



(12) PATENT

(19) NO

(11) 338191

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/565 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20064716	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.03.14 PCT/EP2005/51150
(22)	Inng.dag	2006.10.18	(85)	Videreføringsdag	2006.10.18
(24)	Løpedag	2005.03.14	(30)	Prioritet	2004.03.19, EP, 04101151
(41)	Alm.tilgj	2006.11.28			
(45)	Meddelt	2016.08.01			
(73)	Innehaver	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, NL-2031BN HAARLEM, Nederland			
(72)	Oppfinner	Wouter de Graaff, c/o NV Organon, Postbus 20, NL-5340BH OSS, Nederland Harm Veenstra, c/o NV Organon, Postbus 20, NL-5340BH OSS, Nederland			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Avleveringsanordning for røntgenlys-synlig medikament
(56)	Anførte publikasjoner	US 2003153983 A WO 2004/011055 A EP 0303306 A
(57)	Sammendrag	

Det beskrives en røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning for subdermal administrering av et befruktningshindrende middel eller en hormonsubstitusjonsterapi.

OPPFINNELSESOMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse vedrører området prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi.

5 Foreliggende oppfinnelse vedrører en røntgenlys-synlig medikament-avleveringsanordning for subdermal (subkutan) administrering av en prevensjons- eller hormonsubstitusjonsterapi.

Anordningen ifølge oppfinnelsen er særlig i form av implantater, og vil heretter ble referert til som et implantat.

10

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Implanon® er et befruktningshindrende implantat som innføres i menneskekroppen i perioder på opptil 3 år. Det er rapportert tilfeller hvor implantater ikke lett kunne fjernes som følge av legens feilaktige innføring eller på grunn av at
15 implantatet ikke er innført av leger. Implanon kan visualiseres i kroppen ved anvendelse av ultrasonografi og MRI-teknikker. Visualisering ved MRI er ikke alltid lett tilgjengelig, relativt komplisert og kostbart. Visualisering ved ultrasonografi er heller ikke alltid lett tilgjengelig, og kan være vanskelig i hendene på uerfarne leger, spesielt i det tilfelle hvor implantatet var feilaktig innført.

20

Implantatet bør fjernes (og erstattes) etter tre år. Kvinner kan dessuten ønske å fjerne implantatet dersom de skulle ønske å bli gravide. En annen grunn til fjerning kan være sykdom, så som kreft, spesielt brystkreft, ovarialcancer eller uterus cancer.

25

Det ville derfor være bekvemt å ha et Implanon-lignende implantat som ville være synlig med røntgen. Dette er for å ha ytterligere metoder for å lokalisere og identifisere implantatet, enten for å lette fjerning av implantatet eller for å kunne forsikre pasienten om at implantatet er innsatt.

30

Et slikt vurdert røntgenlys-synlig implantat ("X-ray visible implant") må være slik at den radio-opake komponent ikke (i) påvirker implantatets
hormonfrigjøringsprofil og (ii) ikke migrerer inn i kroppen gjennom det åpen-
endede implantat.

Røntgenlys-synlige medisinske anordninger, så som stenter, katetere, intra-uterine innretninger, så som MultiLoad®, bionedbrytbare implantater og dentale

innretninger er kjent. En røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning kjent innen området prevensjon, er beskrevet i GB 2168257, som viser en røntgenlys-synlig vaginalring som omfatter progestogenet levonorgestrel. GB2168257 vedrører ikke innvirkningen av den radio-opake komponent på frigjørings-
5 hastigheten av levonorgestrel fra ringen, og en slik ring har heller ikke åpne ender.

Det er imidlertid avgjørende å påse at hormonfrigjøringshastigheten ikke er vesentlig påvirket av en radio-opak komponent som er tilstede i den befruktningshindrende anordning, fordi det kunne muligens resultere i graviditet, en uønsket effekt for en kvinne som benytter prevensjon.

10 Dessuten er det også avgjørende at en radio-opak komponent som forekommer i den befruktningshindrende/HRT-anordning ikke migrerer utenfor (åpen-
endede) implantatet inn i kroppen i uønskede mengder som forårsaker eventuelle uheldige effekter relatert til den radio-opake komponent.

15 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således et befruktningshindrende middel og/eller HRT røntgenlys-synlig implantat, hvor den radio-opake komponent ikke negativt påvirker frigjøringshastigheten av hormoner fra anordningen og ikke migrerer inn i kroppen.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

20 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en røntgenlys-synlig medikament-
avleveringsanordning for subdermal administrering av et befruktningshindrende middel eller en hormonsubstitusjonsterapi, som omfatter et kompartiment
bestående av (i) en termoplastisk polymerkjerne ladet med (a) en prevensjons-
effektiv eller terapeutisk effektiv mengde av desogestrel eller 3-ketodesogestrel og
25 (b) 4-30 vekt% radio-opakt materiale og (ii) en termoplastisk polymerhud uten
medikament som dekker kjernen.

30 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning for subdermal administrering av et befruktnings-
hindrende middel eller en hormonsubstitusjonsterapi, som omfatter et
kompartiment bestående av (i) en termoplastisk polymerkjerne ladet med en
prevensjonseffektiv eller terapeutisk effektiv mengde av desogestrel eller 3-
ketodesogestrel og som inneholder en inert metalltråd og (ii) en termoplastisk
polymerhud uten medikament som dekker kjernen.

FIGURER

Figur 1: Røntgenfotografier av implantater a) uten bariumsulfat (BaSO_4) (dvs. identisk med Implanon); b) med 20 vekt% BaSO_4 i hud; og c) med 11,5 vekt% BaSO_4 i kjerne.

Figur 2: Røntgenfotografier av implantater uten bariumsulfat (prøve 8) og med 11,5 vekt% BaSO_4 i kjerne (prøve 7) innført i svinevev.

Figur 3: Akselererte frigjøringsprofiler av implantater med 0, 8, 11,5 og 15 vekt% bariumsulfat i kjernen. (Implantatet med 0 vekt% er identisk med Implanon.)

Figur 4: Sann tids frigjøringsprofiler opptil 190 dager av implantater med 0, 8, 11,5 og 15 vekt% bariumsulfat i kjernen. (Implantatet med 0 vekt% er identisk med Implanon).

Figur 5: Røntgenfotografier av implantater a) uten BaSO_4 eller titantråd (dvs. identisk med Implanon); og b) med 0,5 mm titantråd.

Figur 6: Røntgenfotografier av implantater uten titantråd (prøve 3) og med en 0,5 mm titantråd i kjernen (prøve 4) innført i svinevev.

Figur 7: Akselererte frigjøringsprofiler av implantater med en 0,25 mm titantråd i kjernen, en 0,50 mm titantråd i kjernen og et referanseimplantat (identisk med Implanon) uten titantråd.

Figur 8: Sann tids frigjøringsprofiler av implantater med en 0,25 mm titantråd i kjernen, en 0,50 mm titantråd i kjernen og et referanseimplantat (identisk med Implanon) uten titantråd.

Figur 9: BSE (Back Scatter Electron) detektorfotografi (forstørrelse 350x) av implantat med 11,5 vekt% bariumsulfat i kjernen.

Figur 10: BSE detektorfotografi (forstørrelse 3500x) av utlekket implantat med 11,5 vekt% bariumsulfat i kjernen. Den mørke seksjon til venstre er huden.

Figur 11: Røntgenfotografier av implantater a) uten BaSO₄ (dvs. identisk med Implanon, prøve 1); b) med 11,5 vekt% BaSO₄ i kjernen (prøve 2 og 3); c) med 4 vekt% BaSO₄ i kjernen; d) med 20 vekt% BaSO₄ i kjernen; og e) med 30 vekt% BaSO₄ i kjernen.

Figur 12: Røntgentransmisjon av implantater som funksjon av BaSO₄-innhold (vekt%).

Figur 13: Akselererte frigjøringsprofiler av implantater med 0, 4, 20 og 30 vekt% bariumsulfat i kjernen. (Implantatet med 0 vekt% er identisk med Implanon).

Figur 14: Sann tids frigjøringsprofiler opptil 76 dager av implantater med 0, 4, 20 og 30 vekt% bariumsulfat i kjernen. (Implantatet med 0 vekt% er identisk med Implanon).

Figur 15: BSE (Back Scatter Electron) detektorfotografi (forstørrelse 350x) av implantat med a) 4 vekt% bariumsulfat i kjernen; b) 20 vekt% bariumsulfat i kjernen; og c) 30 vekt% bariumsulfat i kjernen.

