

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/102294 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70**, 31/485
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/004280
- (22) Internationales Anmeldedatum:
21. April 2005 (21.04.2005)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2004 019 916.7 21. April 2004 (21.04.2004) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstr. 6,
52078 Aachen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KUGELMANN,
Heinrich** [DE/DE]; Blücherplatz 7, 52068 Aachen (DE).
BARTHOLOMÄUS. Johannes [DE/DE]; Burghöhen-
weg 5, 52080 Aachen (DE).
- (74) Anwalt: **KUTZENBERGER, Helga**; Kutzenberger &
Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRANSDERMAL SYSTEM SECURED AGAINST MISUSE

(54) Bezeichnung: GEGEN MISSBRAUCH GESICHERTES TRANSDERMALES SYSTEM

(57) Abstract: The invention relates to a transdermal system which is secured against misuse. Said system contains, in addition to one or several active substances having misuse potential, at least one gel-forming agent in such an amount that it forms a gel having a minimum amount of an aqueous liquid. It also contains, as additional misuse aggravating and/or preventing agents, at least one emetic and/or at least one colorant as aversive agents.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein gegen Missbrauch gesichertes transdermales System, das neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential wenigstens ein gelbildendes Mittel in solchen Mengen enthält, dass es mit einer Mindestmenge einer wässrigen Flüssigkeit ein Gel bildet, und als weiteres missbrauchs-erschwerendes bzw. -verhinderndes Mittel wenigstens ein Emetikum und/oder wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel enthält.



WO 2005/102294 A2

Gegen Missbrauch gesichertes transdermales System

Die vorliegende Erfindung betrifft ein gegen Missbrauch gesichertes, transdermales System, das neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential wenigstens ein gelbildendes Mittel in solchen Mengen enthält, dass es mit einer Mindestmenge einer wässrigen Flüssigkeit ein Gel bildet, und als weitere missbrauchs-erschwerende bzw. -verhindernde Mittel

- wenigstens ein Emetikum (c) und/oder
- wenigstens einen Farbstoff (d) als aversives Mittel und
- ggf. wenigstens einen Reizstoff (a) und/oder
- ggf. wenigstens einen Antagonisten (b) für den bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential

aufweist.

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

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

Um Missbrauch zu ermöglichen, werden beispielsweise orale Darreichungsformen, wie Tabletten oder Kapseln, vom Missbraucher u. a. durch Mörsern zerkleinert, der Wirkstoff aus dem so erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wässrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei dieser Art der Verabreichung kommt es zu einem gegenüber einer oralen missbräuchlichen Applikation noch zusätzlich beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Missbraucher gewünschten Ergebnis, nämlich den Kick.

Zur Verhinderung des Missbrauchs wurde in dem US-A- 4,070,494 vorgeschlagen, der oralen oder rektalen Darreichungsform ein quellbares Mittel zuzusetzen. Dieses quillt bei der Zugabe von Wasser zur Extraktion des Wirkstoffes auf und bewirkt, dass das vom Gel separierte Filtrat nur eine geringe Menge an Wirkstoff enthält.

Aber nicht nur orale oder rektale Darreichungsformen mit Wirkstoffen, die missbräuchlich verwendet werden können, werden für das Erreichen rauschähnlicher Zustände verwendet. Auch transdermale Systeme, wie Pflaster, die zur Abgabe eines Wirkstoffes an einen menschlichen oder tierischen Organismus verwendet werden, werden von einem Missbraucher kleingeschnitten, mit Hilfe einer vorzugsweise wässrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert.

Um auch diesen Missbrauch zu erschweren, wird in der internationalen Veröffentlichung WO 03/013479 offenbart, dem transdermalen System einen Opioidantagonisten und ein weiteres missbraucherschwerendes Mittel, wie z. B. eine mit einer wässrigen Flüssigkeit gelbildende Verbindung, zuzusetzen.

Trotz dieser Maßnahme zur Erschwerung des parenteralen, insbesondere intravenösen, Missbrauchs von Wirkstoffen mit Missbrauchspotential besteht darüber hinaus ein erhöhter Bedarf, jegliche Art von missbräuchlicher Anwendung so zu verhindern, dass der Missbraucher entweder bereits schon von einer missbräuchlichen Einverleibung des Wirkstoffes mit Missbrauchspotential soweit wie möglich abgehalten wird oder nach einer missbräuchlichen Einverleibung des Wirkstoffes mit Missbrauchspotential dieser nicht lange genug im Körper des Missbrauchers verbleibt, um dort die mit einer missbräuchlichen Einnahme eines Wirkstoffes mit Missbrauchspotential verbundenen Zustände hervorzurufen.

Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung des erfindungsgemäßen, gegen Missbrauch gesicherten transdermalen Systems gelöst, das neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential wenigstens ein gelbildendes Mittel in solchen Mengen enthält, dass es mit einer Mindestmenge einer wässrigen

Flüssigkeit ein Gel bildet und als weiteres missbrauchs-erschwerendes bzw. –
verhinderndes Mittel

- wenigstens ein Emetikum (c) und/oder
- wenigstens einen Farbstoff (d) als aversives Mittel und
- ggf. wenigstens einen Reizstoff (a) und/oder
- ggf. wenigstens einen Antagonisten (b) für den bzw. die Wirkstoffe mit
Missbrauchspotential

aufweist.

Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, vorzugsweise pharmazeutische Wirkstoffe mit
Missbrauchspotential, sind ebenso wie deren Dosierung bzw. deren
Herstellungsverfahren dem Fachmann bekannt und können als solche, in Form ihrer
Derivate, insbesondere Ester, Amide oder Ether, oder jeweils in Form ihrer
transdermal verabreichbaren physiologisch verträglichen Verbindungen,
vorzugsweise in Form ihrer Salze, ganz besonders bevorzugt als Hydrochloride, oder
Solvate, in dem erfindungsgemäßen transdermalen System vorliegen.

Das erfindungsgemäße transdermale System eignet sich auch für die Verabreichung
von mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential. Vorzugsweise weist das
transdermale System nur einen Wirkstoff mit Missbrauchspotential zur transdermalen
Verabreichung auf.

