

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4455754号
(P4455754)

(45) 発行日 平成22年4月21日 (2010. 4. 21)

(24) 登録日 平成22年2月12日 (2010. 2. 12)

(51) Int. Cl.

F I

B 0 9 B 3/00 (2006. 01)

B 0 9 B 3/00 3 0 4 Z

C 0 8 J 11/06 (2006. 01)

C 0 8 J 11/06

請求項の数 5 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2000-527374 (P2000-527374)
 (86) (22) 出願日 平成11年1月5日 (1999. 1. 5)
 (65) 公表番号 特表2002-501810 (P2002-501810A)
 (43) 公表日 平成14年1月22日 (2002. 1. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1999/000019
 (87) 国際公開番号 W01999/034941
 (87) 国際公開日 平成11年7月15日 (1999. 7. 15)
 審査請求日 平成16年12月21日 (2004. 12. 21)
 (31) 優先権主張番号 198 00 277.7
 (32) 優先日 平成10年1月7日 (1998. 1. 7)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 397036170
 エルティエス ローマン テラピーーズ
 ステーム アーゲー
 ドイツ、デー 5 6 6 2 6 アンダーナッ
 ハ、ローマンシュトラッセ 2
 (74) 代理人 100095555
 弁理士 池内 寛幸
 (74) 代理人 100076576
 弁理士 佐藤 公博
 (74) 代理人 100107641
 弁理士 鎌田 耕一
 (72) 発明者 ヴォルフ、ハンス-ヴェルナー
 ドイツ、デー 5 6 5 6 7 ノイヴィード
 、イム フステルト 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 調製物および前駆体またはその廃棄物から薬剤を回収する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬用物質または活性物質の混合物を、調製物、その初期生成物または廃棄物から回収する方法であり、

前記混合物が、1種類の酸性活性物質と1種類の塩基性活性物質を含み、

前記方法が、

前記調製物、その初期生成物または廃棄物から、活性物質を含有する積層体を準備し、
 前記積層体は、 5 cm^2 と 50 cm^2 の間の面積サイズの平坦な小片の形態であり、かつ、
 前記活性物質を含有する材料と接着膜とを含み、

前記積層体を、60時間から72時間の間、塩基性水性抽出液体と共に攪拌し、
 生じた液体をろ過し、

前記ろ液のpHを1にし、前記ろ液から前記酸性活性物質を抽出し、次いで、

前記ろ液に水酸化ナトリウム溶液を添加することにより、前記ろ液からpH8で前記塩基性活性物質を抽出することを含む方法。

【請求項 2】

前記抽出液体による処理が、熱および/または超音波によるさらなる処理によって増強および/または時間的に短縮される、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記抽出液体が、無機抽出液体である請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

10

20

前記無機抽出液体が水酸化ナトリウム溶液である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記塩基性または酸性活性物質を、遊離塩基または遊離酸として沈殿させることによりさらに精製する工程をさらに含む請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、医薬用物質または活性物質を、特に、付着して取り付けられた膜および活性物質を含有する材料を含む平坦な開始材料の形態を有する調製物、その初期生成物または廃棄物から回収する方法に関する。

【0002】

この方法は、活性物質を経皮投与するための未使用デバイスまたは廃棄デバイス、および/またはその処理廃棄物からの活性物質の回収に特に適している。このようなデバイスに含まれる活性物質は、通常、高分子膜および高分子シートと共に存在する。

【0003】

経皮投与デバイスは 2 種類に分類することができる。

- a) 自然の拡散により皮膚または生物体に活性物質を放出するシステム、および
- b) 電流の作用または助けにより活性物質を皮膚または生物体に放出するシステムである。

【0004】

自然の拡散に基づくシステムはいわゆる経皮治療システム (TTS) である。

【0005】

これらのシステムはさらに、いわゆるマトリクスシステムと、貯蔵システムとに分類することができる。

【0006】

マトリクスシステムでは、活性物質は高分子膜に溶解されるか、または結晶もしくはマイクロカプセルの形態で部分的に懸濁される。従って、最も簡単な例を挙げると、このようなシステムは、活性物質を浸透させない裏打ち層と、活性物質を含有する、好ましくは自己接着性のマトリクスと、使用前に除去される保護シートとからなる。

【0007】

貯蔵システムは、活性物質を流体貯蔵部に含む。活性物質は、完全または部分的に溶解した形態で存在し得る。最も簡単な例を挙げると、これらのシステムは、貯蔵部に含まれる物質を浸透させない裏打ち層と、少なくとも活性物質を浸透させる薄膜とからなり、好ましくは、システムを皮膚に貼付するための接着膜が設けられている。

【0008】

電流を印加した状態で活性物質を皮膚または生物体に放出するシステムは、様々な構造を有し得る。これらのシステムは、特に、(化学物理的特性のために) 自然の拡散では十分な量で皮膚に浸透することができない活性物質に用いられる。