Figur 16: BSE detektorfotografi (forstørrelse 3500x) av utlekket implantat med a) 4 vekt% bariumsulfat i kjernen; b) 20 vekt% bariumsulfat i kjernen; og c) 30 vekt% bariumsulfat i kjernen. Den mørke seksjon til venstre er huden.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Implanon® er et subdermalt befruktningshindrende implantat bestående av en koaksial stav. Kjernen i denne stav inneholder en blanding av etonogestrel (3-keto-desogestrel) og etylenvinylacetat (EVA) kopolymer, dvs. EVA 28, som har et vinylacetatinnhold på ca. 28% (m/m). Hudlaget består også av EVA-polymer, dvs. EVA 14, som har et vinylacetatinnhold på ca. 14% (m/m). Hver stav har en masse

på 129 mg og inneholder 68 mg etonogestrel. Implanon har en lengde på 40 mm og en diameter på 2 mm og har åpne ender.

Implantatet kan være anbrakt i en applikator bestående av en rustfri stål nål, som er forsynt med en akrylnitril-butadien-styren-polymer (ABS) applikator.

5 Applikatoren er et sprøyte-lignende apparat bestående av en kropp, stempel, nål og polypropylen-skjerming. Den ladede applikator kan være anbrakt i en polyetylen-tereftalatglykol (PETG) beholder, som deretter kan forsegles med tape.

Et formål med oppfinnelsen er å tilsette et radio-opakt element til et befruktningshindrende/HRT-implantat, så som Implanon®, hvilket gir mulighet for
10 å identifisere og lokalisere det i kroppen ved røntgenteknikker, men som opprettholder dets hormonfrigjøringsprofil og sikrer at den radio-opake komponent ikke migrerer utenfor implantatet i uønskede mengder inn i kroppen.

Fagmannen på området vil være kjent med at en hormonfrigjøringsprofil av en produksjonssats av en medikamentavleveringsanordning aldri er nøyaktig
15 identisk med en annen produksjonssats av den samme medikamentavleveringsanordning. I henhold til foreliggende oppfinnelse, når hormonfrigjøringsprofilen av et røntgenlys-synlig implantat ifølge oppfinnelsen avviker mindre enn ca. 15% fra hormonfrigjøringsprofilen av Implanon®, betraktes disse hormonfrigjøringsprofiler derfor som identiske eller ekvivalente. Avviket kan beregnes ved anvendelse av en
20 differansefaktor (F_1) for å sammenligne oppløsningsprofiler. Differansefaktoren (F_1) beregner den prosentuelle forskjell mellom to kurver til hvert tidspunkt

$$F_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] / \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} * 100$$

hvor R_t er referansetesten til tidspunkt t , T_t er testbestemmelsen til tidspunkt t , og n er antallet "pull points". F_1 -verdier opptil 15 (0-15) gir forsikring om likhet eller
25 ekvivalens mellom de to kurvene. Referansekurven velges slik at andre frigjøringskontrollerende parametere enn det som testes, holdes så konstant som mulig.

Når det inkorporeres et radio-opakt element i hudlaget av implantatet, ble synlighet i røntgenlys knapt oppnådd. Røntgenlys-synlighet ble imidlertid oppnådd
30 når det radio-opake element ble inkorporert i kjernen til implantatet. På tross av inkorporeringen av det radio-opake element i kjernen av implantatet som også

inneholder det aktive hormonmaterialet, ble hormonfrigjøringsprofilen ikke påvirket.

Ved vurdering av hvor den radio-opake komponent var lokalisert i implantatet etter fremstillingen av dette, ble det overraskende funnet at nesten hele den radio-opake komponent var innkapslet i polymerkomponenten og knapt noen radio-opak komponent var innkapslet i hormonkrystallene. Dette var uventet i betraktning av at polymerkomponenten bare representerer ca. 36 vekt% av implantatet, mens hormonkomponenten omfatter ca. 52,5 vekt% av implantatet. Som et resultat av innkapslingen i polymerkomponenten, kunne de radio-opake komponentkrystallene ikke migrere ut av implantatet gjennom de åpne ender av implantatet i uønskede mengder. Hadde den radio-opake komponent vært til stede i hormonkrystallene, ville den hatt mulighet til å migrere utenfor implantatet i det tilfelle hvor hormonkrystallene er forbundet med hverandre.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning for subdermal administrering av et befruktningshindrende middel eller en hormonsubstitusjonsterapi, som omfatter ett kompartiment bestående av (i) en termoplastisk polymerkjerne ladet med (a) en prevensjonseffektiv eller terapeutisk effektiv mengde av desogestrel eller 3-ketodesogestrel og (b) 4-30 vekt% radio-opakt materiale og (ii) en termoplastisk polymerhud uten medikament som dekker kjernen.

I én spesifikk utførelsesform er den røntgenlys-synlige medikamentavleveringsanordning et implantat.

Det radio-opake element kan være et hvilket som helst slikt element kjent på området, så som bariumsulfat, titanoksyd, vismutoksyd, tantal, wolfram eller platina. I en spesifikk utførelsesform er det radio-opake materialet bariumsulfat.

I én utførelsesform er det radio-opake materialet 4-25 vekt%. I en annen utførelsesform er det radio-opake materialet 6-20 vekt%. I nok en annen utførelsesform er det radio-opake materialet 4-15 vekt%. I en spesifikk utførelsesform er det radio-opake materialet 8-15 vekt%.

Den termoplastiske polymer som kan benyttes ved utførelse av oppfinnelsen, kan i prinsippet være hvilken som helst termoplastisk polymer eller elastomert materiale egnet for farmasøytisk anvendelse, så som lavdensitets polyetylen, etylenvinylacetat-kopolymerer og styren-butadien-styren-kopolymerer. I

en spesifikk utførelsesform benyttes etylenvinylacetat-kopolymer (poly-EVA) på grunn av dens utmerkede mekaniske og fysiske egenskaper (f.eks. løselighet av steroidene i materialet). Poly-EVA materialet kan benyttes for kjernen så vel som huden, og kan være hvilken som helst kommersielt tilgjengelig etylenvinylacetat-

5 kopolymer, så som produktene tilgjengelige under handelsnavnene: Elvax, Evatan, Lupolen, Movriton, Ultrathen, Ateva og Vestypar.

Det radio-opake materialet i kjernen påvirker ikke frigjøringen av desogestrel eller 3-ketodesogestrel fra anordningen og migrerer ikke ut av implantatet.

10 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning for subdermal administrering av et befruktningshindrende middel eller en hormonsubstitusjonsterapi, som omfatter et kompartiment bestående av (i) en termoplastisk polymerkjerne ladet med en prevensjonseffektiv eller terapeutisk effektiv mengde av desogestrel eller 3-

15 ketodesogestrel og som inneholder en inert metalltråd og (ii) en termoplastisk polymerhud uten medikament som dekker kjernen.

Det radio-opake element kan være en inert titantråd eller andre inerte materialer, så som visse grader av rustfritt stål eller gull-legeringer. I en spesifikk utførelsesform er den inerte metalltråd en titantråd.

20 Metalltråden i kjernen påvirker ikke frigjøringen av desogestrel eller 3-ketodesogestrel fra anordningen.

Foreliggende oppfinnelse er ytterligere beskrevet i de følgende eksempler.

EKSEMPLER

25 EKSEMPEL 1 – Fremstilling av tolags implantat som inneholder bariumsulfat i kjernen

Fremstillingen av tolags implantat inneholdende bariumsulfat i kjernen besto av to trinn, dvs. fremstilling av kjernegranulat (for-blanding og ekstrusjon av blandingen) inneholdende en blanding av etonogestrel (3-ketodesogestrel),

30 bariumsulfat og EVA-28 kopolymer, og fremstilling av en koaksial fiber bestående av kjernen og et hudlag av EVA-14 kopolymer.

Kjernematerialet ble fremstilt ved tilsetning av den ønskede mengde (f.eks. 52,5 vekt% etonogestrel, 36 vekt% EVA, 11,5 vekt% bariumsulfat) ingredienser til en rustfri stålbeholder, hvorpå pulverblandingen ble for-blandet ved rotering av trommelen på en "rhönråd" eller tilsvarende, ved 47 rpm. Pulverblandingen ble deretter matet til en Berstorff ZE25 ko-roterende dobbeltskrueekstruder (eller tilsvarende) og blandingen ekstrudert ved en ekstrusjonstemperatur på 125°C. Ekstrusjon av blandingen resulterte i strenger hvor etonogestrel (3-ketodesogestrel) og bariumsulfat ble homogent dispergert i EVA-28 matriksen. Strengene ble deretter granulert til kjernegranulat.