Das erfindungsgemäße transdermale System eignet sich vorzugsweise zur
Verhinderung des Missbrauchs wenigstens eines transdermal verabreichbaren
pharmazeutischen Wirkstoffs mit Missbrauchspotential, der ausgewählt ist aus der
Gruppe umfassend Narkotika, Opioide, Tranquillantien, vorzugsweise
Benzodiazepine, Stimulantien und weitere Betäubungsmittel.

Ganz besonders bevorzugt eignet sich das erfindungsgemäße transdermale System
zur Verhinderung des Missbrauchs wenigstens eines transdermal verabreichbaren
Opioids, Tranquillanz oder eines anderen Betäubungsmittels, das ausgewählt ist aus
der Gruppe umfassend N- $\{1-[2-(4\text{-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl}]-4-$

methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Bemidon, Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-7 α [(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (Camazepam), (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-*N*-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Clonazepam), Clonitazen, Carfentanil, Clofedanol, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11b-(2chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3 β -benzoyloxy-2 β (1 α H,5 α H)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dextromethorphan, Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-3,6a-morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-ol (Dronabinol), Ephedrin, Pseudoephedrin, Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4 benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5 α -Epoxy-3-ethoxy-17-

methyl-7-morphinen-6 α -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 α -Epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorboman-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), Fenpipramid, *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylen)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, *N*, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-*o*-tolyl-4(3*H*)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-*trans*-3-(1,1-

Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo [*b*, *d*] pyran-9(6 α *H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art *Papaver somniferum* gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11*b*-tetrahydro-2-methyl-11*b*-phenyloxazolo[3,2-*d*][1,4] benzodiazepin-6-(5*H*)-on (Oxazolam), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der Unterart *setigerum*) gehörenden Pflanzen (*Papaver somniferum*), *Papaveretum*, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodin, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α,α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydrolalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), 5-*sec*-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (*cis* und *trans*)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1*R*,2*R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol, (1*R*,

2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, (1S, 2S)-3(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R, 3R)-1-Dimethylamino-3(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, vorzugsweise als Racemat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, (RR-SS)-2-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-4-Chloro-2-hydroxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl-ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2',4'-Difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carbonsäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester sowie entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Amide, Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate, besonders bevorzugt Hydrochloride.

Insbesondere eignet sich das erfindungsgemäße transdermale System zur Verhinderung des Missbrauchs eines opioiden Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe umfassend (1R, 2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R, 3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexane-1,3-diol, (1R, 2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, deren physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise Hydrochloride, physiologisch verträgliche Enantiomere, Stereoisomere, Diastereomere, Racemate und deren physiologisch verträglichen Derivate, vorzugsweise Ether, Ester oder Amide.

Diese Verbindungen bzw. deren Herstellungsverfahren sind in der EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 beschrieben. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Ganz besonders bevorzugt eignet sich das erfindungsgemäße transdermale System zur Verhinderung des Missbrauchs von Opioiden, vorzugsweise analgetisch wirksamen Opioiden, besonders bevorzugt von wenigstens einem Opioid ausgewählt aus der Gruppe umfassend Morphin, Oxycodon, Buprenorphin, Sulfentanil, Hydromorphon, Carfentanil, Lofentanyl und Fentanyl, besonders bevorzugt Buprenorphin, deren Derivate, wie Ester, Ether oder Amide, oder deren jeweils physiologisch verträglichen Verbindungen, vorzugsweise deren Salze, wie Hydrochloride oder Sulfate, oder Solvate, deren jeweilige stereoisomere Verbindungen, Enantiomere, Diastereomere und/oder Racemate.

Durch das zur Verfügung stellen des erfindungsgemäßen transdermalen Systems wird erreicht, dass ein Missbraucher von jeglicher Art von Missbrauch, d. h. nicht nur von einem parenteralen, insbesondere intravenösen Missbrauch, sondern auch von einem oralen oder nasalen Missbrauch abgehalten wird, oder bei einer dennoch vorgenommenen missbräuchlichen Zuführung des Wirkstoffes der Wirkstoff nicht lange genug im Körper des Missbrauchers verbleibt, um dort seine durch den Missbrauch verursachten Wirkungen, insbesondere den Kick, hervorzurufen.

Dazu weist das erfindungsgemäße transdermale System nicht nur wenigstens ein gelbildendes Mittel in solchen Mengen auf, dass es mit einer Mindestmenge einer wässrigen Flüssigkeit ein Gel bildet, sondern auch als weitere missbrauchserschwerende bzw. -verhindernde Verbindung wenigstens einen in einer wässrigen Lösung löslichen, physiologisch verträglichen Farbstoff (d) und/oder wenigstens ein Emetikum (c) auf.

Üblicherweise versucht ein Missbraucher zur missbräuchlichen Anwendung, vorzugsweise zur intravenösen Verabreichung eines Wirkstoffes mit Missbrauchspotential, diesen aus dem transdermalen System mit Hilfe einer wässrigen Flüssigkeit, vorzugsweise Wasser, zu extrahieren. Gemäß der erfindungsgemäßen Ausrüstung des transdermalen Systems kann sich bereits auf

dem transdermalen System ein Gel ausbilden, aus dem keine nennenswerte Wirkstoffmenge extrahiert werden kann, oder das wässrige Extrakt aus dem transdermalen System wird durch das viskositätserhöhende Mittel, d. h. das gelbildende Mittel, in ein Gel umgewandelt, das nicht mehr filtrierbar bzw. applizierbar ist.

Da das erfindungsgemäße transdermale System darüber hinaus als weiteres missbrauchsverhinderndes Mittel in einer ihrer bevorzugten Ausführungsformen einen in wässriger Flüssigkeit, vorzugsweise in Wasser, löslichen Farbstoff enthält, wird bei dem Versuch einer wässrigen Extraktion des Wirkstoffes zur missbräuchlichen Anwendung eine intensive Farbgebung des Gels bzw. des Extraktes erreicht. Diese Farbgebung führt zusätzlich zu einer Abschreckung beim potentiellen Missbraucher, so dass nicht nur von einer parenteralen, vorzugsweise intravenösen Applikation wegen den mit einer Verabreichung von hochviskosen Flüssigkeiten verbundenen gesundheitlichen Risiken abgesehen wird, sondern auch vor einer oralen und/oder nasalen Applikation zurückgeschreckt wird. Geeignete Farbstoffe sowie die dafür notwendigen Mengen sind der WO 03/015531 zu entnehmen, wobei die entsprechende Offenbarung als Teil der vorliegenden Offenbarung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird.

