



No. 06-010699- -00008-0000

Fecha: 2010-11-10 15:38:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

P-753

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **06.010.699**

Solicitud de patente a nombre de **GRÜNENTHAL GMBH.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **GRÜNENTHAL GMBH**, domiciliada en Aachen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10486 notificado por fijación en lista el 20 de agosto de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 02442, nos permitimos manifestar lo siguiente.

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presentamos junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 27 reivindicaciones, donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 En la reivindicación 1 se limitó el ingrediente activo a opioides. El sustento para esta restricción se encuentra en la antigua reivindicación 11, la cual fue entonces cancelada.

1.2 Así mismo se limitó la nueva reivindicación 1 a polímero sintético seleccionado del grupo que consiste de óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, copolímeros y mezclas de los mismos, de acuerdo con lo expuesto en la antigua reivindicación 4, la cual también fue cancelada.

1.3 Adicionalmente, se especificó dentro de la nueva reivindicación 1 que el peso molecular para el polímero (C) es de por lo menos 0.5 millón y en una cantidad de desde 35 a 99.9% en relación con el peso total de la forma de dosificación. El sustento para esta limitación se encuentra por ejemplo en la antigua reivindicación 5 y en la página 8 de la memoria descriptiva, entre las líneas 16 a 19.

1.4 Se canceló la expresión “al menos parcialmente” dentro de la antigua reivindicación 25 (nueva cláusula 22).

1.5 Debido a la cancelación de las antiguas reivindicaciones 4, 5 y 11, el nuevo capítulo reivindicatorio ahora consta de 33 cláusulas y se modificó su respectiva dependencia.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada y se brindan como respuesta a las objeciones expuestas por el señor examinador en su concepto técnico No. 02442.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad

2.1 Descripción

En relación con la descripción, respetuosamente nos permitimos decir que la misma es totalmente clara para el experto en la materia, ya que la descripción muestra un ejemplo de la mejor manera como se puede llevar a cabo la invención. . De hecho, los ejemplos que revela el solicitante dentro de la descripción, son eso: ejemplos que le han de servir a la persona versada en la materia para entender y poder llevar a cabo otras modalidades de la invención y según lo consignado en el artículo 28 literal e), es legítimo ilustrar “*la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos ...*” (El resaltado es nuestro).

No obstante lo anterior y en aras de facilitar la consecución de la presente solicitud, con la modificación expuesta en el punto uno de este escrito, las formas de dosificación reclamadas ahora por el solicitante muestran que el polímero sintético puede ser óxido de polietileno, lo cual está acorde con lo mostrado en la descripción. En consecuencia, solicitamos de manera atenta sea retirada la objeción en relación con la claridad de la descripción.

2.2 Reivindicaciones

En cuanto al término “peléis”, informamos que se cambió esta expresión errada por el término correcto “pellets”.

En cuanto a la sugerencia del señor examinador de una restricción razonable de los componentes (A), (B), (C) y (D), respetuosamente nos permitimos manifestar que con las restricciones expuestas en el numeral 1 del presente memorial, consideramos que se da cabal cumplimiento a las exigencias del señor examinador en este sentido.

En relación con el término “al menos parcialmente” dentro de la antigua reivindicación 25, nos permitimos decir que con la cancelación de dicha expresión dentro de la nueva reivindicación 22, queda cabalmente superada esta objeción.

3. Nivel inventivo

El señor examinador argumenta en su concepto técnico No. 02442, folio 196 quinto párrafo que “*Esta afirmación del solicitante (refiriéndose al hecho de que era un adelanto obtener tabletas con durezas de más de 500 N), no es cierta; puesto que las formulaciones de liberación controlada enseñadas en dicha anterioridad poseen una dureza entre 10.000 N y 30.000 N, superior a las de la solicitud presentada y a las cuales se les realiza la prueba de disolución. Por lo tanto, aunque el solicitante haya obtenido una dureza de 500N o más, y las tabletas no se rompan. Esto se derivaría de forma obvia pues si se desea obtener una tableta que no se rompa, aumentaría la dureza de la tableta, sin que dicho parámetro haga inventivas a las formas de dosificación.*”(El resaltado es nuestro).

En relación con este análisis, nos permitimos manifestar de manera respetuosa que el mismo no es correcto desde el punto de vista técnico. En efecto, D2 reporta tabletas que tienen unas resistencias a la compresión muy por debajo del límite inferior de 500N.

