



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1010803A3

NUMERO DE DEPOT : 09601044

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 02 Février 1999

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 16 Décembre 1996 à 14H40 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : THERABEL RESEARCH SA/NV
rue Egide Van Ophem 110, B-1180 BRUXELLES(BELGIQUE)

représenté(e)(s) par : VOSSWINKEL Philippe, GEVERS & VANDER HAEGHEN, Rue de
Livourne 7, -B 1060 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes
annuelles, pour : COMPRIMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE A BASE DE TRAMADOL
ET LEUR PREPARATION.

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité
de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 02 Février 1999
PAR DELEGATION SPECIALE :

L. WUYTS
CONSEILLER

**“Comprimés pharmaceutiques à libération prolongée
à base de tramadol et leur préparation.”**

La présente invention est relative à des comprimés pharmaceutiques à libération prolongée contenant comme ingrédient actif du tramadol et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ainsi qu'à leur préparation.

Le tramadol, qui répond à la dénomination chimique de (±)-trans-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol, est un analgésique oralement actif bien connu. La molécule de tramadol présente en fait deux centres chiraux, le principe actif utilisé étant la forme optiquement inactive. Un isomérisme cis-trans est cependant possible dans certaines formulations à base de tramadol.

L'intérêt qui se manifeste actuellement en thérapeutique vis-à-vis des formes galéniques dites "à libération prolongée" provient des avantages qu'elles présentent par rapport aux formes conventionnelles, lesquelles libèrent leur principe actif de façon plus rapide ou plus brutale.

Parmi ces avantages, on citera, notamment :

- leur aptitude à produire dans l'organisme des concentrations en principe actif plus uniformes dans le temps en éliminant les effets "en dents de scie" caractérisés par des pics où la concentration en médicament excède le niveau thérapeutique et engendre des effets secondaires et des vallées où cette même concentration s'abaisse en dessous de la zone efficace;

- 2 -

- la possibilité qu'elles offrent d'assurer une imprégnation médicamenteuse suffisante de l'organisme pendant les périodes où les prises de médicament sont irrégulières voire absentes par exemple pendant les périodes nocturnes et pour des médicaments à courte durée d'action;
- la diminution des variations interindividuelles des taux sanguins en médicament, obtenue par la prolongation et la régularisation de la résorption;
- la réduction du nombre de prises journalières, ce qui simplifie la posologie et entraîne une meilleure observance du patient vis-à-vis de cette posologie,
- la possibilité d'utiliser des doses élevées de médicament tout en minimisant le risque d'atteindre les concentrations toxiques, particulièrement dans le cas de médicaments dont l'indice thérapeutique est peu élevé.

La réalisation de comprimés pharmaceutiques à libération prolongée à base de tramadol fait actuellement appel à plusieurs techniques galéniques et plus particulièrement à la réalisation de matrices lipidiques par un processus de granulation thermoplastique. Ce procédé, fréquemment utilisé pour la réalisation des matrices lipidiques, présente l'avantage qu'il est simple, rapide, peu onéreux et qu'il permet de réaliser le granulé en une seule étape tout en évitant l'utilisation de solvant. Toutefois, les formulations pharmaceutiques à libération prolongée contenant comme ingrédient actif du tramadol et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci mélangé à un excipient lipidique réalisées sur la base du processus susmentionné ne se sont pas révélées très satisfaisantes, ayant soit donné lieu à des problèmes de collage aux poinçons lors de la compression du comprimé, soit des vitesses de libération du tramadol trop rapides ou encore un manque de contrôle sur la libération du tramadol. Un autre inconvénient extrême-

ment important des formulations et plus particulièrement des comprimés de tramadol à libération prolongée usuels réalisés avec des matrices et/ou excipients lipidiques est qu'ils contiennent des quantités de l'impureté cis-tramadol, à la limite de l'autorisation acceptée, c'est-à-dire
5 des quantités de l'ordre de 0,3 à 0,5 %.

La présente invention a pour but de remédier aux inconvénients précités en prévoyant un comprimé pharmaceutique à libération prolongée contenant comme ingrédient actif du tramadol et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci permettant de
10 moduler aisément le profil de libération du tramadol et/ou de son sel pharmaceutiquement acceptable, ne donnant aucun problème d'ordre technologique et dans lequel la présence de l'impureté cis-tramadol ne dépasse pas un pourcentage extrêmement faible.

A cet effet, suivant l'invention, le comprimé comprend, en
15 mélange avec l'ingrédient actif, au moins de l'huile de ricin hydrogénée connue sous la dénomination commerciale de Cutina (marque déposée) HR.

Avantageusement, l'ingrédient actif est le chlorhydrate de tramadol.

