

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

Doctora

Alix Carmenza CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. L.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128770- -00012-0000

Fecha: 2010-12-20 17:02:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 13

REF: Expediente No.

06-128.770

Patente de Invención:

**"FORMAS FARMACEUTICAS ORALES,
PROTEGIDAS FRENTE AL ABUSO QUE
CONTIENEN (1R,2R)-3-(3-DIMETILAMINO-
1-ETIL-2-METIL-PROPI)-FENOL"**

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2005/006990

Titular:

GRUNENTHAL GMBH

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

OFICIO No 10504 Y CONCEPTO TECNICO No. 02444 NOTIFICADO EL 20 DE AGOSTO DE 2010

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.10504 y Concepto Técnico No.02444, notificado por fijación en lista de 20 de Agosto de 2010, y cuya prorroga de termino fue radicada ante su Despacho el 9 de Septiembre de 2010, me permito:

MANIFESTAR

DE LA DESCRIPCION Y REVINDICACIONES:

1. Modificaciones a las reivindicaciones

1. El examinador objeto las reivindicaciones puesto que considera que nos son claras y concisas. Atendiendo la buena sugerencia del examinador, se presenta un nuevo capítulo de reivindicaciones. Adicionalmente, nos permitimos informar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones están enteramente sustentadas en la memoria descriptiva de la presente solicitud y no contienen materia que no haya sido incluida anteriormente. Adicionalmente debemos aclarar que las modificaciones al capítulo reivindicatorio se encuentran debidamente soportadas en el capítulo descriptivo y no incluyen materia nueva.

Los componentes de las dosis han sido restringidos, se ha aclarado la naturaleza del polímero polióxido de alquileo, el adyuvante de matriz de liberación ha sido caracterizado y se eliminó la reivindicación 8. Con este nuevo pliego se corrige la falta de claridad o imprecisión del pliego.

DETERMINACION DEL ESTADO DE LA TECNICA Y ANALISIS DE PATENTABILIDAD

2. Nivel inventivo:

2.1. El ingrediente activo (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, muestra aparte de una excelente acción analgésica, potencial abuso, esto es que puede ser utilizado por un abusador para lograr una acción que no corresponde a su propósito. Este ingrediente activo es por esto utilizado por abusadores, por ejemplo, para inducir estados de narcosis o euforia.

Estas dosificaciones conteniendo el ingrediente activo son utilizadas frecuentemente para tratamientos largos, por ejemplo, para dolor crónico o dolor causado por tumores. En tratamientos largos, en particular, es importante mejorar la calidad de vida del paciente. Las medidas las cuales mejoran la calidad de vida del paciente incluyen formas de dosis las cuales permiten una administración diaria única. Sin embargo, por la elevada cantidad de ingrediente activo, las formas de dosis que entregan una liberación retardada del ingrediente activo, son particularmente atractivas para los abusadores para inducir el estado deseado de narcosis o euforia tan rápido como sea posible.

Sin embargo, las formas de dosis de acción retardada que contienen el ingrediente activo, usualmente no causan el efecto deseado por el abusador al ingerirlas oralmente aún en cantidades excesivas, por esto estas formas de dosis por ejemplo en forma de cápsulas o tabletas son molidas y aspiradas por el abusador con el propósito de abuso o bien el ingrediente activo en polvo, así obtenido, es extraído por medio de una solución acuosa y la solución resultante es administrada parenteralmente, en particular intravenosa, opcionalmente después de filtración a través de algodón o celulosa. Este tipo de administración produce un incremento acelerado en el nivel de ingrediente activo que con el abuso oral o nasal, con el resultado deseado por el abusador, llamada "la patada."

Es en la mayoría de los casos, para los propósitos de abuso, es necesario pulverizar las formas de dosis con liberación controlada del ingrediente activo, es objeto de esta invención complicar o prevenir la pulverización la cual precede el abuso de formas de dosis con liberación controlada de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol con los medios convencionalmente disponibles para potencial abuso y de esta manera dar una forma de dosis para el ingrediente activo, el cual cuando es correctamente administrado, asegura la acción terapéutica deseada con una administración de dosis diaria, pero desde el cual el ingrediente activo no puede ser convertido en una forma adecuada para abuso simplemente por pulverización.

