## Abschlussbericht zum Forschungsprojekt

# Rückgewinnung und Verwertung von Arzneistoffen aus Altarzneimitteln

(AZ: 34713)

Prof. Dr. Markus Heinrich FAU Erlangen-Nürnberg Erlangen, im März 2022 06/0

### Projektkennblatt

der

#### **Deutschen Bundesstiftung Umwelt**



Az <b>34713/01</b>	Referat	31	Fördersumme	•	125.000,00 €
Antragstitel	Rückgewinnung und Verwertung von Arzneistoffen aus Altarzneimitteln				
Stichworte	Gesundheit, Recycling, Ressource Krankenhaus, Kreislauf, Medizin				
Laufzeit	Laufzeit Projektbeginn		Projektende		Projektphase(n)
42 Monate	01.08.2018 31.01.202		31.01.2022		
Zwischenberichte	31.07.2	019	31.07.2020		
Bewilligungsempfänger	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Department für Chemie und Pharmazie Nikolaus-Fiebiger-Str. 10 91058 Erlangen				09131-8565670 ktleitung Dr. Markus Heinrich leiter

#### Kooperationspartner

#### Zielsetzung und Anlass des Vorhabens

In Deutschland erfolgt die Entsorgung von Altarzneimitteln bisher im Wesentlichen über den Hausmüll sowie die anschließende Müllverbrennung. Auch Altarzneimittel, die in Apotheken und über Wertstoffhöfe gesammelt werden, gelangen über die zuständigen Deponien schließlich in die Müllverbrennung. Eine Rückgewinnung der in den Altarzneimitteln enthaltenen, vielfach hochwertigen Wirkstoffe erfolgt bisher nicht.

Um die "Rückgewinnung und Verwertung von Wirkstoffen aus Altarzneimitteln" hinsichtlich ihrer Eignung als Geschäftskonzept zu evaluieren, betrachten wir folgende drei Stufen der potentiellen Wertschöpfungskette:

- 1. Sammlung und Sortierung der Altarzneimittel
- 2. Rückgewinnung der enthaltenen Wirkstoffe (mit Abtrennung von den Hilfsstoffen)
- 3. Bedarfsanalyse und Marktforschung

Dabei sollen die drei Stufen im Projektverlauf parallel untersucht und schrittweise ausgebaut werden.

#### Darstellung der Arbeitsschritte und der angewandten Methoden

Arbeitsschritte entsprechend der 3 Stufen:

- Sammlung von Altarzneimitteln über Wertstoffhöfe und Deponien im Großraum Erlangen-Forchheim-Neustadt/Aisch-Herzogenaurach sowie über einen eigenen Sammelcontainer vor dem Institutsgebäude, Sortierung der Altarzneimittel
- 2. Entwicklung von kostengünstigen Rückgewinnungsverfahren für Wirkstoffe aus Altarzneimitteln, schrittweise Steigerung der Ansatzgröße vom 100 mg- in den Kilogramm-Maßstab
- 3. Marktforschung und Identifizierung möglicher Interessenten für zurückgewonnene Wirkstoffe im Bereich von Hochschulen, Forschungsinstituten und der Industrie in Deutschland

#### Ergebnisse und Diskussion

Ergebnisse zu den Stufen 1 bis 3:

Stufe 1: Im bisherigen Sammlungsgebiet fielen im Jahr 2021 3500 kg an Altarzneimitteln an, wobei etwa 35-40% direkt für das Forschungsprojekt nutzbar waren. Die gesammelten Mengen sind für zahlreiche Arzneistoffe ausreichend, um Rückgewinnungsversuche im Maßstab bis etwa 50 g durchführen können. In Einzelfällen sind Versuche im Kilogramm-Maßstab möglich.

Stufe 2: Neben den in Reinform gesammelten Wirkstoffen wurden bisher 70 Wirkstoffe erfolgreich von ihren Hilfsstoffen getrennt. Für 42 Wirkstoffe wurde ein Reinheitsgrad von >95% erreicht, für 18 Wirkstoffe ein Reinheitsgrad von 80-90%. Wirkstoffe, die bisher nur einen Reinheitsgrad unter 80% erreichen (16 Fälle), zählen noch nicht als erfolgreich von den Hilfsstoffen getrennt. Die Bestimmung des Reinheitsgrads erfolgte mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie-gekoppelter Flüssigkeitschromatographie (HPLC-MS).

Zudem gelang es unter Anwendung der bestehenden Trennverfahren und durch deren weitere Optimierung, die Wirkstoffe aus vier industriellen Fehlchargen in einer Reinheit zurückzugewinnen, die den Anforderungen es Arzneibuchs entspricht.

Stufe 3: Zur Ermittlung des Bedarfs an Arzneistoffen in Forschung und Lehre an der FAU wurden alle Arbeitsgruppen in der Medizinischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät in einem Rundschreiben über das aktuelle Forschungsprojekt informiert. Rückmeldungen zum Bedarf gibt es bisher aus der eigenen Abteilung (Department Chemie und Pharmazie) sowie von mehreren Gruppen aus der Medizin. Zudem ergab eine Umfrage unter zehn universitären Pharmazie-Standorten in Deutschland, dass acht dieser Standorte an einer Verwendung zurückgewonnener Wirkstoffe in Forschung und/oder Praktika interessiert wären.