Wie vorstehend ausgeführt, wird das gelbildende Mittel, d. h. das viskositätserhöhende Mittel dem transdermalen System in solchen Mengen zugesetzt, dass mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge einer wässrigen Flüssigkeit, vorzugsweise bei dem aus dem transdermalen System gewonnenen wässrigen Extrakt, ein Gel gebildet wird, das nicht gefahrlos applizierbar ist und vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit auch visuell unterscheidbar bleibt.

Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, dass das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit gebildete, Wirkstoff-haltige Gel beim Einbringen vorzugsweise mit Hilfe einer Injektionsnadel, in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit von 37°C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist.

Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute, vorzugsweise mindestens 10 Minuten.

Die Viskositätserhöhung des Extrakts führt dazu, dass dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit erschwert oder sogar unmöglich gemacht wird. Sofern das Gel visuell unterscheidbar bleibt, bedeutet dies, dass das erhaltene Gel beim Einbringen in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit, z.B. durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, daß eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist.

Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Gels würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren gesundheitlichen Schäden des Missbrauchers führen.

Zur Überprüfung, ob ein viskositätserhöhendes Mittel als gelbildendes Mittel zur Anwendung in dem transdermalen System geeignet ist, wird der Wirkstoff mit dem viskositätserhöhenden Mittel gemischt und in 10 ml Wasser bei einer Temperatur von 25 °C suspendiert. Bildet sich hierbei ein Gel, welches den obenstehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende, viskositätserhöhende Mittel zur Missbrauchs-Vorbeugung bzw. – Verhinderung in dem erfindungsgemäßen transdermalen System.

Dem transdermalen System können ein oder mehrere viskositätserhöhende Mittel hinzugefügt werden, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend mikrokristalline Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel[®] RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose[®], CMC-Na C300P[®], Frimulsion BLC-5[®], Tylose C300 P[®]), Polyacrylsäure, Acrylatcopolymeren, die vorzugsweise vernetzt sind, (Carbopol[®] 980 NF, Carbopol[®] 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum[®] LA-200, Cesagum[®] LID/150, Cesagum[®] LN-1), Pektine, vorzugsweise aus Citrusfrüchten oder Äpfeln (Cesapectin[®] HM Medium Rapid Set), Saccharoseacetatisobutyrate, Wachsmaisstärke (C*Gel 04201[®]), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)[®]), Guarkernmehl (Frimulsion BM[®], Polygum 26/1-75[®]), Iota-Carrageen (Frimulsion

D021[®]), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F[®], Kelcogel LT100[®]), Galaktomannan (Meyprogat 150[®]), Tarakernmehl (Polygum 43/1[®]), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB[®]), , Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200[®]), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96), Xanthan-Gummi (Xantural 180[®]). Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind die Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind.

Besonders bevorzugt wird als gelbildendes Mittel eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe umfassend vernetzte Homo- oder Copolymere der Acrylsäure, Gellan-Gummi, Propylenglykolalginat, Pektin, vorzugsweise Apfelpektin, Natrium-Hyaluronat, Xanthan-Gummi, besonders bevorzugt Xanthan oder ein Homo- oder Copolymerisat der Acrylsäure, vorzugsweise vernetzt mit Allylpentaeritrol, eingesetzt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen solche in wässriger Flüssigkeit gelbildende Mittel zum Einsatz, die neben den vorstehend genannten Bedingungen auch bei der Extraktion aus dem transdermalen System mit der notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Das so erhaltene Gel zeichnet sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Missbraucher zusätzlich optisch gewarnt und vor dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

Im allgemeinen ist eine Menge von 0,01 bis 25 Gew.%, bevorzugt 0,05 bis 15 Gew.%, besonders bevorzugt 1 bis 10 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht des transdermalen Systems, der/des genannten gelbildenden Mittels ausreichend, um den Missbrauch zu verhindern.

Das gelbildende Mittel liegt in dem erfindungsgemäßen transdermalen System bevorzugt in Mengen von ≥ 5 mg, besonders bevorzugt in Mengen ≥ 10 mg, vor.

Sofern sich ein potentieller Missbraucher durch die Gelbildung und gegebenenfalls zusätzliche Farbgebung mit der Komponente (d) nicht von einer missbräuchlichen Applikation abhalten lässt, so gewährleistet das erfindungsgemäße transdermale System in einer bevorzugten Ausführungsform, dass der missbräuchlich

eingenommene Wirkstoff nicht ausreichend lange genug in dem Körper des Missbrauchers verbleibt, um dort die mit dem Missbrauch verbundenen Wirkungen hervorzurufen.

Dies wird insbesondere dadurch erreicht, dass dem erfindungsgemäßen transdermalen System neben dem viskositätserhöhenden, d. h. gelbildenden Mittel und gegebenenfalls dem aversiv wirkenden Farbstoff (d), auch noch ein Emetikum (c) hinzugefügt wird.

Dieses Emetikum liegt in einer räumlich getrennten Anordnung von den übrigen Komponenten des erfindungsgemäßen transdermalen Systems vor, um bei der bestimmungsgemäßen Anwendung keine Wirkung im Körper entfalten zu können. Dies gelingt dadurch, dass man das Emetikum in einer Schicht anordnet, die mit Hilfe einer für das Emetikum undurchlässigen Trennschicht von den Schichten, die die übrigen Komponenten des erfindungsgemäßen transdermalen Systems enthalten, abgetrennt ist oder das Emetikum in Mikrokapseln aus Materialien, die für das Emetikum undurchlässig sind, anordnet. Erst u. a. bei einer mechanischen Einwirkung des potentiellen Missbrauchers, z. B. zum Zerschneiden des transdermalen Systems, das üblicherweise einer Extraktion mit einer wässrigen Flüssigkeit vorangeht, werden die vorstehend beschriebenen Trennungsanordnungen beschädigt bzw. aufgehoben, so dass es zu einem Vermischen des Emetikums mit den übrigen Komponenten des erfindungsgemäßen transdermalen Systems spätestens bei der Extraktion kommt. Sofern ein Missbraucher sich eine solche Mischung gegebenenfalls als Extrakt zuführt, löst dies den missbrauchsverhindernden Brechreiz aus, bevor die mit dem Missbrauch verbundenen Wirkungen in dem Körper hervorgerufen werden.