20 Suivant une forme de réalisation avantageuse de l'invention, le mélange susdit comprend de 55 à 65 parties en poids d'ingrédient actif et de 45 à 35 parties en poids de Cutina HR.

Suivant une forme de réalisation particulièrement avantageuse de l'invention, ledit mélange comprend 61 parties en poids de
25 chlorhydrate de tramadol et 39 parties en poids de Cutina HR et il comprend du stéarate de magnésium, la quantité de stéarate de magnésium étant de l'ordre de 0,5 % en poids du mélange de chlorhydrate de tramadol et de Cutina HR.

L'invention se rapporte également à la préparation de ces
30 comprimés pharmaceutiques du type à libération prolongée, qui consiste

- 4 -

à mélanger l'ingrédient actif et le Cutina HR sous forme de poudres de manière à obtenir un granulé, à laisser reposer à température ambiante le granulé ainsi obtenu, à calibrer celui-ci à la gamme granulométrique appropriée, à mélanger le granulé calibré avec le stéarate de magnésium et à le comprimer pour obtenir un comprimé de poids et de dureté voulus.

Suivant un mode de réalisation avantageux de l'invention, on mélange les poudres d'ingrédient actif et de Cutina HR en partant progressivement d'une gamme de vitesses de 180 à 200 tours/minute pour arriver à une gamme de vitesses de 270 à 440 tours/minute, la durée de mélange s'étalant sur une période de temps totale de 15 à 29 minutes, préférentiellement de 19 minutes.

Comme on vient de le préciser, le comprimé pharmaceutique à libération prolongée contenant comme ingrédient actif du tramadol et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comprend en mélange avec l'ingrédient actif, de l'huile de ricin hydrogénée de la dénomination commerciale Cutina (marque déposée) HR.

Le Cutina (marque déposée) HR est une poudre d'huile de ricin hydrogénée durcie, blanche à légèrement jaune, de bonne coulabilité. Les caractéristiques techniques du Cutina HR sont les suivantes :

	substance active	99-100 %
	plage de fusion	80-88°C
25	densité	350-410 g/l
	indice d'acide	maximum 4
	indice de saponification	175-180
	indice d'iode	maximum 5
	indice d'hydroxyle	150-160

30

- 5 -

dimension des particules

en micromètres	< 10 = 30 %
	10-40 = 60 %
	> 40 = 10 %

5 Le tramadol est utilisé dans le comprimé pharmaceutique tel quel ou sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le chlorhydrate de tramadol. On a obtenu une cinétique de libération du tramadol particulièrement intéressante en mélangeant 55 à 65 parties en poids de tramadol ou de son sel pharmaceutiquement acceptable
10 avec de 45 à 35 parties en poids de Cutina HR, le mélange le plus approprié étant constitué de 61 parties en poids de chlorhydrate de tramadol et de 39 parties en poids de Cutina HR. Le comprimé pharmaceutique de l'invention contiendra également une petite quantité de stéarate de magnésium comme excipient supplémentaire, d'une manière
15 générale à raison de 0,5 % en poids par rapport au mélange d'ingrédient actif, plus particulièrement de chlorhydrate de tramadol et de Cutina HR.

 Pour montrer le caractère particulièrement surprenant et inattendu du comprimé pharmaceutique de la présente invention, on a fabriqué des comprimés contenant du chlorhydrate de tramadol avec
20 d'autres excipients lipidiques que le Cutina HR. Les excipients essayés étaient respectivement l'alcool cétostéarylique, le monostéarate de glycéryle et le Cutina HR, les comprimés contenant 40 % de chlorhydrate de tramadol et 60 % d'excipient lipidique. C'est ainsi que lors de la compression, l'utilisation de l'alcool cétostéarylique a donné de
25 gros problèmes de collage aux poinçons. Les résultats de dissolution in vitro sont illustrés à la figure 1. En fait, seul le Cutina HR a permis d'obtenir la vitesse de libération lente souhaitée.

 D'autres études ont été réalisées avec le monostéarate de glycéryle et celles-ci ont montré que le pourcentage de monostéarate de
30 glycéryle n'avait en fait pas d'influence sur la vitesse de libération du

chlorhydrate de tramadol. Par contre, la figure 2 montre qu'il est possible de moduler très facilement la vitesse de libération du chlorhydrate de tramadol en fonction de la quantité de Cutina HR utilisée. Les différentes courbes de la figure 2 ont en fait été obtenues avec des formulations
5 répondant à 40 % de chlorhydrate de tramadol, respectivement 15, 30, 45 ou 60 % de Cutina HR et le pourcentage restant étant constitué d'Emcompress (marque déposée), un diluant soluble.