Koekstrusjonsarrangementet besto av en hudekstruder som bearbeidet hudmaterialet og en kjerneekstruder som bearbeidet kjernematerialet levert av blandingsekstruderen. Smeltestrømmene ble kombinert i et spinnhode, hvilket resulterte i en hud/kjerne-fiber. Volumstrømningshastigheten av begge smeltestrømmene ble kontrollert av et sett separate spinnpumper. En ekstrusjonstemperatur på 145°C og en ekstrusjonshastighet på 1 m/min ble benyttet. Ekstrusjon fører til en koaksial fiber med en diameter på 2 mm og en hudtykkelse på 60 µm. Fiberen ble nedkjølt til romtemperatur i et vannbad, tørket i luft og spolet på en spole. Den koaksiale fiber ble kuttet i 4,0 cm staver ved anvendelse av en halvautomatisk knivanordning (Diosynth eller tilsvarende).

EKSEMPEL 2 – Fremstilling av tolags implantat som inneholder bariumsulfat i huden

Fremstillingen av tolags implantat inneholdende bariumsulfat i huden besto av tre trinn, dvs. fremstilling av kjernegranulat (for-blanding og ekstrusjon av blanding) inneholdende en blanding av etonogestrel (3-ketodesogestrel) og EVA-28 kopolymer, fremstilling av hudgranulat (for-blanding og ekstrusjon av blanding) inneholdende en blanding av bariumsulfat og EVA-14 kopolymer og fremstilling av en koaksial fiber bestående av kjernen og et hudlag.

Kjernemateriale (f.eks. 60 vekt% etonogestrel og 40 vekt % EVA-28) og hudmateriale (f.eks. 20 vekt% bariumsulfat og 80 vekt % EVA-14) ble fremstilt ved å tilsette de ønskede ingredienser til en rustfri ståltrommel, hvorpå pulverblandingene ble for-blandet ved å rotere trommelen på en "rhönråd" eller tilsvarende, ved 47 rpm.

Kjernepulverblandingen ble deretter matet til en Berstorff ZE25 ko-roterende dobbeltskrueekstruder (eller tilsvarende) og blandingen ekstrudert ved en ekstrusjonstemperatur på 125°C. Ekstrusjon av blandingen resulterte i strenger hvor etonogestrel (3-ketodesogestrel) ble homogent dispergert i EVA-28 matriksen. Strengene ble deretter granulert til kjernegranulat. I det vesentlige samme prosess, bortsett fra en høyere ekstrusjonstemperatur på 150°C, ble foretatt for hudpulverblandingen, hvilket resulterte i strenger hvor bariumsulfat var homogent dispergert i EVA-14 matriksen. Strengene ble deretter granulert til hudgranulat.

Ko-ekstrusjonsanordningen besto av en hudekstruder som bearbeidet hudgranulatet fra blandingsekstruderen og en kjerneekstruder som bearbeidet kjernegranulatet levert av blandingsekstruderen. Smeltestrømmene ble samlet i et spinnhode, hvilket resulterte i en hud/kjerne-fiber. Volumstrømningshastigheten av begge smeltestrømmene ble kontrollert av et sett separate spinnpumper. En ekstrusjonstemperatur på 120°C og en ekstrusjonshastighet på 1 m/min ble benyttet. Ekstrusjon fører til en koaksial fiber med en diameter 2 mm og en hudtykkelse på 60 µm. Fiberen ble nedkjølt til romtemperatur i et vannbad, lufttørket og spolet på en spole. Koaksialfiberen ble kuttet i 4,0 cm staver.

EKSEMPEL 3 – Sammenligning av røntgenlys-synlighet av implantat som inneholder bariumsulfat i kjernen med implantat som inneholder bariumsulfat i huden og implantat uten bariumsulfat (Implanon)

Røntgenfotografier ble tatt fra implantater og deretter ble røntgenlys-synlighet mellom implantater som har bariumsulfat enten i kjerne eller hud sammenlignet med røntgenlys-synlighet av implantater uten bariumsulfat (Implanon). Figur 1 demonstrerer at innføring av bariumsulfat i hudlaget knapt forbedrer røntgenlys-synlighet når den sammenlignes med implantater uten bariumsulfat. Inkorporering av bariumsulfat inn i kjernen forbedret imidlertid betydelig røntgenlys-synlighet i implantatet.

Røntgenlys-synligheten av implantatet med bariumsulfat i kjernen ble også testet *in vivo* i svinevev. For dette formål ble implantater som har bariumsulfat i kjernen og implantater uten bariumsulfat (Implanon) innført i bakbenet til svin og deretter røntgenfotografert. Figur 2 demonstrerer at det bariumsulfat-holdige

implantat (prøve 7) klart er synlig, mens Implanon-implantatet ikke er det (prøve 8).

EKSEMPEL 4 – Hormonfrigjøringsprofil av implantat som inneholder bariumsulfat i kjernen sammenlignet med hormonfrigjøringsprofil av kommersielt tilgjengelig Implanon

In vitro frigjøringshastighetsprofiler av implantatene ble testet etter to metoder. En akselerert frigjøringshastighetsmetode ble utført ved testing av implantatet i en etanol/vann (90/10) løsning. For metoden for sann tids frigjøringshastighet ble *in vitro* frigjøringsprofilen ble testet i vann. For begge testene ble frigjøringsprofilen av et implantat som inneholder bariumsulfat i kjernen, sammenlignet med profilen av Implanon uten bariumsulfat.

Implantater ladet med 8, 11,5 og 15 vekt% bariumsulfat i kjernen ble fremstilt. De resulterende akselererte frigjøringsprofilene er vist i Figur 3, som demonstrerer likheten mellom alle frigjøringsprofiler og at det innen det testede område av bariumsulfatinnhold i kjernen (0-15 vekt%) påvirker ikke den radio-opake komponent frigjøringen av hormoner fra anordningen. Samme konklusjon kan trekkes fra sann tids frigjøringsprofiler opptil 190 dager (Figur 4), dvs. innen det testede område av bariumsulfatinnhold i kjernen (0-15 vekt%) påvirker ikke den radio-opake komponent frigjøringen av hormoner fra anordningen.

Disse konklusjoner ble i underbygget ved beregning av F1-verdier. F1-verdier ble beregnet både for akselererte frigjøringshastighetsprofiler (opptil og inklusivt 18 dager) som sann tids frigjøringshastighetsprofiler (opptil og inklusivt 190 dager) ved å benytte Implanon-frigjøringsprofilene som referanse. Resultatene er angitt i Tabell 1. F1-verdier opptil 15 (0-15) gir forsikring om likheten eller ekvivalensen mellom de to kurvene.

Tabell 1: F1-verdier for implantater ladet med 8, 11,5 og 15 vekt% bariumsulfat i kjernen

Bariumsulfat (vekt%)	Akselerert frigjøring	Sann tids frigjøring
8	3,3	9,8
11,5	2,4	9,7
15	2,1	8,7

5 **EKSEMPEL 5 – Fremstilling av et implantat som inneholder en titantråd i kjernen**

For å fremstille implantater hvor kjernen inneholder en inert titantråd, ble Implanon-staver med en diameter på 2 mm tilpasset slik at det kunne innføres en titantråd. Dette ble foretatt ved forsiktig å bore en kanal i implantater i lengderetning. Spiralbor (Guhning Spiralbohre, Tyskland) med en diameter på enten 0,40 eller 0,60 mm ble anvendt. Et 0,40 mm spiralbor ble anvendt for implantatene når 10 en 0,25 mm titantråd ble innført, mens et 0,60 mm bor ble benyttet for implantatet når en 0,50 mm titantråd ble innført. Etter at kanalen var fremstilt, ble titantråden forsiktig innført idet det ble påsett at tråden ikke trengte gjennom hudlaget. Etter innføring ble tråden kuttet i enden av staven ved å benytte et skarpt redskap.

15 **EKSEMPEL 6: Sammenligning av røntgenlys-synlighet mellom implantat som inneholder en titantråd i kjernen og implantat uten en titantråd wire (Implanon)**

Røntgenfotografier ble tatt fra implantater og deretter ble røntgenlys-synligheten mellom implantater som hadde en titantråd i kjernen sammenlignet 20 med implantater uten en titantråd (Implanon). Som demonstrert i Figur 5, forbedret innføring av en titantråd i kjernen betydelig røntgenlys-synligheten av implantatet.

Røntgenlys-synligheten av titantråd-implantatet ble også testet *in vivo* i 25 svinevev. For dette formål ble implantater som hadde en titantråd i kjernen og implantater uten en tråd (Implanon) innført i bakbena til svin, hvorpå røntgenfotografier ble tatt. Figur 6 demonstrerer at titantråden som inneholder implantat (prøve 4) er klart synlig mens Implanon-implantat er ikke det (prøve 3).