Geeignete Emetika zur Verhinderung des Missbrauchs eines Opioids sind dem Fachmann bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in dem erfindungsgemäßen transdermalen System liegen.

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

Vorzugsweise kann das erfindungsgemäße transdermale System als Komponente (c) das Emetikum Emetin aufweisen, bevorzugt in einer Menge von ≥ 10 mg, besonders bevorzugt ≥ 20 mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von ≥ 40 mg pro transdermales System.

Ebenfalls bevorzugt kann als Emetikum Apomorphin als erfindungsgemäße Missbrauchssicherung zum Einsatz kommen, vorzugsweise in einer Menge von vorzugsweise ≥ 3 mg, besonders bevorzugt ≥ 5 mg und ganz besonders bevorzugt ≥ 7 mg pro transdermales System.

Sofern ein potentieller Missbraucher durch die Gelbfärbung und Farbgebung durch den aversiv wirkenden Farbstoff dennoch nicht von einer missbräuchlichen Anwendung abgehalten wird, so ist es auch möglich, dem erfindungsgemäßen transdermalen System als zusätzliches missbrauchverhinderndes Mittel wenigstens einen Antagonisten für den Wirkstoff mit Missbrauchspotential zur Verhinderung von missbräuchlichen Wirkungen beim Missbraucher zuzusetzen.

Auch in diesem Fall ist der Antagonist räumlich getrennt von den übrigen Bestandteilen des erfindungsgemäßen transdermalen Systems anzuordnen, so dass bei einer bestimmungsgemäßen Anwendung des erfindungsgemäßen transdermalen

Systems der Antagonist keine Wirkung entfalten kann. Dies kann – wie bereits vorstehend im Zusammenhang mit der Emetikum-Komponente erwähnt – dadurch erreicht werden, dass der Antagonist durch eine für den Antagonisten undurchlässige Trennschicht von den übrigen Komponenten des erfindungsgemäßen transdermalen Systems getrennt angeordnet wird, oder in Mikrokapseln verkapselt wird, deren Material für den Antagonisten undurchlässig ist. Erst bei einer mechanischen, nicht bestimmungsgemäßen Handhabung des erfindungsgemäßen transdermalen Systems kommt es dann zu einem Vermischen des Antagonisten mit den übrigen Komponenten, so dass der Antagonist bei einer missbräuchlichen Anwendung die sonst üblicherweise durch den Missbrauch hervorgerufenen Wirkungen verhindert.

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

Sofern der in dem transdermalen System vorliegende Wirkstoff ein Opioid ist, kommt als Antagonist bevorzugt ein Antagonist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin und Nalbuphin, jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates, zum Einsatz. Vorzugsweise werden die entsprechenden Antagonisten in einer Menge von ≥ 10 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 100 mg, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 50 mg, bezogen auf die Wirkstoffmenge, eingesetzt.

Weist das erfindungsgemäße transdermale System als Wirkstoff ein Stimulanz auf, wird als Antagonist bevorzugt ein Neuroleptikum, vorzugsweise wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprothexin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol, eingesetzt.

Vorzugsweise weist das erfindungsgemäße transdermale System diese Antagonisten in einer üblichen, dem Fachmann bekannten therapeutischen Dosierung, besonders bevorzugt in einer gegenüber der üblichen Dosierung verdoppelten bis verdreifachten Menge auf.

Die Ausrüstung des erfindungsgemäßen transdermalen Systems mit einem gelbildenden Mittel, einem aversiven Farbstoff und einem Antagonisten zur Verhinderung von Missbrauch kann darüber hinaus noch ergänzt werden, indem das erfindungsgemäße transdermale System zusätzlich noch ein Emetikum (c) enthält, das zusammen mit dem Antagonisten (b) die missbräuchlichen Wirkungen beim Missbraucher verhindert und gegebenenfalls auch anstelle des aversiv wirkenden Farbstoffs zum Einsatz kommt.

Sofern ein potentieller Missbraucher trotz Gelbildung und gegebenenfalls aversiver Färbung nicht von einer missbräuchlichen Verabreichung abgehalten wird, kann es angebracht sein, dem erfindungsgemäßen transdermalen System neben den bereits aufgeführten Komponenten, wie einem Emetikum und gegebenenfalls einem Antagonisten, darüber hinaus noch oder anstelle eines Antagonisten wenigstens einen Reizstoff hinzuzufügen. Als Reizstoffe kommen solche Substanzen in Frage, die Entzündungen, Fieber, ein Brennen und/oder einen Juckreiz verursachen können.

Als fieber- und/oder entzündungsverursachende Reizstoffe, die insbesondere gegen eine Wiederholung des Missbrauchs wirken können, eignen sich u. a. Lipopolysaccharide und/oder Mikroorganismen, wie Lactobazillen oder Saccharomyces-Arten. Diese Substanzen wirken nicht nur gegen einen parenteralen, vorzugsweise intravenösen Missbrauch, da sie vorzugsweise bereits an der Einstichstelle Entzündungen verursachen können, sondern darüber hinaus gegen einen oralen und/oder nasalen Missbrauch. Letzteres gilt auch für Reizstoffe, die ein Brennen und/oder einen Juckreiz verursachen. Entsprechende Stoffe und deren üblicherweise einzusetzenden Mengen sind dem Fachmann bekannt und können durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Vorzugsweise basieren die Reizstoffe, die ein Brennen oder einen Juckreiz verursachen auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen oder einem oder mehreren Pflanzenteilen, wenigstens einer Scharfstoffdroge.

Entsprechende Scharfstoffdrogen sind dem Fachmann bekannt und werden beispielsweise in "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, Seiten 82 ff., beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Vorzugsweise kann dem erfindungsgemäßen transdermalen System als Komponente (a) einer oder mehrere Inhaltsstoffe wenigstens einer Scharfstoffdroge, ausgewählt aus der Gruppe umfassend *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* und *Zingiberis Rhizoma*, besonders bevorzugt aus der Gruppe umfassend *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer) und *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), hinzugefügt werden.