La préparation du comprimé pharmaceutique suivant l'invention est très spécifique et consiste d'une manière générale à
10 mélanger le tramadol ou son sel et le Cutina HR sous forme de poudres de manière à obtenir un granulé, à laisser reposer à température ambiante le granulé obtenu, à calibrer celui-ci à la gamme granulométrique appropriée, à mélanger le granulé calibré avec la quantité de stéarate de magnésium voulue et à comprimer le granulé calibré ainsi
15 obtenu pour obtenir un comprimé de poids et de dureté voulus. On donne ci-après un exemple non limitatif de fabrication de comprimés à libération prolongée suivant l'invention.

Exemple

Préparation de comprimés de 100 mg de la formulation :

20	tramadol HCl	61 % en poids
	Cutina HR	39 % en poids
	stéarate de magnésium	0,5 % en poids par rapport au mélange tramadol HCl-Cutina HR.

25 On a utilisé une cuve de mélange de 65 litres à double paroi thermorégulable et un mélangeur GP 65 à moteur électrique équipé de l'option micro-ondes. On a fabriqué cinq lots de 15 à 18 kg en adoptant le mode opératoire suivant :

- peser le Cutina HR et le chlorhydrate de tramadol et les introduire
30 dans la cuve;

- 7 -

- mélanger à la vitesse de 180 à 200 tours par minute et préféren-
tiellement de 200 tours pendant 5 à 10 minutes et de préférence 7
minutes, puis passer à la vitesse de 270 à 330 tours par minute et
préférentiellement de 300 tours pendant 1 à 4 minutes et préféren-
5 tiellement 3 minutes et ensuite passer à la vitesse de 360 à 440 tours
par minute et préférentiellement de 400 tours pendant 9 à 15 minutes
et de préférence 9 minutes, ce mélange progressif permettant en fait
d'éviter le collage de la poudre aux parois de la cuve par électricité
statique. La durée de mélange totale s'étale par conséquent sur une
10 période de temps pouvant aller de 15 à 29 minutes,
préférentiellement de 19 minutes;
- apporter de l'énergie supplémentaire au mélange de poudres par
l'utilisation des micro-ondes (2 kW);
- abaisser la pression dans la cuve de mélange d'environ 250 à
15 350 mbars et de préférence d'environ 300 mbars par rapport à la
pression atmosphérique pour éviter la perte de rayonnements;
- ajuster la température de la double paroi de la cuve à 55°C-65°C,
préférentiellement à 60°C dans un premier temps, puis l'abaisser de
façon progressive de manière à ce qu'elle soit inférieure de 1 à 2°C à
20 la température du produit;
- lorsque la température du produit atteint 60°C, ajuster la vitesse du
mélangeur à 1300-1600 tours par minute, préférentiellement à 1500
tours par minute;
- lorsque l'on observe un pic d'augmentation de puissance consom-
25 mée par le moteur électrique, on arrête le procédé;
- laisser reposer le granulé pendant 2 à 10 minutes, de préférence
pendant 3 à 4 minutes;
- à la vidange de la cuve, on fait passer le granulé dans un
granulateur oscillant muni d'un tamis de 1,5 mm de manière à
30 détruire les agglomérats éventuels et on calibre le granulé à la

gamme granulométrique de 400 à 600 micromètres et de préférence à 500 micromètres.

Des comprimés de 7 mm ont été réalisés à l'aide d'une presse alternative à la pression de 6800 kg/cm².

5 L'évolution de la température du produit et de la puissance consommée par le moteur électrique ont été enregistrés parallèlement. Les enregistrements obtenus ont permis de définir notamment le point final du procédé. En effet, après une diminution de l'amplitude de la variation de puissance (signe d'un meilleur glissement des particules les
10 unes sur les autres), on enregistre une augmentation de la puissance consommée par le moteur (étape de granulation). Cette puissance chute rapidement et finit par varier de façon importante (formation d'agrégats). Il est donc impératif d'arrêter les opérations de mélange et de chauffage avant cette diminution de puissance.

15 Le chauffage de la double paroi thermorégulable de la cuve aux alentours de 60°C permet en fait d'accélérer l'augmentation de la température du produit sans modifier les phénomènes de collage observés localement aux alentours de l'hélice du mélangeur. L'utilisation des micro-ondes permet d'augmenter la quantité d'énergie apportée au
20 mélange. On a également vérifié que les micro-ondes n'induisaient pas de transformation isomérique du tramadol (dosage HPLC de l'isomère cis : 0,045 %).

Le test de dissolution (figure 3) in vitro réalisé sur ces comprimés montre un profil de dissolution montrant une libération du
25 chlorhydrate de tramadol sur une période de plus ou moins 16 heures.