En este sentido, atentamente dirigimos la atención del señor examinador a la tabla 2 en la página 1115 de D2 donde en la columna de la derecha se reportan las resistencias a la compresión de hasta 255N. En efecto, el valor de 255 N está relacionado con la Tableta A comprimida a 30 KN. No obstante, la Tableta A está hecha de puro óxido de polietileno (PEO), es decir, no contiene ningún fármaco.

En ese orden de ideas, es importante señalar que la resistencia a la compresión de las tabletas de acuerdo con D2 que contienen fármaco (A1 y B1) se encuentra incluso, muy por debajo del valor 255 N, principalmente en el intervalo de desde 102 a 145 N (véase D2, página 115, tabla 2, columna

derecha, página 1114, tabla 1, página 1115, columna de la derecha, segundo párrafo:

Table 2
Characteristics of the tablets made of pure polymers or of drug formulations as a function of the compression force applied (mean values $\pm$ SD)

Tablet	Compression force (kN)	Thickness (mm)	Volume (mm ³)	Porosity (%)	Crushing strength (N)
A	10	4.45 $\pm$ 0.05	335.6 $\pm$ 3.6	12.2 $\pm$ 1.1	215 $\pm$ 9
	30	4.40 $\pm$ 0.08	334.0 $\pm$ 4.9	11.9 $\pm$ 1.3	255 $\pm$ 1
B	10	4.37 $\pm$ 0.06	330.6 $\pm$ 4.3	10.9 $\pm$ 1.2	203 $\pm$ 6
	30	4.38 $\pm$ 0.06	328.4 $\pm$ 5.0	10.4 $\pm$ 1.6	214 $\pm$ 4
A1	10	4.11 $\pm$ 0.03	314.0 $\pm$ 2.4	11.6 $\pm$ 0.7	102 $\pm$ 3
	30	4.05 $\pm$ 0.05	306.1 $\pm$ 2.6	9.1 $\pm$ 0.8	145 $\pm$ 16
B1	10	4.11 $\pm$ 0.04	314.0 $\pm$ 3.3	11.9 $\pm$ 1.0	103 $\pm$ 2
	30	4.06 $\pm$ 0.04	309.5 $\pm$ 2.6	10.8 $\pm$ 0.8	107 $\pm$ 5

Tabla 2 página 1115 de D2

of pure PEO of higher molecular weight (B) seem to be less hard compared to A tablets (Table 2). Increasing the compression force from 10 to 30 kN causes an increase in tablet hardness only in the case of PEO of lower molecular weight, while it does not increase, significantly, the hardness of tablets made of PEO of $M_w = 4 \times 10^6$.

However, the tablets made of pure polymer always looked much harder compared to the formulations containing the drug and other excipients while maintaining slightly higher porosity.

The results of the DSC tests evidenced similar melting behaviour for the bulk polymer powder and the same polymer compressed at the two different force levels, for both PEOs. In the case of PEO 900,000, the heat of fusion of the bulk powder was statistically different compared to the tablets compressed at 30 kN, while it is comparable to 10 kN tablets; peak temperatures were not statistically different. In the case of PEO 4,000,000 the heat of fusion of the powder is different compared to compressed tablets, but it is comparable at the two different compression levels. The melting temperatures were not statistically different (Fig. 1). The degree of crystallinity seems slightly affected by the compression process, and the application of increasing force levels does not cause a remarkable reduction of this parameter.

Moreover, the compression force seems to have no influence on the dissolution behaviour of the matrices under study. The dissolution profiles of the matrices containing PEO of lower molecular weight (A1), obtained at 10 or 30 kN are quite superimposable (Fig. 2). No significant differences can be evidenced between t_{47} (324 min $\pm$ 7 and 213 min $\pm$ 9 for tablets compressed at 10 or 30 kN, respectively; $p > 0.01$).

Similar considerations can be made in the case of B1 tablets (353 min $\pm$ 10 and 344 min $\pm$ 10 for tablets compressed at 10 or 30 kN respectively; $p > 0.01$). On the other hand, diltiazem release rate from the matrices containing PEO of higher molecular weight (B1) is much

" "

Table 1 Percent composition of the two hydrophilic matrix formulations		
Formulation	A1	B1
PBO M_w : 0.9×10^6 (Polysar WERN 1105)	38.2	/
PBO M_w : 4×10^6 (Polysar WERN 301)	/	38.2
Difluzema hydrochloride	49.3	49.3
Lactose	11.0	11.0
Magnesium stearate	1.0	1.0
Colloidal silicon dioxide	0.5	0.5

" "

Tabla 1, página 1114 de D2

En este sentido, entonces resulta claro que las resistencias a la compresión de 102 N, 145 N y 255N reportadas en D2 se encuentran muy por debajo de 500N, es decir, se ubican muy por debajo de la resistencia a la compresión (igual a la dureza) requerida de acuerdo con la reivindicación 1 de la presente invención. Por lo tanto, también es claro que D2 no contiene ningún indicio en cuanto a formas de dosificación que tengan una dureza de más de 255N, mucho menos de 500 N o más.

