

HUMBERT RUBI & IA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 - 84 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: rubiolaw@cable.net.co
Apartado Aereo 21848
Bogota, D.C. - Colombia

SS

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128770-00001-0000
Feb: 2007-01-02 14:30:47 Dep. 2000 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTENII
Ere: 379 PASNACIONALII
Act 329 CT INFORMACION Folios: 19

REF: Expediente No. **06-128.770**
Patente de Invención: **"FORMAS FARMACEUTICAS ORALES, PROTEGIDAS FRENTE AL ABUSO, QUE CONTIENEN (1R,2R)-3-(3-DIMETHYLAMINO-1-ETHYL-2-METHYL-PROPYL)-PHENOL"**

Titular: **GRÜNENTHAL GmbH**

DESTINO: 09

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17.192.062 de Bogotá, abogado titulado con Tarjeta Profesional No. 50.007 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de **APODERADO** de la Sociedad **GRÜNENTHAL GmbH** domiciliada en Zieglerstrasse 6, 52078, encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal, me permito anexar:

- 1.- Copia del Reporte del Examen Preliminar Internacional, formato PCT/IPEA/409 correspondiente a la patente de la referencia, junto con las modificaciones realizadas por el solicitante bajo el amparo del artículo 34 del PCT y la respectiva traducción al español de las mencionadas modificaciones.

Teniendo en cuenta lo anterior solicito respetuosamente continuar con el trámite correspondiente.

Del Señor Superintendente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17.192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura.
COD. 4134

06/1249/P000605
cpfm.-

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA3235PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/006990	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29.06.2005	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01.07.2004
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. A61K9/22 A61K31/135		
Anmelder GRUNENTHAL GMBH		
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☒ (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 7 Blätter; dabei handelt es sich um ☒ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. ☐ (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben) , der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).		
4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: ☒ Feld Nr. I Grundlage des Berichts ☐ Feld Nr. II Priorität ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 29.06.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 19.10.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80296 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Sindel, Ulrike Tel. +49 89 2399-7064 	

57³

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Sprache beruht der Bescheid auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 a) und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4 a))
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 a) und/oder 55.3 a))

2. Hinsichtlich der Bestandteile* der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt):

Beschreibung, Seiten

1-39 eingegangen am 02.11.2005 mit Schreiben vom 31.10.2005

Ansprüche, Nr.

1-39 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/1 In der ursprünglich eingereichten Fassung

- ☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

58 4

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/006990

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 8-10, 12-14, 16-18, 32, 35-39
	Nein: Ansprüche 1-7, 11, 15, 19-31, 33, 34
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche 38-39
	Nein: Ansprüche 8-10, 12-14, 16-18, 32, 35-37
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: 1-39
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Punkt V

1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 2004/037259 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; KUGELMANN, HEINRICH; LANGNE) 6. Mai 2004
- D2: DE 102 50 083 A1 (GRUENENTHAL GMBH) 24. Dezember 2003
- D3: WO 97/33566 A (ALZA CORPORATION) 18. September 1997
- D4: WO 2004/037230 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; LANGNER, KLAUS-DIETER) 6. Mai 2004
- D5: WO 2004/037260 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; LANGNER, KLAUS-DIETER) 6. Mai 2004
- D6: US 2003/124185 A1 (OSHLACK BENJAMIN ET AL) 3. Juli 2003
- D7: US 2003/068392 A1 (SACKLER RICHARD) 10. April 2003

2 Neuheit

Der Inhalt der Patentansprüche 1-7, 11, 15, 18-31, 33 und 34 ist nicht neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT.

D1 offenbart bereits eine gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform, die (1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol-hydrochlorid als Wirkstoff, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als Polymer und Cayennepfeffer als Reizstoff enthält (siehe Beispiele 1-7). Als mißbrauchsverhindernde Komponenten können des weiteren viskositätserhöhende Mittel, Wirkstoff-Antagonisten oder Emetika verwendet werden (siehe Anspruch 1). Cellulosederivate wie HPMC oder auch Polyethylenglykol werden zur Retardierung der Freisetzung als Hilfsstoff eingesetzt (siehe Seite 22).

