

(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

11. April 2013 (11.04.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/050169 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/19 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/004180

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Oktober 2012 (05.10.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2011 114 864.0
5. Oktober 2011 (05.10.2011) DE

(71) Anmelder: ACINO AG [DE/DE]; Am Windfeld 35,
83714 Miesbach (DE).

(72) Erfinder: WERNER, Eva; Hauptstrasse 13, 83623
Ascholding (DE). SPILGIES, Heiko; Drachenseestrasse
10, 81373 München (DE). PIOTROWSKI, Holger; Am
Windfeld 25, 83714 Miesbach (DE).

(74) Anwälte: FORSTMAYER, Dietmar et al.; Boeters &
Lieck, Oberanger 32, 80331 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, 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, RS, 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)



WO 2013/050169 A1

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A HOMOGENEOUS POWDER MIXTURE AND METHOD FOR PRODUCING AN
IMPLANT AND IMPLANT

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER HOMOGENEN PULVERMISCHUNG UND VERFAHREN
ZUR HERSTELLUNG EINES IMPLANTATS SOWIE IMPLANTAT

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing a homogeneous powder mixture consisting of at least one polymer
material and at least one active component, by homogenization in suspension, to a method for producing an implant by further
processing said homogeneous powder mixture, and to an implant produced in said manner.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer homogenen Pulvermischung aus mindestens
einem Polymermaterial und mindestens einem aktiven Bestandteil durch Homogenisieren in Suspension, ein Verfahren zur
Herstellung eines Implantats durch Weiterverarbeitung dieser homogenen Pulvermischung sowie ein so hergestelltes Implantat.

Verfahren zur Herstellung einer homogenen Pulvermischung und Verfahren zur Herstellung eines Implantats sowie Implantat

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer homogenen Pulvermischung aus mindestens einem Polymermaterial und mindestens einem aktiven Bestandteil durch Homogenisieren in Suspension, ein Verfahren zur Herstellung eines Implantats durch Weiterverarbeitung dieser homogenen Pulvermischung sowie ein so hergestelltes Implantat.

Hintergrund der Erfindung

In der modernen Arzneimitteltherapie werden beispielsweise bei der Langzeitbehandlung von Erkrankungen implantierbare Arzneimitteldepots eingesetzt, die auch als Implantate bezeichnet werden. Implantate enthalten häufig einen aktiven Bestandteil wie beispielsweise einen medizinischen Wirkstoff (Arzneimittel bzw. Medikament) in einer Matrix aus einem biologisch abbaubaren Polymermaterial. Die Implantate, die vorzugsweise in Form von zylindrischen Stäbchen aus der Polymer/Wirkstoff-Matrix ausgebildet sind, werden einem Patienten vorzugsweise subkutan injiziert. Beispielsweise durch Hydrolyse der Matrix aus Polymermaterial aufgrund des natürlichen Wasserhaushalts im menschlichen Körper erfolgt ein Abbau des Implantats im Körper des Patienten, wodurch der in der Polymermatrix eingeschlossene oder daran gebundene Wirkstoff kontrolliert *in vivo* freigesetzt und über einen längeren Zeitraum an den Patienten abgegeben wird (Depotfunktion). Der Zeitraum der Abgabe des Medikaments im Körper des Patienten erstreckt sich typischerweise über mehrere Wochen bis Monate,

beispielsweise über vier bis sechs Wochen. Implantate werden zum Beispiel bei der Behandlung von Tumorpatienten eingesetzt, wobei das Implantat im Körper des Patienten einen Wirkstoff abgibt, der beispielsweise eine Testosteronsenkung und damit eine Hemmung des Tumorwachstums bewirkt. Ein Beispiel für einen als Implantat verabreichten Wirkstoff ist Goserelin.

Um eine bestimmbare und verlässliche Abgabe des Wirkstoffs aus dem Implantat zu gewährleisten, ist es besonders wichtig, dass das Implantat homogen ist, d.h. über sein gesamtes Volumen die selben Eigenschaften, z.B. bezüglich biologischer Abbaubarkeit bzw. Löslichkeit, aufweist und der Wirkstoff homogen darin verteilt ist. Die Herstellung von entsprechenden Implantaten bzw. von Polymer/Wirkstoff-Mischungen zur Herstellung von Implantaten erfolgt bisher nach verschiedenen Verfahren, die sich im wesentlichen in die folgenden vier Gruppen A) bis D) unterteilen lassen.

A) Herstellung durch Schmelzen:

Ein Wirkstoff wird in eine Polymerschmelze eingearbeitet, darin homogen suspendiert bzw. dispergiert. Die so erhaltene Mischung aus Polymer und Wirkstoff wird dann zu einem Implantat weiterverarbeitet, z.B. durch Extrudieren oder Pressen. Nachteilig ist, dass die Anwendung dieses Verfahrens ausschließlich für wärmeunempfindliche Wirkstoffe geeignet ist, die ohne Schaden zu nehmen auf die Schmelztemperatur des verwendeten Polymers erhitzt werden können. Ein Beispiel für die Herstellung durch Schmelzen ist in DE 2 051 580 beschrieben.

B) Herstellung in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln:

Ein Polymer wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan) gelöst und anschließend mit einer

wässrigeren oder organischen Lösung (z.B. methanolisch) des Wirkstoffs gemischt. Hydrophile Wirkstoffe, optional in wässriger Lösung, werden dabei in der organischen Polymerlösung suspendiert, dispergiert bzw. emulgiert, beispielsweise als w/o-Emulsion. Danach werden die Lösungsmittel z.B. bei erhöhter Temperatur entfernt ("abgedampft"). Die erhaltene homogenisierte Mischung aus Polymer und Wirkstoff wird dann zu einem Implantat weiterverarbeitet. Nachteilig bei diesem Herstellungsverfahren ist, dass zur vollständigen Verdampfung der verwendeten Lösungsmittel lange Zeiten und/oder erhöhte Temperaturen benötigt werden, so dass beispielsweise die Gefahr einer thermischen Zersetzung der Wirkstoffe besteht, was neben einer Abnahme des Gehalts an aktiven Bestandteilen auch zur Zunahme von Verunreinigungen durch Abbauprodukte führen kann. Ebenfalls nachteilig ist eine lange Trockenzeit, die benötigt wird, um grosse Lösungsmittelmengen vollständig zu entfernen. Ein unvollständig entferntes organisches Lösungsmittel wirkt sich negativ auf die Verträglichkeit aus. Außerdem können durch Lösen und Wiederausfällen eines oder mehrerer Bestandteile der späteren Pulvermischung die Substanzeigenschaften verändert werden, da diese von der jeweiligen Kristallform o.ä. der Bestandteile abhängig sein können. Beispielsweise kann die Aktivität einiger Wirkstoffe, wie z.B. Protein-Wirkstoffe, durch organische Lösungsmittel negativ beeinflusst werden. Beispiele für Herstellungsverfahren in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln sind in DE 2 051 580, EP 0 058 481, WO 99/20253, WO 99/38535, WO 00/33809, WO 00/40259, WO 00/66087 und WO 00/76483 beschrieben.

C) Herstellung in Gegenwart von Wasser:

In Gegenwart von Wasser werden mittels Nassgranulierung Granulate aus Wirkstoff und Polymer hergestellt und anschließend

extrudiert, oder es werden Mischungen von Polymeren mit wässerigen Aufschlämmungen von Wirkstoff hergestellt, gefolgt von Trocknen und Extrudieren. Eine Nassgranulierung bedarf aufwendiger Vorbereitungs-, Betriebs- und Reinigungsschritte und ist zeit-, energie- und kostenintensiv. Die Trocknung von feuchten (d.h. wasserhaltigen) Granulaten oder Homogenisaten ist zeitintensiv und langwierig und/oder bedarf erhöhter Temperaturen, die den Wirkstoff zersetzen können. Somit können alle oben beschriebenen Nachteile beobachtet werden. Außerdem können bei langem Kontakt mit Wasser, eventuell unter erhöhter Temperatur, ungewollte Reaktionen stattfinden, die zur Abnahme des Gehalts an aktiven Bestandteilen führen. Derartige Verfahren werden beispielsweise für peptidbasierte Wirkstoffe beschrieben, wie z.B. in WO 98/09613, WO 99/48517 und WO 00/33809.

