



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 198 00 277 B4 2004.09.02

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **198 00 277.7**
(22) Anmelddetag: **07.01.1998**
(43) Offenlegungstag: **08.07.1999**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **02.09.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07B 63/00**
A61K 31/485, B09B 3/00
// A61K 31/705

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(71) Patentinhaber:
**LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE**

(72) Erfinder:
**Wolf, Hans-Werner, 56567 Neuwied, DE; Hille,
Thomas, Dr., 56567 Neuwied, DE**

(74) Vertreter:
**Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
DE 1 95 24 083 A1

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Rückgewinnung von Arzneistoffen aus Zubereitungen, deren Vorprodukten oder Abfällen**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Rückgewinnung von Arznei- oder Wirkstoffen aus Zubereitungen, deren Vorprodukten oder Abfällen, insbesondere in Form von flächigem Ausgangsmaterial, enthaltend abhäsig ausgerüstete Folie und wirkstoffhaltiges Gut, gekennzeichnet durch die Arbeitsschritte, daß

- das Ausgangsmaterial in Flächenbereichen vorzugsweise zwischen 5 und 50 cm² vorgelegt,
- Ausgangsmaterial mit basischem Wirkstoff in eine wäßrige Extraktionsflüssigkeit mit einem pH-Bereich zwischen 7 und 1, und Ausgangsmaterial mit saurem Wirkstoff in eine wäßrige Extraktionsflüssigkeit mit einem pH-Bereich zwischen 7 und 13 eingebracht,
- darin die Extraktionsflüssigkeit bis zum Ablösen der Trägerfolie vom Laminat oder des Wirkstoffs von der Trägerfolie unter Bildung einer wirkstoffhaltigen Lösung einwirken gelassen, und
- der extrahierte Arznei- oder Wirkstoff durch Fällung aus der wirkstoffhaltigen Lösung isoliert wird.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Rückgewinnung von Arznei- oder Wirkstoffen aus Zubereitungen, deren Vorprodukten oder Abfällen, insbesondere in Form von flächigem Ausgangsmaterial, enthaltend abhäsig ausgerüstete Folie und wirkstoffhaltiges Gut.

[0002] Hierfür kommen besonders Wirkstoffe aus ungebrauchten bzw. abgelegten Vorrichtungen zur transdermalen Applikation von Wirkstoffen in Betracht und/oder deren Produktionsabfälle, wobei die darin enthaltenen Wirkstoffe üblicherweise in Verbindung mit Polymerfilmen oder Polymerfolien vorliegen.

[0003] Vorrichtungen zur transdermalen Applikation können in zwei Kategorien unterteilt werden:

- a) Systeme, die Wirkstoffe durch passive Diffusion an die Haut bzw. den Organismus abgeben und
- b) Systeme, die Wirkstoffe unter der Wirkung bzw. mit Unterstützung von elektrischen Strömen an die Haut bzw. den Organismus abgeben.

[0004] Systeme, die auf passiver Diffusion beruhen, sind sogenannte transdermale therapeutische Systeme (TTS).

[0005] Sie können weiter unterteilt werden in sogenannte Matrix- und Reservoirsysteme.

[0006] In Matrixsystemen ist Wirkstoff in Polymerfilmen gelöst oder teilweise kristallin bzw. in Form von Mikrokapseln suspendiert. Solche Systeme bestehen deshalb im einfachsten Fall aus einer für Wirkstoff undurchlässigen Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen und bevorzugt selbstklebenden Matrix und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzfolie.

[0007] Reservoirsysteme enthalten Wirkstoff in einem flüssigen Reservoir. Er kann dabei komplett oder nur zum Teil gelöst vorliegen. Im einfachsten Fall bestehen solche Systeme aus einer für die sich im Reservoir befindenden Substanzen undurchlässigen Rückschicht und einer zumindest für Wirkstoff durchlässigen Membran, die bevorzugt mit einem Klebefilm zur Befestigung des Systems auf der Haut ausgestattet ist.

[0008] Systeme, die den Wirkstoff unter Anwendung von elektrischem Strom an die Haut bzw. den Organismus abgeben, können sehr unterschiedlich aufgebaut sein. Sie werden besonders eingesetzt für Wirkstoffe, die aufgrund ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften nicht in genügender Menge durch passive Diffusion die Haut durchdringen können.