Bei den Inhaltsstoffen der Scharfstoffdrogen handelt es sich bevorzugt um o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindungen, Säureamid-Verbindungen, Senföle oder Sulfidverbindungen oder um davon abgeleiteten Verbindungen.

Besonders bevorzugt ist wenigstens ein Inhaltsstoff der Scharfstoffdrogen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, α -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Capsaicin-Derivate, wie N-vanillyl-9E-octadecenamid, Dihydrocapsaicin, Nordihydrocapsaicin, Homocapsaicin, Norcapsaicin, und Nomorcapsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenfölen, Methylmercaptosenfölen oder Methylsulfonylsenfölen, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen als missbrauchsverhindernde weitere Komponente geeignet.

Vorzugsweise kann das erfindungsgemäße transdermale System die Pflanzenteile der entsprechenden Scharfstoffdrogen in einer Menge von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht des erfindungsgemäßen transdermalen Systems, enthalten.

Kommen ein oder mehrere Inhaltsstoffe entsprechender Scharfstoffdrogen zum Einsatz, beträgt deren Menge in einem erfindungsgemäßen transdermalen System bevorzugt 0,001 bis 0,005 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des erfindungsgemäßen transdermalen Systems.

Auch bei dem Einsatz von Reizstoffen ist es notwendig, dass diese in räumlich getrennter Anordnung von den übrigen Komponenten des transdermalen Systems in dem erfindungsgemäßen transdermalen System vorliegen. Dies kann – wie bereits vorstehend ausgeführt – dadurch erreicht werden, dass die Reizstoffe enthaltene Schicht des transdermalen Systems mit einer Trennschicht versehen ist, die für den Reizstoff undurchlässig ist und eine Abtrennung von den übrigen Komponenten des erfindungsgemäßen transdermalen Systems bewirkt. Es ist aber auch möglich, den Reizstoff in Mikrokapseln verkapselt hinzuzufügen, wobei die Mikrokapseln für den Reizstoff undurchlässig sein müssen. Erst u. a. bei einer mechanischen Einwirkung im Zuge einer Vorbereitung der missbräuchlichen Anwendung kommt es zum Vermischen des Reizstoffes mit den übrigen Komponenten des erfindungsgemäßen transdermalen Systems, so dass die Wirkungen des Reizstoffes entfaltet werden können.

Die räumliche Anordnung zur Separierung der missbrauchsverhindernden Komponenten (a) bis (d) bedingt nicht nur, dass die Trennmittel undurchlässig für die jeweiligen missbrauchsverhindernden Mittel sein müssen, sondern dass darüber hinaus bei der bestimmungsgemäßen Anwendung des erfindungsgemäßen transdermalen Systems die therapeutische Wirkung nicht beeinflusst wird.

Das erfindungsgemäße transdermale System liegt vorzugsweise als Pflaster vor. Es kann dann nach dem Reservoir- oder Matrix- System aufgebaut sein (Bauer K. H., Frömming K.-H., Führer C., Pharmazeutische Technologie, Seiten 381-383; Müller R.

H., Hildebrand G. E., Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, Kapitel 8).

Durch die erfindungsgemäße Auswahl des in wässriger Flüssigkeit gelbildenden Mittel ist es möglich, den Wirkstoff mit Missbrauchspotential und das gelbildende Mittel ohne räumliche Trennung voneinander in dem Pflaster zu kombinieren, ohne dass die Freisetzung des Wirkstoffs bei bestimmungsgemäßer Applikation des Pflasters beeinträchtigt wird.

Das gelbildende Mittel liegt vorzugsweise wie der Wirkstoff in dem erfindungsgemäßen Pflaster entweder gelöst oder dispergiert vor. Dies gilt auch für die übrigen Komponenten zur weiteren Missbrauchsverhinderung, sofern diese in Mikrokapseln verkapselt, die sich gegebenenfalls in zumindest wässrigen Flüssigkeiten auflösen können, vorliegen.

Vorzugsweise liegt das in wässriger Flüssigkeit gelbildende Mittel in der wirkstoffhaltigen Matrix-Schicht bzw. in dem wirkstoffhaltigen Reservoir des Pflasters oder daran angrenzend vor, insbesondere wenn es auf dem Pflaster beim Kontakt mit einer wässrigen Flüssigkeit zu einem Gel verdickt, aus dem praktisch kein Wirkstoff extrahierbar ist. Das gelbildende Mittel kann aber auch in einer von wirkstoffsegmenten Schicht des Pflasters vorliegen, insbesondere dann, wenn beim Kontakt mit der wässrigen Flüssigkeit das gelbildende Mittel und der Wirkstoff extrahierbar sind und im Extrakt die Gelbildung erfolgt.

Entsprechend dem Matrix-System kann das erfindungsgemäße Pflaster vorzugsweise eine Trägerschicht, eine wirkstoffhaltige Schicht und eine Klebeschicht aufweisen, wobei die wirkstoffhaltige Schicht gleichzeitig die Klebeschicht sein kann, in dem der Wirkstoff und vorzugsweise das gelbildende Mittel gelöst und/oder dispergiert in einer Matrix zusammen mit dem Klebstoff vorliegt. Die weiteren missbrauchsverhindernden Komponenten (a) bis (d) können in verkapselter Form in der wirkstoffhaltigen bzw. wirkstoff- und klebstoffhaltigen Schicht oder in einer separaten Schicht vorliegen, die mit Hilfe einer für diese missbrauchsverhindernden Komponenten (a) bis (d) undurchlässigen Trennschicht von der wirkstoffhaltigen

Schicht abgegrenzt ist. Vorzugsweise, weist das erfindungsgemäße Pflaster zusätzlich noch eine Schutzschicht auf.