D) Lösungsmittelfreie Homogenisierung bei Kryotemperaturen

EP 1 392 248 beschreibt ein Verfahren zur lösungsmittelfreien Homogenisierung von Polymer und Wirkstoff durch Kaltmahlen mit Hilfe einer Kryomühle. Dabei werden Polymer und Wirkstoff als Rohstoffe gemeinsam auf eine in der Kryotechnik angewandte Temperatur herabgekühlt und gemeinsam unterhalb der Glasübergangstemperatur des Polymers homogenisiert, wobei die Schritte des Herabkühlens und Homogenisierens mehrfach hintereinander durchgeführt werden können. Allerdings kann dabei das Produkt mit Abrieb aus der Mühle verunreinigt werden. Da in einer Kryomühle nur begrenzte Mengen verarbeitet werden können, ist dieses Verfahren auf die Verarbeitung im Batch-Betrieb beschränkt, wodurch die Herstellung größerer Chargen mit identischen Eigenschaften erschwert ist. Außerdem ist dieses Verfahren auch zeit-, energie- und kostenintensiv.

Aufgabe der Erfindung

In Kenntnis dieser bekannten Herstellungsverfahren ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein für die Implantatherstellung geeignetes alternatives Homogenisierungsverfahren bereitzustellen, das kontinuierlich durchgeführt werden kann, keine Löse-/Ausfällungsschritte umfasst und frei von den oben erwähnten Nachteilen des Standes der Technik ist. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, ein alternatives Verfahren für die Implantatherstellung sowie ein neues Implantat mit verbesserten Eigenschaften bereitzustellen.

Kurze Beschreibung der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung wird durch das Bereitstellen eines Verfahrens zur Herstellung einer homogenen Pulvermischung aus mindestens einem Polymermaterial und mindestens einem aktiven Bestandteil gelöst, wobei das mindestens eine Polymermaterial und der mindestens eine aktive Bestandteil gemeinsam als Suspension in einem Dispersionsmedium homogenisiert werden. Darüber hinaus stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Implantates aus einer so hergestellten homogenen Pulvermischung sowie ein dadurch herstellbares Implantat mit verbesserten Eigenschaften bereit.

Insbesondere stellt die Erfindung die folgenden Mittel bereit.

(1) Ein Verfahren zur Herstellung einer homogenen Pulvermischung aus mindestens einem Polymermaterial und mindestens einem aktiven Bestandteil, wobei das mindestens eine Polymermaterial und der mindestens eine aktive Bestandteil

gemeinsam als Suspension in einem Dispersionsmedium homogenisiert werden.

(2) Ein Verfahren wie unter Punkt (1) beschrieben, in dem mechanisch homogenisiert wird.

(3) Ein Verfahren wie unter einem der Punkte (1) oder (2) beschrieben, in dem durch Mahlen homogenisiert wird.

(4) Ein Verfahren wie unter einem der Punkte (1) bis (3) beschrieben, in dem mit einer Dispergiervorrichtung vom Rotor-Stator-Typ homogenisiert wird, wodurch die festen Bestandteile der Suspension homogenisiert und gemahlen werden.

(5) Ein Verfahren wie unter einem der Punkte (1) bis (4) beschrieben, in dem kontinuierlich homogenisiert wird.

(6) Ein Verfahren wie unter einem der Punkte (1) bis (5) beschrieben, in dem das Polymermaterial aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Polymeren und Copolymeren aus Milchsäure und/oder Glycolsäure besteht, insbesondere aus Polylactiden und Polylactid-co-glycoliden.

(7) Ein Verfahren wie unter einem der Punkte (1) bis (6) beschrieben, in dem der aktive Bestandteil einen Wirkstoff umfasst, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Risperidon, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Octreotid und Anastrozol besteht.

(8) Ein Verfahren wie unter einem der Punkte (1) bis (7) beschrieben, in dem das Dispersionsmedium einen Kohlenwasserstoff umfasst, insbesondere Heptan.

(9) Ein Verfahren wie unter einem der Punkte (1) bis (8) beschrieben, in dem für 4 Minuten oder mehr homogenisiert wird.

(10) Ein Verfahren wie unter einem der Punkte (1) bis (9) beschrieben, das einen weiteren Schritt umfasst, in dem das Dispersionsmedium abgetrennt wird.

(11) Ein Verfahren wie unter Punkt (10) beschrieben, in dem das Dispersionsmedium durch Filtrieren abgetrennt, und die Pulvermischung danach gegebenenfalls getrocknet wird.

(12) Ein Verfahren wie unter Punkt (10) beschrieben, in dem das Dispersionsmedium durch Verdampfen abgetrennt wird.

(13) Ein Verfahren zur Herstellung eines Implantats, in dem eine durch ein Verfahren zur Herstellung einer homogenen Pulvermischung wie unter einem der Punkte (1) bis (12) beschrieben hergestellte homogene Pulvermischung zu einem Implantat weiterverarbeitet wird.

(14) Ein Verfahren zur Herstellung eines Implantats wie unter Punkt (13) beschrieben, in dem die homogene Pulvermischung extrudiert und zu Implantaten portioniert wird.

(15) Ein Implantat, das nach einem der Verfahren erhältlich ist, die unter den Punkten (13) oder (14) beschrieben werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer homogenen Pulvermischung aus mindestens einem Polymermaterial und mindestens einem aktiven Bestandteil, wobei das mindestens eine Polymermaterial und der mindestens eine aktive Bestandteil gemeinsam als Suspension in einem Dispersionsmedium homogenisiert werden.

Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben überraschend gefunden, dass ein Implantat, das aus einer mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten homogenen Pulvermischung hergestellt wird, ein außergewöhnlich vorteilhaftes Freisetzungsverhalten aufweist.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden homogene Pulvermischungen aus mindestens einem Polymermaterial und mindestens einem aktiven Bestandteil hergestellt.

Der Begriff "Polymermaterial" wird im Sinne dieser Erfindung sowohl für einen polymeren Reinstoff (Polymer) als auch für eine Mischung aus mehreren Polymeren verwendet, jeweils optional unter Beimischung üblicher Zusatzstoffe. Der Begriff Polymer umfasst dabei isotaktische Polymere, Homopolymere und Copolymere, sowie Blockpolymere, Pfropfpolymere und dergleichen. Bevorzugt besitzt ein Polymer eine gewichtsmittlere Molmasse von 8.000 oder mehr, weiter bevorzugt von 10.000 bis 1.000.000.

Der Begriff "aktiver Bestandteil" wird im Sinne dieser Erfindung für jeden Bestandteil verwendet, der einer Pulvermischung bzw. dem daraus herzustellenden Implantat die gewünschte Wirkung verleihen kann, wie beispielsweise ein Wirkstoff, z.B. ein

medizinischer Wirkstoff, ein Arzneimittel oder Medikament, oder ein Hormon oder ein Hormonantagonist bzw. -agonisten, ein Peptid-Wirkstoff, oder dergleichen. Alle diese Bestandteile und Wirkstoffe können als Reinstoffe, oder als übliche verträgliche Salze, Prodrugs oder dergleichen verwendet werden.

Erfindungsgemäß erfolgt die Homogenisierung des mindestens einen Polymermaterials und des mindestens einen aktiven Bestandteils in Suspension in einem Dispersionsmedium. "In Suspension in einem Dispersionsmedium" bedeutet im Sinne dieser Erfindung, dass sowohl Polymermaterial(ien) als auch aktive(r) Bestandteil(e) in dem Dispersionsmedium (z.T. auch Dispersionsmittel genannt) im wesentlichen unlöslich sind.