Suivant l'invention, on a également constaté que l'utilisation du Cutina HR comme excipient lipidique pour la fabrication de comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée aboutit à des comprimés contenant sensiblement moins d'impureté cis-tramadol
30 que les comprimés du même type utilisés jusqu'à présent. C'est ainsi

que dans les comprimés ne contenant pas de Cutina HR, cette impureté est présente dans des quantités de l'ordre de 0,3 à 0,5 %, la limite autorisée étant de 0,5 %. Dans les comprimés de l'invention contenant du Cutina HR, la présence de cette impureté cis-tramadol n'a jamais
5 dépassé 0,05 %, soit dix fois moins que les comprimés usuels. La figure 4 donne à cet effet la courbe du chromatogramme établie sur un comprimé de l'invention et montre que la quantité de cis par rapport au trans-tramadol est de 0,038 %.

REVENDEICATIONS

1. Comprimé pharmaceutique à libération prolongée contenant comme ingrédient actif du tramadol et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, caractérisé en ce qu'il comprend, en mélange avec l'ingrédient actif, au moins de l'huile de ricin hydrogénée connue sous la dénomination commerciale de Cutina (marque déposée) HR.

2. Comprimé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'ingrédient actif est le chlorhydrate de tramadol.

3. Comprimé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le mélange susdit comprend de 55 à 65 parties en poids d'ingrédient actif et de 45 à 35 parties en poids de Cutina HR.

4. Comprimé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que ledit mélange comprend 61 parties en poids de chlorhydrate de tramadol et 39 parties en poids de Cutina HR.

5. Comprimé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comprend du stéarate de magnésium.

6. Comprimé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que la quantité de stéarate de magnésium est de l'ordre de 0,5 % en poids du mélange de chlorhydrate de tramadol et de Cutina HR.

7. Procédé de préparation du comprimé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on mélange l'ingrédient actif et le Cutina HR sous forme de poudres de manière à obtenir un granulé, laisse reposer à température ambiante le granulé ainsi obtenu, calibre celui-ci à la gamme granulométrique appropriée, mélange le granulé calibré avec le stéarate de magnésium et le comprime pour obtenir un comprimé de poids et de dureté voulus.

8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le mélange des poudres d'ingrédient actif et de Cutina HR se fait progressivement en partant d'une gamme de vitesses de 180 à 200

tours/minute pour arriver à une gamme de vitesses de 270 à 440 tours/minute, la durée de mélange s'étalant sur une période de temps totale de 15 à 29 minutes, préférentiellement de 19 minutes.

9. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 7 et 8, caractérisé en ce qu'on utilise une cuve à double paroi thermo-régulable pour mélanger les poudres d'ingrédient actif et de Cutina HR, ajuste d'abord la température de la double paroi à 60°C et, lorsque le mélange de poudres vient à dépasser 60°C, abaisse ensuite progressivement la température de la double paroi mais de manière à ce qu'elle soit inférieure de 1 à 2°C à la température dudit mélange.

10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que lorsque la température du mélange de poudres a atteint 60°C, on agite celui-ci à une vitesse de 1300 à 1600 tours/minute, préférentiellement de 1500 tours/minute.

11. Procédé suivant la revendication 10, caractérisé en ce qu'on utilise un mélangeur entraîné par un moteur électrique pour effectuer lesdites opérations de mélange, enregistre la puissance consommée par le moteur pendant le mélange et, lors de l'observation d'un pic d'augmentation de puissance consommée par le moteur, arrête les opérations de mélange et de chauffage précitées.

12. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisé en ce que pendant une partie au moins des opérations de mélange et de chauffage précitées, on confère au mélange un apport d'énergie thermique supplémentaire par l'utilisation de micro-ondes et on le soumet éventuellement simultanément à une diminution de pression par rapport à la pression atmosphérique.

13. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 7 à 12, caractérisé en ce qu'on calibre le granulé obtenu à une gamme granulométrique de 400 à 600 micromètres, de préférence de 500 micromètres.