Konkret wurden die zurückgewonnenen Wirkstoffe bisher in mehreren eigenen Projekten sowie in einem Kooperationsprojekt mit der Biologie eingesetzt. Zudem wurden zurückgewonnene Wirkstoffe an Ämter und Universitäten in Deutschland versandt.

#### Öffentlichkeitsarbeit und Präsentation

#### "Alte Forchheimer Medizin wird in Erlangen recycelt"

Nordbayerische Nachrichten, Forchheim, 21.11.2019, Ulrich Graser

https://www.nordbayern.de/1.9556106

#### "Abfall aus Gosberg als Fundgrube für Forscher"

Fränkischer Tag, Forchheim, 21.11.2019, Ekkehard Roepert

https://www.infranken.de/regional/forchheim/abfall-als-fundgrube-fuer-forscher;art216,4586491

"Auch die in Apotheken gesammelten Arzneimittel landen in der Müllverbrennung"

Fränkischer Tag, Höchstadt/Herzogenaurach, 23.11.2019, Ekkehard Roepert

"Ins Labor statt in die Toilette - Forscher arbeiten am Recycling alter Arzneimittel"

DAZ.online, Düsseldorf, 04.12.2019, Volker Budinger

https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/12/04/ins-labor-statt-in-die-toilette-forscher-arbeiten-am-recycling-alter-arzneimittel/chapter:1

#### "Ein zweites Leben für alte Medikamente"

Nürnberger Nachrichten, Nürnberg, 05.12.2019, Ulrich Graser

#### "Recycling von Medikamenten"

Rundschau, BR-Fernsehen, 12.12.2019, 16.00

#### "Im Müll gefischt - FAU recycelt Medikamente"

Frankenschau aktuell, BR-Fernsehen, 18.12.2019, 17:30

https://www.br.de/mediathek/video/im-muell-gefischt-fau-recycelt-medikamente-av:5dfa6f2f0fca80001af42509

#### "Stadt und Landkreis unterstützen das Altarzneimittel-Forschungsprojekt der FAU"

Homepage der Stadt Erlangen, 10.01.2020

https://www.erlangen.de/desktopdefault.aspx/tabid-1123/208 read-36760/

#### "Recycling von Medikamenten"

BR-Rundfunk, 04.02.2020

Bayern 1: Mittags in Franken, ca. 12.21 Uhr (2'48), Bayernmagazin, ca. 18.43 Uhr (2'20)

Bayern 2: Regionalzeit Franken, ca. 13.43 Uhr (3'02), Bayern 5 aktuell: ca. 20.10 Uhr und ca. 23.07 Uhr (2'47), Bayern plus: ca. 10.46 Uhr (2'48)

#### "Ein Fall für die Tonne?"

Magazin "Gesundheit erlangen", 01.03.2020, Alessa Sailer

Sammelaktion für alte Arzneimittel: Rother Apotheken unterstützen Projekt der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Donaukurier, 06.03.2020

"Riskanter Chemiecocktail im Abwasser - Warum wir mehr umweltverträgliche Medikamente brauchen", enorm Magazin, 07.07.2020, Aileen Hohnstein

Woche der Umwelt (virtuell), 10.-11.06.2021, https://www.woche-der-umwelt.de/

"Research project on old drugs of FAU Erlangen-Nürnberg at the Week of the Environment 2021", Video zum Forschungsprojekt anlässlich der Woche der Umwelt, https://www.youtube.com/watch?v=aPhluTZITKw

"Ein Leben nach dem Verfallsdatum", friedrich, Forschungsmagazin der FAU, Nr. 121, Dezember 2021, Deborah Pirchner

"Nachhaltigkeit von Arzneien: Neues Verfahren an der FAU", Franken Fernsehen, 03.03.2022; <a href="https://www.frankenfernsehen.tv/mediathek/video/nachhaltigkeit-von-arzneien-neues-filterverfahren-ander-fau/">https://www.frankenfernsehen.tv/mediathek/video/nachhaltigkeit-von-arzneien-neues-filterverfahren-ander-fau/</a>

"Alte Arzneimittel wieder nutzbar machen", Pressemitteilung der DBU zum Global Recycling Day, 17.03.2022, <a href="https://www.dbu.de/123artikel39325\_2442.html">https://www.dbu.de/123artikel39325\_2442.html</a>

"Wie Altarzneimittel die Forschung nachhaltiger gestalten können", DAZ.online, 18.3.2022; <a href="https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/bare/news/artikel/2022/03/18/wie-altarzneimittel-die-forschung-nachhaltiger-gestalten-koennen">https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/bare/news/artikel/2022/03/18/wie-altarzneimittel-die-forschung-nachhaltiger-gestalten-koennen</a>

"Medikamente wiederverwerten", Bild der Frau, Nr. 16, 14.04.22, Franziska Wiegard

#### Demnächst:

Artikel in Frau im Spiegel, Ellen Warstat/Franziska Wiegard Artikel in National Geographic, Simone Einzmann Beitrag zur Sendereihe "plan.b" des ZDF, Candan Six-Sazmaz Artikel in der Apotheken-Umschau, Andrea Grill

#### Fazit

Durch die im Rahmen des DBU-Projekts durchgeführten Forschungsarbeiten konnte gezeigt werden, dass für zahlreiche Wirkstoffe eine kostengünstige Rückgewinnung aus den entsprechenden Altarzneimitteln möglich ist. Die Altarzneimittel wurden zuvor über im Wesentlichen über Apotheken, Kliniken, Wertstoffhöfe sowie einen speziell eingerichteten Sammelcontainer gesammelt. In mehreren Forschungsprojekten konnte bereits gezeigt werden, dass die zurückgewonnenen Wirkstoffe sinnvoll in der Forschung einsetzbar sind. In den letzten Monaten wurden zudem Proben an Behörden und Pharmaziestandorte in Deutschland versandt.

