la oblea mencionada en (b) se trata de una forma de administración delgada y flexible en forma de oblea que preferentemente se administra por vía oral y libera el/los principio(s) activo(s) contenido(s) en la cavidad bucal, realizándose la reabsorción de principio activo predominantemente a través de la mucosa bucal (es decir por vía transmucosa). Debido al bajo espesor de estas obleas (preferentemente de 0,05 a 1 mm, en particular de 0,1 a 0,5 mm) y al modo de difusión corto condicionado por ello se inicia la liberación de principio activo inmediatamente tras la introducción de la oblea en la cavidad bucal. Mediante la reabsorción transmucosa se consigue un nivel en plasma terapéuticamente eficaz en el intervalo de algunos minutos (aproximadamente de 5 a 15 min) tras la administración oral de una oblea. Debido a ello se posibilita una aparición rápida de la acción. Preferentemente se usan obleas que sean mucoadhesivas o/y puedan disgregarse en medios acuosos (líquidos corporales, en particular saliva).

La oblea se administra de acuerdo con (b) al inicio o durante la duración de la administración transdérmica. Esto significa que la oblea se administra o bien al inicio de la administración transdérmica (es decir en el momento en el que se administra un STT sobre la piel), o que la oblea se administra al paciente en un momento posterior cuando el STT se encuentra ya sobre la piel del paciente y ha comenzado ya la liberación transdérmica de principio activo.

En el caso más sencillo, una oblea que se administra al inicio o durante la duración de la administración transdérmica contiene el mismo principio activo o la misma combinación de principios activos que el STT, con el que se produce la administración transdérmica. Como alternativa, o también adicionalmente, una oblea de este tipo puede contener un segundo u otro principio activo que no es idéntico al (primer) principio activo contenido en el STT, que es adecuado sin embargo para la misma indicación que esté primer principio activo. Según esto puede tratarse de un fármaco de igual acción farmacológica, en el caso de analgésicos por ejemplo de otro opioide. En caso de que el STT contenga una combinación de dos o varios principios activos, la oblea administrada adicionalmente de acuerdo con (b) puede contener opcionalmente únicamente uno de los principios activos de la combinación de principios activos.

Mediante la combinación de acuerdo con la invención de una administración transdérmica con la administración de una o varias obleas se posibilita la realización de una terapia permanente que se caracteriza por una aparición rápida de la acción y que permite una adaptación de la dosis rápida cuando durante el espacio de tiempo de la terapia permanente se producen fases de enfermedad en las que aumenta temporalmente la demanda de principios activos, en particular para el tratamiento de dolores intercurrentes en la terapia contra el dolor a largo plazo. Por consiguiente son adecuados los procedimientos de acuerdo con la invención preferentemente para el tratamiento de aquellos pacientes en los que al inicio de una terapia permanente, o durante el espacio de tiempo de una terapia permanente, se requiere una aparición rápida o acelerada de la acción terapéutica, o para el tratamiento de pacientes en los que durante la mencionada terapia permanente o suministro básico se produce una demanda de principio activo temporalmente elevada.

Según una forma de realización preferente de la invención está previsto, por tanto, que en una primera etapa del procedimiento de tratamiento se administre un STT que contiene un primer principio activo y adicionalmente se administre una oblea que contiene el mismo principio activo o un segundo u otro principio activo que es adecuado para la misma indicación. Preferentemente se administra el STT y se administra la oblea más o menos al mismo tiempo, es decir en el intervalo de un espacio de tiempo inferior a 15 min, preferentemente inferior a 5 min). El STT administrado sobre la piel permanece allí durante el tiempo predeterminado (por ejemplo de 12 a 72 h) para garantizar la terapia básica. La administración adicional de una oblea puede realizarse, tal como se ha descrito, preferentemente de manera única al inicio de una terapia básica. En caso necesario pueden administrarse una o varias otras obleas durante el desarrollo posterior de la terapia permanente.

Para mantener la terapia básica en caso necesario durante un espacio de tiempo más largo, pueden administrarse a un paciente en intervalos regulares (por ejemplo tras 6, 12, 24, 48 o 72 h) otros sistemas terapéuticos transdérmicos con el mencionado principio activo, desprendiéndose de la piel el STT respectivamente usado, administrado anteriormente. De esta manera puede continuarse la terapia permanente o el suministro básico durante un espacio de tiempo más largo, preferentemente de al menos 24 h. La terapia permanente puede extenderse durante un espacio de tiempo de varios días, semanas, meses o años, siempre que las circunstancias patológicas requieran esto.

