



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 12 160 T2 2007.10.31

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 513 532 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 12 160.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US03/18256

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 757 468.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/103673

(86) PCT-Anmeldetag: 10.06.2003

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 18.12.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 16.03.2005

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 28.02.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 31.10.2007

(30) Unionspriorität:

387800 P 10.06.2002 US

(73) Patentinhaber:

EURO-CELTIQUE S.A., Luxemburg, LU

(74) Vertreter:

Maiwald Patentanwaltsgeellschaft mbH, 80335
München

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

B09B 3/00 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR

(72) Erfinder:

BAKER, Carl J., Middletown, NY 10941-5004, US;
SHEVCHUK, Ihor, Yonkers, NY 10710, US

(54) Bezeichnung: ENTSORGUNGSSYSTEME FÜR TRANSDERMAL ABGABEVORRICHTUNGEN ZUR VERHINDERUNG DES MISSBRAUCHS VON DARIN ENTHALTENEN WIRKSTOFFEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Vorliegende Erfindung betrifft ein Entsorgungssystem zum Verhindern, Hemmen und/oder Vermindern des absichtlichen und/oder versehentlichen Missbrauchs einer transdermalen Abgabevorrichtung („TDD“), die einen pharmazeutischen Wirkstoff, wie ein Opioid, enthält. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Entsorgen einer TDD und/oder zum Verhindern des Missbrauchs einer TDD oder eines Inhaltsstoffs einer TDD.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Transdermale Dosierungsformen sind eine zum Verabreichen einer Vielzahl verschiedener therapeutischer Wirkstoffe, einschließlich aber nicht beschränkt auf Analgetika, wie etwa Opioid-Analgetika, bequeme Dosierungsform. Typische Opioid-Analgetika schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Fentanyl, Buprenorphin, Etorphine und andere hochwirksame Narkotika. Andere therapeutische Wirkstoffe, die durch ein transdermales Abgabesystem verabreicht werden können, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Anti-Emetika (Scopolamin), kardiovaskuläre Mitteln (Nitrate und Clonidin), Hormone (Östrogen und Testosteron), Nikotin, Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel, etc.

[0003] Die gebräuchlichste transdermale Dosierungsform ist ein diffusionsgetriebenes transdermales System (transdermales Pflaster), das entweder ein Flüssigkeitsreservoir oder ein Matrixsystem mit einem Arzneistoff im Klebstoff verwendet. Andere transdermale Dosierungsformen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf topische Gele, Lotionen, Salben, transmukosale Systeme und Vorrichtungen sowie iontophoretische (elektrische Diffusion) Abgabesysteme.

[0004] Transdermale Dosierungsformen sind besonders nützlich bei der zeitlich festgelegten Freisetzung und verzögerten Freisetzung von Wirkstoffen. Viele Dosierungsformen und insbesondere jene zur zeitlich festgelegten und verzögerten Freisetzung von Wirkstoff(en) enthalten jedoch große Mengen an Wirkstoff(en), oftmals ein Vielfaches der tatsächlich absorbierten Dosis. Die Dosierungsform enthält oftmals einen Wirkstoffüberschuss oder gibt weniger als die Gesamtmenge ihres Wirkstoffs an den behandelten Patienten ab. Dies führt dazu, dass ein Großteil des Wirkstoffs nach Verwendung in der Dosierungsform verbleibt. Sowohl die nicht verwendete Dosierungsform als auch der Teil des Wirkstoffs, der nach Verwendung in der Dosierungsform verbleibt, können Gegenstand eines rechtswidrigen Missbrauchs sein, insbesondere wenn der Wirkstoff ein Narkotikum oder eine unter Kontrolle stehende Substanz ist. Beispielsweise können verwendete Dosierungsformen, die überschüssiges oder nicht verwendetes Opioid enthalten, durch Kauen oder Extraktion durch einen Drogenabhängigen unbefugt verwendet werden. Selbst sorgfältige Entsorgung der verwendeten Dosierungsformen ist möglicherweise nicht vollständig wirksam zur Verhinderung des Missbrauchs, insbesondere bei unvollständiger oder teilweiser Einhaltung.

[0005] U.S. Patent Nr. 5,804,215 an Cubbage et al. betrifft ein Entsorgungssystem für ein transdermales Pflaster, das ein Medikament, wie Nikotin, enthält, umfassend ein mit Klebstoff beschichtetes bewegliches reißbeständiges Substrat. Das gebrauchte transdermale Pflaster wird auf das Substrat geklebt, um das transdermale Pflaster einzukapseln und den Zugang dazu zu verhindern. Klebstoffe auf Kautschukbasis werden von Cubbage bevorzugt.

[0006] U.S. Patent Nr. 5,149,538 an Granger et al. und 5,236,714 an Lee et al. treffen jeweils missbrauchs-sichere Dosierungsformen für die transdermale Verabreichung von Opoiden. In diesen Patenten werden die transdermalen Pflaster jeweils mit einem Opioid-Antagonisten versehen, der aus dem Pflaster extrahiert werden soll, wenn das Pflaster gekauft oder einem Extraktionsverfahren unterzogen wird. Der Opioid-Antagonist soll jeglichen euphorischen Effekt, der durch Missbrauch der Dosierungsform angestrebt wird, blockieren.

[0007] Versehentlicher und/oder absichtlicher Missbrauch von transdermalen Abgabevorrichtungen bleibt ein erhebliches Gesundheitsproblem. Daher besteht ein Bedarf an Entsorgungssystemen für ein transdermales Abgabesystem, die für Missbrauch weniger anfällig sind als gegenwärtig im Stand der Technik bekannt.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft ein TDD-Entsorgungssystem, umfassend mindestens ein erstes Substrat, das eine Klebstoffbeschichtung auf einer der Flächen aufweist; und eine oder mehrere der folgenden Komponenten, die mindestens in oder auf einer der Klebstoffbeschichtungen oder in oder auf dem ers-

ten Substrat zugegen sind oder jegliche Kombinationen davon:

- (a) ein Monomer und mindestens ein Co-Monomer;
- (b) einen Initiator und ggf. mindestens einen Co-Initiator;
- (c) mindestens ein Quervernetzungsmittel; und
- (d) mindestens ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel, z.B. einen Opioid-Antagonisten zur Verwendung mit einer TDD, umfassend einen Opioid-Agonisten.

[0009] Eine andere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein TDD-Entsorgungssystem, weiterhin umfassend eine oder mehrere der folgenden Komponenten, die mindestens in oder auf einer der Klebstoffbeschichtungen oder in oder auf einem zweiten Substrat zugegen sind oder jegliche Kombinationen davon:

- (a) ein Monomer und ggf. mindestens ein Co-Monomer;
- (b) einen Initiator und ggf. mindestens einen Co-Initiator;
- (c) mindestens ein Quervernetzungsmittel; und
- (d) mindestens ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel.

[0010] Eine zusätzliche Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Kit, umfassend eine transdermale Abgabevorrichtung, umfassend mindestens einen Wirkstoff; und ein TDD-Entsorgungssystem, wobei das TDD-Entsorgungssystem umfasst:

- (i) mindestens ein erstes Substrat, das eine Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon aufweist; und
 - (ii) eine oder mehrere der folgenden Komponenten, die in oder auf der Klebstoffbeschichtung oder in oder auf dem ersten Substrat zugegen sind oder jegliche Kombinationen davon:
- (a) ein Monomer und ggf. mindestens ein Co-Monomer;
 - (b) einen Initiator und ggf. mindestens einen Co-Initiator;
 - (c) mindestens ein Quervernetzungsmittel; und
 - (d) mindestens ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel.

[0011] In einer Ausführungsform umfasst das TDD-Entsorgungssystem mindestens ein nicht μ -Opioid-Deaktivierungsmittel, das mindestens in oder auf der Klebstoffbeschichtung oder in oder auf dem ersten und/oder zweiten Substrat zugegen ist oder jegliche Kombinationen davon.

[0012] Eine andere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Kit, umfassend eine transdermale Abgabevorrichtung, die mindestens einen Wirkstoff enthält; und ein TDD-Entsorgungssystem, umfassend mindestens ein erstes starres, nicht planares Substrat mit einer Klebstoffbeschichtung auf mindestens einer Fläche.

[0013] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Kit, umfassend eine transdermale Abgabevorrichtung, umfassend Buprenorphin oder eine pharmazeutisch verträgliche Form oder Derivat von Buprenorphin; und ein TDD-Entsorgungssystem, umfassend mindestens ein erstes Substrat mit einer Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon.

[0014] Eine zusätzliche Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Kit, umfassend eine transdermale Abgabevorrichtung, umfassend Fentanyl oder eine pharmazeutisch verträgliche Form oder Derivat von Fentanyl; und ein TDD-Entsorgungssystem, umfassend mindestens ein erstes Substrat mit einer Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon.

[0015] Eine zusätzliche Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Kit, umfassend eine transdermale Abgabevorrichtung, umfassend Oxycodon oder eine pharmazeutisch verträgliche Form oder Derivat von Oxycodon; und ein TDD-Entsorgungssystem, umfassend mindestens ein erstes Substrat mit einer Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon.

[0016] Eine andere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein TDD-Entsorgungssystem, umfassend mindestens ein erstes Substrat mit einer Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon, wobei der Klebstoff ein Klebstoff auf Silikonbasis ist.

[0017] Eine andere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein TDD-Entsorgungssystem, umfassend mindestens ein erstes Substrat mit einer Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon, wobei der Klebstoff ein Klebstoff auf Acrylatbasis ist.

[0018] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein TDD-Entsorgungssystem und/oder ein Kit, das dieses umfasst, wobei das erste Substrat des TDD-Entsorgungssystems eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften aufweist:

- (a) im Wesentlichen lösungsmittelundurchlässig;
- (b) im Wesentlichen nicht lösungsmittelquellbar;
- (c) im Wesentlichen reißfest; und
- (d) im Wesentlichen schnittresistent.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0019] [Fig. 1A–Fig. 1D](#) zeigen jeweils ein TDD-Entsorgungssystem gemäß der vorliegenden Erfindung mit einer Fläche zum Immobilisieren und Isolieren einer einzelnen TDD, wie einem Pflaster oder Mehrfach-TDD.

[0020] [Fig. 2A–Fig. 2C](#) zeigen TDD der Form Reservoir-Typ, Polymermatrix-Typ bzw. vom Typ mit Wirkstoff im Klebstoff.

[0021] [Fig. 3](#) zeigt ein TDD-Entsorgungssystem, enthaltend ein Gemisch von Monomeren, einem Initiator, ggf. einem Quervernetzungsmittel und auch einem Deaktivierungsmittel ggf. in einem Gemisch mit einem Degradationsmittel innerhalb des gleichen Bereichs.

[0022] [Fig. 4](#) zeigt ein TDD-Entsorgungssystem mit einem Deaktivierungsmittel ggf. im Gemisch mit einem Degradationsmittel in einem ersten Bereich und einem Gemisch von Monomeren, einem Initiator und ggf. einem Quervernetzungsmittel in einem zweiten Bereich.

[0023] [Fig. 5–Fig. 10](#) zeigen jeweils die Menge an Buprenorphin (BUP), die aus einer TDD aus [Fig. 2B](#) durch Extraktion mit destilliertem Wasser Ethylacetat, Ethanol, Ethylether, Aceton bzw. Methanol extrahierbar und daher einem Missbrauch zugänglich sind und als die TDD in einem Buprenorphin TDD-Entsorgungssystem aus [Fig. 1B](#) immobilisiert und isoliert wurde.

[0024] [Fig. 11](#) zeigt ein okklusives TDD-Entsorgungssystem gemäß der vorliegenden Erfindung, gebunden als Buch in der Form eines Blatts oder mehrerer Blätter, jeweils mit einem Bereich zum Immobilisieren und Isolieren einer einzelnen TDD, wie einem Pflaster oder Mehrfach-TDD.

[0025] [Fig. 12A–D](#) zeigen ein okklusives TDD-Entsorgungssystem gemäß der vorliegenden Erfindung, gebunden in einem Buch in Form von mehreren zweifach gefalteten Blättern, jeweils mit einem Bereich zum Immobilisieren und Isolieren einer einzelnen TDD, wie einem Pflaster oder Mehrfach-TDD.

[0026] [Fig. 13](#) zeigt ein Kit gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich eines Behälters, der eine oder mehrere transdermale Abgabevorrichtungen und ein TDD-Entsorgungssystem in Form eines Booklets enthält, das an einer Außenseite des Behälters befestigt ist.

[0027] [Fig. 14](#) zeigt ein TDD-Entsorgungssystem gemäß der vorliegenden Erfindung, umfassend zwei starre, nicht planare Substrate.

DEFINITIONEN

[0028] Der Begriff „transdermale Abgabevorrichtung“ oder „TDD“, wie hier verwendet, bezieht sich auf eine Vorrichtung, die, wenn sie mit der Haut eines Patienten kontaktiert wird, eine therapeutisch wirksame Menge eines biologischen Wirkstoffs, wie etwa einer pharmazeutischen Verbindung, z.B. einem Opioid, durch die Haut in den systemischen Kreislauf transdermal abgeben kann.

[0029] Der Begriff „Opioid“, wenn hier isoliert verwendet, bezieht sich auf eine Verbindung mit μ -Opioid-Rezeptoragonist-Aktivität.

[0030] Wie hier verwendet, beziehen sich die Begriffe „nicht μ -Opioid“ und „nicht μ -Opioid-Agonist“ auf einen Wirkstoff, der ggf. stereospezifisch an jeglichen κ -Opioid-Rezeptor, δ -Opioid-Rezeptor und/oder ORL-1-Opioid-Rezeptor bindet, aber bezeichnenderweise nicht an einen μ -Opioid-Rezeptor, und Agonistaktivität erzeugt.

[0031] Wie hier verwendet, ist der Begriff „Deaktivierungsmittel“ synonym mit dem Begriff „Degradationsmittel“ und schließt „Inaktivierungsmittel“ ein.

[0032] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff „nicht μ -Opioid-Deaktivierungsmittel“ auf ein Mittel, das nicht μ -Opioid-Agonisten deaktiviert oder abbaut, aber welches einen Opioid-Agonisten, wie hier definiert, nicht

deaktiviert oder abbaut.

[0033] Selbstverständlich schließt jede Bezugnahme auf irgendeine pharmazeutische Verbindung innerhalb dieser Offenbarung, wenn nicht anders angegeben, nicht nur diese pharmazeutische Verbindung, d.h. die so genannte freie Form der Verbindung, sondern auch pharmazeutisch verträgliche Derivate der Verbindung, z.B. pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindung, Basenformen der Verbindung und deren Gemische, auch Gemische der freien Form und jegliche oder alle Derivat(e) und Stereoisomere davon, ein.

[0034] Der Begriff „pharmazeutisch verträgliches Salz“, wie hier verwendet, z.B. für ein Opioid, bezieht sich auf ein aus einer Säure und der basischen Stickstoffgruppe eines Opioids gebildeten Salz. Bevorzugte Salze schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Sulfat, Zitrat, Acetat, Oxalat, Chlorid, Bromid, Iodid, Nitrat, Hydrogensulfat, Phosphat, saures Phosphat, Isonicotinat, Lactat, Salicylat, saures Zitrat, Tartrat, Oleat, Tannat, Pantothenat, Bitartrat, Ascorbat, Succinat, Maleat, Gentisinat, Fumarat, Gluconat, Glucaronat, Saccharat, Format, Benzoat, Glutamat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Benzylsulfonat, p-Tolulsulfonat und Pamoat (d.h. 1,1'-Methylen-bis-(2-hydroxy-3-naphthoat)).

[0035] Der Begriff „Basenform“, wie hier verwendet, z.B. für ein Opioid, bezieht sich auf ein Salz, hergestellt aus einem Opioid mit einer sauren funktionellen Gruppe, wie etwa einer funktionellen Carbonsäure oder Sulfonsäure Gruppe, und einer pharmazeutisch verträglichen anorganischen oder organischen Base. Geeignete Basen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Hydroxide von Alkalimetallen wie Natrium, Kalium und Lithium; Hydroxide von erdalkalimetallen wie Kalzium und Magnesium; Hydroxide von anderen Metallen wie Aluminium und Zink; Ammoniak und organischen Aminen, wie unsubstituierten oder Hydroxy substituierten Mono-, Di- oder Trialkylaminen; Dicyclohexylaminen; Tributylamin; Pyridin; N-Methyl, N-Ethylamin; Diethylamin; Triethylamin; Mono-, Bis- oder Tris-(2-hydroxy-niederalkylaminen), wie Mono-, Bis- oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin, 2-Hydroxytert-butylamin oder Tris-(hydroxymethyl)methylamin, N,N-Di-niederalkyl-N-(hydroxyniederalkyl)-aminen, wie N,N-Dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)amin oder Tri-(2-hydroxyethyl)amin; N-Methyl-D-glucamin; und Aminosäuren, wie Arginin, Lysin und dergleichen.

[0036] Der Begriff „im Wesentlichen“, wie hier verwendet, sollte im Bezug auf ein Adjektiv oder einer unmittelbar nachfolgenden adjektiven Formulierung so verstanden werden, dass das Adjektiv oder die adjektive Formulierung mindestens auf etwa ein 95% Niveau, vorzugsweise auf mindestens etwa ein 98% Niveau, stärker bevorzugt auf mindestens ein 99% Niveau, z.B. auf ein mindestens etwa 99.9% Niveau zutrifft, bezogen auf das Nomen oder Pronomen, auf das sich das Adjektiv oder die adjektive Formulierung bezieht. Alternativ kann der Begriff „im Wesentlichen“ mit dem Begriff „vollständig“ austauschbar verwendet werden.

[0037] Der Begriff „im Wesentlichen nicht“, wie hier verwendet, sollte im Bezug auf ein Adjektiv oder eine unmittelbar nachfolgende adjektive Formulierung so verstanden werden, dass das Adjektiv oder die adjektive Formulierung auf ein nicht mehr als etwa ein 5% Niveau vorzugsweise nicht mehr als etwa ein 2% Niveau, stärker bevorzugt nicht mehr als etwa ein 1% Niveau, beispielsweise nicht mehr als etwa ein 0,1% Niveau zutrifft, bezogen auf das Nomen oder Pronomen, auf das sich das Adjektiv oder die adjektive Formulierung bezieht. Alternativ kann der Begriff „im Wesentlichen nicht“ mit dem Begriff „vollständig nicht“ austauschbar verwendet werden.

[0038] Der Begriff „etwa“, wie hier verwendet, sollte im Bezug auf einen numerischen Wert oder Bereich als plus oder minus 10% des numerischen Wertes oder Bereichs verstanden werden.

[0039] Wie hier verwendet, schließt der Begriff „Copolymer“ ein Polymer, umfassend mindestens zwei verschiedene Monomeruntereinheiten, ein. Eine Polymerkette, die aus drei verschiedenen Monomeren besteht (auch als Terpolymer bekannt), ist daher im Begriff „Copolymer“ eingeschlossen, wie es auch für Polymerketten, die mehr als drei verschiedene Monomereinheiten enthalten, der Fall ist.

[0040] Wie hier verwendet, schließt der Begriff „Oligomer“ Verbindungen ein, umfassend sich wiederholende Monomereinheiten, wie bei einem Polymer oder Copolymer, aber mit einem niedrigen Molekulargewicht, so dass die Verbindung nicht als Polymer angesehen werden würde.

GENAUE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0041] Diese Anmeldung nimmt die Priorität der provisorischen U.S. Patentanmeldung Nr. 60/387,800, eingereicht am 10. Juni 2002, in Anspruch, welche hiermit in ihrer Gesamtheit durch explizite Bezugnahme darauf durch Bezugnahme aufgenommen wird.

[0042] Das Entsorgungssystem der Erfindung kann zum Entsorgen eines jeglichen Typs von TDD verwendet werden, ungeachtet der Konstruktion oder Form dieser Vorrichtung und ungeachtet des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe, die in der Vorrichtung enthalten sind. Wirkstoffe, die typischerweise mit einem TDD verabreicht werden, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Opioide, nicht μ -Opioide, Antiemetika (Scopolamine), kardiovaskulären Mitteln (Nitrate und Clonodin), Hormone (Östrogen und Testosteron), Nikotin, Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel. Zum Zwecke der Veranschaulichung wird hier primär auf TDD, die ein Opioid-Analgetikum als den pharmazeutischen Wirkstoff enthalten, Bezug genommen werden.

1. Transdermale Abgabevorrichtungen

[0043] Typische TDD enthalten eine pharmazeutische Verbindung, wie etwa mindestens ein Opioid, und ggf. mindestens einen Opioid-Antagonisten in einer zum Inhibieren des euphorischen Effekts des Opioids ausreichenden Menge, für den Fall, dass das Opioid und der Opioid-Antagonist beispielsweise oral, intravenös, bukkal, nasal, parenteral, rektal und/oder vaginal an einen Säuger, normalerweise einen Menschen, verabreicht werden. Im Kontakt mit der Haut eines Patienten erlauben solche typischen TDD die transdermale Verabreichung des Opioids, aber lassen entweder (a) nur die Verabreichung einer kleinen Menge des Opioid-Antagonisten zu, die zum Inhibieren des analgetischen Effekts des Opioids nicht wirksam ist, oder (b) lassen die transdermale Verabreichung des Opioid-Antagonisten nicht zu. Wenn solche TDD aber verwendet werden, um das Opioid über eine andere als transdermale Route zu verabreichen, z.B. wie etwa intravenös, bukkal, nasal, oral, parenteral, rektal und/oder vaginal, dann mildert oder inhibiert der Opioid-Antagonist den euphorischen Effekt des Opioids. Vorzugsweise inhibieren derartige TDD den euphorischen Effekt des Opioids bei anderer als transdermaler Verwendung unabhängig davon, ob die Vorrichtung vorher zweckgemäß zur Behandlung oder Verhütung von Schmerz verwendet wurde.

[0044] Obwohl nicht erforderlich kann ein TDD so konstruiert werden, dass es einen Drogenabhängigen davon abhält, entweder (a) den Opioid-Antagonisten von dem Opioid abzutrennen oder (b) das Opioid aus der TDD zu isolieren, und dann das Opioid über eine andere Route selbst zu verabreichen, wie etwa aber nicht beschränkt auf oral, parenteral, nasal, intravenös, bukkal oder durch Inhalation von Dämpfen, d.h. einem Verabreichungsweg, der einen schnellen euphorischen Rausch, auch bekannt als „Explosion“ (engl. „burst“), den Drogenabhängigen bevorzugen, erzeugt. Wenn beispielsweise ein Drogenabhängiger versucht, das Opioid aus der TDD durch Eintauchen in ein Lösungsmittel zu extrahieren, dann würde der Opioid-Antagonist auch extrahiert werden, was ein Gemisch aus dem Opioid und dem Opioid-Antagonisten bereitstellt. Wenn ein Gemisch aus dem Opioid und dem Opioid-Antagonisten über eine andere als die beabsichtigte transdermale Route verabreicht wird, dann würde der Opioid-Antagonist seinen antagonistischen Effekt ausüben, um den euphorischen Effekt des Opioids zu inhibieren.