Deutsche Bundesstiftung Umwelt O An der Bornau 2 O 49090 Osnabrück O Tel 0541/9633-0 O Fax 0541/9633-190 O http://www.dbu.de

#### **Inhaltsverzeichnis**

- 1. Zusammenfassung
- 2. Bericht
- 3. Literaturangaben
- 4. Anlagen

#### **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1. Entblistermaschine

#### **Tabellenverzeichnis**

----

#### 1. Zusammenfassung

Im Rahmen des Forschungsprojekts "Rückgewinnung und Verwertung von Arzneistoffen aus Altarzneimitteln" untersuchen wir - basierend auf der Sammlung von Altarzneimitteln im Raum Forchheim-Erlangen-Erlangen/Höchstadt (Bevölkerung ca. 300.000) - die Rückgewinnung der in den Altarzneimitteln enthaltenen Wirkstoffe. Die Rückgewinnung sowie die Abtrennung der Hilfsstoffe sollen möglichst kostengünstig erfolgen. Chromatographische Verfahren werden nur für sehr wertvolle Wirkstoffe in Betracht gezogen.

Zu den wesentlichen Aspekten des aktuellen Forschungsprojekts gehören die drei Fragestellungen:

- a) Welche Arzneistoffe können in welchen Mengen über speziell ausgewiesene Sammelstellen sowie über einen Container an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) gesammelt werden?
- b) Für welche dieser Arzneimittel gelingt eine Rückgewinnung der Inhaltsstoffe in ausreichender Reinheit und unter ökologisch vertretbarem Aufwand?
- c) Welcher Bedarf an Arzneistoffen besteht im Bereich von Forschung und Lehre in den Bereichen Pharmazie/Chemie/Medizin an der FAU sowie an anderen deutschen Universitäten?

#### 2. Bericht

#### a) Einführung und Motivation

In Deutschland erfolgt die Entsorgung von Altarzneimitteln bisher im Wesentlichen über den Hausmüll sowie die anschließende Müllverbrennung. Auch Altarzneimittel, die in Apotheken und über Wertstoffhöfe gesammelt werden, gelangen über die zuständigen Deponien schließlich in die Müllverbrennung. Eine Rückgewinnung der in den Altarzneimitteln enthaltenen, vielfach hochwertigen Wirkstoffe erfolgt bisher nicht.

Betrachtet man die Situation in der Industrie, so werden Fehlchargen, die während der Synthese eines pharmazeutischen Wirkstoffs entstehen, schon heute häufig wieder dem Produktionsprozess zugeführt. Dies ist für Einstellreste und Fehlchargen aus der Formulierung jedoch meist nicht der Fall, was dadurch begründet ist, dass eine Wirkstoff-Reprozessierung auf der Stufe der Formulierung eine Abtrennung der enthaltenen Hilfsstoffe erfordern würde, wofür bisher keine im Industriemaßstab validierten Verfahren zur Verfügung stehen. Einzelne Literaturbeispiele zu dieser Thematik, in denen jedoch entweder nur kleine Maßstäbe (*ACS Omega* **2020**, *5*, 29147–29157) oder ein Wirkstoff aus der Entwicklung betrachtet wurden (*Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1272–1285), sind im Anhang aufgeführt. Folglich müssen die als Einstellreste und Fehlchargen entstehenden Abfälle bisher kostenintensiv durch Verbrennung vernichtet werden, wodurch die enthaltenen, oftmals wertvollen Wirkstoffe verloren gehen.

#### b) Vorgehensweise und Projektablauf

Um die "Rückgewinnung und Verwertung von Arzneistoffen aus Altarzneimitteln" zu evaluieren, betrachten wir folgende drei Stufen der potentiellen Wertschöpfungskette:

- 1. Sammlung von Altarzneimitteln über verschiedene Sammelstellen
- 2. Rückgewinnung der enthaltenen Wirkstoffe (mit Abtrennung von den Hilfsstoffen)
- 3. Anwendungen, Bedarfsanalyse und Marktforschung

Dabei sollen die drei Stufen im Projektverlauf parallel untersucht und schrittweise ausgebaut werden. Die Ergebnisse zu den drei Stufen werden im folgenden Abschnitt vorgestellt.

#### c) Projektergebnisse

#### **Stufe 1: Sammlung der Altarzneimittel**

Im Vorfeld des Forschungsprojekts und zu Beginn wurden Altarzneimittel über drei Apotheken gesammelt (Klinikversorgende Apotheke in Nürnberg/Fürth: Versorgung von 7 Kliniken, Altenheimversorgende Apotheke in Burgthann: Versorgung von 5 Altenheimen, Öffentliche Apotheke in Nürnberg: große Innenstadtapotheke mit viel Laufkundschaft)

Zu Beginn des Forschungsprojekts (01.08.2018) standen über die Sammlung in diesen Apotheken etwa 300 verschiedene Arzneistoffe zur Verfügung. Bis Mai 2019 wurde die Sammlung über diese drei Apotheken fortgesetzt und der Bestand an Arzneistoffen konnte auf ca. 500 erweitert werden.