EKSEMPEL 7 - Hormonfrigjøringsprofil av implantat som inneholder titantråd i kjernen sammenlignet med hormonfrigjøringsprofil av kommersielt tilgjengelig Implanon

In vitro frigjøringshastighetsprofiler av Implanon ble bestemt etter to metoder. En akselerert frigjøringshastighetsmetode ble foretatt ved testing av implantatet i en etanol/vann (90/10) løsning. For sann tids frigjøringshastighetsmetoden ble *in vitro* frigjøringsprofilen testet i vann. For begge testene ble frigjøringsprofilen av implantater som inneholdt titantråd i kjernen sammenlignet med profilene av Implanon uten titantråd. De resulterende akselererte frigjøringsprofiler er vist i Figur 7, som demonstrerer at alle frigjøringsprofiler er sammenlignbare med Implanon-referanseimplantatet og at innvirkningen av frigjøringen av hormoner fra anordningen med den radio-opake komponent innen det testede området av titantråd-diametere (0,25-0,50 mm) er akseptabel.

De samme konklusjoner kan trekkes fra sann tids frigjøringsprofilene opptil 118 dager (Figur 8), dvs. at alle frigjøringsprofiler er sammenlignbare med Implanon-referanseimplantatet og at innvirkningen på frigjøringen av hormoner fra anordningen med den radio-opake komponent innen det testede området av titantråd-diametere (0,25-0,50 mm) er akseptabel.

Disse konklusjoner ble underbygget ved å beregne F1-verdier. F1-verdier ble beregnet både for akselererte frigjøringshastighetsprofiler (opptil og inklusivt 18 dager) som sann tids frigjøringshastighetsprofiler (opptil og inklusivt 118 dager) ved å benytte Implanon-frigjøringsprofilene som referanse. Resultatene er angitt i Tabell 2. F1-verdier opptil 15 (0-15) ga forsikring om likhet eller ekvivalens mellom de to kurvene.

Tabell 2: F1-verdier for implantater ladet med 0,25 og 0,50 mm titantråd

Titantråd (mm)	Akselerert frigjøring	Sann tids frigjøring
0,25	2,6	8,1
0,50	7,7	10,8

EKSEMPEL 8: Migrering av bariumsulfatpartikler ut av implantat med åpne ender

For å påvise fordelingen av bariumsulfat i implantatet og for å få et inntrykk av tapet av bariumsulfatpartikler etter utluting, ble det laget frysesnitt av implantater ved å benytte en ultramikrotom. Implantatsnittene ble deretter analysert ved å benytte skandrende elektronmikroskopi/energispredningsrøntgenspektroskopi (SEM/EDX) før og etter utluting. Utluting av implantatene fører til fjerning av etonogestrel-krystallene fra implantatet. Ved undersøkelse før og etter utluting oppnås informasjon om morfologien av bariumsulfat/etonogestrel/EVA-28 blandingen. En tilbakesprednings-elektron-detektor (BSE) ble anvendt for avbildning. I BSE-avbildningen gjenkjennes nærværet av bariumsulfatpartikler lett ved den høye lysheten av bariumsulfatpartiklene.

Figur 9 viser morfologien av et implantat hvor kjernen er ladet med ca. 11,5 vekt% bariumsulfat. Det kan ses at de lyse flekkene, som representerer bariumsulfat, hovedsakelig er lokalisert i EVA-28 materialet, dvs. de uregelmessig formede grå/sort flekkene, som representerer etonogestrel-krystallene ikke inneholder lyse flekker. Figur 10 viser samme prøve som var utlutet. Den venstre del er hudmateriale, mens den høyre del viser den utlutede kjerne. Mørke hull er klart synlige. Hullene som representerer stedet hvor etonogestrel-krystallene forekom før utluting, inneholder knapt lyse flekker.

Innholdet av bariumsulfat i diverse satser ble også testet ved anvendelse av forbrenning før og etter utluting (18 dager i etanol/vann (90/10)). Dette gir informasjon om mulig migrering av bariumsulfatkrystaller ut av implantatet etter at etonogestrel-krystallene var utlutet fra implantatet. Resultatene (Tabell 3) viser at det ikke er noen vesentlig endring av i bariumsulfatinnholdet etter utluting. Det kan derfor konkluderes med at ingen eller knapt noen bariumsulfatkrystaller migrerte ut av implantatet gjennom de åpne endene.

Ved å kombinere Figurene 9 og 10 med resultatene i Tabell 3, kan det trekkes den konklusjon at knapt noe av den radio-opake komponent (vist ved lyse flekker) ble innkapslet av hormonkrystallene og at det meste av den radio-opake komponent var innkapslet av polymeren EVA-28.

Tabell 3: Gjenværende BaSO₄-innhold i implantater (gjennomsnitt er angitt og spredningen for 6 prøver er angitt i parentes)

Sats	Ubehandlet [mg BaSO ₄ /implantat]	Utlutet (18 dager EtOH/H ₂ O) [mg BaSO ₄ /implantat]
Kjerne med 11,5 vekt% BaSO ₄	14,7 (14,5 – 14,8)	14,9 (14,7 – 15,1)
Kjerne med 8 vekt% BaSO ₄	10,3 (10,2 – 10,4)	9,5 (9,4 – 9,6)
Kjerne med 15 vekt% BaSO ₄	19,7 (19,4 – 20,1)	19,5 (19,4 – 19,6)

5

EKSEMPEL 9 – Sammenligning av røntgenlys-synlighet mellom implantat som inneholder bariumsulfat i kjernen og implantat uten bariumsulfat (Implanon)

Røntgenfotografier (ved 26 KW og 0,6 mAs) ble tatt fra implantater og deretter ble røntgenlys-synligheten sammenlignet mellom implantater som har bariumsulfat i kjernen med røntgenlys-synlighet av implantater uten bariumsulfat (Implanon). Figur 11 demonstrerer at innføring av bariumsulfat i kjernen betydelig forbedret røntgenlys-synligheten av implantatet. Implantatet med bare 4 vekt% bariumsulfatinnhold i kjernen (prøve 4) er klart synlig, mens Implanon (prøve 1) implantatet uten bariumsulfatet er ikke det.

15

Den målte røntgentransmisjon er en kvantitativ verdi for røntgenlys-synligheten av implantatene. Verdien representerer røntgeneksponeringen (piksler per areal) med et røntgenkamera (røntgentransmisjon). Tabell 4 og Figur 12 viser at graden av røntgentransmisjon av implantatet med et lavt bariumsulfatinnhold i kjernen på 4 vekt% (prøve 4) er signifikant forskjellig fra implantatet uten BaSO₄ (prøve 1).

20

Tabell 4: Røntgenlys-synlighet av implantat med og uten BaSO₄

Prøve nr.	BaSO ₄ -innhold [vekt%]	Røntgentransmisjon [piksler/areal]	
		Gj.sn. [n=4]	SD
1	0	1588	21
2	11,5	736	28

Prøve nr.	BaSO ₄ -innhold	Røntgentransmisjon [piksler/area]	
	[vekt%]	Gj.sn. [n=4]	SD
	11,5	729	29
4	4	1140	29
5	20	486	24
6	30	292	17

EKSEMPEL 10 – Hormonfrigjøringsprofil av implantat som inneholder bariumsulfat i kjernen sammenlignet med hormonfrigjøringsprofil av kommersielt tilgjengelig Implanon (uten bariumsulfat)

5 *In vitro* frigjøringshastighetsprofiler av implantatene ble testet etter to metoder. En akselerert frigjøringshastighetsmetode ble foretatt ved å teste implantatet i en etanol/vann (90/10) løsning. I sann tids frigjøringshastighetsmetoden ble *in vitro* frigjøringsprofilen testet i vann. For begge tester ble frigjøringsprofilen av et implantat som inneholdt bariumsulfat i kjernen sammen-

10 lignet med profilen av Implanon uten bariumsulfat.

Implantater ladet med 4, 20 og 30 vekt% bariumsulfat i kjernen ble fremstilt. De resulterende akselererte frigjøringsprofilene er vist i Figur 13, som demonstrerer at alle frigjøringsprofilene er sammenlignbare og at den radio-opake komponent innen det testede området av bariumsulfatinnhold i kjernen (0-30

15 vekt%) ikke påvirker frigjøringen av hormoner fra anordningen. Den samme konklusjon kan trekkes fra sann tids frigjøringsprofilene opptil 76 dager (Figur 14), dvs. at innen det testede område av bariumsulfatinnhold i kjernen (0-30 vekt%) påvirker ikke den radio-opake komponent frigjøringen av hormoner fra anordningen.

20 Disse konklusjonene ble underbygget ved beregning av F1-verdier. F1-verdiene ble beregnet både for akselererte frigjøringshastighetsprofiler (opptil og inklusivt 18 dager) som sann tids frigjøringshastighetsprofiler (opptil og inklusivt 76 dager) ved å anvende 0 vekt% implantatfrigjøringsprofiler som referanse. Resultatene er angitt i Tabell 5. F1-verdier opptil 15 (0-15) gir forsikring om likhet

25 eller ekvivalens mellom de to kurvene.