Als Klebstoffe für die Klebeschicht des erfindungsgemäßen Pflasters werden vorzugsweise druckempfindliche Klebemittel („pressure-sensitive adhesives“) eingesetzt. Beispielsweise eignen sich dafür Polymere wie Polyacrylate, Polyvinylether, Polyisobutylene (PIB), Styrol/Isopren- oder Butadien-/Styrol Copolymere oder Polyisopren Kautschuke. Weiterhin eignen sich Silikon-Klebstoffe, wie z. B. gegebenenfalls vernetzte Polydimethylsiloxane. Ferner sind Kunststoffe auf Basis von Ester von Glycinen, Glycerin oder Polytaerythrol, oder Kohlenwasserstoffen, wie Polyterpene geeignet. Klebstoffe auf Acrylatbasis werden durch Polymerisation von Acrylaten, Methacrylaten, Alkylacrylaten und/oder Alkylmethacrylaten, mit gegebenenfalls weiteren α , β - ungesättigten Monomeren, wie Acrylamid, Dimethylacrylamid, Dimethylaminoethylacrylat, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Methoxyethylacrylat, Methoxyethylmethacrylat, Acrylnitril und/oder Vinylacetat, hergestellt.

Die Klebeschicht des erfindungsgemäßen Pflasters kann auch Hautdurchdringungsverstärker, Füllstoffe (wie Zinkoxid oder Silika), Vernetzer, Antioxidationsmittel und/oder Lösungsmittel enthalten. Die Dicke der Klebeschicht beträgt vorzugsweise 3 bis 100 μm .

Die Trägerschicht bzw. Deckschicht des erfindungsgemäßen Pflasters ist vorzugsweise für den Wirkstoff, Klebstoff und die missbrauchsverhindernden Komponenten (a) bis (d) undurchlässig und inert. Vorzugsweise ist die Schicht aus Polymeren, wie Polyester, z. B. Polyethylenterephthalat, Polyolefinen, wie Polyethylenen, Polypropylenen oder Polybutylenen, Polycarbonaten, Polyethylenoxiden, Polyurethanen, Polystyrrolen, Polyamiden, Polyimiden, Polyvinylacetaten, Polyvinylchloriden, Polyvinylidenchloriden und/oder Copolymeren wie Acrylnitril/Butadien/Styrol Copolymeren gegebenenfalls enthaltend Papierfasern, Textilfasern und/oder deren Mischungen aufgebaut, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert sein können. Die Trägerschicht bzw. Deckschicht des Pflasters kann auch aus einer Kombination aus Metallfolie und Polymerschicht bestehen. Die Dicke der Trägerschicht beträgt vorzugsweise 3 bis 100 μm .

Die wirkstoffhaltige Matrix-Schicht des erfindungsgemäßen Pflasters kann matrixbildende Polymere, Hautdurchdringungsverstärker, Lösungsvermittler, Vernetzer, Stabilisatoren, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Verdickungsmittel und/oder weitere übliche Hilfsmittel enthalten.

Als matrixbildendes Polymeres wird vorzugsweise wenigstens ein filmbildendes Polymeres ausgewählt aus der Gruppe umfassend Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose, Polyethylene, chlorierte Polyethylene, Polypropylene, Polyurethane, Polycarbonate, Polyacrylsäureester, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyvinylalkohole, Polyvinylchloride, Polyvinylidenchloride, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenterephthalate, Polytetrafluoroethylene, Ethylen/Propylen Copolymere, Ethylen/Ethylacrylat Copolymere, Ethylen/Vinylacetat Copolymere, Ethylen/Vinylalkohol Copolymere, Ethylen/Vinyloxyethanol Copolymere, Vinylchlorid/Vinylacetat Copolymere, Vinylpyrrolidon/Ethylen/Vinylacetat Copolymere, Kautschuke, gummiartige, synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Silikone, Silikon-Derivate, vorzugsweise Siloxan/Methacrylat Copolymere, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Ethylcellulose oder Celluloseether und deren Mischungen eingesetzt. Wenn die wirkstoffhaltige Schicht gleichzeitig die Klebeschicht ist, enthält sie vorzugsweise neben wenigstens einem der aufgezählten Polymeren zumindest einen der vorstehend aufgeführten Klebstoffe.

Als Verbindungen zur Verbesserung der Löslichkeit des Wirkstoffes können N-methyl-2-pyrrolidon, Laurylpyrrolidon, Triethanolamin, Triacetin, Diethylenglykolmonoethylether, Derivate von Fettsäuren oder Fettalkoholen verwendet werden.

Wenn das erfindungsgemäße Pflaster nach dem Reservoir-System aufgebaut ist, kann die Reservoir-Membran aus inerten Polymeren wie z. B. Polyethylenen, Polypropylenen, Polyvinylacetaten, Polyamiden, Ethylen/Vinylacetat Copolymeren und/oder Silikonen bestehen. In dem Reservoir kann der Wirkstoff und vorzugsweise das gelbildende Mittel gelöst oder dispergiert vorliegen. Die übrigen missbrauchsverhindernden Komponenten können, wie vorstehend angegeben, davon räumlich getrennt angeordnet sein.

Als Stabilisatoren für wirkstoffhaltige Matrix bzw. das wirkstoffhaltige Reservoir können Antioxidantien, wie Vitamin E, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, und/oder Chelatbildner, wie z. B. Dinatriummethyldiamintetraessigsäure, Kalium- oder Natriumcitrat verwendet werden.

Die wirkstoffhaltige Matrix bzw. das wirkstoffhaltige Reservoir kann auch übliche Hautdruckdringungsverstärker enthalten.

Das erfindungsgemäße Pflaster kann auch in einer oder mehreren Schichten wenigstens einen Weichmacher ausgewählt aus der Gruppe umfassend langkettige Alkohole, wie Dodecanol, Undecanol, Octanol, Ester von Carbonsäuren mit polyethoxylierten Alkoholen, Diester von aliphatischen Dicarbonsäuren, wie Adipinsäure, und mittelkettige Triglyceride von Caprylsäure und/oder Caprinsäure, Kokosfett, mehrwertige Alkohole, wie 1,2-Propandiol, Ester von mehrwertigen Alkoholen, wie Glycerin mit Lävulinsäure oder Caprylsäure, und veretherte mehrwertige Alkohole enthalten.

Die abziehbare Schutzschicht des erfindungsgemäßen Pflasters kann aus Polyethylen, Polyester, Polyethylenterephthalat, Polypropylen, Polysiloxan, Polyvinylchlorid oder Polyurethan und gegebenenfalls aus behandelten Papierfasern, wie z. B. Zellophan, bestehen und gegebenenfalls eine Silikon-, Fluorsilikon- oder Fluorcarbonbeschichtung aufweisen.