Eine Substanz wird als "im wesentlichen unlöslich" bezeichnet, wenn ihre Löslichkeit im Dispersionsmedium unter den Verfahrensbedingungen geringer ist als 1 g Substanz pro 1 Liter Dispersionsmedium, vorzugsweise geringer als 0,1 g Substanz pro 1 Liter Dispersionsmedium, und besonders bevorzugt geringer als 0,01 g Substanz pro 1 Liter Dispersionsmedium.

In alternativer Weise wird eine Substanz als "im wesentlichen unlöslich" bezeichnet, wenn ihr Löslichkeitsprodukt im Dispersionsmedium unter den Verfahrensbedingungen geringer ist als 1×10^{-8} mol/l, vorzugsweise geringer als 1×10^{-10} mol/l, und besonders bevorzugt geringer als 1×10^{-12} mol/l.

Die Löslichkeit bzw. das Löslichkeitsprodukt von Polymermaterial(ien) und aktivem(n) Bestandteil(en) im jeweiligen Dispersionsmedium kann nach Standardverfahren bestimmt werden bzw. entsprechenden Tabellenwerken entnommen werden.

"Homogenisieren" bedeutet im Sinne dieser Erfindung, dass Polymermaterial(ien) und aktive(r) Bestandteil(e) homogen durchmischt werden. Als "homogen" bzw. "homogen durchmischt" wird insbesondere eine Pulvermischung bezeichnet, deren Zusammensetzung über die gesamte Pulvermischung gleich ist. Beispielsweise ist in einer erfindungsgemäß homogenen Pulvermischung aus einem Polymer und einem Wirkstoff die Konzentration des Wirkstoffes in der gesamten Pulvermischung gleich. Da eine Pulvermischung immer aus zwei oder mehreren unterschiedlichen festen Komponenten besteht, also Partikel unterschiedlicher Komponenten umfasst, wird die Homogenität nicht auf der Ebene der einzelnen Partikel bestimmt, sondern bezüglich eines vorgegebenen Volumens. Bevorzugt wird zur Definition ein Volumen von 5 mm^3 herangezogen, weiter bevorzugt ein Volumen von 1 mm^3 . Besonders bevorzugt ist die Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen homogenen Pulvermischung in jedem Kubikmillimeter davon gleich, weist also in jedem Kubikmillimeter dieselbe Wirkstoffkonzentration auf.

Alternativ zur Wirkstoffkonzentration pro Volumeneinheit kann auch die Konzentration des Wirkstoffes pro Gewichtseinheit der Pulvermischung angegeben werden, beispielsweise als Gehalt des Wirkstoffes in mg pro 100 mg der Pulvermischung (Gew.-%). Zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentration pro Gewichtseinheit kann z.B. ein bestimmter Teil der Pulvermischung abgenommen werden (z.B. eine abgewogene Menge von 100 mg), und der Gehalt des Wirkstoffes darin bestimmt werden. Entsprechend weist eine homogene Pulvermischung in jeder Gewichtseinheit (z.B. 100 mg) die gleiche Wirkstoffkonzentration auf.

Der Gehalt des Wirkstoffes pro Volumeneinheit bzw. Gewichtseinheit kann beispielsweise durch Gaschromatographie oder HPLC (Hochleistungsflüssigchromatographie) mit UV-Detektion bestimmt werden.

Im Sinne dieser Erfindung wird von einer gleichen Wirkstoffkonzentration ausgegangen, wenn die für jedes beliebige Standardvolumen bzw. jede beliebige Gewichtseinheit der Pulvermischung bestimmte Konzentration des Wirkstoffes um weniger als 10% von der gemittelten Wirkstoffkonzentration in allen gemessenen Standardvolumen bzw. Gewichtseinheiten abweicht. Weiter bevorzugt beträgt die Abweichung der einzelnen Wirkstoffkonzentrationen von dem Mittelwert 5% oder weniger, noch weiter bevorzugt 3% oder weniger, und besonders bevorzugt 1% oder weniger.

Ein Mittelwert im Sinne dieser Erfindung ist ein arithmetischer Mittelwert (M), der erhalten wird, indem die Summe (Σ) aller Einzelwerte (x_n) durch die Anzahl der Einzelwerte (n) dividiert wird ($M = (\Sigma x_n)/n$). Die Abweichung (d_n) eines Einzelwertes (x_n) von dem Mittelwert (M) entspricht der Differenz zwischen Einzelwert und Mittelwert ($d_n = x_n - M$). Als ein weiteres Mass für die Abweichung kann auch die Standardabweichung (σ), die Stichprobenstandardabweichung (S), und/oder die relative Standardabweichung (% RSD) angegeben werden. Dabei wird die Standardabweichung (σ) als Quadratwurzel des Quotienten aus der Summe aller quadrierten Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert und der Anzahl der Einzelwerte (n) berechnet ($\sigma = (\Sigma d_n^2)/n)^{-1/2}$), und die Stichprobenstandardabweichung (S) wird als Quadratwurzel des Quotienten aus der Summe aller quadrierten Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert und der um Eins verringerten Anzahl der Einzelwerte ($n - 1$) berechnet

$(S = (\sum d_n^2) / (n-1))^{-1/2}$). Die relative Standardabweichung (% RSD) wird als Produkt aus 100% und dem Quotienten aus Stichprobenstandardabweichung und Mittelwert berechnet (% RSD = 100% · S/M).

Bevorzugt werden die Teilchen des mindestens einen Polymermaterials und des mindestens einen aktiven Bestandteils bezüglich ihrer jeweiligen Partikelgröße und/oder Partikelform vereinheitlicht, so dass die hergestellte Pulvermischung aus gleich großen und/oder uniformen Partikeln besteht. Im Sinne dieser Erfindung werden Partikel als gleich groß angesehen, wenn ihre Größe in einem Bereich von 0 bis 30%, bevorzugt von 0 bis 10% von einer mittleren Partikelgröße abweichen.

Bevorzugt beträgt die mittlere Partikelgröße in der hergestellten homogenen Pulvermischung weniger als 500 µm, weiter bevorzugt von 1 bis 500 µm, weiter bevorzugt von 2 bis 400 µm, und besonders bevorzugt von 5 bis 300 µm.

Die mittlere Partikelgröße kann mit jedem geeigneten Verfahren bestimmt werden. Ein bevorzugtes Verfahren zur Bestimmung der mittleren Partikelgröße ist die Bestimmung der Partikelgröße durch Ausmessen in einer durch optische Mikroskopie erhaltenen Aufnahme. Dabei wird eine Probe bestimmten Volumens entnommen und bevorzugt lichtmikroskopisch untersucht. Die jeweils größte Dimension der einzelnen Partikel wird unabhängig von der jeweiligen Partikelform bestimmt. Dabei kann bevorzugt ein entsprechendes Bilderfassungs- und -auswertungs-system und/oder eine entsprechende Software verwendet werden. Die mittlere Partikelgröße wird bevorzugt bezogen auf die Gesamtanzahl der in der Probe enthaltenen Partikel angegeben. Aus statistischen Gründen werden vorzugsweise mehrere Proben unabhängig

voneinander untersucht und dann ein Mittelwert gebildet. Bevorzugt werden mindestens zwei Proben untersucht, weiter bevorzugt mindestens drei, und besonders bevorzugt mindestens zehn Proben. Die Partikelgröße kann nach diesem Verfahren sowohl an getrockneten Partikeln gemessen werden, als auch an Partikeln, die in dem Dispersionsmedium dispergiert bzw. mit diesem benetzt sind. Sollte bei dispergierten Partikeln eine Agglomeratbildung beobachtet werden, wird die Bestimmung der Partikelgrößen bevorzugt im getrockneten Zustand durchgeführt.