Tabell 5: F1-verdier for implantater ladet med 4, 20 og 30 vekt% bariumsulfat i kjernen

Bariumsulfat [vekt%]	Akselerert frigjøring	Sann tids frigjøring
4	4,2	2,9
20	5,8	6,9
30	6,8	7,5

5 **EKSEMPEL 11: Migrering av bariumsulfatpartikler ut av implantat med åpne ender**

For å vise fordelingen av bariumsulfat i implantatet og for å få et inntrykk av tapet av bariumsulfatpartikler etter utluting, ble det fremstilt frysesenitt av implantater ved å benytte en ultramikrotom. Implantatsnittene ble deretter analysert ved å benytte skandrende elektronmikroskopi/energisprednings-
 10 røntgenspektroskopi (SEM/EDX) før og etter utluting. Utluting av implantatene fører til fjerning av etonogestrel-krystallene fra implantatet. Ved undersøkelse før og etter utluting oppnås informasjon om morfologien av bariumsulfat/etonogestrel/-EVA-28 blandingen. En tilbakesprednings-elektron-detektor (BSE) ble anvendt for avbildning. I BSE-avbildningen gjenkjennes nærværet av bariumsulfatpartikler lett
 15 ved den høye lysheten av bariumsulfatpartiklene.

Figur 15 viser morfologien av implantater hvor kjernen er ladet med ca. 4, 20 og 30 vekt% bariumsulfat. Det kan ses at de lyse flekkene, som representerer bariumsulfat, hovedsakelig er lokalisert i EVA-28 materialet, dvs. de uregelmessig formede grå/sort flekkene, som representerer etonogestrel-krystallene ikke
 20 inneholder lyse flekker. Figur 16 viser de samme prøver som var utlutet. Den blanke del er hudmateriale, mens den del som inneholder de lyse flekkene viser den utlutede kjerne. Mørke hull er klart synlige. Hullene som representerer stedet hvor etonogestrel-krystallene forekom før utluting, inneholder knapt lyse flekker.

Innholdet av bariumsulfat i diverse satser ble også testet ved anvendelse av
 25 forbrenning før og etter utluting (18 dager i etanol/vann (90/10)). Dette gir informasjon om mulig migrering av bariumsulfatkrystaller ut av implantatet etter at etonogestrel-krystallene var utlutet fra implantatet. Resultatene (Tabell 6) viser at det ikke er noen vesentlig endring av i bariumsulfatinholdet etter utluting. Det kan

derfor konkluderes med at ingen eller knapt noen bariumsulfatkrystaller migrerte ut av implantatet gjennom de åpne endene.

Ved å kombinere Figurene 15 og 16 med resultatene i Tabell 6, kan det trekkes den konklusjon at knapt noe av den radio-opake komponent (vist ved lyse flekker) ble innkapslet av hormonkrystallene og at det meste av den radio-opake komponent var innkapslet av polymeren EVA-28.

Tabell 6: Gjenværende BaSO₄-innhold i implantater (gjennomsnitt er angitt og spredningen for 6 prøver er angitt i parenteser)

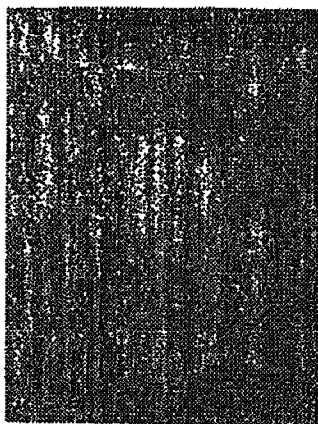
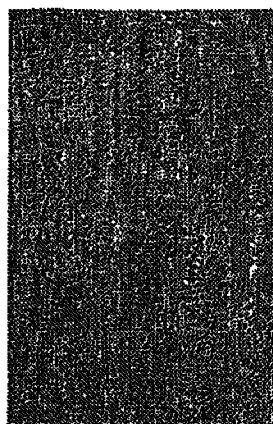
Sats	Ubehandlet [mg BaSO₄/implantat]	Utlutet (18 dager EtOH/H₂O) [mg BaSO₄/implantat]
Kjerne med 4 vekt% BaSO ₄	5,0 (4,9 – 5,1)	5,6 (5,5 – 5,6)
Kjerne med 20 vekt% BaSO ₄	26,2 (26,0 – 26,3)	26,8 (26,6 – 26,9)
Kjerne med 30 vekt% BaSO ₄	45,6 (45,4 – 45,8)	45,2 (45,1 – 45,4)

P a t e n t k r a v

1. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning for subdermal administrering av et befruktningshindrende middel eller en hormonsubstitusjons-
5 terapi, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter et kompartment bestående av (i) en termoplastisk polymerkjerne ladet med (a) en prevensjonseffektiv eller terapeutisk effektiv mengde av desogestrel eller 3-ketodesogestrel og (b) 4-30 vekt% radio-opakt materiale og (ii) en termoplastisk polymerhud uten medikament som dekker kjernen.
10
2. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det radio-opake materialet utgjør 6-20 vekt%.
3. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning ifølge krav 1,
15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t det radio-opake materialet utgjør 8-15 vekt%.
4. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det radio-opake materialet i kjernen ikke påvirker frigjøringen av desogestrel eller 3-keto-
20 desogestrel fra anordningen.
5. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t de radio-opake partiklene ikke migrerer ut av implantatet.
25
6. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det radio-opake materialet er bariumsulfat.
- 30 7. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t anordningen er et implantat.

8. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den termoplastiske polymer er polyetylenvinylacetat.
- 5 9. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning for subdermal administrering av et befruktningshindrende middel eller en hormonsubstitusjons-terapi, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter et kompartiment bestående av (i) en termoplastisk polymerkjerne ladet med en prevensjonseffektiv eller terapeutisk effektiv mengde av desogestrel eller 3-ketodesogestrel og som
10 inneholder en inert metalltråd og (ii) en termoplastisk polymerhud uten medikament som dekker kjernen.
10. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t metalltråden i kjernen ikke påvirker frigjøringen av
15 desogestrel eller 3-ketodesogestrel fra anordningen.
11. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning ifølge krav 9 eller 10, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den inerte metalltråd er en titantråd.
- 20 12. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning ifølge hvilket som helst av kravene 9-11, k a r a k t e r i s e r t v e d a t anordningen er et implantat.
- 25 13. Røntgenlys-synlig medikamentavleveringsanordning ifølge hvilket som helst av kravene 9-12, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den termoplastiske polymer er polyetylenvinylacetat.

Figur 1

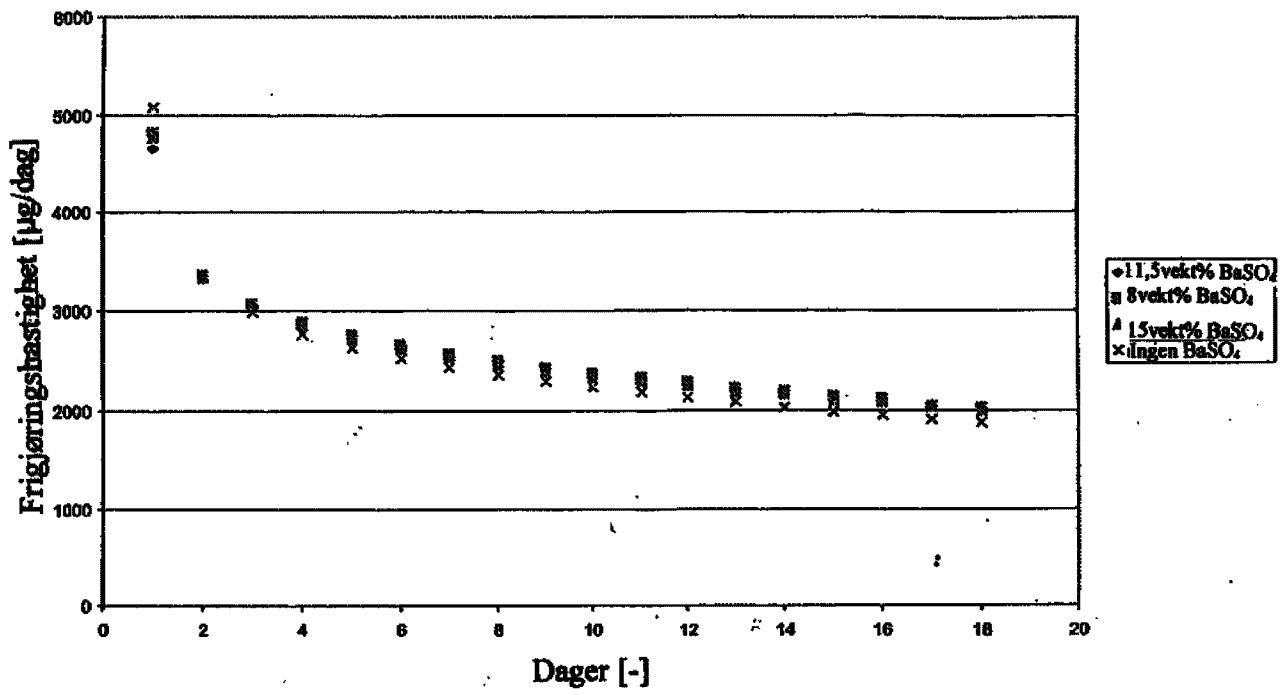
a) ingen BaSO₄ (Implanon)b) 20vekt % BaSO₄ i hudc) 11,5vekt%BaSO₄ i kjerne

Figur 2



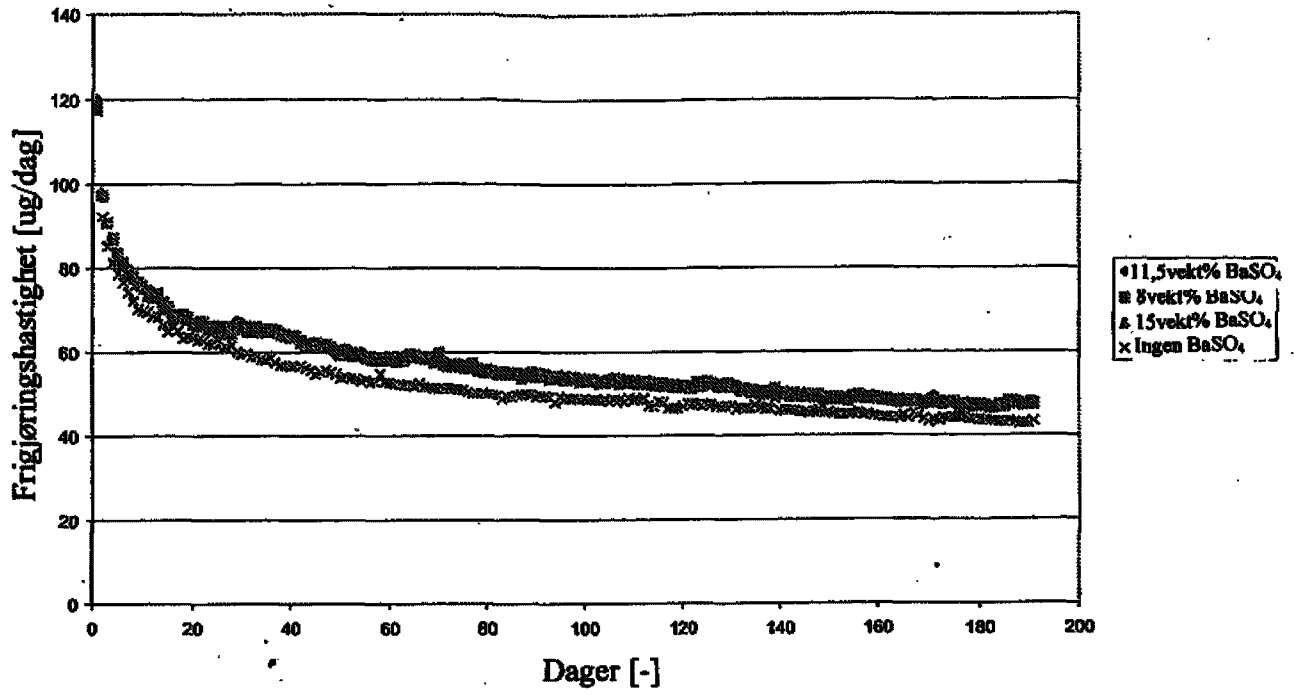
3/16

Figur 3

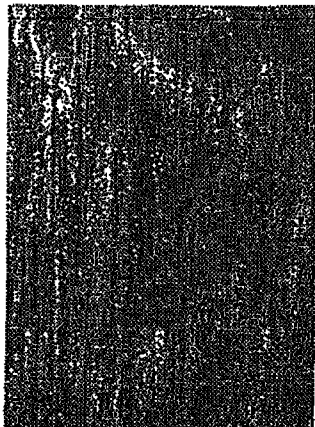


4/16

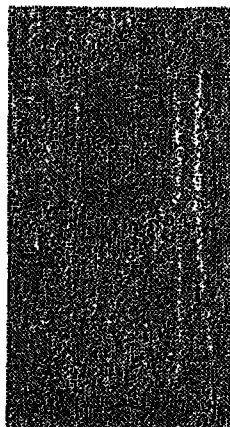
Figur 4



Figur 5



a) Ingen tråd (Implanon)