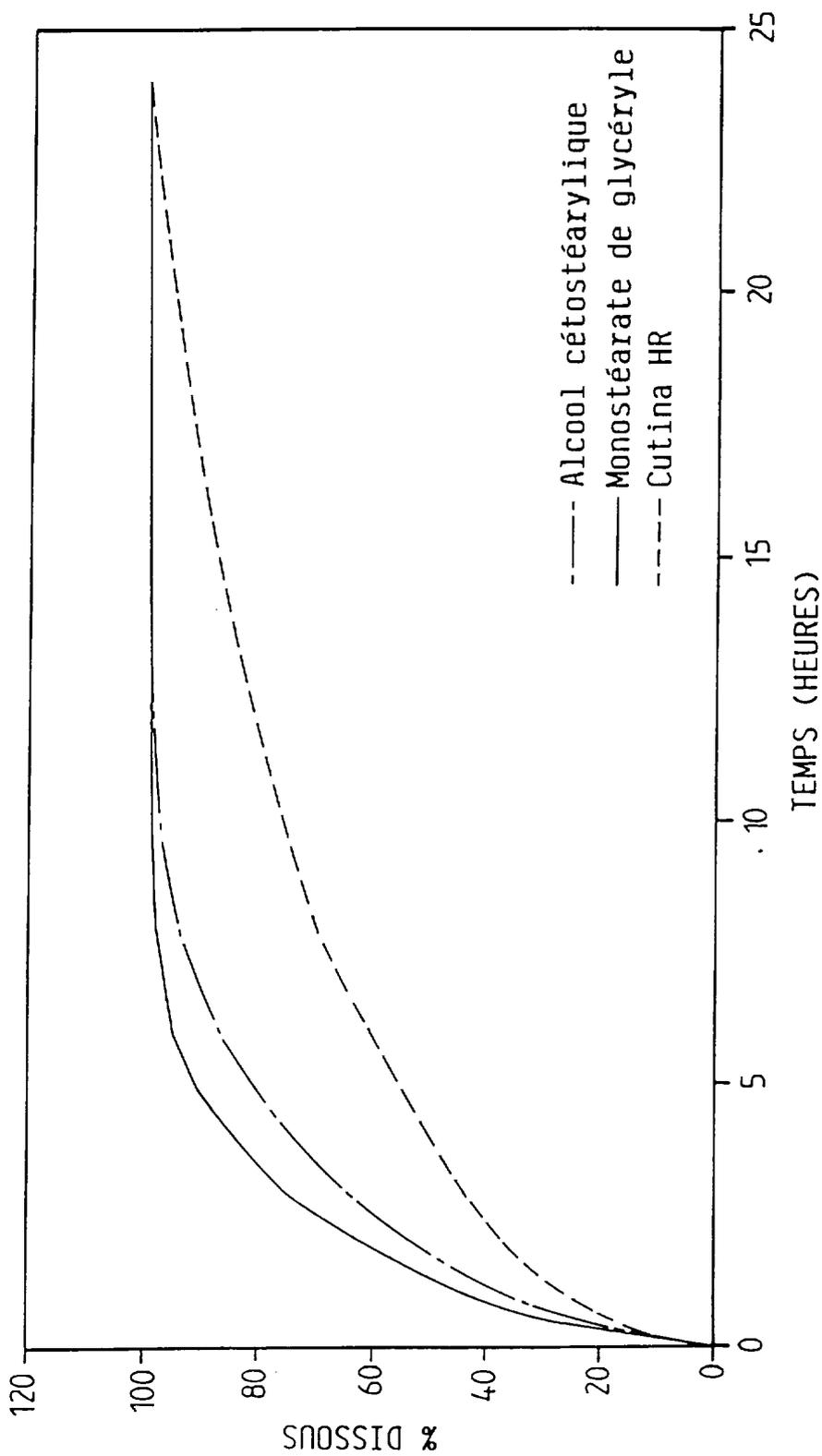


Fig.1

TRAMADOL 40% - EXC. LIPIDIQUE 60%

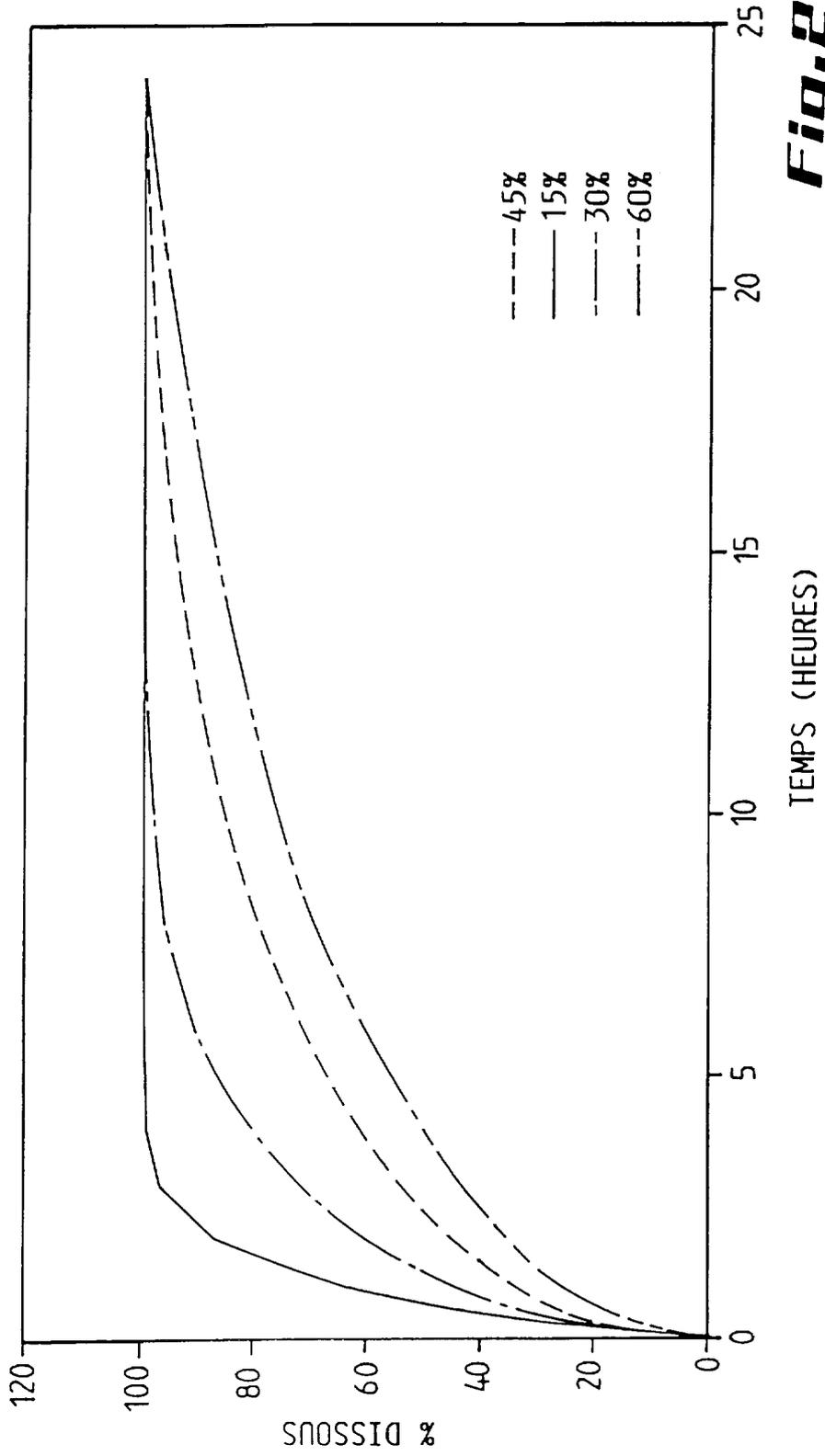


Fig. 2

TRAMALOT 40% - CUTINA HR 60, 45, 30, 15% - EMCOMPRESS ad 100%

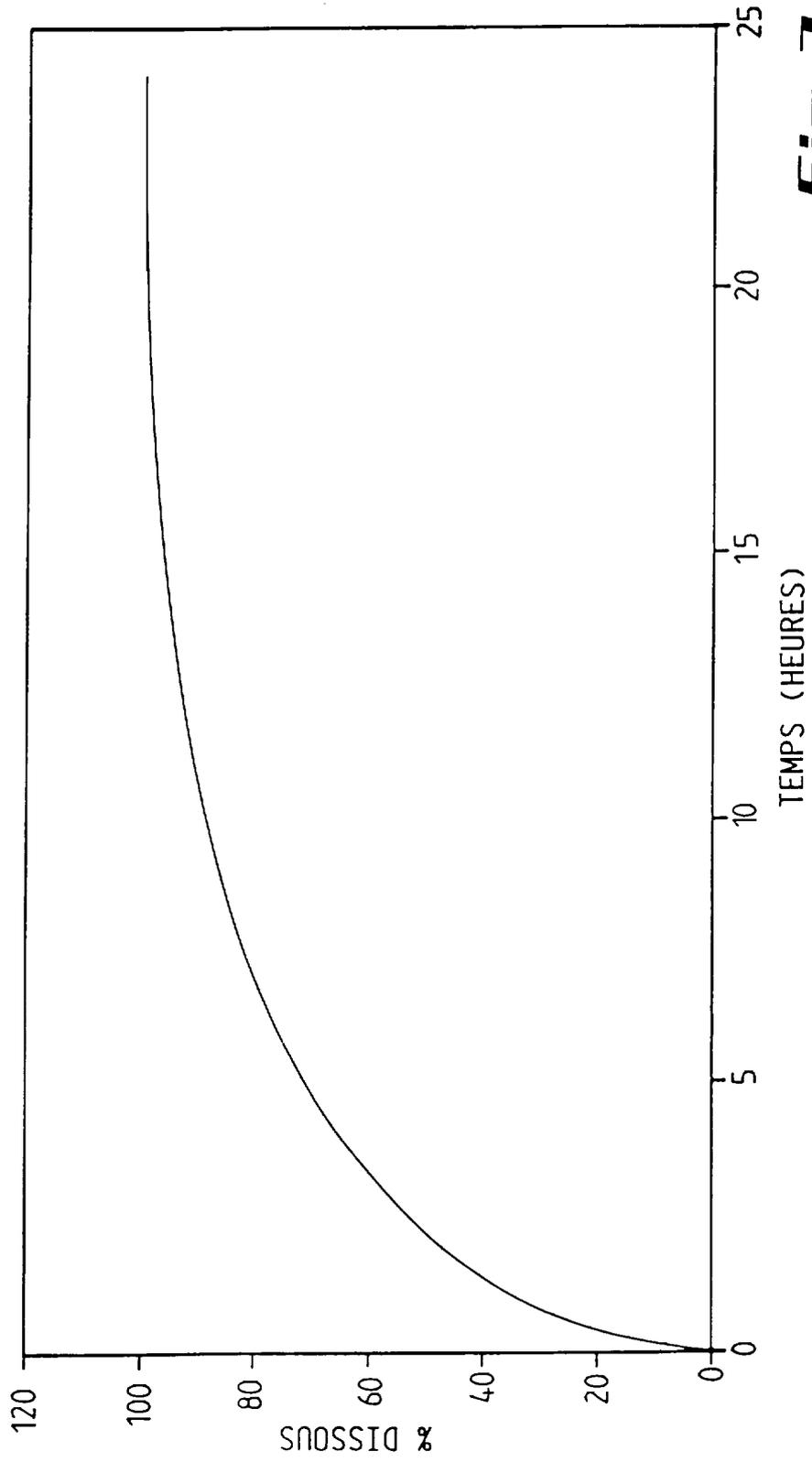


Fig. 3

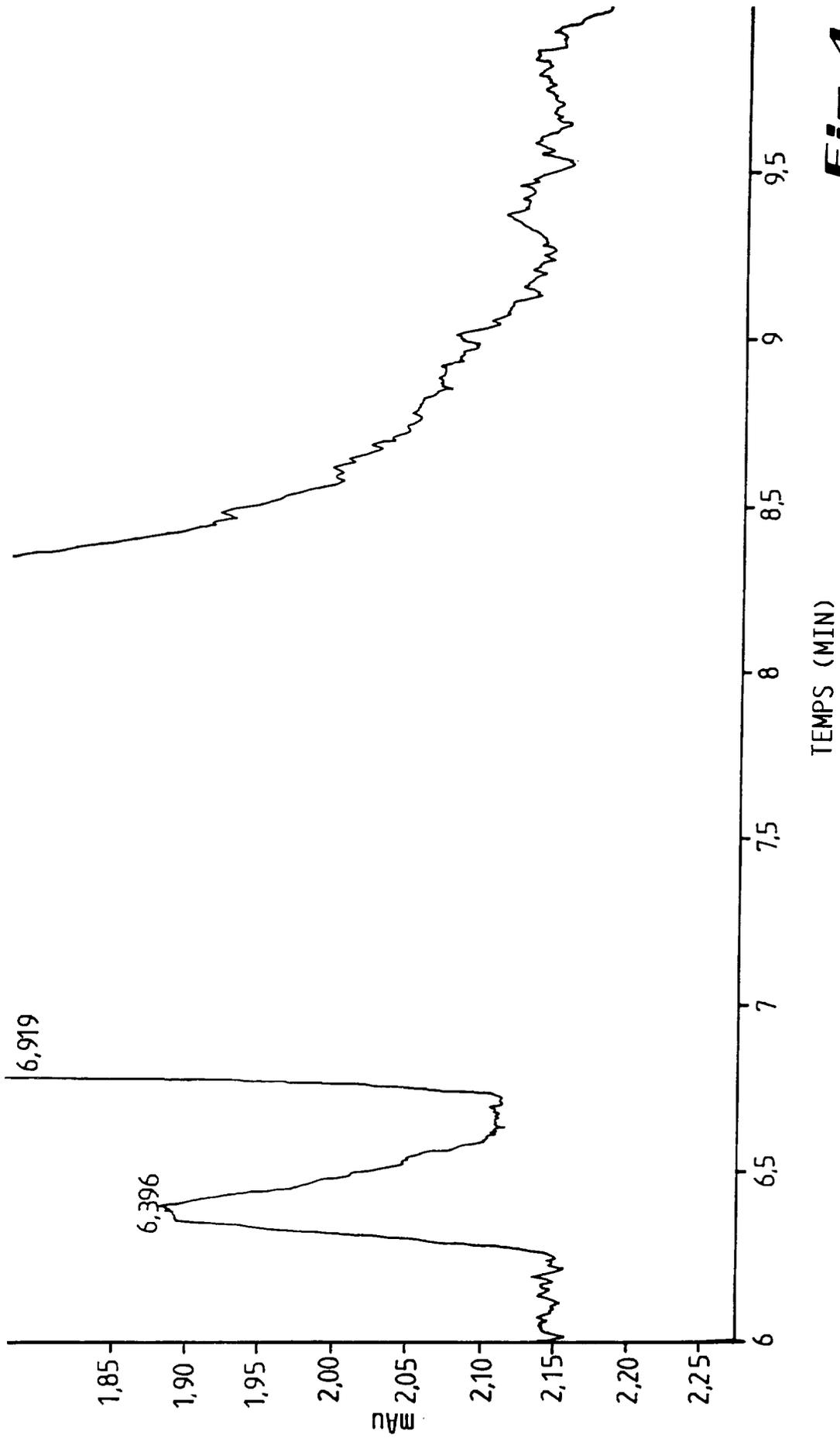


Fig.4



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 6567
BE 9601044

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
Y	WO 96 14058 A (EUROCELTIQUE) * revendications 1,5,8,9,18,21,23 * ---	1-13	A61K31/135 A61K9/20
Y	WO 95 14460 A (EUROCELTIQUE) * revendications 1,5,12 * ---	1-13	
Y	EP 0 654 263 A (EUROCELTIQUE) * revendications 1,4,5,8 * -----	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			A61K