Somit beinhaltet die Darreichungsform gemäß D1 die gleiche Zusammensetzung wie im vorliegenden unabhängigen Anspruch 1. Es kann deswegen nicht ausgeschlossen werden, daß die Darreichungsform aus D1 die gleiche Bruchfestigkeit aufweist wie im vorliegenden Anspruch 1 gefordert.

3 Erfinderische Tätigkeit

Der Inhalt der Patentansprüche 8-10, 12-14, 16-17, 32 und 35-37 umfaßt keine erfinderische Tätigkeit im Sinne des Artikels 33(3) PCT.

Das der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegende Problem ist die Bereitstellung einer alternativen, gegen Mißbrauch gesicherten Darreichungsform mit (1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol-hydrochlorid als Wirkstoff. Die dargestellte Lösung des Problems ist eine Formulierung, die Polyethylenoxid und Wachs als Hilfsstoffe enthält.

Der nächste Stand der Technik ist D1 (siehe oben).

D3 beschreibt eine Opioid-Formulierung, die in einer Schicht der Tablette den Wirkstoff enthält, in der anderen Schicht den Antagonisten, um Mißbrauch zu vermeiden (siehe Anspruch 1). Die Formulierung aus Beispiel 1 enthält sowohl in beiden Schichten des Kerns als auch in der Ummantelung Polyethylenoxid als Hilfsstoff. Der Kern ist zu 40-99%-Gew. aus Polyalkylenoxid (siehe Anspruch 1).

D7 offenbart eine orale Formulierung mit einem Opioid-Analgetikum, dem entsprechenden Antagonisten sowie einem Reizstoff wie Capsaicin (siehe Anspruch 1). Eine Matrix mit verzögerter Freisetzung kann durch Feucht- oder Schmelzgranulierung hergestellt werden (siehe Absätze [0133]-[0134] und [0136]). Als hydrophobe Bindemittel werden Wachse wie Bienenwachs oder Carnaubawachs eingesetzt (siehe Absatz [0122]).

Kombiniert man die Lehre von D1 und D3, so liegt es für den Fachmann auf der Hand, Polyethylenoxid für die Formulierung gemäß D1 einzusetzen.

Genauso wird der Fachmann bei Kenntnis von D1 und D7 dazu motiviert, das Schmelzgranulierungsverfahren sowie Bindemittel wie Wachse einzusetzen, um die Bruchfestigkeit der Tablette zu erhöhen.

Somit umfaßt der Inhalt der Ansprüche 8-10, 12-14, 16-17, 32 und 35-37 keine erfinderische Tätigkeit.

Der Inhalt der Ansprüche 38-39 scheint neu und erfinderisch, da im vorliegenden Stand der Technik kein Verfahren beschrieben ist, das ein Erwärmen des Formlings unter Krafteinwirkung beschreibt, um eine bessere Bruchfestigkeit der Tablette zu erhalten.

4 Industrielle Anwendbarkeit

Der Inhalt der Ansprüche 1-39 ist industriell anwendbar im Sinne des Artikels 33(4) PCT.

5 Artikel 6 PCT

Der Inhalt des Anspruches 1 ist nicht klar, da die Komponenten C (=synthetisches oder natürliches Polymer) bzw. D (=Wachs) als Rohstoff an sich keine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweisen können.