Según otra forma de realización preferente de la invención, el procedimiento de tratamiento presenta al menos una etapa en la que se administra un sistema terapéutico transdérmico junto con una oblea, tal como se ha descrito

anteriormente. Esta administración conjunta puede realizarse preferentemente al inicio del procedimiento de tratamiento (en particular al inicio de una terapia permanente o básica). Como alternativa puede administrarse una oblea en caso de una administración consecutiva cualquiera de otro STT.

5 Otra forma de realización especialmente preferente de la invención prevé que durante la mencionada duración de la administración transdérmica o durante la mencionada terapia permanente se realice una administración al menos  
 10 única, adicional de este principio activo o de otro principio activo que es adecuado para la misma indicación, en forma de una oblea. La dosis de principio activo administrada mediante las obleas permite tratar una demanda de principio activo del paciente elevada que se produce temporalmente durante la mencionada duración. En particular  
 se posibilita de esta manera el tratamiento de dolores intercurrentes o picos de dolor que se producen durante una  
 15 terapia contra el dolor a largo plazo. Mediante la rápida disponibilidad sistémica del principio activo administrado por vía transmucosa por medio de obleas se proporciona un rápido alivio del dolor. La administración de las obleas usadas de acuerdo con la invención puede realizarse de manera sencilla por el propio paciente. En caso necesario (por ejemplo en caso de dolores intercurrentes con intensidad especialmente alta) pueden administrarse también  
 dos o varias obleas al mismo tiempo o en intervalos temporales cortos.

La cantidad de principio activo contenida en una oblea de acuerdo con la invención (“dosis aguda” o “administración  
 20 en bolo”), que se administra por ejemplo en el inicio de una terapia permanente o para el tratamiento de dolores intercurrentes, corresponde preferentemente a de 0,1 veces a 0,7 veces, de manera especialmente preferente de 0,2 a 0,5 veces la dosis diaria administrada por vía transdérmica.

Preferentemente se usan los procedimientos de acuerdo con la invención para el tratamiento de pacientes que  
 25 padecen una o varias de las enfermedades, estados o síntomas mencionados a continuación: dolores crónicos, asma, diabetes, riesgo de infarto de miocardio, deshabituación de nicotina y enfermedad de Parkinson. En una forma de realización especialmente preferente del procedimiento se usa éste para el tratamiento de dolores. En caso de estos dolores puede tratarse de estados de dolor crónicos y/o agudos, tal como se producen por ejemplo en paciente con tumor.

El experto conoce fármacos que son adecuados para el tratamiento de las enfermedades, estados o síntomas  
 30 mencionados anteriormente. En particular se tienen en consideración para ello principios activos que se seleccionan del grupo que comprende analgésicos, broncolíticos, antidiabéticos, vasolidadores, agentes de deshabituación y agentes antiparkinsonianos.

Generalmente pueden usarse para los fines de la presente invención todos aquellos principios activos farmacéuticos  
 35 que pueden administrarse por vía transdérmica, dado que en estos casos también puede partirse de que estos principios activos se reabsorben rápidamente a través de la mucosa de la boca. En caso de que un principio activo seleccionado para la administración transdérmica presentara únicamente una velocidad de reabsorción transmucosa insuficiente, puede sustituirse éste (tal como se ha mencionado anteriormente) por otro principio activo que sea  
 40 adecuado para la misma indicación que el principio activo administrado por vía transdérmica, sin embargo que se reabsorba mejor por vía transmucosa.

Para la administración transdérmica se seleccionan preferentemente aquellos principios activos farmacéuticos que  
 45 presentan una baja velocidad de penetración en la piel, de modo que se consiga la acción prevista reforzada y constante en mucho tiempo. Como alternativa puede controlarse la velocidad de la liberación de principios activos a partir de sistemas terapéuticos transdérmicos de manera conocida por el experto y (en caso necesario) puede reducirse, por ejemplo mediante coadyuvantes adecuados para ello o con ayuda de membranas de control que retrasan la liberación de principios activos.