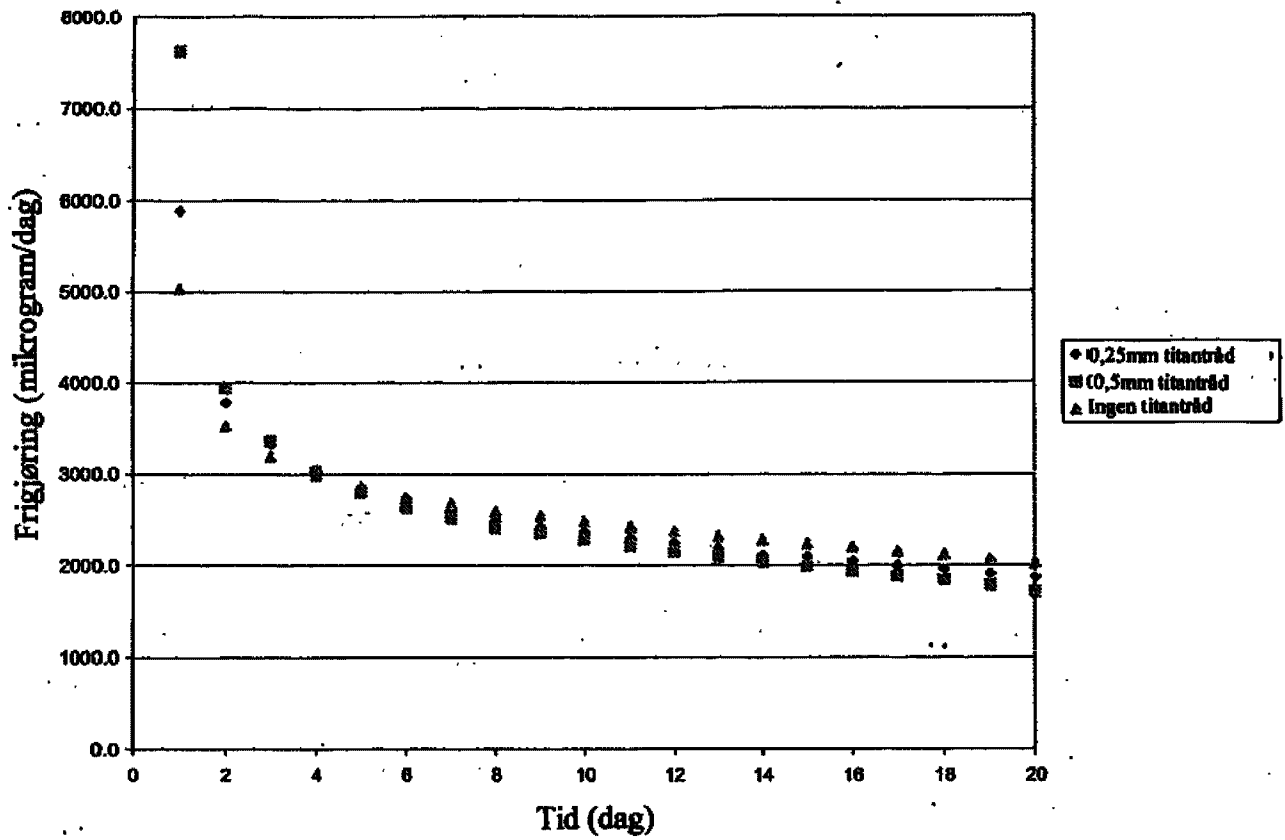
b) 0,5mm tråd

Figur 6



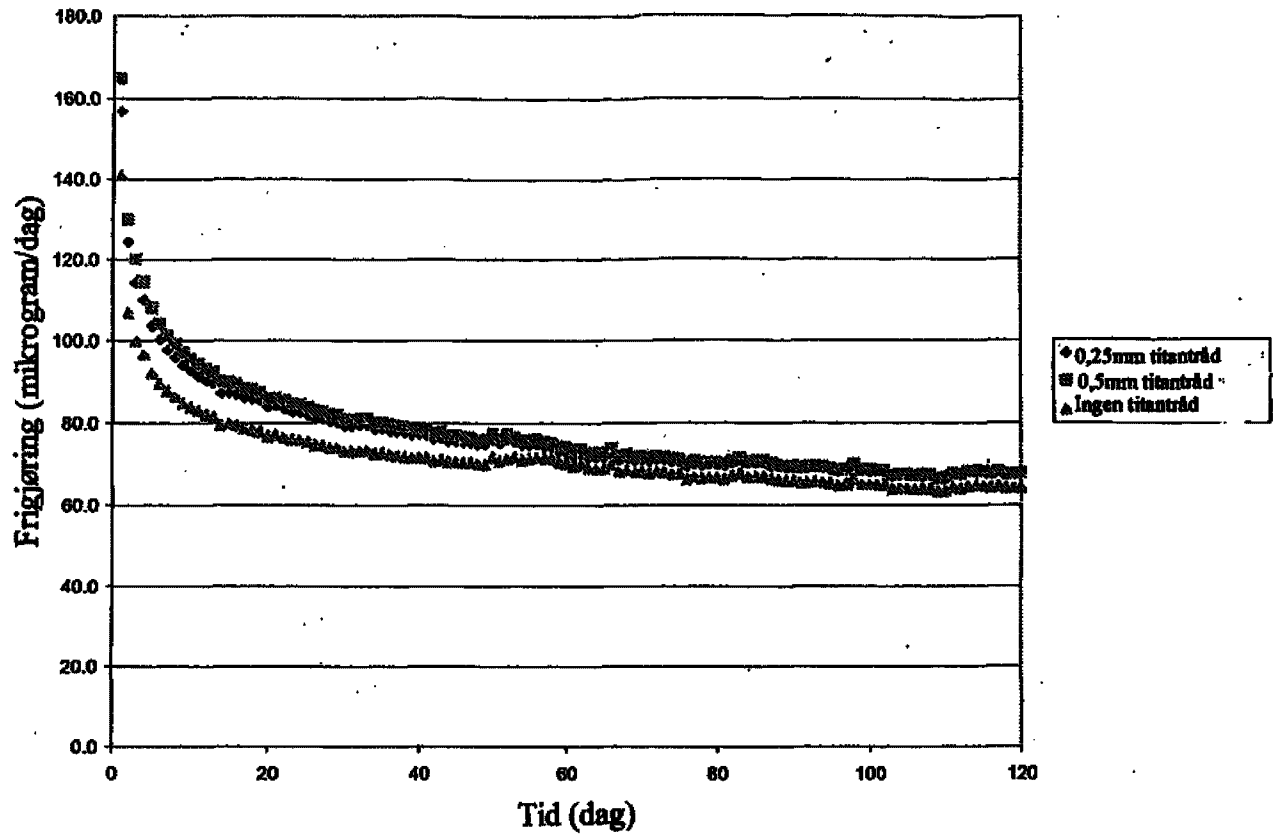
7/16

Figur 7

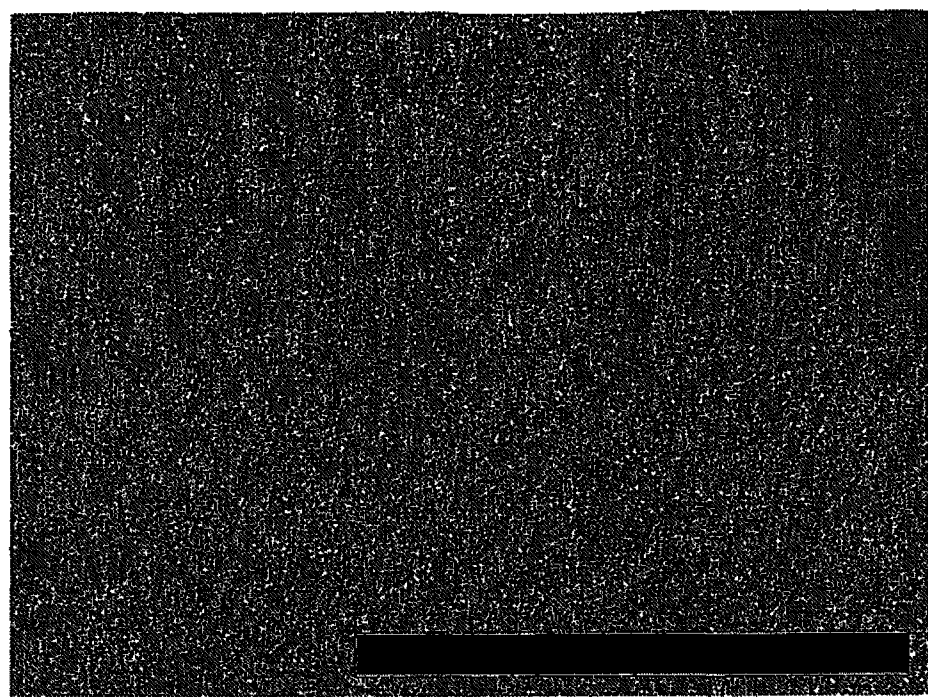


8/16

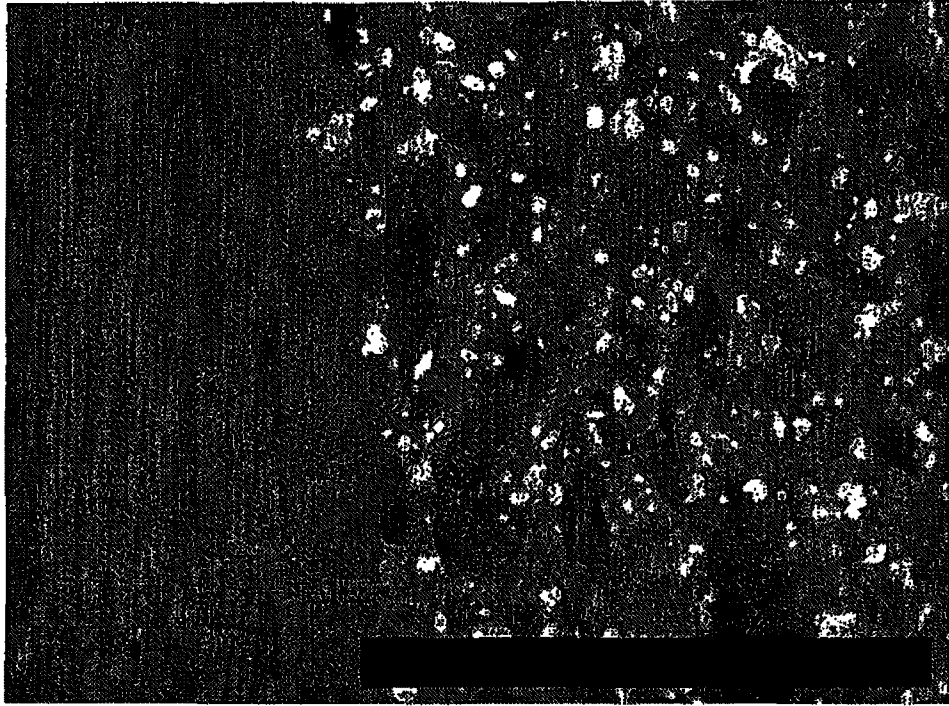
Figur 8



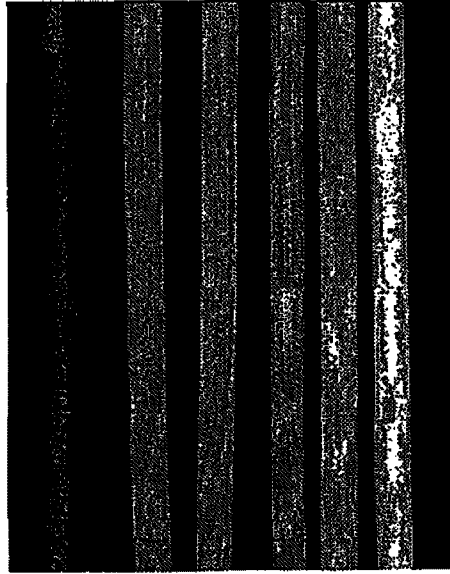
Figur 9



Figur 10



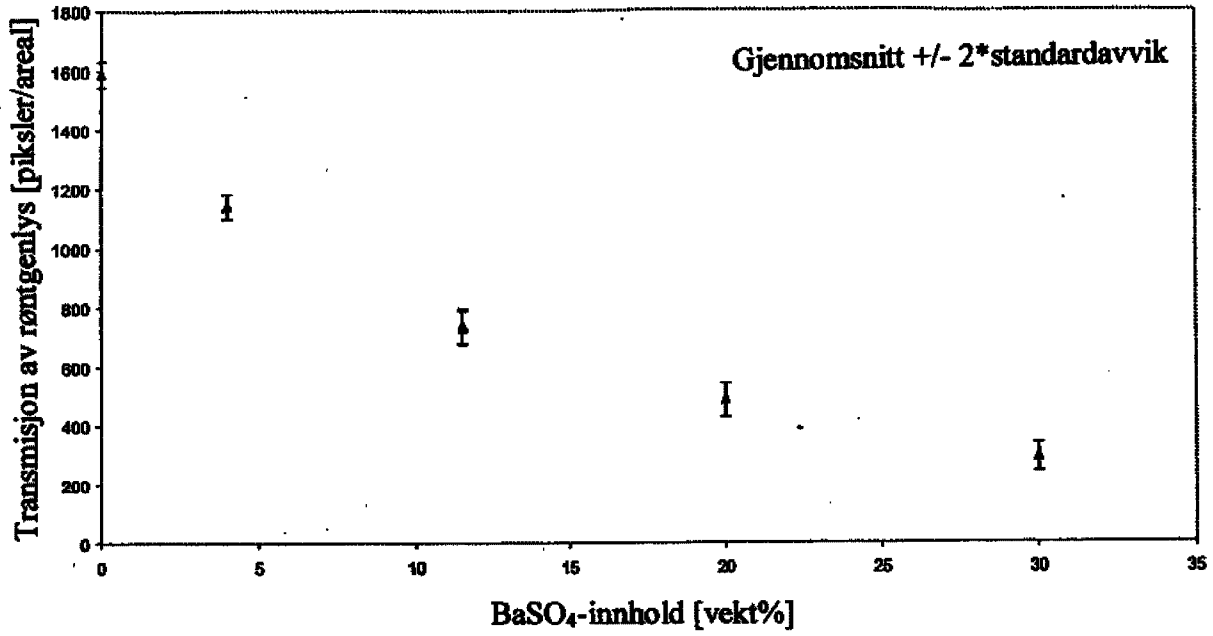
Figur 11



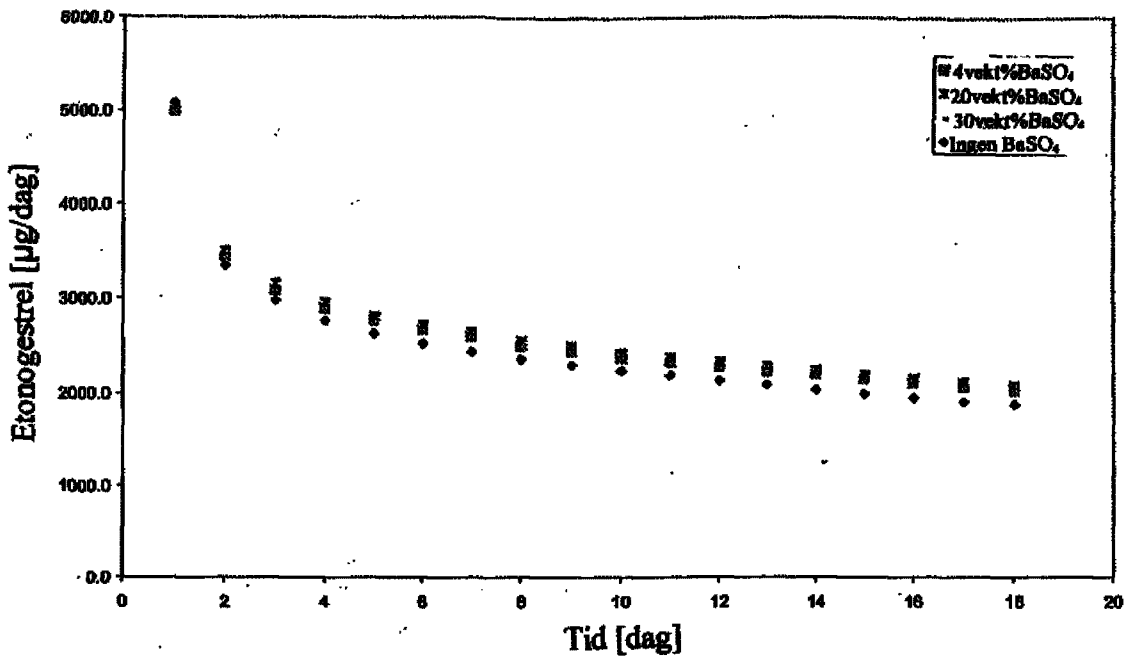
Prøve nr.: 1 2 3 4 5 6

12/16

Figur 12

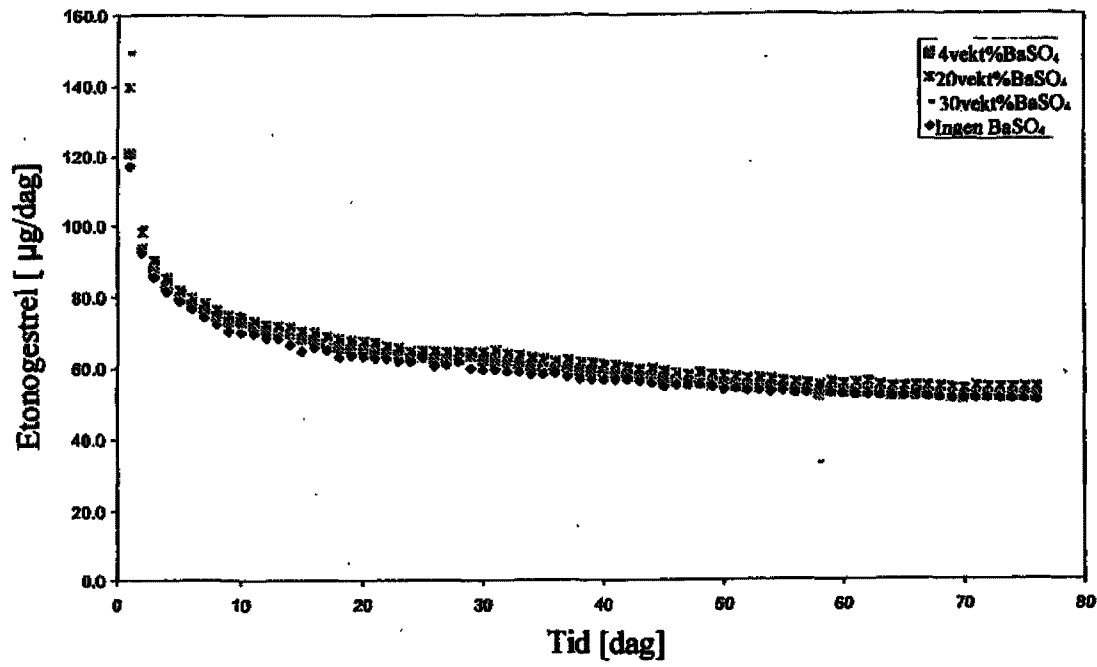


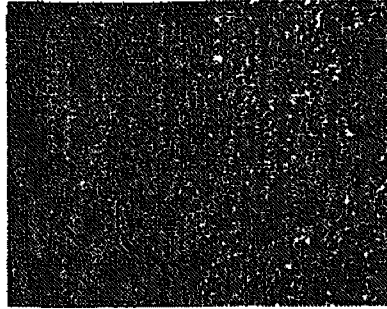
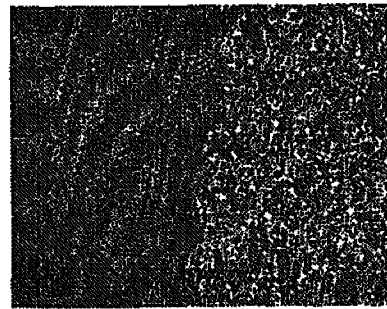
Figur 13.



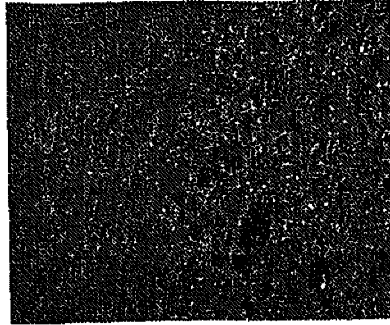
14/16

Figur 14



Figur 15**a) 4vekt% BaSO₄****b) 20vekt% BaSO₄****c) 30vekt% BaSO₄**

Figur 16

a) 4vekt% BaSO₄b) 20vekt% BaSO₄c) 30vekt% BaSO₄