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		2 Septembre 1997	Scarponi, U
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

EPO FORM 1503 03.82 (POMC8)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BO 6567
BE 9601044

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

02-09-1997

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication		
WO 9614058 A	17-05-96	AU 4157096 A	31-05-96		
		EP 0785775 A	30-07-97		
		ZA 9509367 A	13-06-96		
WO 9514460 A	01-06-95	US 5478577 A	26-12-95		
		AU 1331395 A	13-06-95		
		BG 100346 A	31-07-96		
		CN 1130352 A	04-09-96		
		CZ 9503217 A	17-07-96		
		EP 0731694 A	18-09-96		
		FI 955782 A	30-01-96		
		HU 73976 A	28-10-96		
		NO 954925 A	23-05-96		
		PL 312587 A	29-04-96		
		SK 153895 A	05-06-96		
		EP 654263 A	24-05-95	GB 2284760 A	21-06-95
				GB 2288117 A	11-10-95
GB 2287880 A	04-10-95				
AU 1475595 A	21-09-95				
CA 2144500 A	15-09-95				
EP 0672416 A	20-09-95				
FI 951155 A	15-09-95				
JP 8040905 A	13-02-96				
NO 950950 A	15-09-95				
AU 7901594 A	01-06-95				
BG 99198 A	28-08-95				
CZ 9402866 A	14-06-95				
FI 945476 A	24-05-95				
HU 74910 A	28-03-97				
JP 7196475 A	01-08-95				
NO 944473 A	24-05-95				
NZ 264953 A	26-11-96				
SK 140694 A	11-07-95				
CN 1116521 A	14-02-96				
EP 0699436 A	06-03-96				
AT 138566 T	15-06-96				
AU 6196394 A	17-11-94				
AU 6610594 A	12-01-95				
BG 99077 A	30-06-95				

EPO FORM P0663

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 6567
BE 9601044

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

02-09-1997

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 654263 A		BG 99078 A	28-07-95
		CA 2123160 A	11-11-94
		CA 2127166 A	02-01-95
		CZ 9401093 A	16-11-94
		CZ 9401550 A	18-01-95
		DE 69400215 D	04-07-96
		DE 69400215 T	31-10-96
		DE 699436 T	10-04-97
		DE 729751 T	13-03-97
		EP 0624366 A	17-11-94
		EP 0636370 A	01-02-95
		EP 0729751 A	04-09-96
		ES 2088312 T	01-08-96
		FI 942092 A	11-11-94
		FI 943141 A	02-01-95
		HU 75703 A	28-05-97
		HU 70938 A	28-11-95
		JP 7053361 A	28-02-95
		JP 7149648 A	13-06-95
		NO 941719 A	11-11-94
	NO 942470 A	02-01-95	
	NZ 260408 A	28-05-96	
	NZ 260883 A	24-06-97	
	PL 304062 A	09-01-95	