Este objetivo ha sido logrado por la entrega de una forma de dosis oral que previene el abuso de acuerdo a la nueva reivindicación 1.

Utilizando la forma de dosis con un estado de resistencia a la ruptura mínima, la pulverización de las formas de dosis con medios convencionales y subsecuente abuso, preferentemente nasal o parenteral, puede ser considerablemente complicado o preventivo.

2.2. La producción de una forma de dosificación que previene abuso oral con una fuerza de rotura de al menos 500 N está descrita en la presente solicitud (ejemplo 1):

"La fuerza de rotura de las tabletas, fue determinada usando el método antes descrito. Ninguna fractura ocurrió cuando una fuerza de 500 N fue aplicada. Las pastillas no podían ser pulverizadas usando un martillo, ni con la ayuda de un pistilo y mortero."

(Presente solicitud, ejemplo 1)

Como claramente puede verse en el ejemplo 1 de la presente solicitud, el objetivo de la presente invención ha sido logrado en la nueva reivindicación 1.

2.3. El Examinador es de la opinión que D2 (Maggi et al., 2002) muestra tabletas de polímero óxido de polietileno con una fuerza de rotura más alto que el descrito en la presente solicitud.

Con el debido respeto hacia el examinador, creemos que este análisis no está técnicamente correcto.

De hecho, D2 revela tener tabletas con fuerza de rotura muy por debajo del límite inferior de 500 N. Se solicita que el Examinador examine la tabla 2 en la página 1115 de D2 donde en la columna derecha la fuerza de rotura reportada es de hasta 255 N. El valor de 255 N se refiere a la tableta A comprimida a 30 kN. La tableta A, sin embargo, es hecha de PEO puro, es decir no contiene ninguna droga. Las fuerzas de rotura de las tabletas según D2 que contienen drogas (A1 y B1) están aún más lejanas por debajo del valor 255 N, a saber en el rango de 102 a 145 N (D2, página 1115, Tabla 2, columna derecha; pág. 1114, Tabla 1; pág. 1115, columna derecha, segundo párrafo).

102 N, 145 N y 255 N, sin embargo, son lejanas muy por debajo de 500 N, es decir muy por debajo de la fuerza mínima de aplaste (= fuerza de rotura) requeridas según la reivindicación 1 de la presente solicitud.

D2 no contiene ninguna forma de dosificación que tenga una fuerza de rotura de más de 255 N, ni hablar de 500 N o más.

Solicitamos al Examinador que verifique las fuerzas de rotura de las tabletas descritas en D2 distintas a las fuerzas de compresión descritas en D2.

D2 describe fuerzas de compresión de 10 y 30 kN, por ej. 20,000 N y 30,000 N (D2, página 1115, Tabla 2, primera columna).

Según D2, las tabletas están preparadas por la compresión directa de dos formulaciones que usan una máquina compresora. 366 mg de polvo, pesado con exactitud, fueron colocados en el equipo y se activó el ciclo de compresión automático. La fuerza de compresión fue ajustada en dos niveles diferentes: 10 kN y 30 kN (D2, pag. 1114, columna derecha).

Sin embargo, las fuerzas de compresión no son propiedades de la tableta, en particular no son fuerza de rotura, sino simplemente fuerzas transitoriamente ejercidas a las mezclas en polvo cuando se fabrican las formas de dosificación según D2.

Por esto D2 no describe formulaciones de liberación controlada con fuerzas de rotura de 10,000 N a 30,000 N sino con fuerzas de compresión en esos rangos.

Por lo expuesto, D2 no hace evidente para una persona entendida en la materia como obtener una forma de dosificación de liberación controlada que impida el abuso con una fuerza de rotura al menos 500 N.

2.4. Como enfatizamos anteriormente la alta fuerza de rotura de la forma de dosificación no puede ser alcanzada automáticamente por simple procesado de una mezcla de todos los componentes mediante métodos convencionales para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas.

