

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/037230 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/28**, 9/20, 9/14, 31/485, 31/4725
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011789
- (22) Internationales Anmeldedatum:
24. Oktober 2003 (24.10.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 50 087.8 25. Oktober 2002 (25.10.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BARTHOLOMÄUS,
Johannes** [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, 52080
Aachen (DE). **LANGNER, Klaus-Dieter** [DE/DE];
Wilhelm-Ziemons-Strasse 35, 52078 Aachen (DE).
- (74) Anwälte: **KUTZNERBERGER, Helga** usw.; Kutzenberger
& Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DOSAGE FORM THAT IS SAFEGUARDED FROM ABUSE

(54) Bezeichnung: GEGEN MISSBRAUCH GESICHERTE DARREICHUNGSFORM

(57) Abstract: The invention relates to a solid dosage form that is safeguarded from abuse, comprising at least one active substance that could be subject to abuse and at least one emetic that is spatially separate from said substance. According to the invention, the active substance or substances are present in the form of at least one sub-unit (a) and the emetic is present in the form of at least one sub-unit (b) and the emetic from sub-unit (b) is not activated in the body if the dosage form has been correctly administered as prescribed.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Missbrauch gesicherte, feste Darreichungsform umfassend wenigstens einen Wirkstoff mit Missbrauchspotential und wenigstens ein davon räumlich getrenntes Emetikum, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (a) und das Emetikum wenigstens in einer Untereinheit (b) vorliegen und das Emetikum aus der Untereinheit (b) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper nicht seine Wirkung entfaltet.

WO 2004/037230 A1

Gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform

Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform umfassend wenigstens einen Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und wenigstens ein davon räumlich getrenntes Emetikum, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (a) und das Emetikum in wenigstens einer Untereinheit (b) vorliegen und das Emetikum aus der Untereinheit (b) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper nicht seine Wirkung entfaltet.

Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Mißbrauchspotential auf, d.h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem medizinischen Bestimmungszweck entsprechen.

So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Erzielen rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

Orale Darreichungsformen, die solche Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, führen üblicherweise selbst bei der Einnahme mißbräuchlich hoher Mengen nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, da die Wirkstoffe im Blut nur langsam anfluten. Um dennoch einen Mißbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen vom Mißbraucher zerkleinert, z.B. gemörsert, und z.B. durch Schnupfen über die Nase appliziert. Bei einer weiteren Form des Mißbrauchs wird der Wirkstoff aus dem durch Zerkleinerung der Darreichungsform erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wäßrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei diesen Formen der Applikation kommt zu einem gegenüber der oralen Applikation beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, eine Darreichungsform für Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential zur Verfügung zu stellen, die bei bestimmungsgemäßer Applikation dessen therapeutische Wirkung gewährleistet, bei einer mißbräuchlichen Einnahme jedoch nicht die vom Mißbraucher gewünschte Wirkung entfaltet.

Diese Aufgabe wurde durch die erfindungsgemäße, gegen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform gelöst, die wenigstens einen Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und wenigstens ein davon räumlich getrenntes Emetikum umfaßt, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (a) und das Emetikum in wenigstens einer Untereinheit (b) vorliegen und das Emetikum aus der Untereinheit (b) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper nicht seine Wirkung entfaltet.

Untereinheiten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind feste Formulierungen, die jeweils neben üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen nur den (die) Wirkstoff(e) oder nur das (die) Emetikum (Emetika) aufweisen. Methoden zur Herstellung entsprechender Untereinheiten sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann in ihren jeweiligen Untereinheiten (a) bzw. (b) jeweils einen oder mehrere Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sowie eines oder mehrere Emetika aufweisen. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform in den entsprechenden Untereinheiten jeweils nur einen Wirkstoff und nur ein Emetikum auf.

Pharmazeutische Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sind, ebenso wie deren einzusetzende Mengen und Verfahren zu ihrer Herstellung, dem Fachmann an sich bekannt und können als solche in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher

Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich besonders zur Verhinderung des Mißbrauchs eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepinen, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

Besonders geeignet ist die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Verhinderung des Mißbrauchs von Opiaten, Opioiden, Tranquillantien sowie weitere Betäubungsmitteln, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-7 α [(*S*)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (Camazepam), (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-*N*-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11*b*-(2chlorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3 β -benzoyloxy-2 β (1 α *H*,5 α *H*)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclophran, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin,

Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 \square -Epoxy-17-methyl-3,6a-morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5 \square -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 \square -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 α -Epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11*b*-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12*b*-dihydro-2,8-dimethyl-12*b*-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmetylen)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4] benzodiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-

dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meproamat), Meptazinol, Metazocin, Methymorphin, *N*, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-*o*-tolyl-4(3*H*)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydriylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo [*b*,*d*]pyran-9(6 α *H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art *Papaver somniferum* gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-*d*][1,4] benzodiazepin-6-(5*H*)-on (Oxazolam), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der Unterart *setigerum*) gehörenden Pflanzen (*Papaver somniferum*), *Papaveretum*, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α , α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydriylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, *N*-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-*N*-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-

phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1*R**,2*R**)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.