[0045] Jegliche Vorrichtung, die dem Fachmann zur transdermalen Verabreichung eines therapeutischen Mittels an einen Patienten bekannt ist, kann als eine TDD qualifiziert werden. Beispielsweise kann die TDD eine TDD vom Reservoir-Typ, eine TDD vom Polymermatrix-Typ oder ein TDD vom Typ mit Wirkstoff im Klebstoff sein (siehe beispielsweise H.S. Tan und W.R. Pfister, Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems, PSTT, Vol. 2, Nr. 2, Feb. 1999, Seiten 60–69, dessen Offenbarungsgehalt hier durch Bezugnahme aufgenommen ist). Die TDD ist so beschaffen, dass sie im Kontakt mit der Haut des Patienten eine analgetisch wirksame Menge des Opioids transdermal an den Patienten verabreicht. Der Opioid-Antagonist verbleibt aber entweder in der TDD und wird nicht an den Patienten verabreicht oder wird an den Patienten in einer zum Inhibieren des analgetischen Effekts des Opioids unzureichenden Menge verabreicht.

[0046] Eine TDD vom Reservoir-Typ umfasst typischerweise ein Reservoir, normalerweise eine Flüssigkeit, das zwischen einer undurchlässigen Rückseitenfolie und einer Geschwindigkeits kontrollierenden Membran, die mit einem Haftklebstoff bedeckt ist, der die Haut kontaktiert, angebracht ist. Das Reservoir, welches eine Lösung oder eine Dispersion sein kann, enthält das Opioid und den Opioid-Antagonisten. Die TDD wird durch die undurchlässige Rückseitenfolie gestützt und die Klebstoffoberfläche wird durch eine Trennlage geschützt. Zum Verabreichen des Opioids wird die Trennlage entfernt, um den Haftklebstoff freizulegen, und der Haftklebstoff wird mit der Haut kontaktiert. Das Opioid ist durch die Geschwindigkeits kontrollierende Membran permeabel, durchdringt diese und den Klebstoff, kontaktiert die Haut und durchdringt dann die Haut. Die Verabreichungsrate des Opioids wird üblicherweise durch die Rate bestimmt, mit der das Opioid die Geschwindigkeits kontrollierende Membran durchdringt. Vorzugsweise beeinflusst der Haftklebstoff die Verabreichungsrate nicht negativ und reagiert nicht chemisch mit dem Opioid. Die Verabreichungsrate ist derartig, dass eine analgetisch wirksame Menge des Opioids an den Patienten verabreicht wird. Im Gegensatz zu dem Opioid durchdringt jedoch der Opioid-Antagonist, welcher an einer beliebigen Stelle in dem Reservoir vorhanden sein kann, vorzugsweise nicht die Geschwindigkeits kontrollierende Membran oder, falls doch, durchdringt diese in einer

Menge, die zum Inhibieren des analgetischen Effekts des Opioids nicht ausreichend ist.

[0047] [Fig. 2A](#) zeigt eine Ausführungsform einer TDD vom Reservoir-Typ. Die TDD **10** umfasst ein Reservoir **11**, typischerweise in Form einer Lösung oder einer Dispersion **12** mit einem darin dispergierten Opioid **13** und einem Opioid-Antagonisten **14**. Das Reservoir **11** ist zwischen einer undurchlässigen Rückseitenfolie **15**, einer Geschwindigkeits kontrollierenden Membran **16** und einem Haftklebstoff **17** angeordnet. Eine Trennlage **18** ist auf die Haftklebstoffsicht **17** aufgebracht und wird vor Verwendung entfernt. Vorzugsweise sind das Opioid und der Opioid-Antagonist über das Reservoir dispergiert, obwohl eine einheitliche Dispergierung nicht notwendig ist.

[0048] Eine Abwandlung der TDD vom Reservoir-Typ ist das Polymermatrix-Design. Im Polymermatrix-Design wird das Opioid und der Opioid-Antagonist in einer Polymermatrix, die die Verabreichungsrate des Opioids kontrolliert, dispergiert. Ähnlich dem Design mit Flüssigkeitsreservoir wird das Polymermatrix-Reservoir auf einer undurchlässigen Rückseitenfolie unterstützt. Anstatt einer kontinuierlichen Klebstoffsicht weist jedoch das Polymermatrix-Design üblicherweise einen peripheren Klebstoffring auf, der entlang der Kanten des Pflasters angebracht ist. Eine Trennlage schützt die Klebstoffoberfläche und die Oberfläche der Polymermatrix. Um das Opioid zu verabreichen wird die Trennlage entfernt, um die Polymermatrix und den Haftklebstoffring freizulegen, und die Vorrichtung wird mit der Haut kontaktiert. Der Klebstoffring hält die Vorrichtung an der Haut, so dass die Polymermatrix direkt die Haut kontaktiert. Wenn die Polymermatrix mit der Haut kontaktiert wird, diffundiert das Opioid aus der Polymermatrix, kontaktiert die Haut des Patienten und durchdringt die Haut. Die Verabreichungsrate des Opioid-Agonisten wird üblicherweise durch die Diffusionsrate des Opioids aus der Polymermatrix bestimmt. Die Verabreichungsrate ist derartig, dass eine analgetisch wirksame Menge des Opioids an den Patienten verabreicht wird. Der Opioid-Antagonist, der an einem beliebigen Ort in der Polymermatrix vorhanden sein kann, diffundiert andererseits nicht aus der Polymermatrix oder, falls doch, diffundiert in einer Menge, die zum Inhibieren des analgetischen Effekts des Opioids nicht ausreichend ist.

[0049] [Fig. 2B](#) zeigt eine typische Ausführungsform einer TDD der vorliegenden Erfindung vom Polymermatrix-Typ. Die TDD **20** umfasst ein Reservoir **21** in Form einer Polymermatrix **22** mit einem darin dispergierten Opioid **23** und einem Opioid-Antagonisten **24**. Vorzugsweise sind das Opioid und der Opioid-Antagonist über die Polymermatrix dispergiert, obwohl eine einheitliche Dispergierung nicht notwendig ist. Die Polymermatrix **21** ist auf einer undurchlässigen Rückseitenfolie **25** unterstützt und weist einen peripheren Klebstoffring **26** auf, der an den Kanten des Pflasters angebracht ist. Eine Trennlage **28** wird auf den peripheren Ring des Klebstoffs **26** aufgebracht und die Polymermatrix **22** wird vor Verwendung entfernt.

[0050] Die TDD vom Typ mit Wirkstoff im Klebstoff umfasst den Opioid-Agonisten und den Opioid-Antagonisten direkt in der Haftklebstoffmatrix dispergiert. Die Klebstoffmatrix wird typischerweise auf der Oberseite mit einer undurchlässigen Rückseitenfolie und auf der Seite, die zur Haut zeigt, mit einer undurchlässigen Trennlage unterstützt. Zum Verabreichen des Opioids wird die Trennlage entfernt, um die Klebstoffmatrix freizulegen, und die Vorrichtung wird mit der Haut kontaktiert. Die Klebstoffmatrix befestigt die Vorrichtung an der Haut und bewirkt typischerweise die Kontrolle der Verabreichungsrate des Opioids. Ähnlich dem Polymermatrix-Design erlaubt das Design mit Wirkstoff im Klebstoff dem Opioid aus der Klebstoffmatrix zu diffundieren, die Haut des Patienten zu kontaktieren und die Haut zu durchdringen. Die Verabreichungsrate des Opioids wird üblicherweise durch die Diffusionsrate des Opioids aus der Klebstoffmatrix bestimmt. Die Diffusionsrate ist derartig, dass eine analgetisch wirksame Menge des Opioids an den Patienten verabreicht wird. Andererseits diffundiert der Opioid-Antagonist, der an einer beliebigen Stelle der Klebstoffmatrix vorhanden sein kann, nicht aus der Klebstoffmatrix oder nur in einer Menge, die zum Inhibieren des analgetischen Effekts des Opioids nicht ausreichend ist.

[0051] [Fig. 2C](#) zeigt eine Ausführungsform einer TDD der Erfindung eines typischen Typs mit Wirkstoff im Klebstoff. Die TDD **30** umfasst eine Klebstoffmatrix **31** mit darin dispergiertem Opioid **32** und Opioid-Antagonist **33**. Das Opioid und der Opioid-Antagonist sind vorzugsweise über die Klebstoffmatrix dispergiert, obwohl eine einheitliche Dispergierung nicht notwendig ist. Die Klebstoffmatrix **31** wird auf einer undurchlässigen Rückseitenfolie **34** unterstützt und weist eine undurchlässige Trennlage **35** auf der zur Haut zeigenden Seite auf, welche vor Verwendung entfernt wird.

[0052] TDD vom Reservoir-Typ, Polymermatrix-Typ und dem Typ mit Wirkstoff im Klebstoff sind dem Fachmann gut bekannt (siehe z.B. H.S. Tan und W. Pfister, Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems, PSTT, Vol. 2, Feb. 1999, dessen Offenbarungsgehalt hier durch Bezugnahme aufgenommen ist). In einer bevorzugten Ausführungsform immobilisiert und isoliert ein erfindungsgemäßes TDD-Entsorgungssystem vorteilhafterweise eine TDD vom Polymermatrix-Typ und/oder eine TDD vom Typ mit Wirkstoff

im Klebstoff, um den Missbrauch des in der TDD enthaltenen Wirkstoffs zu verhindern, zu kontrollieren oder zu hemmen.

[0053] Jegliche im Stand der Technik bekannte Geschwindigkeits kontrollierende Membran kann in der TDD der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Es ist bevorzugt, eine Membran auszuwählen, die den Durchtritt einer jeglichen oder einer jeglichen detektierbaren Menge des Opioid-Antagonisten nicht ermöglicht, insbesondere in jenen Fällen, in denen der Opioid-Antagonist die Haut eines Patienten durchdringen kann. Geeignete Materialien für Geschwindigkeits kontrollierende Membranen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Polyethylen; Polypropylen; Ethylen/Propylen-Copolymere; Ethylen/Ethylacrylat-Copolymere; Ethylen/Vinylacetat-Copolymere; Polyacrylate; Polymethylacrylate; Silikon-Elastomere; medizinische Polydimethylsiloxane; Neopren-Kautschuk; Polyisobutylene; chloriertes Polyethylen; Polyvinylchlorid; Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymer; Polymethacrylat-Polymer (Hydrogel); Polyvinylidenchlorid; Poly-(Ethylen-Terephthalat); Butyl-Kautschuk; Epichlorhydrin-Kautschuk; Ethylenvinylalcohol-Copolymere; Ethylenvinyloxyethanol-Copolymer; Silikon-Copolymere, z.B. Polysiloxan-Polycarbonat-Copolymere; Polysiloxan-Polyethylenoxid-Copolymere; Polysiloxan-Polymethacrylat-Copolymere; Polysiloxan-Alkylen-Copolymere (z.B. Polysiloxan-Ethylen-Copolymere), Polysiloxan-Alkylensilan-Copolymere (z.B. Poly(Siloxan-Co-Ethylensilan), und dergleichen; Cellulose-Polymer, z.B. Methyl- oder Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Cellulose-Ester; Polycarbonate; Polytetrafluorethylen; Stärken; Gelatine; natürliche und synthetische Kautschuke; und jegliches andere natürliche oder synthetische Polymer oder Faser; und Kombinationen davon.

[0054] Die Rückseitenschicht kann aus jeglichem geeigneten Material, das fair den Inhalt des Reservoirbereichs, der Polymermatrix oder der Klebstoffmatrix undurchlässig ist, sein.

[0055] Geeignete Materialien für Rückseitenfolien sind dem Fachmann wohl bekannt und schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf okklusive Polymere, wie etwa Polyurethan, Polyester, wie etwa Poly(Ethylenphthalat), Polyetheramid, Copolyester, Polyisobutylene, Polyester, Polyethylen hoher und niedriger Dichte, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Metallfolien und Laminaten von Metallfolien mit geeigneten Polymerfolien.

[0056] Geeignete Materialien für die Polymermatrix sind dem Fachmann wohl bekannt und schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Polyethylen; Polypropylen; Ethylen/Propylen-Copolymere; Ethylen/Ethylacrylat-Copolymere; Ethylen/Vinylacetat-Copolymere; Silikon-Elastomere, insbesondere medizinische Polydimethylsiloxane; Neopren-Kautschuk; Polyisobutylene; chloriertes Polyethylen; Polyvinylchlorid; Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymer; Polymethacrylat-Polymer (Hydrogel); Polyvinylidenchlorid; Poly(Ethylenterephthalat); Butyl-Kautschuk; Epichlorhydrin-Kautschuk; Ethylenvinylalcohol-Copolymer; Ethylenvinyloxyethanol-Copolymer; Silikon-Copolymere, beispielsweise Polysiloxan-Polycarbonat-Copolymere; Polysiloxan-Polyethylenoxid-Copolymere, Polysiloxan-Polymethacrylat-Copolymere, Polysiloxan-Alkylen-Copolymere (z.B. Polysiloxan-Ethylen-Copolymere), Polysiloxan-Alkylensilan-Copolymere (z.B. Poly(Siloxan-Co-Ethylensilan), und dergleichen; Cellulose-Polymer; beispielsweise Methyl- oder Ethylcellulose, Hydroxypropyl-Methylcellulose und Cellulose-Ester; Polycarbonate; Polytetrafluorethylen; und Kombinationen davon. Vorzugsweise weist die Polymermatrix eine Glasübergangstemperatur unterhalb der Raumtemperatur auf. Das Polymer kann, muss aber nicht notwendigerweise einen von Null verschiedenen Kristallisationsgrad bei Raumtemperatur aufweisen. Quervernetzende Monomereinheiten oder -stellen können in das Polymer eingebaut werden. Beispielsweise können quervernetzende Monomere in Polyacrylat-Polymer eingebaut werden. Die quervernetzenden Monomere stellen Stellen zum Quervernetzen der Polymermatrix nach dem Mikrodispergieren des Opioids und des Opioid-Antagonisten in dem Polymer zur Verfügung. Bekannte quervernetzende Monomere für Polyacrylat schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Polymethacrylester von Polyolen, wie etwa Butylendiacrylat und Dimethacrylat, Trimethylolpropantrimethacrylat, und dergleichen. Andere Monomere, die Quervernetzungsstellen bereitstellen, schließen Allylacrylat, Allylmethacrylat, Diallylmaleat und dergleichen ein. Es ist bevorzugt, eine Polymermatrix auszuwählen, die die Ausdiffusion einer jeglichen oder einer jeglichen detektierbaren Menge des Opioid-Antagonisten nicht zulässt, insbesondere in jenen Fällen, in denen der Opioid-Antagonist die Haut des Patienten durchdringen kann.

[0057] Geeignete Materialien für die Haftklebstoffmatrix sind dem Fachmann wohl bekannt und schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Polyisobutylene, Polysiloxane und Polyacrylat-Copolymere (Polyacrylester), Klebstoffe auf Basis von Naturkautschuk/Karayakautschuk, Hydrogele, hydrophile Polymere und Polyurethane, wie etwa die in H.S. Tan und W. Pfister, Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems, PTT, Vol. 2, Feb. 1999, dessen Offenbarungsgehalt hier durch Bezugnahme aufgenommen ist, beschrieben. Der Klebstoff kann ferner modifizierende Monomere, Klebrigmacher, Weichmacher, Füllstoffe, Wäxe, Öle und andere Zusatzstoffe enthalten, um die gewünschten Klebrigkeiteigenschaften zu verleihen. Es ist bevorzugt, eine Haftklebstoffmatrix auszuwählen, die die Ausdiffusion einer jeglichen Menge oder einer jegli-

chen detektierbaren Menge des Opioid-Antagonisten nicht zulässt, insbesondere in jenen Fällen, in denen der Opioid-Antagonist die Haut eines Patienten durchdringen kann.

[0058] Vorzugsweise kann die Größe der Vorrichtung von etwa 1 cm² bis mehr als 200 cm² variieren und liegt typischerweise zwischen etwa 5–50 cm². Verfahren zur Herstellung von TDD sind dem Fachmann wohl bekannt.

[0059] Beispiele für in transdermalen Abgabevorrichtungen verwendbare Vorrichtungen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf jene in U.S. Patent Nr. 4,806,341; 5,069,909; 5,236,714; 5,240,711; 5,718,914; 5,902,603; 5,968,547; 6,162,456; und 6,344,212 beschrieben.

[0060] Die TDD kann ggf. einen oder mehrere Durchdringungsverbesserer enthalten, die die Geschwindigkeit mit der das Opioid die Haut des Patienten durchdringt, erhöhen. Vorzugsweise verbessert der Durchdringungsverbesserer nicht die Durchdringungsfähigkeit des Opioid-Antagonisten durch die Haut. Der Durchdringungsverbesserer sollte die Geschwindigkeits kontrollierende Membran durchdringen oder aus der Polymermatrix oder Klebstoffmatrix ausdiffundieren, so dass er die Haut des Patienten kontaktieren kann und die Durchdringungsfähigkeit des Opioids durch die Haut des Patienten verbessern kann. Geeignete Durchdringungsverbesserer zur Verwendung in den TDD und Verfahren der Erfindung schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf C₂-C₄-Alkohole, wie etwa Ethanol und Isopropanol, Polyethylenglycolmonolaurat, Pölethylenglycol-3-lauramid, Dimethylauramid, Sorbitantrioleat, Fettsäuren, Ester von Fettsäuren mit etwa 10 bis etwa 20 Kohlenstoffatomen, Monoglyceride oder Gemische von Monoglyceriden von Fettsäuren mit einem Gesamtmonoestergehalt von mindestens 51%, wobei die Monoester jene mit von 10–20 Kohlenstoffatomen sind, und Gemischen von Mono-, Di- und Triglyceriden von Fettsäuren. Geeignete Fettsäuren schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure und Palmitinsäure. Monoglyceriddurchdringungsverbesserer schließen beispielsweise Glycerinmonooleat, Glycerinmonolaurat und Glycerolmonolinolat ein. Beispiele für in den vorliegenden Erfindung nützliche Durchdringungsverbesserer schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf jene in den U.S. Patent Nr. 3,472,931; 3,527,864; 3,896,238; 3,903,256; 3,952,099; 3,989,816; 4,046,886; 4,130,643; 4,130,667; 4,299,826; 4,335,115; 4,343,798; 4,379,454; 4,405,616; 4,746,515; 4,316,893; 4,405,616; 4,060,084; 4,379,454; 4,560,553; 4,863,952; 4,863,970; 4,879,275; 4,940,586; 4,960,771; 4,973,968; 5,066,648; 5,164,406; 5,277,169; 5,229,130; 5,238,933; 5,308,625; 4,326,566; 5,378,730; 5,420,106; 5,641,504; 5,716,638; 5,750,137; 5,785,991; 5,837,289; 5,834,468; 5,882,676; 5,912,009; 5,952,000; 6,004,578; und Idson, Percutaneous Absorption, J. Pharm. Sci. Vol. 64, No. b6, Juni 1975, Seiten 901–924 beschrieben.

[0061] Die TDD kann weiterhin andere Zusatzstoffe umfassen, die üblicherweise in therapeutischen Produkten verwendet werden. Beispielsweise kann die TDD auch ein oder mehrere Konservierungsmittel oder bakteriostatische Mittel enthalten, z.B. Methylhydroxybenzoat, Propylhydroxybenzoat, Chlortresol, Benzalkoniumchloride, und dergleichen; oder andere Wirkstoffe, wie etwa antimikrobielle Mittel, insbesondere Antibiotika; Anästhetika, andere Schmerzmittel, antipuritische Mittel.

[0062] Jegliches Opioid oder nicht μ -Opioid, ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, eine Basenform davon oder Gemisch von einer jeglichen Kombination von solchen Opoiden und/oder deren Derivaten, die im Stand der Technik bekannt sind, können in der TDD enthalten sein. Opioide, von denen man glaubt, dass sie zumindest etwas μ -Opioid-Rezeptor-Agonistaktivität (und ggf. zumindest etwas Agonistaktivität auch an einem oder mehreren des κ -Opoid-Rezeptors, des δ -Opoid-Rezeptors und des ORL-1-Rezeptors) aufweisen, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Benzylmorphin, Bezitramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Desomorphin, Dextromoramide, Dezocin, Diampromid, Diamorphon, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dihydromorphon, Dihydroisomorphin, Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanone, Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethylmorphin, Etonitazen, Etorphin, Dihydroetorphin, Fentanyl, Heroin, Hydrocodon, Hydromorphone, Hydromorphodon, Hydroxypethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levorphanol, Levophenacylmorphan, Lofentanil, Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methadon, Metopon, Morphin, Myrophin, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, Normethadon, Nalorphin, Nalbuphen, Normorphin, Norpipanon, Opium, Oxycodon, Oxymorphone, Pantopon, Papaveretum, Paregoric, Pentazocin, Phenadoxon, Phendimetrazin, Phendimetazon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Piritramid, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, Propylhexedrin, Sufentanil, Tilidin, Tramadol, und Gemischen davon. Nicht μ -Opioide schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf ORL-1 spezifische Opoid-Agonisten, wie etwa Nociceptin, Deltorphin und dergleichen und Gemischen davon. In einer bevorzugten Ausführungsform schließt das Opoid Buprenorphin, pharmazeutisch verträgliche Salze davon, Basenformen davon, Fentanyl, pharmazeutisch verträgliche Salze davon, Basenformen davon, Oxycodon, pharmazeutisch verträgliche Salze davon, Basenformen davon und jeg-

liche Kombinationen von derartigen Opioiden und/oder deren Derivaten ein.

[0063] In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen schließt der Opioid-Agonist Hydrocodon, Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Codein, Levorphanol, Meperidin, Methadon, Oxymorphon, Buprenorphin, Fentanyl, Dipipanon, Heroin, Tramadol, Etorphin, Dihydroetorphin, Butorphanol, Levorphanol, pharmazeutische verträgliche Salze davon, Basenformen davon und jegliche and alle Gemische davon ein. Stärker bevorzugt schließt der Opioid-Agonist Oxycodon, Hydrocodon, Fentanyl, Buprenorphin, pharmazeutisch verträgliche Salze davon, Basenformen davon und jegliche und alle Gemische davon ein. Am stärksten bevorzugt schließt der Opioid-Agonist Buprenorphin, pharmazeutisch verträgliche Salze davon, Basenformen davon, Fentanyl, pharmazeutisch verträgliche Salze davon, Basenformen davon und jegliche Kombinationen von derartigen Opioiden und/oder deren Derivaten ein.

[0064] Vorzugsweise insbesondere für passive Pflaster, ist das Opioid ein freies Opioid, d.h. nicht eine pharmazeutisch verträgliche Salzform des Opioids. Für Pflaster, die Iontophorese verwenden, um die Durchdringung der Haut durch das Opioid zu ermöglichen, sind jedoch pharmazeutisch verträgliche Salzformen des Opioids bevorzugt.

