

(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  
15. April 2010 (15.04.2010)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2010/040686 A1**

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**  
*A61K 9/16* (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2009/062800
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**  
2. Oktober 2009 (02.10.2009)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**  
08166013.6 7. Oktober 2008 (07.10.2008) EP
- (71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BASF SE** [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **KOLTER, Karl** [DE/DE]; Sudetenstr.1, 67117 Limburgerhof (DE). **MASCHKE, Angelika** [DE/DE]; Roritzer Straße 6, 93047 Regensburg (DE).
- (74) **Gemeinsamer Vertreter:** **BASF SE**; 67056 Ludwigshafen (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,

BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)



**WO 2010/040686 A1**

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING CONTROLLED-RELEASE ORAL DOSAGE FORMS

(54) **Bezeichnung :** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG ORALER DARREICHUNGSFORMEN MIT KONTROLLIERTER FREISETZUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing solid, oral dosage forms with a controlled release of active ingredients. Said forms contain a mixture of a) at least one active ingredient, and b) a pre-formulated mixture of polyvinyl acetate and polyvinyl pyrrolidone, said mixture being obtained by combining components a) and b) in an extruder at temperatures of between 50° and 200°C.

(57) **Zusammenfassung:** Verfahren zur Herstellung fester oraler Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung, enthaltend eine Mischung aus a) mindestens einen Wirkstoff, und b) eine vorformulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon, wobei die Mischung durch gemeinsame Verarbeitung der Komponenten a) und b) in einem Extruder bei Temperaturen zwischen 50° und 200°C erhalten wird.

Verfahren zur Herstellung oraler Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester oraler Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung, enthaltend mindestens einen

5 Wirkstoff, eine vorformulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon, gegebenenfalls wasserlösliche Polymere oder lipophile Zusatzstoffe sowie gegebenenfalls weitere übliche Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass die Verarbeitung dieser Mischung oder Teilen dieser Mischung in einem Extruder bei Temperaturen zwischen 60° und 200°C erfolgt.

10

Sogenannte Depot- oder Retardarzneiformen mit kontrollierter Freisetzung („Controlled Release“) gewinnen in der Arzneimitteltherapie immer größere Bedeutung infolge einer verbesserten, länger anhaltenden therapeutischen Wirkung und der Tatsache, dass die Darreichungsform weniger häufig verabreicht werden muss. Neben den Coatingretardformen, bei denen die Freisetzung durch einen Überzug gesteuert wird, finden immer häufiger Matrixformen Anwendung, bei denen der Wirkstoff in eine Grundlage eingebettet vorliegt, aus der er bei Kontakt mit Magen- oder Darmsaft langsam herausdiffundiert. Diese Formen lassen sich durch verschiedene Technologien herstellen wie z.B. Direkttablettierung oder Feuchtgranulierung. Häufig werden als Matrixbildner erodierbare Stoffe oder Gelbildner wie Hydroxypropylmethylcellulose oder Xanthan eingesetzt, die bei Kontakt mit wässrigen Medien die Freisetzung steuern.

20

Nachteile dieser Produkte und Verfahren ist, dass die Freisetzung stark abhängig ist von der Art der Granulierung, der Teilchengröße der Einsatzstoffe und Granulatkörnchen, dem Pressdruck und vom Salzgehalt bzw. der Osmolarität des Freisetzungsmediums. Häufig treten Freisetzungsschwankungen von Tablette zu Tablette und Charge zu Charge auf. Ferner weisen solche Tabletten häufig eine unzureichende mechanische Stabilität auf, das heißt eine niedrige Bruchfestigkeit und eine hohe Friabilität.

25

In der EP-A 1166776 ist ein Verfahren zur Herstellung von oralen Darreichungsformen mit retardierender Wirkung beschrieben, bei dem eine vorformulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon mit Wirkstoffen durch Erwärmung auf 40 – 130°C granuliert wird. Die Granulation wird dadurch bewirkt, dass das Polyvinylacetat zu einer klebrigen Masse erweicht, wodurch die Pulverteilchen zu Granulatteilchen zusammenkleben. Hiermit wurden recht gute Ergebnisse hinsichtlich der Freisetzung des Wirkstoffes und der mechanischen Stabilität der Darreichungsform erzielt. Dennoch weisen die so erhaltenen Granulate gewisse Nachteile auf, beispielsweise hin-

30

35

sichtlich der Granulatgröße und der Porosität der gebildeten Granulat Körnchen, welche die Freisetzung beeinflussen. Dadurch wird der Prozess schwerer steuerbar.

5 In der EP-A 1138321 werden ebenfalls Tabletten aus einer vorformulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon beschrieben, die durch Direkttablettierung von physikalischen Pulvermischungen oder übliche Granulationstechniken hergestellt werden und die ebenfalls die genannten Nachteile aufweisen.

10 Aufgabe dieser Erfindung war, ein Verfahren zu finden, mit dem diese Nachteile vermieden werden, das folglich zu sehr reproduzierbaren Freisetzungen und mechanisch sehr stabilen Darreichungsformen führt. Es sollte zudem einfach und sehr reproduzierbar durchzuführen sein.

15 Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst, durch ein Verfahren zur Herstellung fester oraler Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung, enthaltend eine Mischung aus

a) mindestens einen Wirkstoff,  
b) eine vorformulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon,  
welches dadurch gekennzeichnet ist, dass die Mischung aus den Komponenten a) und  
20 b) durch gemeinsame Verarbeitung von a) und b) in einem Extruder bei Temperaturen zwischen 50° und 200°C erfolgt.

25 Die Extrusion erfolgt bei einem Druck von 2 bis 25 MPa, bevorzugt 3 bis 20 MPa, besonders bevorzugt 5 bis 15 MPa.

Die Porosität der extrudierten Mischung liegt bei kleiner als 10 Vol.-%, bevorzugt kleiner 5 Vol.-%, besonders bevorzugt kleiner 1 Vol.-%.

30 Weiterhin können als Komponenten c) gegebenenfalls wasserlösliche Polymere oder lipophile Zusatzstoffe eingesetzt werden. Als Komponenten d) können gegebenenfalls weitere übliche Hilfsstoffe eingesetzt werden. Diese Komponenten c) und/oder d) werden ebenfalls in Mischung mit den Komponenten a) und b) im Extruder eingearbeitet.

35 Kontrollierte Freisetzung im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet insbesondere eine verlangsamte Freisetzung (auch als „retardierte“ Freisetzung bezeichnet), die im englisch/amerikanischen Sprachgebrauch auch als „sustained release“ bezeichnet

wird. Erfindungsgemäß werden in drei Stunden weniger als 80% des Wirkstoffs freigesetzt.

Die Summe der Mengen an a), b) und gegebenenfalls c) und d) beträgt 100 Gew.-%.

5

Als Komponente a) kann grundsätzlich jeder Wirkstoff, der unter den Verfahrensbedingungen stabil verarbeitbar ist, eingesetzt werden. Insbesondere werden Wirkstoffe verarbeitet, für die eine retardierte Freisetzung erwünscht ist. In welchen Mengen der Wirkstoff eingesetzt wird, hängt von der pharmazeutisch relevanten Dosierung des

10 Wirkstoffs ab.

Als Beispiele seien hier die folgenden genannt:

Benzodiazepine, Antihypertensiva, Vitamine, Cytostatika, Anästhetika, Neuroleptika,  
15 Antidepressiva, Antibiotika, Antimykotika, Fungizide, Chemotherapeutika, Urologika, Thrombozytenaggregationshemmer, Sulfonamide, Spasmolytika, Hormone, Immunglobuline, Sera, Schilddrüsentherapeutika, Psychopharmaka, Parkinsonmittel und andere Antihyperkinetika, Ophthalmika, Neuropathiepräparate, Calciumstoffwechselregulatoren, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Lipidsenker, Lebertherapeutika, Koronarmittel,  
20 Kardiaka, Immuntherapeutika, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Hypnotika, Sedativa, Gynäkologika, Gichtmittel, Fibrinolytika, Enzympräparate und Transportproteine, Enzyminhibitoren, Emetika, Durchblutungsfördernde Mittel, Diuretika, Diagnostika, Corticoide, Cholinergika, Gallenwegstherapeutika, Antiasthmatica, Broncholytica, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Arteriosklerosemittel,  
25 Antiphlogistika, Antikoagulation, Antihypotonika, Antihypoglykämika, Antihypertonika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antiemetika, Antidota, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antianämika, Antiallergika, Anthelminthika, Analgetika, Analeptika, Aldosteronantagonisten, Abmagerungsmittel.

30 Besonders gut eignet sich das Verfahren für Wirkstoffe mit einer Wasserlöslichkeit bei 25 °C von kleiner 20 mg/ml, insbesondere kleiner 10mg/ml. Aber auch Wirkstoffe mit einer besseren Löslichkeit in Wasser, beispielsweise bis 100 mg/ml können mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens verarbeitet werden.

35 Als Komponente b) wird eine vorformulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon eingesetzt, in der Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon mit einem Ge-

wichtsverhältnis 6:4 bis 9:1, vorzugsweise im Bereich von 8:2, vorliegen. Die Komponente b) wird in den Extrudaten zu mindestens 20 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge des Extrudats, eingesetzt. Sie kann je nach Dosierung des Wirkstoffs bis zu 99.9 Gew.-% betragen.

- 5 Als Polyvinylacetat wird erfindungsgemäß ein Homopolymer des Vinylacetats mit einem bezeichnet. Die Polyvinylacetate können Molekulargewichte von 20.000 bis 1.000.000 aufweisen, bevorzugt ein Molekulargewicht von 450.000 Dalton. Als Polyvinylpyrrolidon wird erfindungsgemäß ein Homopolymer des N-Vinylpyrrolidons, insbesondere ein Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von Fikentscher von 30, bezeichnet.
- 10 Geeignete vorformulierte Mischungen aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon K30 sind kommerziell erhältlich als Kollidon® SR der Firma BASF.

Die vorformulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon ist erhältlich durch Lösen von Polyvinylpyrrolidon in einer feinteiligen wässrigen Dispersion aus Polyvinylacetat mit einer Teilchengröße der Polyvinylacetat-Teilchen von 100 bis 300 nm

15 und anschließende Sprühtrocknung der so erhaltenen Mischung. Es kann sich auch empfehlen bei der Sprühtrocknung ein Puderungsmittel wie beispielsweise Siliciumdioxid zu verwenden. Dadurch dass sich die beiden Polymere in Wasser und auch während der Sprühtrocknung nicht mischen, liegen sie in Form eines zweiphasigen Systems, dass keine physikalische Mischung darstellt und ohne Zerstörung der Struktur

20 nicht separiert werden könnte, vor.

Die zur Herstellung der vorformulierten Mischung verwendeten Polyvinylacetat-Dispersionen können neben dem Polyvinylacetat auch Schutzkolloide zur Stabilisierung der wässrigen Dispersion enthalten, beispielsweise Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Natriumlaurylsulfat oder Mischungen davon. Geeignete feinteilige wässrige

25 Polyvinylacetat-Dispersionen zur Herstellung der vorformulierten Mischung sind kommerziell erhältlich, beispielsweise als Kollicoat® SR30D der Firma BASF, eine wässrige Dispersion mit einem Feststoffgehalt von 30 Gew.-%, die, bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion, 27 Gew.-% Polyvinylacetat, 2.7 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon K30 und 0.3 Gew.-% Natriumlaurylsulfat enthält..

30

Als Komponenten c) können wasserlösliche Polymere oder lipophile Zusatzstoffe zugegeben werden.

- 35 Durch den Zusatz von niedrigviskosen, nichtquellenden wasserlöslichen Polymeren, wie Polyvinylalkoholen, Polyethylenglykolen, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-

Blockpolymerisaten, Polyvinylpyrrolidonen sowie Copolymeren von N-Vinylpyrrolidon, beispielsweise Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymeren, oder Stärkederivaten, vorzugsweise Polyethylenglykolen, Polyvinylpyrrolidonen, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymeren oder Maltodextrinen oder Mischungen davon, kann die Wirkstofffreisetzung beschleunigt werden.

Durch Zugabe von wasserlöslichen, aber quellenden Polymeren als Komponenten c) kann die Freisetzung weiter variiert werden. Als wasserlösliche quellende Polymere können eingesetzt werden: Alginate, Pektine, Galactomannane, Carrageenane, Dextran, Curdlan, Pullulan, Gellan, Chitin, Gelatine, Xanthane, Hemicellulosen, Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Stärkederivate wie Carboxymethylstärke, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure, Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymere, Polyvinylalkohole, hochmolekulare Polyethylenglykole, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymerisate sowie hochmolekulare Polyvinylpyrrolidone oder Mischungen der genannten Stoffe.

Eine Verstärkung der Retardwirkung kann auch durch lipophile Zusatzstoffe als Komponenten c) erfolgen. Es ist wichtig, dass diese Stoffe in kleiner Korngröße eingesetzt werden, da sie in grober Form keine bzw. nur eine geringe Wirkung entfalten. Als lipophile Zusatzstoffe können sowohl Polymere als auch niedermolekulare Verbindungen verwendet werden. Bevorzugt sind allerdings die Polymere. Zu diesen Zusatzstoffen zählen: Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Acrylatester-Methacrylatester-Copolymerisate insbesondere Methylmethacrylat-Ethylacrylat-Copolymere, Ammonio-Methacrylate-Copolymer Typ A und Typ B, Methacrylsäure-Acrylsäureester-Copolymere insbesondere Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymere, Fettalkohole wie Stearylalkohol, Fettsäuren wie Stearinsäure, Fettsäureester und Fettalkoholester, Glyceride, Wachse, Lecithin.

Die fakultativen Komponenten c) können in Konzentrationen von 1 bis 40 %, bevorzugt von 2 bis 30 % bezogen auf das Tablettengesamtgewicht, eingesetzt werden. Dies ist vorteilhaft bei sehr niedrig dosierten Wirkstoffen, wo die zum Gerüstaufbau erforderliche Menge an formulierter Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon eine zu starke Retardierung mit sich bringen könnte. Ferner auch bei schwerlöslichen Wirk-

stoffen, bei denen niedrige Mengen an Retardierungsmittel zwar zu einer verzögerten Freisetzung führen, aber der Gerüstaufbau unvollständig ist, starken Schwankungen unterliegt und die mechanische Stabilität der Tabletten unzureichend ist. Dies ist insbesondere der Fall wenn der Wirkstoff schlecht verpressbar ist.

5

Als Komponenten d) können gegebenenfalls übliche pharmazeutische Hilfsstoffe mit-  
verarbeitet werden. Dabei handelt es sich um Stoffe aus der Klasse der Füllstoffe,  
Weichmacher, Löslichkeitsvermittler, Bindemittel, Silikate sowie Spreng- und Adsorpti-  
onsmittel, Schmiermittel, Fließmittel, Farbstoffe, Stabilisatoren wie Antioxidantien,  
10 Netzmittel, Konservierungsmittel, Formentrennmittel, Aromen oder Süßstoffe, bevor-  
zugt um Füllstoffe, Weichmacher und Löslichkeitsvermittler.

15

Als Füllstoffe können z.B. anorganische Füllstoffe wie Oxide von Magnesium, Alumini-  
um, Silicium, Titan- oder Calciumcarbonat, Calcium- oder Magnesiumphosphate oder  
organische Füllstoffe wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit zugesetzt werden.

Als Weichmacher eignen sich beispielsweise Triacetin, Triethylcitrat, Glycerolmo-  
nostearat, niedermolekulare Polyethylenglykole oder Poloxamere.

20

Als Löslichkeitsvermittler eignen sich grenzflächenaktive Substanzen mit einem HLB-  
Wert (HydrophilicLipophilicBalance) größer 11, beispielsweise mit 40 Ethylenoxid-  
Einheiten ethoxiliertes hydriertes Ricinusöl (Cremophor® RH 40), mit 35 Ethylenoxid-  
Einheiten ethoxiliertes Ricinusöl (Cremophor eL), Polysorbat 80, Poloxamere oder  
Natriumlaurylsulfat.

25

Als Schmiermittel können Stearate von Aluminium, Calcium, Magnesium und Zinn,  
sowie Magnesiumsilikat, Silikone und ähnliche verwendet werden.

30

Als Fließmittel können beispielsweise Talk oder kolloidales Siliciumdioxid eingesetzt  
werden.

Als Bindemittel eignet sich zum Beispiel mikrokristalline Cellulose.

35

Als Sprengmittel können quervernetztes Polyvinylpyrrolidon oder quervernetzte Natri-  
umcarboxymethylstärke sein. Stabilisatoren können sein Ascorbinsäure oder

Tocopherol.

Farbstoffe sind z.B. Eisenoxide, Titandioxid, Triphenylmethanfarbstoffe, Azofarbstoffe, Chinolinfarbstoffe, Indigotinfarbstoffe, Carotinoide, um die Darreichungsformen einzufärben, Opakisierungsmittel wie Titandioxid oder Talkum, um die Lichtdurchlässigkeit zu erhöhen und um Farbstoffe einzusparen.

Die Komponente b) wird zusammen mit mindestens einem Wirkstoff und gewünschtenfalls den Komponenten c) und d) bei erhöhten Temperaturen im Extruder verarbeitet. Dabei werden Temperaturen der zu extrudierenden Masse von 60 bis 200 °C, vorzugsweise 80 bis 180 °C, besonders bevorzugt 100 bis 150 °C eingestellt.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt es, als Extruder Einschneckenmaschinen, kämmende Schneckenmaschinen oder auch Mehrwellenextruder, insbesondere Zweischnecken-Extruder, gleichsinnig oder gegensinnig drehend und gegebenenfalls mit Knetscheiben ausgerüstet, einzusetzen. Wenn gewünschtenfalls bei der Extrusion ein Lösungsmittel verdampft werden soll, sind die Extruder im Allgemeinen mit einem Verdampfungsteil ausgerüstet. Weiterhin sind die Extruder vorzugsweise mit einer Entgasungsvorrichtung ausgerüstet. Die Extruder können mit Zugabevorrichtung für pulverförmige oder flüssige Einsatzstoffe ausgerüstet sein. Besonders bevorzugt sind Zweischneckenextruder.

Der Austrag aus dem Extruder kann über Düsen oder Düsenplatten oder Lochplatten erfolgen, wobei der Austrag über Düsen bevorzugt ist. Die Düsen können auch beheizbar sein.

Die erfindungsgemäße Zubereitung verlässt den Extruder in Form eines Stranges oder Bandes und kann mittels eines nachgeschalteten Kalanders in einzeldosierte Formlinge zerteilt werden. Diese können eine runde, Oblong- oder Fußball-Form aufweisen. Weiterhin ist eine Formgebung zu festen Dosierungsformen mittels Spritzguss möglich. Es ist auch möglich den Strang mittels Heißabschlag, Unterwassergranulation oder Wasserringgranulation in Pellets oder Granulatkörner zu zerteilen, die auf pharmazeutisch üblichem Wege weiterverarbeitet werden können. Z. B. können sie mit oder ohne weitere übliche Hilfsstoffe in Kapseln gefüllt werden oder zu Tabletten verpresst werden. Auch eine vorherige Mahlung ist möglich.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung wird anstelle eines Stranges ein Film mit einer Schichtdicke von 100 – 1000 µm extrudiert, aus dem anschließend kleinere Stücke ausgestanzt werden können. Diese können als sogenannte „Oral Strips“ eingesetzt werden.

Durch die hohe Temperatur und den hohen Druck im Extruder wird der Wirkstoff innig mit der Polymergrundlage vermischt, sodass die Porosität sehr niedrig wird. Dadurch dass nahezu keine Lufteinschlüsse mehr vorhanden sind, die die Struktur der Formulierung verändern können, resultiert eine zum einen eine langsamere Freisetzung als bei herkömmlicher Verarbeitung mittels Schmelzgranulation oder Direkttablettierung und eine erheblich reproduzierbarere Freisetzung. Bei den aus dem oben erwähnten Stand der Technik bekannten Produkten der Schmelzgranulation handelt es sich um lockere Granulate, d.h. Strukturen aus mindestens 3 Phasen: Polymer, Arzneistoff und Luft. Die erfindungsgemäßen Extrudate bestehen im wesentlichen nur aus 2 Phasen, nämlich einer Polymerphase und Wirkstoff. In der Polymerphase liegt das Polyvinylacetat als kohärente Phase vor. Polyvinylpyrrolidon bildet Domänen in der kohärenten PVAc-Phase.

Zudem sind die Formlinge so hart aber zugleich auch zäh, dass sie mit bloßen Händen oder auch einfachen handwerklichen Mitteln wie einem Hammer nicht zu zerstören sind. Dadurch wird die missbräuchliche Verwendung der Tabletten, bei der die Tabletten zerkleinert werden und extrahiert werden, um den Arzneistoff zu gewinnen verhindert.

Bei diesem Verfahren kann durch die innige Vermischung unter Druck und hoher Temperatur der gesamte Arzneistoff oder auch nur ein gewisser Teil in der vorformulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon gelöst werden, wodurch eine feste Lösung entsteht. Diese erklärt unter anderem die langsame Freisetzung und die bessere Reproduzierbarkeit. Wenn sich der gesamte Arzneistoff in der vorformulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon löst, liegt nur eine Phase vor. Ferner besteht ein großer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens darin, dass Wirkstoffe sehr unterschiedlicher Teilchengröße eingesetzt werden können. Dies ist zum Beispiel bei der Direkttablettierung und der Schmelzgranulation nicht möglich, da feine Teilchen die Fließfähigkeit in der Direkttablettierung stark herabsetzen bzw. in der Schmelzgranulation die größeren klebrig gewordene Polymerteilchen abpudern, so dass kein Granulationseffekt auftritt.

Besonders geeignet ist das Verfahren für schwerlösliche Arzneistoffe, da diese in der vorformulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon gelöst werden können, so dass die Freisetzung nicht mehr vom partikulären Zustand des Arzneistoffes abhängt. Bei partikulär vorliegenden schwerlöslichen Arzneistoffen üben die Teilchengröße, die Oberfläche, die Benetzbarkeit des Teilchens und die Modifikation einen sehr großen Einfluss auf die Freisetzung aus.

#### Beispiele

10 Verwendete Abkürzungen:

PVAc: Polyvinylacetat

PVP: Polyvinylpyrrolidon K30

VA 64: Kollidon® VA 64 (BASF), Copolymer aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat im Gewichtsverhältnis 6:4

15

Soweit nicht anders angegeben stellen %-Angaben Gewichtsprozent dar.

Zur Untersuchung der Eignung der Extrusion für die Herstellung von Matrixretardtabletten wurden Rezepturen mit Theophyllin und der vorformulierten Mischung aus (80 Gew.-% PVAc, 19 Gew.-% PVP, 0.8 Gew.-% Natriumlaurylsulfat und 0.2 Gew.-% Siliciumdioxid (Kollidon® SR) sowie mit und ohne Zusatz von VA 64 zur Steuerung des Freisetzungsprofils eingesetzt. Die genaue Zusammensetzung ist in der nachstehenden Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	1	2	3	4
Theophyllin	60%	50%	50%	60%
Kollidon SR	40%	40%	30%	24%
VA64	0%	10%	20%	16%

25

Für die Extrusion wurde ein Zweischnckenextruder ZSK 25 der Firma Werner & Pfleiderer eingesetzt. Der Durchmesser der Schncken betrug 25 mm und das Verhältnis Schnckenlänge zu Durchmesser 34. Der Austrag der Polymer- Wirkstoffschmelze erfolgte über eine Düsenleiste mit 3 Bohrungen mit an 1,5mm bzw. 2 mm Durchmesser. Insgesamt wurden 8 beheizbare Elemente verwendet.

30

Die Extrusionsbedingungen und eingesetzten Temperaturprofile sind in Tabelle 32 aufgeführt.

		1	2	3	4
Charge					
Massedruck	[MPa]	9,3	6,7	7,0	5,9
Leistung	[kW]	2.0	1.7	1.6	1.6
Drehzahl	[U/min]	197	197	199	197
Düsendurchmesser	[mm]	2	2	1.5	2
Anzahl Düsen		3	2	3	2
Drehmoment	[A]	10.3	8.4	8.1	8.0
Heizzone 1	[°C]	140	140	140	141
Heizzone 2	[°C]	139	139	138	140
Heizzone 3	[°C]	141	139	141	140
Heizzone 4	[°C]	142	139	140	138
Heizzone 5	[°C]	143	141	140	139
Heizzone 6	[°C]	137	144	141	143
Heizzone 7	[°C]	154	148	147	163
Heizzone 8	[°C]	151	148	150	157

- 5 Die erhaltenen Extrudate wurden anschließend gemahlen und mit jeweils 0,5% Magnesiumstearat versetzt. Für die Tablettierung von 400 mg schweren Tabletten wurden 12 mm facettierte Stempel und eine Presskraft von 18kN verwendet.

- 10 Tabletten, die mit gemahlenem Extrudatpulver hergestellt wurden, weisen tendenziell eine geringere Bruchfestigkeit und Zugfestigkeit (Tensile Strength) auf. Bezüglich der Friabilität entsprechen die Tabletten denen aus der Direkttablettierung (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

Charge	1		2		3		4	
	Pulver	Extrudat	Pulver	Extrudat	Pulver	Extrudat	Pulver	Extrudat
Bruchfestigkeit [N]	192 ± 24	196 ± 5	223 ± 8	175 ± 6	139 ± 5	107 ± 5	175 ± 6	139 ± 5
Tensile strength [N/mm <sup>2</sup> ]	3.5 ± 0.4	3.5 ± 0.1	3.9 ± 0.1	3.2 ± 0.1	2.5 ± 0.1	1.9 ± 0.1	3.2 ± 0.1	2.5 ± 0.1
Friabilität [%]	0.09	0.06	0.09	0.07	0.04	0.08	0.07	0.04

Anhand der Freisetzungsprofile der Chargen lässt sich deutlich der Einfluss der Extrusion auf die Wirkstofffreigabe aus den Matrices erkennen. Bei Einsatz von 60% Wirkstoff und Kollidon SR wird durch Extrusion eine deutlich langsamere Freisetzung erzielt (Tabelle 4 und Figur 1)

Tabelle 4

Beispiel Nr.	1	
Theophyllin	60%	
Kollidon SR	40%	
VA64	0%	
Zeit	Pulver Freisetzung [%]	Extrudat Freisetzung [%]
0.5	10.6	7.81
1	16.6	12.01
1.5	21.3	15.17
2	23.0	17.76
3	32.2	22.34
4	37.2	25.92
6	43.7	30.08
8	50.5	34.96
12	58.4	42.47
16	67.3	49.00
20	73.2	54.30
24	75.0	58.81

Durch Zugabe von VA 64 zur Rezeptur wird die Freisetzung beschleunigt (siehe Tabelle 5 und Figur 2). Die Extrudattabletten weisen eine deutliche langsamere und gleichmäßigere Freisetzung auf.

5

Tabelle 5: Wirkstoff-Freisetzung

Beispiel Nr.	2		3	
	Pulver	Extrudat	Pulver	Extrudat
Theophyllin	50%		50%	
Kollidon SR	40%		30%	
VA64	10%		20%	
Zeit	Pulver [%]	Extrudat [%]	Pulver [%]	Extrudat [%]
0.5	11.5 ± 0.3	9.1 ± 0.3	16.3 ± 1.8	11.8 ± 0.2
1	18.3 ± 1.2	13.3 ± 0.2	25.1 ± 2.2	17.9 ± 0.2
1.5	23.6 ± 1.5	16.8 ± 0.2	32.3 ± 3.1	22.5 ± 0.6
2	27.5 ± 1.6	19.4 ± 0.3	38.3 ± 2.2	25.9 ± 0.7
3	34.2 ± 2.3	25.2 ± 0.2	44.7 ± 2.8	31.6 ± 0.6
4	39.3 ± 1.9	29.5 ± 0.6	54.0 ± 4.8	37.2 ± 0.6
6	47.8 ± 1.8	36.5 ± 0.8	63.2 ± 3.3	45.1 ± 0.4
8	54.3 ± 3.3	43.3 ± 0.4	69.8 ± 2.6	54.2 ± 0.4
12	64.3 ± 2.6	53.6 ± 1.0	84.5 ± 6.1	67.1 ± 1.4
16	71.9 ± 3.5	63.4 ± 1.1	92.8 ± 3.7	77.8 ± 0.2
20	78.1 ± 2.2	69.9 ± 1.8	96.7 ± 5.6	87.1 ± 0.7
24	83.1 ± 3.0	76.3 ± 2.2	99.9 ± 7.5	94.1 ± 1.7

Wird das Verhältnis Kollidon SR : VA 64 konstant gehalten, zeigen die Extrudattabletten eine deutliche langsamere und gleichmäßigere Freisetzung mit einer geringeren Schwankungsbreite (Tabelle 6, Figur 3). Ein weiterer Vorteil der Extrudate liegt darin, dass ab 50 % Freisetzung die Kurve nicht abflacht, sondern linear einer Kinetik nullter Ordnung folgt. Es ist weiterhin möglich, die Freisetzung durch Erhöhung des Kollidon VA 64 Anteils zu beschleunigen, wohingegen bei mit Pulvermischungen direkttablettierte Tabletten nahezu identische, schnelle Freisetzungsprofile erhalten werden, die zudem eine hohe Schwankungsbreite aufweisen.

15

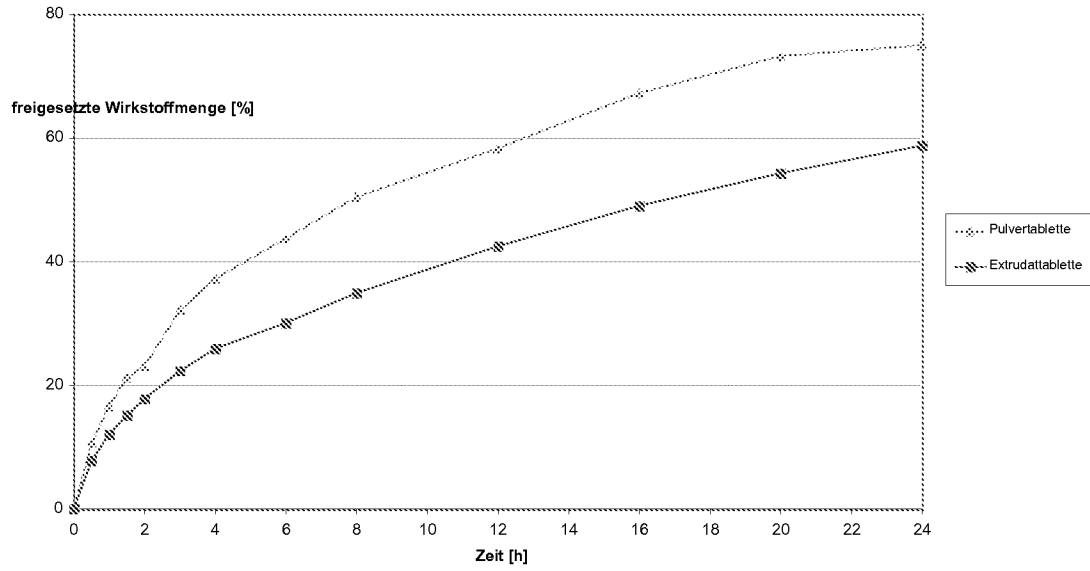
Tabelle 6				
Theophyllin	50%		60%	
Kollidon SR	30%		24%	
Kollidon VA64	20%		16%	
	Pulver	Extrudat	Pulver	Extrudat
Zeit [h]	[%]	[%]	[%]	[%]
0.5	16.3	11.8	17.0	10.0
1	25.1	17.9	28.1	15.5
1.5	32.3	22.5	37.2	19.9
2	38.3	25.9	42.5	22.7
3	44.7	31.6	47.7	29.5
4	54.0	37.2	58.8	33.4
6	63.2	45.1	67.6	41.5
8	69.8	54.2	77.3	47.0
12	84.5	67.1	85.1	57.2
16	92.8	77.8	93.8	64.2
20	96.7	87.1	105.3	71.9
24	99.9	94.1	108.9	76.2

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung fester oraler Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung, enthaltend eine Mischung aus
  - 5 a) mindestens einen Wirkstoff, und
  - b) eine vorformulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung durch gemeinsame Verarbeitung der Komponenten a) und b) in einem Extruder bei Temperaturen zwischen 50° und 200°C erhalten wird.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als zusätzliche Komponenten c) wasserlösliche Polymere oder lipophile Zusatzstoffe in die Mischung aus den Komponenten a) und b) eingearbeitet werden.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Komponenten d) weitere übliche Hilfsstoffe in die Mischung eingearbeitet werden.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Extrusion bei einem Druck von 2 bis 25 MPa erfolgt.
- 20 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Extrusion bei einem Druck von 3 bis 20 MPa erfolgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die
- 25 Extrusion bei einem Druck von 5 bis 15 MPa erfolgt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, die Porosität der extrudierten Mischung kleiner als Vol.-10% beträgt.
- 30 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet dass die Porosität kleiner 5 Vol.-% beträgt
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet dass die Porosität kleiner 1 Vol.-% beträgt.
- 35 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung in Form eines Strangs extrudiert wird.

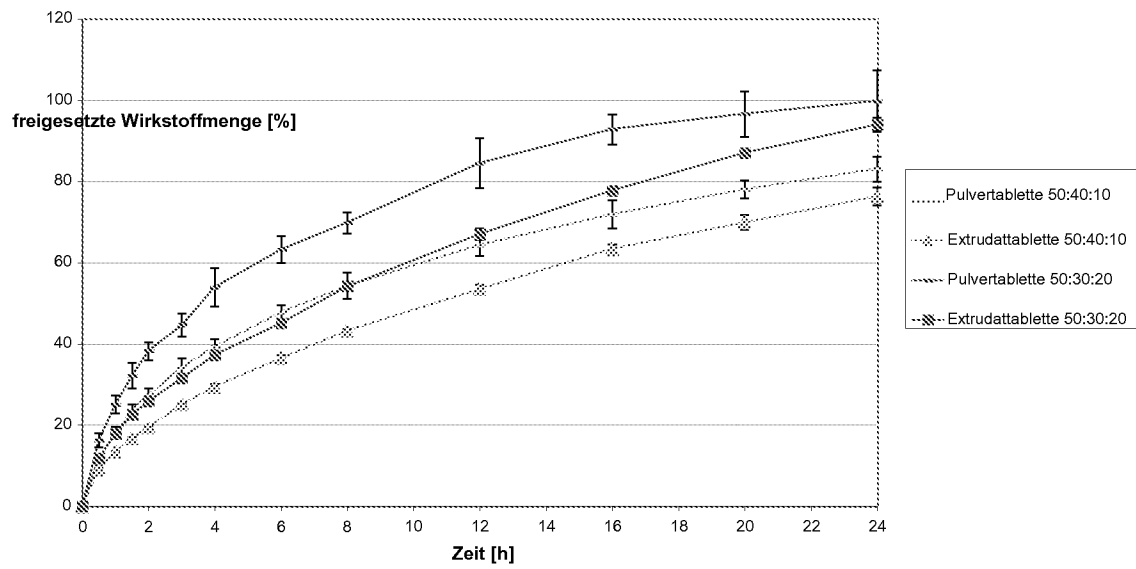
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10 , dadurch gekennzeichnet dass der extrudierte Strang zu einzeldosierten, tablettensähnlichen Formlingen kalandriert wird.
- 5 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet dass der extrudierte Strang zu Pellets oder Granulatteilchen zerkleinert wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der zerkleinerte, extrudierte Strang in Kapseln oder Sachets gefüllt oder zu Tabletten verpresst wird.
- 10
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9 , dadurch gekennzeichnet dass ein Film mit einer Schichtdicke von 100 – 1000  $\mu\text{m}$  extrudiert wird, aus dem direkt anschließend kleine Filmstücke für die orale Applikation ausgestanzt werden.
- 15
- 15 . Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14 , dadurch gekennzeichnet dass Wirkstoffe mit einer Wasserlöslichkeit von kleiner 20 mg/ml eingesetzt werden.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15 , dadurch gekennzeichnet dass
- 20 Wirkstoffe mit einer Wasserlöslichkeit kleiner 10 mg/ml eingesetzt werden
17. Feste orale Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung, enthaltend eine extrudierte Mischung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16.

Figur 1

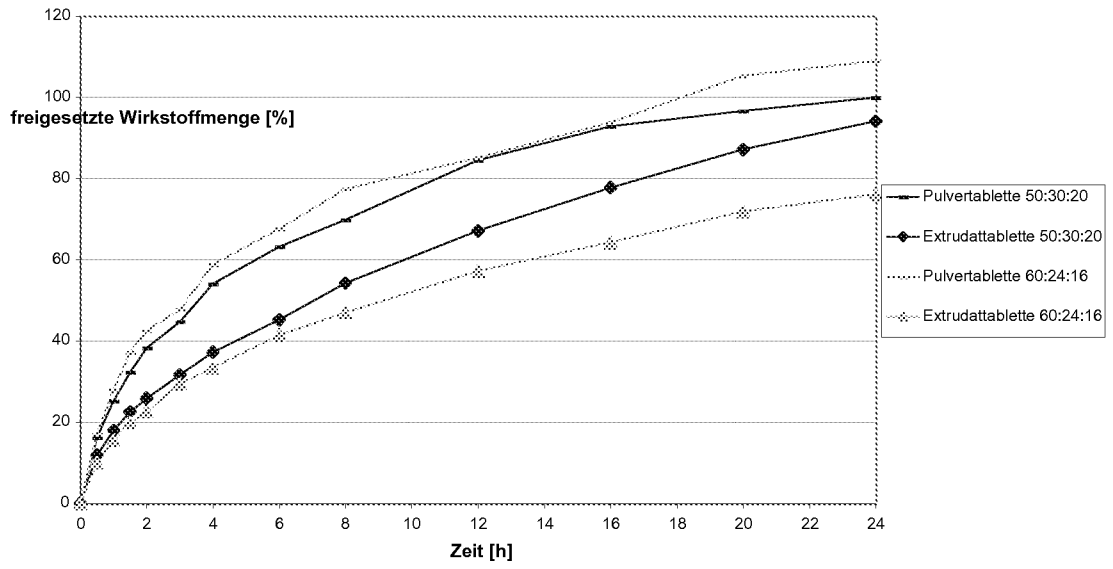


5

Figur 2



Figur 3



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2009/062800

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. A61K9/16 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 166 776 A2 (BASF AG [DE]) 2 January 2002 (2002-01-02) paragraphs [0001], [0021], [0022], [0028], [0041], [0064]; claims 1,8; example 6	1-17
X	DE 36 12 212 A1 (BASF AG [DE]) 15 October 1987 (1987-10-15) page 2, lines 24-25; examples 3-6,11-14 page 3, lines 16-20	1-17
X	ANONYMOUS: "Placement of additives into a fluid stream" RESEARCH DISCLOSURE, MASON PUBLICATIONS, HAMPSHIRE, GB, vol. 468, no. 113, 1 April 2003 (2003-04-01), XP007132555 ISSN: 0374-4353 example 4	1-10,12, 15-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2010

Date of mailing of the international search report

15/03/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schwald, Claudia

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/062800

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1166776	A2	02-01-2002	AT 288259 T 15-02-2005
			CN 1328811 A 02-01-2002
			DE 10029201 A1 20-12-2001
			ES 2236086 T3 16-07-2005
			JP 2002020319 A 23-01-2002
			PT 1166776 E 30-06-2005
			US 2008241261 A1 02-10-2008
			US 2002012701 A1 31-01-2002
DE 3612212	A1	15-10-1987	AU 587897 B2 31-08-1989
			AU 7141387 A 15-10-1987
			CA 1308353 C 06-10-1992
			CN 87103409 A 09-12-1987
			CS 8702532 A2 14-04-1989
			EP 0240904 A2 14-10-1987
			ES 2037020 T3 16-06-1993
			FI 871539 A 12-10-1987
			GR 3005866 T3 07-06-1993
			HU 43958 A2 28-01-1988
			JP 2103892 C 06-11-1996
			JP 8009551 B 31-01-1996
			JP 62242630 A 23-10-1987
			NO 871513 A 12-10-1987
			PT 84661 A 01-05-1987
			SU 1731037 A3 30-04-1992
			US 4801460 A 31-01-1989
			YU 59187 A1 31-08-1988

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/062800

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K9/16 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 166 776 A2 (BASF AG [DE]) 2. Januar 2002 (2002-01-02) Absätze [0001], [0021], [0022], [0028], [0041], [0064]; Ansprüche 1,8; Beispiel 6 -----	1-17
X	DE 36 12 212 A1 (BASF AG [DE]) 15. Oktober 1987 (1987-10-15) Seite 2, Zeilen 24-25; Beispiele 3-6,11-14 Seite 3, Zeilen 16-20 -----	1-17
X	ANONYMOUS: "Placement of additives into a fluid stream" RESEARCH DISCLOSURE, MASON PUBLICATIONS, HAMPSHIRE, GB, Bd. 468, Nr. 113, 1. April 2003 (2003-04-01), XP007132555 ISSN: 0374-4353 Beispiel 4 -----	1-10,12, 15-17

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. März 2010

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/03/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schwald, Claudia

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/062800

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1166776	A2	02-01-2002	AT 288259 T 15-02-2005
			CN 1328811 A 02-01-2002
			DE 10029201 A1 20-12-2001
			ES 2236086 T3 16-07-2005
			JP 2002020319 A 23-01-2002
			PT 1166776 E 30-06-2005
			US 2008241261 A1 02-10-2008
			US 2002012701 A1 31-01-2002
DE 3612212	A1	15-10-1987	AU 587897 B2 31-08-1989
			AU 7141387 A 15-10-1987
			CA 1308353 C 06-10-1992
			CN 87103409 A 09-12-1987
			CS 8702532 A2 14-04-1989
			EP 0240904 A2 14-10-1987
			ES 2037020 T3 16-06-1993
			FI 871539 A 12-10-1987
			GR 3005866 T3 07-06-1993
			HU 43958 A2 28-01-1988
			JP 2103892 C 06-11-1996
			JP 8009551 B 31-01-1996
			JP 62242630 A 23-10-1987
			NO 871513 A 12-10-1987
			PT 84661 A 01-05-1987
			SU 1731037 A3 30-04-1992
			US 4801460 A 31-01-1989
			YU 59187 A1 31-08-1988