Die Verbindungen (1*R**,2*R**)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol und (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol, deren physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Hydrochloriden sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind beispielsweise aus EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich auch zur Verhinderung des Mißbrauchs von Stimulanzien, bevorzugt solcher, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Norpseudoephedrin, Methylphenidat und jeweils ggf. deren entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Basen, Salzen und Solvaten.

Geeignete Emetika zur Verhinderung des Mißbrauchs der Wirkstoffe sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

Vorzugsweise kommt in der erfindungsgemäßen Darreichungsform ein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf Basis des Inhaltsstoffes Emetin, zum Einsatz, wie sie z.B. in „Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe“ von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 beschrieben werden. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform als Emetikum Emetin in einer Menge von ≥ 10 mg, besonders bevorzugt ≥ 20 mg und ganz besonders bevorzugt ≥ 40 mg pro Darreichungsform, d.h. Dosiereinheit auf.

Ebenfalls bevorzugt kommt als Emetikum Apomorphin in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen zum Einsatz, insbesondere in solchen, die zur Verhinderung des parenteralen oder nasalen Mißbrauchs besonders geeignet sind.

Sofern als Emetikum Apomorphin in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegt, beträgt die jeweilige Mmenge pro Dosiereinheit vorzugsweise ≥ 3 mg, besonders bevorzugt ≥ 5 mg und ganz besonders bevorzugt ≥ 7 mg.

Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß das Emetikum aus der Untereinheit bzw. den Untereinheiten (b) der erfindungsgemäßen Darreichungsform bei bestimmungsgemäßer Applikation im Körper praktisch nicht freigesetzt wird, nur in so geringen Mengen freigesetzt wird, daß es keine den Patienten beeinträchtigende Wirkung entfaltet oder bei der Passage durch den Körper des Patienten nur an solchen Freisetzungsorten abgegeben wird, an denen eine für eine Wirksamkeit ausreichende Resorption des Emetikums nicht gegeben ist. Vorzugsweise wird das Emetikum im Körper praktisch nicht freigesetzt.

Der Fachmann versteht, daß diese vorstehend genannten Bedingungen in Abhängigkeit von dem jeweils eingesetzten Emetikum und der Formulierung der Untereinheit (b) bzw. der Darreichungsform variieren können. Die für das jeweilige Emetikum optimale Formulierung kann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Wird die erfindungsgemäße Darreichungsform zum Zwecke der mißbräuchlichen Einnahme des Wirkstoffes manipuliert, z.B. durch zermörsern und ggf. extrahieren des so erhaltenen Pulvers mit einem geeigneten Extraktionsmittel, wird neben dem Wirkstoff auch das Emetikum in einer Form erhalten, in der es von dem Wirkstoff nicht auf einfache Weise zu separieren ist, so daß es bei der Applikation der manipulierten Darreichungsform, insbesondere bei oraler und/oder parenteraler Verabreichung, seine Wirkung im Körper entfaltet und eine Abwehrreaktion des Körpers, nämlich starke Übelkeit bis hin zum Erbrechen, hervorruft und so den Mißbrauch der Darreichungsform verhindert.

Die Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform kann in vielfältiger Art und Weise nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen, wobei die Untereinheiten (a) und (b) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils in beliebiger räumlicher Anordnung zueinander vorliegen können, sofern die vorstehend genannten Bedingungen für die Freisetzung des Emetikums erfüllt sind. Methoden zur Herstellung der Darreichungsformen sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform liegen beide Untereinheiten (a) und (b) in multipartikulärer Form vor, wobei Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets besonders bevorzugt sind und sowohl für die Untereinheit (a) als auch (b) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird, damit keine Separierung der Untereinheiten (a) von (b) durch mechanische Auslese möglich ist. Die multipartikulären Formen weisen bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt von 0,5 bis 2 mm auf.