[0065] Alternativ, anstatt oder zusätzlich zu den Opioid-Agonisten, kann die TDD einen pharmakologischen Wirkstoff enthalten, der einen gewünschten biologischen oder pharmakologischen Effekt induzieren kann, welcher einschließen kann, aber nicht beschränkt ist auf (1) Beeinflussen von Vitalprozessen; (2) Ausüben eines prophylaktischen Effekts auf den Patienten und Verhüten eines unerwünschten Effekts, wie etwa Verhüten einer Infektion; (3) Lindern eines Zustandes, der durch eine Erkrankung verursacht wird oder ein Symptom dafür ist, z.B. Lindern von Schmerz und Entzündung; und/oder (4) entweder Lindern, Vermindern oder vollständig Beseitigen der Erkrankung, des Zustandes oder eines Symptoms beim Patienten. Der Effekt des Klebstoffs kann lokal sein, wie etwa zum Bereitstellen eines betäubenden Effekts, oder er kann systemisch oder eine Kombination davon sein. Allgemeine Kategorien von Wirkstoffen können in einer Ausführungsform einschließen, sind aber nicht beschränkt auf: ACE-Inhibitoren, Adenohypophysealhormonen; Adrenalin bedingte Neuronenblockiermittel; Adrenocorticalsteroide; Inhibitoren der Biosynthese von Adrenocorticalsteroiden; alpha-adrenerge Agonisten; alpha-adrenerge Antagonisten; selektive alpha-2-adrenerge Agonisten; Androgene; Antisuchtmittel; Antiandrogene; Antiinfektiva, wie etwa Antibiotika, antimikrobielle Mittel und antivirale Mittel; Analgetika und analgetische Kombinationen; anorexische Mittel; Antihelmintika; antiarthritische Mittel; antias-thmatische Mittel; Antikonvulanzien; Antidepressiva; antidiabetische Mittel; Antidiarrhetika; antiemetische und prokinetische Mittel; antiepileptische Mittel; antiöstrogenische Mittel; antifungale Mittel; Antihistaminika; entzündungshemmende Mittel; Antimigränezubereitungen; antimuscarinische Mittel; Mittel gegen Brechreiz; Antineoplastika; antiparasitäre Mittel; Antiparkinson-Medikamente; Mittel gegen Blutgerinnung; Antiprogestine; Antipruretika; Antipsychotika; Antipyretika; Antispasmodika; Anticholinergika; antithyroidische Mittel; Antitussiva; Azaspirodecandione; Sympaticomimetika; Xanthinderivate; kardiovaskuläre Zubereitungen, einschließlich Kalium- und Kalziumkanalblocker, Alphablocker, Betablocker und Antiarrythmika; Blutdruck senkende Mittel, Diuretika und Antidiuretika; Vasodilatoren, einschließlich allgemeinkoronar, peripher und zerebral; Stimulanzen für das Zentralnervensystem; Vasokonstriktoren; Husten- und Erkältungszubereitungen, einschließlich De-kongestanzien; Hormonen, wie etwa Estradiol und anderen Steroiden, einschließlich Kortikosteroiden; Hypnotika; Immunosuppressiva; Mukelrelaxanzien; parasympatholytische Mittel; Psychostimulanzen; Sedativa; Tranquilizer; Nikotin und Säureadditionsalze davon; Benzodiazepine; Barbiturate; Benzothiadiazide; Beta-adrenergische Agonisten; beta-adrenergische Antagonisten; selektive Beta-1-adrenergische Antagonisten; selektive Beta-2-adrenergische Antagonisten; Gallensäuresalze; Mittel, die das Volumen und die Zusammensetzung von Körperflüssigkeiten beeinflussen; Butyrophenone; Mittel, die die Kalzifikation beeinflussen; Katecholamine; cholinergische Agonisten; Cholinesterasereaktivatoren; dermatologische Mittel; diphenylbutylpiperidine; Mutterkornalkaloide; ganglionische Blockiermittel; Hydantoine; Mittel zur Kontrolle der gastrischen Aktivität und Behandlung von Magengeschwüren; hematopoietische Mittel; Histamine; 5-Hydroxytryptamin-Antagonisten; Medikamente zur Behandlung von hyperlipoproteinämie; Laxative; Methylxanthine; Moncaminoxidase-inhibitoren; neuromuskuläre Blockiermittel; organische Nitrat; pancreateische Enzyme; Phenothiazine; Prostaglandine; Retinoide; Mittel für Spastizität und akute Muskelpasmen; Succinimide; Thioxanthine; trombolytische Mittel; Thyroidmittel; Inhibitoren des tubulären Transports von organischen Verbindungen; Medikamente, die die Uterusmobilität beeinflussen; Vitamine und dergleichen; oder Kombinationen davon.

[0066] Alternativ, anstelle von oder zusätzlich zu einem Opioid-Agonisten kann die TDD eine Wirkkomponente enthalten, die einschließt, aber nicht beschränkt ist auf Flurogestonacetat, Hydroxyprogesteron, Hydroxyprogesteronacetat, Hydroxyprogesteroncaproat, Medroxy-Progesteronacetat, Norethindron, Norethindronacetat, Noresthisteron, Norethynodrel, Desogestrel, 3-Ketodesogestrel, Gestaden, Levonorgestrel, Estradiol, Estradiolbenzoat, Estradiolvalerat, Estradiolcypionate, Estradioldecanoat, Estradiolacetat, Ethinylestradiol, Estri-

ol, Esteron, Mestranol, Betamethason, Betamethasonacetat, Kortison, Hydrokortison, hydrocortisonacetat, Corticosteron, Fluocinolonacetonid, Prednisolon, Prednison, Triamcinolon, Aldosteron, Androsteron, Testosteron, Methyltestosteron oder eine Kombination davon.

[0067] Alternativ, anstelle von oder zusätzlich zu einem Opioid-Agonisten kann die TDD eine Wirkkomponente enthalten, die einschließt, aber nicht beschränkt ist auf: a) Corticosteroide, z.B. Cortison, Hydrocortison, Prednisolon, Beclomethasonpropionat, Dexamethason, Bemethason, Flumethason, Triamcinolon, Triamcinolonacetonid, Fluocinolon, Fluocinolonacetonid, Fluocinolonacetat, Clobetasolpropionat oder dergleichen oder Kombination davon; b) analgetische Entzündungshemmende Mittel, z.B. Acetaminophen, Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Indometacin, Diclofenac, Diclofenacnatrium, Alclofenac, Ibufenac, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon, Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Salicylsäure, Methylsalicylat, Acetylsalicylsäure, 1-Menthol, Campher, Slindac, Tolmetinnatrium, Naproxen, Fenbufen oder dergleichen oder Kombinationen davon; c) hypnotische Sedative, z.B. Phenobarbital, Amorbarbital, Cyclobarbital, Lorazepam, Haloperidol oder dergleichen oder eine Kombination davon; d) Tranquillizer, z.B. Fulphenazin, Thioridazin, Diazepam, Flurazepam, Chlorpromazin oder dergleichen oder eine Kombination davon; e) Blutdruck senkende Mittel, z.B. Clonidin, Clonidinhydrochlorid, Bopinidol, Timolol, Pindolol, Propranolol, Propranolhydrochlorid, Bupranolol, Indenolol, Bucumolol, Nifedipin, Bunitrolol oder dergleichen oder eine Kombination davon; f) hypotensive Diuretika, z.B. Bendroflumethiazid, Polythiazid, Methylchlorthiazid, Trichlormethiazid, Cyclopentthiazid, Benzlyhydrochlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Bumetanid oder dergleichen oder eine Kombination davon; g) Antibiotika z.B. Penicillin, Tetracyclin, Oxytetracyclin, Metacycyclin, Doxycyclin, Minocyclin, Fadiomycinsulfat, Erythromycin, Chloramphenicol oder dergleichen oder eine Kombination davon; h) Anästhetika, z.B. Lidocain, Benzocain, Ethylaminobenzoat oder dergleichen oder eine Kombination davon; i) antimikrobielle Mittel, z.B. Benzalkoniumchlorid, Nitrofurazin, Nystatin, Sulfacetamid, Clotriamazol oder dergleichen oder eine Kombination davon; j) antifungale Mittel, z.B. Pentamycin, Amphotericin B, Pyrolitrin, Clotrimazol oder dergleichen oder eine Kombination davon; k) Vitamine, z.B. Vitamin A, Ergocalciferol, Cholecalciferol, Octotriamin, Riboflavin, Buttersäureester oder dergleichen oder eine Kombination davon; l) Antiepileptika, z.B. Nitrazepam, Meprobamat, Clonazepam oder dergleichen oder eine Kombination davon; m) Antihistamine, z.B. Diphenhydraminhydrochlorid, Chlorpheniramin, Diphenylimidazol oder dergleichen oder eine Kombination davon; n) Antitussiva, z.B. Dextromethorphan, Terbutalin, Ephedrin, Ephedrinhydrochlorid oder dergleichen oder eine Kombination davon; o) Sexualhormone, z.B. Progesteron, Estradiol, Estriol, Estron oder dergleichen oder eine Kombination davon; p) Antidepressiva, z.B. Doxepin; q) Vasodilatoren, z.B. Nitroglycerin, Isosorbidnitrat, Nitroglycol, Pentaerythritoltetranitrat, Dipyridamol oder dergleichen oder eine Kombination davon; r) andere Medikamente, z.B. 5-Flourouracil, Dihydroergotamin, Desmopressin, Digoxin, Methoclopramid, Domperidon, Scopolamin, Scopolaminhydrochlorid oder dergleichen oder eine Kombination davon; oder dergleichen oder eine Kombination davon.

[0068] Die wirksame Menge des in der TDD vorhandenen Wirkstoffs hängt vom spezifischen Wirkstoff, dem Typ der Vorrichtung, den zur Herstellung der Vorrichtung verwendeten Materialien, und der Dauer über der der Wirkstoff an den Patienten verabreicht wird, ab. Wenn der Wirkstoff ein Opioid ist, beträgt jedoch wie in der TDD vorhandenen analgetisch wirksamen Menge des Opioids typischerweise von etwa 0,1 bis etwa 500 mg, vorzugsweise von etwa 1 bis 100 mg und stärker bevorzugt von etwa 1 bis etwa 50 mg. Ein Fachmann kann leicht die analgetisch wirksame Menge eines Opioids oder nicht μ -Opioids, die für eine bestimmte Indikation gebraucht wird, bestimmen.

2. TDD-Entsorgungssysteme

[0069] Das TDD-Entsorgungssystem gemäß der Erfindung enthält vorzugsweise mindestens ein Substrat auf welches ein Klebstoff aufgebracht ist. Es kann mindestens ein Substrat geben, das beweglich (d.h. leicht auf sich selbst zurückgebogen werden kann, ohne seine mechanische Integrität zu verlieren) oder starr (d.h. welches entweder mechanisch oder physikalisch einem Zurückbiegen auf sich selbst entgegenwirkt oder nicht auf sich selbst zurückgebogen werden kann, ohne seine mechanische Integrität zu verlieren, entweder per Hand oder mechanisch) ist. Bewegliche Substrate können dargestellt werden, wie z.B. in [Fig. 1B](#) (für einzelne TDD-Entsorgungssysteme) und [Fig. 1D](#) (für Mehrfach-TDD-Entsorgungssysteme) gezeigt. Starre Substrate können wie beispielsweise in [Fig. 1A](#) (für einzelne TDD-Entsorgungssysteme) und [Fig. 1C](#) (für Mehrfach-TDD-Entsorgungssysteme) gezeigt, dargestellt werden. Die Beweglichkeit oder Starrheit von mindestens einem Substrat gemäß der Erfindung kann nicht nur durch die chemische Natur des Substratmaterials beeinflusst werden, sondern auch u.a. durch die Dimensionen (Dicke, Länge und/oder Breite) des Substratmaterials.

[0070] Wie in [Fig. 1A](#) gezeigt, schließt das erfindungsgemäße TDD-Entsorgungssystem eine äußere Schicht (1) und eine innere Schicht (4) ein, welche durch einen Klebstoff (3) verbunden werden, der einen ersten Teil der inneren Schicht bedeckt. Die Kombination der inneren und äußeren Schichten bildet eine geschlossene

Region (2), der Immobilisierung und/oder Abdichtung zwischen der in Richtung der inneren Schicht zeigenden Seite der äußeren Schicht und der Richtung der inneren Schicht zeigenden Seite der äußeren Schicht. Wie weiterhin in [Fig. 1B](#) gezeigt wird, sind die inneren und äußeren Schichten vorzugsweise so verbunden, dass sie eine abdichtbare Öffnung zwischen den beiden Schichten bilden. Wie in [Fig. 1B](#) gezeigt ist, wird die Öffnung vorzugsweise durch eine Klappe (6) abgedichtet, die einen Klebstoff (3) enthält, der mindestens einen Teil der Klappe, die zum Abdichten der Öffnung verwendet wird, bedeckt. [Fig. 1C](#) und [Fig. 1D](#) zeigen Bookletanaloge mit Mehrfachsubstrat der in [Fig. 1A](#) bzw. [Fig. 1B](#) gezeigten Einzelsubstrat-TDD-Entsorgungssysteme.

[0071] Wenn nur ein Substrat mit Klebstoff beschichtet ist, ist es vorzugsweise beweglich, so dass es auf sich selbst gefaltet werden kann, um eine darin platzierte TDD zu immobilisieren und zu isolieren. Alternativ kann, wenn nur ein Substrat mit Klebstoff beschichtet ist, ein zweites entgegengesetztes Substrat vorhanden sein, wobei das zweite Substrat vorzugsweise geeignet sein sollte, irreversibel an mindestens ein mit Klebstoff beschichtetes Substrat gebunden zu werden. In dieser alternativen Ausführungsform kann das mit Klebstoff beschichtete Substrat und das zweite entgegengesetzte Substrat beweglich oder starr sein, wie gewünscht.

[0072] In bestimmten Ausführungsformen kann das Substrat oder die Substrate ausreichend starr sein, um das Substrat unfähig zu machen, auf sich selbst ohne Beschädigung oder Reizen des Substrats zurückgefaltet zu werden. Gemäß diesen Ausführungsformen kann das Entsorgungssystem ein oder mehrere starre Substrate umfassen, welche entweder planar oder nicht Planar sein können. Wie in den [Fig. 14A](#) und [Fig. 14B](#) gezeigt wird, kann das nicht Planare Substrat vorzugsweise so konfiguriert und dimensioniert sein, um eine Einbuchtung 50 in einer Seite zum Aufnehmen der TDD bereitzustellen. Abhängig von der Dicke des Substrats und der Tiefe der Einbuchtung kann die Seite des Substrats, die entgegengesetzt der Einbuchtung liegt, entweder Planar oder nicht Planar sein. Wie in der [Fig. 14A](#) veranschaulichten Ausführungsform gezeigt wird, kann das Substrat eine Einbuchtung an einer Seite und eine entsprechende erhöhte Oberfläche auf der anderen Seite aufweisen. Vorzugsweise sind eine vorhandene Klebstoffbeschichtung und jegliche optionale Komponenten mindestens in oder auf dem Substrat innerhalb der Einbuchtung als auch über einem anderen Teil der Seite des Substrats angebracht. Zusätzlich können zwei Substrate, die jeweils eine Einbuchtung haben, bereitgestellt werden. Bei Verwendung kann die TDD im Wesentlichen innerhalb der Einbuchtung eines ersten Substrats platziert werden und ein zweites Substrat kann damit verbunden und in Kontakt mit dem ersten Substrat platziert werden, so dass die Einbuchtung des zweiten Substrats im Wesentlichen über der TDD ausgerichtet ist und die TDD, das erste Substrat und das zweite Substrat irreversibel aneinander geklebt sind. Die Einbuchtung 50 kann eine Tiefe aufweisen, die weniger als, gleich oder mehr als die Dicke der TDD ist. Vorzugsweise ist, wenn nur ein Substrat vorhanden ist, die Dicke der Einbuchtung etwa gleich oder größer als die Dicke der TDD. Wenn zwei Substrate vorhanden sind, kann entweder eines oder beide mit Einbuchtungen versehen werden. In solchen Ausführungsformen kann die Gesamttiefe der Einbuchtung oder Einbuchtungen weniger als, gleich, oder mehr als die Dicke der TDD sein, vorzugsweise etwa gleich der Dicke der TDD.

[0073] In bestimmten Ausführungsformen kann das Substrat zusätzlich ein oder mehrere hervortretende Elemente aufweisen, die ausreichend starr und/oder scharf sind, dass sie die darin platzierte TDD durchstoßen. Solche Ausführungsformen sind insbesondere vorteilhaft zum Durchstechen des Reservoirs einer TDD vom Reservoir-Typ, um einen leichteren Austritt des Wirkstoffs aus dem Reservoir und eine Wechselwirkung mit dem Substrat, dem Klebstoff und jeglichen anderen optionalen Komponenten, die vorhanden sind, zu erlauben.

[0074] [Fig. 3](#) veranschaulicht eine alternative Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Der Gegenstand ist ein TDD-Entsorgungssystem mit einem oder mehreren Initiatoren (und ggf. Co-Initiatoren), Monomeren (und ggf. Co-Monomeren), Quervernetzungsmitteln und Deaktivierungsmitteln (für die Wirkkomponente(n) der TDD), die innerhalb der Region für die Immobilisierung und/oder Abdichtung des TDD-Entsorgungssystems angebracht sind. Insbesondere schließt das erfindungsgemäße TDD-Entsorgungssystem eine Klebstoffschicht ein (ggf. eine oder mehrere zusätzliche Komponenten enthaltend) (41) mit einer Übertragungsseite und einer entgegengesetzten Seite. Der Gegenstand schließt ferner eine äußere Schicht (43) ein mit einer zur Klebstoffschicht zeigenden Seite und einer entgegengesetzten Seite, wobei die Klebstoffschicht an die äußere Schicht gebunden ist, um eine Region für die Immobilisierung und/oder Abdichtung (44) zwischen der entgegengesetzten Seite der Klebstoffschicht und der zu der Klebstoffschicht zeigenden Seite der äußeren Schicht zu bilden. Vorzugsweise sind die Schichten des TDD-Entsorgungssystems der Erfindung reißbeständig.

[0075] [Fig. 4](#) veranschaulicht eine zusätzliche Ausführungsform des erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystems mit einer Übertragungsseite und einer entgegengesetzten Seite und ggf. einem Klebstoff (61), der auf dem Perimeter der Übertragungsseite angebracht ist. Die Übertragungsseite umfasst eine erste (62) und zwei-

te (63) Region, die ggf. voneinander durch eine Membran oder impermeable Barriere (64) getrennt sein können. Entweder die erste Region oder die zweite Region oder beide weisen mindestens eine der vorstehend genannten Komponenten darin angebracht auf. Vorzugsweise ist, wenn beide der ersten und zweiten Regionen mindestens einen der vorstehend genannten Komponenten enthalten, die Komponente(n), die vorhanden ist (sind), in den jeweiligen Regionen nicht exakt gleich. Das TDD-Entsorgungssystem schließt ggf. auch eine Trennlage ein, die den Klebstoff bedeckt, und die Trennlage ist vorzugsweise ablösbar.

[0076] Das Substrat (die Substrate), das in dem erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystem eingeschlossen ist (sind), schließen vorzugsweise ein, sind aber nicht beschränkt auf robuste, reißbeständige (Co)Polymere und/oder (Co)Polymerverbundstoffe. Die (Co)Polymere des Substrats können amorph sein oder können vorteilhafterweise auf eine Art orientiert werden, die einschließt, aber nicht beschränkt ist auf uniaxial, biaxial, multiaxial, flächenweise, Kristallin kettengefaltet, Kristallin kettenverlängert, nicht Kristallin kettenverlängert, Flüssigkristallin, fibrilar, laminar, sphärolitisch, oder dergleichen oder jegliche Kombination davon. Beispiele für Substrate zur Verwendung in dem TDD-Entsorgungssystem der Erfindung können einschließen, sind aber nicht beschränkt auf: Polyester, z.B. Poly(ethylenterephthalat), Poly(butylenterephthalat), Poly(ester-ether)-Copolymere, Poly(esteramid)-Copolymere oder dergleichen; Polycarbonate; Polyurethane, z.B. Poly(ester-urethan), Poly(ether-urethan), Poly(ether-urethan-harnstoff), Poly(ester-urethan-harnstoff), Poly(ether-harnstoff), Poly(ester-harnstoff), Poly(siloxan-urethan), Poly(carbonat-urethan) oder dergleichen; Poly(meth)acrylate, z.B. Poly(methylmethacrylat), Ethylen-(methacrylat)-Copolymere, teilweise mit Metallsalz neutralisierte Poly(meth)acrylsäure, teilweise mit aliphatischen Kohlenwasserstoffen verseifte Poly(meth)acrylsäuren oder dergleichen; Poly(meth)acrylsäure; Poly(vinylacetat), wie etwa Ethylen-Vinylacetat-Copolymere; Polyamide, z.B. Nylons, Aramidfasern, wie etwa Kevlar®, Poly(ester-amid)-Copolymere, Poly(ether-amid)-Copolymere, oder dergleichen; Polyether, z.B. Poly(ether-keton), Poly(ether-keton-keton), Poly(ether-ester)-Copolymere, Poly(ether-amid)-Copolymere, oder dergleichen; Polyimide; Kohlenstofffaserverbundstoffe; Polymer-Keramikverbundstoffe; Polymer-Metal(Legierungs)verbundstoffe; die in U.S. Patent Nr. 4,588,580; 5,573,778; oder 5,750,134 beschriebenen Polymere; oder Copolymere davon; oder eine Kombination davon.

[0077] Insbesondere im Bezug auf die Ausführungsformen, die ein oder mehrere starre Substrate umfassen, kann das Substrat ein Polymer oder einen Polymerverbundstoff enthalten, der ausreichend Dicke und Starrheit aufweist, um zu verhindern, dass das Substrat ohne Beschädigung oder Reißen des Substrats gefaltet wird. Zusätzlich zu den vorstehenden Polymeren und Polymerverbundstoffen können solche starren Substrate Fiberglas, Metalle und/oder Keramiken und/oder Verbundstoffe, die eine oder mehrere solche Komponenten mit einem beliebigen Polymer umfassen, einschließen. Beispielsweise können solch starre Substrate Metalle, wie etwa Aluminium, Titan, Stahl, Edelstahl sowie Metall/Keramikverbundstoffe, die Metalle umfassen, enthalten.