Para los fines de la presente invención son adecuados sobre todo aquellos principios activos que sean altamente  
 50 eficaces, es decir principios activos cuya dosis diaria se encuentra en el intervalo de los miligramos (por ejemplo de 1 a 500 mg) y sus sales farmacéuticamente aceptables sean muy solubles en agua (preferentemente mayor del 10 %, con respecto a la masa). Esto se aplica en particular a opioides y sus sales que se usan, por tanto, de manera especialmente preferente.

En el caso de la terapia contra el dolor se tienen en consideración en relación con el procedimiento de acuerdo con  
 55 la invención en particular analgésicos, preferentemente del grupo de los opioides. Con analgésicos se quiere decir en el sentido de la presente invención fármacos que son adecuados en dosis terapéuticas para reducir o suprimir la sensación de dolor. A esto pertenecen en particular analgésicos de acción intensa que actúan centralmente, los denominados opioides. A este grupo de principios activos farmacéuticos pertenecen entre otros morfina, heroína y  
 60 otros derivados de la morfina; derivados de dihidromorfina tales como hidromorfona (dihidrocodeína), oxicodona; derivados de morfina tales como levorfanol, buprenorfina; analgésicos del grupo petidina, tales como petidina, cetobemidona, loperamida, difenoxilato; metadona y derivados tales como levometadona, dextromoramida, dextropropoxifeno; fentanilo y sus derivados (por ejemplo alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo), derivados de benzomorfanos tales como pentazocina y derivados de fenilaminociclohexinilo tales como tilidina; tramadol. Para el  
 65 tratamiento de dolores intercurrentes se prefieren en particular opioides de acción rápida y corta tales como morfina, tramadol, tilidina, oxicodona, hidromorfona, buprenorfina, fentanilo y levometadona.

Para el fin de la administración transdérmica se prefieren analgésicos que presentan una velocidad de penetración en la piel baja. Un ejemplo de ello es buprenorfina.

5 Del grupo de los analgésicos se tienen en consideración además por ejemplo los siguientes: metamizol, fenazona, propifenazona, flupirtina, nefopam; anti-epilépticos tales como carbamazepina, gabapentina, clonazepam; antidepresivos tales como amitriptilina.

10 La invención incluye conjuntamente también el uso de combinaciones de principios activos, que están constituidas por dos o varios fármacos, en particular combinaciones de los analgésicos mencionados anteriormente.

15 Es obvio que el uso práctico de la presente invención es especialmente importante para la administración de analgésicos, dado que es inaceptable para el paciente en el estado de dolor agudo esperar hasta el final del “tiempo muerto”, hasta que comience la acción del fármaco. En un caso de este tipo se tiene en cuenta como “tiempo muerto” aceptable un espacio de tiempo de hasta algunos minutos (de 5 a 10 min). Esta condición se cumple por el uso previsto de acuerdo con la invención de obleas que pueden administrarse por vía oral para la administración transmucosa de principio activo.

20 La presente invención se extiende además hasta una combinación de fármacos, que comprende al menos un sistema terapéutico transdérmico (STT) así como al menos una oblea que contiene principio activo, conteniendo el/los STT un primer principio activo farmacéutico, y conteniendo la/las oblea(s) el mismo primer principio activo o un segundo u otro principio activo que es adecuado para la misma indicación que el primer principio activo.

25 Generalmente se designan con el término “fármaco” sustancias o mezclas de sustancias para la medicina humana o veterinaria que contienen el o los principios activos farmacéuticos así como otros componentes habituales (coadyuvantes inactivos), que hacen que este principio activo pueda usarse farmacéuticamente. La combinación de fármacos de acuerdo con la invención comprende fármacos que se encuentran como distintas formas de administración, concretamente por un lado en forma de un STT y por otro lado en forma de una oblea.

30 En la combinación de fármacos de acuerdo con la invención está asignado un determinado número de sistemas terapéuticos transdérmicos (STT), que contienen el mismo principio activo farmacéutico y preferentemente también por lo demás una composición idéntica, a un determinado número de obleas. Estas obleas contienen preferentemente el mismo principio activo que el/los STT, o un principio activo de otro tipo que es adecuado para la misma indicación que el principio activo contenido en el/los STT. También en el caso de las obleas se prefiere que todas las obleas que pertenecen a una combinación presenten una composición esencialmente idénticas. La asignación mencionada de un determinado número de STT a un determinado número de obleas puede realizarse preferentemente de manera que estos STT y estas obleas se envasen en un envase conjunto y se encuentren como un “juego” o “kit”.