【0009】

TTS は使用される度に未使用の活性物質の一部が残存する。このような活性物質を含む廃棄物は、有毒であったり、生態的に危険であるため、多額の費用を投じて危険廃棄物として処分されなければならない。一方、これらの廃棄物は、高価で価値のある医薬用調製物由来の成分または活性物質を含むため、これらを回収することは経済的にも賢明なことと思われる。活性物質を回収することが経済的な観点から好ましい理由の 1 つとして、担体材料が実質的に活性物質を含まず、危険廃棄物として見なされていないため、低コストで処分できることが挙げられる。

【0010】

多数の再利用方法、特に、接着剤でコーティングされたシート材料を含む廃棄物を再利用する方法が最先端技術から公知である。

【0011】

DE - OS 4 2 2 1 6 8 1 は、ラベル廃棄物上のポリエチレン、ポリプロピレン、また

10

20

30

40

50

はポリスチレン接着剤の再利用方法について記載している。

【0012】

DE - OS 4037562は、溶媒中で繰り返し混練し、スクリーコンベヤー内で排水し、残りの材料を同じ手順に繰り返しかけることによる、接着剤でコーティングされたプラスチック膜の再利用について記載している。この公報はまた、プラスチック材料と接着剤とを分離することによって、接着剤でコーティングされ、細かく切断された形態で存在するプラスチックシートを再利用する方法を教示している。第1段階では、シート断片を接着剤用溶媒中に配置し、機械的作用により所定期間攪拌し、シート断片に付着する接着剤を溶媒中に分散させる。この結果、溶媒中に分散する接着剤は、機械的作用でシート断片から分離される。同様の第2段階では、新鮮な溶媒を第1段階のシート断片に供給し、第2段階の溶媒 - 接着剤分散液を第1段階に供給する。

10

【0013】

DE - OS 19524083は、活性物質を溶媒に溶解させ、この溶媒から活性物質を回収するTTSの再利用方法を記載している。しかし、この開示は、単に、本発明の基になっている方法が当業者に公知であることを記載しているにすぎない。さらに、この文献は、当業者がTTSを予め処理し、担体および/または保護シート、パッケージング材料等に分類することを示唆している。

【0014】

本発明の目的は、上記に基づき、医薬用調製物、および特に、活性物質を経皮投与するための（未使用または摩耗後の廃棄）デバイス（いわゆる、TTS）の廃棄物を経済的に再処理し、そこに含まれる活性物質を回収することが可能な方法を提供することである。

20

【0015】

この目的は、請求項1に特定される手順工程および手段により、請求項1に記載の方法、すなわち、医薬用物質または活性物質の混合物を、調製物、その初期生成物または廃棄物から回収する方法であり、

前記混合物が、1種類の酸性活性物質と1種類の塩基性活性物質を含み、

前記方法が、

前記調製物、その初期生成物または廃棄物から、活性物質を含有する積層体を準備し、前記積層体は、5 cm²と50 cm²の間の面積サイズの平坦な小片の形態であり、かつ、前記活性物質を含有する材料と接着膜とを含み、

30

前記積層体を、60時間から72時間の間、塩基性水性抽出液体と共に攪拌し、

生じた液体をろ過し、

前記ろ液のpHを1にし、前記ろ液から前記酸性活性物質を抽出し、次いで、

前記ろ液に水酸化ナトリウム溶液を添加することにより、前記ろ液からpH8で前記塩基性活性物質を抽出することを含む方法で成し遂げられる。この方法は、環境に有益で、経済的手段を用いて実施可能であり、一方で高価な原料活性物質を単離し、他方で活性物質を実質的に含まない固体または担体材料の環境に無害で簡単に処分できる残留分を単離することを可能にする。前記方法において、抽出液体による処理が、熱および/または超音波によるさらなる処理によって増強および/または時間的に短縮されることが好ましい。また、前記方法において、無機抽出液体が用いられることが好ましく、前記無機抽出液体が水酸化ナトリウム溶液であることがより好ましい。また、前記塩基性または酸性活性物質を、遊離塩基または遊離酸として沈殿させることによりさらに精製することが好ましい。

40

【0016】

この方法によって得られる担体材料または残留物は、公知の方法に従ってさらに再利用され、処分され得る。

【0017】

本発明による方法は、例えば、前処理において材料を純粋なグレードの部分に分類および分離し、担体および/または保護シートなどの異物を分類し、活性物質を含む材料を濃縮するなどの費用のかかる工程を含まない。本発明では、分離は、活性物質を完全に溶解

50

することによって成し遂げられる。例えば、シュレツダにおけるような費用のかかる材料のサイズ縮小（これは、感圧接着特性のために脆化後も問題がある）は必要ではない。むしろ、活性物質を抽出するための溶解および前もって必要なことは液体中で行われる。