[0078] Obwohl die Dicke des Substrats (der Substrate) nicht besonders beschränkt ist, sind bewegliche Substrate vorzugsweise dünner als starre Substrate. Zusätzlich hängt die gewünschte Dicke des Substrats (der Substrate) u.a. von ihren relativen Variiereigenschaften, zum Verhindern, Hemmen und Vermindern von Missbrauch, z.B. des Opioid-Agonisten (d.h. je besser die Variiereigenschaften des Substratmaterials sind, z.B. gegen mögliche Extraktionslösungsmittel, desto weniger dick muss es sein). Beispielsweise kann ein bewegliches Substrat vorzugsweise eine Dicke von etwa 0,0005 Zoll (13 µm) bis etwa 0,01 Zoll (250 µm) aufweisen, vorzugsweise von etwa 0,001 Zoll (25 µm) bis etwa 0,005 Zoll (130 µm), wohingegen starre Substrate vorzugsweise dicker sind als etwa 0,005 Zoll (130 µm), vorzugsweise mit einer Dicke von etwa 0,01 Zoll (250 µm) bis etwa 1 Zoll (25 µm).

[0079] Obwohl die Länge und Breite des Substrats (der Substrate) nicht besonders beschränkt ist, sind Substrate (und insbesondere der Teil der Substrate, der mit einem Klebstoff beschichtet ist, wenn weniger als das gesamte Substrat beschichtet ist), die eine Seite mit einem Bereich, der der zu entsorgenden TDD annähernd gleich ist, aufweisen, für erfindungsgemäße TDD-Entsorgungssysteme vom Mehrfachsubstrat-Bookletstyp bevorzugt, während es allgemein nur notwendig ist, dass die Substrate (und insbesondere der Teil der Substrate, der mit einem Klebstoff beschichtet ist, wenn weniger als das gesamte Substrat beschichtet ist) eine Querschnittsfläche aufweisen, die ausreicht, um die TDD oder die Wirkkomponente(n) darin vor Missbrauch zu schützen. Das heißt, die gewünschte Länge und Breite des Substrats (der Substrate) (und insbesondere der Teil des Substrats (der Substrate), der mit Klebstoff beschichtet ist, falls weniger als das gesamte Substrat beschichtet ist) können u.a. von der relativen Irreversibilität der Haftung zu der TDD und/oder der Fähigkeit die TDD oder die darin enthaltenen Wirkkomponente(n) zu isolieren und abzudichten, zum Verhindern, Hemmen oder Vermindern von Missbrauch des, z.B. Opioid-Agonisten (d.h. je besser die Haftung des Klebstoff beschichteten Substrats an die TDD und/oder je besser die Barriere der anhaftenden Substrat-TDD-Kombination gegen z.B. Extraktion durch Lösungsmittel, desto weniger lang und/oder breit muss das Substrat (die Subst-

rate) oder insbesondere der Teil des Substrats (der Substrate), die mit Klebstoff beschichtet sind, falls weniger als das gesamte Substrat beschichtet ist, sein). In einer Ausführungsform beträgt der Querschnittsbereich einer Seite des Substrats (und insbesondere des Teil des Substrats, der mit einem Klebstoff beschichtet ist, wenn weniger als das gesamte Substrat beschichtet ist) nicht mehr als 10% mehr als die TDD, an welche es haften soll, alternativ nicht mehr als etwa 5% mehr als die TDD, beispielsweise ungefähr gleich als die TDD.

[0080] Das Substrat kann mit einem geeigneten Etikett ausgestattet werden, das den Verbraucher bzgl. korrekter Handhabung instruiert. Das Substrat kann auch eine Farbe aufweisen, wie etwa rot, die mit der Farbe von typischen TDD kontrastiert.

[0081] Die Klebstoffbeschichtung auf dem Substrat (den Substraten) in dem TDD-Entsorgungssystem der Erfindung kann vorteilhafterweise ähnlich oder identisch zu den für die Verwendung in TDD zahlreich in TDD verwendeten sein, wie vorstehend beschrieben. Zusätzlich oder alternativ kann die Klebstoffbeschichtung des Substrats (der Substrate) einschließen, ist aber nicht beschränkt auf Epoxide, Polyimide, Polyamide, Silikone, Acrylate, Polymere, die Wiederholungseinheiten mit substituierten oder unsubstituierten phenolischen Einheiten enthalten oder dergleichen oder ein Copolymer oder eine Kombination davon. Besondere bevorzugte Klebstoffe, die zum Beschichten auf das Substrat (die Substrate) verwendet werden können, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Klebstoffe auf Epoxybasis, wie den von Durapower erhältlichen und Haftklebstoffe, wie etwa die Klebstoffe 387-2051 und 387-3054 auf Acrylbasis, erhältlich von National Starch, und die Klebstoffe 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4402, 7-4502 und 7-4602 auf Silikonbasis, erhältlich von Dow Silicones. Ohne an einer bestimmten Theorie gebunden sein zu wollen, wird angenommen, dass zumindest auf nicht starren Substraten die Klebstoffe auf Silikonbasis Vorteile haben, bzgl. des Isolierens der Wirkkomponente(n) der anhaftenden TDD, wodurch dessen Missbrauch verhindert, gehemmt oder vermindert wird, zumindest im Vergleich zu anderen Klebstoffen auf Kautschukbasis, z.B. den Zahlreichen in U.S. Patent Nr. 5,804,215 beschrieben. Zusätzlich wird angenommen, dass Klebstoffe auf Acrylbasis ebenso vorteilhaft sein können.

[0082] Obwohl die Dicke der Klebstoffbeschichtung(en) nicht besonders beschränkt ist (sind), ist die Dicke vorzugsweise ausreichend, um im Wesentlichen das Substrat, auf welchem die Klebstoffsicht aufgebracht ist, an die TDD entweder an es selbst, an den nicht mit Klebstoff beschichteten Teil des mindestens einen Substrats oder an das zweite Substrat, falls vorhanden, anzuhafte. Beispielsweise kann die Klebstoffbeschichtung vorteilhafterweise eine Dicke von etwa 0,0005 Zoll (13 µm) bis etwa 0,1 Zoll (2,5 mm) aufweisen, vorzugsweise von etwa 0,001 Zoll (25 µm) bis etwa 0,01 Zoll (250 µm), stärker bevorzugt von etwa 0,002 Zoll (50 µm) bis etwa 0,004 Zoll (100 µm). In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Dicke der Klebstoffbeschichtung ausreichend, um die TDD innerhalb ihrer Bereiche der Immobilisierung und Isolierung im Wesentlichen abzudichten und im Wesentlichen irreversibel an das mit Klebstoff beschichtete Substrat, an es selbst, die nicht mit Klebstoff beschichteten Bereiche des mindestens einen Substrats oder das zweite Substrat, falls vorhanden, zu binden.

[0083] Gegebenenfalls aber vorzugsweise kann das erfindungsgemäße TDD-Entsorgungssystem vorteilhafterweise ein klebriges Rückseitenmaterial enthalten, wie etwa eine Trennrücksicht oder eine Schicht, die in eine Trennrücksicht überführt wurde durch das Aufbringen einer Trennbeschichtung, die entferbar auf der Klebstoffbeschichtung des Substrats aufgebracht wurde, so dass die Rückseite leicht von der Klebstoffbeschichtung entfernt werden kann z.B. abgezogen werden kann, wenn es gewünscht ist, dass die Klebstoffsicht im Wesentlichen an die TDD, an es selbst, an einen nicht mit Klebstoff beschichteten Bereich des mindestens einen Substrats und/oder an ein zweites Substrat, falls vorhanden, haftet.

[0084] In einer bevorzugten Ausführungsform kann das erfindungsgemäße TDD-Entsorgungssystem vorteilhafterweise Mehrfachsubstrate enthalten, die jeweils eine Klebstoffsicht aufweisen, auf welcher vorzugsweise ein entfernbare klebrigem Rückseitenmaterial oder eine Trennbeschichtung aufgebracht ist, so dass es leicht von der Klebstoffbeschichtung entfernt werden kann, z.B. abgezogen werden kann, wenn es gewünscht ist, dass die Klebstoffsicht im Wesentlichen an die TDD, an es selbst, an einen nicht mit Klebstoff beschichteten Teil des mindestens einen Substrats und/oder an ein zweites Substrat, falls vorhanden, haftet. Diese Mehrfachsubstrate können vorteilhafterweise anhaften, immobilisieren, isolieren und/oder den Missbrauch von einer oder mehreren TDD verhindern, hemmen oder vermindern.

[0085] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform umfasst das erfindungsgemäße TDD-Entsorgungssystem Mehrfachsubstrate, auf welchen jeweils ein Klebstoff aufgebracht ist und welche ggf. auch mehrfache Klebstoffrückseitenmaterialien umfassen, die jeweils entfernbare auf einer der Klebstoffbeschichtungen auf den Mehrfachsubstraten angebracht sind, und wobei die Mehrfachsubstrate in einer Form vom Booklettyp aneinander gebunden sind. Diese Ausführungsform ist in [Fig. 11](#) versanschaulicht. Einzelne Blätter, z.B. (72) und

(74), die jeweils ein TDD-Entsorgungssystem umfassen, sind in Form eines Booklets (70) gebunden. Wie vorstehend im Detail erläutert, ist jedes einzelne Blatt aus mindestens einem mit Klebstoff beschichteten Substrat hergestellt, z.B. (76), wobei das Blatt ggf. die folgende Komponente(n) umfasst: ein Monomer und ggf. mindestens ein Co-Monomer; einen Initiator und ggf. mindestens einen Co-Initiator; mindestens ein Quervernetzungsmittel; mindestens ein Deaktivierungsmittel für einen Opioid-Agonisten, z.B. einen Opioid-Antagonisten; und Gemische davon. In der in [Fig. 11](#) veranschaulichten Ausführungsform wird ein schützendes Klebstoffrückseitenmaterial, wie etwa die in der Figur veranschaulichte Rücktrennlage (78), von dem jeweiligen Blatt entfernt und entsorgt, bevor dieses Blatt zur Entsorgung von mindestens einer TDD verwendet wird. Das Booklet, hier mit Abdeckungen (80) und (82), wird auf geeignete Weise entsorgt, wenn es verbraucht ist, z.B. wenn jedes Blatt zur Entsorgung von TDD verwendet worden ist. Falls gewünscht, kann ein geeigneter Text mit Instruktionen zur TDD-Entsorgung auf dem TDD-Entsorgungssystem bereitgestellt werden, wie etwa eine Substrattrennlage.

[0086] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst das TDD-Entsorgungssystem gemäß der Erfindung mehrere zweifach gefaltete Substrate auf welchen jeweils ein Klebstoff aufgebracht ist und welche ggf. auch mehrere Klebrückseitenmaterialien umfassen, die jeweils entfernbar auf einer Klebstoffbeschichtung auf den mehreren Substraten angeordnet sind, und wobei die mehreren Substrate in einer Form vom Bookletstyp gebunden sind. Diese Ausführungsform ist in [Fig. 12A](#) veranschaulicht. Einzelne zweifach gefaltete Blätter, von denen zur Vereinfachung nur eines (92) gezeigt ist, jeweils ein TDD-Entsorgungssystem umfassend, sind in Form eines Booklets (90) gebunden. Wie vorstehend im Detail erläutert, ist jedes einzelne zweifach gefaltete Blatt aus mindestens einem mit Klebstoff beschichteten Substrat hergestellt, wobei das Blatt ggf. die folgenden Komponente(n) umfasst: ein Monomer und ggf. mindestens ein Co-Monomer; einen Initiator und ggf. mindestens einen Co-Initiator; mindestens ein Quervernetzungsmittel; mindestens ein Deaktivierungsmittel für einen Opioid-Agonisten; und Gemische davon.

[0087] Das TDD-Entsorgungssystem Booklet mit mehreren zweifach gefalteten Blättern wird folgendermaßen zum Entsorgen von TDD verwendet. [Fig. 12B](#) veranschaulicht das Entfernen eines Teils eines schützenden Klebstoffrückseitenmaterials, wie etwa der in der Figur veranschaulichten Rückseitentrennschicht (94), von einem Blatt, so dass mindestens eine TDD, z.B. eine von einem Patienten entfernte TDD, an die freigelegte Klebstoffbeschichtung (96) des Blatts anhaften kann. Vorzugsweise wird die mit Klebstoff beschichtete Oberfläche der TDD mit der Klebstoffbeschichtung des Blatts kontaktiert. Die entfernte Trennrückschicht wird nach ihrer Entfernung geeignet entsorgt. [Fig. 12C](#) veranschaulicht die TDD (98), platziert auf dem Klebstoff des Blatts, und das Entfernen eines anderen Teils des schützenden Klebstoffrückseitenmaterials, wie etwa der in der Figur veranschaulichten Trennrückschicht (100), von dem Blatt. Die entfernte Trennrückschicht wird nach dem Entfernen geeignet entsorgt. [Fig. 12D](#) veranschaulicht den Teil des zweifach gefalteten Blatts mit freigelegtem Klebstoff (102), welcher über der TDD gefaltet wird, um die TDD im Wesentlichen zu isolieren. Das Booklet wird nach Gebrauch, z.B. wenn jedes Blatt zur Entsorgung von TDD verwendet worden ist, auf geeignete Weise entsorgt. Diese Art vom Entsorgungssystem kann leicht dazu angepasst werden, in eine bevorzugte Presentationsverpackung einzupassen, während es gleichzeitig den Bedarf an einer Verminderung des Missbrauchspotenzials erfüllt. Falls gewünscht, kann ein geeigneter Text mit Instruktionen zur TDD-Entsorgung auf dem Entsorgungssystem bereitgestellt werden, etwa auf einem Substrat oder einer Trennlage.

[0088] Wie in [Fig. 13](#) veranschaulicht, umfasst die vorliegende Erfindung in bestimmten Ausführungsformen ein Kit, enthaltend einen Behälter 52, zu einschließend von einem oder mehreren Pflastern, und ein TDD-Entsorgungssystem in Form eines Booklets 54, umfassend mehrere Substrate 56.

[0089] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist das erfindungsgemäße TDD-Entsorgungssystem eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften auf: im Wesentlichen lösungsmittelundurchlässig; im Wesentlichen nicht lösungsmittelquellbar; im Wesentlichen reißfest; im Wesentlichen schnittresistent; im Wesentlichen im Bezug auf die Bereiche von Immobilisierung und Isolierung des (der) darin enthaltenen TDD abgedichtet, sobald darin TDD enthalten ist (sind); im Wesentlichen irreversibel anhaftend, sobald das mit Klebstoff beschichtete Substrat im Wesentlichen an es selbst, an einen nicht mit Klebstoff beschichteten Teil von mindestens einem Substrat, z.B. durch Falten oder an das zweite Substrat, falls vorhanden, anhaftet; im Wesentlichen die Extraktion eines Wirkstoffs, z.B. des in dem TDD enthaltenen Opioid-Agonisten, verhindernd; oder dergleichen; oder jegliche Kombination davon.

[0090] Gegebenenfalls aber vorzugsweise enthält das TDD-Entsorgungssystem der Erfindung eine oder mehrere (alternativ zwei oder mehrere) der folgenden Komponenten: Monomer (und ggf. Co-Monomere) zum Polymerisieren; einen Initiator (und ggf. Co-Initiatoren) zum Initiieren der Polymerisation, vorzugsweise durch Aktivieren durch Energie, z.B. wie etwa Ultraviolet, UV-VIS oder sichtbares Licht und/oder thermische Energie

(oder Infrarotstrahlung); mindestens ein Quervernetzungsmittel zum Vernetzen des (Co)Polymers; mindestens ein Deaktivierungsmittel für einen Opioid-Agonisten, wie etwa einen Opioid-Antagonisten, um dem euphorischen Effekt des (der) in der TDD enthaltenen Opiod-Antagonisten entgegenzuwirken, diesen zu verhindern, vermindern oder zu beenden, für den Fall, dass versucht wird, den (die) in der TDD enthaltenen Opioid-Agonisten missbräuchlich zu verwenden oder um den Opioid-Agonisten durch Deaktivierung, Biounverfügbarkeit, physikalische Unverfügbarkeit, Verlust von Attraktivität des Wirkstoffs für den Süchtigen unzugänglich zu machen, oder dergleichen, oder eine Kombination davon; mindestens ein Deaktivierungsmittel für einen Opiod-Agonisten, zum chemischen Abwandeln, Abbauen und/oder Deaktivieren des (der) in der TDD enthaltenen Opiod-Agonisten, so dass im Fall von Missbrauch der euphorische Effekt des (der) in der TDD enthaltenen Opiod-Agonisten zumindest zeitweise (und vorzugsweise permanent in der veränderten, abgebauten und/oder deaktivierten Form) *in vivo* verhindert, vermindert oder beendet wird; oder dergleichen oder eine Kombination davon. In einer Ausführungsform kann das erfindungsgemäße TDD-Entsorgungssystem ein Deaktivierungsmittel für ein nicht μ -Opioid enthalten.

[0091] Diese optionalen Komponenten können, falls vorhanden, vorteilhafterweise in und/oder auf einem beliebigen Teil des erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystems enthalten sein, so dass diese optionalen Komponenten mit der TDD in Kontakt kommen können, sobald die TDD in dem TDD-Entsorgungssystem der Erfindung enthalten ist. In einer bevorzugten Ausführungsform sind diese optionalen Komponenten innerhalb der Klebstoffbeschichtung auf mindestens einem Substrat gelöst oder dispergiert. Zusätzlich oder alternativ können diese optionalen Komponenten in und/oder auf dem zweiten Substrat, falls vorhanden, vorhanden sein.

[0092] In einer Ausführungsform ist mindestens eine der optionalen Komponenten in einem ersten Bereich der Klebstoffbeschichtung, auf mindestens einem Substrat und/oder auf dem zweiten Substrat, falls vorhanden, während mindestens eine andere optionale Komponente in einem zweiten Bereich der Klebstoffbeschichtung, auf mindestens einem Substrat und/oder auf dem zweiten Substrat, falls vorhanden, vorhanden ist. In einer anderen Ausführungsform sind alle vorhandenen optionalen Komponenten in dem gleichen Bereich der Klebstoffbeschichtung auf mindestens einem Substrat und/oder auf dem zweiten Substrat, falls vorhanden, lokalisiert.

[0093] Das Monomer und/oder Co-Monomer(e), falls vorhanden, dass in dem erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystem enthalten sein kann, kann vorteilhafterweise jegliches Monomer und/oder Co-Monomer(e) einschließen, das verwendet werden kann, um, beispielsweise die Klebstoffschicht (Beschichtung) des TDD-Entsorgungssystems und/oder der TDD, das Geschwindigkeits kontrollierende Membranmaterial der TDD, das Material von mindestens einem der Substrate, herzustellen, oder dergleichen, oder ein Gemisch oder Copolymer davon. Beispielhafte Monomere/Co-Monomere schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Diisocyanate, Diole, Disäuren (vorzugsweise Carbonsäuren), Diester, Diamine, Epoxide, Diepoxide, Cyanoacrylate, (Meth)acrylsäure, einwertige (Meth)acrylat-Metallsalze, organische (Meth)acrylate, Vinylacetat, Poly(Vinylalkohol)-Vorläufer, celluloseartige Monomere/Oligomere (z.B. Celluloseacetat, Cellulosepropionat, Cellulosebutyrat, Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Cellulosepropionatbutyrat, Cellulosenitrat, Methylcellulose, Ethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Carboxyethylcellulose, Cellulosesalze, und Kombinationen oder Copolymeren davon, die ggf. auf eine Weise modifiziert sein können, wie etwa teilweise oder vollständig verestert, teilweise oder vollständig nitriert, teilweise oder vollständig regeneriert, teilweise oder vollständig verethert, teilweise oder vollständig acifiziert, teilweise oder vollständig säureneutralisiert, oder dergleichen oder Kombinationen davon) bei Raumtemperatur stabile α -Olefine, Silikon enthaltende Monomere (z.B. Organosilane, Siloxane, oder dergleichen oder eine Kombination davon), Phosphazene, oder dergleichen oder jegliche Kombination davon.

[0094] Der Initiator und/oder Co-Initiator(en), falls vorhanden, die in dem erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystem enthalten sein können, können vorteilhafterweise jeden Initiator/Co-Initiator einschließen, der im Stand der Technik für das Initiieren der (Co)Polymerisation des Monomers (und/oder Co-Monomers), das in dem erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystem enthalten ist, bekannt ist und vorzugsweise spezifisch zur Verwendung mit dem bestimmten Monomer/Co-Monomer(en) ausgewählt werden. Ein Fachmann ist in der Lage eine solche spezifische Auswahl durch begrenzte Routineexperimente, falls notwendig, vorzunehmen. Beispiele für Initiatoren/Co-Initiatoren schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Monoamine (z.B. zum Initiieren von Epoxiden), Verbindungen, die freie Radikale bilden (z.B. Peroxide, Bis-Azo-Verbindungen, oder dergleichen, z.B. zum Initiieren von α -Olefinen; (Meth)acrylsäuren oder Metallsalzen davon; organischen (Meth)acrylaten; oder dergleichen), insbesondere jenen Verbindungen, die UV-, photo- oder thermisch aktiviert sind, oder dergleichen oder jegliche Kombination davon.

[0095] Viele Arten von freien Radikalinitiatoren sind zum Initiieren von Quervernetzung geeignet, z.B. Azo-

und Diazoverbindungen, wie etwa Azo-bis-isobutyronitril („AIBN“), organische Peroxide, Hydroperoxide, Persulfate und Hydrosulfate, wie etwa Benzoylperoxid, anorganische Peroxide und Persulfate, wie etwa Peroxidredoxsysteme, Kohlenstoff-Kohlenstoff-Initiatoren, wie etwa hexasubstituierte Ethane und Photoinitiatoren; zahlreiche Beispiele sind im Stand der Technik bekannt (siehe Sanchez et al., „Initiators (Free-Radical)“ in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4. Auflage, John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol. 14, S. 431–460, dessen Offenbarungsinhalt hier durch Bezugnahme aufgenommen ist). Geeignete anionische Initiatoren zum Initiieren von Quervernetzung sind in Stand der Technik bekannt und schließen ein aromatische Radikalionen, wie etwa Natriumnaphthalen; Alkyllithiumverbindungen, wie etwa t-Butyllithium; Flurenlycarbanionen; 1,1-Diphenylmethylcarbanionen; Cumylkalium; und jenen durch Quirk et al., „Initiators (Anionic)“ in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4. Auflage, John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol. 14, S. 461–476, beschrieben, dessen Offenbarungsinhalt hier durch Bezugnahme aufgenommen ist. Geeignete kationische Initiatoren zum Initiieren von Quervernetzung sind auch im Stand der Technik bekannt und schließen ein erotische Säuren, Kationendonoren (Initiatoren)/Friedel-Craftssäuren (Co-Initiator)-Systeme, stabile Kationensalze und jenen durch Faust, „Initiators (Cationic)“ in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4. Auflage, John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol. 14, S. 476–482, beschrieben, dessen Offenbarungsinhalt hier durch Bezugnahme aufgenommen ist.