Es evidente que existe una confusión entre la resistencia a la compresión de las tabletas reportadas en D2, con el concepto de “fuerza de compresión” cuando el señor examinador afirma en el párrafo arriba citado que: “...las formulaciones de liberación controlada enseñadas en dicha anterioridad poseen una dureza entre 10.000 N y 30.000 N,...” (El resultado es nuestro).

En efecto, D2 reporta fuerzas de compresión entre 10 y 30 KN, es decir, fuerzas de compresión entre 20.000 N y 30.000 N (véase página 1115, Tabla 2, primera columna). De acuerdo con D2, las tabletas son preparadas mediante compresión directa de dos formulaciones mediante el uso de una máquina de tableteo de golpe sencillo. Allí se indica que 366 miligramos del polvo, debidamente pesado, se introdujo en el dado y se activó el ciclo de compresión automática. La fuerza de compresión se ajustó a dos diferentes niveles: **10KN** y **30 KN**, véase la página 114, columna de la derecha de D2, a continuación:

" The tablets were prepared by direct compression of the two formulations or of the two pure polymers using a single-punch tableting machine (Kilian, CoIn, D) instrumented with piezoelectric load washers (Kistler, Winterthur, CH) for compression force measurements [14] and equipped with flat punches diameter 9.5 mm. 366 mg of powder, accurately weighed, was introduced into the die and the automatic compression cycle was activated. The compression force was adjusted at two different levels: 10 and 30 kN."

En este sentido, respetuosamente nos permitimos manifestar que las fuerzas de compresión no son propiedades de la tableta, particularmente no son resistencias al rompimiento o dureza, sino que son simplemente fuerzas pasajeras ejercidas sobre las mezclas en polvo cuando se están fabricando las formas de dosificación de acuerdo con D2. En consecuencia, se debe hacer énfasis en cuanto a que, contrario a lo manifestado por el señor examinador, D2 no reporta formulaciones de liberación controlada con durezas desde 10.000N hasta 30.000N, sino que D2 reporta composiciones farmacéuticas que fueron comprimidas con fuerzas entre dichos valores.

Como ya quedó demostrado que la evaluación del nivel inventivo parte de una premisa errada debido a una mala interpretación de D2, se concluye que a partir de D2, no es evidente ni justificado para una persona medianamente versada en la materia estandarizar la dureza de las tabletas.

Aunado a lo anterior, el señor examinador argumenta en el párrafo que une los folios 196 y 197 del informe técnico que: *"Los resultados del solicitante para el primer y segundo ensayo, eran de esperarse de acuerdo con el conocimiento medio del experto en la materia, puesto que con el empleo de óxido de polietileno de bajo peso molecular se obtiene tabletas menos duras y que para aumentar la compactación se requiere emplear polímeros con una (sic) mayor peso molecular que dan por resultado, con la combinación de los parámetros de los equipos, la dureza requerida."* y termina argumentando que: *"Los resultados para las formulaciones para el ensayo tercero, donde se aumenta gradualmente la cantidad de óxido de polietileno de peso molecular de 7.000.000 g/mol, también eran de esperarse puesto que al aumentar la cantidad de polímero se van a obtener tabletas más compactas y por ende con mayor dureza. (Ver página 1117-D2)"*

Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos decir que el análisis técnico no es adecuado ni correcto, como ya explícitamente se enunció en D2, si la fuerza de compresión es incrementada hasta 30 kN, las tabletas hechas de óxido de polietileno (PEO) puro de alto peso molecular (B) parecen ser menos duras cuando son comparadas con las Tablet A (véase la tabla 2 de D2). Al incrementar la fuerza de compresión desde 10 hasta 30 kN se causa un incremento en la dureza de la tableta pero únicamente en el caso de la utilización de óxido de polietileno (PEO) de peso molecular bajo, en tanto que la dureza no se incrementa de manera significativa de tabletas hechas de PEO de peso molecular (M_w) igual a 4×10^6 (véase la página 1115 de D2, en el párrafo que comunica la columna izquierda y la derecha).

kinetics [16]. A linear regression analysis of the logarithmic form of Eq. (1) was carried out, and a correlation coefficient (R) > 0.99 was obtained in all cases.

The differences between the dissolution profiles was evaluated in terms of time at which 75% of the drug is released (t_{75}); significance: Student's t test.