62

Patentansprüche

1. Gegen Missbrauch gesicherte, orale Darreichungsform mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 500 N und mit einer kontrollierten Freisetzung von (1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol für eine einmal tägliche Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, dass sie den Wirkstoff und/oder mindestens eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze oder Derivate (A), mindestens ein synthetisches und/oder natürliches Polymer (C), ggf. wenigstens ein retardierendes Matrix-Material und/oder ggf. wenigstens einen retardierenden Überzug, wenigstens einen weiteren physiologisch verträglichen Hilfsstoff (B), gegebenenfalls wenigstens ein Wachs (D) umfasst, wobei die Komponente (C) bzw. (D) jeweils eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Salz das Hydrochlorid, Sulfat, Hydrobromid, Saccharinat, das Salz aus der Methansulfansäure, der Ameisensäure, der Essigsäure, der Oxalsäure, der Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure und dem Wirkstoff vorliegt.
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Salz das Hydrochlorid des Wirkstoffes vorliegt.
4. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Derivat des Wirkstoffes der entsprechende Ester, Ether und/oder das entsprechende Amid vorliegt.
5. Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die entsprechenden Stereoisomeren des Wirkstoffes vorliegen.
6. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Tablette vorliegt.

GEÄNDERTES BLATT

63

7. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt vorliegt.
8. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer (C) wenigstens ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyalkylenoxide, Polyethylene, Polypropylene, Polyvinylchloride, Polycarbonate, Polystyrole, Poly(meth)acrylate, deren Copolymerisate und Mischungen aus wenigstens zwei Vertretern der genannten Polymerklassen oder Polymeren ist.
9. Darreichungsform gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyalkylenoxid ein Polymethylenoxid, Polyethylenoxid und/oder Polypropylenoxid ist.
10. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Polymer (C) ein hochmolekulares Polyethylenoxid vorliegt.
11. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer (C) ein wasserlösliches oder wasserquellbares Polymer ist.
12. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyethylenoxid (C) ein Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio. aufweist.
13. Darreichungsform gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht des Polyethylenoxids (C) mindestens 1 Mio. beträgt.
14. Darreichungsform gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht des Polyethylenoxids (C) 1-15 Mio. beträgt.

15. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerkomponente (C) in einer Menge von wenigstens 20 Gew.%, vorzugsweise in einer Menge von 35 bis 99,9 Gew.%, besonders bevorzugt in einer Menge von wenigstens 50 Gew.%, ganz besonders bevorzugt von wenigstens 60 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, zum Einsatz kommt.
16. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass als Wachs (D) wenigstens ein natürliches, halbsynthetisches und/oder synthetisches Wachs mit einem Erweichungspunkt von wenigstens 60°C vorliegt.
17. Darreichungsform gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Wachs (D) Carnaubawachs oder Bienenwachs ist.
18. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente(n) (C) und gegebenenfalls (D) in solchen Mengen vorliegt, dass die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.
19. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in einer retardierenden Matrix vorliegt.
20. Darreichungsform gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (C) und/oder die Komponente (D) auch als retardierende Matrix-Komponente dient.
21. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens ein Hilfsstoff (B) als Material für die retardierende Matrix dient.

- 65
22. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Überzug, vorzugsweise einen reatardierenden und/oder geschmackskaschierenden Überzug, aufweist.
23. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Hilfsstoff (B) wenigstens eine der nachfolgenden mißbrauchsverhindernden Komponenten (a)-(f) aufweist:
- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
 - (b) wenigstens ein Viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit, vorzugsweise als ein aus der Darreichungsform gewonnener Extrakt, ein Gel bildet, welches vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
 - (c) wenigstens einen Antagonisten für den Wirkstoff mit Missbrauchspotential,
 - (d) wenigstens ein Emetikum
 - (e) wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel,
 - (f) wenigstens einen Bitterstoff.
24. Darreichungsform gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Reizstoff gemäß Komponente (a) ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursacht.
25. Darreichungsform gemäß Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass der Reizstoff gemäß Komponente (a) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen wenigstens einer Scharfstoffdroge basiert.
26. Darreichungsform gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass die Scharfstoffdroge wenigstens eine Droge ausgewählt aus der Gruppe umfassend *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* und *Zingiberis Rhizoma*,

GEAENDERTES BLATT

66
besonders bevorzugt wenigstens eine Droge ausgewählt aus der Gruppe umfassend Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer) und Piperis nigri Fructus (Pfeffer) ist.