35 Una combinación de fármacos de acuerdo con la invención contiene al menos un STT y al menos una oblea. El número de los STT y las obleas contenidos en una combinación puede ser opcionalmente igual de grande o distinto. En particular para el uso en la terapia contra el dolor se prefiere que las obleas estén contenidas en la combinación en un número mayor que los sistemas terapéuticos transdérmicos. Las obleas contenidas en una determinada combinación de fármacos presentan habitualmente el mismo contenido en principios activos. Además puede ser ventajoso cuando una combinación de este tipo contiene dos o varios grupos de obleas que se diferencian en cuanto a su dosis de principio activo y están caracterizadas correspondientemente.

40 Los principios activos contenidos en los sistemas terapéuticos transdérmicos y las obleas de la combinación de fármacos se seleccionan preferentemente de los principios activos y grupos de principios activos mencionados anteriormente. Además se prefiere que los sistemas terapéuticos transdérmicos contenidos en la combinación de fármacos posibiliten una administración sistémica, transdérmica del principio activo contenido en el mismo durante un espacio de tiempo de al menos 24 h, preferentemente al menos 48 h. En caso de la oblea contenida en la combinación de principios activos se trata preferentemente de obleas para la administración oral, con las que comienza la acción terapéutica a más tardar a los 15 min, preferentemente a más tardar a los 5 min tras la administración oral. Además se prefiere que las obleas sean mucoadhesivas o/y puedan disgregarse en medios acuosos.

45 La invención comprende además el uso de principios activos farmacéuticos, en particular de principios activos que se seleccionan de los principios activos y grupos de principios activos mencionados anteriormente, para la preparación de las combinaciones de fármacos de acuerdo con la invención, descritas anteriormente para el tratamiento de pacientes que dependen de la administración de un principio activo de este tipo para conseguir una terapia permanente o suministro básico. Estas combinaciones de fármacos se usan preferentemente en el procedimiento de tratamiento terapéutico descrito anteriormente y para los fines terapéuticos mencionados.

50 Los STT y las obleas usados de acuerdo con la invención pueden fabricarse con procedimientos farmacéuticos conocidos; igualmente se conocen las composiciones de estas formulaciones y los coadyuvantes usados a este respecto por el experto. Los STT que pueden usarse para los fines de la presente invención están descritos por

ejemplo en los documentos DE 39 39 376 C1, DE 199 23 551 A1 y DE 198 34 005 A1.

Los STT usados de acuerdo con la invención están estructurados preferentemente en forma de capas, es decir en dos, tres o múltiples capas. En particular, la estructura en forma de capas del STT puede comprender una o varias capas que se seleccionan de:

- capas de adhesivo sensibles a la presión,
- capas porosas y
- capas de hidrogel.

Al menos una de las capas del STT contiene un principio activo o una combinación de principios activos, tal como se han descrito anteriormente. Preferentemente, los STT usados de acuerdo con la invención están dotados de una capa de adhesivo que sirve para la fijación del STT sobre la piel del paciente y que contiene preferentemente principio activo.

La capa que contiene principio activo (o matriz) del STT está compuesta preferentemente de un polímero adherente, insoluble en agua, por ejemplo poliacrilatos parcialmente esterificados, poliisobutileno o siliconas o mezclas de tales polímeros; adicionalmente pueden mezclarse coadyuvantes conocidos (por ejemplo solubilizadores, emulsionantes, potenciadores de la permeación, conservantes).

En caso de la oblea usada de acuerdo con la invención puede tratarse, sin limitar la invención, de una estructura en forma plana para la administración oral de principios activos. Según esto, el principio activo está disuelto en un polímero o mezcla de polímeros o está disperso en una matriz polimérica. Los polímeros usados para la fabricación de la oblea deben ser preferentemente solubles en agua, para que pueda disolverse la oblea, tal como se pretende, en el líquido salival de la cavidad bucal rápidamente, de manera ideal en segundos (por ejemplo como máximo de 5 a 30 s).