En general, las formas de dosificación que exponen las propiedades deseadas pueden ser obtenidas sólo si, durante la preparación de la forma de dosificación, los componentes son expuestos a:

- una presión suficiente
- en una temperatura suficiente
- durante un período suficiente de tiempo

(La presente solicitud, equivalente a la Canadiense; CA 2572352 A1, pág. 20, primer párrafo a pág. 21, segundo párrafo).

Así, independientemente del aparato utilizado, los protocolos de proceso deben ser adaptados para encontrar los criterios requeridos. Por lo tanto, la fuerza de rotura es separable de la composición.

Los datos específicos de fuerza y 90° C de calor, como se usa para la preparación de las formas farmacéuticas de dosis según la invención, no son parte de los métodos conocidos para fabricación de tabletas.

Cuando la invención fue presentada, las herramientas de tableado equipados con calefacción no estaban disponibles en el comercio. Por lo tanto, para alcanzar la fuerza de rotura deseada, en una manera inusual, el instrumento de tableado como tal fue calentado a 90 °C en un gabinete de calefacción (ejemplo 1).

Resumiendo, las propiedades mecánicas de la forma de dosificación, en particular la alta fuerza de rotura, automáticamente no puede ser alcanzada por simple procesamiento de una mezcla de todos los componentes mediante métodos convencionales para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas.

2.5. El Documento D3 (WO 2004/037259; equivalente de CA: CA 02502965) revela una forma de dosificación que impide el abuso, que, aparte de uno o varios ingredientes activos con el potencial para el abuso, comprende dos o más de los componentes siguientes de (a) a (d): (a) al menos una sustancia que irrita las vías nasales y/o faringe; (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, que, con la ayuda de una cantidad necesaria mínima de un líquido acuoso, forma un gel con el extracto obtenido de la forma de dosificación, dicho gel permanece visualmente distinguible cuando es introducido en una cantidad adicional de un líquido acuoso; (c) al menos un antagonista para el ingrediente activo o ingredientes activos con potencial para abuso, y (d) al menos un emético (D3, resumen).

Los componentes (a) a (d) son además cada uno individualmente adecuados para impedir abuso de la forma de dosificación según D3. El componente (a) es en consecuencia preferentemente conveniente para responder al abuso nasal y/o parenteral, el componente (b) es preferentemente conveniente para responder el abuso parenteral, el componente (c) es preferentemente conveniente para responder al abuso nasal y/o parenteral y el componente (d) es preferentemente conveniente para responder al abuso parenteral y/u oral y/o nasal (D3, CA 02502965, página 3, líneas 13-21). Para verificar si un agente aumentador de viscosidad es adecuado como componente (b) para el uso en la forma de dosificación según la invención, dicho agente primero es formulado en una forma de dosificación, la forma de dosificación resultante es pulverizada, preferentemente molida (D3, CA 02502965, pág. 16, líneas 18-22). En la sección experimental de D3, las tabletas son molidas y aplastadas, respectivamente, y probadas para la eficacia del resultado de la acción que causa aversión (D3, CA 02502965, pág. 34, línea 16; pág. 35, línea 8; pág. 36, líneas 1 y 18; pág. 37, líneas 7 y 23; pág. 38, línea 14; pág. 39, línea 14; pág. 40, línea 6; pág. 41, línea 8; pág. 42, línea 6).

Así, las tabletas según D3 pueden ser molidas y en consecuencia no pueden tener una fuerza de rotura de al menos 500 N.

El principio de evitar el consumo de drogas según D3 no está basado en las propiedades mecánicas de las formas de dosificación, sino sobre la presencia de agentes que causan aversión que ejercen su acción aversiva cuando la forma de dosificación es deshecha, por ej., aplastada o masticada. Los autores de D3 tratan la posibilidad de que las formas de dosificación sean aplastadas o masticadas por un abusador y el concepto de evitar el consumo de drogas según D3 parte en el nivel de deshacer por ej. la forma de dosificación sea mecánicamente destruida.