Die Herstellung des erfindungsgemäßen transdermalen Systems, vorzugsweise Pflasters kann nach bekannten Herstellungsverfahren umfassend die Verfahrensschritte, wie Laminieren, Coextrudieren, Stanzen, Delaminieren, Abwickeln, Schneiden, Wiederaufwickeln, Montieren oder Dosieren (Verpackungs-Rundschau 4/2002, 83-84) erfolgen.

Beispiele

Beispiel 1

a) Herstellung eines Buprenorphin-.haltigen Pflasters

1139 g einer 48 Gew.%igen Polyacrylatlösung eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure (Lösungsmittel: Ethylacetat:Heptan:Isopropanol:Toluol:Acetylacetonat im Verhältnis von 37:26:26:4:1), 100 g Lävulinsäure, 150 g Oleylacetat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 g Ethanol, 200 g Ethylacetat und 100 g Buprenorphinbase werden homogenisiert. Man rührt etwa zwei Stunden und kontrolliert visuell, ob alle Feststoffe gelöst sind. Man kontrolliert den Verdunstungsverlust durch Zurückwiegen und ergänzt gegebenenfalls den Lösungsmittelverlust durch Zugabe von Ethylacetat.

Eine 420 mm breite, transparente Polyesterfolie wird mit der oben beschriebenen Mischung so beschichtet, dass das Flächengewicht der getrockneten Klebeschicht 80 g/m² beträgt. Eine durch Silikonbeschichtung wieder ablösbare Polyesterfolie dient als Schutzschicht.

Man entfernt die Lösungsmittel durch Trocknen mit erwärmter Luft, die über die lösungsmittelhaltige Bahn geleitet wird. Durch die Wärmebehandlung verdunstet das Lösungsmittel. Abschließend deckt man die Klebstoffschicht mit der 15 µm dicken Polyesterfolie ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stanzt man eine der vorgesehenen Wirkstoffmenge entsprechende Fläche aus und entfernt die zwischen den einzelnen Systemen stehen gebliebenen Ränder.

b) Herstellung von Missbrauch-verhindernden Klebstoffschichten

- b.1 Zur Herstellung einer Missbrauchs-verhindernden Klebstoffschicht wurden zunächst unter Rühren 2 g Carbopol 980 als gelbildendes Mittel in 100 g Ethanol (96%ig) gelöst und das verdunstete Ethanol ersetzt. Von dieser 2%igen Carbopol 980 / Ethanol-Lösung wurden jeweils 10 g,

5 g bzw. 2 g in 10 g, 15 g bzw. 18 g in die unter 1 a) beschriebenen Polyacrylatlösung zur Herstellung einer Klebstoffmischung eingerührt und dort homogen verteilt.

Darüber hinaus wurde der Mischung ein lebensmittelrechtlich und physiologisch unbedenklicher gelber Farbstoff (FD&C gelb No. 6), der in Wasser löslich ist, zugegeben und homogen verteilt.

Auf eine silikonisierte Polyesterfolie (Hostaphanfolien RNT 36) wurden jeweils 20 g der vorstehend aufgeführten Carbopol- und Farbstoffhaltigen Klebstoffmischung unter Verwendung eines 120 μm Raket mit Hilfe des Erichsen Filmziehgeräts Coatmaster 509/MC-1 aufgetragen. Die Auftragsgeschwindigkeit betrug 5 mm/sek. Nach wenigstens 2 Stunden Trockenzeit wurde auf die unbeschichtete Seite der Klebstoffschicht eine silikonisierte Polyesterfolie als Schutzschicht laminiert. Anschließend wurden 7x7 cm große Quadrate aus den beidseitig laminierten, Missbrauchs-erschwerenden Klebstoffschichten geschnitten.

Jede der mit einer unterschiedlichen Konzentration an Carbopol und mit Farbstoff ausgerüsteten Klebstoffschicht wurde nach Entfernung der silikonisierten Schutzschicht mit der freigelegten Klebstoffschicht des nach 1 a) erhaltenen Buprenorphin-haltigen Pflasters verbunden.

b.2 Herstellung weiterer Missbrauchs-verhindernder Klebeschichten

Xanthan als gelbildende Verbindung wurde über ein 50 μm Sieb glasiert und der Feinanteil weiterverwendet.

Jeweils 1 g, 2 g bzw. 3 g Xanthan wurden in jeweils 3 g Ethanol (96%ig) suspendiert und die Suspension homogen in 19 g, 18 g bzw. 17 g der unter 1 a) beschriebenen Polyacrylatlösung zur Herstellung einer Klebstoffmischung homogen verteilt. Jeder Mischung wurde mit Hilfe eines Rotavapor 3 g Ethanol entzogen und in die Mischung wurde

außerdem Beta-Carotin als Farbstoffkomponente homogen eingetragen. Jede erhaltene Mischung wurde jeweils auf eine silikonisierte Polyesterfolie (Hostaphanfolie RNT 36) mit Hilfe eines 120 μm Rakel auf dem Erichsen Filmziehergerät Coatmaster 509/MC-1 als Klebstoffschicht aufgetragen. Die Auftragsgeschwindigkeit betrug 5 mm/sek. Nach wenigstens 2 Stunden Trockenzeit wurde auf die unbeschichtete Seite der Klebstoffschicht ebenfalls mit einer silikonisierten Polyesterfolie als Schutzfolie laminiert. Daraus wurden 7x7 cm große Quadrate geschnitten. Jeder der mit unterschiedlicher Konzentration an Xanthan und mit Farbstoff ausgerüsteten Klebstoffschicht wurde nach Entfernung der Schutzfolie mit der ebenfalls freigelegten Klebstoffschicht des nach 1 a) erhaltenen Buprenorphin-haltigen Pflasters jeweils verbunden.

c) Prüfung der Missbrauchserschwerung bzw. -verhinderung

Die nach b.1 bzw. b.2 erhaltenen, mit einer Missbrauchserschwerenden Klebstoffschicht versehenen Pflaster wurden nach Entfernung der Schutzschicht auf der Missbrauchserschwerenden Klebstoffschicht mit 5 ml Wasser in Kontakt gebracht. Es bildete sich eine rot bzw. gelbrötlich gefärbte Gelschicht auf dem jeweiligen Pflaster, wobei selbst nach einer Kontaktzeit von 5 Stunden in dem verbleibenden, von der Gelschicht nicht aufgenommenen Wasser kein Buprenorphin festgestellt werden konnte.