Como polímeros para la fabricación de las obleas se tienen en consideración polímeros del grupo de los polietilenglicoles, almidones y derivados de almidón, poli(alcoholes vinílicos) y poli(ácido acrílico) (por ejemplo Carbopol<sup>®</sup>) o polivinilpirrolidona (polividona por ejemplo Kollidon<sup>®</sup>). Además pueden contener las obleas uno o varios coadyuvantes, tales como plastificantes, emulsionantes, tensioactivos, solubilizadores, cargas, coadyuvantes de disgregación, colorantes, aromas y edulcorantes, conservantes; el experto conoce coadyuvantes de este tipo. Las obleas que pueden usarse para los fines de la presente invención, así como procedimientos de fabricación adecuados para ello se describen por ejemplo en los documentos DE 102 07304 A1 y US 6 709 671 B2.

### Ejemplo

La invención se explica en más detalle mediante el siguiente ejemplo.

El ejemplo se refiere al tratamiento terapéutico de un paciente con dolor. Para el tratamiento permanente o para la terapia básica se fabrica un (o varios) STT que contiene buprenorfina, tal como se describe en el documento DE 39 39 376 C1 (véase la siguiente tabla). Este STT se administra sobre la piel de un paciente con dolor y allí se deja durante la duración de administración prevista (por ejemplo 24, 48 o 72 h).

El STT usado contiene fármacos y coadyuvantes de acuerdo con la siguiente tabla:

Fármaco o coadyuvante	Cantidad por STT [mg]
Base de buprenorfina	20
Oleato de oleílo	30
Ácido levulínico	20
Adhesivo de poliacrilato, reticulado con aluminio	680
Tejido de poli(tereftalato de etileno) como capa trasera	518
Lámina de poli(tereftalato de etileno) en espesor de 23 µm	80
Lámina de poli(tereftalato de etileno) siliconada como capa protectora	919

La velocidad de liberación de un STT de este tipo asciende a 35 mg/h (con respecto a la liberación de buprenorfina de respectivamente un STT).

Al mismo tiempo se administra por vía oral a este paciente una oblea. Esta oblea contiene un 10 % en peso de clorhidrato de buprenorfina en una mezcla polimérica compuesta del 65 % en peso de Carbopol<sup>®</sup> y el 25 % en peso de almidón. Una oblea individual está compuesta esencialmente de 1 mg de clorhidrato de buprenorfina, 6,5 mg de Carbopol y 2,5 mg de almidón.

5 La alta concentración del fármaco en la oblea posibilita que el paciente experimente un alivio del dolor inmediatamente al inicio de la terapia contra el dolor a largo plazo, dado que la oblea se disgrega en el intervalo de aproximadamente 5 a 10 s en la boca y la buprenorfina liberada (como sal soluble en agua) se reabsorbe directamente a través de la mucosa oral, de modo que en el plazo de algunos minutos se consigue un nivel en plasma terapéuticamente eficaz.

10 En caso que durante la duración de la administración transdérmica de principio activo se produzcan dolores intercurrentes se administran a ser posible antes de tiempo (es decir tan pronto como se aprecie el primer síntoma de aumento de la intensidad de dolor) una o varias obleas que contienen HCl de buprenorfina en la cavidad bucal del paciente. Debido a ello, el paciente puede experimentar un alivio inmediato en el estado de dolor agudo debido a la rápida reabsorción de la sal soluble en agua a través de la mucosa bucal.

15 La figura 1 muestra niveles en plasma promedio que se determinaron mediante la administración del STT que contiene buprenorfina en n = 5 voluntarios sanos. Puede distinguirse claramente que un paciente con dolor no se medicó suficientemente en las primeras 12 horas; la concentración en plasma conseguida se encuentra por debajo de 30 ng/ml ("tiempo muerto"). Sólo tras 24 horas se consigue de manera segura una terapia básica mediante la meseta de plasma (concentración de buprenorfina de aproximadamente 80-100 ng/ml). Esta concentración de meseta se mantiene hasta una duración de aproximadamente 96 h tras la administración del STT.