The swelling/erosion characteristics of the various tablets were studied using an image analyser that enables measuring the dimensions of the whole tablet and of the solid or gelled phases during dissolution [17]. Tablets withdrawn from the dissolution vessels at different time intervals were sectioned and their photographs recorded using a digital microscope camera (SV MicroTM, Sound Vision, Inc., Taunton, MA, USA), equipped with a 50 mm C-mount lens. From the images, the dimensions of the whole tablet, of the solid phase and the thickness of the gel layer formed at the tablet surface can be easily measured using the software provided for the image analysis (CV9000 Ver. 4.0, FKV S.r.l., Sorisola, BG, Italy). In fact, in the images, the different morphological phases appear as well-defined areas of contrast. These tests were performed on the tablets made of polymer, drug and soluble filler and also on tablets made of pure polymer, to evaluate the effects of the presence of the water-soluble components on the hydration characteristics of the matrices.

3. Results and discussion

Both pure polymers and the formulations containing the drug also showed favourable compaction properties. Increasing the compression force from 10 to 30 kN does not cause remarkable variations either in the dimension of the tablets made of pure polymer (thickness and volume), or in tablet porosity (Table 2). The tablets made of the two different pure polymers showed similar crushing strength if compressed at 10 kN. If the compression force is increased to 30 kN, tablets made

of pure PEO of higher molecular weight (B) seem to be less hard compared to A tablets (Table 2). Increasing the compression force from 10 to 30 kN causes an increase in tablet hardness only in the case of PEO of lower molecular weight, while it does not increase, significantly, the hardness of tablets made of PEO of $M_w = 4 \times 10^6$.

However, the tablets made of pure polymer always looked much harder compared to the formulations containing the drug and other excipients, while maintaining slightly higher porosity.

The results of the DSC tests evidenced similar melting behaviour for the bulk polymer powder and the same polymer compressed at the two different force levels, for both PEOs. In the case of PEO 900,000, the heat of fusion of the bulk powder was statistically different compared to the tablets compressed at 30 kN, while it is comparable to 10 kN tablets; peak temperatures were not statistically different. In the case of PEO 4,000,000 the heat of fusion of the powder is different compared to compressed tablets, but it is comparable at the two different compression levels. The melting temperatures were not statistically different (Fig. 1). The degree of crystallinity seems slightly affected by the compression process, and the application of increasing force levels does not cause a remarkable reduction of this parameter.

Moreover, the compression force seems to have no influence on the dissolution behaviour of the matrices under study. The dissolution profiles of the matrices containing PEO of lower molecular weight (A1), obtained at 10 or 30 kN are quite superimposable (Fig. 2). No significant difference can be evidenced between t_{75} ($224 \text{ min} \pm 7$ and $213 \text{ min} \pm 9$ for tablets compressed at 10 or 30 kN, respectively; $p > 0.01$).

Similar considerations can be made in the case of B1 tablets ($353 \text{ min} \pm 10$ and $344 \text{ min} \pm 10$ for tablets compressed at 10 or 30 kN respectively; $p > 0.01$). On the other hand, diltiazem release rate from the matrices containing PEO of higher molecular weight (B1) is much

Por lo tanto, contrario a lo manifestado por el señor examinador, D2 no enseña ni sugiere que la resistencia a la compresión pueda ser incrementada por el aumento del peso molecular del óxido de polietileno. En clara

contraposición, de acuerdo con lo expresado en D2, la fuerza de compresión puede ser ligeramente **incrementada** cuando se disminuye el peso molecular, pero la resistencia a la compresión incrementada está aún así muy por debajo del límite de 500 N de acuerdo con la reivindicación 1 de la presente solicitud.

En resumen, la premisa en la cual se basa la objeción de nivel inventivo del señor examinador es el resultado de una mala interpretación de lo divulgado en D2.

De otra parte, en relación con el documento D3 (US 2003/0064099), nos permitimos decir que el mismo está dirigido a formas de dosificación oral que comprenden un analgésico opioide y un agente aversivo. De acuerdo con D3, la forma de dosificación contiene un agente amargo en una cantidad efectiva, el cual le imparte un sabor amargo al abusador luego de la administración de la forma de dosificación que ha adulterado o manipulado. (véase el resumen de D3).

Adicionalmente, la expresión “forma de dosificación manipulada” en inglés “tampered dosage form” se define en D3 para ser entendida como la forma de dosificación que ha sido manipulada a través de medios mecánicos los cuales cambian las propiedades físicas de la forma de dosificación. La manipulación sobre la forma de dosificación puede ser por medio de acciones como aplastar, cizallar, moler y **masticar**, entre otras, (véase página 3, párrafo 0034 de D3).