Dadurch, dass im erfindungsgemäßen Verfahren in Suspension homogenisiert wird, umfasst das Verfahren keine Verfahrensschritte, in denen einer oder mehrere der Bestandteile gelöst und/oder ausgefällt werden. Entsprechend bleiben alle Bestandteile in ihrer ursprünglichen Kristallform und behalten ihre ursprünglichen Eigenschaften bei. Weiterhin erfolgt das Homogenisieren aller Bestandteile der hergestellten Pulvermischung vorzugsweise in einem einzigen Schritt, was nicht nur zeit-, energie- und kostensparend ist, sondern auch die Wahrscheinlichkeit einer Zersetzung eines oder mehrerer der Bestandteile verringert.

Bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren mechanisch homogenisiert. Mechanisches Homogenisieren kann beispielsweise durch mechanisches Rühren erfolgen, vorzugsweise durch mechanisches Rühren unter Verwendung eines rotierenden Rührers mit hohen Drehgeschwindigkeiten. Mechanisches Homogenisieren kann beispielsweise durch mechanisches Zerkleinern erfolgen, z.B. durch Mahlen, Reiben, Rühren, Zerstoßen und dergleichen. Alternativ kann auch durch Ultraschall oder dergleichen homogenisiert werden.

Bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren durch Mahlen homogenisiert. Es wurde gefunden, dass ein Homogenisieren durch Mahlen in Suspension (auch als Nassvermahlen bezeichnet) auch mit empfindlichen Bestandteilen, insbesondere empfindlichen Wirkstoffen, durchgeführt werden kann, die sich bei "trockenem" Mahlen zersetzen. Es wurde ferner gefunden, dass in Suspension auch Polymermaterialien gemahlen werden können, die "trocken" nicht gemahlen werden können, da sie dazu zu weich sind und/oder beim Mahlvorgang schmelzen, schmieren, oder dergleichen. Besonders bevorzugt wird unter Temperaturkontrolle gemahlen, wobei die Temperatur unterhalb der Glasübergangstemperatur des Polymers gehalten wird. Besonders bevorzugt wird bei einer Temperatur von weniger als 35°C, besonders bevorzugt von weniger als 30°C und am meisten bevorzugt bei 22 bis 25°C gemahlen. Dazu kann mit üblichen Verfahren gekühlt werden. Beispielsweise können Polylactide oder Polylactid-co-Glycolide in Suspension kontrolliert unterhalb ihrer jeweiligen Glasübergangstemperatur gemahlen werden. Die Glasübergangstemperatur bedeutet dabei die Temperatur, bei der ganz oder teilweise amorphe Polymere von dem hochviskosen, flexiblen Zustand in den glasartigen oder spröden Zustand übergehen. Eine Messung der Glasübergangstemperatur kann beispielsweise mit Hilfe der dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC) erfolgen.

Bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren mit einer Dispergiervorrichtung vom Rotor-Stator-Typ, vorzugsweise mit hoher Drehzahl des Rotors, homogenisiert. Dadurch werden die festen Bestandteile der Suspension homogen gerührt und gemahlen.

Bevorzugt beträgt die Drehzahl des Rotors 8000 UpM (Umdrehungen pro Minute) oder mehr, weiter bevorzugt 10000 UpM oder mehr, weiter bevorzugt 13000 UpM oder mehr, und besonders bevorzugt

etwa 13500 UpM. Mit einer mittleren Drehzahl von 13500 UpM wurden besonders vorteilhafte Resultate erreicht.

Bevorzugt erfolgt der Homogenisierungsschritt für 4 bis zu 10 Minuten, bevorzugt bis zu 6 Minuten und besonders bevorzugt von 4 bis 5 Minuten. Nach Ablauf dieser Zeitspanne wurden in den Beispielen keine weiteren Verbesserungen der Eigenschaften der homogenen Pulvermischung beobachtet.

Eine "Dispergiervorrichtung vom Rotor-Stator-Typ" im Sinne der Erfindung ist insbesondere eine Dispergiervorrichtung mit einem geschlitzten zylinderförmigen Rotor, der sich mit hoher Drehzahl in einem geschlitzten zylinderförmigen Stator dreht, wodurch festes Material im bearbeiteten Medium sehr hohen Scher- und Schubkräften unterworfen und so zerkleinert (gemahlen) wird. Weiterhin treten im Zwischenraum zwischen Rotor und Stator (Scherspalt) zusätzlich große Turbulenzen auf, die zu einer optimalen Durchmischung der Suspension führen.

Bevorzugt beträgt die Umfangsgeschwindigkeit der Rotor-Stator-Anordnung von 10 bis 24 m/s.

Zur Ausführung der Erfindung geeignete Dispergiervorrichtungen sind kommerziell erhältlich. Beispielsweise kann eine von der Fa. IKA Werke GmbH hergestellte und unter der Bezeichnung "ULTRA-TURRAX Workstation" vertriebene Dispergiervorrichtung verwendet werden.

Bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren kontinuierlich homogenisiert. Für eine kontinuierliche Homogenisierung kann beispielsweise ein Durchflusshomogenisator verwendet werden. Durch kontinuierlichen Betrieb können große Chargen der

homogenen Pulvermischung in einem Arbeitsschritt hergestellt werden.

Bevorzugt besteht das Polymermaterial oder die Polymermaterialien vollständig aus physiologisch verträglichen Materialien, die nach Freisetzen des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe aus einem Implantat entweder im Körper verbleiben oder aus dem Körper entfernt werden können, oder sich während oder nach der Freisetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe im Körper abbauen bzw. resorbiert werden. Bevorzugte Beispiele für Polymermaterialien sind Polymere, Copolymere und Lipide. Besonders bevorzugt sind biologisch abbaubare Polymermaterialien, die aufgrund des natürlichen Wasserhaushalts im menschlichen Körper durch Hydrolyse abgebaut werden, nachdem das Implantat einem Patienten vorzugsweise subkutan injiziert wurde. Dadurch wird (werden) der (die) in der Polymermatrix eingeschlossene(n) oder daran gebundene(n) Wirkstoff(e) kontrolliert *in vivo* freigesetzt und über einen längeren Zeitraum an den Patienten abgegeben (Depotfunktion). Bevorzugte Beispiele für durch Hydrolyse biologisch abbaubare Polymermaterialien sind Polymere, wie beispielsweise Polyester und Lipide. Bevorzugte Beispiele von Polyestern sind solche auf Basis von alpha-Hydroxymonocarbonsäuren, wie z.B. Glycolsäure, Milchsäure, 2-Hydroxybuttersäure, 2-Hydroxyvaleriansäure, 2-Hydroxy-3-methylbuttersäure, 2-Hydroxycapronsäure, 2-Hydroxyisocapronsäure oder 2-Hydroxycaprylsäure, in Form eines Homopolymers, wie z.B. Polylactide, oder in Form eines Copolymers, wie z.B. Polylactid-co-glycolide.

Besonders bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren das mindestens eine Polymermaterial aus der Gruppe ausgewählt, die aus Polymeren und Copolymeren aus Milchsäure und/oder

Glycolsäure besteht, insbesondere Polylactide und Polylactid-co-glycolide.

Bevorzugte aktive Bestandteile sind Wirkstoffe (Medikamente). Bevorzugte Wirkstoffe sind Psychopharmaka, insbesondere Antischizophreniemittel, wie z.B. Risperidon, oder Peptide oder Proteine. Besonders bevorzugt ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Hormone oder Hormonantagonisten und -agonisten, z.B. LHRH- oder LHRH-Antagonisten, wie Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin. Ebenfalls bevorzugt sind Octreotid, das synthetische Analogon des Peptidhormons Somatostatin, und Anastrozol, ein Benzyltriazolderivat, das das östrogenabhängige metastasierte Brustkrebswachstum hemmt.

Besonders bevorzugt umfasst im erfindungsgemäßen Verfahren der aktive Bestandteil einen Wirkstoff, der ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Risperidon, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Octreotid und Anastrozol.