20 En caso de dolores intercurrentes, así como en las primeras 12 horas tras la administración del STT, se consigue mediante la administración adicional prevista de acuerdo con la invención de una oblea para la administración oral que la acción de la buprenorfina comience rápidamente y se evite el "efecto del primer paso", de modo que se produzca un alivio rápido y eficaz del dolor intercurrente.



## REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación de fármacos que comprende al menos un sistema terapéutico transdérmico (STT) así como al menos una oblea que contiene principio activo, con la que el/los principio(s) activo(s) contenido(s) se libera(n) en la cavidad bucal, realizándose la reabsorción de principio activo predominantemente a través de la mucosa bucal, conteniendo el/los STT un primer principio activo farmacéutico y conteniendo la(s) oblea(s) el mismo primer principio activo o un segundo u otro principio activo, que es adecuado para la misma indicación que el primer principio activo, y el primer principio activo se selecciona del grupo que comprende analgésicos, broncolíticos, antidiabéticos, vasolidadores y agentes antiparkinsonianos.
- 10 2. Combinación según la reivindicación 1, **caracterizada por que** el mencionado segundo u otro principio activo se selecciona del grupo que comprende analgésicos, broncolíticos, antidiabéticos, vasolidadores y agentes antiparkinsonianos.
- 15 3. Combinación según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada por que** el/los sistema(s) terapéutico(s) transdérmico(s) permite(n) una administración transdérmica sistémica del principio activo contenido en el/los mismo(s) durante un espacio de tiempo de al menos 24 h, preferentemente al menos 48 h.
- 20 4. Combinación según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** la/las mencionada(s) oblea(s) es/son adecuada(s) para la administración oral y **por que** la acción terapéutica comienza a más tardar a los 15 min, preferentemente a más tardar a los 5 min tras la administración oral de una oblea.
- 25 5. Combinación según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** la/las oblea(s) pueden disgregarse en medios acuosos o/y son mucoadhesivas.
- 30 6. Uso al menos de un principio activo farmacéutico para la preparación de una combinación de fármacos que comprende
- 35 a) al menos un sistema terapéutico transdérmico (STT) que contiene un primer principio activo farmacéutico del grupo que contiene analgésicos, broncolíticos, antidiabéticos, vasolidadores y agentes antiparkinsonianos, así como
- b) al menos una oblea que contiene el mismo principio activo o un segundo u otro principio activo, que es adecuado para la misma indicación, y con la que el/los principio(s) activo(s) contenido(s) se libera(n) en la cavidad bucal, realizándose la reabsorción de principio activo predominantemente a través de la mucosa bucal,
- 40 para el tratamiento de un paciente que depende de la administración de este principio activo para conseguir una terapia permanente o suministro básico.
- 45 7. Uso según la reivindicación 6, **caracterizado por que** la combinación es adecuada para el tratamiento de un paciente, en el que
- al inicio de una terapia permanente, o durante el espacio de tiempo de una terapia permanente, se requiere una aparición rápida o acelerada de la acción terapéutica; o en el que
- durante la mencionada terapia permanente o suministro básico se produce una demanda de principio activo temporalmente elevada.
- 50 8. Uso según las reivindicaciones 6 o 7, **caracterizado por que** la terapia permanente o el suministro básico se produce mediante aplicación del/de los mencionado(s) sistema(s) terapéutico(s) transdérmico(s) y **por que** la mencionada demanda de principio activo temporalmente elevada se trata mediante administración de una oblea.
- 55 9. Uso según una de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado por que** la administración de una o varias de las mencionadas obleas se realiza con el inicio o en el mantenimiento de una terapia permanente farmacológica, de manera que se provoca una aparición rápida o acelerada de la acción.
- 60 10. Uso según una de las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizado por que** el paciente que depende de la administración del/de los mencionado(s) principio(s) activo(s) padece una o varias enfermedades o síntomas que se seleccionan del grupo que comprende dolores crónicos, asma, diabetes, riesgo de infarto de miocardio, deshabitación a la nicotina y enfermedad de Parkinson.
11. Uso según una de las reivindicaciones 6 a 10, **caracterizado por que** el mencionado principio activo, o al menos uno de los mencionados principios activos, se selecciona del grupo que comprende analgésicos, broncolíticos, antidiabéticos, vasolidadores, agentes de deshabitación y agentes antiparkinsonianos.