Im Juli 2019 wurde die Sammlung der Altarzneimittel auf alle Apotheken im Erlanger Stadtgebiet sowie ins nahe Umland ausgedehnt (ca. 35 Apotheken). Da eine persönliche Abholung der Altarzneimittel (durch das Projektteam) bei der großen Zahl an Apotheken nicht mehr möglich ist, wurde am Chemikum der FAU eine Sammelstelle (mit Öffnungszeiten) eingerichtet. Die Erlanger Apothekerinnen und Apotheker wurden durch persönliche Besuche und ein Rundschreiben (mit Merkblatt zur Altarzneimittelabgabe) über das neuartige Forschungsprojekt informiert.

Seit dem Jahreswechsel 2019/2020 sind zusätzlich die Städte Roth, Herzogenaurach und Neustadt/Aisch in das Sammlungsgebiet integriert. Für das Projekt (noch) nicht nutzbare Altarzneimittel werden kostenlos vom Zweckverband Abfallwirtschaft Erlangen/Erlangen-Höchstadt an der Umladestelle am Erlanger Hafen übernommen.

Seit Juni 2019 ist die Deponie des Landkreises Forchheim (in Gosberg) in das Projekt eingebunden. Alle Altarzneimittel, die direkt bei der Deponie abgegeben werden oder die über die Sammlung mit einem Schadstoffmobil zusammenkommen, werden zunächst auf der Deponie in einer abgeschlossenen Halle gesammelt. Sobald eine ausreichend große Menge an Altarzneimitteln angefallen ist (ca. zehn 200-Liter-Fässer), werden wir vom Leiter der Deponie (Herr Gerhard Raab) informiert. Unser Projektteam kann die Altarzneimittel dann direkt auf dem Gelände der Deponie sortieren. Im Rahmen des Projekts (noch) nicht verwertbare Altarzneimittel verbleiben auf der Deponie und werden direkt der Müllverbrennung zugeführt.

Zur Sortierung und Lagerung der nun in größerer Menge anfallenden Arzneimittel wurden im Chemikum der FAU Lagerräume eingerichtet, zu dem nur das Projektteam Zugang hat.

Zum Ende der Projektlaufzeit fielen im bisherigen Sammlungsgebiet monatlich etwa 300 kg an Altarzneimitteln an, wobei aktuell ca. 35-40% direkt für das Forschungsprojekt nutzbar sind. Die gesammelten Mengen sind für zahlreiche Wirkstoffe ausreichend, um Rückgewinnungsversuche im Maßstab bis etwa 100 g durchführen können (in Einzelfällen auch im Kilogramm-Maßstab).

Im Projektverlauf wurde zudem eine Entblistermaschine angeschafft, die das Herauslösen vieler Tabletten aus den entsprechenden Blistern wesentlich erleichtert (Abb 1.)



#### Abbildung 1. Entblistermaschine

Sollen die optimierten Methoden intensiver im Kilogramm-Maßstab untersucht werden, so stellen industrielle Fehlchargen eine interessante Quelle für weitergehende Forschungsarbeiten dar. Während Fehlchargen aus der Wirkstoffsynthese schon heute häufig nochmals der Produktion zugeführt werden, wobei meist ein zusätzlicher Reinigungsschritt eingeschoben wird, betrachtet man Fehlchargen, in denen bereits zusätzlich Hilfsstoffe enthalten sind, als verloren, und übergibt die entsprechenden Substanzgemische der Entsorgung. Diese Substanzgemische ähneln aber bereits sehr stark den später im Arzneimittel enthaltenen Stoffgemischen, wodurch die im kleineren Maßstab ausgearbeiteten Rückgewinnungsverfahren anwendbar sind.

Anfang Juli 2020 stellte uns ein Industriepartner fünf Fehlchargen aus der Produktion (je etwa 100 kg) zur Verfügung. Anhand dieser Fehlchargen konnte die Rückgewinnung der Wirkstoffe im Kilogramm-Maßstab detailliert betrachtet werden.

## Stufe 2: Rückgewinnung der enthaltenen Inhaltsstoffe, Abtrennung der Hilfsstoffe und Kontrolle der Reinheit

Im Rahmen der Versuche zur Rückgewinnung der Wirkstoffe wurden bisher folgende 86 Wirkstoffe genauer betrachtet:

Allopurinol, Ambroxol, Amiodaron, Amisulprid, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Aripiprazol, Aspirin, Atenolol, Atomoxetin, Atorvastatin, Bisoprolol, Candesartan, Captopril, Carvedilol, Cefpodoxim, Cefuroxim, Celecoxib, Cephalexin, Citalopram, Clozapin, Darifenacin, Dexamethason, Diclofenac, Domperidon, Doxazosin, Duloxetin, Enalapril, Escitalopram, Etilefrin, Finasterid, Fluoxetin, Fluvastatin, Furosemid, Haloperidol, Ibuprofen, Indapamid, Irbesartan, Ivabradin, Lisinopril, Loperamid, Losartan, Lovastatin, Mebeverin, Melperon, Metamizol, Metformin, Methyldopa, Metoprolol, Metronidazol, Mirtazapin, Methylprednisolon, Naltrexon, Naproxen, Natriumvalproat, Nebivolol, Olmesartan, Omeprazol, Pantoprazol, Paracetamol, Phenprocoumon, Phenoxymethylpenicillin, Pipamperon, Prednisolon, Pregabalin, Propranolol, Quetiapin, Ramipril, Risperidon, Ropinirol, Rosuvastatin, Safinamid, Sertralin, Simvastatin, Sitagliptin, Sotalol, Spironolacton, Telmisartan, Tiaprid, Torasemid, Tramadol, Valsartan, Verapamil, Xipamid, Zopiclon

Für die genaue Dokumentation der Versuche wurde ein speziell auf die Rückgewinnung der Arzneistoffe ausgerichtetes, elektronisches Laborjournal eingerichtet. Neben den einzelnen Verfahrensschritten werden dabei auch die in den Arzneimitteln jeweils enthaltenen Hilfsstoffe erfasst und die Ergebnisse der analytischen Reinheitsprüfung festgehalten (üblicherweise NMR, IR und LC-MS). Das typische Vorgehen umfasst Vorversuche zur Rückgewinnung im Maßstab von 100 bis 500 mg, bei erfolgreicher Durchführung eine Vergrößerung des Maßstabs auf etwa 3 g, schließlich auf 20 g bis 100 g.

Neben den etwa 20 in Reinform gesammelten Wirkstoffen wurden bisher 70 Wirkstoffe erfolgreich von ihren Hilfsstoffen getrennt. Für 42 Wirkstoffe wurde ein Reinheitsgrad von >95% erreicht, für 18 Wirkstoffe ein Reinheitsgrad von 90-95% und für 10 Wirkstoffe ein Reinheitsgrad von 80-90%. Wirkstoffe, die bisher nur einen Reinheitsgrad unter 80% erreichen (16 Fälle), zählen noch nicht als erfolgreich von den Hilfsstoffen getrennt. Die Bestimmung des Reinheitsgrads erfolgte mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und Flüssigkeitschromatographie (HPLC-MS). Für einige der bisher zurückgewonnenen Wirkstoffe sind die erhaltenen Spektren als Anlagen beigefügt.

Unter die für die o.g. Wirkstoffe ausgearbeiteten Rückgewinnungsverfahren wurden zudem auf die fünf Fehlchargen angewendet, die uns von einem Industriepartner zur Verfügung gestellt

wurden. Nach weiterer Optimierung, wobei aufgrund der Verfügbarkeit der Ausgangsmaterialien größere Versuchsmaßstäbe und längere Versuchsreihen realisiert werden konnten, gelang für vier der fünf Wirkstoffe die Rückgewinnung in einer Reinheit, die den Anforderungen des Arzneibuchs entspricht. Die entsprechenden analytischen Bestimmungen wurden im Labor des Industriepartners durchgeführt.

#### Stufe 3: Anwendungen, Bedarfsanalyse und Marktforschung

Durch Verwendung der zurückgewonnenen Wirkstoffe in der eigenen Gruppe sollte deren Eignung für unterschiedliche Forschungszwecke unter Beweis gestellt werden. Neben der direkten Nutzung der Wirkstoffe als Ausgangsmaterialien in der Synthese neuer Wirkstoffkandidaten betrachteten wir die Verknüpfung von zurückgewonnenen Wirkstoffen (bisher hauptsächlich Antibiotika) mit hochsensitiven Fluoreszenzfarbstoffen. Die auf diese Weise erhältlichen Wirkstoff-Farbstoff-Konjugate sind in der medizinischen Forschung von großem Interesse. Im Bereich der Antibiotika-Forschung werden sie dringend benötigt, um den weltweit zunehmenden Resistenzen zu begegnen (*Trends Biotechnol.* 2018, 36, 523). Eine weitere Anwendungsmöglichkeit für zurückgewonnene Wirkstoffe liegt in der breiten chemischen Diversität, die sich aus den unterschiedlichen Strukturen ergibt. Da über die Sammlung der Altarzneimittel eine breite Palette unterschiedlichster Wirkstoffe zur Verfügung steht, wurden diese nach Abtrennung der Hilfsstoffe zum Reaktivitätsscreening von Enzymen und Reagenzien aus der chemischen Synthese eingesetzt. Dabei konnten bisher unbekannte Reaktivitäten und Selektivitäten identifiziert werden.

Neben der Nutzung der Wirkstoffe in der eigenen Arbeitsgruppe erfolgte eine Weitergabe an andere Gruppen im Bereich der Pharmazeutischen Chemie der FAU sowie eine Verwendung zu Praktikumszwecken. Zur Ermittlung des Bedarfs an Arzneistoffen in Forschung und Lehre an der FAU wurden alle Arbeitsgruppen in der Medizinischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät in einem Rundschreiben über das aktuelle Forschungsprojekt informiert. Weitergehende Rückmeldungen zum Bedarf gibt es bisher aus dem eigenen Department sowie von mehreren Gruppen aus der Medizin. Konkret wurden die zurückgewonnenen Wirkstoffe bisher in einem Kooperationsprojekt mit der Biologie zur Entwicklung neuer Diagnostika eingesetzt. Die entsprechende Publikation befindet sich gerade in Vorbereitung.