Das Dispersionsmedium kann ein Reinstoff oder eine Mischung aus mehreren Stoffen sein. Besonders bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren das Dispersionsmedium (Dispersionsmittel) ausgewählt aus der Gruppe der Kohlenwasserstoffe, insbesondere der gesättigten Kohlenwasserstoffe. Besonders bevorzugt umfasst das Dispersionsmedium ein Alkan mit vier bis zehn Kohlenstoffatomen, weiter bevorzugt mit sechs bis acht Kohlenstoffatomen. Dabei kann das Dispersionsmedium entweder ein reines Alkan sein, oder eine Mischung aus mehreren Alkanen und/oder mehreren isomeren Alkanen. Besonders bevorzugt umfasst das Dispersionsmedium Hexan oder Heptan, insbesondere Heptan. Besonders bevorzugt ist das Dispersionsmedium n-Heptan. Gemäß einer bevorzugten

Ausführungsform wird ein trockenes Dispersionsmedium, insbesondere trockenes Heptan eingesetzt.

Bevorzugt umfasst das erfindungsgemäße Verfahren einen weiteren Schritt, in dem das Dispersionsmedium abgetrennt wird. So kann die homogene Pulvermischung im trockenen Zustand, d.h. ohne Dispersionsmittel, erhalten werden, was bei der Weiterverarbeitung zu einem Implantat vorteilhaft ist.

Bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren das Dispersionsmittel durch Filtrieren abgetrennt. Eine Abtrennung durch Filtrieren erfordert keine Erhöhung der Temperatur, wie z.B. ein Verdampfen des Dispersionsmittels, so dass die Bestandteile der Pulvermischung keiner thermischen Belastung ausgesetzt werden müssen.

Optional kann auch ein Trockenschritt nach Abtrennen des Dispersionsmittels durchgeführt werden, in dem Dispersionsmittelreste, die nach dem Filtrieren in der Pulvermischung zurückbleiben, entfernt werden, gegebenenfalls unter erhöhter Temperatur und/oder vermindertem Druck und/oder unter Verwendung eines Gasstroms, bevorzugt eines Stroms aus Luft oder einem Inertgas, wie z.B. Stickstoff, Argon oder dergleichen. Bevorzugt ist auch die Verwendung einer Gefriertrocknungsvorrichtung zum Trocknen der Pulvermischung.

Bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren das Dispersionsmittel durch Verdampfen abgetrennt. Eine Abtrennung des Dispersionsmittels durch Verdampfen kann bei unempfindlichen Polymermaterialien und/oder Wirkstoffen vorteilhaft sein. Bei empfindlichen Wirkstoffen und/oder Polymermaterialien kann gegebenenfalls unter verringertem Druck verdampft werden.

Weiter wird die Aufgabe der Erfindung gelöst durch die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung eines Implantats, in dem eine durch ein zuvor beschriebenes erfindungsgemäßes Verfahren hergestellte homogene Pulvermischung zu einem Implantat weiterverarbeitet wird. Die Weiterverarbeitung einer Pulvermischung zu einem Implantat kann beispielsweise durch Pressen oder Extrudieren und Portionieren erfolgen und wird beispielsweise im eingangs zitierten Stand der Technik beschrieben.

Bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren die homogene Pulvermischung extrudiert und zu Implantaten portioniert. Dieses Verfahren der Implantatherstellung wird z.B. in WO 98/09613 beschrieben.

Weiter wird die Aufgabe der Erfindung gelöst durch die Bereitstellung eines Implantats, das mit dem zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren erhalten werden kann.

Im Sinne dieser Erfindung ist ein Implantat ein übliches Implantat oder ein implantierbares Arzneimitteldepot, welches in der Arzneimitteltherapie, z.B. bei der Langzeitbehandlung von Erkrankungen, eingesetzt werden kann. Ein Implantat umfasst einen aktiven Bestandteil, wie beispielsweise ein Arzneimittel (Medikament bzw. Wirkstoff).

Ein Implantat kann jede übliche Form aufweisen. Geeignete Formen des Implantats sind zylindrisch oder dergleichen. Vorzugsweise ist ein Implantat in Form eines zylindrischen Stäbchens aus der Polymer/Wirkstoff-Matrix ausgebildet. Ein derartiges Implantat kann bevorzugt durch Extrusion hergestellt werden. Alternativ

kann ein Implantat kugelförmig sein, z.B. in Form eines Pellets, oder dergleichen.

Bevorzugt umfasst das Implantat einen oder mehrere, insbesondere einen Wirkstoff, der ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Psychopharmaka, insbesondere Antischizophreniemittel, wie z.B. Risperidon, oder Peptide oder Proteine. Besonders bevorzugt umfasst ein Implantat einen Wirkstoff aus der Gruppe der Hormone oder Hormonantagonisten und -agonisten, z.B. LHRH- oder LHRH-Antagonisten, wie Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin. Ebenfalls bevorzugt sind Octreotid, das synthetische Analogon des Peptidhormons Somatostatin, und Anastrozol, ein Benzyltriazolderivat, das das östrogenabhängige metastasierte Brustkrebswachstum hemmt.

Bevorzugt umfasst das Implantat ein biologisch abbaubares Polymermaterial, das ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Polymeren und Copolymeren aus Milchsäure und/oder Glycolsäure, insbesondere Polylactide und Poly-lactid-co-glycolide. Besonders bevorzugte Implantate umfassen eine Polymer-Wirkstoff-Kombination aus Poly-lactid-co-glycolid und Goserelin.

Bevorzugte Abmessungen eines Implantats sind eine Länge von 5 bis 25 mm, weiter bevorzugt von 10 bis 20 mm, und ein Querschnitt von 0,8 bis 2,5 mm, weiter bevorzugt 1,1 bis 1,6 mm. Bevorzugt umfasst ein Implantat von 0,1 bis 50 Gewichts-%, weiter bevorzugt von 5 bis 40 Gewichts-%, und besonders bevorzugt von 15 bis 30 Gewichts-%, Wirkstoff und von 50 bis 99,9 Gewichts-%, weiter bevorzugt von 60 bis 95 Gewichts-%, und besonders bevorzugt von 70 bis 85 Gewichts-%, biologisch abbaubares Polymermaterial. Bevorzugt beträgt die Gesamtmasse des Implantats von 10 bis 100

mg, weiter bevorzugt von 15 bis 75 mg, und besonders bevorzugt von 20 bis 50 mg.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst ein stäbchenförmiges Implantat mit Abmessungen von 12 bis 16 mm Länge und von 1,05 bis 1,25 mm Durchmesser 3,5 bis 3,8 mg Goserelin und 15 mg bis 25 mg biologisch abbaubares Polymermaterial, bevorzugt Polylactid-co-glycolid. Dieses Implantat ist bevorzugt als 1-Monatsformulierung geeignet. In einer anderen besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst ein stäbchenförmiges Implantat mit Abmessungen von 17 bis 25 mm Länge und von 1,40 bis 1,60 mm Durchmesser 10,6 bis 11,0 mg Goserelin und 35 mg bis 55 mg biologisch abbaubares Polymermaterial, bevorzugt Polylactid-co-glycolid. Dieses Implantat ist bevorzugt als 3-Monatsformulierung geeignet. Diese Implantate können auch alternative bzw. zusätzliche Wirkstoffe umfassen, wie z.B. Leuprorelin und/oder Octreotid, wobei die jeweiligen Dosierungen entsprechend angepasst werden können.

Beispiele

In den folgenden Beispielen wird die Erfindung anhand der Herstellung eines Implantats mit dem Wirkstoff Goserelin detaillierter beschrieben. Als Polymermaterialien wurden verwendet: ein Polylactid mit einer Glasübergangstemperatur von 44 bis 48°C, das unter dem Handelsnamen Resomer R 202H von der Firma Evonik Röhm GmbH bezogen wurde, und ein Polylactid-co-glycolid mit einer Glasübergangstemperatur von 42 bis 46°C, das unter dem Handelsnamen Resomer RG 502H von der Firma Evonik Röhm GmbH bezogen wurde. Als Dispergiervorrichtung wurde ein Modell verwendet, das von der Fa. IKA Werke GmbH hergestellt und unter

der Bezeichnung ULTRA-TURRAX Workstation vertrieben wird. Als Extruder wurde ein Göttfert Rheograph 25E verwendet. Die vorliegende Erfindung ist aber nicht auf die in diesen Beispielen verwendeten Substanzen oder Vorrichtungen eingeschränkt.

Beispiel 1: Herstellung einer homogenen Pulvermischung

Es wurde eine trockene Mischung aus 25% (Gewichts-%, auch im folgenden, sofern nicht anders angegeben) Wirkstoff (Goserelin), 67,5% Polylactid und 7,5% Polylactid-co-glycolid hergestellt. 4,5 g der vorbereiteten Mischung wurden in einem Glasgefäß mit 30 ml Heptan als Dispersionsmedium versetzt und unter Temperaturkontrolle für insgesamt vier Minuten dispergiert. Die Temperatur stieg im Verlauf der Dispergierung von 25,0°C auf 31,7°C an (s. Tabelle 1). Damit wurde die Glasübergangstemperatur der eingesetzten Polymermaterialien zu keiner Zeit überschritten.

Tabelle 1: Temperaturverlauf der Dispergierung

Dispergierdauer [Min.]	Temperatur Dispersion [°C]
1	25,0
2	27,5
3	30,8
4	31,7

Der Fortschritt der Homogenisierung der Mischung während der Dispergierung wurde durch periodische Probenentnahme überprüft. Dazu wurden jeweils drei unabhängig voneinander entnommene Probenvolumen durch Filtrieren über eine Glasfilternutsche vom Dispersionsmedium Heptan getrennt, für eine Stunde bei einem Zielvakuum von 0,3 mbar in einer Gefriertrocknungsanlage

getrocknet und hinsichtlich ihrer Zusammensetzung untersucht. Der Restgehalt an Heptan betrug in den so behandelten Proben von 4986 bis 6415 ppm. Es wurde festgestellt, dass eine homogene Pulvermischung mit einem angestrebten Wirkstoffgehalt nach 4 Minuten erhalten werden kann. Eine lichtmikroskopische Untersuchung ergab, dass die einzelnen Partikel der homogenisierten Pulvermischung eine maximale Partikelgröße von 0,02 mm bis 0,2 mm hatten.

Beispiel 2: Herstellung von Implantaten

Aus den in Beispiel 1 hergestellten homogenen Pulvermischungen wurden bei 83°C Extrusionstemperatur mit einer Geschwindigkeit von 0,008 mm/s zu Implantaten extrudiert. Dabei kann ein Heptangehalt von kleiner 5000 ppm durch Wahl der Temperatur im Bereich von 45 bis 65°C in der Vorkompressionsphase gewährleistet werden. Eine an den Implantaten durchgeführte Reinheitsuntersuchung zeigte, dass diese mit einem Gesamtgehalt an Verunreinigungen von 2,5% oder weniger den Anforderungen einer Freigabespezifikation entsprachen. Eine Untersuchung des Freisetzungsverhaltens ergab ein gewünschtes Freisetzungsprofil.

Beispiel 3: Prüfung der Homogenität

Zur Bestimmung der Homogenität der hergestellten Pulvermischung wurde Beispiel 1 wiederholt, wobei der Dispersion aus Feststoffen in Heptan zu bestimmten Zeitpunkten jeweils drei Proben entnommen wurden. Eine Probenentnahme erfolgte jeweils nach einer halben Minute, nach einer Minute, sowie nach zwei, drei, vier, fünf und zehn Minuten. Dabei wurden jeweils gleiche Volumina der Dispersion mit einer Pipette entnommen, das Dispergiermittel Heptan wurde entfernt, und die

Wirkstoffkonzentration im verbleibenden Feststoff

(Sollprobenmenge: 27 bis 44 mg) wurde mittels Gaschromatographie bestimmt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Werte auf 100 mg Pulvermischung normiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Homogenitätsprüfung

Dispergierdauer	Probennr.	Matrixkonz. [%]	MW Matrixkonz. [mg/100mg]	Abw. in % vom MW Matrixkonz.	RSD[%]
0,5min	1*	7,73	17,13	-55,1	47,83
	2	21,39		24,2	
	3*	22,52		30,8	
1min	1*	13,14	19,86	-33,8	29,51
	2	22,53		13,4	
	3	23,92		20,4	
2min	1	20,13	22,31	-9,8	8,46
	2	23,30		4,5	
	3*	23,49		5,3	
3min	1	21,21	22,95	-7,6	8,27
	2	22,67		-1,2	
	3	24,97		8,8	
4min	1	23,12	23,32	-0,9	0,77
	2	23,46		0,6	
	3	23,39		0,3	
5min	1	23,24	23,28	-0,2	0,16
	2	23,31		0,1	
	3	23,29		0,0	
10min	1*	23,24	23,37	-0,6	0,5
	2*	23,46		0,4	
	3	23,41		0,2	

(* - die entnommene Probenmenge betrug weniger als 27 mg Probe)

Aus den in Tabelle 2 gezeigten Ergebnissen ist klar ersichtlich, dass die Abweichung der Einzelgehälter vom Mittelwert der Matrixkonzentration mit zunehmender Dispergierdauer geringer wurde, d.h. die Homogenität der Probe stieg. Ab einer Dispergierdauer von 4 Minuten liegen alle Einzelgehälter unterhalb einer Abweichung von 2,5%. Die relative Standardabweichung (% RSD) betrug in diesen Proben weniger als 1%.

Beispiel 4: Bestimmung von Partikelgrößen

Zur Untersuchung des Einflusses des erfindungsgemäßen Verfahrens auf die Partikelgröße von Polymer und Wirkstoff wurden die Partikelgrößen der Ausgangsstoffe und der hergestellten Pulvermischung mit Hilfe der Stereomikroskopie mit graphischer Auswertung bestimmt. Die Proben wurden hierzu in Silikonöl präpariert und im Durchlicht betrachtet.

Zur Messung der Partikelgröße wurde ein Stereomikroskop (Leica; Geräte-Nr. 2324) verwendet, das mit Durchlicht und einer digitalen Kamera (Color View, Olympus; Geräte-Nr. 1469-1479) ausgestattet war. Zur Vergrößerung wurde ein 10fach Okular verwendet. Die Bilder wurden mit der Software Analysis Doku 5 (Olympus) erstellt. Mittels dieser Software wurde auch die Messung der Partikelgrößen durchgeführt. Die tägliche Kalibrierung der Längenmessung erfolgte über die Vermessung eines Okularmikrometers (Carl Zeiss, Maßstab 5 + 100/100 mm; Geräte-Nr. E_0081). Die weitere Auswertung erfolgte mittels der Software MS Excel.

Zur Probenaufbereitung wurde jeweils eine Spatelspitze des zu untersuchenden Ausgangsstoffs bzw. der zu untersuchenden Polymer-

Wirkstoff-Mischung in ein 1,5 ml Eppendorf-Cup gegeben und mit ca. 0,5 ml Silikonöl versetzt. Unter leichtem Rühren wurde der Ansatz in eine gleichmäßig trübe Probe überführt. Hierbei war zu beobachten, dass vorhandene Agglomerate sich trennten. Ein Tropfen jeder Probe wurde auf einen Objektträger übertragen und direkt vermessen. Dazu wurde etwa von der Mitte des Probentropfens eine Aufnahme bei der voreingestellten Vergrößerung gemacht und das digitale Bild zur weiteren Auswertung per Software gespeichert.

Zur Vermessung der Partikelgrößen wurde für jede Probe die Aufnahme in 12 (3 x 4) gleichgroße Felder aufgeteilt. Dabei wurde das Messwerkzeug der Software immer an der jeweils größten Dimension des Partikels angelegt. Die Messung wurde jeweils an drei separat aufgearbeiteten Proben durchgeführt. Die gemessenen Werte wurden auf die tatsächliche Länge mit Hilfe des mit dem Okularmikrometer berechneten Faktor umgerechnet. Der Mittelwert, die relative Standardabweichung, das Minimum und das Maximum aus allen Messungen zu jeder Probe wurden berechnet.