Die Untereinheiten (a) und (b) in multipartikulärer Form können auch bevorzugt in eine Kapsel abgefüllt, in einer Flüssigkeit oder einem Gel suspendiert oder zu einer Tablette verpreßt werden, wobei die jeweiligen Endformulierungen dergestalt

erfolgen, daß die Untereinheiten (a) und (b) auch in der resultierenden Darreichungsform erhalten bleiben.

Die jeweiligen multipartikulären Untereinheiten (a) bzw (b) mit identischer Formgebung dürfen auch nicht visuell voneinander unterscheidbar sein, damit sie vom Mißbraucher nicht durch einfaches Sortieren voneinander separiert werden können. Dies kann beispielsweise durch das Aufbringen identischer Überzüge gewährleistet werden, die neben dieser Egalisierungsfunktion auch weitere Funktionen übernehmen können, wie z.B. die Retardierung eines oder mehrerer Wirkstoffe oder eine magensaftresistente Ausrüstung der jeweiligen Untereinheiten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Untereinheiten (a) und (b) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet. Bevorzugt sind hierfür die schichtförmigen Untereinheiten (a) und (b) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vertikal oder horizontal zueinander angeordnet, wobei jeweils auch eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (a) und eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (b) in der Darreichungsform vorliegen können, so daß neben den bevorzugten Schichtenfolgen (a)-(b) bzw. (a)-(b)-(a) beliebige andere Schichtenfolgen in Betracht kommen.

Ebenfalls bevorzugt ist eine erfindungsgemäße Darreichungsform, in der die Untereinheit (b) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (a) vollständig umhüllt wird, wobei zwischen diesen Schichten eine ggf. quellbare Trennschicht (c) vorhanden sein kann. Ein entsprechender Aufbau eignet sich bevorzugt auch für die obenstehend genannten multipartikulären Formen, wobei dann beide Untereinheiten (a) und (b) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (c) in ein- und derselben multipartikulären Form formuliert sind.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform bildet die Untereinheit (a) einen Kern, der von der Untereinheit (b) umhüllt wird, wobei letztere wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

Zwischen einer Schicht der Untereinheit (a) und einer Schicht der Untereinheit (b) kann die erfindungsgemäße Darreichungsform jeweils eine oder mehrere, vorzugsweise eine, ggf. quellbare Trennschicht (c) zur räumlichen Trennung der Untereinheit (a) von (b) aufweisen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die schichtförmigen Untereinheiten (a) und (b) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (c) in einer zumindest teilweise vertikalen oder horizontalen Anordnung aufweist, liegt sie bevorzugt in Form einer Tablette, eines Coextrudats oder Laminats vor.

Hierbei kann in einer besonders bevorzugten Ausführungsform die freie Oberfläche der Untereinheit (b) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit(en) (a) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der ggf. vorhandenen Trennschicht(en) (c) mit wenigstens einer die Freisetzung des Emetikums verhindernden Barrierschicht (d) überzogen sein.

Ebenfalls besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform, die eine vertikale oder horizontale Anordnung der Schichten der Untereinheiten (a) und (b) und wenigstens eine dazwischen angeordnete Push-Schicht (p) sowie ggf. eine Trennschicht (c) aufweist, in der sämtliche freie Oberflächen des aus den Untereinheiten (a) und (b), der Push-Schicht (p) und ggf. vorhandener Trennschicht (c) bestehenden Schichtaufbaus mit einem semipermeablen Überzug (e) ausgerüstet sind, der für ein Freisetzungsmedium, d.h. üblicherweise eine physiologische Flüssigkeit, durchlässig, für den Wirkstoff und für das Emetikum im wesentlichen undurchlässig ist, und wobei dieser Überzug (e) im Bereich der Untereinheit (a) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.

Eine entsprechende Darreichungsform ist dem Fachmann beispielsweise unter der Bezeichnung orales osmotisches therapeutisches System (OROS), ebenso wie geeignete Materialien und Verfahren zu dessen Herstellung, u.a. aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform hat die Untereinheit (a) der erfindungsgemäßen Darreichungsform die Form einer Tablette, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit einer das Emetikum enthaltenden Barrierschicht (d) bedeckt ist.

Der Fachmann versteht, daß die bei der Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils zum Einsatz kommenden Hilfsstoffe der Untereinheit(en) (a) bzw. (b) sowie ggf. der vorhandenen Trennschicht(en) (c) und/oder der Barrierschicht(en) (d) in Abhängigkeit von deren Anordnung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform, der Applikationsart sowie in Abhängigkeit von dem jeweiligen Wirkstoff und dem Emetikum variieren. Die Materialien, die über die jeweils erforderlichen Eigenschaften verfügen sind, dem Fachmann an sich bekannt.