27. Darreichungsform gemäß Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhaltsstoff der Scharfstoffdroge als eine o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindung, eine Säureamid-Verbindung vorliegt, ein Senföl oder eine Sulfidverbindung ist oder sich von einer solchen Verbindung ableitet.
28. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 25 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhaltsstoff der Scharfstoffdroge wenigstens ein Inhaltsstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, β -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenföl, Methylmercaptosenföl oder Methylsulfonylsenföl, und eine von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindung ist.
29. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 23 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel ausgewählt aus der Gruppe umfassend mikrokristalline Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Pektine aus Citrusfrüchten oder Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogat 150®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Apfelpektin, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP

GEAENDERTES BLATT

200[®]), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96) und Xanthan-Gummi (Xantural 180[®]) ist. 67

30. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 23 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (c) wenigstens ein Opioid-Antagonist ist.
31. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 23 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass das Emetikum gemäß Komponente (d) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf dem Inhaltsstoff Emetin basiert, und/oder Apomorphin ist.
32. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 23 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (e) wenigstens ein physiologisch verträglicher Farbstoff ist.
33. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 23 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (f) wenigstens ein Bitterstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Aromaöle, vorzugsweise Pfefferminzöl, Eukalyptusöl, Bittermandelöl, Menthol und deren Mischungen, Fruchtaromastoffe, vorzugsweise von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit und deren Mischungen aus wenigstens 2 Komponenten, Denatoniumbenzoat und deren Mischungen aus wenigstens 2 Komponenten ist.
34. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 23 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (A) von der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) räumlich getrennt, vorzugsweise ohne direkten Kontakt vorliegt, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe (A) bevorzugt in wenigstens einer Untereinheit (X) und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in wenigstens einer Untereinheit (Y) vorliegen und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) aus der Untereinheit (Y) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper bzw. bei Einnahme nicht ihre Wirkung entfalten.

GEAENDERTES BLATT

35. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass man
- (1) die Komponenten (A), (C), ggf. (B) und gegebenenfalls (D) und ggf. retardierende Matrix-Verbindungen mischt, wobei man die ggf. vorhandenen Komponenten (a) bis (f), soweit notwendig, separat unter Zusatz der Komponente (C) und ggf. (D) mischt
- (2) die resultierende Mischung oder Mischungen ggf. nach einer Granullierung zu der Darreichungsform durch Krafteinwirkung und unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung formt und ggf. mit einem retardierendem Überzug versieht.
36. Verfahren gemäß Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass die Granulierung gemäß einem Schmelzverfahren durchgeführt wird.
37. Verfahren gemäß Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass die Granulierung gemäß einer Feuchtgranulierung durchgeführt wird.
38. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass man
- (1) eine Mischung enthaltend die Komponenten (A), (C), ggf. (B) und ggf. (D) und ggf. retardierende Matrix-Verbindungen sowie die ggf. vorhandenen Komponenten (a) bis (f) ggf. als separate Mischung unter einer Krafteinwirkung zu Formlingen formt,
- (2) gegebenenfalls die erhaltenen Formlinge vereinzelt und gegebenenfalls jeweils nach Größen separiert und
- (3) nach oder während einer Erwärmung bis wenigstens zum Erweichung der Komponente (C) die Formlingen solange unter einer Krafteinwirkung lässt, bis die Formlinge eine Bruchhärte von mindestens 500 N aufweisen,
- (4) gegebenenfalls mit einem Überzug, vorzugsweise einem retardierenden und/oder geschmacksmaskierenden Überzug versieht und die Formlinge gegebenenfalls wieder vermischt.
39. Darreichungsform erhältlich nach Verfahren gemäß einem oder mehreren Ansprüchen 35 bis 38.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Forma farmacéutica oral, protegida frente al abuso, con una resistencia a la rotura de al menos 500 N y con una liberación controlada de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para una administración única diaria, caracterizada porque comprende el principio activo y/o al menos una de sus sales o derivados (A) farmacéuticamente aceptables, al menos un polímero (C) sintético y/o natural, opcionalmente al menos un adyuvante de matriz de liberación sostenida y/o opcionalmente al menos un recubrimiento de liberación retardada, al menos otro adyuvante (B) fisiológicamente compatible, opcionalmente al menos una cera (D), de modo que el componente (C) y/o (D) presenta, respectivamente, una resistencia a la rotura de al menos 500 N.
2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque como sal está presente el clorhidrato, sulfato, bromhidrato, sacarinato, la sal del ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido asparagínico y el principio activo.
3. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque como sal está presente el clorhidrato del principio activo.
4. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque como derivado del principio activo está presente el correspondiente ester, eter y/o la correspondiente amida.
5. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 a 4, caracterizada porque están presentes los correspondientes estereoisómeros del principio activo.
6. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque está presente en forma de un comprimido.
7. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque está presente en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos (pellets), opcionalmente prensada para obtener comprimidos o introducida en cápsulas.
8. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el polímero (C) es al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende poli(óxidos de alquileo), polietilenos, polipropilenos, poli(cloruros de vinilo), policarbonatos, poliestirenos, poli(met)acrilatos, sus copolímeros y mezclas de al menos dos representantes de las citadas clases de polímeros o polímeros.
9. Forma farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque el poli(óxido de alquileo) es un poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno) y/o poli(óxido de propileno)

10. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque como polímero (C) está presente un poli(óxido de etileno) de elevado peso molecular.

11. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el polímero (C) es un polímero soluble en agua o expandible en agua.

12. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el poli(óxido de etileno) (C) tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.

13. Forma farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada porque el peso molecular del poli(óxido de etileno) (C) es de al menos 1 millón.

14. Forma farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada porque el peso molecular del poli(óxido de etileno) (C) es de 1-15 millones.

15. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el componente de polímero (C) se utiliza en una cantidad de al menos 20% en peso, preferiblemente en una cantidad de 35 a 99,9% en peso, en particular preferiblemente en una cantidad de al menos 50% en peso, muy en particular preferiblemente de al menos 60% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

16. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque como cera (D) está presente al menos una cera natural, semisintética y/o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C.

17. Forma farmacéutica según la reivindicación 16, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abeja.

18. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque el(los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está(n) presente(s) en tales cantidades que la forma farmacéutica presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

19. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque el principio activo está presente en una matriz de liberación sostenida.

20. Forma farmacéutica según la reivindicación 19, caracterizada porque el componente (C) y/o el componente (D) también sirve como componente de matriz de liberación sostenida.

21. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque al menos un adyuvante (B) sirve como material para la matriz de liberación sostenida.

22. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque presenta un recubrimiento, preferiblemente un recubrimiento de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor.

23. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizada porque presenta como adyuvante (B) al menos uno de los siguientes componentes (a)-(f) que evitan el abuso:

- a) al menos una sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faríngea,
- b) al menos un agente que aumenta la viscosidad que, con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de un extracto obtenido a partir de la forma farmacéutica, forma un gel que preferiblemente al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso se sigue distinguiendo visualmente,
- c) al menos un antagonista para el principio activo con potencial para crear dependencia,
- d) al menos un emético,
- e) al menos un colorante como agente disuasorio,
- f) al menos una sustancia amarga.

24. Forma farmacéutica según la reivindicación 23, caracterizada porque el agente irritante según el componente (a) provoca un escozor, un picor, un estomudo, un aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones.

25. Forma farmacéutica según la reivindicación 23 o 24, caracterizada porque el agente irritante según el componente (a) se basa en una o varias sustancias de al menos una droga de sustancia picante.