En consecuencia, las formas de dosificación de acuerdo con D3 son débiles mecánicamente, es decir, dichas formas pueden ser masticadas y sobre dicha debilidad mecánica se basa esencialmente la liberación del agente aversivo, que es encargado de evitar el abuso del fármaco.

Por consiguiente, el principio para evitar el abuso del fármaco de acuerdo con D3 no está basado en mejorar las propiedades mecánicas de las formas de dosificación, sino que se encuentra basado en la presencia de agentes aversivos que ejercen sus acciones aversivas cuando la forma de dosificación es manipulada por ejemplo, por aplastamiento o masticado. Aún más, los autores de D3 expresamente tratan con la posibilidad de que las formas de dosificación sean aplastadas o masticadas por el abusador y el concepto de evitar el abuso del fármaco de acuerdo con D3 comienza en el nivel de la

manipulación, es decir, cuando la forma de dosificación ya está destruida mecánicamente.

En claro contraste con lo anterior, las formas de dosificación de acuerdo con la reivindicación modificada 1 de la solicitud en estudio, debido a su dureza incrementada, no pueden ser aplastadas por medios convencionales y mucho menos pueden ser masticadas. En este sentido, como se evidenció con el artículo de *Proeschel y colaboradores*, presentado con nuestra respuesta del 26 de abril de 2010, la fuerza promedio de masticado de un ser humano está también por debajo de 500N y por lo tanto, las formas farmacéuticas de dosificación que tienen una dureza o fuerza de rompimiento de al menos 500 N no pueden ser aplastadas a través de la masticación.

Así las cosas, el concepto de fármacos que evitan el abuso de acuerdo con la presente invención, comienza en un nivel “previo” al nivel mostrado en D3, toda vez que la invención en estudio inicia en el nivel de formas de dosificación mecánicamente estables que no puedan ser destruidas. Por consiguiente, no se encuentra ningún indicio en D3 en relación con que se pudieran fabricar formas de dosificación que tengan una dureza de al menos 500 N y mucho menos indicios en cuanto a formas de dosificación útiles para evitar el abuso de fármacos.

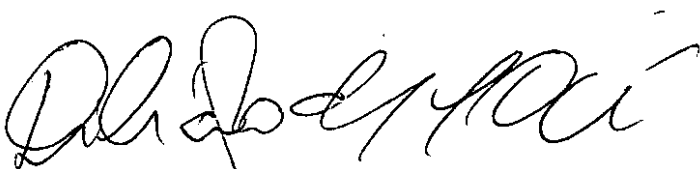
Resumiendo, el concepto de fármacos que evitan el abuso mediante formas de dosificación oral que muestran una dureza de al menos 500 N no era conocido a partir de la técnica anterior. Aún más, los procesos adecuados para la fabricación de formas de dosificación que muestran dureza de al menos 500 N no eran tampoco conocidos por la técnica anterior. Por consiguiente, la materia objeto de la nueva reivindicación 1 modificada y sus cláusulas dependientes, no puede ser evidente a partir de D2 y D3 y menos si estas dos anterioridades se toman de manera independiente.

Finalmente, es deseo del solicitante manifestar que aunque es conciente de que existe independencia entre las diferentes oficinas de Patentes alrededor del mundo, desea dirigir amablemente la atención del señor examinador al juego de reivindicaciones concedido en la Hermana República del Perú, que en esencia corresponde al mismo presentado en Colombia.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares*” y “*(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso*”, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.

REIVINDICACIONES

1. Forma de administración termoconformada sin extrusión, a prueba de abuso, caracterizada porque tiene una dureza de 500N o más y contiene:
 - Al menos un ingrediente activo susceptible de abuso (A) seleccionado del grupo que consiste de opioides;
 - opcionalmente, sustancias (B) auxiliares fisiológicamente aceptables,
 - al menos un polímero sintético (C) seleccionado del grupo que consiste de óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, copolímeros y mezclas de los mismos, con un peso molecular de al menos 0.5 millón en una cantidad dentro del rango de desde 35 hasta 99.9% en relación con el peso total de la forma de dosificación, y
 - opcionalmente, al menos una cera (D)
2. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de un comprimido.
3. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microcomprimidos, micropelets, gránulos, esferoides, perlas o pellets, opcionalmente compactados en comprimidos o llenados en cápsulas.
4. Forma de administración según la reivindicación 3, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de al menos 1 millón.
5. Forma de administración según la reivindicación 4, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de 1 a 15 millones.
6. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque contiene como cera (D) al menos una cera natural, semisintética o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C.
7. Forma de administración según la reivindicación 6, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abejas.

8. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el (los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está(n) presente(s) en cantidades tales que la forma de administración tiene una dureza de 500 N o más.
9. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque presenta adicionalmente al menos uno de los siguientes componentes a)-f):
- 5 (a) al menos una sustancia que irrita las fosas nasales y/o la faringe,
- (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, que con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso forma un gel con el extracto obtenido de la forma de administración, que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando
- 10 se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso,
- (c) al menos un antagonista para el principio activo o principios activos susceptibles de abuso,
- (d) al menos un emético,
- (e) al menos un colorante como agente aversivo,
- 15 (f) al menos una sustancia amarga.
10. Forma de administración según la reivindicación 9, caracterizada porque la sustancia irritante según el componente (a) causa un escozor, un picor, un impulso a estornudar, un incremento de las secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos.
11. Forma de administración según la reivindicación 9 ó 10, caracterizada porque la sustancia irritante según el componente (a) se basa en uno o más constituyentes de al menos una
- 20 droga con sustancias picantes.
12. Forma de administración según la reivindicación 11, caracterizada porque la droga con sustancias picantes es al menos una droga seleccionada del grupo que comprende *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*,
- 25 *Galangas Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigrí Fructus* (pimienta), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigrí Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, especialmente preferible al menos una droga seleccionada del grupo que comprende *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla) y *Piperis nigrí Fructus* (pimienta).
- 30 13. Forma de administración según una de las reivindicaciones 11 ó 12, caracterizada porque el constituyente de la droga con sustancias picantes está presente como un compuesto o-

metoxi(metil)fenol, un compuesto de amida de ácido, una esencia de mostaza o un compuesto de sulfuro, o se deriva de uno de tales compuestos.

14. Forma de administración según una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizada porque el constituyente de la droga con sustancias picantes es al menos un constituyente seleccionado del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asarona, safrol, gingeroles, xantorizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en esencias no volátiles de la mostaza, especialmente preferible basados en esencia de mostaza con sustituyentes p-hidroxibencilo, esencia de mostaza con sustituyentes metilmercapto o esencia de mostaza con sustituyentes metilsulfonilo, y compuestos derivados de estos constituyentes.

15. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizada porque el componente (b) es al menos un agente que aumenta la viscosidad seleccionado del grupo que comprende celulosa microcristalina con el 11% en peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de cítricos o de manzana (Cesapectin® HM Médium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C*Gel 04201®), alginato sódico (Frimulsion ALG (E401) ®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150 ®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato sódico, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200®), polisacáridos fermentados de goma welan (K1A96) y goma xantan (Xantural 180®).

16. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 15, caracterizada porque el componente (c) es al menos un antagonista opioide seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina, nalbufina y un compuesto correspondiente fisiológicamente aceptable, especialmente una base, una sal o solvato.

17. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 15, caracterizada porque el componente (c) es al menos un neuroléptico como antagonista de estimulantes, preferiblemente seleccionado del grupo que comprende haloperidol, prometacina, flufenacina, perfenacina, levomepromacina, tioridacina, peracina, clorpromacina,

clorprotixeno, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.

- 5 18. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 17, caracterizada porque el emético según el componente (d) se basa en uno o más constituyentes de Radix Ipecacuanhae (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en el constituyente emetina, y/o es apomorfina.
- 10 19. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 18, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente aceptable.
- 15 20. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 19, caracterizada porque el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada del grupo que comprende esencias aromáticas, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendras amargas, mentol y las mezclas de las mismas, sustancias aromáticas de frutas, preferiblemente de limones, naranjas, limas, pomelo y las mezclas de al menos dos componentes de los mismos, benzoato de denatonium y las mezclas de al menos dos componentes de los mismos.
- 20 21. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 20, caracterizada porque el principio activo o principios (A) activos está/están separados espacialmente del componente (c) y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo, encontrándose el principio activo o los principios activos (A) en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y), y que, cuando la forma de administración se administra correctamente, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) de la subunidad (Y) no producen su efecto durante la toma y/o en el organismo.
- 25 22. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque contiene al menos un principio activo en forma de liberación controlada.
- 30 23. Forma de administración según la reivindicación 22, caracterizada porque cada uno de los principios (A) activos susceptibles de abuso se encuentra en una matriz de liberación controlada.
- 30 24. Forma de administración según la reivindicación 23, caracterizada porque el componente (C) y/o el componente (D) opcionalmente presente también sirve como material de matriz de liberación controlada.
- 25 25. Procedimiento para la preparación de una forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado porque sin utilización de una extrusora

se mezclan los componentes (A), (B), (C) y el componente (D) opcionalmente presente, así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes conjuntamente, o, siempre que sea necesario, por separado con adición del componente (C) y opcionalmente (D),

5 y se moldea(n) la mezcla resultante o las mezclas resultantes opcionalmente después de una granulación, bajo exposición al calor anterior o simultánea, para dar lugar a la forma de administración.