Sofern die Freisetzung des Emetikums aus der Untereinheit (b) der erfindungsgemäßen Darreichungsform mit Hilfe einer Umhüllung, vorzugsweise einer Barrierschicht, verhindert wird, kann die Untereinheit aus üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien bestehen.

Ist eine entsprechende Barrierschicht (d) zur Verhinderung der Freisetzung des Emetikums nicht vorgesehen, sind die Materialien der Untereinheiten so zu wählen, daß eine Freisetzung des Emetikums aus der Untereinheit (b) praktisch ausgeschlossen ist.

Bevorzugt können hierzu die nachstehend aufgeführten Materialien zum Einsatz kommen, die auch für den Aufbau der Barrierschicht geeignet sind:

Bevorzugte Materialien können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Glucanen, Skleroglucanen, Mannanen, Xanthenen, Copolymeren aus Poly[bis(p-carboxyphenoxy)propan und Sebacinsäure, vorzugsweise in einem Molverhältnis von 20:80 (unter der Bezeichnung Polifeprosan 20® am Markt geführt), Carboxymethylcellulosen, Celluloseethern, Celluloseestern, Nitrocellulosen, Polymeren auf Basis von (Meth)acrylsäure sowie deren Estern, Polyamiden, Polycarbonaten, Polyalkylenen, Polyalkylenglykolen, Polyalkylenoxiden, Polyalkylenterephthalate, Polyvinylalkohole, Polyvinylether, Polyvinylester,

halogenierte Polyvinyle, Polyglykolide, Polysiloxane sowie Polyurethane und deren Copolymeren.

Besonders geeignete Materialien können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Celluloseacetat, Cellulosepropionat (von niederem, mittlerem oder erhöhtem Molekulargewicht), Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphtalat, Carboxymethylcellulose, Cellulosetriacetat, Natrium-Cellulosesulfat, Polymethylmethacrylat, Polyethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyisobutylmethacrylat, Polyhexylmethacrylat, Polyisodecylmethacrylat, Polylaurylmethacrylat, Polyphenylmethacrylat, Polymethylacrylat, Polyisopropylacrylat, Polyisobutylacrylat, Polyoctadecylacrylat, Polyethylen, Polyethylen niederer Dichte, Polyethylen hoher Dichte, Polypropylen, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Polyethylenterephtalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylisobutylether, Polyvinylacetat und Polyvinylchlorid.

Besonders geeignete Copolymere können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Copolymeren aus Butylmethacrylat und Isobutylmethacrylat, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäure mit erhöhtem Molekulargewicht, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäuremonoethylester, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid sowie Copolymeren aus Vinylalkohol und Vinylacetat.

Weitere, zur Formulierung der Barrierschicht besonders geeignete, biologisch abbaubare Materialien sind Stärke gefülltes Polycaprolacton (WO98/20073), aliphatische Polyesteramide (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), aliphatische und aromatische Polyesterurethane (DE 19822979), Polyhydroxyalkanoate, insbesondere Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvaleriate), Casein (DE 4 309 528), Polylactide und Copolylactide (EP 0 980 894 A1). Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Ggf. können die vorstehend genannten Materialien mit weiteren üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glycerylmonostearat, halbsynthetischen Triglyceridderivaten, halbsynthetischen Glyceriden, hydriertem Rizinusöl, Glycerylpalmitostearat, Glycerylbehenat, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Natriumstearat, Talkum, Natriumbenzoat, Borsäure und kolloidalem Silica, Fettsäuren, substituierten Triglyceriden, Glyceriden, Polyoxyalkylenglykolen und deren Derivate abgemischt werden.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Trennschicht (c) aufweist, kann diese, ebenso wie die nicht von einer Barrierschicht umhüllte Untereinheit (b) vorzugsweise aus den vorstehend, für die Barrierschicht beschriebenen Materialien bestehen. Der Fachmann versteht, daß auch über die Dicke der Trennschicht jegliche Freisetzung des Emetikums aus der jeweiligen Untereinheit gesteuert werden kann.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Verabreichung eines oder mehrerer Wirkstoffe eignet sich besonders zur Verhinderung eines oralen, nasalen und/oder parenteralen Mißbrauchs solcher Wirkstoffe.