[0096] Die freien radikalischen, anionischen oder kationischen Initiatoren können durch bekannte Maßnahmen zersetzt werden, z.B. thermisch oder photolytisch, wenn dieses erforderlich ist, um die Polymerisation und/oder Quervernetzung zu initiieren. Insbesondere Photoinitiatoren, wie jene in McGinniss, „Radiation Curing“ in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4. Auflage, John Wiley & Sons, New York, 1996, Vol. 20, S. 848–850, beschrieben, dessen Offenbarung hier durch Bezugnahme aufgenommen ist, sind im Stand der Technik sehr bekannt zum Initiieren von Quervernetzung.

[0097] Beispielsweise können freie Radikal bildende Verbindungen einschließen, sind aber nicht beschränkt auf Dicumylperoxid (z.B. käuflich erhältlich als PEROXIMON DC 400KEP® from Elf Atochem N.A. und als ESPERAL 115RG® from Witco); 1,1-Di(t-butylperoxy)-3,3,5-trimethylcyclohexan (z.B. käuflich erhältlich als VAROX 231XL® from R.T. Vanderbilt und als LUPERCO 231 KB® from Elf Atochem N.A.); α,α'-bis-(t-butylperoxy)-diisopropylbenzol (z.B. käuflich erhältlich als RETILOX F40KEP® from Elf Atochem N.A.); 2,5-Dimethyl-2,5-di(t-butylperoxy)hexan (z.B. käuflich erhältlich als VAROX DBPH-50® from R. T. Vanderbilt und als LUPERCO 101-XL® from Elf Atochem N.A.); Di(t-butyl)peroxid (z.B. käuflich erhältlich von Witco); 2,5-Dimethyl-2,5-di-(tert-butylperoxy)-3-hexin; tert-Butylcumylperoxid; n-Butyl-(4,4-di-tert-butylperoxy)-valerat; tert-Amylperoxybenzoat; 4,4-Azobis-(4-cyanovalerinsäure); 1,1'-Azobis-cyclohexancarbonitril; 2,2'-Azobis-Isobutyronitril; Benzoylperoxid; 2,2-bis-(tert-butylperoxy)-butan; 1,1-bis(tert-butylperoxy)-1-cyclohexan; 2,5-bis-(tert-butylperoxy)-2,5-dimethylhexan; Bis-[1-(tert-butylperoxy)-1-methylethyl]-benzol; tert-Butylhydroperoxid; tert-Butylperacetat; tert-Butylperoxyisopropylcarbonat; tert-Butylperoxid; tert-Butylperoxybenzoat; Cumylhydroperoxid; Cyclohexanonhydroperoxide; Lauroylhydroperoxid; Stearoylhydroperoxid; 2,4-Pentanedionperoxid; Peracetsäure; oder dergleichen oder jegliche Kombination davon.

[0098] Polymerisierung und/oder Quervernetzung können selbstverständlich auch durch Quellen hochenergetischer ionisierender Strahlung erreicht werden. Beispielsweise kann Quervernetzung erreicht werden durch Bestrahlung mit einem Elektronenstrahl, einer Ultravioletstrahlung, üblicherweise in Gegenwart eines Photoinitiators, und Quellen hochenergetischer ionisierender Strahlung wie etwa Gammastrahlung einer ⁶⁰Co- oder ¹³⁷Cs-Quelle, α-Teilchen, β-Teilchen, schnellen Neutronen, und Röntgenstrahlen, von einer Kombination eines Polymers (Polymeren) und Monomers (Monomeren), insbesondere Monomeren mit einer mittleren Funktionalität von mehr als 2. Jeder dieser Techniken kann freie Radikale und/oder Ionen erzeugen, die wiederum Polymerisation und/oder Quervernetzung initiieren (Siehe Sanchez et al., „Initiators (Free-Radical)“ S. 454–457; Sheppard et al., „Initiators“ in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 3. Auflage, John Wiley & Sons, New York, 1981, Vol. 13, S. 367–370, dessen Offenbarung hier durch Bezugnahme aufgenommen ist).

[0099] Zumindest die drei folgenden Quervernetzungs- oder Ppropverfahren durch Strahlung sind im Stand der Technik wohl bekannt: (1) das „Vorbestrahlungs“-Verfahren, wobei das Polymer vor der Wechselwirkung mit dem Monomer (den Monomeren) bestrahlt wird, (2) das „gegenseitige Bestrahlungs“-Verfahren, wobei das Polymer und das Monomer (die Monomeren) während der Bestrahlung in Kontakt sind und (3) „Peroxid“-Verfahren, wobei das Polymer in Gegenwart von Luft oder Sauerstoff vor der Wechselwirkung mit dem Monomer (den Monomeren) bestrahlt wird (Siehe Stannett et al., „Polymerization by High-Energy Radiation“ in Comprehensive Polymer Science, Pergamon Press, Oxford, 1989, Vol. 4, Eastmond et al., Herausgeber, S. 327–334, dessen Offenbarung hier durch Bezugnahme aufgenommen ist).

[0100] Das heißt, das Mittel zum Initiieren freier Radikale zum Quervernetzen und/oder Polymerisieren, wel-

ches es über thermische und/oder photolytische Dissoziation arbeiten kann, kann ein Initiator sein, ausgewählt aus Azoverbindungen, Diazoverbindungen organischen Peroxiden, organischen Hydroperoxiden, organischen Persulfaten, organischen Hydopersulfaten, anorganischen Peroxiden, anorganischen Persulfaten, Peroxidredoxsystemen, Kohlenstoff-Kohlenstoff-Initiatoren, Photoinitiatoren und Gemischen davon.

[0101] Das (die) Quervernetzungsmittel, falls vorhanden, die in dem erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystem enthalten sein können, können vorteilhafterweise jegliches Quervernetzungsmittel einschließen, das im Stand der Technik dafür bekannt ist, chemisch oder physikalisch das vorhandene Monomer (und/oder Co-Monomer(e)), oder die Oligomere und/oder (Co)Polymere, die nachfolgend daraus gebildet werden, in dem erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystem zu vernetzen und sind vorzugsweise ausgewählt aus den bestimmten (Co-)Monomeren/Oligomeren/(Co)Polymeren, die verwendet werden. Ein Fachmann wäre in der Lage durch beschränkte Routineexperimente, falls notwendig, eine solche Auswahl zu treffen.

[0102] Quervernetzungsmittel verfügen vorzugsweise über (a) funktionellen Gruppe(n), die mit einer Vielzahl von funktionellen Gruppen auf dem oder gebunden an das bereits gebildete Oligomer oder (Co)Polymer reagieren können oder (b) polymerisierbaren Gruppen, die mit einer Vielzahl der anwachsenden Oligomer- oder (Co)Polymerkettenenden reagieren können, wobei Vernetzungen zwischen den Ketten innerhalb des Oligomers oder (Co)Polymers gebildet werden. Beispiele für Quervernetzungsmittel schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Verbindungen, die im Mittel eine oder mehrere der Folgenden aufweisen: mehr als zwei funktionelle Isocynatgruppen, mehr als zwei funktionelle Hydroxylgruppen, mehr als zwei funktionelle Estergruppen (z.B. für Umesterungsreaktionen), mehr als zwei funktionelle Säuregruppen (vorzugsweise Carbonsäuren), mehr als zwei funktionelle Amingruppen (d.h. mit jeweils mindestens einer reaktiven Stelle), eine oder mehrere reaktive Epoxidgruppen, mehr als eine polymerisierbare ungesättigte Gruppe, mehr als zwei einwertige Carboxylate-Metallsalzgruppen oder dergleichen oder mehr als zwei einer Kombination der vorstehend genannten funktionellen Gruppen.

[0103] Quervernetzungsmittel können auch mit einer ehemals nicht reaktiven Stelle auf dem bereits gebildeten Oligomer oder (Co)Polymer reagieren, um diese zu aktivieren. Dann kann die aktive Stelle selbst mit einer reaktiven oder ehemals unreaktiven Stelle auf einer bereits gebildeten Oligomer- oder (Co)Polymerkette reagieren. Alternativ kann die reaktive Stelle mit anderen in dem TDD-Entsorgungssystem der Erfindung reagieren, z.B. wie etwa den vorstehend erwähnten Monomeren/Co-Monomeren, die eventuell mit einer reaktiven oder ehemals unreaktiven Stelle oder auf einer anderen bereits gebildeten Oligomer- oder (Co)Polymerkette reagieren.

[0104] Es gibt mindestens ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel, das in das erfindungsgemäße TDD-Entsorgungssystem eingeschlossen werden kann. Beispielsweise kann ein Deaktivierungsmittel für einen Opoid-Agonisten eingeschlossen werden, das im Stand der Technik bekannt ist, den (die) Opoid-Agonisten, der in der TDD enthalten ist, chemisch zu verändern, abzubauen und/oder zu deaktivieren, so dass im Missbrauchsfall der euphorische Effekt des (der) in der TDD enthaltenen Opoid-Agonist(en) zumindest zeitweise (und vorzugsweise permanent in ihrer veränderten, abgebauten und/oder deaktivierten Form) in vivo verhindert, vermindert oder beendet wird. Das Deaktivierungsmittel für den Opoid-Agonisten, falls vorhanden, wird vorzugsweise spezifisch zur Verwendung mit dem bestimmten Opoid-Agonist(en), der in der TDD enthalten ist, ausgewählt, obwohl bestimmte Deaktivierungsmittel für Opoid-Agonisten die chemische Veränderung, Abbaureaktion und/oder Deaktivierung von vielen der verbreiteten Opoid-Agonisten bewirken. Ein Fachmann ist in der Lage ein solch spezifische Auswahl durch begrenzte Routineexperimente, falls notwendig, zu treffen.

[0105] Andere Beispiele von Wirkstoffdeaktivierungsmitteln schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf stark oxidierende Verbindungen und hochreaktive freie Radikal bildende Verbindungen, z.B. wie jene Peroxide, Persäuren, Per(Metalloxide), Per(nicht-Metalloxide) und Azoverbindungen, die vorstehend als Initiatoren (und/oder Co-Initiatoren) aufgeführt sind, oder eine Kombination davon. Zusätzlich oder alternativ kann das Deaktivierungsmittel einschließen, ist aber nicht beschränkt auf Wasserstoffperoxid; Per(nicht-Metalloid)Säuren, wie etwa Periodsäure; oder dergleichen; oder eine Kombination davon.

[0106] Ein anderes Beispiel für ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel, das enthalten sein kann, ist ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel, wie etwa ein Opoid-Antagonist. Es gibt mindestens ein Deaktivierungsmittel für Opoid-Agonisten, das in das TDD-Entsorgungssystem der Erfindung eingeschlossen werden kann. Dieses kann vorteilhafterweise jegliches Deaktivierungsmittel für Opoid-Agonisten, das im Stand der Technik bekannt ist, einschließen, wie etwa jeden Opoid-Antagonisten, um dem euphorischen Effekt der (des) Opoid-Agonisten, der in der TDD enthalten ist, entgegenzuwirken, diesen zu inhibieren, zu vermindern oder zu beenden, falls versucht wird, den in der TDD enthaltenen Opoid-Agonisten zu missbrauchen. Das Deaktivierungsmittel für Opi-

oid-Agonisten, falls vorhanden, ist vorzugsweise spezifisch zur Verwendung mit dem bestimmten Opioid-Agonist(en), der in der TDD enthalten ist, ausgewählt, obwohl bestimmte Opioid-Antagonisten den euphorischen Effekt vieler üblicher Opioid-Agonisten antagonisieren. Ein Fachmann ist in der Lage eine solch spezifische Auswahl durch begrenzte Routineexperimente, falls notwendig, vorzunehmen.

[0107] Deaktivierungsmittel für Opioid-Agonisten können vorteilhafterweise den Wirkstoff unzugänglich machen durch Inaktivieren wie etwa durch chemische Inaktivierung oder Veränderung der Rezeptorbindungsstelle des Opioid-Agonisten; mechanische Inaktivierung oder Veränderung der Rezeptorbindungsstelle des Opioid-Agonisten; Biounverfügbarkeit, physikalische Unverfügbarkeit, Verlust der Attraktivität des Opioid-Agonisten für den Abhängigen, z.B. ein Deaktivierungsmittel, das einen nicht tolerierbaren schlechten Geschmack oder eine nicht tolerierbare Reaktion, wie etwa extremes Erbrechen oder dergleichen, erzeugt; oder etwas dazu ähnliches; oder eine Kombination davon.

[0108] Beispielsweise könnte für einen Opioid-Agonisten in einem transdermalen Pflaster oder einer anderen Abgabevorrichtung, die durch Platzieren im vorliegenden TDD-Entsorgungssystem entsorgt werden soll, das Deaktivierungsmittel ein chemisches- oder Denaturierungsmittel sein, das die übrigen Opioid-Moleküle in der Dosierungsform verändern und inaktivieren würde. Das Deaktivierungsmittel könnte alternativ oder zusätzlich ein Opioid-Rezeptor sein, der die übrigen Opioide in einem unlöslichen Ligandrezeptorkomplex binden würde. Das Deaktivierungsmittel könnte alternativ oder zusätzlich ein Opioid-Rezeptorantagonist sein, vorzugsweise mit größerer Spezifität und/oder Affinität für den Rezeptor des Opioids, welcher mit dem übrigen Opioid bei Missbrauch isoliert oder verabreicht werden würde, wodurch der Zweck des Missbrauchs des Opioids nicht erreicht werden würde. Dies würde die übrigen Opioide in vivo nutzlos machen. Das Deaktivierungsmittel könnte alternativ oder zusätzlich den übrigen Opioid-Agonisten physikalisch absondern, z.B. in einem undurchlässigen Mikrokugelchen oder in einer permanent gebundenen Matrix. Ähnlich könnte das Deaktivierungsmittel alternativ oder zusätzlich ein nicht-Opioid mit, falls absorbiert, bedauerlichen oder dyseuphorischen Eigenschaften sein, was den Missbrauch unattraktiv macht.

[0109] Beispiele für Deaktivierungsmittel schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf μ -Opioid-Rezeptor vom Menschen oder von der Rate; Opioid neutralisierende Antikörper; Opioid/narkotische Antagonisten, wie etwa Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Cyclazin, Cyclazocin, Nalorphin, Nalbuphin, Levallorphan, Butorphanol, Pentazocin, oder dergleichen, oder eine Kombination davon; dyseuphorische oder reizende Mittel, wie etwa Scopolamin, Ketamin, Atrophin, Senföle, oder dergleichen oder eine Kombination davon; oder dergleichen; oder jegliche Kombinationen davon.

[0110] In einer Ausführungsform kann das TDD-Entsorgungssystem ein Deaktivierungsmittel für ein nicht μ -Opioid enthalten, was einschließen kann, aber nicht beschränkt ist auf κ -Opioid-Rezeptor von der Rate oder dem Menschen; δ -Opioid-Rezeptor von der Rate oder dem Menschen; Naltrindol; Nobinaltorphimin; J-113397 (d.h. wie offenbart in Ozaki et al. (2000) Eur. J Pharmacol., 402: 45); JTC-801 (d.h. wie offenbart in Yamada et al. (2002) Br. J. Pharmacol., 135: 323); [Nphe1,Arg14,Lys15]Nociceptin-NH₂ (wie offenbart in Calo et al. (2002) Br. J Pharmacol., 136: 303); und Kombinationen davon. Andere geeignete Deaktivierungsmittel für nicht μ -Opiode sollten dem Fachmann bekannt sein.

[0111] Es wird angemerkt, dass bestimmte Komponenten vorteilhafterweise ausgewählt werden können, um verschiedene Rollen in dem Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen der vorliegenden Erfindung zu erfüllen. Beispielsweise kann durch Einbringen eines Peroxids in das System das Peroxid als Deaktivierungsmittel für die in der TDD enthaltenen pharmazeutischen Verbindungen, wie etwa ein Opioid-Agonist, fungieren, und auch als Initiator und/oder Co-Initiator, falls vorhanden, fungieren, um die (Co)Polymerisierung des Monomers und/oder Co-Monomers/Co-Monomere, die in dem TDD-Entsorgungssystem vorhanden sind, zu initiieren.

[0112] Falls in dem erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystem vorhanden, beträgt der vorhandene Gesamtgehalt an Monomeren (einschließlich jeglicher Co-Monomeren) von etwa 0,01% bis etwa 15%, vorzugsweise von etwa 0,1% bis etwa 10%, alternativ von etwa 0,1% bis etwa 5%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Schicht in und/oder auf welcher das Monomer vorhanden ist.

[0113] Wenn in dem erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystem vorhanden, beträgt die vorhandene Gesamtmenge an Initiatoren (einschließlich jeglicher Co-Initiatoren) von etwa 0,001% bis etwa 5%, vorzugsweise von etwa 0,01% bis etwa 3%, alternativ von etwa 0,1% bis etwa 2%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Schicht in und/oder auf welcher der Initiator vorhanden ist.

[0114] Wenn in dem erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystem vorhanden, beträgt die vorhandene Menge von Quervernetzungsmittel von etwa 0,1% bis etwa 20%, vorzugsweise von etwa 0,5% bis etwa 10%, alternativ von etwa 1% bis etwa 5%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Schicht in und/oder auf welcher das Quervernetzungsmittel vorhanden ist.

[0115] Wenn in dem erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystem vorhanden, beträgt die vorhandene Menge von Deaktivierungsmittel von etwa 0,001% bis etwa 25%, vorzugsweise von etwa 0,01% bis etwa 15%, alternativ von etwa 0,1% bis etwa 5%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Schicht in und/oder auf welcher das Deaktivierungsmittel vorhanden ist.

[0116] Wenn in dem erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystem vorhanden, beträgt die vorhandene Gesamtmenge des Deaktivierungsmittels von etwa 0,001% bis etwa 15%, vorzugsweise von etwa 0,01% bis etwa 10%, alternativ von etwa 0,1% bis etwa 5%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Schicht in und/oder auf welcher das Deaktivierungsmittel vorhanden ist.

[0117] Zusätzlich oder alternativ sind bestimmte Aspekte des erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystems oder irgendeine seiner Komponenten in der ebenfalls anhängigen PCT Patentanmeldung Nr. PCT/US02/12920, das die U.S.A. bestimmt, eingereicht am 23. April 2002, und in U.S. vorläufige Patentanmeldung Nr. 60/285,862 und 60/292,601, eingereicht am 23. April 2001 bzw. 22. Mai 2001, wobei die PCT-Anmeldung von beiden Priorität beansprucht, beschrieben.

[0118] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zum Entsorgen einer TDD und/oder zum Verhindern des Missbrauchs einer Komponente einer TDD (z.B. eines Opioid-Agonisten). Das Verfahren umfasst Bereitstellen eines erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystems, das mindestens ein Substrat enthält, auf welches eine Klebstoffschicht aufgebracht ist. Wenn es nur ein Substrat gibt, auf welches der Klebstoff aufgebracht ist, kann es vorzugsweise beweglich sein, so dass es auf sich selbst zurückgefaltet werden kann, um eine darauf platzierte TDD zu immobilisieren und isolieren. Alternativ, wenn es nur ein Substrat gibt, auf welches ein Klebstoff aufgebracht ist, kann ein zweites entgegengesetztes Substrat vorhanden sein, wobei das zweite Substrat vorzugsweise irreversibel an mindestens ein mit Klebstoff beschichtetes Substrat angehaftet werden kann. In dieser alternativen Ausführungsform kann das mit Klebstoff beschichtete Substrat und das zweite entgegengesetzte Substrat beweglich oder starr sein, wie gewünscht. Vorteilhafterweise schließen die Substrate und Klebstoffe jene, wie vorstehend beschrieben, ein.

[0119] Gegebenenfalls aber vorzugsweise wird auch ein Klebstoffrückseitenmaterial oder eine Trenbeschichtung, die entfernbare auf der Klebstoffbeschichtung auf dem Substrat angebracht ist, bereitgestellt, so dass diese leicht von der Klebstoffbeschichtung entfernt werden kann, z.B. abgezogen werden kann, wenn es gewünscht ist, dass die Klebstoffschicht im Wesentlichen an es selbst, an einen nicht mit Klebstoff beschichteten Teil auf mindestens einem Substrat oder an ein zweites Substrat, falls vorhanden, anhaftet.

[0120] Das Verfahren umfasst weiterhin Platzieren einer TDD auf einem Bereich der Klebstoffbeschichtung und im Wesentlichen bedecken oder einschließen der TDD innerhalb mindestens dieses Bereichs, um die TDD darin zu immobilisieren und isolieren, entweder durch Falten des Substrats, so dass die Klebstoffbeschichtung im Wesentlichen an es selbst oder an einen nicht mit Klebstoff beschichteten Teil von mindestens einem Substrat haftet, oder durch Kontaktieren der Klebstoffbeschichtung auf dem Substrat mit einem zweiten Substrat, so dass die Klebstoffbeschichtung im Wesentlichen an das zweite Substrat haftet. Zusätzlich oder alternativ kann das Verfahren weiterhin das im Wesentlichen irreversible Anhaften der TDD an mindestens einem Bereich der Klebstoffbeschichtung oder von mindestens einem Substrat umfassen, um die TDD darauf zu immobilisieren und isolieren, und dann Bilden eines Immobilisierungs- und Isolierungsbereichs innerhalb dessen die TDD enthalten sein kann.

[0121] Gegebenenfalls aber vorzugsweise kann das Verfahren auch das Bereitstellen einer oder mehrere der folgenden Komponenten innerhalb des TDD-Entsorgungssystems gemäß der Erfindung einschließen: Monomer (und ggf. Co-Monomere) zum Polymerisieren in ein (Co)Polymer; einen Initiator (und ggf. Co-Initiatoren) zum Initiiieren der Polymerisation des (Co-)Monomers, vorzugsweise durch Aktivierung mit Energie, z.B. wie etwa Ultraviolet, UV-VIS oder sichtbarem Licht und/oder thermische Energie (oder Infrarotstrahlung); mindestens ein Quervernetzungsmittel zum Quervernetzen des (Co)Polymers; mindestens ein Deaktivierungsmittel für einen Opioid-Agonisten, um dem euphorischen Effekts des (der) Opioid-Agonist(en), die in der TDD enthalten sind, entgegenzuwirken, diesen zu inhibieren, zu vermindern oder zu beenden, für den Fall, dass der Missbrauch des (der) Opioid-Agonist(en), die in der TDD enthalten sind, versucht wird, oder um den Opioid-Agonisten durch Inaktivieren, Biounverfügbarkeit, physikalische Unverfügbarkeit, Verlust der Attraktivität des Wirk-

stoff für einen Süchtigen unzugänglich zu machen oder dergleichen oder eine Kombination davon; mindestens ein Deaktivierungsmittel für einen Opioid-Agonisten, um den in der TDD enthaltenen Opioid-Agonisten (die Opioid-Agonisten) chemisch zu verändern, abzubauen und/oder zu deaktivieren, so dass im Missbrauchsfall der euphorische Effekt des (der) in der TDD enthaltenen Opioid-Agonist(en) zumindest zeitweise (und vorzugsweise permanent in ihrer veränderten, abgebauten und/oder deaktivierten Form) *in vivo* inhibiert, vermindert oder beendet wird; oder dergleichen; oder eine Kombination davon.