Patentansprüche

1. Gegen Missbrauch gesichertes transdermales System, dadurch gekennzeichnet, dass es neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential wenigstens ein gelbildendes Mittel in solchen Mengen enthält, dass es mit einer Mindestmenge einer wässrigen Flüssigkeit ein Gel bildet, und als weitere missbrauchs-erschwerende bzw. -verhindernde Mittel
 - wenigstens ein Emetikum (c) und/oder
 - wenigstens einen Farbstoff (d) als aversives Mittel und
 - ggf. wenigstens einen Reizstoff (a) und/oder
 - ggf. wenigstens einen Antagonisten (b) für den bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotentialaufweist.
2. Transdermales System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das gelbildende Mittel mit einer Mindestmenge einer wässrigen Flüssigkeit extrahiert ein Gel bildet.
3. Transdermales System gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Gel nicht parenteral verabreicht werden kann.
4. Transdermales System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das gelbildende Mittel in einer Menge von 0,01 bis 25 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des wirkstoffhaltigen Bereichs des transdermalen Systems, vorliegt.
5. Transdermales System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das gelbildende Mittel wenigstens eine Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend Carbomere (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Natriumalginat

(Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Pectine, vorzugsweise aus Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Saccharoseacetatisobutyrat, Natrium-Hyaluronat, fermentiertes Polysaccharid und Xanthane wie Xanthan-Gummi (Xantural 180®), ist.

6. Transdemales System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das in wässriger Flüssigkeit gelbildendes Mittel wenigstens eine Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend vernetzte Homo- oder Copolymere der Acrylsäure, Gellangummi, Propylenglykolalginat, Apfelpektin, Natrium Hyaluronat, Xanthan Gummi, vorzugsweise ein Xanthan ist.
7. Transdermales System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoff mit Missbrauchspotential wenigstens ein Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Opioide, Tranquillantien, Stimulantien und weitere Betäubungsmittel, vorzugsweise wenigstens ein Opioid, vorliegt.
8. Transdermales System gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid Morphin, Oxycodon, Buprenorphin, Sulfentanil, Hydromorphon, Carfentanil, Lofentanil oder Fentanyl, bevorzugt Buprenorphin, ist.
9. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Emetikum ein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise Emetin, und/oder Apomorphin enthält.
10. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren missbrauchsverhindernden Hilfsstoff neben dem gelbildenden Mittel einen Farbstoff (d) enthält, der in wässriger Lösung eine intensive Farbgebung hervorruft.

11. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es neben dem gelbildenden Mittel wenigstens ein Emetikum (c) und wenigstens einen aversiven Farbstoff (d) enthält.
12. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Antagonisten (b) für den Wirkstoff mit Missbrauchspotential enthält.
13. Transdermales System nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass es als Opioid-Antagonisten einen Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Naloxon, Naltrexon, Malmephin, Nalid, Nalmexon, Nalorphin und Nalbuphin, deren transdermal verabreichbaren physiologisch verträglichen Verbindungen, vorzugsweise deren Salze, Ester oder Ether enthält.
14. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass es als Reizstoffe (a) entzündungsverursachende Substanzen und/oder fieberversachende Substanzen aufweist.
15. Transdermales System nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass es als fieberversachende Substanzen wenigstens eine Substanz aus der Gruppe umfassend Lipopolysaccharide und Mikroorganismen, vorzugsweise Lactobazillen oder Saccharomyces aufweist.
16. Transdermales System nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass es als Reizstoffe (a) wenigstens einen oder mehrere Inhaltsstoffe oder einen oder mehrere Pflanzenteile wenigstens einer Scharfstoffdroge, vorzugsweise aus Capsici Fructus, Capsici Fructus acer oder Piperis nigri Fructus enthält.
17. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der aversive Farbstoff (d) und/oder das Emetikum (c) von den übrigen Komponenten des transdermalen Systems in einer räumlich getrennten Anordnung vorliegen.

18. Transdermales System nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die räumlich getrennte Anordnung in einer Einkapselung des Emetikums (c) bzw. des aversiven Farbstoffes (d), vorzugsweise in Mikrokapseln aus einem für das Emetikum (c) bzw. den aversiven Farbstoff (d) undurchlässigen Material besteht.
19. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass auch der Antagonist (b) und/oder Reizstoff (a) jeweils in einer räumlich getrennten Anordnung von den übrigen Komponenten des transdermalen Systems vorliegt, vorzugsweise jeweils eingekapselt in Mikrokapseln aus einem für den Antagonisten bzw. für den Reizstoff undurchlässigen Material.
20. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die weiteren missbrauchsverhindernden Mittel (a) bis (d) durch eine für diese Mittel (a) bis (d) undurchlässige Trennschicht von den übrigen Komponenten des transdermalen Systems getrennt angeordnet sind.
21. Transdermales System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das in wässriger Flüssigkeit gelbildende Mittel gelöst oder dispergiert vorliegt.
22. Transdermales System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass das transdermale System ein Pflaster ist.
23. Pflaster gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Reservoir-Pflaster ist.
24. Pflaster gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass das gelbildende Mittel in dem wirkstoffhaltigen Reservoir des Reservoir-Pflasters und jedes der vorhandenen weiteren missbrauchsverhindernden Mittel (a) bis (d) jeweils in für diese Mittel undurchlässigen Mikrokapseln eingeschlossen in dem Reservoir vorliegen.

25. Pflaster gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass das Pflaster ein Matrix-Pflaster ist.

26. Pflaster gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass das geilbildende Mittel in der wirkstoffhaltigen Matrix des Matrix-Pflasters gelöst oder dispergiert und jedes der vorhandenen weiteren missbrauchsverhindernden Mitteln (a) bis (d) jeweils in für diese Mittel undurchlässigen Mikrokapseln eingeschlossen in der Matrix dispergiert vorliegen.