En contrario, las formas de dosificación según la presente invención, debido a su fuerza de rotura aumentada, no puede ser aplastada por medios convencionales o masticadas y por lo tanto, el concepto de evitar el consumo de drogas de acuerdo a la

presente invención parte en un nivel "anterior", a saber en el nivel de forma de dosificación mecánicamente estable que no puede ser destruida.

No hay relación en D3 que formas de dosificación que tienen una fuerza de rotura de al menos 500 N puedan ser fabricadas, menos que tales formas de dosificación son útiles para la anulación de consumo de drogas.

Es más, D3 no se refiere en absoluto a formas de dosificación que contienen al menos un polímero sintético seleccionado del grupo que consiste en óxidos de polialquileño.

Resumiendo, el concepto de evitar el consumo de drogas por una forma de dosificación oral que tiene una fuerza de rotura de al menos 500 N no es descrito en el arte previo. Así, la materia de la nueva reivindicación 1 no es dada como obvia en los documentos D2 y D3, ya sea considerándolos solos o combinados. Lo mismo aplica para las reivindicaciones restantes directa o indirectamente dependientes de la nueva reivindicación 1.

3. COMPLEMENTO

Para complementar respetuosamente solicitamos al Examinador considere las siguientes solicitudes de patente colombiana relacionada:

3.1. No. 07-079465 (basada en PCT/EP2006/001027 (WO/2006/082099).

La sección experimental de esta solicitud de patente colombiana relacionada demuestra que:

- el componente (C) puede comprender varios polímeros y mezclas de polímeros (ejemplificados polímeros y mezclas de polímeros constituyentes, respectivamente: polímeros de polióxido de etileno) de alto peso molecular, resinas de acrílico (Eudragit® E), polietileno (Stamylan 1965));
- los componentes (B) y el componente opcional (D) no son críticos para la resistencia a la rotura y por esto pueden ser completamente omitidos;
- componentes (B) si está presente, no deteriora las propiedades mecánicas (alta resistencia a la rotura) de las formas de dosis (excipientes ejemplificados: xantan, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilen glicol, alfa-tocoferol, dióxido de silicio altamente disperso) y;
- componente (D), si está presente, no deteriora las propiedades mecánicas (alta resistencia a la rotura) de las formas de dosis (cera ejemplificada: cera de carnauba)

3.2. En forma similar, también puede considerarse la solicitud de patente colombiana relacionada No. 06010699 (basado en PCT/EP2004/008793 (WO/2005/016314).

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 06-128770

Pagina 7 de 7

La sección experimental de esta solicitud de patente colombiana relacionada demuestra que:

- componentes (B) si está presente, no deteriora el perfil de liberación retardada (alta resistencia a la rotura) de las formas de dosis (excipientes ejemplificados: xantan);
- Una forma de dosis conteniendo solo un ingrediente farmacéuticamente activo tal como el componente (A) y un polímero polióxido de alquileño) también muestra un perfil de liberación retardada, es decir, los componentes opcionales, tales como (D), el material de liberación

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

Anexo:

Nuevo capítulo reivindicatorio

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio y los argumentos expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica oral, protegida frente al abuso con una liberación controlada de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para una administración única
 5 diaria, caracterizada porque comprende:
 - el principio activo y/o al menos una de sus sales o derivados (A) farmacéuticamente aceptables,
 - al menos una sustancia auxiliar fisiológicamente compatible (B), seleccionada del
 10 grupo consistente de plastificantes y antioxidantes,
 - al menos un polímero sintético (C), seleccionado desde polióxidos de alquileno teniendo un peso molecular de al menos 500.000 g/mol en una cantidad desde 35 a 99,9 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosis;
 - opcionalmente al menos un material de matriz de liberación sostenida seleccionada
 15 del grupo consistente de éteres de celulosa, ésteres de celulosa y resinas acrílicas;
 - opcionalmente al menos un recubrimiento de liberación retardada seleccionada del grupo consistente de poli(met)acrilatos, polivinilacetatos, alquil celulosas y ésteres de celulosa;
 - opcionalmente al menos una cera (D);
- 20 donde la forma de dosis tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N; y donde el componente (C) y el componente opcionalmente presente (D) sirve de matriz de liberación controlada en la cual el componente (A) está embebido.
2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque como sal está
 25 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, ácido asparagínico y el principio activo.
- 30 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, éter y/o la correspondiente
 35 amida.
5. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 a 4, caracterizada porque están presentes los correspondientes estereoisómeros del principio activo.
- 40 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),
5 opcionalmente prensada para obtener comprimidos o introducida en cápsulas.
8. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el polióxido de alquileo es un polióxido de metileno, polióxido de etileno y/o polióxido de propileno.
- 10 9. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque como polímero (C) está presente un polióxido de etileno de elevado peso molecular.
10. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el polímero (C) es un polímero soluble en agua o expandible en agua.
15
11. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el polióxido de etileno (C) tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.
12. Forma farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada porque el peso
20 molecular del polióxido de etileno (C) es de al menos 1 millón.
13. Forma farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada porque el peso molecular del polióxido de etileno (C) es de 1-15 millones.
- 25 14. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 12, 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.
30
15. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 14, 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.
- 35 16. Forma farmacéutica según la reivindicación 15, CARACTERIZADA porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abeja.
17. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 16, CARACTERIZADA porque al menos un adyuvante (B) sirve como material para la matriz de liberación
40 sostenida.

18. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 17, CARACTERIZADA porque presenta un recubrimiento, preferiblemente un recubrimiento de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor.
- 5 19. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 18, 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
10 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
15 dependencia,
 - d) al menos un emético,
 - e) al menos un colorante como agente disuasorio,
 - f) al menos una sustancia amarga.
- 20 20. Forma farmacéutica según la reivindicación 19, CARACTERIZADA porque el agente irritante según el componente (a) provoca un escozor, un picor, un estornudo, un aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones.
21. Forma farmacéutica según la reivindicación 19 o 20, CARACTERIZADA porque el
25 agente irritante según el componente (a) se basa en una o varias sustancias de al menos una droga de sustancia picante.
22. Forma farmacéutica según la reivindicación 21, CARACTERIZADA porque la droga de sustancia picante es al menos una droga seleccionada del grupa que *consiste en Allii sativi Bulbus, Asari Rizoma c., Herba, Calami Rhizoma, Capsici fructus* (pimiento
30 *picante*), *Capsici fructus acer* (pimienta de cayena), *Curcumae longae Rhizoma, Curcurmae 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
35 seleccionada del grupo que consiste en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici Fructus acer* (pimienta de cayena) y *Pjperis nigri fructus* (pimienta).
23. Forma farmacéutica según la reivindicación 21 o 22, CARACTERIZADA porque el principio activo de la droga de sustancia picante está presente como un compuesto de metoxi(metil)-fenol, un compuesto de amidas ácidas, es un aceite de mostaza o un
40 compuesto de sulfuro o se deriva de uno de tales compuestos.

24. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 21 a 23, 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, xantorizol, 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.
25. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 21 a 24, 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®, CMCNa Na C300P®, Frimulsión BLC-5®, Tylose C300 P®), poli(ácido acrílico) (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de sernilla 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 (Kelcoqel 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 (Vidogurn SP 200®), polisacárido fermentado - gaoa welan (K1A96) y goma xantano (Xantural 180®).
26. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 19 a 25, CARACTERIZADA porque el componente (c) es al menos un antagonista opiode.
27. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 19 a 26, 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.
28. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 19 a 27, CARACTERIZADA porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente compatible.
29. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 19 a 28, 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.

30. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 19 a 29, 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.

31. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 30, 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.

32. Procedimiento según la reivindicación 31, CARACTERIZADA porque la granulación se lleva a cabo según un procedimiento de fusión.

33. Procedimiento según la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque la granulación se lleva a cabo según una granulación húmeda.

34. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 30, 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.

- 5 35. Forma farmacéutica que se puede obtener mediante el procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 31 a 34.