26. Forma farmacéutica según la reivindicación 25, caracterizada porque la droga de sustancia picante es al menos una droga seleccionada del grupo que consiste en *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici fructus acer* (pimienta de cayena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri fructus* (pimienta), *Sinapis alba (Erucae) Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, en particular preferiblemente al menos una droga seleccionada del grupo que consiste en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici Fructus acer* (pimienta de cayena) y *Piperis nigri fructus* (pimienta).

27. Forma farmacéutica según la reivindicación 25 o 26, caracterizada porque el principio activo de la droga de sustancia picante está presente como un compuesto de o-metoxi(metil)-fenol, un compuesto de amidas ácidas, es un aceite de mostaza o un compuesto de sulfuro o se deriva de uno de tales compuestos.

28. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 25 a 27, caracterizada porque la sustancia de la droga de sustancia picante es al menos una sustancia seleccionada del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, beta-asarona, safrol, gingeroles, xantorrizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina,

preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en aceites de mostaza no volátiles, en particular preferiblemente basados en aceite de p-hidroxibencil-mostaza, aceite de metilmercapto-mostaza o aceite de metilsulfonil-mostaza, y un compuesto derivado de estas sustancias.

29. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 28, 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® RC 591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), poli(ácido acrílico) (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semilla de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de frutas cítricas o manzanas (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz de cera (C*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semilla 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®), pectina de manzana, hialuronato de sodio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado – goma welan (K1A96) y goma xantano (Xantural 180®).

30. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 29, caracterizada porque el componente (c) es al menos un antagonista opioide.

31. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 30, caracterizada porque el emético según el componente (d) se basa en una o varias sustancias de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), preferiblemente en la sustancia emetina, y/o es apomorfina.

32. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 31, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente compatible.

33. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 32, caracterizada porque el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada del grupo que comprende aceites aromáticos, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendra amarga, mentol y sus mezclas, aromas frutales, preferiblemente de limones, naranjas, limas, pomelo o sus mezclas de al menos dos componentes, benzoato de denatonio o sus mezclas de al menos dos componentes.

34. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 33, caracterizada porque el principio activo (A) se encuentra separado espacialmente del componente (c) y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo, encontrándose el principio activo y/o los principios activos (A) preferiblemente en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y), y sin que los componentes (c) y/o (d) y/o (f)

desarrollen su actividad en el cuerpo o bien durante la toma desde de la subunidad (Y) en el caso de una administración correcta.

35. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizado porque

- (1) se mezclan los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y opcionalmente (D) y opcionalmente compuestos de matriz de liberación sostenida, mezclando los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes, en caso necesario, separadamente con adición del componente (C) y opcionalmente (D).
- (2) la mezcla o mezclas resultante(s) se moldea(n) bajo la acción de una fuerza y con acción de calor previa o simultánea opcionalmente tras una granulación para obtener la forma farmacéutica y opcionalmente se dota de un recubrimiento de liberación sostenida.

36. Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según un procedimiento de fusión.

37. Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según una granulación húmeda.

38. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizado porque

- (1) se moldea una mezcla que contiene los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y opcionalmente (D) y opcionalmente compuestos de matriz de liberación sostenida, así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes opcionalmente como mezcla separada, bajo la acción de una fuerza para obtener productos moldeados,
- (2) opcionalmente se individualizan los productos moldeados obtenidos y opcionalmente se separan respectivamente por tamaños y
- (3) los productos moldeados se dejan bajo la acción de una fuerza, después de o durante un calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C), hasta que los productos moldeados presenten una resistencia a la rotura de al menos 500 N,
- (4) opcionalmente se dotan de un recubrimiento, preferiblemente un recubrimiento de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor y opcionalmente se mezclan de nuevo todos los productos moldeados.

39. Forma farmacéutica que se puede obtener mediante el procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 35 a 38.