Allgemein wurde beobachtet, dass die Teilchen des Wirkstoffs Goserelinacetat eine plättchenförmige Struktur haben und eine sehr breite Partikelgrößenverteilung zeigen. Das Polymer Resomer RG 502H weist neben größeren Partikeln viele kleine, teilweise fadenförmige Strukturen auf. Nach Homogenisierung wurde eine deutliche Reduzierung der Partikelgröße der plättchenförmigen Wirkstoffpartikel beobachtet. Gleichzeitig wurden weniger fadenförmige Polymerpartikel beobachtet.

Als erfindungsgemäßes Beispiel wurden 20,5% Goserelinacetat und 79,5% Resomer RG 502H zusammengegeben, um eine Vormischung herzustellen. 3 g dieser Vormischung wurden in 50 ml Heptan bei

11000 UpM für 4 x 1 Minuten mit einer Zwischenkühlzeit von 3 Minuten homogenisiert. Nach Filtration über eine Glasfritte (Wasserstrahlpumpe) wurde der feste Rückstand für 24 Stunden bei 280 mbar getrocknet.

Als Vergleichsbeispiele wurden zwei identisch zusammengesetzte Proben mittels Kryovermahlung (flüssiger Stickstoff, -196°C) homogenisiert. Dabei wurden jeweils 15 Zyklen mit einer Rate von 10/s (Vergleichsbeispiel A) bzw. 15/s (Vergleichsbeispiel B), jeweils mit einer Zwischenkühlzeit von 1 Minute, durchgeführt.

Die Ergebnisse der Partikelgrößenmessungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Partikelgrößen (n = 3)¹

Material (Mischverfahren)	Mittelwert / μm	rel. Standardabweichung / %	Minimum/ μm	Maximum/ μm
Wirkstoff: Goserelinacetat	42,53	16	7,79	244,47
Polymer: Resomer RG 502H	40,04	14	12,19	153,39
Polymer-Wirkstoff-Mischung (Vergleichsbeispiel A)	26,73	17	8,62	93,57
Polymer-Wirkstoff-Mischung (Vergleichsbeispiel B)	28,25	6	9,29	81,94
Polymer-Wirkstoff-Mischung (Beispiel, erfindungsgemäß)	34,92	14	10,91	110,97

¹ Vergleichsbeispiel A: n= 2; je Probenaufarbeitung wurden ca. 60 Partikel vermessen

Die Daten in Tabelle 3 zeigen, dass beide Homogenisierungsverfahren zu einer Verkleinerung der Partikelgröße der Ausgangsstoffe führen. Darüber hinaus ist die Partikelgrößenverteilung in den Polymer-Wirkstoff-Mischungen enger als in den Ausgangsstoffen selbst.

Die Daten der einzelnen Pulvermischungen sind dabei sehr gut untereinander vergleichbar. Gegenüber den Ausgangsstoffen sind jedoch Veränderungen messbar. Die Polymer-Wirkstoff-Mischungen zeigen mit 26,73 bis 34,92 μm eine deutliche Verkleinerung des Mittelwerts gegenüber dem Wirkstoff (42,53 μm) und dem Polymer (40,04 μm). Auch die maximal in den Pulvermischungen gemessenen Partikelgrößen (81,94 bis 110,97 μm) liegen deutlich unterhalb der für die Ausgangsstoffe gemessenen Maxima (244,47 und 153,39). Die Partikelgrößenverteilung ist in allen Proben vergleichbar. Lediglich Vergleichsbeispiel B, das im Vergleich zu Vergleichsbeispiel A mit erhöhter Mahlrate vermahlen wurde, zeigt eine engere Verteilung der Partikel, ausgedrückt als relative Standardabweichung. In beiden Verfahren werden die Partikel zerkleinert (gemahlen).

Industrielle Anwendbarkeit

Mit dem Verfahren der vorliegenden Erfindung wird eine homogene Pulvermischung hergestellt, die zu einem Implantat mit vorteilhaften Eigenschaften weiterverarbeitet werden kann.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer homogenen Pulvermischung aus mindestens einem Polymermaterial und mindestens einem aktiven Bestandteil, wobei das mindestens eine Polymermaterial und der mindestens eine aktive Bestandteil gemeinsam als Suspension in einem Dispersionsmedium homogenisiert werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mechanisch homogenisiert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass durch Mahlen homogenisiert wird.
4. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass mit einer Dispergiervorrichtung vom Rotor-Stator-Typ homogenisiert wird, wodurch die festen Bestandteile der Suspension homogenisiert und gemahlen werden.
5. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass kontinuierlich homogenisiert wird.
6. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymermaterial ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Polymeren und Copolymeren aus Milchsäure und/oder Glycolsäure, insbesondere Polylactiden und Polylactid-co-glycoliden.
7. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Bestandteil einen Wirkstoff umfasst, der ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus

Risperidon, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Octreotid und Anastrozol.

8. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmedium einen Kohlenwasserstoff umfasst, insbesondere Heptan.

9. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass für 4 Minuten oder mehr homogenisiert wird.

10. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, umfassend einen weiteren Schritt, in dem das Dispersionsmedium abgetrennt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmedium durch Filtrieren abgetrennt, und die Pulvermischung danach gegebenenfalls getrocknet wird.

12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmedium durch Verdampfen abgetrennt wird.

13. Verfahren zur Herstellung eines Implantats, dadurch gekennzeichnet, dass eine durch ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 hergestellte homogene Pulvermischung zu einem Implantat weiterverarbeitet wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die homogene Pulvermischung extrudiert und zu Implantaten portioniert wird.

15. Implantat, erhältlich nach einem der Verfahren gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/004180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/16 A61K9/00 A61K9/14 A61K9/19
 ADD.
 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 practicable, search terms used)
 EPO-Internal, 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	WO 2008/039488 A2 (ORTHOVITA INC [US]; MURPHY JAMES P [US]; ERBE ERIK M [US]; BAGGA CHARA) 3 April 2008 (2008-04-03) paragraphs [0002], [0007] - [0011], [0037] - [0056]; claims; examples -----	1-4,9, 10,12, 13,15
X	US 4 419 340 A (YOLLES SEYMOUR [US]) 6 December 1983 (1983-12-06) column 1, lines 17-23 column 3, line 11 - column 5, line 65 column 7, lines 49-57 column 8, lines 22-45; claims; examples 1,2,4 ----- -/--	1-3,6, 9-15

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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 November 2012	Date of mailing of the international search report 03/12/2012
---	--

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 Otegui Rebollo, Juan
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/004180

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 052 510 A2 (SYNTEX INC [US]) 26 May 1982 (1982-05-26) page 2, line 17 - page 7, line 35 page 11, lines 3-20 page 13, line 3 - page 14, line 27 page 16, lines 5-33; claims; example I -----	1-13
X	EP 1 219 298 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 3 July 2002 (2002-07-03) paragraphs [0001], [0016] - [0032], [0054] - [0070], [0088], [0094], [0095], [0101] - [0116]; claims 14-19 -----	1,2,4,6, 8,10-13, 15
X	WO 96/24336 A1 (NANOSYSTEMS LLC [US]) 15 August 1996 (1996-08-15) page 2, line 29 - page 5, line 9 page 6, line 1 - page 11, line 32; claims; example -----	1-5,9-12
X	WO 03/022297 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BOOTH JONATHAN [GB]; KIT) 20 March 2003 (2003-03-20) page 3, line 10 - page 12, line 23; claims; examples -----	15
X	WO 00/33809 A1 (MEDIOLANUM FARMACEUTICI SRL [IT]; MAQUIN ALAIN [FR]; MAURIAC PATRICE []) 15 June 2000 (2000-06-15) cited in the application page 3, line 3 - page 7, line 8; claims; examples -----	15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/004180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2008039488	A2	03-04-2008	AU 2007300509 A1	03-04-2008
			CA 2667000 A1	03-04-2008
			EP 2068758 A2	17-06-2009
			JP 2010504158 A	12-02-2010
			US 2010129416 A1	27-05-2010
			US 2012237568 A1	20-09-2012
			WO 2008039488 A2	03-04-2008
			ZA 200900932 A	30-06-2010