[0009] In jedem getragenen TTS verbleibt ein nicht verbrauchter Anteil Wirkstoff. Solche wirkstoffhaltigen Abfälle stellen ein toxikologisches bzw. ökologisches Risiko dar und sind daher als Sondermüll nur mit äußerst hohen Kosten zu entsorgen. Andererseits enthalten diese Abfälle aus medizinischen Zubereitungen stammende, teure und wertvolle Inhaltsstoffe bzw. Wirkstoffe, deren Rückgewinnung wirtschaftlich sinnvoll erscheint. Die hierbei zu berück-

sichtigenden wirtschaftlichen Erwägungen fallen auch deshalb zugunsten der Rückgewinnung von Wirkstoffen aus, weil das vom Wirkstoff weitgehend befreite Trägermaterial nicht als Sondermüll gilt und somit kostengünstig entsorgt werden kann.

[0010] Aus dem Stand der Technik ist eine Vielzahl von Recycling-Verfahren bekannt, insbesondere auch von Abfällen mit klebstoffbeschichtetem Folienmaterial.

[0011] Die DE-OS 42 21 681 beschreibt ein Recycling-Verfahren von Polyethylen-, Polypropylen- oder Polystyrolklebern auf Etikettenabfällen.

[0012] Die DE-PS 40 37 562 beschreibt ein Recycling von klebstoffbeschichteten Plastikfilmen durch wiederholtes Kneten in Lösemittel, Abtropfenlassen in einem Schneckenförderer und mehrfaches Passieren verbleibenden Materials durch die gleiche Prozedur. Daraus ist auch ein Verfahren zum Recycling von mit Klebstoff beschichteten und in Schnitzelform vorliegenden Kunststoff-Folien durch Trennen des Kunststoffmaterials und des Klebstoffs bekannt. Dabei werden in einer ersten Stufe die Folienschnitzel in einem Lösungsmittel für Klebstoff zum Dispergieren des an den Folienschnitzeln haftenden Klebstoffs mit dem Lösungsmittel für eine vorbestimmte Zeitdauer unter mechanischer Einwirkung bewegt. Danach erfolgt ein Trennen des im Lösungsmittel dispergierten Klebstoffs von den Folienschnitzeln durch mechanische Krafteinwirkung. Den aus der ersten Stufe ausgetragenen Folienschnitzeln wird in einer zweiten, gleichartigen Stufe frisches Lösungsmittel zugeführt und die Lösungsmittel-Kleberdispersion der zweiten Stufe wird der ersten Stufe zugeführt.

[0013] In der DE-OS 195 24 083 ist ein. Recycling-Verfahren für TTS beschrieben, bei dem Wirkstoff in einem Lösungsmittel in Lösung gebracht und aus diesem wiedergewonnen wird. Die Offenbarung beschränkt sich jedoch auf die Ausführung, daß die der Erfindung zugrundeliegenden Verfahren dem Fachmann bekannt sind. Ferner legt dieses Dokument dem Fachmann nahe, die TTS einer Vorbehandlung zu unterziehen, um Träger und/oder Schutzfolien-Verpackungsmaterial etc, auszusortieren.

[0014] Der Erfindung liegt ausgehend hiervon die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren aufzuzeigen, mit dem es in wirtschaftlich vertretbarer Weise gelingt, Abfälle medizinischer Zubereitungen und insbesondere ungebrauchte bzw. nach dem Tragen abgelegte Vorrichtungen zur transdermalen Applikation von Wirkstoffen, sogenannte TTS, zur Rückgewinnung darin enthaltener Wirkstoffe aufzubereiten.

[0015] Die Lösung der Aufgabe gelingt bei einem Verfahren nach Anspruch 1 entsprechend den dort angeführten Arbeitsschritten und Maßnahmen. Das Verfahren ist umweltfreundlich, mit wirtschaftlichen Mitteln durchführbar und ermöglicht einerseits die Gewinnung wertvoller Rohwirkstoffe und andererseits eine von Inhaltsstoffen weitgehend befreite, umweltneutrale und daher problemlos entsorgbare Frak-

tion von Rückständen aus Feststoffen bzw. Trägerstoffen.

[0016] Die Trägermaterialien bzw. Rückstände aus dem Verfahren können nach bekannten Methoden weiter recycelt und entsorgt werden.