Bedingt durch die Öffentlichkeitsarbeit erhielten wir zudem Anfragen von Pharmaziestandorten und Behörden in Deutschland. Nach der Übermittlung weiterer Informationen zu den verfügbaren Wirkstoffen zeigte sich speziell unter den Pharmaziestandorten ein breites Interesse an deren

Nutzung. In den letzten Wochen wurden an die betreffenden Interessenten erste Proben von Wirkstoffen verschickt.

Vor dem Hintergrund einer möglichen Unternehmensgründung nahm Frau Dr. Roggenhofer im Projektverlauf an verschiedenen Kursen teil:

Methodenvalidierung in der Analytischen Chemie (GDCh)
Die Qualitätssysteme GMP und GLP (GDCh)
Finanzplanung und Preiskalkulation (IHK Würzburg)
StartUp Workshop (Digital Tech Academy FAU)
Bankenfinanzierung für Startups (BayStartup)
Businessplanning III (BayStartup)
Bewertung von Startups durch VC Investoren (Rödl&Partner)
Buchführung (IHK Mittelfranken)
Businessplanning II (BayStartup)
Seminar Erfolgsinstrument Businessplan (IHK Mittelfranken)
Pricing Seminar (Christian Wirth)
Rechtsleitfaden für Unternehmensgründung (IHK Mittelfranken)
Basisseminar Unternehmensgründung (IHK Mittelfranken)

#### d) Öffentlichkeitsarbeit

Um Informationen zum Forschungsprojekt einfach zugänglich zu machen, wurde ein entsprechender Abschnitt auf der Arbeitskreis-Homepage eingerichtet: <a href="http://www.medchem.uni-erlangen.de/heinrichlab/altarzneimittel.shtml">http://www.medchem.uni-erlangen.de/heinrichlab/altarzneimittel.shtml</a>. Über diese Seite sind auch Hinweise zur Abgabe von Altarzneimitteln an der Sammelstelle am Chemikum der FAU verfügbar.

#### Presse- und Fernsehberichte seit Juli 2019

"Alte Forchheimer Medizin wird in Erlangen recycelt", Nordbayerische Nachrichten, Forchheim, 21.11.2019, Ulrich Graser, <a href="https://www.nordbayern.de/1.9556106">https://www.nordbayern.de/1.9556106</a>

"Abfall aus Gosberg als Fundgrube für Forscher", Fränkischer Tag, Forchheim, 21.11.2019, Ekkehard Roepert, <a href="https://www.infranken.de/regional/forchheim/abfall-als-fundgrube-fuer-forscher;art216,4586491">https://www.infranken.de/regional/forchheim/abfall-als-fundgrube-fuer-forscher;art216,4586491</a>

"Auch die in Apotheken gesammelten Arzneimittel landen in der Müllverbrennung", Fränkischer Tag, Höchstadt/Herzogenaurach, 23.11.2019, Ekkehard Roepert

"Ins Labor statt in die Toilette - Forscher arbeiten am Recycling alter Arzneimittel", DAZ.online, Düsseldorf, 04.12.2019, Volker Budinger, <a href="https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/12/04/ins-labor-statt-in-die-toilette-forscher-arbeiten-am-recycling-alter-arzneimittel/chapter:1">https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/12/04/ins-labor-statt-in-die-toilette-forscher-arbeiten-am-recycling-alter-arzneimittel/chapter:1</a>

"Ein zweites Leben für alte Medikamente", Nürnberger Nachrichten, Nürnberg, 05.12.2019, Ulrich Graser

"Recycling von Medikamenten", Rundschau, BR-Fernsehen, 12.12.2019, 16.00

"Im Müll gefischt - FAU recycelt Medikamente", Frankenschau aktuell, BR-Fernsehen, 18.12.2019, 17:30, <a href="https://www.br.de/mediathek/video/im-muell-gefischt-fau-recycelt-medikamente-av:5dfa6f2f0fca80001af42509">https://www.br.de/mediathek/video/im-muell-gefischt-fau-recycelt-medikamente-av:5dfa6f2f0fca80001af42509</a>

"Stadt und Landkreis unterstützen das Altarzneimittel-Forschungsprojekt der FAU", Homepage der Stadt Erlangen, 10.01.2020, <a href="https://www.erlangen.de/desktopdefault.aspx/tabid-1123/208\_read-36760/">https://www.erlangen.de/desktopdefault.aspx/tabid-1123/208\_read-36760/</a>

"Recycling von Medikamenten", BR-Rundfunk, 04.02.2020, Bayern 1: Mittags in Franken, ca. 12.21 Uhr (2'48), Bayernmagazin, ca. 18.43 Uhr (2'20), Bayern 2: Regionalzeit Franken, ca. 13.43 Uhr (3'02), Bayern 5 aktuell: ca. 20.10 Uhr und ca. 23.07 Uhr (2'47), Bayern plus: ca. 10.46 Uhr (2'48)

"Ein Fall für die Tonne?", Magazin "Gesundheit erlangen", 01.03.2020, Alessa Sailer

Sammelaktion für alte Arzneimittel: Rother Apotheken unterstützen Projekt der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Donaukurier, 06.03.2020

"Riskanter Chemiecocktail im Abwasser - Warum wir mehr umweltverträgliche Medikamente brauchen", enorm Magazin, 07.07.2020, Aileen Hohnstein

Woche der Umwelt (virtuell), 10.-11.06.2021, https://www.woche-der-umwelt.de/

"Research project on old drugs of FAU Erlangen-Nürnberg at the Week of the Environment 2021", Video zum Forschungsprojekt anlässlich der Woche der Umwelt, <a href="https://www.youtube.com/watch?v=aPhluTZITKw">https://www.youtube.com/watch?v=aPhluTZITKw</a>

"Ein Leben nach dem Verfallsdatum", friedrich, Forschungsmagazin der FAU, Nr. 121, Dezember 2021, Deborah Pirchner

"Nachhaltigkeit von Arzneien: Neues Verfahren an der FAU", Franken Fernsehen, 03.03.2022; <a href="https://www.frankenfernsehen.tv/mediathek/video/nachhaltigkeit-von-arzneien-neues-filterverfahren-an-der-fau/">https://www.frankenfernsehen.tv/mediathek/video/nachhaltigkeit-von-arzneien-neues-filterverfahren-an-der-fau/</a>

"Alte Arzneimittel wieder nutzbar machen", Pressemitteilung der DBU zum Global Recycling Day, 17.03.2022, https://www.dbu.de/123artikel39325\_2442.html

"Wie Altarzneimittel die Forschung nachhaltiger gestalten können", DAZ.online, 18.3.2022; <a href="https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/bare/news/artikel/2022/03/18/wie-altarzneimittel-die-forschung-nachhaltiger-gestalten-koennen">https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/bare/news/artikel/2022/03/18/wie-altarzneimittel-die-forschung-nachhaltiger-gestalten-koennen</a>

"Medikamente wiederverwerten", Bild der Frau, Nr. 16, 14.04.22, Franziska Wiegard

Demnächst:

Artikel in Frau im Spiegel, Ellen Warstat/Franziska Wiegard

Artikel in National Geographic, Simone Einzmann

Beitrag zur Sendereihe "plan.b" des ZDF, Candan Six-Sazmaz

Artikel in der Apotheken-Umschau, Andrea Grill

#### e) Fazit und Ausblick

Für Fazit und Ausblick sollen die drei Projektstufen wiederum getrennt betrachtet werden:

#### Stufe 1: Sammlung der Altarzneimittel

Wie durch die Forschungsarbeiten gezeigt, können über die Sammlung von Altarzneimitteln über Apotheken, Kliniken, Deponien und Wertstoffhöfe etwa 500 verschiedene Wirkstoffe potentiell zugänglich gemacht werden. In unserem Sammlungsgebiet, das sich über die Stadt Erlangen sowie die Landkreise Erlangen/Höchstadt und Forchheim erstreckt, wurden für das Forschungsprojekt im Jahr 2021 etwa 3500 kg an Altarzneimitteln gesammelt und sortiert. Die darüber zugänglichen Mengen an Wirkstoffen ermöglichen vielfältige Anwendungen in der Forschung als auch eine Weitergabe an Forschungseinrichtungen und Behörden in Deutschland. Diese soll in den kommenden Monaten ausgebaut werden.

## Stufe 2: Rückgewinnung der enthaltenen Inhaltsstoffe, Abtrennung der Hilfsstoffe und Kontrolle der Reinheit

Durch das Projekt konnte gezeigt werden, dass sich zahlreiche Wirkstoffe kostengünstig von den jeweiligen Hilfsstoffen trennen lassen. Bei Wirkstoffen, die als Salze eingesetzt werden, besteht

eine besondere Herausforderung in der Rückgewinnung des Salzes unter Erhalt der Stöchiometrie. Dies kann, nach den bisherigen Erfahrungen, jedoch in vielen Fällen durch geeignete Verfahren erreicht werden.

Durch die Forschungsarbeiten an fünf industriellen Fehlerchargen konnte gezeigt werden, dass durch zusätzliche Optimierung der Rückgewinnungsverfahren sogar Reinheitsgrade erreichbar sind, die den Anforderungen des Arzneibuchs entsprechen. Im Unterschied zu den gesammelten Altarzneimitteln standen die Fehlchargen jedoch in einer Menge von je etwa 100 kg zur Verfügung, was ausgedehntere Versuchsreihen im größeren Maßstab ermöglichte.

#### Stufe 3: Anwendungen, Bedarfsanalyse und Marktforschung

Über verschiedenste Anwendungen in der eigenen Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass die zurückgewonnenen Wirkstoffe sehr gut für Forschungszwecke geeignet sind. Werden die Wirkstoffe beispielsweise als Ausgangsmaterialien für chemische Synthesen eingesetzt, so sind schon Reinheitsgrade über 90% meist absolut ausreichend, da die entsprechenden Syntheseprodukte ohnehin einer weiteren Trennung unterzogen werden.

Ein interessantes Anwendungsgebiet, das neben der Weitergabe und Anwendung der unveränderten Wirkstoffe weiterverfolgt werden soll, ist die Verknüpfung der Wirkstoffe mit hochsensitiven Fluoreszenzfarbstoffen. Auf diese Weise entstehen wertvolle Werkzeuge für die medizinische Forschung, für die sich viele Forschungsgruppen interessieren, wobei diese Werkzeuge aber oft nur schwer zugänglich sind.

Zur Bedarfsanalyse für Wirkstoffe und Farbstoff-Konjugate wurden zunächst breit angelegte Umfragen an der eigenen Universität durchgeführt. Eine weitere Umfrage unter Pharmazie-Standorten in Deutschland bestätigte das große Interesse an der Verwendung zurückgewonnener Wirkstoffe für Forschung und Lehre.

#### 3. Literaturangaben

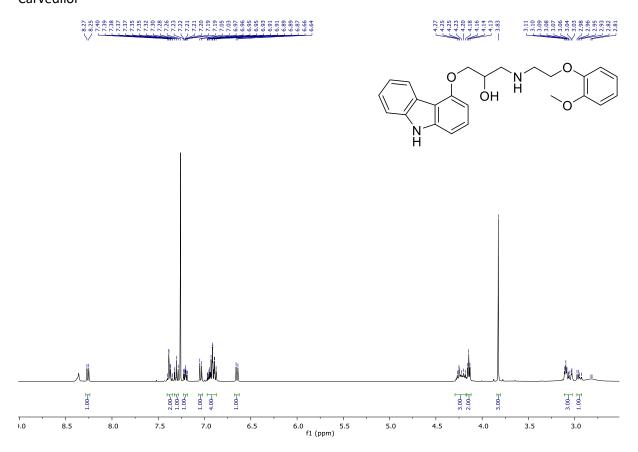
1) Literatur zur Rückgewinnung eines Wirkstoffs im Rahmen der Entwicklung (Formulierung): A Process for Active Pharmaceutical Ingredient Recovery from Tablets Using Green Engineering Technology, D. S. Hsieh, M. Lindrud, X. Lu, C. Zordan, L. Tang, M. Davies, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1272–1285.

- 2) Literatur zur Rückgewinnung von Wirkstoffen im kleinen Maßstab: Recovery of Active Pharmaceutical Ingredients from Unused Solid Dosage-Form Drugs, D. E. Pratama, W.-C. Hsieh, A. Elmaamoun, H. L. Lee, T. Lee, ACS Omega 2020, 5, 29147–29157.
- 3) Fluorescent Antibiotics: New Research Tools to Fight Antibiotic Resistance, M. R. L. Stone, M.
- S. Butler, W. Phetsang, M. A. Cooper, M. A. T. Blaskovich, *Trends Biotechnol.* **2018**, *36*, 523–536.

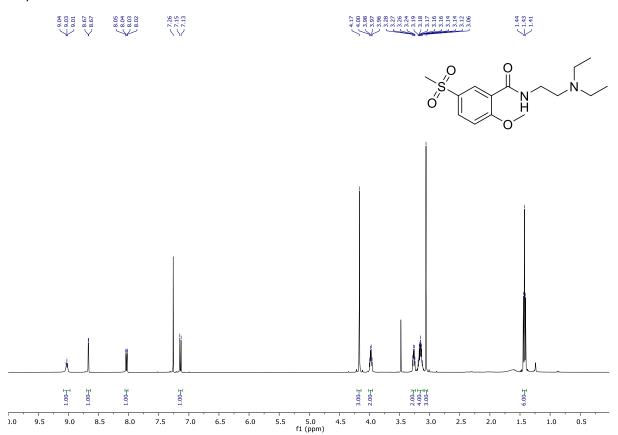
#### 4. Anlage

NMR-Spektren zurückgewonnener Wirkstoffe (Beispiele)

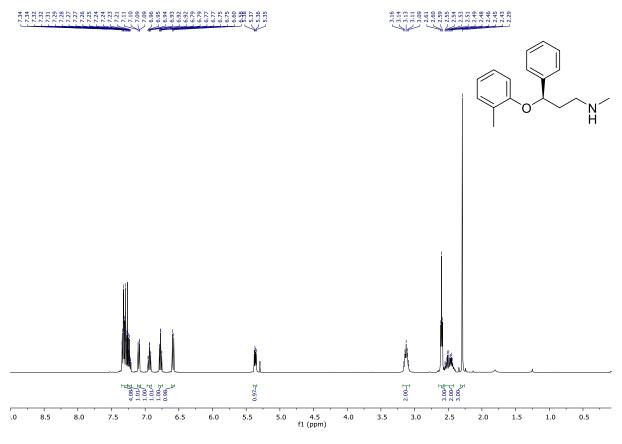
#### Carvedilol



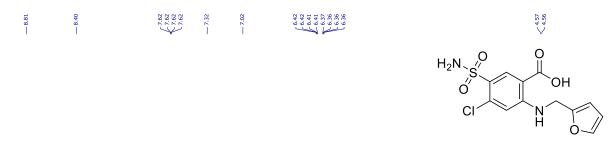


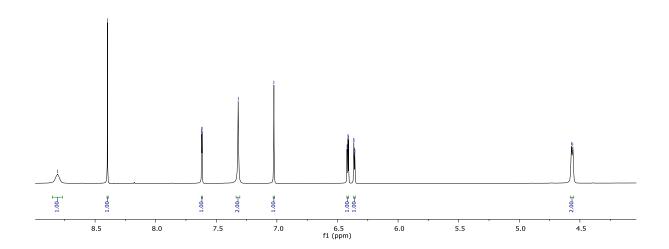


#### Atomoxetin



#### Furosemid





### Cefpodoxim Proxetil