[0122] Falls vorhanden, können diese optionalen Komponenten vorteilhafterweise in und/oder auf einem beliebigen Teil des erfindungsgemäßen TDD-Entsorgungssystems bereitgestellt werden, so dass diese optionalen Komponenten mit der TDD in Kontakt kommen können, sobald die TDD im TDD-Entsorgungssystem der Erfindung enthalten ist. In einer bevorzugten Ausführungsform werden die optionalen Komponenten in der Klebstoffbeschichtung auf mindestens einem Substrat gelöst oder dispergiert. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform werden diese optionalen Komponenten in mindestens einem Substrat gelöst oder dispergiert. Zusätzlich oder alternativ können diese optionalen Komponenten in und/oder auf dem zweiten Substrat, falls vorhanden, bereitgestellt werden.

[0123] In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren das Bereitstellen von Mehrfachsubstraten, welche jeweils eine Klebstoffbeschichtungsschicht aufweisen, auf welcher vorzugsweise ein Klebstoffrückseitenmaterial oder eine Trennbeschichtung entfernbare angebracht ist, so dass diese leicht von der Klebstoffbeschichtung entfernt werden können, z.B. abgezogen werden können, wenn es gewünscht ist, dass die Klebstoffschicht im Wesentlichen an die TDD, an es selbst, an einen nicht mit Klebstoff beschichteten Teil von mindestens einem Substrat und/oder an ein zweites Substrat, falls vorhanden, haftet. Diese Mehrfachsubstrate können vorteilhafterweise jeweils an eine oder mehrere TDD anhaften, diese immobilisieren, isolieren und/oder den Missbrauch der selben verhindern, hemmen oder vermindern.

[0124] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren das Bereitstellen eines TDD-Entsorgungssystems, umfassend Mehrfachsubstrate, auf welchen jeweils ein Klebstoff aufgebracht ist, und welches ggf. auch mehrere Klebstoffrückseitematerialien umfasst, die jeweils auf einem der Klebstoffbeschichtungen der Mehrfachsubstrate entfernbare aufgebracht sind, und wobei die Mehrfachsubstrate in einer Form vom Bookletstyp aneinander gebunden sind. Die Mehrfachsubstrate dieses Booklets können jeweils bequem und vorteilhafterweise an eine oder mehrere TDD anhaften, diese immobilisieren, isolieren und/oder den Missbrauch derselben verhindern, hemmen und vermindern.

[0125] Die folgenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung und nicht zur Einschränkung des Bereichs der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 1

[0126] In Beispiel 1 wurde eine transdermale Verabreichungsvorrichtung gemäß [Fig. 2B](#) mit Buprenorphin (BUP) beladen. Die spezifische im Beispiel 1 verwendete BUP-TDD war in ihrer Zusammensetzung der in Europa durch Gruenthal (Schweiz) unter dem Handelsnamen TRANSTEC verkauften gleich, aber sie enthielt nur eine Gesamtmenge von 20 mg BUP (und wies daher einen anderen Oberflächenbereich als im Handel erhältliche TDD auf). Die BUP-TDD wurde dann mit einem TDD-Entsorgungssystem gemäß [Fig. 1B](#) immobilisiert und isoliert. Dann wurde die aus der TDD extrahierbare Menge an BUP (die daher möglicherweise für Missbrauch zugänglich wäre), in einigen Fällen in dem TDD-Entsorgungssystem enthalten, durch Extraktion unter Verwendung der folgenden Lösungsmittel bestimmt: destilliertes Wasser, Leitungswasser, eine wässrige 0.026 M Natrumhydrogencarbonatlösung, 5%iger Essig, Aceton, Methanol, Ethanol, Ethylacetat oder Etylather. Die Extraktionen wurden unter den folgenden Extraktionsbedingungen durchgeführt: nach 5 Minuten, 60 Minuten und 120 Minuten im Extraktionslösungsmittel bei Raumtemperatur, etwa 25°C. Für jedes Extraktionslösungsmittel war die TDD in folgenden Isolierungszuständen vorhanden: (1) ohne Falten des TDD-Substrats („offene Seite“), (2) mit dem Substrat auf sich selbst gefaltet und aneinander angehaftet („aufeinander gefaltet“), (3) mit dem Substrat auf sich selbst gefaltet und aneinander angehaftet und dann in etwa 10 bis etwa 50 Stücke zerschnitten („gefaltet und geschnitten“) und (4) ohne Falten, während das TDD-Substrat an dem Klebstoff eines TDD-Entsorgungssystems anhaftet (wobei die Vorrichtung mit der Klebstoffseite nach unten anhaftet) („bedeckter Klebstofffilm“).

[0127] Das verwendete TDD-Entsorgungssystem bestand aus einem Film aus Poly(Ethylenterephthalat)/Poly(Ethylen-Co-Vinylacetat), etwa 46 µm dick, erhalten von der Firma 3M (Nr. 9733), beschichtet mit einem Silikonhaftklebstoff, erhalten von Dow Silicones (Nr. 7-4302), etwa 220 µm dick. Um den Klebstoff zu schützen, wurde ein mit einer Trennbeschichtung versehener Poly(ethylenterephthalat)Film, etwa 74 µm dick, erhalten

von der Firma 3M (Nr. 1022) darauf aufgebracht. Der mit einer Trennbeschichtung versehene Film wurde, kurz bevor das TDD-Entsorgungssystem an die BUP-TDD-Vorrichtung angehaftet wurde, entfernt.

[0128] Die [Fig. 5–Fig. 10](#) zeigen jeweils den extrahierbaren Prozentsatz von BUP durch destilliertes Wasser, Ethylacetat, Ethanol, Ethylether, Aceton bzw. Methanol, aus der TDD in jedem der vorstehenden Isolierungszustände. Die nachstehende Tabelle 1, aus welcher [Fig. 5–Fig. 10](#) konstruiert wurden, zeigt die Daten für jedes Extraktionsbeispiel.

Überschriftstabelle 1

% VON NACHHER MIT LÖSUNGSMITTEL EXTRAHIERTEM BUPRENORPHIN

LÖSUNGS-MITTEL	5 MINUTEN				1 STUNDE				2 STUNDEN			
	Offene Seite	Gefaltete Seite	Gefaltet und Ge-schnitten	Bedeckter Klebstoff-stofffilm	Offene Seite	Gefaltete Seite	Gefaltet und Ge-schnitten	Bedeckter Klebstoff-stofffilm	Offene Seite	Gefaltete Seite	Gefaltete und Ge-schnitten	Gefaltet und Ge-schnitten
Destilliertes Wasser (6,6 pH)	8,1	0	0	19,3	0	0,8	0	27,7	0	2,0	-	0
Leitungswasser (7,4 pH)	7,3	0	0	20,9	0	0	0	30,5	0	3,9	0	0
0,026M Natrumhydrogen-carbonats-Lösung (8,2 pH)	1,1	0	0	0,9	0	0	0	0,9	0	0	0	0
5 % Essig (2,4 pH)	5,9	0	0,2	0	18,5	0	1,8	0	27,1	0	2,2	0
Aceton	83,4	0,4	1,6	0,3	88,5	5,9	21,7	1,1	91,5	8,6	34,4	4,9
Methanol	41,9	6,2	4,9	0	83,4	1,5	21,5	0,8	84,9	2,0	23,4	3,1
Ethanol	64,9	0,2	3,4	0	78,3	2,7	16,7	1,9	79,7	4,9	16,8	1,5
Ethylacetat	89,6	0,4	3,0	0,2	96,3	3,5	12,9	1,6	96,2	6,8	16,8	2,6
Ethylether	64,9	1,9	7,2	0,2	100	7,8	29,1	-	98,5	4,1	46,7	9,3

Prophetische Beispiel 2

[0129] Für das prophetische Beispiel 2 wird wie im Beispiel 1 eine transdermale Abgabevorrichtung gemäß [Fig. 2B](#) mit BUP beladen. Die BUP-TDD wird dann mit einem TDD-Entsorgungssystem gemäß [Fig. 1C](#) immobilisiert und isoliert. Dann wird die aus der TDD extrahierbare Menge von BUP (die daher den Missbrauch zur Verfügung stehen würde), in einigen Fällen in dem TDD-Entsorgungssystem enthalten, durch Extraktion mit den folgenden Lösungsmitteln bestimmt: destilliertes Wasser, Leitungswasser, wässrige 0,026 M Natrumhydrogencarbonatlösung, 5% Essig, Aceton, Methanol, Ethanol, Ethylacetat und/oder Ethylether. Die Extraktionen werden unter den folgenden Extraktionsbedingungen durchgeführt: nach 5 Minuten, 60 Minuten und 120 Minuten im Extraktionslösungsmittel bei Raumtemperatur, etwa 25°C, und bei Rückfluss (d.h. ungefähr der Siedepunkt des Extraktionslösungsmittels). Für jedes Extraktionslösungsmittel ist die TDD in folgenden Isolierungszuständen vorhanden: (1) ohne das Substrat (d.h. das bereits an die TDD haftet) an das zweite Substrat anzuhafte (die Vorrichtung wird mit der Klebstoffseite nach oben angehaftet) („offene Seite“), (2) mit der TDD zwischen dem ersten und zweiten Substrat haftend („sandwiched“), (3) mit der TDD zwischen dem ersten und zweiten Substrat haftend und dann in etwa 10 bis etwa 50 Stücke zerschnitten und zerteilt („gefaltet und geschnitten“) und (4) ohne das erste Substrat (d.h. welches bereits an der TDD haftet) an das zweite Substrat anzuhafte (die Vorrichtung haftet mit der Klebstoffseite nach unten an) („bedeckter Klebstofffilm“).

[0130] Das TDD-Entsorgungssystem zur Verwendung in diesem Beispiel besteht aus einem Substratfilm aus Poly(Ethylenterephthalat)/Poly(Ethylen-Co-Vinylacetat), etwa 46 µm dick, erhalten von der Firma 3M (Nr. 9733), bedeckt mit einem Klebstoffgemisch. Das Klebstoffgemisch enthält etwa 95 Gew.-% eines Klebstoffs auf Acrylbasis, erhalten von Solutia (Nr. 2464), in Kombination mit etwa 5% Benzoylperoxid (bezogen auf den Feststoffgehalt des Klebstoffgemisches). Die Klebstoffgemischbeschichtung ist zwischen etwa 150 bis 350 µm dick. Um das Klebstoffgemisch zu schützen wird ein mit einer Trennbeschichtung versehener Poly(ethylenterephthalat)Film von etwa 50 bis 100 µm dick, von der Firma 3M (Nr. 1022) darauf aufgebracht. Der mit einer Trennbeschichtung versehene Film wird entfernt bevor das TDD-Entsorgungssystem an die Wirkstoff enthaltende TDD angehaftet wird.

Patentansprüche

1. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen, umfassend:
mindestens ein erstes Substrat, das eine Klebstoffbeschichtung auf einer der Flächen aufweist, und
ein oder mehrere der folgenden Komponenten, die mindestens in einer oder auf einer der Klebstoffbeschichtungen oder in oder auf dem ersten Substrat zugegen sind oder jegliche Kombinationen davon:
(a) ein Monomer und mindestens ein Co-Monomer;
(b) einen Initiator und gegebenenfalls mindestens einen Co-Initiator;
(c) mindestens ein Quervernetzungsmittel; und
(d) mindestens ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel.
2. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 1, ferner umfassend ein zweites Substrat, welches in der Lage ist, im Wesentlichen an der Klebstoffbeschichtung des ersten Substrats zu haften.
3. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 2, wobei eine Klebstoffbeschichtung auf der einen Fläche des zweiten Substrates angewendet wird.
4. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 3, ferner umfassend eine oder mehrere der vorgenannten Komponenten, die mindestens in oder auf der Klebstoffbeschichtung auf dem zweiten Substrat oder in oder auf dem zweiten Substrat zugegen sind oder jegliche Kombination davon:
(a) ein Monomer und gegebenenfalls mindestens ein Co-Monomer;
(b) einen Initiator und gegebenenfalls mindestens einen Co-Initiator;
(c) mindestens ein Quervernetzungsmittel; und
(d) mindestens ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel.
5. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 3, wobei mindestens eines von dem ersten Substrat oder dem zweiten Substrat starr ist.
6. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 3, wobei beide, das erste Substrat und das zweite Substrat, starr sind.

7. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 5, wobei mindestens eines von dem ersten Substrat oder dem zweiten Substrat nicht planar ist.

8. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 6, wobei beide, das erste Substrat und das zweite Substrat, nicht planar sind.

9. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 7, wobei mindestens eines von dem ersten Substrat und dem zweiten Substrat eine Aussparung definiert, die konfiguriert und dimensioniert ist, um die transdermale Abgabevorrichtung darin aufzunehmen.

10. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 1, wobei das erste Substrat eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften aufweist:

- (a) im Wesentlichen lösungsmittelundurchlässig;
- (b) im Wesentlichen nicht lösungsmittelquellbar;
- (c) reißfest; und
- (d) schnittresistent.

11. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 1, wobei die Komponente(n), die zugegen sind, ein Monomer einschließen.

12. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 11, wobei die Komponente(n), die zugegen sind, mindestens ein Co-Monomer einschließen.

13. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 11, wobei die Komponenten, die zugegen sind, ferner einen Initiator einschließen.

14. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 11, wobei die Komponenten, die zugegen sind, ferner mindestens ein Quervernetzungsmittel einschließen.

15. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 14, wobei die Komponenten, die zugegeben sind, ferner mindestens ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel einschließen.

16. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 15, wobei das Wirkstoffdeaktivierungsmittel einen μ -Opioidantagonisten umfasst.

17. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 1, ferner umfassend mindestens ein Klebstoffrückseitenmaterial, welches wieder ablösbar auf der Klebstoffbeschichtung des ersten Substrates angebracht ist, so dass das Klebstoffrückseitenmaterial leicht von der Klebstoffbeschichtung entfernt werden kann.

18. Kit umfassend:

eine transdermale Abgabevorrichtung, umfassend mindestens einen Wirkstoff; und
ein Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen, welches umfasst,

- (i) mindestens ein erstes Substrat, das eine Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon aufweist; und
- (ii) ein oder mehr der folgenden Komponenten, die in oder auf der Klebstoffbeschichtung oder in oder auf dem ersten Substrat zugegen sind oder jegliche Kombination davon:
 - (a) ein Monomer und gegebenenfalls mindestens ein Co-Monomer;
 - (b) einen Initiator und gegebenenfalls mindestens einen Co-Initiator;
 - (c) mindestens ein Quervernetzungsmittel; und
 - (d) mindestens ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel.

19. Kit gemäß Anspruch 18, ferner umfassend einen Behälter, wobei die transdermale Abgabevorrichtung im Inneren des Behälters angeordnet ist und das Entsorgungssystem für die transdermale Abgabevorrichtung ablösbar an einer Außenseite des Behälters haftet.

20. Kit gemäß Anspruch 19, wobei ein Rand des ersten Substrates und ein Rand des zweiten Substrates miteinander verbunden sind, um ein Heft zu bilden.

21. Kit gemäß Anspruch 20, wobei sowohl das erste Substrat als auch das zweite Substrat starr und nicht planar sind.

22. Kit gemäß Anspruch 21, wobei mindestens eines von dem ersten Substrat und dem zweiten Substrat eine Aussparung definiert zur Aufnahme einer transdermalen Abgabevorrichtung darin.

23. Kit gemäß Anspruch 20, wobei die transdermale Abgabevorrichtung, das erste Substrat und das zweite Substrat jeweils eine Fläche aufweisen, welche ungefähr die gleiche Größe wie eine Fläche der anderen aufweist.

24. Kit umfassend:

eine transdermale Abgabevorrichtung, enthaltend mindestens einen Wirkstoff; und
ein Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen, umfassend mindestens ein erstes starres, nicht planares Substrat, das eine Klebstoffbeschichtung auf mindestens einer Fläche aufweist.

25. Kit gemäß Anspruch 24, ferner umfassend ein zweites starres, nicht planares Substrat, das eine Klebstoffbeschichtung auf mindestens einer Fläche davon aufweist.

26. Kit gemäß Anspruch 24, wobei das erste Substrat und das zweite Substrat jeweils eine Aussparung definieren, die konfiguriert und dimensioniert ist, um eine transdermale Abgabevorrichtung darin aufzunehmen; und wobei die Klebstoffbeschichtungen auf dem ersten und zweiten Substrat mindestens an den Teilen des ersten und zweiten Substrates angebracht sind, welche die Aussparungen definieren.

27. Kit gemäß Anspruch 24, ferner umfassend ein oder mehrere der folgenden Komponenten, die mindestens in oder auf dem ersten Substrat, einem zweiten Substrat, einer Klebstoffbeschichtung auf mindestens einer Fläche des ersten Substrates, einer Klebstoffbeschichtung auf mindestens einer Fläche des zweiten Substrates oder jeglicher Kombination davon zugegen sind:

- (a) ein Monomer und gegebenenfalls mindestens ein Co-Monomer;
- (b) einen Initiator und gegebenenfalls mindestens einen Co-Initiator;
- (c) mindestens ein Quervernetzungsmittel; und
- (d) mindestens ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel.

28. Kit umfassend:

eine transdermale Abgabevorrichtung, umfassend Buprenorphine oder jede pharmazeutisch akzeptable Form oder Derivate von Buprenorphine; und
mindestens ein erstes starres Substrat des Entsorgungssystems, das eine Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon aufweist.

29. Kit umfassend:

eine transdermale Abgabevorrichtung umfassend Fentanyl oder jegliche pharmazeutische akzeptable Form oder Derivate von Fentanyl; und
mindestens ein erstes starres, nicht planares Substrat des Entsorgungssystems, das eine Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon aufweist.

30. Kit umfassend:

eine transdermale Abgabevorrichtung umfassend Oxycodone oder jegliche pharmazeutisch akzeptable Form oder Derivate von Oxycodone; und
mindestens ein erstes Substrat des Entsorgungssystems, das eine Klebstoffbeschichtung auf einer Seite davon aufweist.

31. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen, umfassend mindestens ein erstes Substrat, das eine Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon aufweist, wobei der Klebstoff ein silikonbasierter Klebstoff ist.

32. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen, umfassend mindestens ein erstes Substrat, das eine Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon aufweist, wobei der Klebstoff ein acrylatbasierter Klebstoff ist.

33. Verfahren zum Entsorgen einer transdermalen Abgabevorrichtung, umfassend:

Kleben einer transdermalen Abgabevorrichtung auf die Klebstoffbeschichtung auf dem ersten Substrat des Entsorgungssystems für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 1.

34. Verfahren zum Entsorgen einer transdermalen Abgabevorrichtung unter Verwendung eines Entsor-

gungssystems für transdermale Abgabevorrichtungen, wobei das Verfahren umfasst:

Kleben einer transdermalen Abgabevorrichtung auf eine Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche eines ersten Substrates und Vorhandensein eines oder mehrerer der folgenden Komponenten mindestens in oder auf der Klebstoffbeschichtung des ersten Substrates oder in oder auf dem ersten Substrat oder jegliche Kombinationen davon:

- (a) ein Monomer und gegebenenfalls mindestens ein Co-Monomer;
- (b) ein Initiator und gegebenenfalls mindestens ein Co-Initiator;
- (c) mindestens ein Quervernetzungsmittel; und
- (d) mindestens ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel;

Kleben der transdermalen Abgabevorrichtung auf die Klebstoffbeschichtung, die auf einer Fläche des zweiten Substrates aufgebracht ist, wobei das zweite Substrat in der Lage ist, im Wesentlichen an der Klebstoffbeschichtung des ersten Substrates zu haften,

wobei das Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen ein oder mehrere der folgenden Komponenten umfasst, die mindestens in oder auf der Klebstoffbeschichtung des zweiten Substrates oder in oder auf dem zweiten Substrat oder jeglicher Kombination davon zugegen sind:

- (a) ein Monomer und gegebenenfalls mindestens ein Co-Monomer;
- (b) einen Initiator und gegebenenfalls mindestens einen Co-Initiator;
- (c) mindestens ein Quervernetzungsmittel; und
- (d) mindestens ein Wirkstoffdeaktivierungsmittel.

35. Verfahren zum Entsorgen einer transdermalen Abgabevorrichtung, umfassend:

Bereitstellen eines ersten starren, nicht planaren Substrates, das eine Klebstoffbeschichtung auf mindestens einer Fläche davon aufweist;

Bereitstellen eines zweiten starren, nicht planaren Substrates, das eine Klebstoffbeschichtung auf mindestens einer Fläche davon aufweist;

wobei das erste Substrat und das zweite Substrat jeweils eine Aussparung definieren, die konfiguriert und dimensioniert ist, um eine transdermale Abgabevorrichtung darin aufzunehmen, wobei die Klebstoffbeschichtung auf dem ersten und zweiten Substrat zumindest auf Teilen des ersten und des zweiten Substrates aufgebracht ist, welche die Aussparung definieren;

Platzieren einer transdermalen Abgabevorrichtung im Wesentlichen in die Aussparung des ersten Substrates; und

Platzieren des zweiten Substrates über das erste Substrat und im Wesentlichen Anordnen der Aussparung des zweiten Substrates über die transdermale Abgabevorrichtung; und Haften des ersten Substrates auf dem zweiten Substrat, um die transdermale Abgabevorrichtung zu verkapseln, immobilisieren und/oder isolieren.

36. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtung umfassend:

mindestens ein erstes Substrat, das eine Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche davon aufweist; und ein oder mehr der folgenden Komponenten, die mindestens in oder auf der Klebstoffbeschichtung oder in oder auf dem ersten Substrat oder jeglicher Kombination davon zugegen sind:

- (a) ein Monomer und gegebenenfalls mindestens ein Co-Monomer;
- (b) ein Initiator und gegebenenfalls mindestens ein Co-Initiator;
- (c) mindestens ein Quervernetzungsmittel; und
- (d) mindestens ein nicht μ -Opioiddeaktivierungsmittel.

37. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 36, ferner umfassend ein zweites Substrat, welches in der Lage ist, im Wesentlichen an der Klebstoffbeschichtung des ersten Substrates zu haften.

38. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 37, wobei eine Klebstoffbeschichtung auf einer Fläche des zweiten Substrates angebracht ist.

39. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtung gemäß Anspruch 38, ferner umfassend eine oder mehrere der folgenden Komponenten, die mindestens in oder auf der Klebstoffbeschichtung des zweiten Substrates oder in oder auf dem zweiten Substrat oder jeglicher Kombination davon zugegen sind:

- (a) ein Monomer und gegebenenfalls mindestens ein Co-Monomer;
- (b) ein Initiator und gegebenenfalls mindestens ein Co-Initiator;
- (c) mindestens ein Quervernetzungsmittel; und
- (d) mindestens ein nicht μ -Opioiddeaktivierungsmittel.

40. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 38, wobei mindestens ei-

nes von dem ersten Substrat oder dem zweiten Substrat starr ist.

41. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 14, wobei beide, das erste Substrat und das zweite Substrat, starr sind.

42. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 40, wobei mindestens eines von dem ersten Substrat und dem zweiten Substrat nicht planar ist.

43. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 41, wobei beide, das erste Substrat und das zweite Substrat nicht planar sind.

44. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 42, wobei mindestens eines von dem ersten Substrat oder dem zweiten Substrat eine Aussparung definiert, die kontrolliert und dimensioniert ist, um eine transdermale Abgabevorrichtung darin aufzunehmen.

45. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 36, wobei das erste Substrat eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften aufweist:

- (a) im Wesentlichen lösungsmittelundurchlässig;
- (b) im Wesentlichen nicht lösungsmittelquellbar;
- (c) reißfest; und
- (d) schnittresistent.

46. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 36, wobei die Komponente(n), die zugegegen sind, mindestens ein Monomer einschließen.

47. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 46, wobei die Komponente(n), die zugegen sind, mindestens ein Co-Monomer einschließen.

48. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 46, wobei die Komponenten, die zugegen sind, ferner einen Initiator einschließen.

49. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 46, wobei die Komponenten, die zugegen sind, ferner mindestens ein Quervernetzungsmittel einschließen.

50. Entsorgungssystem für transdermale Abgabevorrichtungen gemäß Anspruch 49, wobei die Komponenten, die zugegen sind, ferner mindestens ein μ -Opioiddeaktivierungsmittel einschließen.