26. Proceso según la reivindicación 25, caracterizado porque la granulación se realiza según una granulación por vía húmeda o por fusión.

27. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 24 que se obtiene
10 mediante un procedimiento según las reivindicaciones 25 ó 26.

ANEXO 1

Juego de reivindicaciones concedido en la Hermana República del Perú.

Reivindicaciones:

1. Una composición farmacéutica termoformada sin extrusión a prueba de abuso, caracterizada porque contiene, además de uno o más principios activos susceptibles de abuso (A) seleccionados independientemente del grupo que comprende opioides, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos y otros narcóticos; y opcionalmente un vehículo farmacéutico aceptable (B) y un polímero sintético o natural (C) seleccionado del grupo que comprende óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros y mezclas de los mismos, opcionalmente una cera (D) seleccionada de carnaúba o cera de abejas, teniendo como componente (C) y el componente opcionalmente presente (D) cada uno una dureza de 500 N.
2. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, caracterizada en que tiene la forma de comprimido.
3. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, caracterizada en que tiene la forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microcomprimidos, micropellets, gránulos, esferoides, pelotillas o pellets, opcionalmente llenados en cápsulas o comprimidos en comprimidos.
4. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que contiene como polímero (C) al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros y mezclas de los mismos, preferiblemente óxido de polietileno.
5. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada en que el óxido de polietileno tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.

6. Una forma de dosificación según la reivindicación 5, caracterizada en que el peso molecular del óxido de polietileno es de 1 millón.
7. Una forma de dosificación según la reivindicación 6, caracterizada en que el peso molecular del óxido de polietileno es de 1-15 millones.
8. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada en que contiene como cera (D) al menos una cera natural, semisintética o sintética con un punto de ablandamiento de 60°C.
9. Una forma de dosificación según la reivindicación 8, caracterizada en que la cera (D) es cera de carnaúba o cera de abejas.
10. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada en que el (los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está(n) presente(s) en cantidades tales que la forma de dosificación tiene una dureza de 500 N.
11. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada en que el principio activo (A) es al menos un principio activo seleccionado del grupo que comprende opioides, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos y otros narcóticos.
12. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizada en que contiene adicionalmente al menos uno de los siguientes componentes a)-f):
 - (a) al menos una sustancia que irrita las fosas nasales y/o faringe,
 - (b) al menos un agente viscosizante,
 - (c) al menos un antagonista para el principio activo o principios activos susceptibles de abuso,

- (d) al menos un emético,
 - (e) al menos un colorante como agente aversivo,
 - (f) al menos una sustancia amarga.
13. Una forma de dosificación según la reivindicación 12, caracterizada en que la sustancia irritante según el componente (a) causa un escozor, un picor, un impulso de estornudar, un incremento de las secreciones o una combinación de al menos dos de esos estímulos.
14. Una forma de dosificación según la reivindicación 12 o 13, caracterizada en que la sustancia irritante según el componente (a) está basada en uno o más constituyentes de al menos sustancia picante, donde dicha sustancia es seleccionada del grupo que comprende *Allii sativi Bulbos* (ajos), *Asari Rhizoma cum Herba* (raiz y hoja de Asarum), *Calami Rizoma* (raiz de calamos), *Capsici Fructus* (capsicum), *Capsici Fructus acer* (pimiento cayena), *Curcumae longae Rizoma* (raiz de curcuma), *Curcumae xanthorrhizae Rizoma* (raiz de curcuma de Java), *Galangae Rizoma* (raiz de galangae), *Myristicae Semen* (nuez moscada), *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae semen* (semilla de mostaza blanca), *Sinapis nigri Semen* (semilla de mostaza negra), *Zedoariae Rhizoma* (raiz de Zedoariae) y *Zingiberis Rizoma* (raiz de jengibre), en particular preferiblemente al menos una planta o una parte de una planta del grupo que comprende *Capsici Fructus* (capsicum), *Capsici Fructus acer* (pimienta cayena) y *Piperis nigri Fructus* (pimienta).
15. Una forma de dosificación según la reivindicación 14, caracterizada en que el constituyente de la planta medicinal o parte de la planta medicinal está presente en forma de un compuesto o-metoxi(metil)fenol, un compuesto amida de ácido es un aceite de mostaza o un compuesto sulfídico, o se deriva de uno de tales compuestos.

16. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 14 a 15, caracterizada en que el constituyente de la planta medicinal o parte de la planta medicinal es al menos un constituyente seleccionado del grupo que contiene miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asarona, safrol, gingeroles, xantorizol, capsaicinoides, preferably capsaicina, piperina, preferably trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en aceites no volátiles de la mostaza, en particular preferiblemente basados en aceite de mostaza con sustituyentes p-hidroxibencilo, aceite de mostaza con sustituyentes metilmercapto o aceite de mostaza con sustituyentes metilsulfonilo, y compuestos derivados de estos constituyentes.
17. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 16, caracterizada en que el componente (b) es al menos un agente viscosizante seleccionado del grupo que contiene celulose microcristalina con 11% (% en peso) de carboximetilcelulosa sódica (Avicel[®] RC591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose[®], CMC-Na C300P[®], Frimulsion BLC-5[®], Tylose C300 P[®]), ácido poliacrílico (Carbopol[®] 980 NF, Carbopol[®] 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum[®] LA-200, Cesagum[®] LID/150, Cesagum[®] LN-1), pectinas de cítricos o de manzana (Cesapectin[®] HM Medium Rapid Set), fécula de maíz cerosa (C*Gel 04201[®]), alginato sódico (Frimulsion ALG (E401)[®]), harina de semillas de guar (Frimulsion BM[®], Polygum 26/1-75[®]), iota-carragenina (Frimulsion D021[®]), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F[®], Kelcogel LT100[®]), galactomanano (Meyprogat 150[®]), harina de semilla de tara (Polygum 43/1[®]), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB[®]), hialuronato sódico, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200[®]), polisacáridos fermentados de goma welan (K1A96) y goma xantan (Xantural 180[®]).
18. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizada en que el componente (c) es al menos un antagonista opioide seleccionado del grupo que contiene naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina nalbufina y un compuesto

correspondiente aceptable fisiológicamente, en particular una base, una sal o solvato.

19. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizada en que el componente (c) es un neuroléptico como antagonista de estimulantes, preferiblemente seleccionado del grupo que comprende haloperidol, prometacina, flufenacina, perfenacina, levomepromacina, tioridacina, peracina, clorpromacina, clorprotixeno, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.
20. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 19, caracterizada en que el emético según componente (d) está basado en uno o más de los constituyentes de radix ipecacuanha (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en el constituyente emetina, y/o es apomorfina.
21. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 20, caracterizada en que el componente (e) es al menos un colorante aceptable fisiológicamente.
22. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 21, caracterizada en que el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada del grupo que comprende aceites aromáticos, preferiblemente aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de almendras amargas, mentol, sustancias aromáticas de frutas, preferiblemente de limones, naranjas, limas, pomelo y sus mezclas de al menos dos componentes de los mismos, benzoato de denatonium y mezclas de al menos dos componentes de los mismos.
23. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 22, caracterizada en que el principio activo o principios activos (A) está/están separados espacialmente del componente (c) y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo alguno, de manera que el principio

activo o los principios activos se encuentra(n) en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) se encuentran al menos en una subunidad (Y), y que, cuando la forma de dosificación se administra correctamente, los componentes (c), (d) y (f) no producen su efecto durante la toma y/o en el organismo.

24. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizada en que contiene un principio activo parcialmente en forma de liberación controlada.

25. Una forma de dosificación según la reivindicación 24, caracterizada en que cada uno de los principios activos susceptibles de abuso (A) se encuentra en una matriz de liberación controlada.

26. Una forma de dosificación según la reivindicación 25, caracterizada en que el componente (C) y/o el componente opcionalmente presente (D) también sirve como material de matriz de liberación controlada.

27. Un proceso para la preparación de una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado en que sin utilizar un extrusor

se mezclan los componentes (A), (B), (C) y el componente opcionalmente presente (D), y mezclando así mismo los componentes opcionalmente presentes (a) a (f) o bien conjuntamente, o bien separadamente con adición del componente (C) y opcionalmente (D) , y

la mezcla resultante o las mezclas resultantes, opcionalmente después de una granulación, se modela(n) por presión, bajo exposición al calor anterior o simultánea, para dar lugar a la forma de dosificación.

28. Un proceso según la reivindicación 27, caracterizado en que la granulación se realiza por vía húmeda o por fusión.