[0017] Das erfindungsgemäße Verfahren vermeidet kostenträchtige Verfahrensschritte wie z.B. die Aufbereitung der Materialien in einer Vorbehandlung durch Sortieren und Trennen in sortenreine Fraktionen, wobei Fremdstoffe wie Träger- und/oder Schutzfolien aussortiert und die wirkstoffhaltige Substanz konzentriert wird. Die Trennung erfolgt erfindungsgemäß mittels vollständiger Lösung der Wirkstoffe. Eine kostenintensive Zerkleinerung, etwa durch einen Schredder, ist nicht erforderlich, was aufgrund der Haftklebereigenschaften selbst nach Versprödung problematisch ist. Die Auflösung und damit die Voraussetzung für die Extraktion von Wirkstoff erfolgt vielmehr in einer Flüssigkeit.

[0018] Für die Gewinnung des Wirkstoffs aus der Lösung ist mit Vorteil vorgesehen, daß diese durch Fällen durchgeführt wird.

[0019] Bei Extraktion der Wirkstoffe mit Lösemittel bzw. Lösemittelgemischen bietet es sich an, für basische Wirkstoffe Wasser mit einem sauren pH bzw. eine sauer eingestellte Wassermischung zu verwenden und umgekehrt für saure Wirkstoffe einen basischen pH-Wert einzustellen. Besonders geeignet sind anorganische Säuren oder Basen, insbesondere 1%ige wäßrige Lösungen von Schwefelsäure oder Natronlauge, da diese Stoffe nicht flüchtig sind. Die Verwendung von weitgehend wäßrigen Lösemitteln hat darüber hinaus noch den Vorteil, daß weitgehend lipophile Hilfsstoffe nur zu einem geringen Teil mitextrahiert werden.

[0020] Nach Abfiltrieren von Folien werden die Wirkstoffe durch pH-Wert-Verschiebung gefällt. Die erhaltene Lösung wird abfiltriert und der Arzneistoff wird über Salzbildung und/oder Umkristallisieren gereinigt. Das Verfahren ist zweckmäßig, wirtschaftlich vorteilhaft und erfüllt in optimaler Weise die eingangs gestellte Aufgabe.

[0021] Durch Wahl der Verfahrensparameter können insbesondere Wirkstoffe mit hormonartiger Wirkung, Estradiol, Estradiolderivate, Gestagene, Gestagenderivate oder ihre Gemische, Morphin- oder Morphinderivate, Buprenorphin, Physostigmin, Scopolamin, Galanthamin wiedergewonnen werden. Die wiedergewonnenen Stoffe können dann erneut je nach ihrer pharmazeutischen Wirkung als Schmerzmittel sowie zur Behandlung seniler Demenz, von Bluthochdruck, Arrhythmien, Gefäßkrankheiten, Suchtkrankheiten, erhöhten Blutfettspiegeln, seelischen Störungen, zur Beeinflussung der Blutgerinnung, von Eßstörungen oder von Störungen des Zuckerstoffwechsels verwendet werden. Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert:

Beispiel 1:

[0022] 10 m² Laminat, bestehend aus einer 100 µm dicken, silikonisierten Polyesterfolie (PET) einer 80 g Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Matrix und einer 23 µm dicken PET-Folie wird in Streifen von 5 cm Breite geschnitten.

[0023] Diese Streifen werden im Abstand von ca. 50 cm quergeschnitten. Die erhaltenen Rechtecke werden 60 h lang in 0,1%iger Schwefelsäure gerührt. Dabei löst sich die silikonisierte PET-Folie. Die Lösung trübt sich, da die Schwefelsäure die PET-Folien und die Matrix teilweise zersetzt. Nach beendetem Rühren filtriert man durch einen Filter. Die Lösung wird mit Natronlauge auf pH 8 gebracht. Buprenorphin fällt aus und wird abfiltriert.

Ausbeute: 63,2 g Buprenorphin = 79 % der Theorie
Gehalt: > 98 % (bestimmt per HPLC)

Beispiel 2:

[0024] 150 buprenorphinhaltiger TTS aus Produktionsabfällen (= 3 g Buprenorphin) wurden analog Beispiel 1 aufgearbeitet. Die TTS wurden von Hand aus der Primärverpackung geholt, die Schutzfolie wurde aber nicht entfernt. Eine Zerkleinerung fand nicht statt.