Dabei können auch ein oder mehrere Wirkstoffe zumindest teilweise in retardierter Form vorliegen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge. Die Wirkstoffabgabe muß aber so gesteuert sein, daß bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe praktisch komplett freigesetzt wird, bevor das Emetikum eine beeinträchtigende Wirkung entfalten kann.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie bevorzugt auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst. Durch diesen Überzug kann erreicht werden, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform den Magentrakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im

Darmtrakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf. Die Untereinheit (b) ist dann vorzugsweise so zu formulieren, daß das Emetikum im Körper praktisch nicht freigesetzt wird.

Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen magensaftresistenter Überzüge sind dem Fachmann beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers bekannt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Menge des Emetikums in der erfindungsgemäßen Darreichungsform so gewählt, daß bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation keine negative Wirkung hervorgerufen wird. Wird jedoch die vorgesehene Dosierung der Darreichungsform versehentlich, insbesondere durch Kinder, oder beim Mißbrauch überschritten, wird Übelkeit bzw. Brechreiz hervorgerufen. Die jeweilige Menge des Emetikums, die vom Patienten bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation noch toleriert wird, kann vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen haben den Vorteil, daß sie gegen nasalen und/oder parenteralen sowie ggf. auch gegen oralen Mißbrauch geschützt sind, ohne daß bei bestimmungsgemäßer Applikation eine Beeinträchtigung des zu therapierenden Patienten oder eine Verminderung der Wirksamkeit des jeweiligen Wirkstoffes zu befürchten ist. Sie lassen sich einfach und vergleichsweise kostengünstig produzieren.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:

Die nachstehenden Mengenangaben beziehen sich jeweils auf eine Darreichungsform. Eine Charge eines Herstellgangs bestand aus 1000 Darreichungsformen.

Beispiel 1

Manteltabletten

Kern

Emetin	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	50 mg

Emetin und fein gepulvertes Hydriertes Rizinusöl wurden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

Mantel

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	165 mg
Lactose Monohydrat	165 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

Alle Mantelbestandteile wurden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten werden ca. 250 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der 6,5 mm Kern zentriert eingelegt, die restlichen 250 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 2

Manteltabletten

Kern

Emetin	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	50 mg

Emetin und fein gepulvertes Hydriertes Rizinusöl wurden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

Mantel

Oxycodon-Hydrochlorid	30 mg
Srühgetrocknete Lactose	300 mg
Eudragit RSPM	70 mg
Stearylalkohol	115 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Talkum	10 mg

Oxycodon-Hydrochlorid, sprühgetrocknete Lactose und Eudragit RSPM wurden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermisch. Während des Mischens wurde die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granuliert Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wurde in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und durch ein 2,5 mm Sieb gesiebt. Anschließend wurde das Granulat erneut wie vor beschrieben getrocknet und durch ein 1,5 mm Sieb gesiebt. Der Stearylalkohol wurde bei 60-70°C geschmolzen und in einem Mischer zu dem Granulat gegeben. Nach dem Abkühlen wurde die Masse durch ein 1,5 mm Sieb gesiebt. Vom so erhaltenen Granulat wurde in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten ca. 265 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der 6,5 mm Kern zentriert eingelegt, die restlichen 265 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 3

Manteltabletten

Kern

Emetin	50 mg
Sprühgetrocknete Lactose	46 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	2 mg

Alle Bestandteile wurden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

Überzug auf Kern

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg

Die Überzugsbestandteile wurden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) gelöst und auf die Kerne gesprüht.

Mantel

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	165 mg
Lactose Monohydrat	165 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

Alle Mantelbestandteile wurden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten wurden ca. 250 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der mit Celluloseacetat überzogene Kern zentriert eingelegt, die restlichen 250 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 4**Multipartikuläre Form****Emetika Pellets**

Emetin	50 mg
Lactose	15 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	30 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	5 mg

Alle Bestandteile wurden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wurde die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granuliert Masse bildete. Das so erhaltene Granulat wurde in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

Überzug auf Emetika Pellets

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Titandioxid	0,5 mg

Mengenangaben pro 100 mg Emetikapellets

Celluloseacetat und Macrogol wurden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets betrug.

Analgetika Pellets

Nonpareils 0,5 mm (Saccharose-Maisstärke Starter Pellets, Fa. Werner)	50 mg
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Povidon K 30	30 mg
Talkum	10 mg

Morphinsulfat und Povidon wurden in Gereinigtem Wasser gelöst und Talkum wird in der Lösung dispergiert. Die Suspension wurde bei 60°C auf die Nonpareils aufgesprüht und getrocknet. Die Pellets wurden mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

Überzug auf Analgetika Pellets

Ethylcellulose Dispersion (Aquacoat ECD30, FMC Corporation)	10,0 mg
Glycerolmonostearat	2,0 mg
Talkum	2,0 mg
Titandioxid	1,0 mg

Mengenangaben pro 150 mg Analgetika Pellets, Ethylcellulosegewichtsangabe als Trockenmasse aus der 30%igen Dispersion des Handelsprodukts.

Ethylcellulose Dispersion wurde 1:0,5 mit Gereinigtem Wasser gemischt und das Glycerolmonostearat unter mindestens zwei stündigem Rühren eingearbeitet. Talkum und Titandioxid wurden in 0,5 Teilen Wasser (Berechnungsbasis aus der 1:0,5 Mischung der Ethylcellulose Dispersion) dispergiert und mit der Ethylcellulosedispersion gemischt. Die Analgetika Pellets wurden in einer Wirbelschichtanlage mit der Dispersion besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets betrug.

Endformulierung in Kapseln

Pro Kapsel wurden jeweils 110 mg überzogene Emetika Pellets und 165 mg überzogene Analgetika Pellets gemischt und in Hartgelatine-kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Beispiel 5

Manteltabletten

Kern

Emetinhydrochlorid-Pentahydrat	60 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	40 mg

Emetinhydrochlorid-Pentahydrat und fein gepulvertes Hydriertes Rizinusöl wurden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

Überzug auf Kern

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg

Die Überzugsbestandteile wurden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) als 3,8% ige Lösung gelöst und auf die Kerne gesprüht.

Mantel

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	165 mg
Lactose Monohydrat	165 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

Alle Mantelbestandteile wurden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten wurden ca. 250 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der mit Celluloseacetat überzogene 6,5 mm Kern zentriert eingelegt, die restlichen 250 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

Beispiel 6

Orales osmotisches therapeutisches System (OROS)

Wirkstoffschicht

Morphinsulfat Pentahydrat	125 mg
Macrogol 200 000	280 mg
Povidon (MG _N 40 000)	26 mg
Magnesiumstearat	4 mg

Morphinsulfat und Macrogol wurden in einem Planetenmischer trocken gemischt und anschließend unter langsamer Zugabe einer Lösung des Povidon in 115 mg Ethanol zu einer feuchten Masse angeteigt, die dann durch ein 0,8 mm Sieb getrieben wurden. Nach 24 Stunden Trocknen bei Raumtemperatur in einem Abzug wurden die Partikel zusammen mit dem Magnesiumstearat durch ein 1,0 mm Sieb getrieben und in einem Containermischer gemischt.

Push-Schicht

Methylhydroxypropylcellulose 6 mPas	13 mg
Natriumchlorid	80 mg
Macrogol 7 000 000	166 mg
Magnesiumstearat	1 mg

Natriumchlorid, Macrogol und die Hälfte der Methylhydroxypropylcellulose wurden in einem Wirbelschichtgranulator 3 Minuten trocken gemischt und anschließend durch Aufsprühen einer Lösung der zweiten Hälfte der Methylhydroxypropylcellulose in 75 mg unter Zufuhr von Warmluft granuliert und getrocknet. Das Granulat wurde anschließend zusammen mit dem Magnesiumstearat durch ein 2,5 mm Sieb in einer Comil getrieben.

Emetikaschicht

Emetin	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	50 mg

Emetin und Hydriertes Rizinusöl wurden in einer Tablettenpresse mit einem 10 mm Vorpreßstempel zu Preßlingen von ca. 250 mg vorgepreßt. Anschließend wurde die Vorpreßlinge mittels eines Brechers und eines Siebes von 1,0 mm zerkleinert.

Herstellung der 3-Schichttabletten

Pro Tablette wurden 100 mg des Granulates der Emetikaschicht, 260 mg der Push-Schicht und 435 mg der Wirkstoffschicht nacheinander in die Matrize einer geeigneten Tablettenpresse gefüllt und zu einer 3-Schichttablette verpreßt.

Überzug auf Kern

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	38 mg
Macrogol 3350	2 mg

Die Überzugsbestandteile wurden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) als 3,8% ige Lösung gelöst und auf die Kerne gesprüht. Durch den Überzug wurden zwei Löcher von 0,75 mm gebohrt um die Wirkstoffschicht mit der äußeren Umgebung des Systems zu verbinden.

Beispiel 7

Orales osmotisches therapeutisches System

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 6 mit dem Unterschied, daß die Emetikaschicht die folgende Zusammensetzung aufwies:

Emetinhydrochlorid-Pentahydrat	60 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	40 mg

Emetinhydrochlorid-Pentahydrat und Hydriertes Rizinusöl werden in einer Tablettenpresse mit einem 10 mm Vorpreßstempel zu Preßlingen von ca. 250 mg vorgepreßt. Anschließend werden die Vorpreßlinge mittels eines Brechers und eines Siebes von 1,0 mm zerkleinert. Alle übrigen Herstellschritte erfolgen wie in Beispiel 6 dargestellt.

Patentansprüche:

1. Gegen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform umfassend wenigstens einen Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und wenigstens ein davon räumlich getrenntes Emetikum, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (a) und das Emetikum in wenigstens einer Untereinheit (b) vorliegen und das Emetikum aus der Untereinheit (b) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper nicht seine Wirkung entfaltet.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe pharmazeutische Wirkstoffe aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepinen, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln ausgewählt worden sind.
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffe bzw. die Wirkstoffe ausgewählt worden sind aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (\pm)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-7 α [(*S*)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbammat (Camazepam), (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-*N*-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-

benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11*b*-(2chlorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3 β -benzoyloxy-2 β (1 α *H*,5 α *H*)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbitol), Cyclorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 \square -Epoxy-17-methyl-3,6 α -morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4 benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5 \square -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 \square -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 α -Epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11*b*-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-

Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-
d][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-
methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-
diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-
4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol
(Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-
methyl-1-piperazinylmethyl)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4] benzodiazepin-
1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-
benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-
methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-
dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-
methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)- α -
methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-
propyltrimethylendicarbammat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin,
Methylmorphin, *N*, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-
Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-*o*-tolyl-4(3*H*)-
chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat]
(Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure
(Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon),
Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-
a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil),
4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-*trans*-3-
(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo
[*b*, *d*]pyran-9(6 α *H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin,
1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nimetazepam), 7-
Nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-
1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-
Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin,
Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art *Papaver somniferum* gehörenden
Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on
(Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11*b*-tetrahydro-2-methyl-11*b*-
phenyloxazolo[3,2-*d*][1,4] benzodiazepin-6-(5*H*)-on (Oxazolam), 4,5 α -Epoxy-14-
hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon,
Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der

- Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α,α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1*R**,2*R**)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.
4. Darreichungsform gemäß Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Stimulanz ausgewählt worden ist aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Norpseudoephedrin, Methylphenidat und jeweils ggf. deren entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Basen, Salzen und Solvaten.

5. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Emetikum auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf dem Inhaltsstoff Emetin basiert, und/oder Apomorphin ist.
6. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß beide der Untereinheiten (a) und (b) in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapselfn, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. zu Tabletten verpreßt, in Kapseln abgefüllt oder in einer Flüssigkeit oder einem Gel suspendiert, vorliegen, wobei sowohl für die Untereinheit (a) als auch (b) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird.
7. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweiligen weitgehend identisch gestalteten multipartikulären Formen der Untereinheit (a) bzw (b) auch visuell nicht unterscheidbar sind.
8. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheiten (a) und (b) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet sind.
9. Darreichungsform gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die schichtförmigen Untereinheiten (a) und (b) vertikal oder horizontal zueinander angeordnet sind.
10. Darreichungsform gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (b) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (a) vollständig umhüllt wird.
11. Darreichungsform gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (a) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (b) umhüllt wird, wobei diese Umhüllung wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

12. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den Schichten der Untereinheiten (a) und (b) wenigstens eine, ggf. quellbare Trennschicht (c) angeordnet ist.
13. Darreichungsform gemäß Anspruch 8, 9 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Tablette vorliegt.
14. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 8, 9, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, die freie Oberfläche der Untereinheit (b) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit (a) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der ggf. vorhandenen Trennschicht (c) mit wenigstens einer die Freisetzung des Emetikums verhindernden Barrierschicht (d) überzogen ist.
15. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 8, 9, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie zwischen den Untereinheiten (a) und (b) eine Push-Schicht (p) aufweist und sämtliche freie Oberflächen des Schichtaufbaus aus den Untereinheiten (a) und (b), der Push-Schicht (p) und ggf. der Trennschicht (c) mit einem semipermeablen Überzug (e) ausgerüstet sind, der für das Freisetzungsmedium durchlässig, für den Wirkstoff und für das Emetikum im wesentlichen undurchlässig ist, und wobei dieser Überzug (e) im Bereich der Untereinheit (a) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.
16. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (a) die Form einer Tablette hat, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit wenigstens einer das Emetikum enthaltenden Barrierschicht (d) bedeckt ist.
17. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen Wirkstoff zumindest teilweise in retardierter Form aufweist.

18. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 zur oralen Verabreichung.
19. Darreichungsform gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/11789

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/28 A61K9/20 A61K9/14 A61K31/485 A61K31/4725

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 529 583 A (PORTER GARRY L) 16 July 1985 (1985-07-16)	1-7
Y	column 1, line 35-41 column 3, line 38 -column 4, line 58 claims 1,7; examples 1-7 ----	8-19
X	US 4 175 119 A (PORTER GARRY L) 20 November 1979 (1979-11-20)	1-7
Y	column 1, line 40-43 column 2, line 13 -column 4, line 3; claims 21-53; examples I-IV ---- -/--	8-19

Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 2 February 2004	Date of mailing of the international search report 13/02/2004
---	---

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Toulacis, C
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/11789

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03 013538 A (EURO CELTIQUE SA ;CARPANZO ANTHONY E (US); WRIGHT CURTIS IV (US)) 20 February 2003 (2003-02-20) page 2, line 21-25 page 3, line 19-26 page 3, line 33-35 page 4, line 1-16 page 10, line 18-24 page 24, line 1-3 claims; examples 1,2 ---	1-10
A	WO 97 33566 A (ALZA CORP) 18 September 1997 (1997-09-18) the whole document -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/11789

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4529583	A	16-07-1985	US 4459278 A	10-07-1984
US 4175119	A	20-11-1979	NONE	
WO 03013538	A	20-02-2003	WO 03013538 A1 US 2003044458 A1	20-02-2003 06-03-2003
WO 9733566	A	18-09-1997	AT 211906 T AU 2059297 A DE 69709646 D1 DE 69709646 T2 DK 914097 T3 EP 0914097 A2 ES 2168610 T3 HK 1019705 A1 PT 914097 T WO 9733566 A2 US 5866164 A	15-02-2002 01-10-1997 21-02-2002 14-08-2002 29-04-2002 12-05-1999 16-06-2002 25-10-2002 28-06-2002 18-09-1997 02-02-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11789

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/28 A61K9/20 A61K9/14 A61K31/485 A61K31/4725

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 529 583 A (PORTER GARRY L) 16. Juli 1985 (1985-07-16)	1-7
Y	Spalte 1, Zeile 35-41 Spalte 3, Zeile 38 -Spalte 4, Zeile 58 Ansprüche 1,7; Beispiele 1-7 ---	8-19
X	US 4 175 119 A (PORTER GARRY L) 20. November 1979 (1979-11-20)	1-7
Y	Spalte 1, Zeile 40-43 Spalte 2, Zeile 13 -Spalte 4, Zeile 3; Ansprüche 21-53; Beispiele I-IV ---	8-19
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 2. Februar 2004	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 13/02/2004
--	--

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Toulacis, C
---	--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11789

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 03 013538 A (EURO CELTIQUE SA ;CARPANZO ANTHONY E (US); WRIGHT CURTIS IV (US)) 20. Februar 2003 (2003-02-20) Seite 2, Zeile 21-25 Seite 3, Zeile 19-26 Seite 3, Zeile 33-35 Seite 4, Zeile 1-16 Seite 10, Zeile 18-24 Seite 24, Zeile 1-3 Ansprüche; Beispiele 1,2 -----	1-10
A	WO 97 33566 A (ALZA CORP) 18. September 1997 (1997-09-18) das ganze Dokument -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
 PCT/EP 03/11789

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4529583	A	16-07-1985	US 4459278 A	10-07-1984
US 4175119	A	20-11-1979	KEINE	
WO 03013538	A	20-02-2003	WO 03013538 A1 US 2003044458 A1	20-02-2003 06-03-2003
WO 9733566	A	18-09-1997	AT 211906 T AU 2059297 A DE 69709646 D1 DE 69709646 T2 DK 914097 T3 EP 0914097 A2 ES 2168610 T3 HK 1019705 A1 PT 914097 T WO 9733566 A2 US 5866164 A	15-02-2002 01-10-1997 21-02-2002 14-08-2002 29-04-2002 12-05-1999 16-06-2002 25-10-2002 28-06-2002 18-09-1997 02-02-1999