【0018】

溶液から活性物質を回収するために、回収が沈殿によって行われることが有利である。

【0019】

活性物質を溶媒または溶媒混合物によって抽出する場合、塩基性活性物質に対しては酸性pHをもつ水または酸性化水／アルコール混合物を用い、酸性活性物質に対しては塩基性pH値を設定することが推奨される。無機酸または塩基が特に適切であり、特に濃度が1%の硫酸水溶液または水酸化ナトリウム溶液が適切である。なぜなら、これらの物質は揮発性ではないからである。実質的に水性の溶液を用いると、実質的に脂肪親和性の補助剤がわずかしき共抽出されないというさらなる利点を得られる。

【0020】

シートまたは膜を濾過して除去した後、活性物質をpHシフトで沈殿させる。このようにして得られる溶液を濾過し、医薬用物質を塩化および／または再結晶化により精製する。

【0021】

本発明の方法は効果的かつ経済的に有利であり、上記の目的を最適に成し遂げる。

【0022】

特に以下の物質：ホルモン作用をもつ活性物質、エストラジオール、エストラジオール誘導体、ゲスターゲン、ゲスターゲン誘導体またはその混合物、モルヒネまたはモルヒネ誘導体、ブプレノルフィン、フィソスチグミン、スコポラミン、およびガラントミンは、処理パラメータを選択することによって回収することができる。回収した物質は、その薬剤作用に応じて、老人性痴呆、高血圧、不整脈、管疾患、嗜癮、脂肪血症、心理学的障害、摂食障害または異常糖血症（dysglycemia）の治療、および血液凝固への作用だけでなく、鎮痛剤として再利用することができる。

【0023】

本発明を以下の実施例に基づいて説明する。

実施例1：

厚さ100 μm のシリコーン処理したポリエステルシート（PET）と、80gのブプレノルフィンを含む自己接着マトリクスと、厚さ23 μm のPETシートとからなる10 m^2 の積層体を幅5cmの小片に切断する。これらの小片を約50cmの間隔で横向きに切断する。得られた長方形を濃度が0.1%の硫酸中で60時間攪拌する。これにより、シリコーン処理したPETシートは剥離する。硫酸は部分的にPETシートおよびマトリクスを分解するため、溶液は濁る。攪拌完了後、フィルタを用いて濾過を行う。溶液のpHを水酸化ナトリウム溶液を用いて8にする。ブプレノルフィンは沈殿し、これを濾過して除去する。

収率：63.2gのブプレノルフィン＝理論値の79%

含有率：>98%（HPLCによって決定される）

実施例2：

処理廃棄物からの150gのブプレノルフィン含有TTS（＝3gのブプレノルフィン）を実施例1と同様に処理した。TTSを一次パッケージングから手動で抽出した。しかし、保護シートは除去されなかった。破碎は起こらなかった。

収率：1.44gのブプレノルフィン＝理論値の48%

実施例3：

実施例1による0.05 m^2 の積層体（＝4gのブプレノルフィン）を長さ5cmおよび幅0.1cmの小片に手動で切断した。実施例1と同様に処理を行った。相対的な収率は実施例1よりも高くはなかった。これは明らかに処理廃棄物を破碎するプロセスを省くことが驚くほど有利であることを示している。

実施例4：

保護シートを有したままパッケージから取り出した1000のエストラジオール含有TTS(4gのエストラジオール)を濃度0.1%の水酸化ナトリウム溶液中で72時間攪拌する。保護シートは、厚さ100 μ mのシリコーン処理したPETシート、裏打ち層は、厚さ15 μ mの透明なPETシートであり、裏打ち層は攪拌中に部分的に剥離した。攪拌完了後、シートの残部をフィルタで分離した。濾液のpHを希釈硫酸を用いて1にする。これにより、エストラジオールおよびテレフタル酸は沈殿する。アセトンを用いて吸収沈殿を行うことによってこれらを互いに分離する。

収率：2.23gのエストラジオール半水化物＝理論値の50%

実施例5：

実施例2の1000のTTS(=20gのブプレノルフィン)および保護シートを有したままパッケージから取り出した実施例4の1000のTTSを濃度が0.1%の水酸化ナトリウム溶液中で72時間攪拌する。シートの残部をフィルタで分離する。エストラジオール(およびテレフタル酸)はpH1で沈殿する。ブプレノルフィンは水酸化ナトリウム溶液を添加することによってpH8で濾液から沈殿する。エストラジオールの収率は実施例4の値に対応するが、ブプレノルフィンの収率は26%、即ち、実施例2の収率未満である。

【0024】

HPLC分析により、2つの医薬用物質の互いの不純物を再結晶後観察することはできないことが示される。

フロントページの続き

(72)発明者 ヒレ, トーマス

ドイツ、デー 5 6 5 6 8 ノイヴィード、アム ムーグスベルグ 2 アー

審査官 三崎 仁

(56)参考文献 国際公開第 9 7 / 0 0 2 1 0 0 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

B09B1/00-5/00

C08J11/00-11/28