US 4419340	A	06-12-1983	NONE	

EP 0052510	A2	26-05-1982	AU 556754 B2	20-11-1986
			AU 7756081 A	27-05-1982
			CA 1176565 A1	23-10-1984
			DE 52510 T1	20-03-1986
			DE 3175230 D1	02-10-1986
			EP 0052510 A2	26-05-1982
			HK 20489 A	17-03-1989
			IE 52003 B1	13-05-1987
			IL 64298 A	31-07-1985
			JP 1901277 C	27-01-1995
			JP 4040329 B	02-07-1992
			JP 57118512 A	23-07-1982
			MY 8700835 A	31-12-1987
			NL 930001 I1	16-02-1993
			NZ 198982 A	31-05-1985
			PH 19942 A	14-08-1986
SG 94487 G	06-05-1988			
ZA 8107973 A	27-07-1983			

EP 1219298	A1	03-07-2002	AU 7313400 A	24-04-2001
			CA 2383144 A1	29-03-2001
			CN 1384751 A	11-12-2002
			EP 1219298 A1	03-07-2002
			US 6723347 B1	20-04-2004
			WO 0121187 A1	29-03-2001

WO 9624336	A1	15-08-1996	AU 4866796 A	27-08-1996
			US 5591456 A	07-01-1997
			WO 9624336 A1	15-08-1996

WO 03022297	A1	20-03-2003	EP 1427433 A1	16-06-2004
			JP 2005507385 A	17-03-2005
			US 2005019367 A1	27-01-2005
			WO 03022297 A1	20-03-2003

WO 0033809	A1	15-06-2000	AT 253893 T	15-11-2003
			AU 757898 B2	13-03-2003
			AU 1971100 A	26-06-2000
			BR 9916053 A	04-09-2001
			CA 2354034 A1	15-06-2000
			CN 1329485 A	02-01-2002
			DE 69912836 D1	18-12-2003
			DE 69912836 T2	11-11-2004
			DK 1137400 T3	22-03-2004
			EP 1137400 A1	04-10-2001
			ES 2211211 T3	01-07-2004
			IT MI982655 A1	12-06-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/004180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 4607329 B2	05-01-2011
		JP 2002531486 A	24-09-2002
		PT 1137400 E	31-03-2004
		TW 561053 B	11-11-2003
		US 6620422 B1	16-09-2003
		WO 0033809 A1	15-06-2000
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/004180

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/16 A61K9/00 A61K9/14 A61K9/19
ADD.

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, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2008/039488 A2 (ORTHOVITA INC [US]; MURPHY JAMES P [US]; ERBE ERIK M [US]; BAGGA CHARA) 3. April 2008 (2008-04-03) Absätze [0002], [0007] - [0011], [0037] - [0056]; Ansprüche; Beispiele -----	1-4,9, 10,12, 13,15
X	US 4 419 340 A (YOLLES SEYMOUR [US]) 6. Dezember 1983 (1983-12-06) Spalte 1, Zeilen 17-23 Spalte 3, Zeile 11 - Spalte 5, Zeile 65 Spalte 7, Zeilen 49-57 Spalte 8, Zeilen 22-45; Ansprüche; Beispiele 1,2,4 ----- -/--	1-3,6, 9-15

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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
---	--

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
22. November 2012	03/12/2012

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 Otegui Rebollo, Juan
--	---

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 052 510 A2 (SYNTEX INC [US]) 26. Mai 1982 (1982-05-26) Seite 2, Zeile 17 - Seite 7, Zeile 35 Seite 11, Zeilen 3-20 Seite 13, Zeile 3 - Seite 14, Zeile 27 Seite 16, Zeilen 5-33; Ansprüche; Beispiel I	1-13
X	----- EP 1 219 298 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 3. Juli 2002 (2002-07-03) Absätze [0001], [0016] - [0032], [0054] - [0070], [0088], [0094], [0095], [0101] - [0116]; Ansprüche 14-19	1,2,4,6,8,10-13,15
X	----- WO 96/24336 A1 (NANOSYSTEMS LLC [US]) 15. August 1996 (1996-08-15) Seite 2, Zeile 29 - Seite 5, Zeile 9 Seite 6, Zeile 1 - Seite 11, Zeile 32; Ansprüche; Beispiel	1-5,9-12
X	----- WO 03/022297 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BOOTH JONATHAN [GB]; KIT) 20. März 2003 (2003-03-20) Seite 3, Zeile 10 - Seite 12, Zeile 23; Ansprüche; Beispiele	15
X	----- WO 00/33809 A1 (MEDIOLANUM FARMACEUTICI SRL [IT]; MAQUIN ALAIN [FR]; MAURIAC PATRICE []) 15. Juni 2000 (2000-06-15) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 3 - Seite 7, Zeile 8; Ansprüche; Beispiele	15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/004180

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO 2008039488	A2	03-04-2008	AU 2007300509 A1	03-04-2008
			CA 2667000 A1	03-04-2008
			EP 2068758 A2	17-06-2009
			JP 2010504158 A	12-02-2010
			US 2010129416 A1	27-05-2010
			US 2012237568 A1	20-09-2012
			WO 2008039488 A2	03-04-2008
			ZA 200900932 A	30-06-2010

US 4419340	A	06-12-1983	KEINE	

EP 0052510	A2	26-05-1982	AU 556754 B2	20-11-1986
			AU 7756081 A	27-05-1982
			CA 1176565 A1	23-10-1984
			DE 52510 T1	20-03-1986
			DE 3175230 D1	02-10-1986
			EP 0052510 A2	26-05-1982
			HK 20489 A	17-03-1989
			IE 52003 B1	13-05-1987
			IL 64298 A	31-07-1985
			JP 1901277 C	27-01-1995
			JP 4040329 B	02-07-1992
			JP 57118512 A	23-07-1982
			MY 8700835 A	31-12-1987
			NL 930001 I1	16-02-1993
			NZ 198982 A	31-05-1985
			PH 19942 A	14-08-1986
SG 94487 G	06-05-1988			
ZA 8107973 A	27-07-1983			

EP 1219298	A1	03-07-2002	AU 7313400 A	24-04-2001
			CA 2383144 A1	29-03-2001
			CN 1384751 A	11-12-2002
			EP 1219298 A1	03-07-2002
			US 6723347 B1	20-04-2004
			WO 0121187 A1	29-03-2001

WO 9624336	A1	15-08-1996	AU 4866796 A	27-08-1996
			US 5591456 A	07-01-1997
			WO 9624336 A1	15-08-1996

WO 03022297	A1	20-03-2003	EP 1427433 A1	16-06-2004
			JP 2005507385 A	17-03-2005
			US 2005019367 A1	27-01-2005
			WO 03022297 A1	20-03-2003

WO 0033809	A1	15-06-2000	AT 253893 T	15-11-2003
			AU 757898 B2	13-03-2003
			AU 1971100 A	26-06-2000
			BR 9916053 A	04-09-2001
			CA 2354034 A1	15-06-2000
			CN 1329485 A	02-01-2002
			DE 69912836 D1	18-12-2003
			DE 69912836 T2	11-11-2004
			DK 1137400 T3	22-03-2004
			EP 1137400 A1	04-10-2001
			ES 2211211 T3	01-07-2004
			IT MI982655 A1	12-06-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/004180

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		JP 4607329 B2	05-01-2011
		JP 2002531486 A	24-09-2002
		PT 1137400 E	31-03-2004
		TW 561053 B	11-11-2003
		US 6620422 B1	16-09-2003
		WO 0033809 A1	15-06-2000
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			