Es folgen 14 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

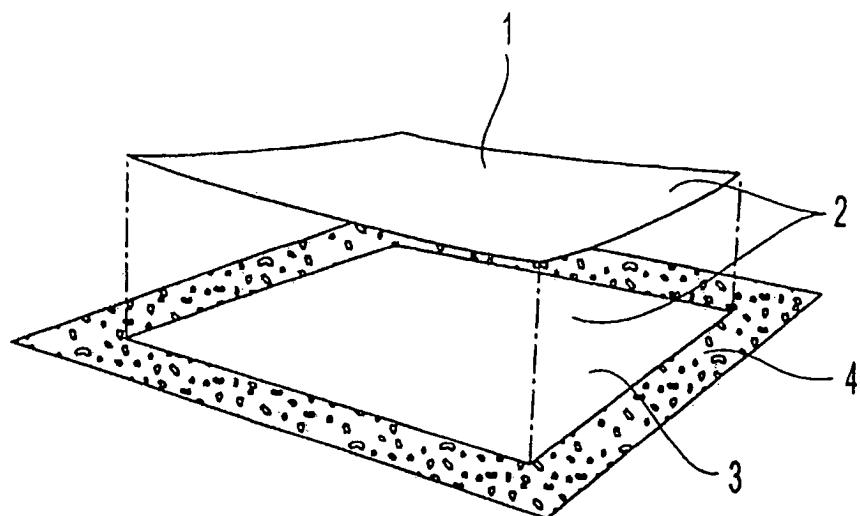


Fig. 1a

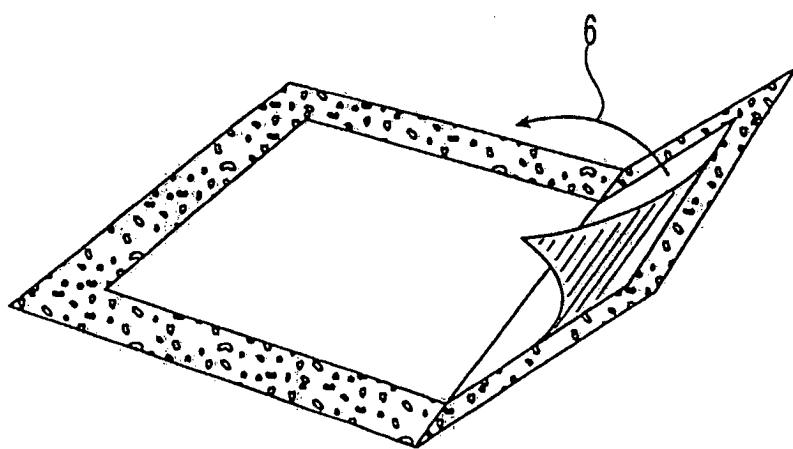


Fig. 1b

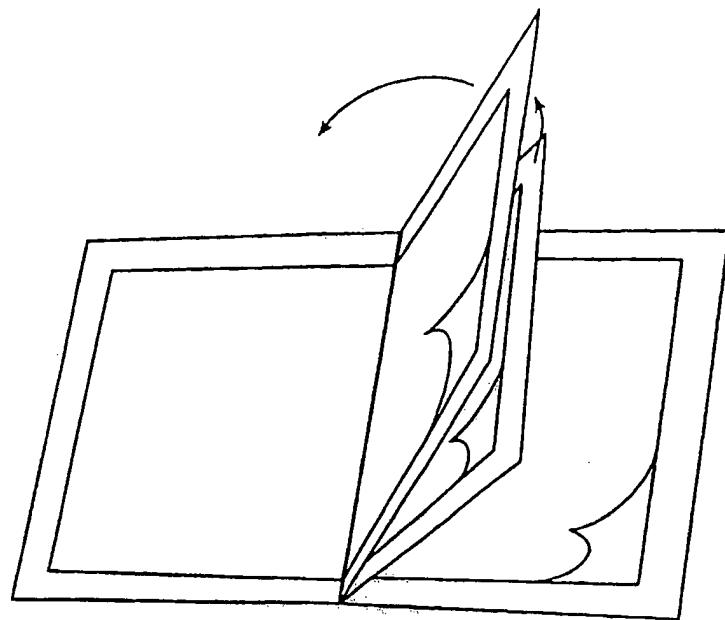


Fig. 1c

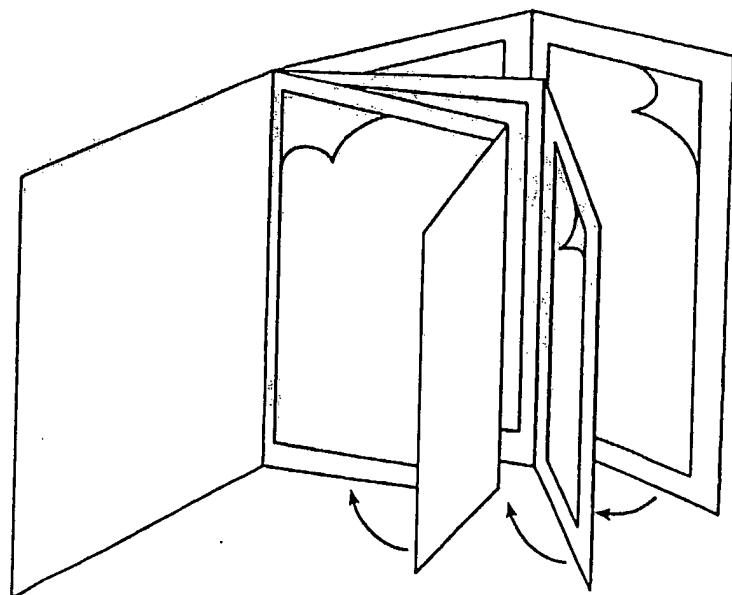


Fig. 1d

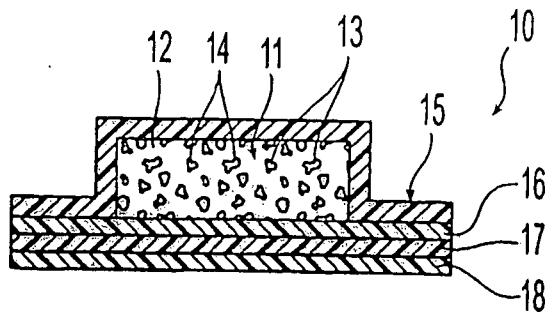


Fig. 2a

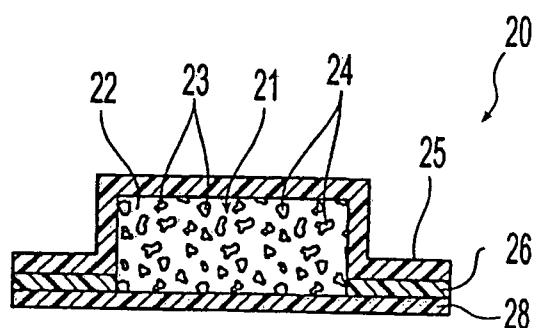


Fig. 2b

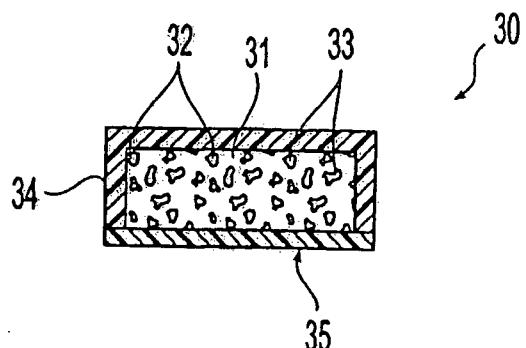


Fig. 2c

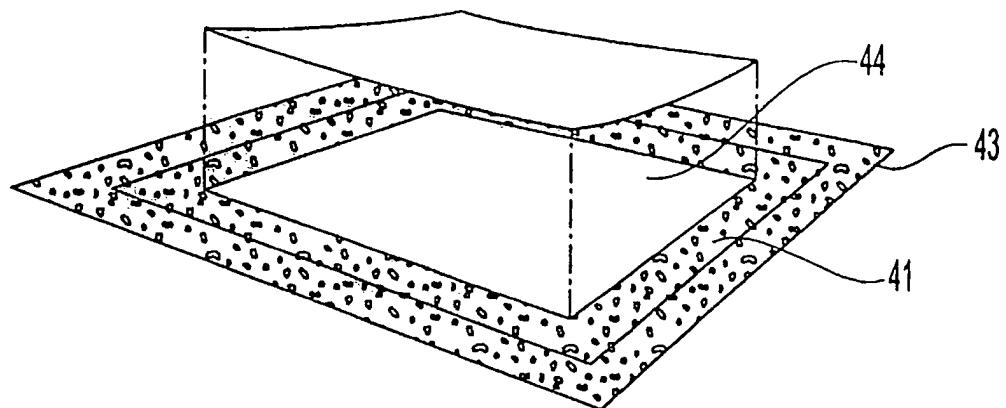


Fig. 3

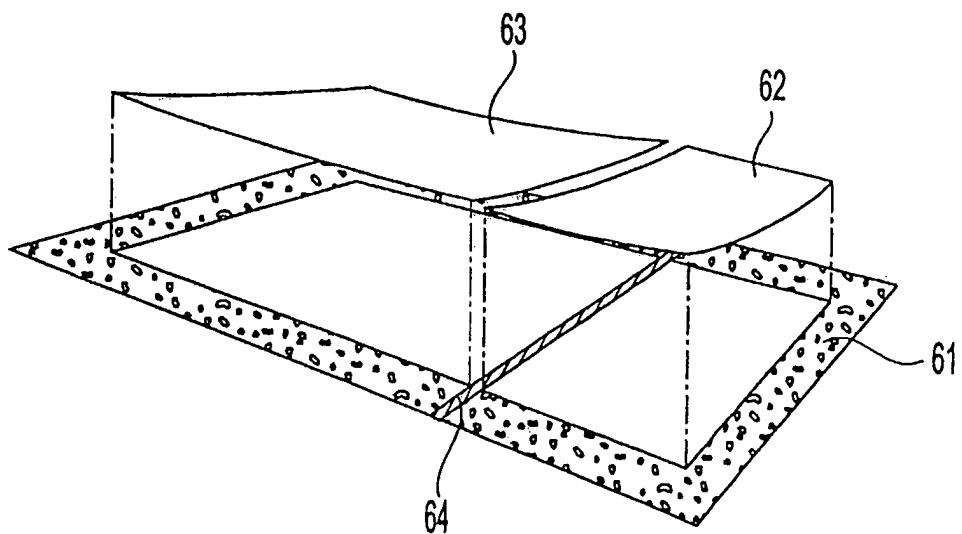


Fig. 4

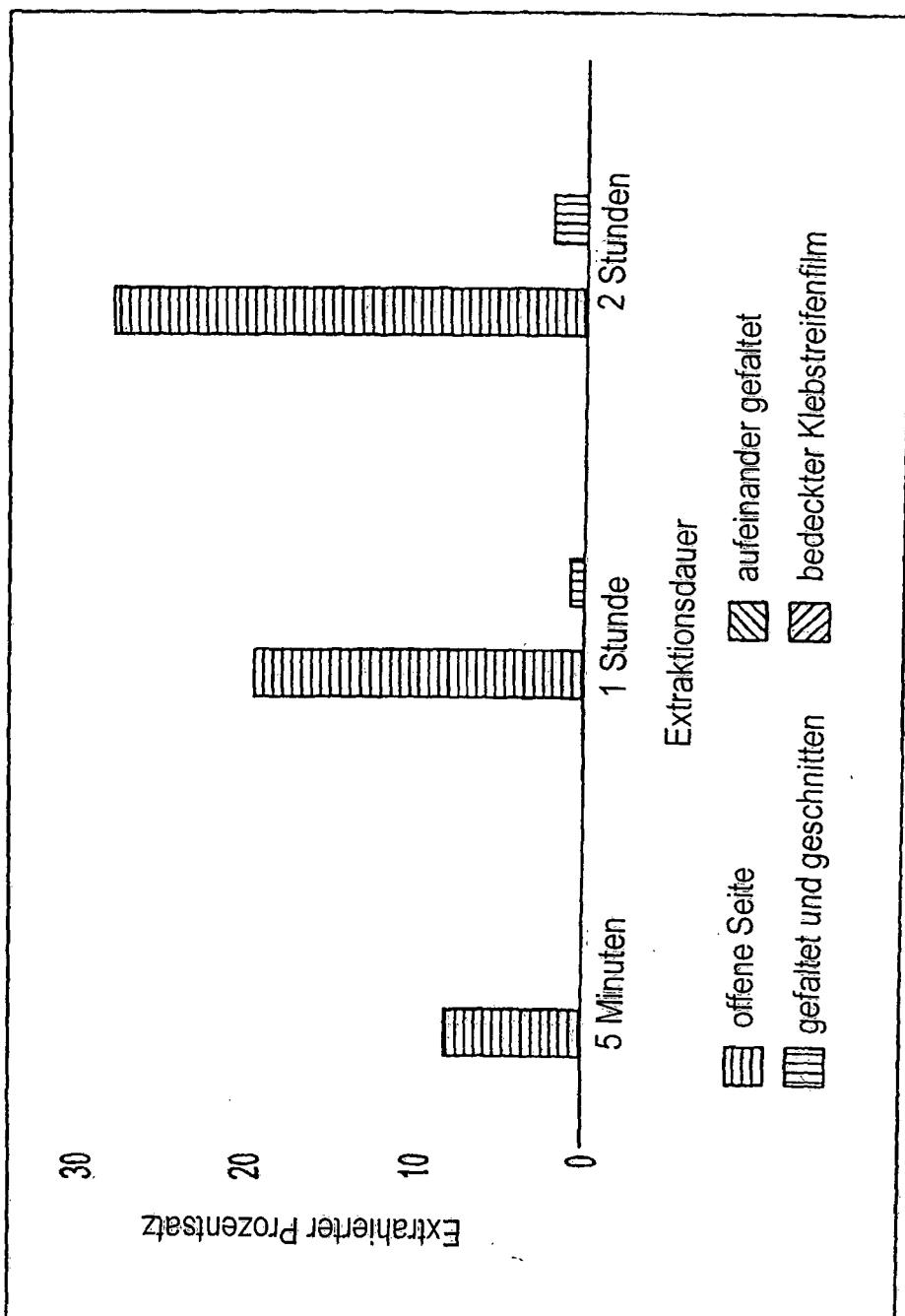


Fig. 5

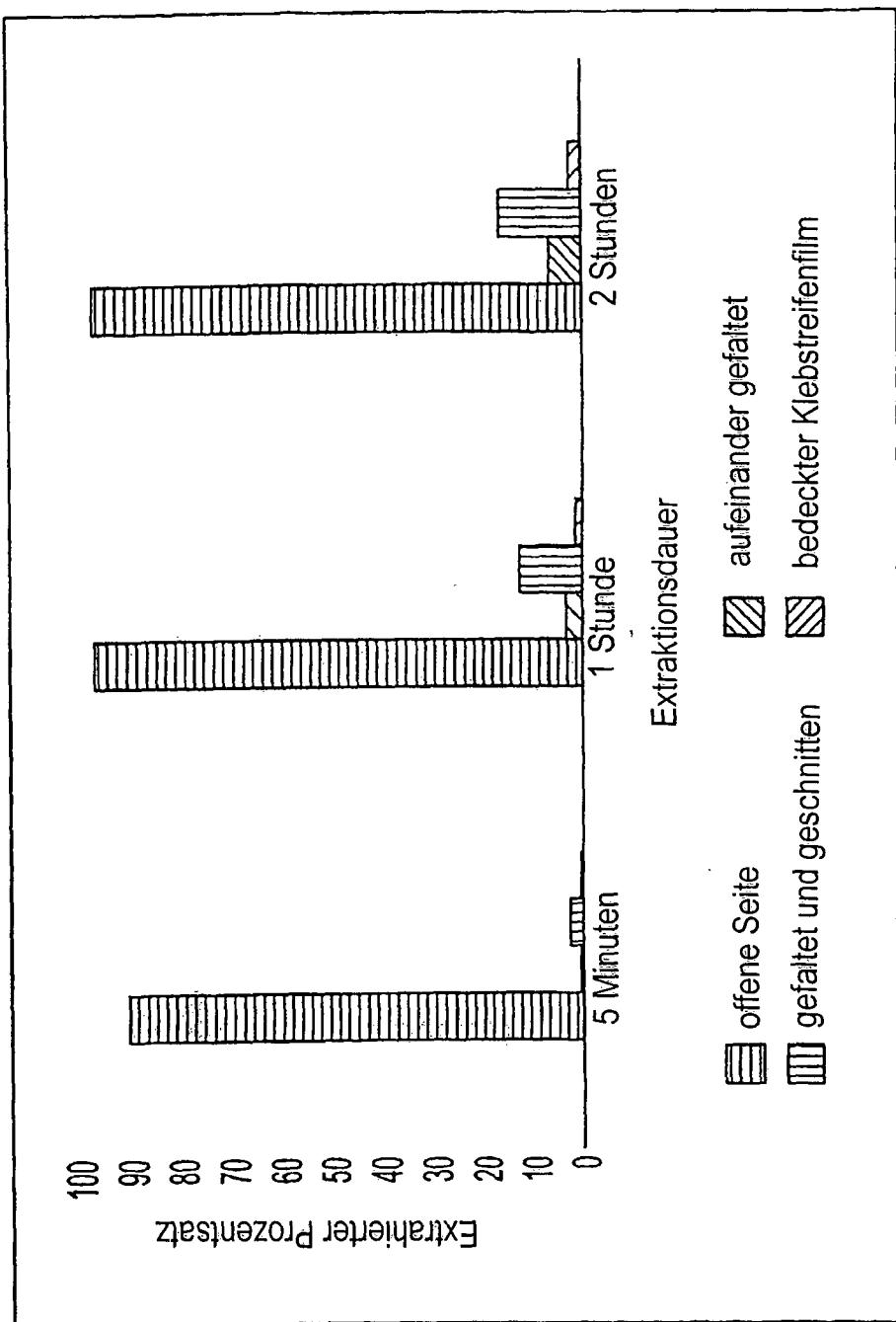


Fig. 6

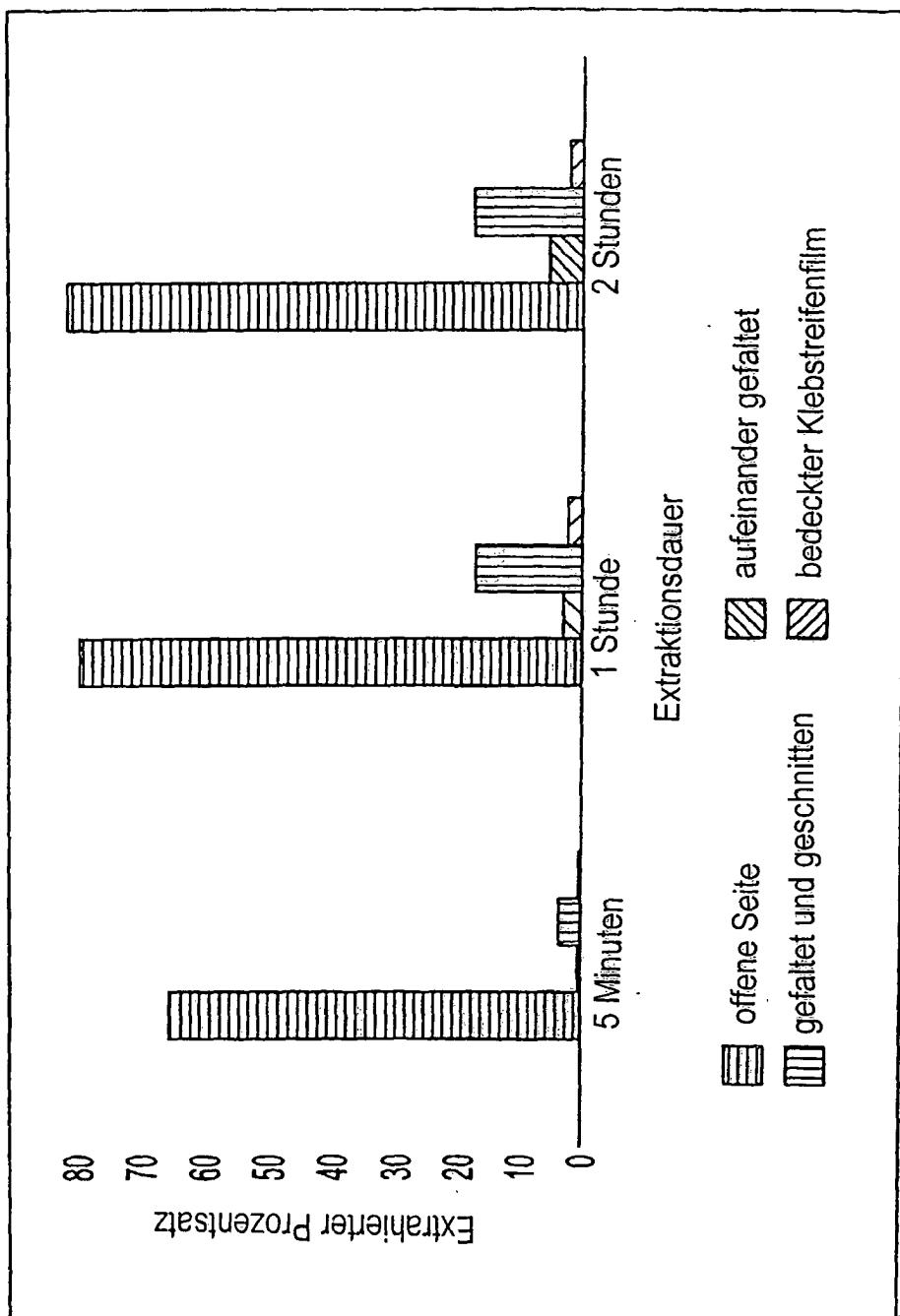


Fig. 7

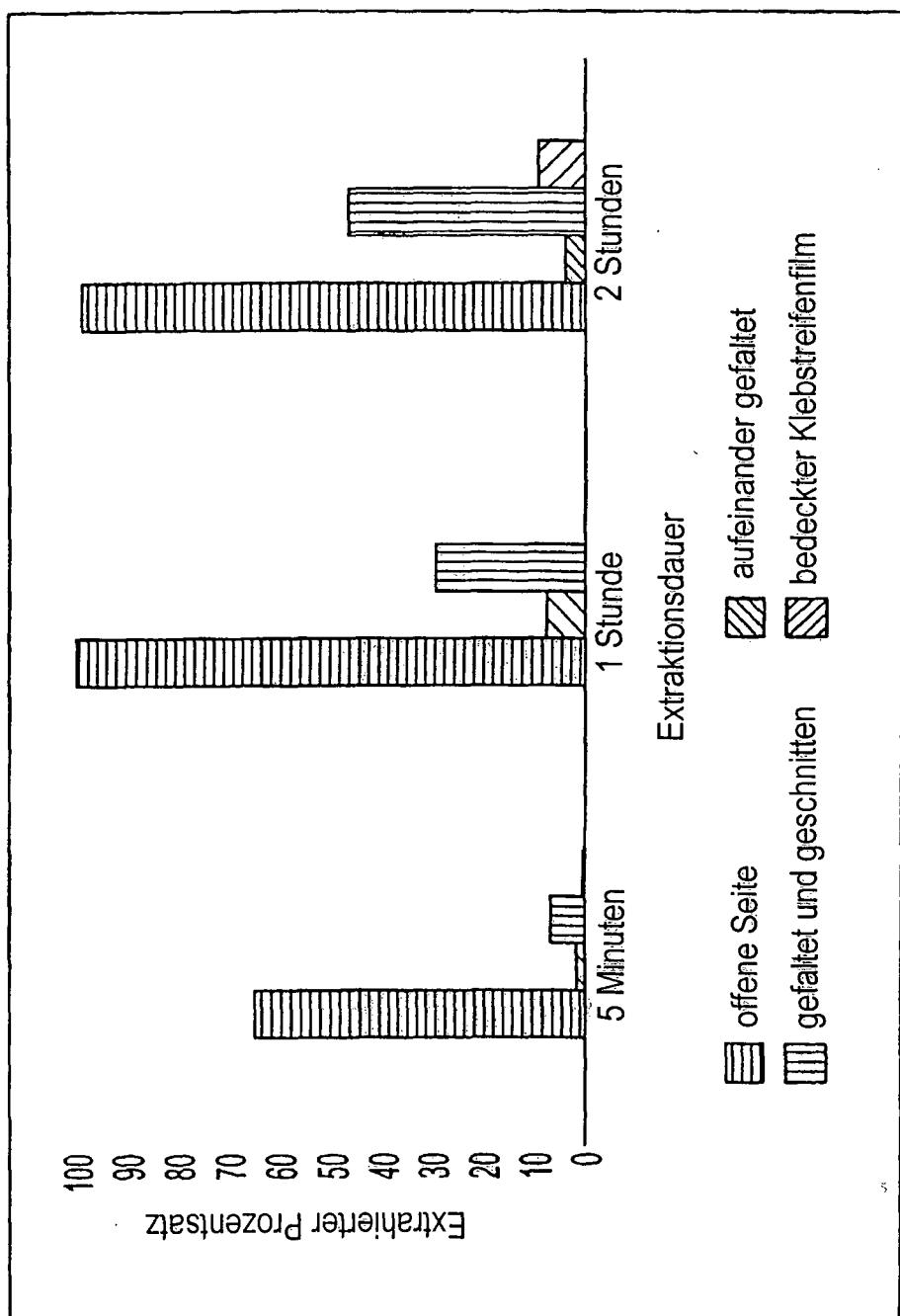


Fig. 8

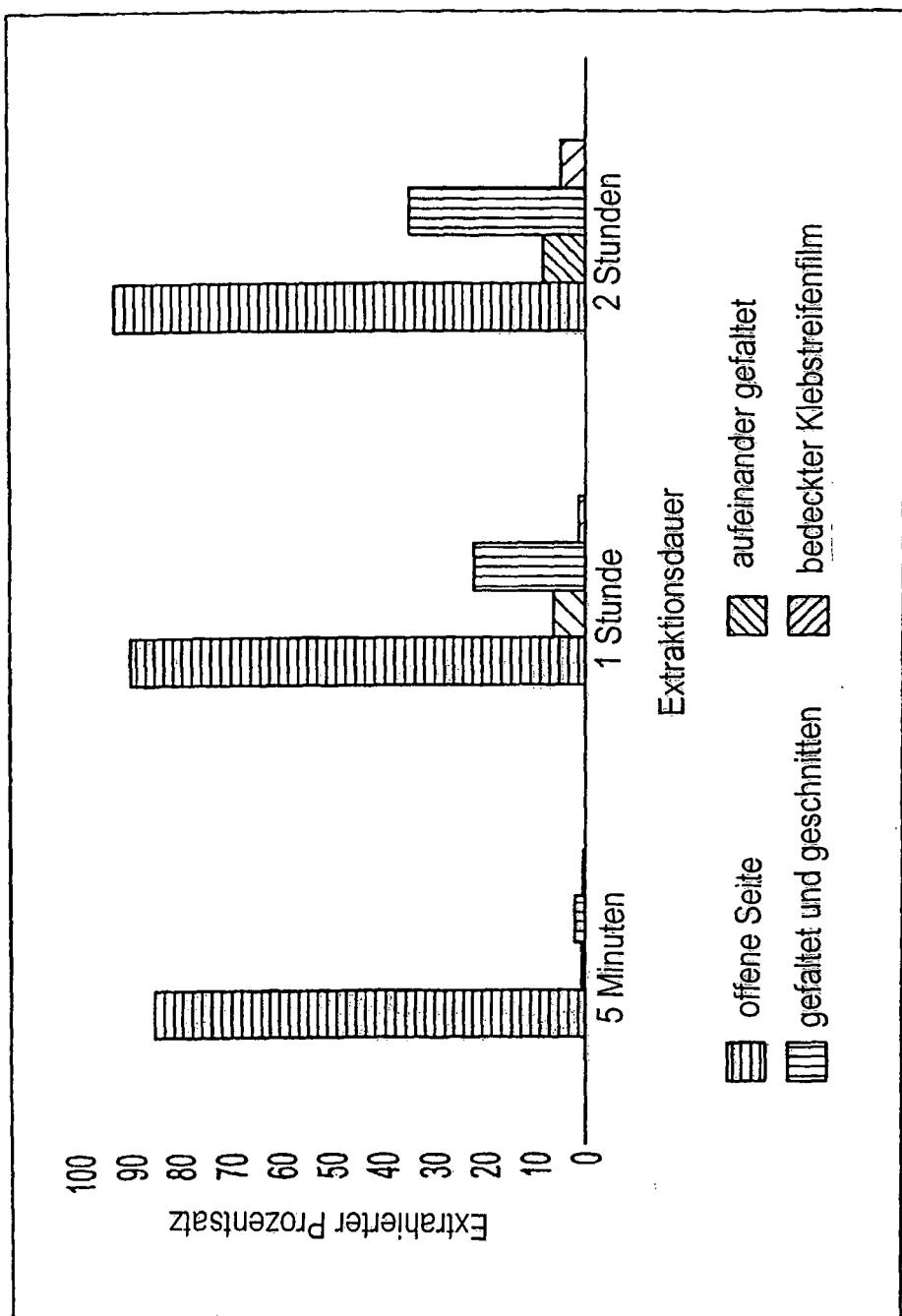


Fig. 9

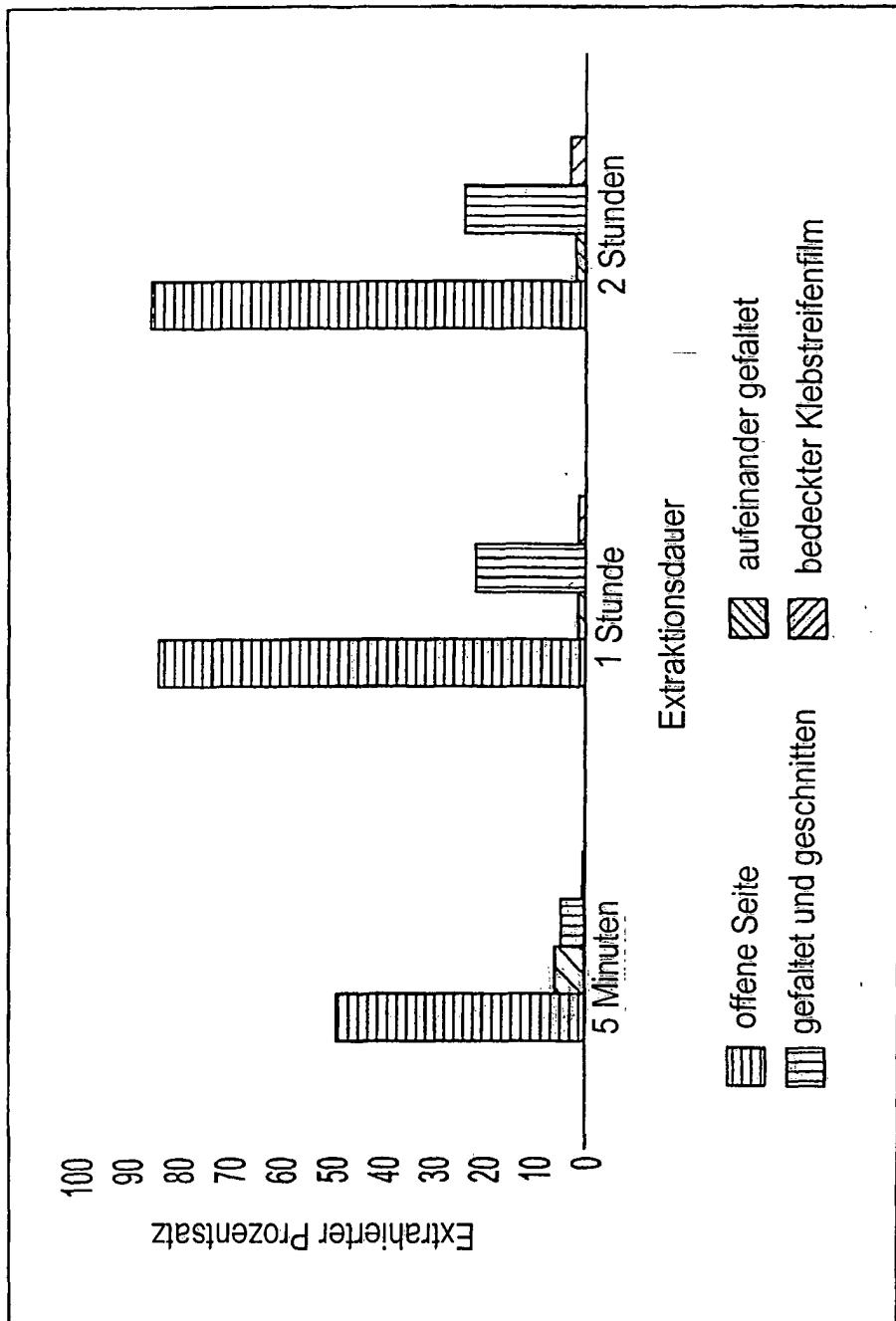


Fig. 10

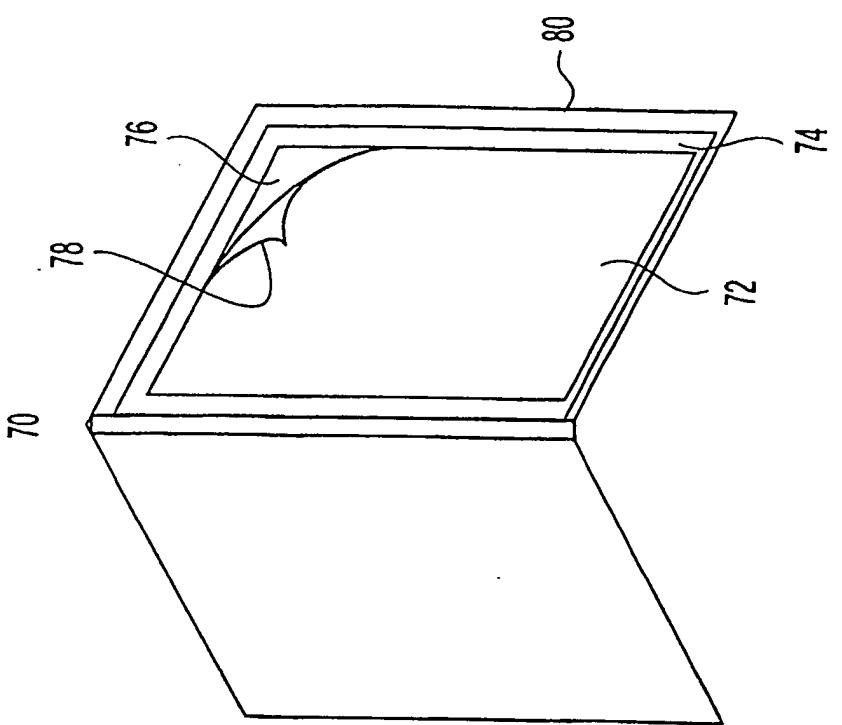


Fig. 11

82

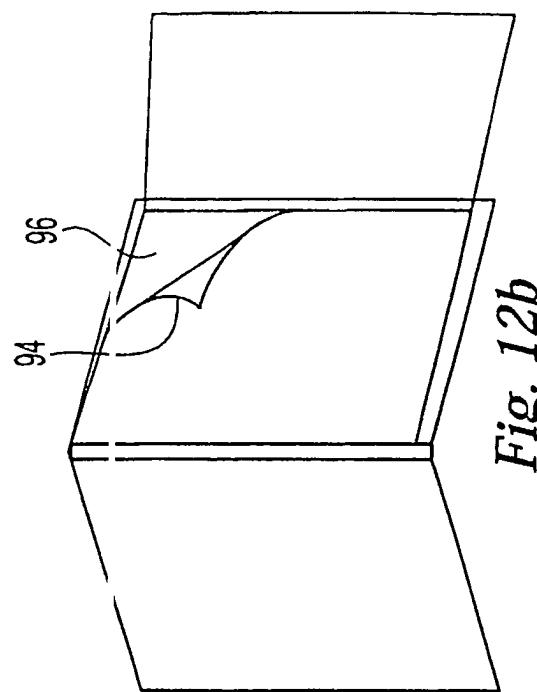


Fig. 12b

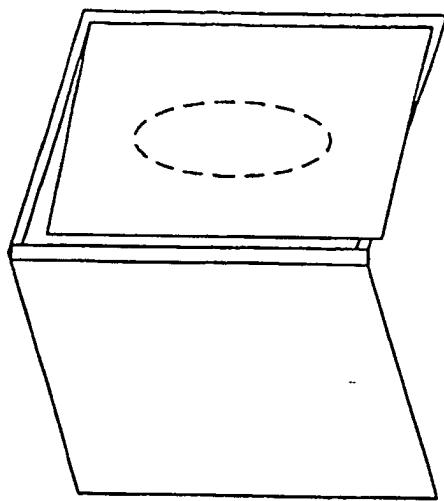


Fig. 12d

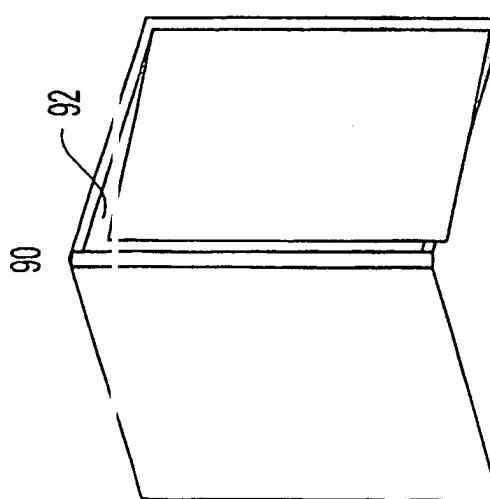


Fig. 12a

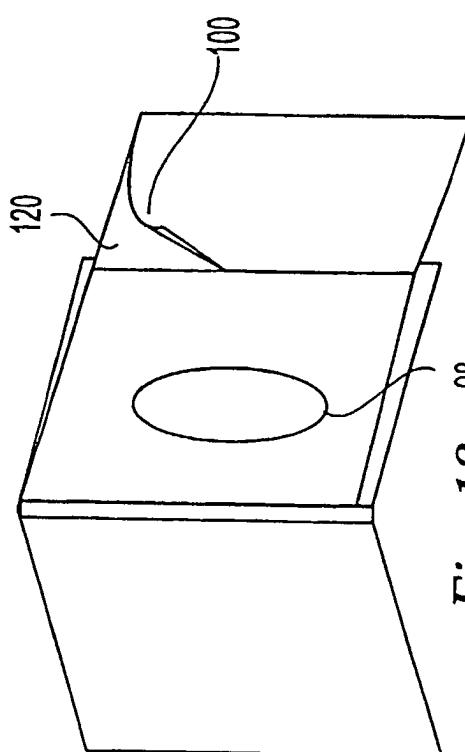


Fig. 12c 98

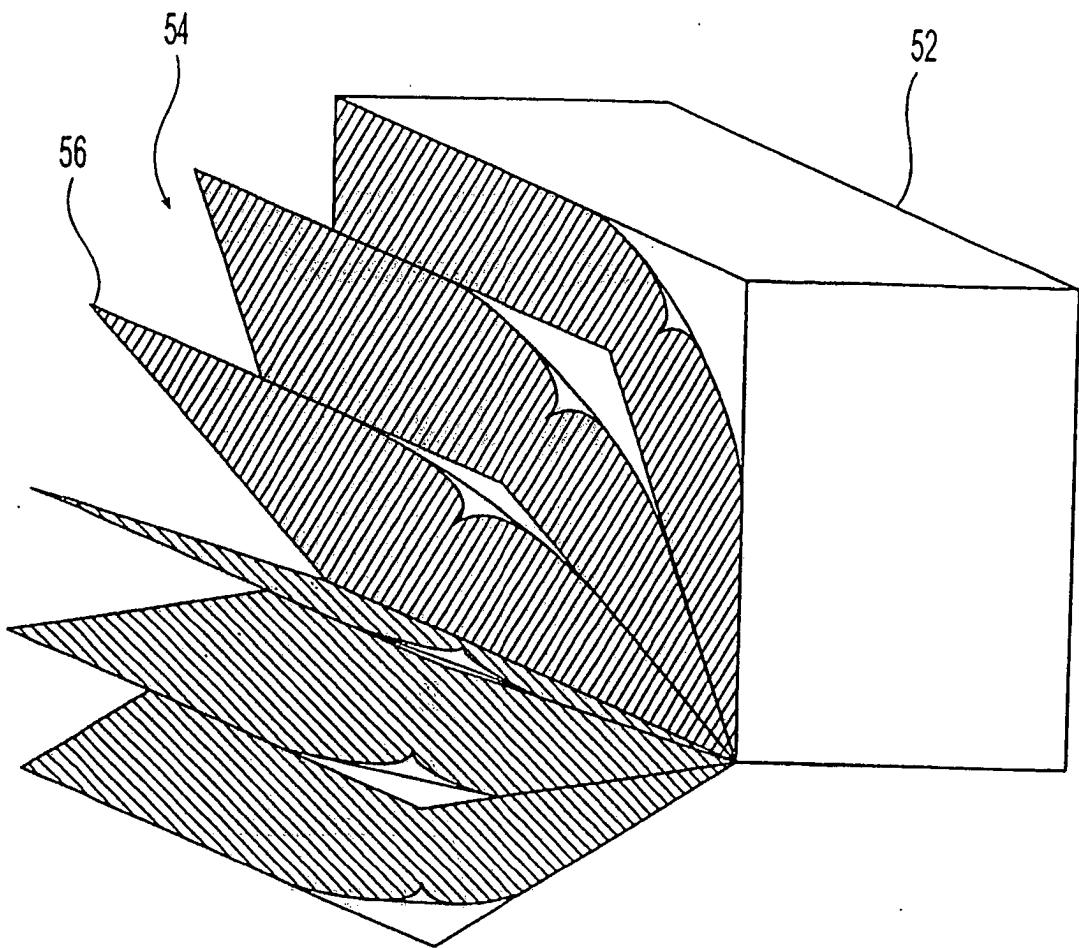


Fig. 13

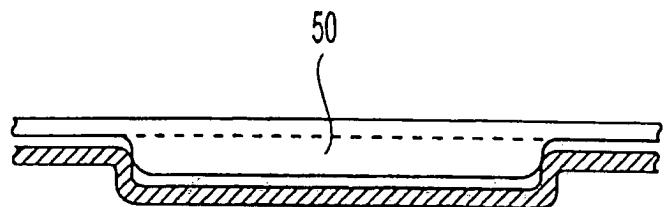


Fig. 14a

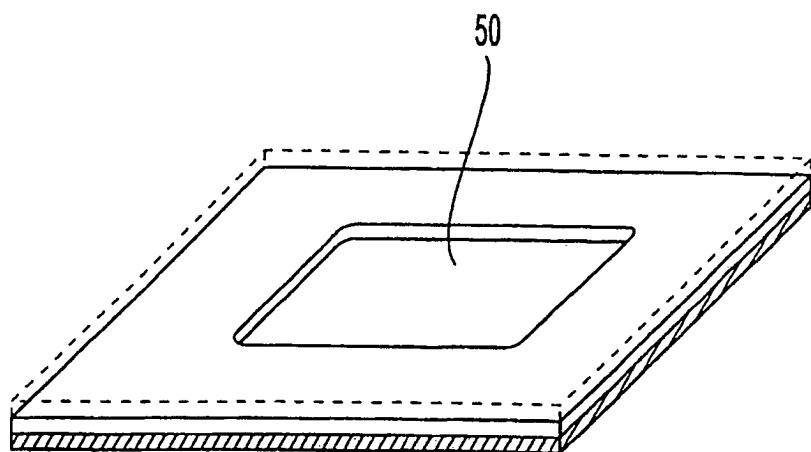


Fig. 14b