Ausbeute: 1,44 g Buprenorphin = 48 % der Theorie

Beispiel 3:

[0025] 0,05 m² Laminat (= 4 g Buprenorphin) entsprechend Beispiel 1 wurden von Hand in 5 cm lange und 0,1 cm breite Streifen geschnitten. Die Aufarbeitung wurde wie bei Beispiel 1 durchgeführt. Die relative Ausbeute war nicht höher als bei Beispiel 1. Dies zeigt anschaulich, daß ein Unterlassen eines Schreddervorganges der Produktionsabfälle überraschenderweise von Vorteil ist.

Beispiel 4:

[0026] 1000 estradiolhaltiger TTS (= 4 g Estradiol) werden unverpackt, aber mit Schutzfolie, 72 h lang in 1%iger Natronlauge gerührt. Die Schutzfolie war eine 100 µm dicke silikonisierte PET-Folie, die Rückseite eine 15 µm dicke transparente PET-Folie, die sich beim Rühren teilweise löste. Nach beendetem Rühren wurden die Folienreste durch ein Sieb getrennt. Das Filtrat wird durch verdünnte Schwefelsäure auf pH 1 gebracht. Hierbei fallen Estradiol und Terephthalsäure aus. Durch Ausröhren mit Aceton werden beide voneinander getrennt.

Ausbeute: 2,23 g Estradiolhemihydrat = 50 % der Theorie

Beispiel 5:

[0027] Je 1000 TTS aus Beispiel 2 (= 20 g Buprenorphin) und Beispiel 4 werden unverpackt mit

Schutzfolie 72 h lang in 1%iger Natronlauge gerührt. Die Folienreste werden durch ein Sieb getrennt. Estradiol (und Terephthalsäure) werden bei pH 1 gefällt. Aus dem Filtrat wird Buprenorphin durch Zugabe von Natronlauge bei pH 8 gefällt, während die Ausbeute an Estradiol der von Beispiel 4 entspricht, liegt die von Buprenorphin unter derjenigen von Beispiel 2, nämlich bei 26 %.

[0028] Durch HPLC Analysen läßt sich zeigen, daß keine gegenseitige Verunreinigung beider Arzneistoffe nach Umkristallisieren zu beobachten ist.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Rückgewinnung von Arznei- oder Wirkstoffen aus Zubereitungen, deren Vorprodukten oder Abfällen, insbesondere in Form von flächigem Ausgangsmaterial, enthaltend abhäsig ausgerüstete Folie und wirkstoffhaltiges Gut, gekennzeichnet durch die Arbeitsschritte, daß

- das Ausgangsmaterial in Flächenbereichen vorzugsweise zwischen 5 und 50 cm² vorgelegt,
- Ausgangsmaterial mit basischem Wirkstoff in eine wäßrige Extraktionsflüssigkeit mit einem pH-Bereich zwischen 7 und 1, und Ausgangsmaterial mit saurem Wirkstoff in eine wäßrige Extraktionsflüssigkeit mit einem pH-Bereich zwischen 7 und 13 eingebracht,
- darin die Extraktionsflüssigkeit bis zum Ablösen der Trägerfolie vom Laminat oder des Wirkstoffs von der Trägerfolie unter Bildung einer wirkstoffhaltigen Lösung einwirken gelassen, und
- der extrahierte Arznei- oder Wirkstoff durch Fällung aus der wirkstoffhaltigen Lösung isoliert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung des Wirkstoffs durch zusätzliche Einwirkung von Wärme und/oder Agitation der Extraktionsflüssigkeit intensiviert wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung des Wirkstoffs durch Erregung von Ultraschall in der Extraktionsflüssigkeit intensiviert wird.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als saure Extraktionsflüssigkeit Schwefelsäure verwendet wird.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als basische Extraktionsflüssigkeit eine anorganische Base, vorzugsweise wäßriger Natronlauge oder Soda, verwendet wird.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die saure Extraktionsflüssigkeit auf pH-Werte zwischen 7 und 1 eingestellt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekenn-

zeichnet, daß die basische Extraktionsflüssigkeit auf pH-Werte zwischen 7 und 13 eingestellt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fällung alkalischen Wirkstoffs durch Ansäuern der wirkstoffhaltigen Lösung auf einen pH-Wert von < 6 mittels Zugabe einer anorganischen Säure, vorzugsweise Schwefel- oder Phosphorsäure, vorgenommen wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fällung sauren Wirkstoffs durch Zugabe einer anorganischen Base zur wirkstoffhaltigen Lösung, vorzugsweise wäßriger Natronlauge oder Soda, vorgenommen wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen