

Q.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-94203

54. TÍTULO

DISPOSITIVO DE SUMINISTRO DE DROGA VISTRIE CON

RAYOS X

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 49/04

71. SOLICITANTE

N.V. ORCANON

DOMICILIO

OSS, NL-3349 AB, HOLANDA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-084203- -00000-0000
Fee 2005-08-19 17:25:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib 11 PATENTEVI
EVE 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 79

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

19/10/06

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **N.V. ORGANON**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Holanda.

Dirección: kloosterstraat 6
Oss NL-5349 AB
Holanda

Domicilio: Oss NL-5349 AB
Holanda

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyo.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Harm VEENSTRA**
N.V. Organon, P.O. Box 20
Oss 5340 BH
Holanda

2. **Wouter DE GRAAFF**
N.V. Organon P.O. BOX 20
Oss 5340 BH
Holanda

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/051150

Fecha: 14 de marzo 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/089814 A1

Fecha: 29 de septiembre de 2005

6

Título (54)

DISPOSITIVO DE SUMINISTRO DE DROGA VISIBLE CON RAYOS X

7

Clasificación Internacional (51) A61K 49/04 , 9/00 , 51/565 .

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

19 de marzo 2004

(31) Número de Solicitud

04101151.1

9

Comprobante de pago No.: 06-68.926

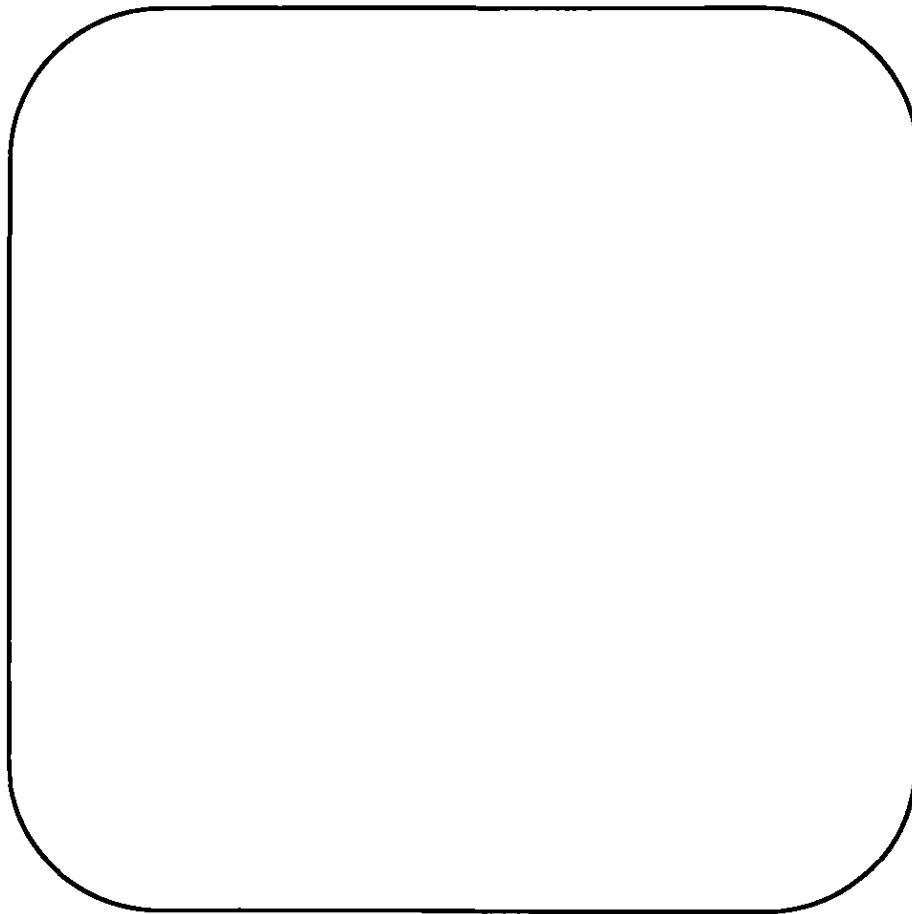
Fecha: 11 de septiembre de 2006

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

Emilio Ferrero

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/089814 A1
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a. No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

For patents, designs, trademarks, service marks, commercial names, ensigns.

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales y enseñas.

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)
N.V. Organon

domiciliado (s) en Kloosterstraat 6, 5349
AB OSS, Países Bajos

por el presente conferimos poder a GERMAN
CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO
CAVELIER, domiciliados en Carrera 4a. No.
72-35, Bogotá, Colombia, para

y para obtener la protección de mi (nuestra)
propiedad industrial, y contra la competencia
desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos
apoderados para que me(nos) represente(n) ante
cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no
jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso-administrativo y ju-
dicial, en todo lo concerniente a los siguientes
asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
modelos y dibujos industriales; el registro de
marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de
servicio; el depósito de nombres comerciales y
enseñas; su renovación, traspaso, cambio de
nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el
registro de licencias de uso de esos derechos;
b) las acciones de oposición, cancelación, nuli-
dad, medidas cautelares, concesión de licencias
y en general los procesos civiles, penales, admi-
nistrativos o contencioso-administrativos rela-
cionados con estos derechos; acciones y procesos
que promovamos o se nos promuevan; y c) para
que en todos los asuntos arriba determinados,
puedan sustituir este poder, transigir, desistir,
cancelar, recibir, renunciar, aceptar notifica-
ciones nombrar apoderados judiciales y extraju-
diciales, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 5 de noviembre de
1986

en Arnhem

N.V. Organon

28/1/86
COPIA OFICIAL
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2193, ABRIL 17, 1986
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

J. Werkman

firma
proxyholders

J.N.H. de Carpentier

signature

I (we), the undersigned
N.V. Organon

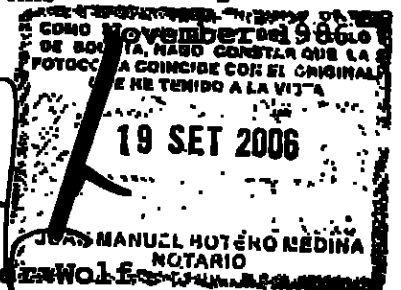
of Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS,
the Netherlands

hereby grant to GERMAN CAVELIER, GONZA-
LO PERDOMO and ERNESTO CAVELIER, do-
micated at Carrera 4a. No. 72-35, Bogotá, Colomb-
bia, Power of Attorney to

and to obtain the protection of my (our) indus-
trial property and against unfair competition,
for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent us before any authorities
or persons, with or without jurisdiction, special-
ly those administrative, administrative conten-
tious and judicial, in all matters concerning
the following: a) Obtainment of patents, models
and designs; the registration of trademarks,
collective, defensive and service marks; the de-
posit of commercial names and ensigns; its
renewal, assignment, change of name or domi-
cile, voluntary cancellation; and the registration
of licenses of use of the above rights; b) actions
of opposition, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses; and in general the civil,
penal, and administrative suits relating to those
rights; actions and suits instituted by me (us)
or against me (us); and that in all the above
matters they may substitute this Power of
Attorney, compromise, desist, cancel, receive,
renounce, accept notifications appoint attorneys-
in-fact in or out of Court, and ratify the acts
made by agents without power of attorney.

Given and signed this 5th day of

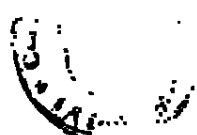
in Arnhem



5

the signatures in retro to be
of Mr. Jan HERMAN and Mr.
Jan Hilbrand Bendrik de
CARPENTIER WOLF, procurists of
" " Oregon.

781/86
 MAGISTRADO OFICIAL, N.º
 AL CAJON
 INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION No. 1155, A. P. L. 17, 1985
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.



CONSULADO DE COLOMBIA

FECHA: 11 NOV. 1986

NO. 1594

El suscrito, CONSUL DE COLOMBIA en LA HAYA-HOLANDA-

C E R T I F I C A:

12. Que el señor PIERRE HENRI MARIE KEESOM-----
quien autoriza el documento anterior, ejercia legalmente en la fecha
alli indicada, las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES ANTE LA CORTE
DE APELACION DE HOLANDA-----

y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

29. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía N.V. ORGANON-
----- existe legalmente,
que actualmente ejerce su objeto social y que el señor J. Werkman y J. CARPENTIER WOL
en su carácter de representantes oficiales-----

esté autorizado para representarla en este acto.
Este certificado se relaciona con la parte formal del documento y el
suscrito no asume responsabilidad alguna por su contenido.

Hecho en La Haya, a los once(11) días del mes de Noviembre de milnovecientos ochenta y seis(1986)-----

COMO NOTARIO-BASTO DEL CIRCULO
DE ROSCOA, MAZO, COMENCAN QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

9 SET 2006

JUAN PABLO BOTERO MEDINA
H. D. NOTARIO



[Handwritten signature]
 H. H. HATH

1946 XE 1
AC-101
AUTOMATION
APF 014\$ 11020
INVESTING INNOVATIONS

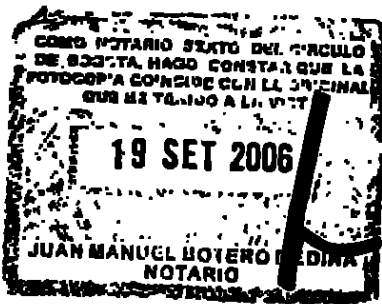
CAYELLE - ABOGADO - 3

1
2
3
4
5
6

281/86
TRANSMISION OFICIAL N.º
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION N.º 815. ABRIL 17, 1986
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de P. C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social, que quien confiere el poder es su representante y puede otorgar el poder, según demerite autenticar la firma de éste.

Consular legalization is necessary.



RESOLUCION OFICIAL No. 281/86
ALICIA CROOK
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 5195, ABRIL 17, 1989
MIL. MINISTERIO DE JUSTICIA.

2018
HACE CONSTAR 184600

Mano Cuervo
a fin de aparecer al presente
documento, documentado en
los fundamentos del...

COPIA H. PARA FISCOS
Banco de Republica General
Banco de Colombia

[Handwritten signature]

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO
AUTORIZACION
VIG - 538
IMPUESTOS NACIONALES
C. N. 11 X 9 1861
TIMBRE NACIONAL
CABELLA - ARBOREDO

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor lo mismo que la presente. ----- Autenticaciones que se hallan a continuación de un Poder, escrito en Inglés y en Español, otorgado por la sociedad N. V. ORGANON, a los doctores GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER.

Dado y firmado el día 5 de noviembre de 1986, en Arnhem.

N. V. Organon

(firmado) (firma ilegible) (firmado) (firma ilegible)
J. Werkman J.H.H. de Carpentier Wolf

Apoderados

Al dorso, dice:

LEGALIZACION

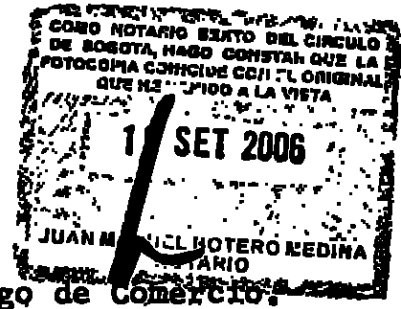
Noviembre 6 de 1986

REINO DE LOS PAISES BAJOS

Legalización entre otros ex Sección 69 Código de Comercio.

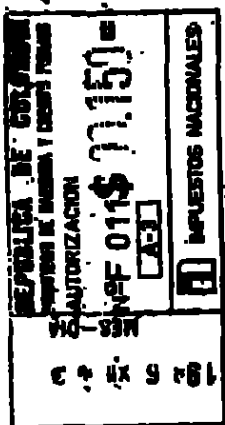
Yo, Pierre Henri Marie KEESOM, "Makelaar" (comerciante) en Marcas de la Corte de Apelaciones de Amsterdam, por el presente certifico que las firmas anteriores son las del señor Jan WERKMAN y del señor Jan Hilbrand Hendrik de CARPENTIER WOLF, procuradores de N.V. Organon.

(firmado) Keesom

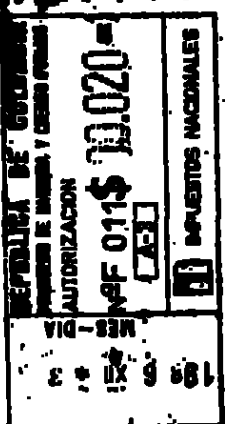


En español, legalizaciones de la firma de Pierre Henri Marie Keesom, así como de la existencia legal de la sociedad N.V. Organon, y de las firmas de J. Werkman y J.H.H. de Carpentier Wolf, como sus representantes oficiales, hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de la República de Colombia, bajo el Número 184600, de fecha 2 de diciembre de 1986.

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
ALICIA GEROY
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 2155, ABRIL 17, 1989
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.



CAVALIER - ABOGADOS



CAVALIER - ABOGADOS

121385

Adherida y debidamente anulada, estampilla del Servicio Exterior de Colombia, por un valor de Cinco pesos (\$5.00).
Pagado el Impuesto de Timbre, por máquina registradora, por un valor de Veinte pesos (\$20.00).

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA del documento en referencia.

Bogotá, Diciembre 3 de 1986.

AG/c.

Alicia Groot

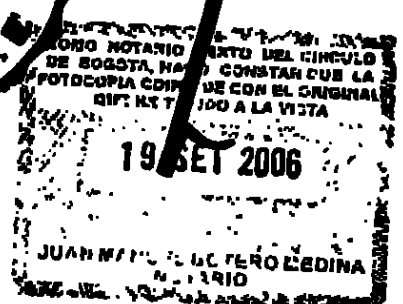
TRADUCCION OFICIAL No. 281/86
ALICIA GROOT
INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 5195, ABRIL 17, 1989
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

... AUTORIZO QUE LA FIRMA QUE
AUTORIZA ESTE DOCUMENTO Y QUE
DICE *Alicia Groot*

BOGOTÁ

BOGOTÁ

05 DIC 1986



BOGOTÁ

1986 MAR 11 11:49

BOGOTÁ

BOGOTÁ

221719

BOGOTÁ

8

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsa.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELÉFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: N.V., ORGANON

Poder conferido el: 05-11-86

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

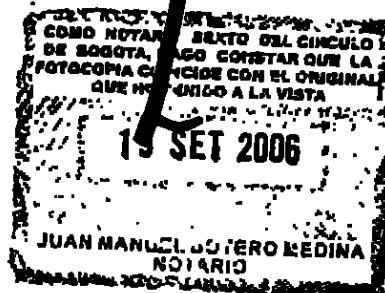
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén.



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

10 JUN. 1998

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron personalmente,

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

Quilogramos (es) exmilio (es)

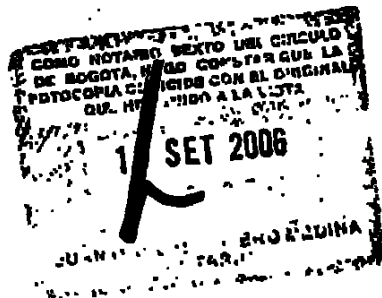
2877924

438019

y la(s) Libreta(s) Milímetros

882 = 832
31424

donde el/los en Bogotá y el/los en el presente, que
aparece(n) en el presente, que el/los en el presente, y que
el contenido del mismo es cierto
En constancia se firma esta escritura.



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 September 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/089814 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 49/04, 9/00, 31/565
- (21) International Application Number: PCT/EP2005/051150
- (22) International Filing Date: 14 March 2005 (14.03.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
04101151.1 19 March 2004 (19.03.2004) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): AKZO NOBEL N.V. [NL/NL]; Akzo Nobel N.V., Valperweg 76, NL-6824 BM Arnhem (NL).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): VEENSTRA, Harm [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). DE GRAAFF, Wouter [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. BOX 20, NL-5340 BH Oss (NL).
- (74) Agent: KRAAK, H.; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: X-RAY VISIBLE DRUG DELIVERY DEVICE

(57) Abstract: The subject invention provides an X-ray visible drug delivery device for subdermal administration of a contraceptive or hormone replacement therapy.

WO 2005/089814 A1

X-ray visible drug delivery device

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to the field of contraception and hormone replacement therapy.

The present invention relates to an X-ray visible drug delivery device for subdermal (subcutaneous) administration of a contraceptive or hormone replacement therapy.

The device according to the invention is particularly in the form of an implant, and will hereinafter be referred to as an implant.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Implanon® is a contraceptive implant that is inserted in the human body for periods up to 3 years. Cases have been reported in which the implants could not easily be removed due to either incorrect insertions by physicians or due to non-insertion of the implant by physicians. Implanon can be visualized in the body using ultrasonography and MRI techniques. Visualization by MRI is not always readily available, relatively complicated and expensive. Visualization by ultrasonography is also not always readily available and may be difficult in the hands of inexperienced physicians especially in the event the implant was inserted incorrectly.

The implant should be removed (and replaced) after three years. Furthermore, women may want to remove the implant if they wish to become pregnant. Another reason for removal can be disease, such as cancer, especially breast cancer, ovary cancer or cancer of the uterus.

It would therefore be convenient to have an Implanon-like implant which will be X-ray visible. This in order to have additional methods to locate and identify the implant, either

to facilitate removal of the implant or to be able to reassure the patient that the implant has been inserted.

Such a contemplated X-ray visible implant must be such that the radio-opaque component does not (i) influence the hormone release profile of the implant and (ii) does not migrate into the body through the open-ended implant.

X-ray visible medical devices, such as stents, catheters, intra-uterine devices such as MultiLoad®, biodegradable implants and dental devices are known. An X-ray visible drug delivery device known in the field of contraception is described in GB 2168257 which shows an X-ray visible vaginal ring comprising the progestogen levonorgestrel. GB2168257 does not relate to the influence of the radio-opaque component on the release rate of levonorgestrel from the ring, nor does such a ring have open-ends.

It is however crucial to ascertain that the hormone release rate is not significantly affected by a radio-opaque component present in the contraceptive device because that could possibly result in pregnancy, the unwanted effect for a woman using contraception.

Moreover, it is also crucial that a radio-opaque component present in the contraceptive/HRT device does not migrate outside the (open-ended) implant into the body in undesired amounts causing potential radio-opaque component related adverse effects.

Thus, the subject invention provides for a contraceptive and/or HRT X-ray visible implant wherein the radio-opaque component does not negatively influence the release rate of hormones from the device and does not migrate into the body.

SUMMARY OF THE INVENTION

The subject invention provides an X-ray visible drug delivery device for subdermal administration of a contraceptive or hormone replacement therapy comprising one

compartment consisting of (i) a thermoplastic polymer core loaded with (a) a contraceptively effective or therapeutically effective amount of desogestrel or 3-ketodesogestrel and (b) about 4-30% by weight radio-opaque material and (ii) a non-medicated thermoplastic polymer skin covering the core.

The subject invention further provides an X-ray visible drug delivery device for subdermal administration of a contraceptive or hormone replacement therapy comprising one compartment consisting of (i) a thermoplastic polymer core loaded with a contraceptively effective or therapeutically effective amount of desogestrel or 3-ketodesogestrel and containing an inert metal wire and (ii) a non-medicated thermoplastic polymer skin covering the core.

FIGURES

Figure 1: X-ray photographs of implants a) without barium sulphate (BaSO_4) (i.e. identical to Implanon); b) with 20 wt% BaSO_4 in skin; and c) with 11.5 wt% BaSO_4 in core.

Figure 2: X-ray photographs of implants without barium sulphate (sample 8) and with 11.5 wt% BaSO_4 in core (sample 7) inserted in pig tissue.

Figure 3: Accelerated release profiles of implants with 0, 8, 11.5 and 15 wt% barium sulphate in the core. (The implant with 0 wt% is identical to Implanon.)

Figure 4: Real time release profiles up to 190 days of implants with 0, 8, 11.5 and 15 wt% barium sulphate in the core. (The implant with 0 wt% is identical to Implanon).

Figure 5: X-ray photographs of implants a) without BaSO_4 or titanium wire (i.e. identical to Implanon); and b) with 0.5 mm titanium wire.

Figure 6: X-ray photographs of implants without titanium wire (sample 3) and with a 0.5 mm titanium wire in the core (sample 4) inserted in pig tissue.

Figure 7: Accelerated release profiles of implants with a 0.25 mm titanium wire in the core, a 0.50 mm titanium wire in the core and a reference implant (identical to Implanon) with no titanium wire.

Figure 8: Real time release profiles of implants with a 0.25 mm titanium wire in the core, a 0.50 mm titanium wire in the core and a reference implant (identical to Implanon) with no titanium wire.

Figure 9: Back Scatter Electron (BSE) detector photograph (magnification 350x) of implant with 11.5 wt% barium sulphate in the core

Figure 10: BSE detector photograph (magnification 3500x) of leached implant with 11.5 wt% barium sulphate in the core. The dark section on the left is the skin.

Figure 11: X-ray photographs of implants a) without BaSO₄ (i.e. identical to Implanon, sample 1); b) with 11.5 wt% BaSO₄ in core (samples 2 and 3); c) with 4 wt% BaSO₄ in core; d) with 20wt% BaSO₄ in core; and e) with 30 wt% BaSO₄ in core.

Figure 12: X-ray transmission of implants as function of content BaSO₄(wt(%)).

Figure 13: Accelerated release profiles of implants with 0, 4, 20 and 30 wt% barium sulphate in the core. (The implant with 0 wt% is identical to Implanon.)

Figure 14: Real time release profiles up to 76 days of implants with 0, 4, 20 and 30 wt% barium sulphate in the core. (The implant with 0 wt% is identical to Implanon).

Figure 15: Back Scatter Electron (BSE) detector photograph (magnification 350x) of implant with a) 4 wt% barium sulphate in the core; b) 20 wt% barium sulphate in the core; and c) 30 wt% barium sulphate in the core.

Figure 16: BSE detector photograph (magnification 3500x) of leached implant with a) 4 wt% barium sulphate in the core; b) 20 wt% barium sulphate in the core; and c) 30 wt% barium sulphate in the core. The dark section on the left is the skin.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Implanon® is a subdermal contraceptive implant consisting of a coaxial rod. The core of this rod contains a mixture of etonogestrel (3-keto desogestrel) and ethylene vinylacetate (EVA) copolymer, i.e. EVA 28 which has a vinylacetate content of about 28% (m/m). The skin layer also consists of EVA polymer, i.e. EVA 14, which has a vinyl acetate content of about 14% (m/m). Each rod has a mass of 129 mg and contains 68 mg etonogestrel. Implanon has a length of 40 mm and a diameter of 2 mm and has open ends.

The implant may be placed within an applicator consisting of a stainless steel needle, which is fitted to an acrylonitrile-butadiene-styrene polymer (ABS) applicator. The applicator is a syringe-like apparatus consisting of a body, plunger, needle and polypropylene shield. The loaded applicator may be placed in a polyethylene terephthalate glycol (PETG) tray, which may be subsequently sealed with lidding paper.

The object of the invention is to add a radio-opaque element to a contraceptive/HRT implant such as Implanon® providing the possibility to identify and locate it in the body by X-ray techniques while maintaining the hormone release profile thereof and while ensuring that the radio-opaque component does not migrate outside of the implant in undesired amounts into the body.

One skilled in the art will appreciate that a hormone release profile of a batch of a drug delivery device is never exactly identical to another batch of the same drug delivery device. Therefore, according to the subject invention, when the hormone release profile of an X-ray visible implant of the invention deviates less than about 15% from the hormone release profile of Implanon®, these hormone release profiles are considered identical or equivalent. The deviation can be calculated using a difference factor (F_1) to

compare dissolution profiles. The difference factor (F_1) calculates the percentage difference between two curves at each time point

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

Where R_t is the reference assay at time point t , T_t is the test assay at time point t and n is the number of pull points. F_1 values up to 15 (0-15) provide assurance of the sameness or equivalence of the two curves. The reference curve is chosen such that other release controlling parameters, than the one that is tested, are kept as constant as possible.

When incorporating a radio-opaque element in the skin layer of the implant, X-ray visibility was hardly accomplished. However, X-ray visibility was accomplished when incorporating the radio-opaque element in the core of the implant. Despite the incorporation of the radio-opaque element in the core of the implant which also contains the active hormone material, the hormone release profile was not affected.

When evaluating where the radio-opaque component was located in the implant after production thereof, it was surprisingly found that almost all of the radio-opaque component was encapsulated within the polymer component and hardly any radio-opaque component was encapsulated in the hormone crystals. This was unexpected in view of the fact that the polymer component represents only about 36 wt% of the implant whereas the hormone component comprises about 52.5 wt% of the implant. As a result of the encapsulation within the polymer component, the radio-opaque component crystals could not migrate out of the implant through the open ends of the implant in undesired amounts. Had the radio-opaque component been present in the hormone crystals, it may have been able to migrate outside of the implant in case where the hormone crystals are interconnected.

Thus, the subject invention provides an X-ray visible drug delivery device for subdermal administration of a contraceptive or hormone replacement therapy comprising one compartment consisting of (i) a thermoplastic polymer core loaded with (a) a contraceptively effective or therapeutically effective amount of desogestrel or 3-

VB

ketodesogestrel and (b) about 4-30% by weight radio-opaque material and (ii) a non-medicated thermoplastic polymer skin covering the core.

In one specific embodiment, the X-ray visible drug delivery device is an implant.

The radio-opaque element can be any such element known in the art, such as barium sulphate, titanium oxide, bismuth oxide, tantalum, tungsten, or platinum. In a specific embodiment, the radio-opaque material is barium sulphate.

In one embodiment, the radio-opaque material is about 4-25% by weight. In another embodiment, the radio-opaque material is about 6-20% by weight. In yet another embodiment, the radio-opaque material is about 4-15% by weight. In a specific embodiment, the radio-opaque material is about 8-15% by weight.

The thermoplastic polymer that can be used in practicing the invention, may in principle be any thermoplastic polymer or elastomer material suitable for pharmaceutical use, such as low density polyethylene, ethylene-vinylacetate copolymers and styrene-butadiene-styrene copolymers. In a specific embodiment, ethylene-vinylacetate copolymer (poly-EVA) is used due to its excellent mechanical and physical properties (e.g. solubility of the steroids in the material). The poly-EVA material may be used for the core as well as the skin and can be any commercially available ethylene-vinylacetate copolymer, such as the products available under the trade names: Elvax, Evatane, Lupolen, Movriton, Ultrathene, Ateva and Vestypar.

The radio-opaque material in the core does not affect the release of the desogestrel or 3-ketodesogestrel from the device and does not migrate out of the implant.

The subject invention further provides an X-ray visible drug delivery device for subdermal administration of a contraceptive or hormone replacement therapy comprising one compartment consisting of (i) a thermoplastic polymer core loaded with a contraceptively effective or therapeutically effective amount of desogestrel or 3-

ketodesogestrel and containing an inert metal wire and (ii) a non-medicated thermoplastic polymer skin covering the core.

The radio-opaque element may be an inert titanium wire or other inert material such as certain grades of stainless steel or gold alloys. In a specific embodiment, the inert metal wire is a titanium wire.

The metal wire in the core does not affect the release of the desogestrel or 3-ketodesogestrel from the device.

The present invention is further described in the following examples which are not in any way intended to limit the scope of the invention as claimed.

EXAMPLES

EXAMPLE 1 – Preparation of two-layered implant containing barium sulphate in the core

Preparation of two layered implant containing barium sulphate in the core consisted of two steps, i.e. manufacturing of core granulate (pre-mixing and blend extrusion) containing a mixture of etonogestrel (3-keto desogestrel), barium sulphate and EVA-28 copolymer and manufacturing of a co-axial fiber consisting of the core and a skin layer of EVA-14 copolymer.

The core material was prepared by adding the desired amount (e.g. 52.5 wt% etonogestrel, 36 wt% EVA, 11.5 wt% Barium sulphate) of ingredients to a stainless steel drum after which the powder mixture was pre-mixed by rotating the drum on a rhömrad, or equivalent, at 47 rpm. The powder mixture was subsequently fed to a Berstorff ZE25 co-rotating twin screw extruder (or equivalent) and blend extruded at an extrusion temperature of 125°C. Blend extrusion resulted in strands in which etonogestrel (3-keto desogestrel) and barium sulphate were homogeneously dispersed in the EVA-28 matrix. The strands were subsequently granulated to core granulate.

The co-extrusion set-up consisted of a skin extruder that processed the skin material and a core extruder that processed the core material as delivered by the blend extruder. The melt flows were combined in a spinneret resulting in a skin-core fibre. The volume flow rate of both melt flows was controlled by a set of separate spinning pumps. An extrusion temperature of 145°C and an extrusion rate of 1 m/min was used. Extrusion lead to a co-axial fiber with a diameter of 2 mm and a skin thickness of 60 µm. The fiber was cooled down to room temperature in a water bath, dried on air and wound on a reel. The coaxial fiber was cut into 4.0 cm rods using a semi-automatic cutter (Diosynth or equivalent).

EXAMPLE 2 – Preparation of two layered implant containing barium sulphate in the skin

Preparation of two layered implant containing barium sulphate in the skin consisted of three steps, i.e. manufacturing of core granulate (pre-mixing and blend extrusion) containing a mixture of etonogestrel (3-keto desogestrel) and EVA-28 copolymer, manufacturing of skin granulate (pre-mixing and blend extrusion) containing a mixture of Barium sulphate and EVA-14 copolymer, and manufacturing of a co-axial fiber consisting of the core and a skin layer.

The core material (e.g 60 wt% etonogestrel and 40 wt % EVA-28) and skin material (e.g. 20 wt% barium sulphate and 80 wt % EVA-14) were prepared by adding the desired ingredients to a stainless steel drum after which the powder mixtures were pre-mixed by rotating the drum on a rhömrød, or equivalent, at 47 rpm.

The core powder mixture was subsequently fed to a Berstorff ZE25 co-rotating twin screw extruder (or equivalent) and blend extruded at an extrusion temperature of 125°C. Blend extrusion resulted in strands in which etonogestrel (3-keto desogestrel) was homogeneously dispersed in the EVA-28 matrix. The strands were subsequently granulated to core granulate. Essentially the same process, except for a higher extrusion temperature of 150°C, was executed for the skin powder mixture resulting in strands in

which barium sulphate was homogeneously dispersed in the EVA-14 matrix. The strands were subsequently granulated to skin granulate.

The co-extrusion set-up consisted of a skin extruder that processed the skin granulate as delivered by the blend extruder and a core extruder that processed the core granulate as delivered by the blend extruder. The melt flows were combined in a spinneret resulting in a skin-core fibre. The volume flow rate of both melt flows was controlled by a set of separate spinning pumps. An extrusion temperature of 120°C and an extrusion rate of 1 m/min was used. Extrusion lead to a co-axial fiber with a diameter of 2 mm and a skin thickness of 60 µm. The fiber was cooled down to room temperature in a water bath, dried on air and wound on a reel. The coaxial fiber was cut into 4.0 cm rods.

EXAMPLE 3 – comparison of X-ray visibility between implant containing barium sulphate in the core, implant containing barium sulphate in the skin and implant without barium sulphate (Implanon)

X-ray photographs were taken from implants and subsequently the X-ray visibility between implants having barium sulphate in either core or skin versus x-ray visibility of implants without barium sulphate (Implanon) were compared. Figure 1 demonstrates that incorporation of barium sulphate in the skin layer hardly improved the x-ray visibility when compared to implants without barium sulphate. However, incorporation of barium sulphate into the core greatly improved the X-ray visibility of the implant.

The x-ray visibility of the implant with barium sulphate in the core was also tested in vivo in pig tissue. For this purpose implants having barium sulphate in the core and implants without barium sulphate (Implanon) were inserted in hind legs of pigs and subsequently X-ray photographs were taken. Figure 2 demonstrates that the barium sulphate containing implant (sample 7) is clearly visible while the Implanon implant is not (sample 8).

EXAMPLR 4 – Hormone release profile of implant containing barium sulphate in the core in comparison to hormone release profile of commercially available Implanon

In-vitro release rate profiles of the implants were tested by two methods. An accelerated release rate method was performed by testing the implant in an ethanol/water (90/10) solution. For the real time release rate method the in-vitro release profile was tested in water. For both tests the release profile of an implant containing barium sulphate in the core was compared to the profile of Implanon without barium sulphate.

Implants were manufactured loaded with 8, 11.5 and 15 wt% barium sulphate in the core. The resulting accelerated release profiles are shown in Figure 3 which demonstrates that all release profiles are similar and that within the tested range of barium sulphate content of the core (0-15 wt%) the radio-opaque component does not influence the release of hormones from the device. The same conclusion can be drawn from the real time release profiles up to 190 days (Figure 4), i.e. within the tested range of barium sulphate content of the core (0-15 wt%) the radio-opaque component does not influence the release of hormones from the device.

These conclusions were substantiated by calculating F1 values. The F1 values were calculated for both accelerated release rate profiles (up to and including 18 days) as real time release rate profiles (up to and including 190 days) taking the Implanon release profiles as reference. The results are given in Table 1. F1 values up to 15 (0-15) provide assurance of the sameness or equivalence of the two curves.

Table 1: F1 values for Implants loaded with 8, 11.5 and 15 wt% barium sulphate in the core

barium sulphate (wt%)	Accelerated release	Real time release
8	3.3	9.8
11.5	2.4	9.7
15	2.1	8.7

EXAMPLE 5 – Preparation of an implant containing a titanium wire in the core

To prepare implants in which the core contains an inert titanium wire, Implanon rods with a diameter of 2 mm were adapted such that a titanium wire could be inserted. This was done by carefully drilling a canal in the implants in longitudinal direction. Spiral drills (Gubring Spiralbohre, Germany) with a diameter of either 0.40 or 0.60 mm were applied. A 0.40 mm spiral drill was applied for the implants in which a 0.25 mm titanium wire was inserted, whereas a 0.60 mm drill was used for the implant in which a 0.50 mm titanium wire was inserted. After the canal was prepared, the titanium wire was carefully inserted taking in consideration that the wire did not penetrate the skin layer. After insertion, the wire was cut at the rod end using a sharp cutter.

EXAMPLE 6: comparison of X-ray visibility between implant containing a titanium wire in the core and implant without a titanium wire (Implanon)

X-ray photographs were taken from implants and subsequently the X-ray visibility between implants having a titanium wire in the core was compared to implants without a titanium wire (Implanon). As demonstrated in Figure 5, insertion of a titanium wire into the core greatly improved the X-ray visibility of the implant.

The x-ray visibility of the titanium wire implant was also tested in vivo in pig tissue. For this purpose implants having a titanium wire in the core and implants without a wire (Implanon) were inserted in hind legs of pigs and subsequently X-ray photographs were taken. Figure 6 demonstrates that the titanium wire containing implant (sample 4) is clearly visible while the Implanon implant is not (sample 3).

EXAMPLE 7 - Hormone release profile of implant containing titanium wire in core in comparison to hormone release profile of commercially available Implanon

In-vitro release rate profiles of Implanon were determined by two methods. An accelerated release rate method was performed by testing the implant in an ethanol/water

(90/10) solution. For the real time release rate method the in-vitro release profile was tested in water. For both tests the release profile of implants containing titanium wire in the core was compared to the profiles of Implanon without titanium wire. The resulting accelerated release profiles are shown in Figure 7 which demonstrates that all release profiles are comparable to the Implanon reference implant and that within the tested range of titanium wire diameters (0.25-0.50 mm) the influence on the release of hormones from the device by the radio-opaque component is acceptable.

The same conclusions can be drawn from the real time release profiles up to 118 days (Figure 8), i.e. that all release profiles are comparable to the Implanon reference implant and that within the tested range of titanium wire diameters (0.25-0.50 mm) the influence on the release of hormones from the device by the radio-opaque component is acceptable.

These conclusions were substantiated by calculating F1 values. The F1 values were calculated for both accelerated release rate profiles (up to and including 18 days) as real time release rate profiles (up to and including 118 days) taking the Implanon release profiles as reference. The results are given in Table 2. F1 values up to 15 (0-15) provided assurance of the sameness or equivalence of the two curves.

Table 2: F1 values for Implants loaded with 0.25 and 0.50 mm titanium wires

Titanium wire (mm)	Accelerated release	Real time release
0.25	2.6	8.1
0.50	7.7	10.8

EXAMPLE 8: Migration of barium sulphate particles out of implant with open ends

To reveal the distribution of barium sulphate in the implant and to obtain an impression of the loss of barium sulphate particles upon leaching, cryogenic sections were made of implants using a ultramicrotome. Subsequently the sections of the implants were analyzed using Scanning Electron Microscopy / Energy Dispersed Xspectroscopy

(SEM/EDX) before and after leaching. Leaching the implants leads to removal of the etonogestrel crystals from the implant. By examining before and after leaching information is obtained on the morphology of the barium sulphate/etonogestrel/EVA-28 mixture. A back scatter electron (BSE) detector was used for imaging. In the BSE image the presence of barium sulphate particles is easily recognized by the high brightness of the barium sulphate particles.

Figure 9 reveals the morphology of an implant in which the core is loaded with about 11.5 wt% barium sulphate. It can be seen that the bright spots, representing barium sulphate, are mainly located in the EVA-28 material, i.e. the irregular shaped grey/black spots, representing etonogestrel crystals, contain no bright spots. Figure 10 reveals the same sample that was leached. The left part is the skin material while the right part shows the leached core. Dark holes are clearly visible. The holes, representing the location at which etonogestrel crystals were present before leaching, hardly contain any bright spots.

The content barium sulphate in several batches was also tested using incineration before and after leaching (18 days in ethanol/water (90/10)). This gives information on possible migration of barium sulphate crystals out of the implant after the etonogestrel crystals were leached out of the implant. The results (table 3) show that there is no major change in content of barium sulphate upon leaching. It can therefore be concluded that no or hardly any barium sulphate crystals migrated out of the implant through the open ends.

Combining Figures 9 and 10 with the results in table 3 it can be concluded that hardly any radio-opaque component (shown by the bright spots) was encapsulated by the hormone crystals and that most of the radio- opaque component was encapsulated by the polymer EVA-28.

Table 3: Remnant content BaSO_4 of implants (average is given and range of 6 samples is given in brackets)

Batch	untreated [mg BaSO ₄ /implant]	Leached (18 days EtOH/H ₂ O) [mg BaSO ₄ /implant]
Core with 11.5 wt% BaSO ₄	14.7 (14.5 – 14.8)	14.9 (14.7 – 15.1)
Core with 8 wt% BaSO ₄	10.3 (10.2 – 10.4)	9.5 (9.4 – 9.6)
Core with 15 wt% BaSO ₄	19.7 (19.4 – 20.1)	19.5 (19.4 – 19.6)

EXAMPLE 9 – comparison of X-ray visibility between implant containing barium sulphate in the core, and implant without barium sulphate (Implanon)

X-ray photographs (at 26 KW and 0.6 mAs) were taken from implants and subsequently the X-ray visibility between implants having barium sulphate in the core versus x-ray visibility of implants without barium sulphate (Implanon) were compared. Figure 11 demonstrates that incorporation of barium sulphate into the core greatly improved the X-ray visibility of the implant. The implant with only 4 wt% barium sulphate content in the core (sample 4) is clearly visible while the Implanon (sample 1) implant without the barium sulphate is not.

The measured transmission of X-ray is a quantitative value for the X-ray visibility of the implants. The number represents the X-ray exposure (pixels per area) of a X-ray camera (transmission X-rays). Table 4 and Figure 12 show that the amount of X-ray transmission of the implant with a low barium sulphate content in the core of 4 wt% (sample 4) is significantly different from the implant without BaSO₄ (sample 1).

Table 4: X-ray visibility of implant with and without BaSO₄

Sample no.	BaSO ₄ content [wt.%]	Transmission of X-ray [pixels/area]	
		Mean [n=4]	SD
1	0	1588	21
2	11.5	736	28
3	11.5	729	29
4	4	1140	29
5	20	486	24
6	30	292	17

EXAMPLE 10 – Hormone release profile of implant containing barium sulphate in the core in comparison to hormone release profile of commercially available Implanon (no barium sulfate)

In-vitro release rate profiles of the implants were tested by two methods. An accelerated release rate method was performed by testing the implant in an ethanol/water (90/10) solution. For the real time release rate method the in-vitro release profile was tested in water. For both tests the release profile of an implant containing barium sulphate in the core was compared to the profile of Implanon without barium sulphate.

Implants were manufactured loaded with 4, 20 and 30 wt% barium sulphate in the core. The resulting accelerated release profiles are shown in Figure 13 which demonstrates that all release profiles are similar and that within the tested range of barium sulphate content of the core (0-30 wt%) the radio-opaque component does not influence the release of hormones from the device. The same conclusion can be drawn from the real time release profiles up to 76 days (Figure 14), i.e. within the tested range of barium sulphate content of the core (0-30 wt%) the radio-opaque component does not influence the release of hormones from the device.

These conclusions were substantiated by calculating F1 values. The F1 values were calculated for both accelerated release rate profiles (up to and including 18 days) as real time release rate profiles (up to and including 76 days) taking the 0 wt% implant release profiles as reference. The results are given in Table 5. F1 values up to 15 (0-15) provide assurance of the sameness or equivalence of the two curves.

Table 5: F1 values for Implants loaded with 4, 20 and 30 wt% barium sulphate in the core

Barium sulphate [wt%]	Accelerated release	Real time release
4	4.2	2.9
20	5.8	6.9

Barium sulphate [wt%]	Accelerated release	Real time release
30	6.8	7.5

EXAMPLE 11: Migration of barium sulphate particles out of implant with open ends

To reveal the distribution of barium sulphate in the implant and to obtain an impression of the loss of barium sulphate particles upon leaching, cryogenic sections were made of implants using a ultramicrotome. Subsequently the sections of the implants were analyzed using Scanning Electron Microscopy / Energy Dispersed Xspectroscopy (SEM/EDX) before and after leaching. Leaching the implants leads to removal of the etonogestrel crystals from the implant. By examining before and after leaching information is obtained on the morphology of the barium sulphate/etonogestrel/EVA-28 blend. A back scatter electron (BSE) detector was used for imaging. In the BSE image the presence of barium sulphate particles is easily recognized by the high brightness of the barium sulphate particles.

Figure 15 reveals the morphology of implants in which the core is loaded with about 4, 20 and 30 wt% barium sulphate. It can be seen that the bright spots, representing barium sulphate, are mainly located in the EVA-28 material, i.e. the irregular shaped grey/black spots, representing etonogestrel crystals, contain no bright spots. Figure 16 reveals the same samples that were leached. The blank part is the skin material while the part containing the bright spots shows the leached core. Dark holes are clearly visible. The holes, representing the location at which etonogestrel crystals were present before leaching, hardly contain any bright spots.

The content barium sulphate in several batches was also tested using incineration before and after leaching (18 days in ethanol/water (90/10)). This gives information on possible migration of barium sulphate crystals out of the implant after the etonogestrel crystals were leached out of the implant. The results (table 6) show that there is no major change

in content of barium sulphate upon leaching. It can therefore be concluded that no or hardly any barium sulphate crystals migrated out of the implant through the open ends.

By combining Figures 15 and 16 with the results in Table 6 it can be concluded that hardly any radio-opaque component (shown by the bright spots) was encapsulated by the hormone crystals and that most of the radio- opaque component was encapsulated by the polymer EVA-28.

Table 6: Remnant content BaSO₄ of implants (average is given and range of 6 samples is given in brackets)

Batch	Untreated [mg BaSO ₄ /implant]	Leached (18 days EtOH/H ₂ O) [mg BaSO ₄ /implant]
Core with 4 wt% BaSO ₄	5.0 (4.9 – 5.1)	5.6 (5.5 – 5.6)
Core with 20 wt% BaSO ₄	26.2 (26.0 – 26.3)	26.8 (26.6 – 26.9)
Core with 30 wt% BaSO ₄	45.6 (45.4 – 45.8)	45.2 (45.1 – 45.4)

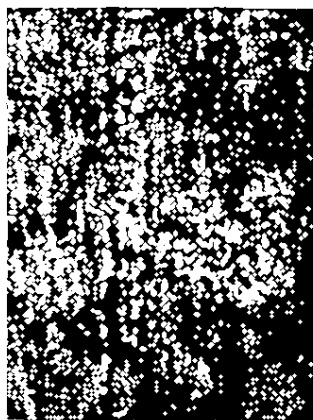
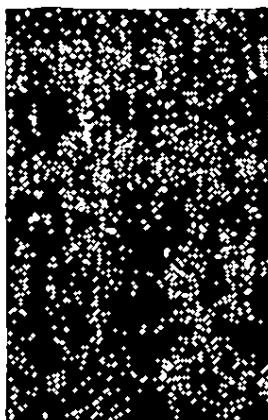
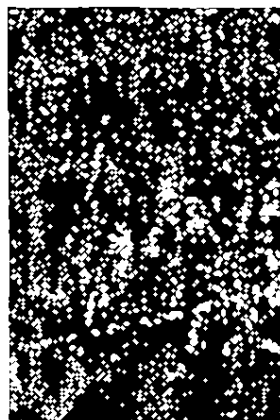
CLAIMS

1. An X-ray visible drug delivery device for subdermal administration of a contraceptive or hormone replacement therapy comprising one compartment consisting of (i) a thermoplastic polymer core loaded with (a) a contraceptively effective or therapeutically effective amount of desogestrel or 3-ketodesogestrel and (b) about 4-30% by weight radio-opaque material and (ii) a non-medicated thermoplastic polymer skin covering the core.
2. An X-ray visible drug delivery device according to claim 1 wherein the radio-opaque material is about 6-20% by weight
3. An X-ray visible drug delivery device according to claim 1 wherein the radio-opaque material is about 8-15% by weight.
4. An X-ray visible drug delivery device according to any one of the preceding claims wherein the radio-opaque material in the core does not affect the release of the desogestrel or 3-ketodesogestrel from the device.
5. An X-ray visible drug delivery device according to any one of the preceding claims wherein the radio-opaque particles do not migrate out of the implant.
6. An X-ray visible drug delivery device according to any one of the preceding claims wherein the radio-opaque material is barium sulphate.
7. An X-ray visible drug delivery device according to any one of the preceding claims wherein the device is an implant.
8. An X-ray visible drug delivery device according to any one of the preceding claims wherein the thermoplastic polymer is polyethylene vinyl acetate.

10

9. An X-ray visible drug delivery device for subdermal administration of a contraceptive or hormone replacement therapy comprising one compartment consisting of (i) a thermoplastic polymer core loaded with a contraceptively effective or therapeutically effective amount of desogestrel or 3-ketodesogestrel and containing an inert metal wire and (ii) a non-medicated thermoplastic polymer skin covering the core.
10. An X-ray visible drug delivery device according to claim 9 wherein the metal wire in the core does not affect the release of the desogestrel or 3-ketodesogestrel from the device.
11. An X-ray visible drug delivery device according to claims 9 or 10 wherein the inert metal wire is a titanium wire.
12. An X-ray visible drug delivery device according to any one of claims 9-11 wherein the device is an implant.
13. An X-ray visible drug delivery device according to any one of claims 9-12 wherein the thermoplastic polymer is polyethylene vinyl acetate.

Figure 1

a) No BaSO₄ (Implanon)b) 20wt% BaSO₄ in skinc) 11.5 wt% BaSO₄ in core

22

Figure 3

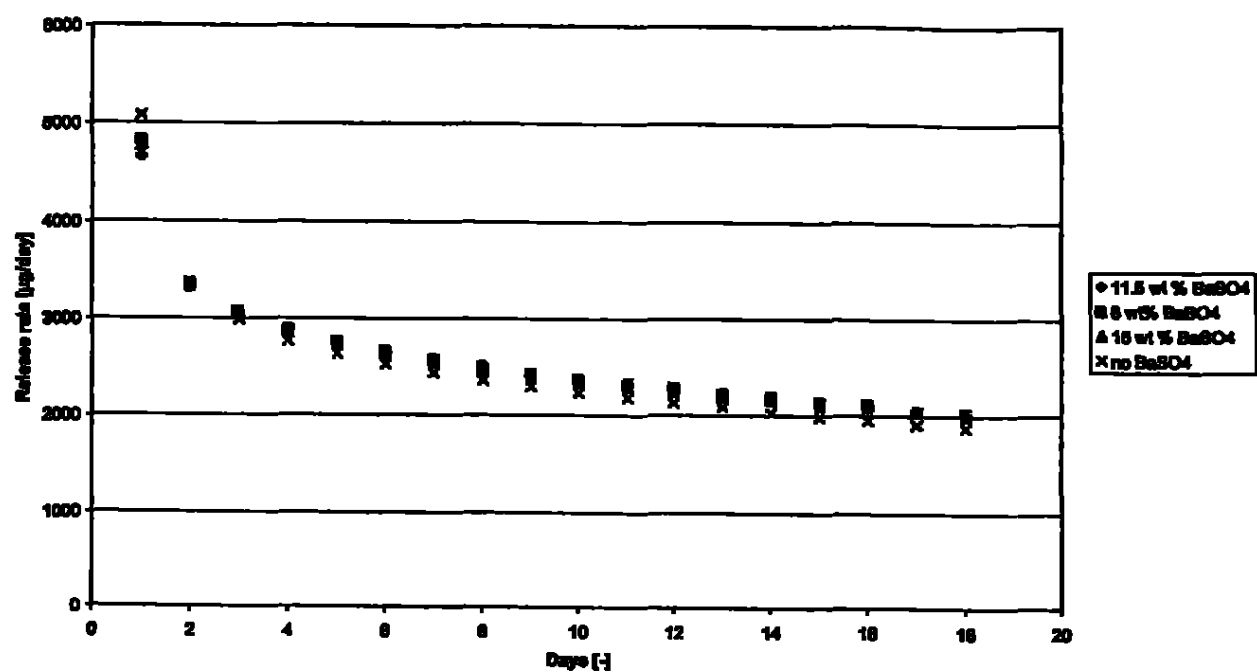


Figure 4

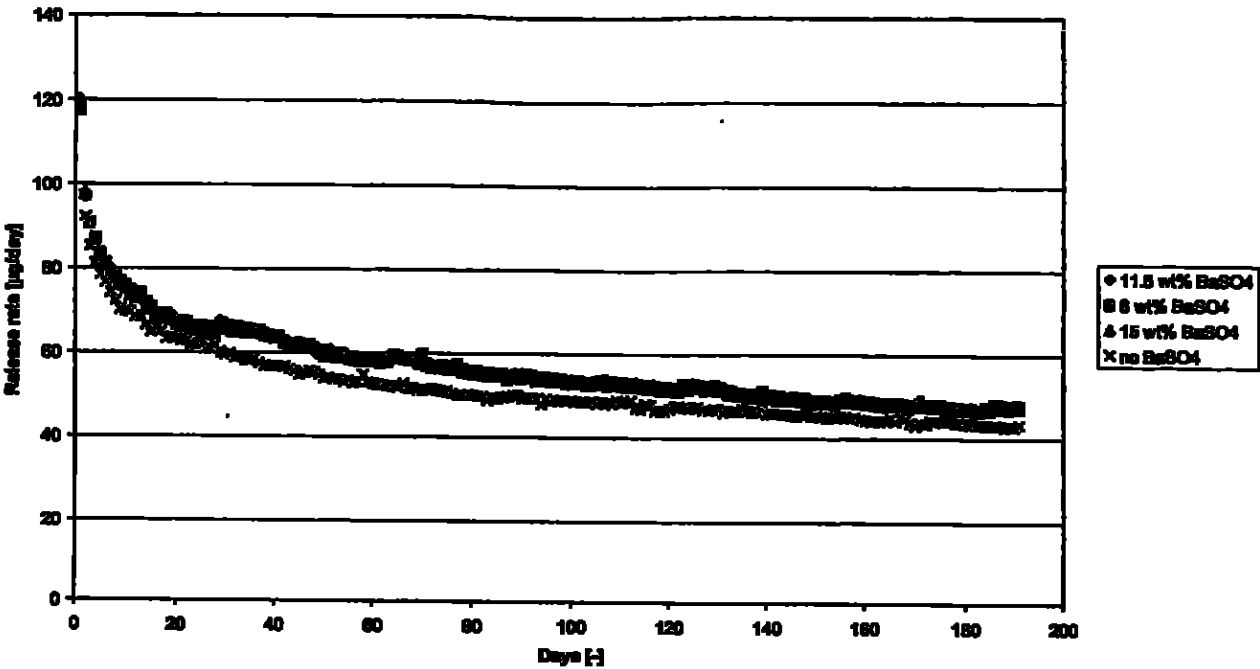


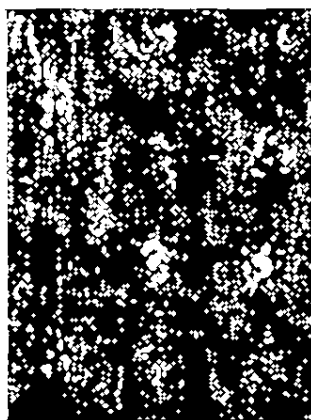
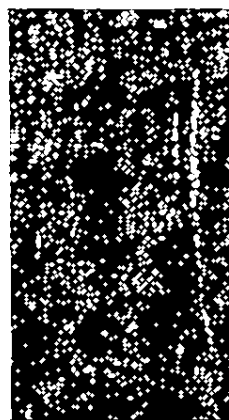
Figure 5**a) No wire (Implanon)****b) 0.5 mm wire**

Figure 6:

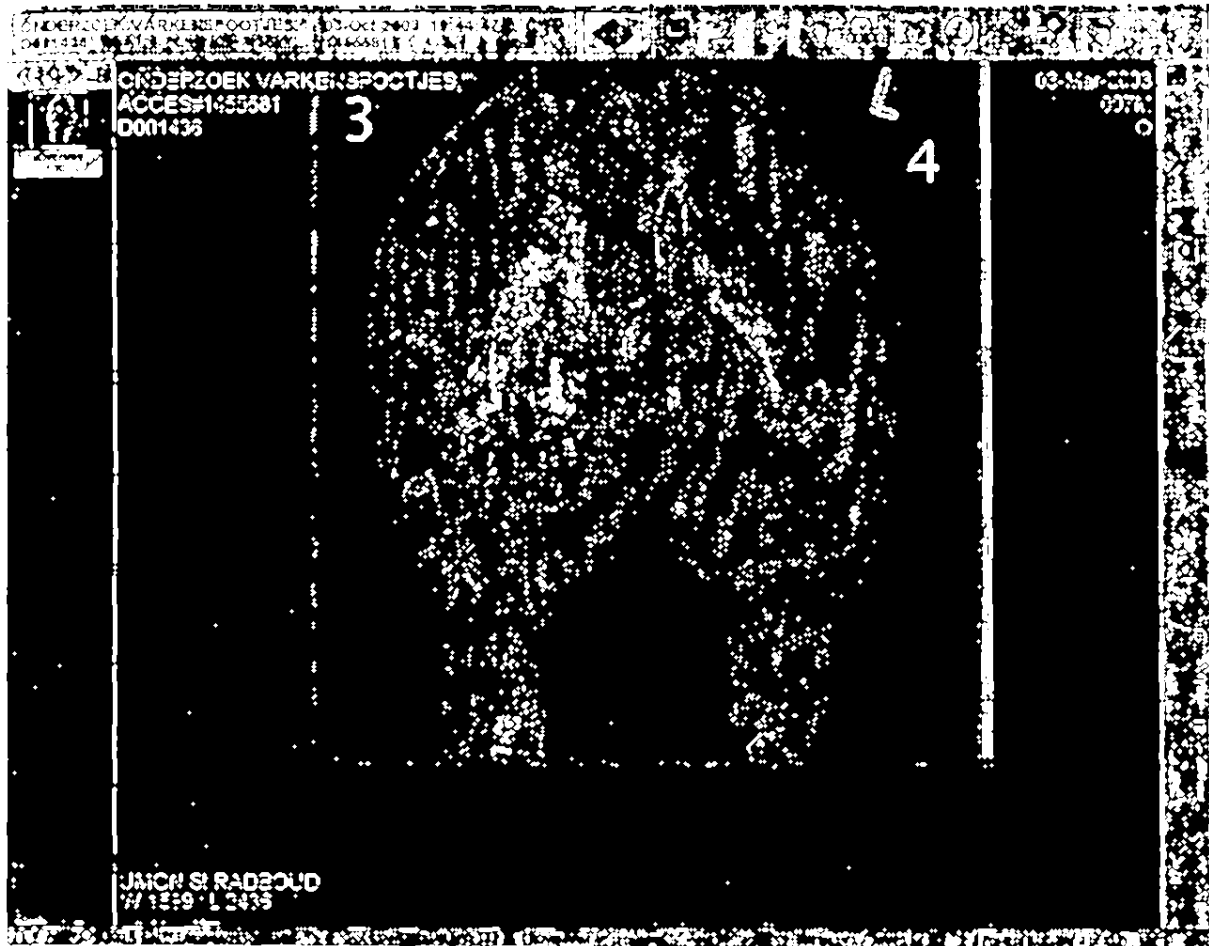


Figure 7

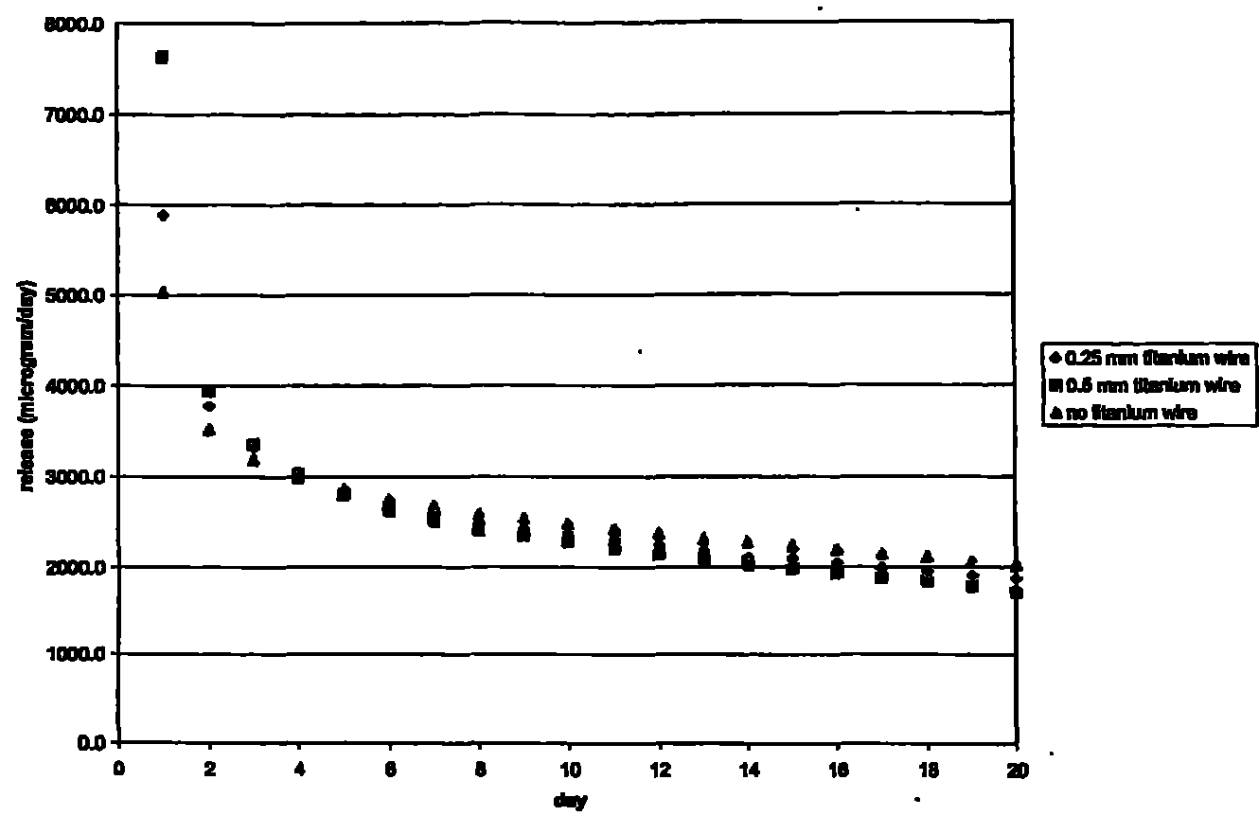


Figure 8

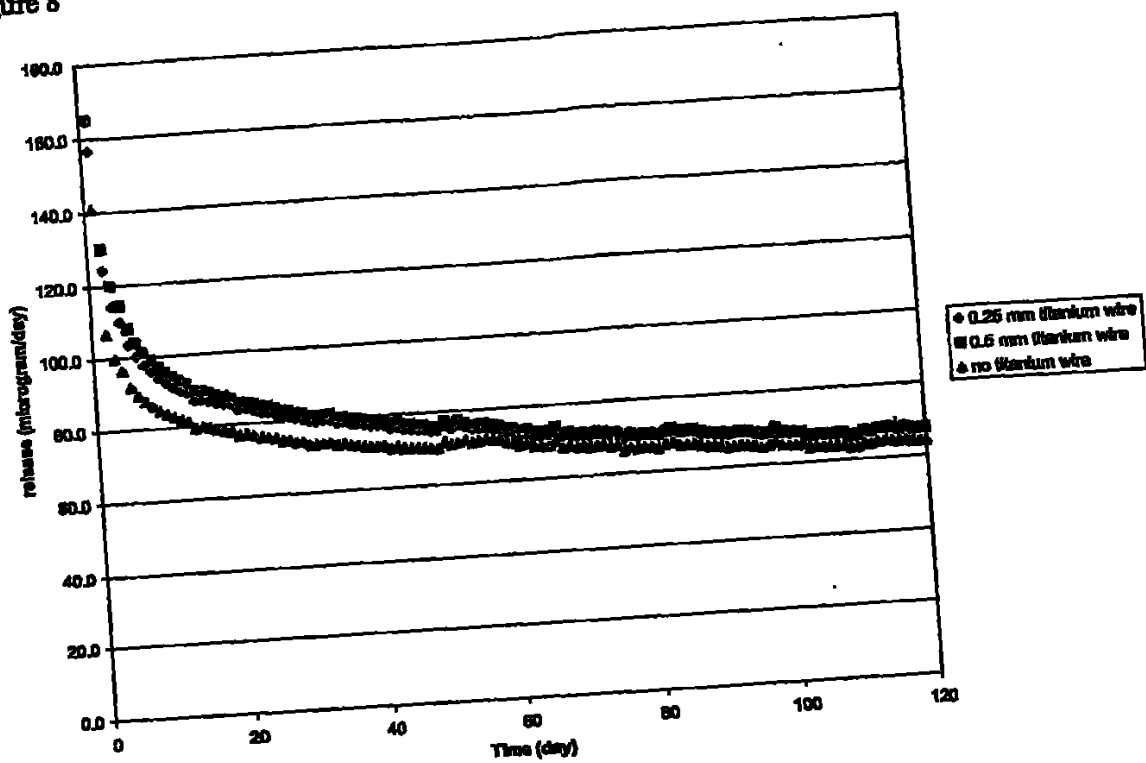


Figure 9:

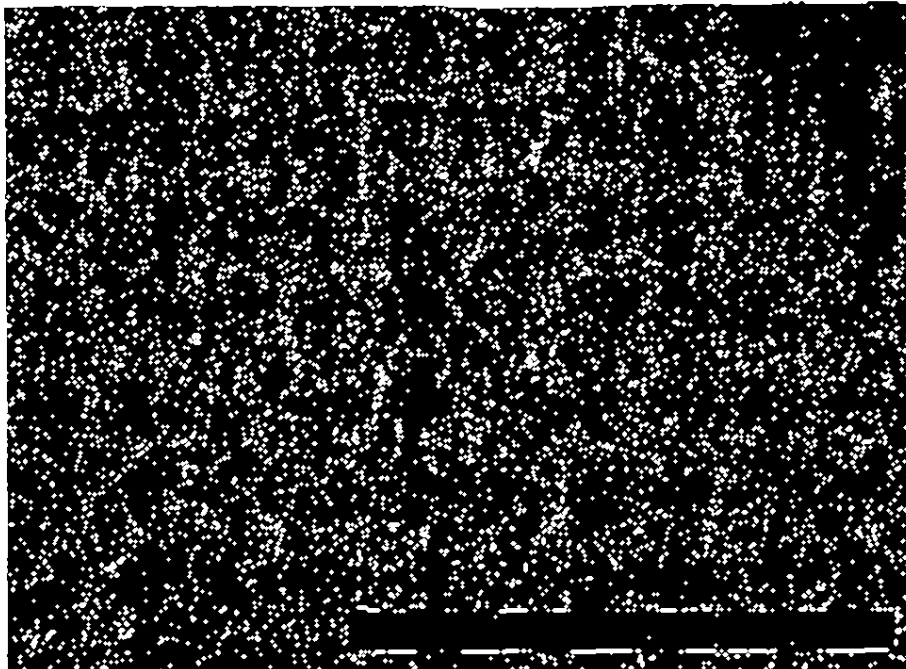


Figure 10:

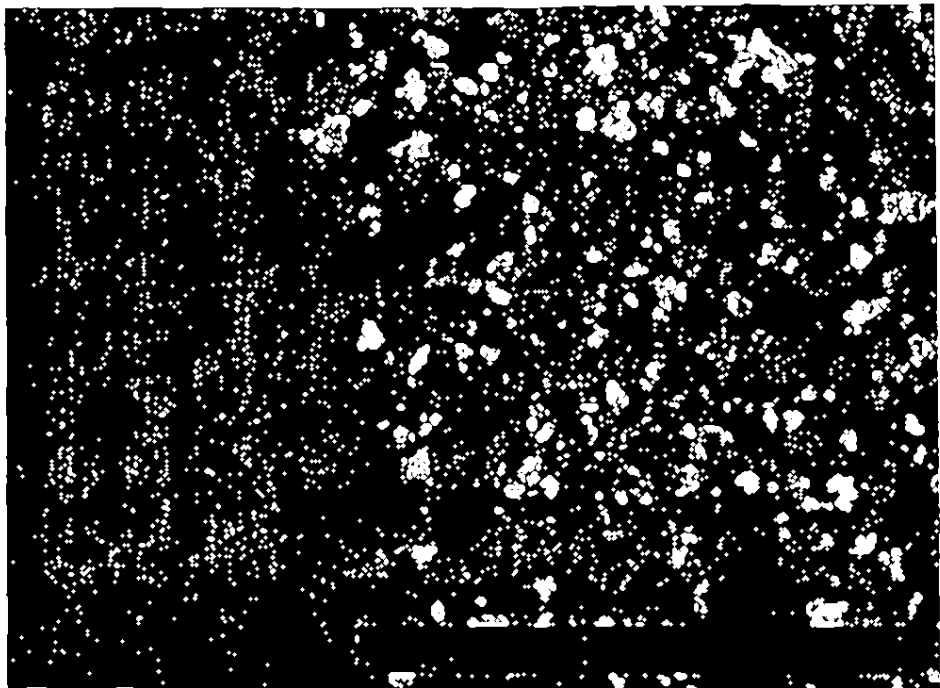
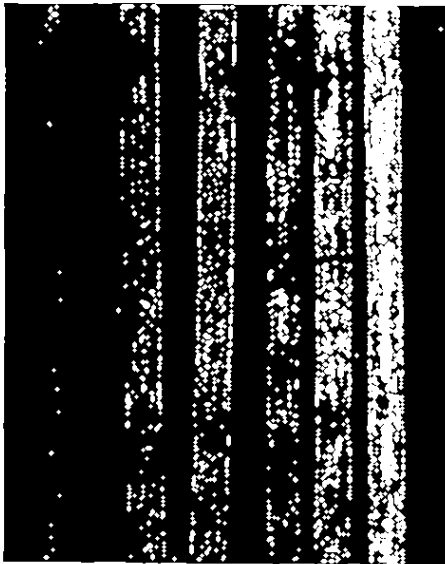


Figure 11



Sample no.: 1 2 3 4 5 6

Figure 12

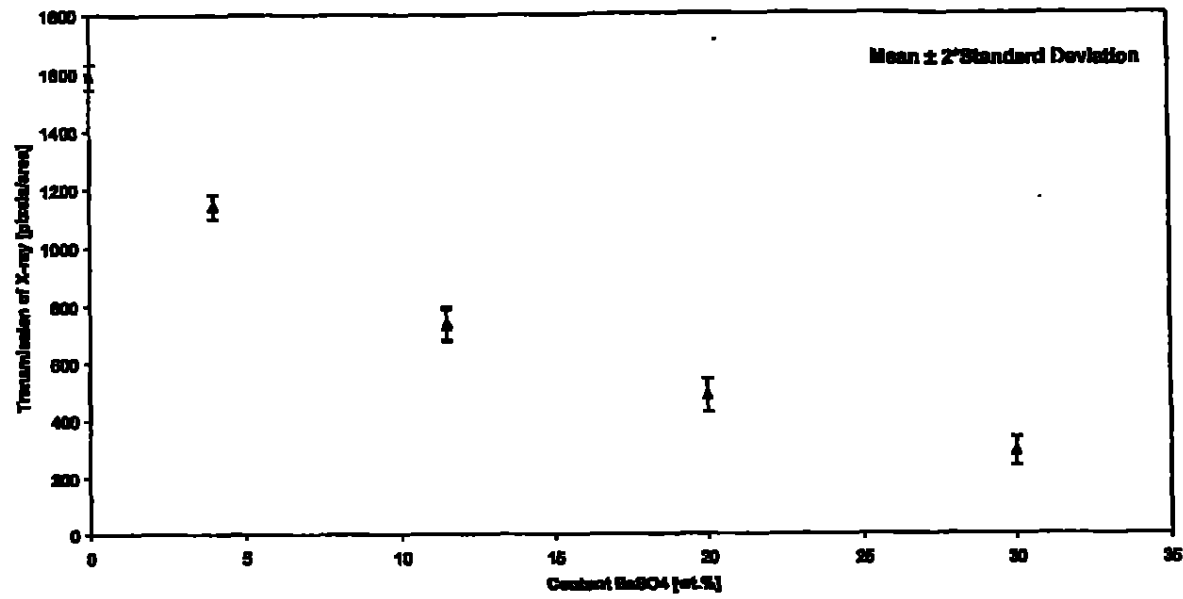


Figure 13

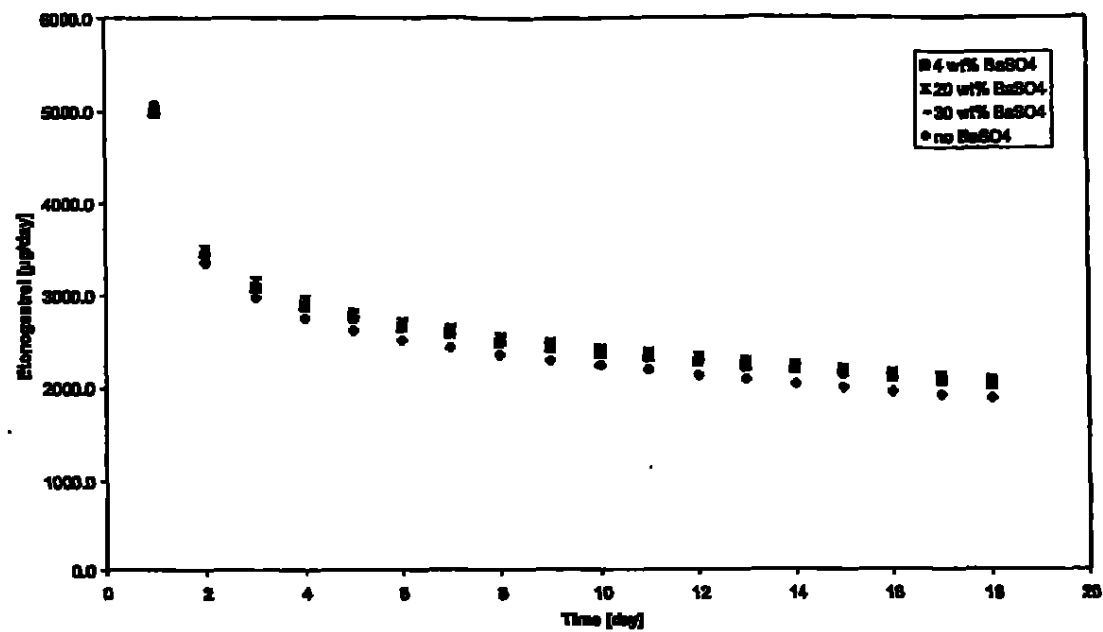


Figure 14

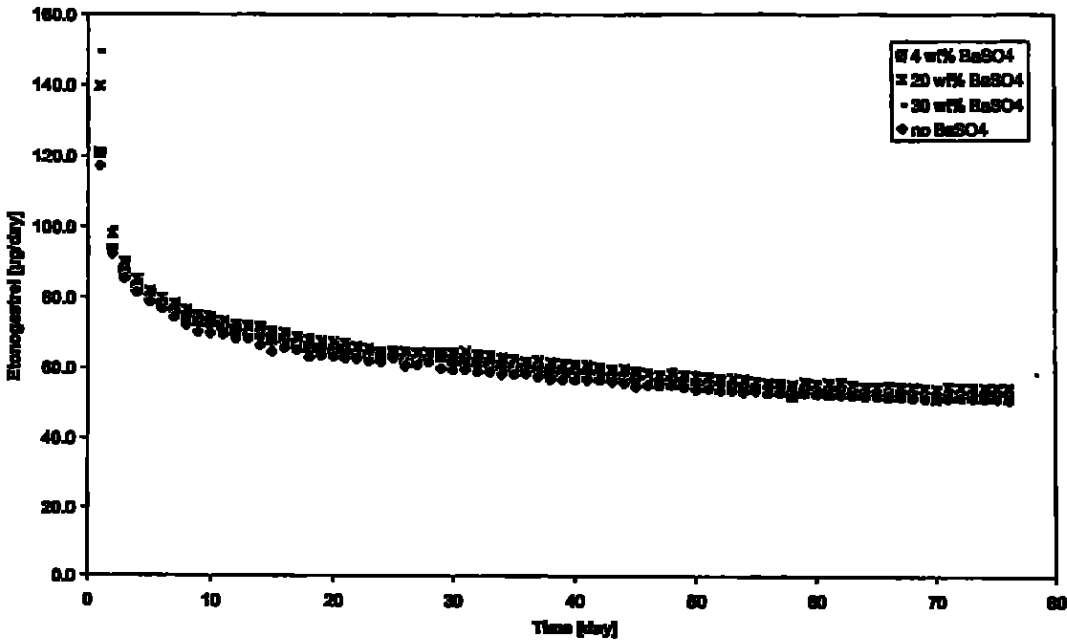


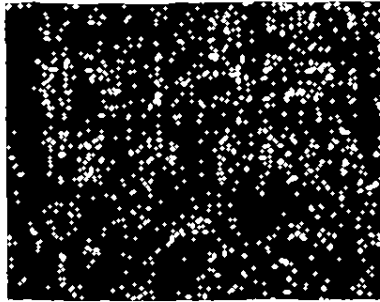
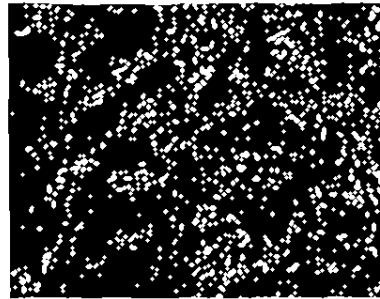
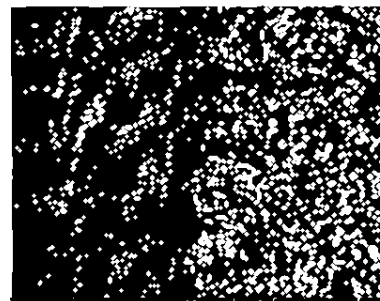
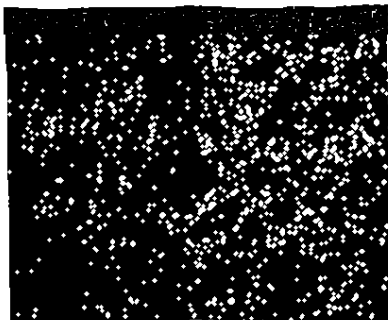
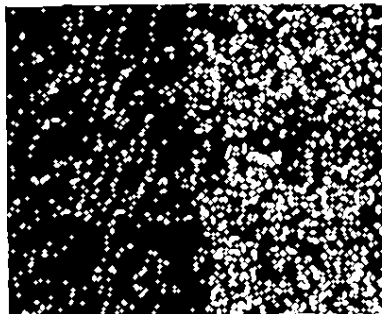
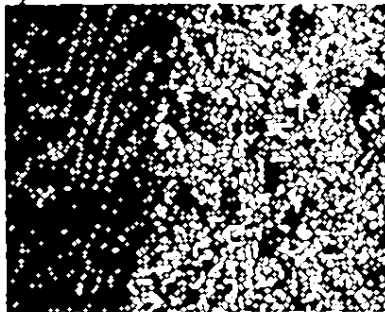
Figure 15**a) 4 wt% BaSO₄****b) 20 wt% BaSO₄****c) 30 wt% BaSO₄**

Figure 16

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

DISPOSITIVO DE SUMINISTRO DE DROGA VISIBLE CON RAYOS X

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el campo de la terapia de contracepción y de reemplazo de hormona.

La presente invención se relaciona con un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x para la administración subdérmica (subcutánea) de una terapia de contracepción o de reemplazo de hormona.

El dispositivo de acuerdo con la invención esta particularmente en la forma de un implante, y en los sucesivo se denominará como un implante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El Implanon® es un implante para contracepción que se inserta en el cuerpo humano durante períodos de hasta 3 años. Se han reportado casos en los cuales los implantes podrian no ser fácilmente removidos debido a sus inserciones incorrectas por médicos o debido a la no inserción del implante por médicos. El Implanon se puede visualizar en el cuerpo utilizando ultrasonografía y técnicas de MRI. La visualización mediante MRI no es siempre esta fácilmente disponible, es relativamente complicada y costosa. La visualización mediante ultrasonografía también no esta fácilmente disponible y puede ser difícil en manos de médicos sin experiencia especialmente en el evento de que el implante fuera incorrectamente insertado.

El implante se debe remover (y reemplazar) después de tres años. Tradicionalmente, las mujeres pueden querer remover el implante si ellas desean quedar embarazadas. Otra razón para la remoción puede ser la enfermedad, tal como el cáncer, especialmente el cáncer de mama, el cáncer de ovario o el cáncer de útero.

Por lo tanto sería conveniente tener un implante similar a Implanon el cual será visible con rayos x. Esto con el fin de tener métodos adicionales para localizar e identificar el implante, o para facilitar la remoción del implante o para ser capaz de reasegurar al paciente que el implante ha sido insertado.

Tal implante contemplado visible con rayos x puede ser de tal forma que el componente radio opaco no (i) influencie el perfil de liberación de hormona del implante y (ii) no migre hacia el cuerpo a través de un implante de extremo abierto.

Los dispositivos médicos visibles con rayos x, tales como los stents, catéteres, dispositivos intrauterinos tales como MultiLoad®, implantes biodegradables y dispositivos dentales son conocidos. Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x conocido en el campo de la contracepción es el descrito en la GB 2168257 que muestra un anillo vaginal visible con rayos x que comprende el progestogen levonorgestrel. La GB 2168257 no relaciona la influencia del componente radio opaco sobre la proporción de liberación del levonorgestrel del anillo, ni lo hace que tal anillo tenga extremos abiertos.

Es sin embargo crucial aseverar que la proporción de liberación de hormona no se afecte significativamente por el componente radio opaco presente en el dispositivo

de contracepción porque podría posiblemente dar como resultado el embarazo, el efecto no deseado para una mujer que utiliza la contracepción.

Más aún, es también crucial que un componente radio opaco presente en el dispositivo de contracepción/HRT no migre hacia fuera el implante (extremo abierto) en el cuerpo en cantidades indeseables originando que el componente radio opaco potencial relacionado afecte de manera adversa.

Así, la invención objeto suministra un implante visible con rayos x para contracepción y/o HRT en donde el componente radio opaco no influencia de manera negativa la liberación de proporción de hormonas provenientes del dispositivo y no migra hacia el cuerpo.

RESUMÉN DE LA INVENCION

La invención objeto suministra un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x para administración subdérmica de una terapia contraceptiva o de reemplazo de hormona que comprende un compartimiento que consiste de (i) un núcleo de polímero termoplástico cargado con (a) una cantidad contraceptivamente efectiva o terapéuticamente efectiva de desogestrel o 3-cetodesogestrel y (b) aproximadamente 4-30% en peso de material radio opaco y (ii) una piel de polímero termoplástica no medicada que cubre el núcleo.

La invención objeto suministra además un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x para la administración subdérmica de una terapia contraceptiva o de reemplazo de hormona que comprende un compartimiento que consiste de (i) un núcleo de polímero termoplástico cargado con una cantidad

contraceptivamente efectiva o terapéuticamente efectiva de desogestrel o 3-cetodesogestrel y que contiene un alambre de metal inerte (ii) una piel de polímero termoplástica no medicada que cubre el núcleo.

FIGURAS

Figura 1: fotografías de implantes con rayos x a) sin sulfato de bario (BaSO_4) (es decir idéntico al Implanon); b) con 20% en peso de BaSO_4 en la piel; y c) con 11.5% en peso de BaSO_4 en el núcleo.

Figura 2: fotografías de implantes con rayos x sin sulfato de bario (muestra 8) y con 11.5% en peso de BaSO_4 en el núcleo (muestra 7) insertada en tejido de cerdo.

Figura 3: perfiles de liberación acelerada de los implantes con 0, 8, 11.5 y 15% en peso de sulfato de bario en el núcleo. (El implante con 0% en peso es idéntico al Implanon).

Figura 4: perfiles de liberación en tiempo real hasta de 190 días de implantes con 0, 8, 11.5 y 15% en peso de sulfato de bario en el núcleo. (El implante con 0% en peso es idéntico al Implanon).

Figura 5: fotografías de rayos x de implantes a) sin BaSO_4 o alambre de titanio (es decir idéntico al Implanon); y b) con alambre de titanio de 0.5 mm.

Figura 6: fotografías de rayos x de implantes sin alambre de titanio (muestra 3) y con alambre de titanio de 0.5 mm en el núcleo (muestra 4) insertada en el tejido de cerdo.

Figura 7: Perfiles de liberación acelerada de los implantes con alambre de titanio 0.25 mm en el núcleo, un alambre de titanio de 0.50 mm en el núcleo y un implante de referencia (idéntico al Implanon) sin alambre de titanio.

Figura 8: Perfiles de liberación en tiempo real de los implantes con alambre de titanio de 0.25 mm en el núcleo, y alambre de titanio de 0.50 mm en el núcleo y un implante de referencia (idéntico al Implanon) sin alambre de titanio.

Figura 9: fotografía de detector de Electrones Retro Esparcidos (BSE) (amplificación 350x) del implante con 11.5% en peso de sulfato de bario en el núcleo.

Figura 10: fotografía con detector de BSE (amplificación 3500x) de implante lixiviado con 11.5% en peso de sulfato de bario en el núcleo. La sección oscura a la izquierda es la piel.

Figura 11: fotografías de implantes con rayos x a) sin BaSO₄ (es decir idéntico al Implanon, muestra 1); b) con 11.5% en peso de BaSO₄ en el núcleo (muestras 2 y 3); c) con 4% en peso de BaSO₄ en el núcleo; d) con 20% en peso de BaSO₄ en el núcleo; y e) con 30% en peso de BaSO₄ en el núcleo.

Figura 12: transmisión de rayos x de implantes como función del contenido de BaSO₄ (peso(%)).

Figura 13: perfiles de liberación acelerada de implantes con 0, 4, 20 y 30% en peso de sulfato de bario en el núcleo. (El implante con 0% en peso es idéntico a Implanon).

Figura 14: perfiles de liberación en tiempo real hasta de 76 días de implantes con 0, 4, 20 y 30% en peso de sulfato de bario en el núcleo. (El implante con 0% en peso es idéntico a Implanon).

Figura 15: fotografía de detector de Electrones Retro Esparcidos (BSE) (amplificación 350x) del implante con a) 4% en peso de sulfato de bario en el núcleo; b) 20% en peso de sulfato de bario en el núcleo; y c) 30 % en peso de sulfato de bario en el núcleo.

Figura 16: fotografía con detector BSE (amplificación 3500x) de implante lixiviado con a) 4% en peso de sulfato de bario en el núcleo; b) 20% en peso de sulfato de bario en el núcleo; y c) 30 % en peso de sulfato de bario en el núcleo. La sección oscura a la izquierda es la piel.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El Implanon® es un implante contraceptivo subdérmico que consiste de una barra coaxial. El núcleo de esta barra contiene una mezcla de etonogestrel (3-eto desogestrel) y copolímero de etileno vinilacetato (EVA), es decir, el EVA 28 que tiene un contenido de vinilacetato de aproximadamente 28% (m/m). La capa de piel también consiste de un polímero EVA, es decir EVA 14, que tiene un contenido de vinilacetato de aproximadamente 14% (m/m). Cada barra tiene una

masa de 129 mg y contiene 68 mg de etonogestrel. El Implanon tiene una longitud de 40 mm y un diámetro de 2 mm y tiene extremos abiertos.

El implante se puede ubicar dentro de un aplicador y consiste de una aguja de acero inoxidable, que se ajusta a un aplicador de polímero de acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS). El aplicador es un aparato similar a jeringa que consiste de un cuerpo, embolo, aguja y protector de polipropileno. El aplicador cargado se puede ubicar en una bandeja de polietileno tereftalato glicol (PETG), que puede ser subsecuentemente sellada con papel para tapa.

El objeto de la invención es agregar un elemento radio opaco a un implante contraceptivo/HRT tal como el Implanon® que suministra la posibilidad de identificar y localizar en el cuerpo mediante técnicas de rayos x aunque manteniendo el perfil de liberación de hormona de este y mientras se asegura que el componente radio opaco no migra hacia fuera del implante en cantidades indeseadas hacia el cuerpo.

Un experto en la técnica apreciará que el perfil de liberación de hormona de una tanda de un dispositivo de suministro de droga no es nunca idéntico a otra tanda del mismo dispositivo de suministro de droga. Por lo tanto, de acuerdo a una invención objeto, cuando el perfil de liberación de hormona de un implante visible con rayos x de la invención se desvía menos de aproximadamente el 15% del perfil de liberación de hormona del Implanon®, estos perfiles de liberación de hormona son considerados idénticos o equivalentes. La desviación se puede calcular utilizando un factor de diferencia (F_1) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (F_1) calcula la diferencia en porcentaje entre las dos curvas en cada punto de tiempo.

$$F_1 = \left\{ \left[\sum_{i=1}^n |R_i - T_i| \right] / \left[\sum_{i=1}^n R_i \right] \right\} * 100$$

Donde R_t es el ensayo de referencia en el punto de tiempo t , T_t es el ensayo de prueba en el punto de tiempo t y n es el número de puntos de empuje. Los valores F_1 hasta 15 (0-15) suministran seguridad de la similitud o equivalencia de las dos curvas. La curva de referencia se escoge de tal forma que los otros parámetros de control de liberación, de aquellos que son ensayados, se mantienen constantes tanto como sea posible.

Cuando se incorpora un elemento radio opaco en la capa de piel del implante, la visibilidad de los rayos x difícilmente se logra. Sin embargo, la visibilidad, con los rayos x se logra cuando se incorpora el elemento radio opaco en el núcleo del implante. A pesar de la incorporación del elemento radio opaco en el núcleo del implante que también contiene el material de hormona activa, el perfil de liberación de hormona no se afecta.

Cuando se evalúa donde se localiza el componente radio opaco en el implante después de producción de este, se encontró de manera sorprendente que casi todos los componentes radio opacos se encapsularon dentro del componente de polímero y difícilmente cualquier componente radio opaco se encapsuló en los cristales de hormona. Esto se debe inesperadamente por el hecho de que el componente de polímero representa solamente aproximadamente el 36% en peso del implante mientras que el componente de hormona comprende aproximadamente 52.5% en peso del implante. Como un resultado de la encapsulación dentro del componente de polímero, los cristales del componente

radio opaco podrían no migrar hacia fuera del implante a través de los extremos abiertos del implante en cantidades no deseadas. Estando presente el componente radio opaco en los cristales de hormona, este podría ser capaz de mirar hacia fuera del implante en caso en que los cristales de la hormona se interconectarán aparte.

Así, la invención objeto suministra un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x para la administración subdérmica de una terapia contraceptiva o de reemplazo de hormona que comprende un compartimiento que consiste de (i) un núcleo de polímero termoplástico cargado con (a) una cantidad contraceptivamente efectiva o terapéuticamente efectiva de desogestrel o 3-cetodesogestrel y (b) aproximadamente 4-30% en peso de material radio opaco y (ii) una piel de polímero termoplástica no medicada que cubre el núcleo.

En una modalidad específica, el dispositivo de suministro de droga visible con rayos x es un implante.

El elemento radio opaco puede ser tal elemento conocido en la técnica, tal como sulfato de bario, óxido de titanio, óxido de bismuto, tántalo, tungsteno, o platino. En una modalidad específica, el material radio opaco es sulfato de bario.

En una modalidad, el material radio opaco es aproximadamente 4-25% en peso. En otra modalidad, el material radio opaco es aproximadamente 6-20% en peso. En aún otra modalidad, el material radio opaco es aproximadamente 4-15% en peso. En una modalidad específica, el material radio opaco es aproximadamente 8-15% en peso.

El polímero termoplástico que se puede utilizar para practicar la invención, puede en principio ser un polímero termoplástico o material elastómero adecuado para uso farmacéutico, tal como polietileno de baja densidad, copolímeros de etileno-vinilacetato y copolímeros de estireno-butadieno-estireno. En una modalidad específica, el copolímero de etileno-vinilacetato (poli-EVA) se utiliza debido a sus propiedades mecánicas y físicas excelentes (por ejemplo, solubilidad de los esteroides en el material). El material poli-EVA se puede utilizar en el núcleo así como también la piel y puede ser cualquier copolímero de etileno-vinilacetato comercialmente disponible, tal como los productos disponibles bajo los nombres comerciales: Elvax, Evatane, Lupolen, Movriton, Ultrathene, Atava y Vestypar.

El material radio opaco en el núcleo no afecta la liberación del desogestrel o 3-cetodesogestrel del dispositivo y no migra hacia fuera del implante.

La invención objeto suministra además un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x para la administración subdérmica de una terapia contraceptiva o de reemplazo de hormona que comprende un compartimiento que consiste de (i) un núcleo de polímero termoplástico cargado con una cantidad contraceptivamente efectiva o terapéuticamente efectiva de desogestrel o 3-cetodesogestrel y que contiene un alambre de metal inerte y (ii) una piel de polímero termoplástica no medicada que cubre el núcleo.

El elemento radio opaco puede ser un alambre de titanio inerte u otro material inerte tal como ciertos grados de acero inoxidable o de aleaciones de oro. En una modalidad específica, el alambre de metal inerte es un alambre de titanio.

El alambre de metal en el núcleo no afecta la liberación de desogestrel o 3-cetodesogestrel del dispositivo.

La presente invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos los cuales no pretenden de ninguna manera limitar el alcance de la invención como se reivindica.

EJEMPLOS

EJEMPLO1- Preparación de un implante bi-capa que contiene sulfato de bario en el núcleo

La preparación de un implante bi-capa que contiene sulfato de bario en el núcleo consistió de dos etapas, es decir, la elaboración de un granulado de núcleo (pre mezclando y extrusión de combinación), que contiene un mezcla de etonogestrel (3-seto desogestrel), sulfato de bario y de copolímero EVA-28 y la elaboración de una fibra coaxial que consiste del núcleo y la capa de piel del copolímero EVA-14.

El material de núcleo se preparó al agregar la cantidad deseada (por ejemplo, 52.5% en peso de etonogestrel, 36% en peso de EVA, 11.5% en peso de sulfato de bario) de los ingredientes a un tambor de acero inoxidable después del cual la mezcla de polvo se pre mezcló al rotar el tambor en un rhönrad, o equivalente, a 47 rpm. La mezcla de polvo fue subsecuentemente alimentada a un extrusor de tornillo gemelo co-rotatorio Berstorff ZE25 (o equivalente) y combinar de manera extrudida a una temperatura de extrusión de 125° C. La extrusión de combinación resultó en hebras en las cuales el etonogestrel (3 cetodesogestrel) y el sulfato de

bario fueron dispersados homogéneamente en la matriz de EVA-28. Las hebras fueron subsecuentemente granuladas al granulado del núcleo.

La configuración de co-extrusión consistía de un extrusor de piel que procesaba el material de piel y un extrusor de núcleo que procesaba el material de piel como se suministró por el extrusor de combinación. El flujo de fundido se combinó con una matriz de destrucción que resulta en una fibra de piel del núcleo. La proporción de flujo de volumen de ambos flujos de fundido se controló mediante un conjunto de bombas de giros separadas. Una temperatura de extrusión de 145° C y una proporción de extrusión de 1 m/min se utilizó. La extrusión condujo a una fibra coaxial con un diámetro de 2 mm y un grosor de piel de 60µm. La fibra se enfrió a temperatura ambiente en un baño de agua, se secó en aire y se enrolló en un carrete. La fibra coaxial se cortó en barras de 4.0 cm utilizando un cortador semiautomático (Diosynth o equivalente).

EJEMPLO 2 – Preparación de un implante bi-capa que contiene sulfato de bario en la piel

La preparación del implante bi-capa que contiene sulfato de bario en la piel consistió de tres etapas, es decir, la elaboración de un granulado de núcleo (premezclar y extrusión de combinación), que contiene una mezcla de etonogestrel (3-seto desogestrel) y copolímero EVA-28, elaboración del granulado de piel (premezclar y extrusión de combinación) que contiene una mezcla de sulfato de bario y copolímero EVA-14, y elaboración de una fibra coaxial que consiste del núcleo y una capa de piel.

El material de núcleo (por ejemplo, 60% en peso de etonogestrel y 40% en peso de EVA-28) y el material de piel (por ejemplo, 20% en peso de sulfato de bario y 80% en peso de EVA-14) se prepararon al agregar los ingredientes deseados al tambor de acero inoxidable después de lo cual las mezclas de polvo se premezclaron al rotar el tambor sobre un rhönrad, o equivalente, a 47 rpm.

La mezcla de polvo de núcleo fue subsecuentemente alimentada a un extrusor de tornillo gemelo co-rotatorio Berstorff ZE25 (o equivalente) y la combinación extrudida a una temperatura de extrusión de 125° C. La extrusión de la combinación resultó en hebras en las cuales el etonogestrel (3 cetodesogestrel) fue dispersado homogéneamente en la matriz de EVA-28. Las hebras fueron subsecuentemente granuladas para granular el núcleo. Esencialmente el mismo proceso, excepto para una temperatura de extrusión mayor de 150° C, se ejecutó para la mezcla de polvo de piel que resulta en hebras en las cuales el sulfato de bario fue homogéneamente dispersado en la matriz de EVA-14. Las hebras fueron subsecuentemente granuladas para granular la piel.

La configuración de co-extrusión consistió en un extrusor de piel que procesó el regulado de piel como suministrado por extrusor de combinación y un extrusor de núcleo que procesó el granulado de núcleo suministrado mediante el extrusor de combinación. Los fluidos fundidos fueron combinados en una matriz de extrusión que resulta en la fibra de piel-núcleo. La proporción de flujo en volumen de ambos flujos de fundido se controló por un conjunto de bombas de giro separadas. Una temperatura de extrusión de 120° C y una proporción de extrusión de 1 m/min se utilizó. La extrusión condujo a una fibra coaxial con un diámetro de 2mm y un grosor de piel de 60 µm. La fibra se enfrió a temperatura ambiente en el baño de

agua, se secó sobre aire y se enrolló en un carrete. La fibra coaxial se cortó en barras de 4.0 cm.

EJEMPLO 3 – Comparación de la visibilidad con rayos x entre el implante que contiene sulfato de bario en el núcleo, y el implante que contiene sulfato de bario en la piel y el implante sin sulfato de bario (Implanon)

Fueron tomadas fotografías con rayos x de los implantes y subsecuentemente la visibilidad con rayos x entre los implantes que tienen sulfato de bario en el núcleo o la piel contra la visibilidad con rayos x de los implantes sin sulfato de bario (Implanon) se comparó. La Figura 1 demuestra que la incorporación del sulfato de bario en la capa de piel difícilmente mejoró la visibilidad con rayos x cuando se compara con los implantes sin sulfato de bario. Sin embargo, la incorporación del sulfato de bario en el núcleo mejoró grandemente la visibilidad con rayos x del implante.

La visibilidad con rayos x del implante con sulfato de bario en el núcleo también se ensayó in vivo en tejidos de cerdo. Para este propósito los implantes que tenían sulfato de bario en el núcleo y los implantes sin sulfato de bario (Implanon) se insertaron en las patas traseras de los cerdos y subsecuentemente se tomaron fotografías con rayos x. La Figura 2 demostró que el sulfato de bario que contenía el implante (muestra 7) es claramente visible aunque el implante de Implanon no lo es (muestra 8).

EJEMPLO 4 – Perfil de liberación de hormona del implante que contiene sulfato de bario en el núcleo en comparación con el perfil de liberación de hormona del Implanon comercialmente disponible

Los perfiles de proporción de liberación in-vitro de los implantes fueron ensayados mediante dos métodos. Un método de proporción de liberación acelerado se desarrolló al ensayar el implante en una solución de etanol/agua (90/10). Para el método de proporción de liberación en tiempo real el perfil de liberación in-vitro se ensayó en el agua. Para ambos ensayos el perfil de liberación de un implante que contiene sulfato de bario en el núcleo se comparó con el perfil del Implanon sin sulfato de bario.

Los implantes fueron elaborados cargados con 8, 11.5 y 15% en peso de sulfato de bario en el núcleo. Los perfiles de liberación acelerada resultantes se muestran en la Figura 3 lo que demuestra que todos los perfiles de liberación son similares y que dentro del rango ensayado del contenido de sulfato de bario del núcleo (0-15% en peso) el componente radio opaco no influencia la liberación de hormonas provenientes del dispositivo. La misma conclusión se puede extraer de los perfiles de liberación en tiempo real hasta de 190 días (Figura 4), es decir, dentro del rango ensayado de contenido de sulfato de bario del núcleo (0-15% en peso) el componente radio opaco no influencia la liberación de hormonas provenientes del dispositivo.

Estas conclusiones fueron sustanciadas al calcular los valores F1. Los valores F1 fueron calculados tanto para los perfiles de proporción de liberación acelerada (hasta e incluyendo 18 días) como perfiles de proporción de liberación en tiempo real (hasta e incluyendo 190 días) tomando los perfiles de liberación de Implanon como referencia. Los resultados son dados en la Tabla 1. Los valores F1 hasta de 15 (0-15) suministran seguridad de la similitud o equivalencia de las dos curvas.

50

Tabla 1: los valores F1 para implantes cargados con 8, 11.5 y 15% en peso de sulfato de bario en el núcleo.

Sulfato de Bario (%en peso)	Liberación acelerada	Liberación en Tiempo real
8	3.3	9.8
11.5	2.4	9.7
15	2.1	8.7

EJEMPLO 5 – Preparación de un implante que contiene un alambre de titanio en el núcleo

Para preparar los implantes en los cuales el núcleo contiene un alambre de titanio inerte, las barras de Implanon con un diámetro de 2mm fueron adaptadas de tal forma que se podía insertar el alambre de titanio. Esto se hizo al perforar cuidadosamente un canal en los implantes en la dirección longitudinal. Los perforadores espirales (Guhring Spiralbohre, Alemania) con un diámetro de 0.40 o 0.60 mm fueron aplicados. Un perforador espiral de 0.40 mm se aplicó a los implantes en los cuales alambre de titanio de 0.25 mm se insertaron, mientras que una perforadora de 0.60 mm se utilizó para el implante en el cual se inserto un alambre de titanio de 0.50 mm. Después de que se preparó el canal, el alambre de titanio se insertó cuidadosamente tomando en consideración que el alambre no penetra la capa de piel. Después de la inserción, el alambre de barra se cortó en el extremo de la barra utilizando un cortador filoso.

EJEMPLO 6: comparación de visibilidad con rayos x entre el implante que contiene un alambre de titanio en el núcleo y el implante sin un alambre de titanio (Implanon)

Se tomaron fotografías con rayos x de implantes y subsecuentemente la visibilidad con rayos x entre los implantes que tenían un alambre de titanio en el núcleo se comparó con los implantes sin un alambre de titanio (Implanon). Como se mostró en la Figura 5, la inserción de un alambre de titanio en el núcleo mejoró grandemente la visibilidad del implante con rayos x.

La visibilidad con rayos x del implante con alambre de titanio también se ensayó en tejidos de cerdo in vivo. Para este propósito los implantes que tenían alambre de titanio en el núcleo y los implantes sin un alambre (Implanon) se insertaron en las patas traseras de los cerdos y subsecuentemente se tomaron fotografías con rayos x. La Figura 6 demuestra que el alambre de titanio que contiene el implante (muestra 4) es claramente visible mientras que el implante de Implanon no lo es (muestra 3).

EJEMPLO 7 – Perfil de liberación de hormona del implante que contiene alambre de titanio en el núcleo en comparación con el perfil de liberación de hormona del Implanon comercialmente disponible

Los perfiles de proporción de liberación in vitro de Implanon se determinaron mediante dos métodos. Un método de proporción de liberación acelerada se desarrolló al ensayar el implante en una solución de etanol/agua (90/10). Para el método de proporción de liberación en tiempo real el perfil de liberación in-vitro se ensayó en el agua. Para ambos ensayos el perfil de liberación de los implantes que contienen alambre de titanio en el núcleo se comparó con los perfiles del Implanon sin alambre de titanio. Los perfiles de liberación acelerada resultantes son mostrados en la Figura 7 que demuestra que todos los perfiles son comparables con el implante de referencia de Implanon y que dentro del rango

ensayado de los diámetros de alambre de titanio (0.25-0.50 mm) la influencia de liberación de las hormonas provenientes del dispositivo mediante el componente radio opaco es aceptable.

Las mismas conclusiones se pueden extraer de los perfiles de liberación en tiempo real hasta de 118 días (Figura 8), es decir, que todos los perfiles de liberación son comparables con el implante de referencia Implanon y que dentro del rango ensayado de los diámetros de alambre de titanio (0.25-0.50 mm) la influencia sobre la liberación de las hormonas proveniente del dispositivo mediante el componente radio opaco es aceptable.

Esas conclusiones fueron sustanciadas al calcular los valores F1. Los valores F1 fueron calculados para ambos perfiles de proporción de liberación acelerada (hasta e incluyendo 18 días) como perfiles de proporción de liberación en tiempo real (hasta e incluyendo 118 días) tomando los perfiles de liberación de Implanon como referencia. Los resultados son dados en la Tabla 2. Los valores F1 hasta de 15 (0-15) suministran seguridad de la similitud o equivalencia de las dos curvas.

Tabla 2: los valores F1 para los implantes cargados con alambres de titanio de 0.25 y 0.50 mm.

Alambre de titanio (mm)	Liberación acelerada	Liberación en tiempo real
0.25	2.6	8.1
0.50	7.7	10.8

EJEMPLO 8: Migración de partículas de sulfato de bario fuera del implante con los extremos abiertos

Para revelar la distribución de sulfato de bario en el implante y para obtener una impresión de la pérdida de partículas de sulfato de bario luego de lixiviación, las secciones criogénicas fueron hechas de implantes utilizando un ultra micrótopo. Subsecuentemente las secciones de los implantes fueron analizadas utilizando Microscopia de Electrón Exploratorio / Espectroscopia de Energía Dispersada (SEM/EDX) antes y después de lixiviación. La lixiviación de los implantes conduce a la remoción de los cristales de etonogestrel proveniente del implante. Al examinar antes y después de lixiviación se obtiene información sobre la morfología de la mezcla de sulfato de bario/etonogestrel/EVA-28. Un detector de electrones retro dispersados (BSE) se utilizó para hacer imágenes. En la imagen BSE la presencia de partículas de sulfato de bario se reconocen fácilmente por el alto brillo de las partículas de sulfato de bario.

La Figura 9 revela la morfología de un implante en el cual es cargado el núcleo con aproximadamente 11.5% en peso de sulfato de bario. Se puede ver que las manchas brillantes, que representan sulfato de bario, están principalmente localizadas en el material EVA-28, es decir, manchas grises/negras de forma irregular, que representan los cristales de etonogestrel, que no contienen manchas brillantes. La Figura 10 revela la misma muestra que fue lixiviada. La parte izquierda es el material de piel mientras que la parte derecha muestra el núcleo lixiviado. Los huecos oscuros son claramente visibles. Los huecos, que representan la localización en la cual los cristales de etonogestrel fueron preparados antes de lixiviación, contienen difícilmente cualquier mancha brillante.

El contenido de sulfato de bario en varias tandas también se ensayó utilizando la incineración antes y después de la lixiviación (18 días en etanol/agua (90/10)). Esto da información sobre la migración posible de los cristales de sulfato de bario

por fuera del implante después de que los cristales de etonogestrel fueran lixiviados por fuera del implante. Los resultados (tabla 3) muestran que no existe mayor cambio en el contenido de sulfato de bario luego de lixiviación. Se puede por lo tanto concluir que ningún o difícilmente algunos cristales de sulfato de bario migraron por fuera del implante a través de los extremos abiertos.

Combinando las Figuras 9 y 10 con los resultados en la Tabla 3 se puede concluir que difícilmente cualquier componente radio opaco (demostrado por medio de manchas brillantes) se encapsuló por medio de los cristales de hormona y que la mayoría del componente radio opaco se encapsuló por el polímero EVA-28.

Tabla 3: Contenido remanente de BaSO₄ de los implantes (es dado un promedio y el rango de 6 muestras es dado entre paréntesis)

Tanda	No tratado [mg BaSO ₄ /implante]	Lixiviado (18 días EtOH/H ₂ O) [mg BaSO ₄ /implante]
Núcleo con 11.5% en peso de BaSO ₄	14.7 (14.5 – 14.8)	14.9 (14.7 – 15.1)
Núcleo con 8% en peso de BaSO ₄	10.3 (10.2 – 10.4)	9.5 (9.4 – 9.6)
Núcleo con 15% en peso de BaSO ₄	19.7 (19.4 – 20.1)	19.5 (19.4 – 19.6)

EJEMPLO 9 – Comparación de la visibilidad con rayos x entre el implante que contiene sulfato de bario en el núcleo, y el implante sin sulfato de bario (Implanon)

Fueron tomadas fotografías con rayos x (a 26KW y 0.6 mAs) de los implantes y subsecuentemente la visibilidad con rayos x entre los implantes que tenían sulfato de bario en el núcleo versus la visibilidad con rayos x de los implantes sin sulfato de bario (Implanon) se comparó. La Figura 11 demostró que la incorporación del sulfato de bario en el núcleo mejoró grandemente la visibilidad con rayos x del

implante. El implante con solamente 4% en peso de contenido de sulfato de bario en el núcleo (muestra 4) es claramente visible mientras que el implante de Implanon (muestra 1) sin el sulfato de bario no lo es.

La transmisión medida de rayos x es un valor cuantitativo para la visibilidad de rayos x de los implantes. El numero representa la exposición a los rayos x (píxeles por área) de una cámara de rayos x (transmisión de rayos x). La Tabla 4 y la Figura 12 muestran la cantidad de transmisión de rayos x del implante con un contenido bajo de sulfato de bario en el núcleo de 4% en peso (muestra 4) que es significativamente diferente del implante sin BaSO₄ (muestra 1).

Tabla 4: visibilidad con rayos x del implante con y sin BaSO₄

Muestra No.	Contenido de BaSO ₄ [% en peso]	Transmisión de rayos x [píxeles/área]	
		Media [n=4]	DE
1	0	1588	21
2	11.5	736	28
3	11.5	729	29
4	4	1140	29
5	20	486	24
6	30	292	17

Ejemplo 10 – Perfil de liberación de hormona del implante que contiene sulfato de bario en el núcleo en comparación con el perfil de liberación de hormona del Implanon comercialmente disponible (sin sulfato de bario)

Los perfiles de proporción de liberación in-vitro de los implantes fueron ensayados mediante dos métodos. Un método de proporción de liberación acelerado se desarrolló al ensayar el implante en una solución de etanol/agua (90/10). Para el método de proporción de liberación en tiempo real el perfil de liberación in-vitro se

ensayó en el agua. Para ambos ensayos el perfil de liberación de un implante que contenía sulfato de bario en el núcleo se comparó con el perfil del Implanon sin sulfato de bario.

Los implantes fueron elaborados cargados con 4, 20 y 30% en peso de sulfato de bario en el núcleo. Los perfiles de liberación acelerada resultantes se muestran en la Figura 13 lo que demuestra que todos los perfiles de liberación son similares y que dentro del rango ensayado del contenido de sulfato de bario del núcleo (0-30% en peso) el componente radio opaco no influencia la liberación de hormonas provenientes del dispositivo. La misma conclusión se puede extraer de los perfiles de liberación en tiempo real hasta de 76 días (Figura 14), es decir, dentro del rango ensayado de contenido de sulfato de bario del núcleo (0-30% en peso) el componente radio opaco no influencia la liberación de hormonas provenientes del dispositivo.

Estas conclusiones fueron sustanciadas al calcular los valores F1. Los valores F1 fueron calculados para ambos perfiles de proporción de liberación acelerada (hasta e incluyendo 18 días) como perfiles de proporción de liberación en tiempo real (hasta e incluyendo 76 días) tomando los perfiles de liberación de implante de 0% en peso como referencia. Los resultados son dados en la Tabla 5. Los valores F1 hasta de 15 (0-15) suministran seguridad de la similitud o equivalencia de las dos curvas.

Tabla 5: los valores F1 para implantes cargados con 4, 20 y 30 % en peso de sulfato de bario en el núcleo

Sulfato de Bario [% en peso]	Liberación acelerado	Liberación en tiempo real
4	4.2	2.9
20	5.8	6.9
30	6.8	7.5

EJEMPLO 11: Migración de partículas de sulfato de bario hacia fuera del implante con los extremos abiertos

Para revelar la distribución del sulfato de bario en el implante y para obtener una impresión de la pérdida de partículas de sulfato de bario luego de lixiviación, fueron hechas secciones criogénicas de implantes utilizando un ultra micrótopo. Subsecuentemente las secciones de los implantes fueron analizadas utilizando Microscopia de Electrón de Exploración / Espectroscopia con Energía Dispersada (SEM/EDX) antes y después de lixiviación. La lixiviación de los implantes condujo a la remoción de los cristales de etonogestrel provenientes del implante. Al examinar antes y después de la lixiviación se obtiene información sobre la morfología de la combinación de sulfato de bario/etonogestrel/EVA-28. Un detector de electrones retro esparcidos (BSE) se utilizó para imágenes. En la imagen BSE se reconocen fácilmente la presencia de partículas de sulfato de bario por el alto brillo de las partículas de sulfato de bario.

La Figura 15 revela la morfología de los implantes en el cual el núcleo esta cargado con aproximadamente 4, 20 y 30% en peso de sulfato de bario. Se puede ver que las manchas brillantes, que representan sulfato de bario, están principalmente localizadas en el material EVA-28, es decir, las manchas grises/negras de forma irregular, que representan los cristales de etonogestrel, que no contienen manchas brillantes. La Figura 16 revela la misma muestra que fue lixiviada. La parte blanca es el materia de piel aunque la parte que contiene las

manchas brillantes muestra el núcleo lixiviado. Los huecos oscuros son claramente visibles. Los huecos, que representan la localización en la cual los cristales de etonogestrel estaban presentes antes de lixiviación, difícilmente contenían cualquier mancha brillante.

El contenido de sulfato de bario en varias tandas también se ensayó utilizando la incineración antes y después de lixiviación (18 días en etanol/agua (90/10)). Esta da información sobre migración posible de cristales de sulfato de bario hacia fuera del implante después de que los cristales de etonogestrel fueron lixiviados por fuera del implante. Los resultados (tabla 6) muestran que no existe mayor cambio en el contenido de sulfato de bario luego de lixiviación. Por lo tanto se puede concluir que ningún o difícilmente algunos cristales de sulfato de bario migraron hacia fuera del implante a través de los extremos abiertos.

Al Combinar las Figuras 15 y 16 con los resultados en la Tabla 6 se puede concluir que difícilmente cualquier componente radio opaco (demostrado por las manchas brillantes) se encapsuló por los cristales de hormona y que la mayoría del componente radio opaco se encapsuló por medio del polímero EVA-28.

Tabla 6: Contenido remanente de BaSO₄ de los implantes (es dado el promedio y el rango de 6 muestras es dado entre paréntesis)

Tanda	No tratado [mg BaSO ₄ /implante]	Lixiviado (18 días EtOH/H ₂ O) [mg BaSO ₄ /implante]
Núcleo con 4% en peso de BaSO ₄	5.0 (4.9 – 5.1)	5.6 (5.5 – 5.6)
Núcleo con 20% en peso de BaSO ₄	26.2 (26.0 – 26.3)	26.8 (26.6 – 26.9)
Núcleo con 30% en peso de BaSO ₄	45.6 (45.4 – 45.8)	45.2 (45.1 – 45.4)

REIVINDICACIONES

- 1** Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x para la administración subdérmica de una terapia contraceptiva o de reemplazo de hormona que comprende un compartimiento que consiste de (i) un núcleo de polímero termoplástico cargado con (a) una cantidad contraceptivamente efectiva o terapéuticamente efectiva de desogestrel o de 3-cetodesogestrel y (b) aproximadamente 4-30% en peso de material radio opaco y (ii) una piel de polímero termoplástica no medicada que cubre el núcleo.
- 2** Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el material radio opaco es aproximadamente 6-20% en peso.
- 3** Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el material radio opaco es aproximadamente 8-15% en peso.
- 4** Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el material radio opaco en el núcleo no afecta la liberación del desogestrel o 3-cetodesogestrel proveniente del dispositivo.
- 5** Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde las partículas radio opacas no migran hacia fuera del implante.

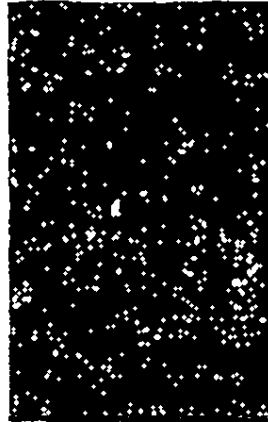
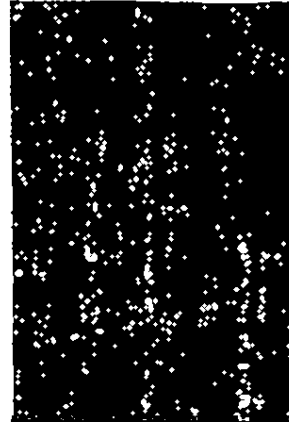
- 6 Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el material radio opaco es sulfato de bario.
 - 7 Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el dispositivo es un implante.
 - 8 Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el polímero termoplástico es polietileno vinil acetato.
 - 9 Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x para la administración subdérmica de una terapia contraceptiva o de reemplazo de hormona que comprende un compartimento que consiste de (i) un núcleo de polímero termoplástico cargado con una cantidad contraceptivamente efectiva o terapéuticamente efectiva de desogestrel o de 3-cetodesogestrel y que contiene un alambre de metal inerte (ii) una piel de polímero termoplástica no medicada que cubre el núcleo.
 - 10 Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a la reivindicación 9 en donde el alambre de metal en el núcleo no afecta la liberación del desogestrel o 3-cetodesogestrel del dispositivo.
-

- 11 Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a la reivindicación 9 o 10 en donde el alambre de metal inerte es alambre de titanio.
- 12 Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 9 -11 en donde el dispositivo es un implante.
- 13 Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 9 -12 en donde el polímero termoplástico es polietileno vinil acetato.

ID 561

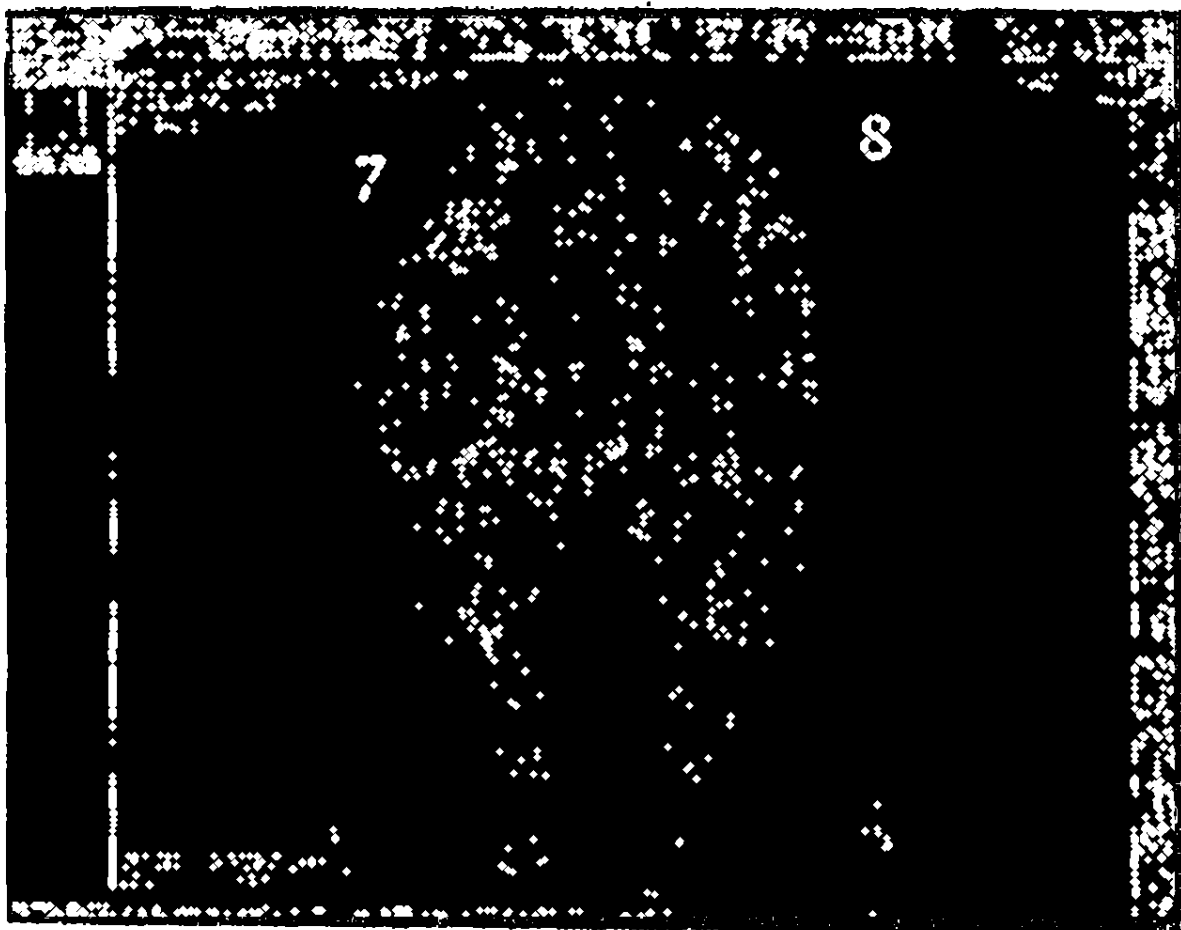
63
62

Figura 1

A) No BaSO₄ (Implanon)B) 20% en peso BaSO₄ en pielC) 11.5% en peso BaSO₄ en centro

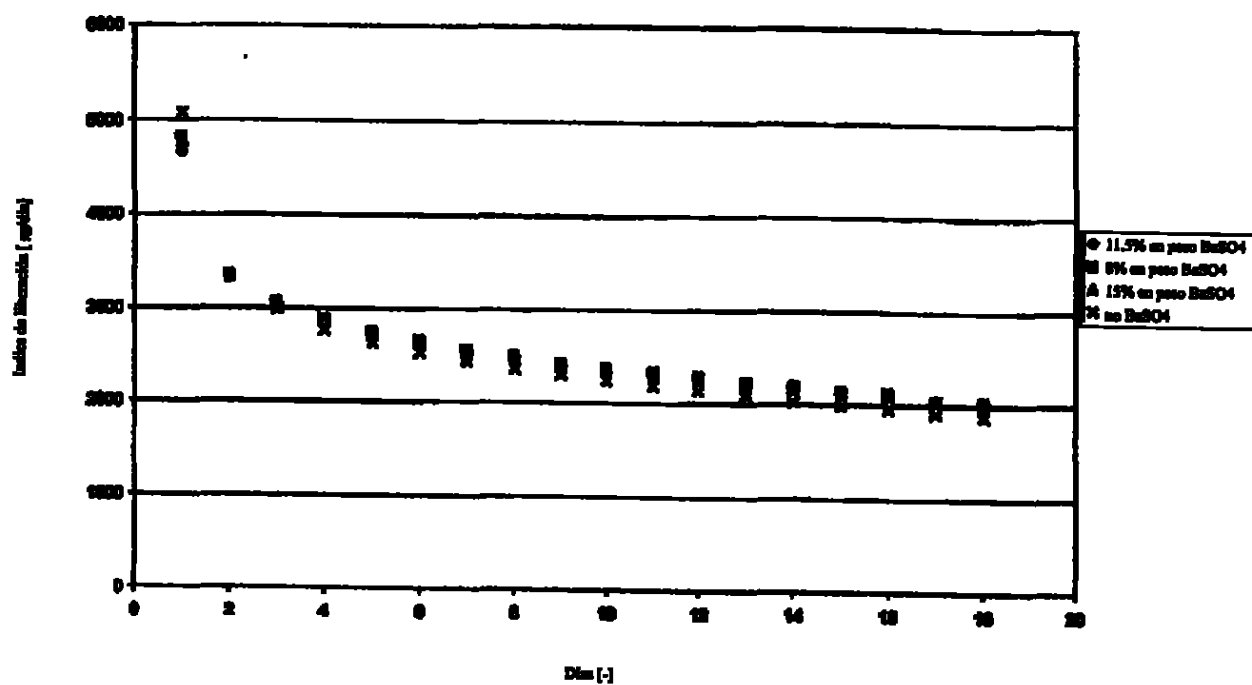
64
63

Figura 2



68
64

Figura 3



68
67
63

Figura 4

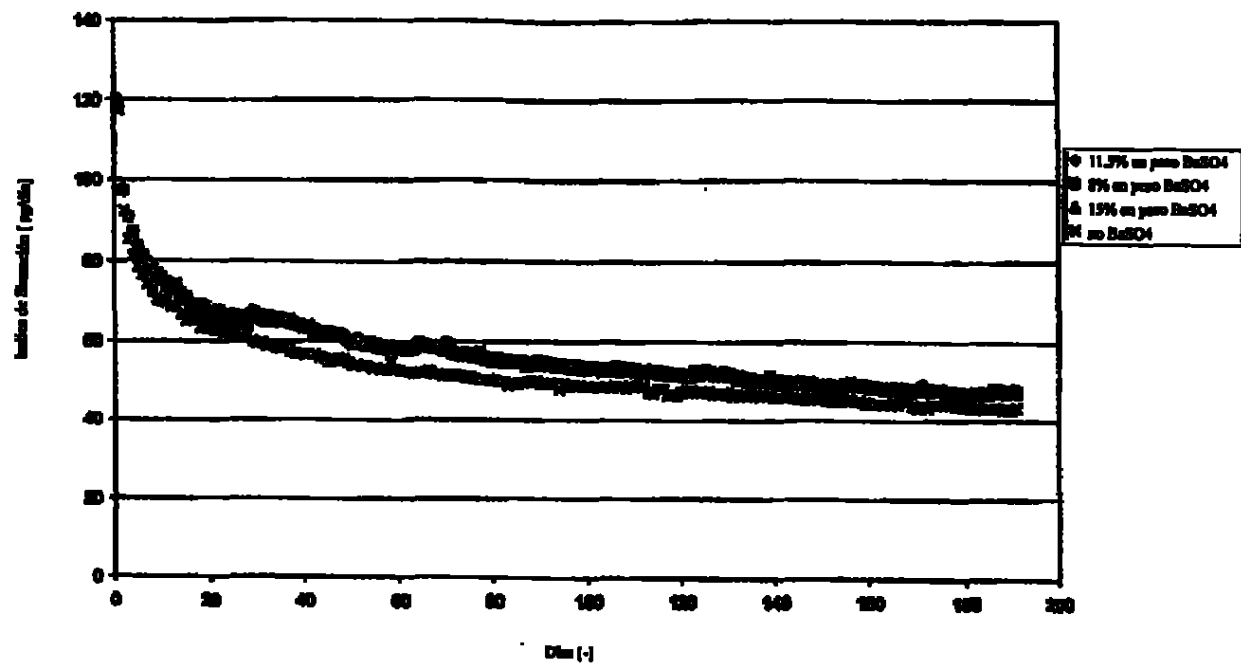
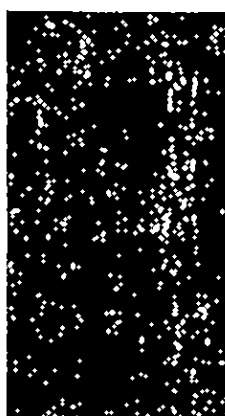


Figura 5**A) 50x cable (implanted)****B) 0.5 mm cable**

68
69
67

Figura 6

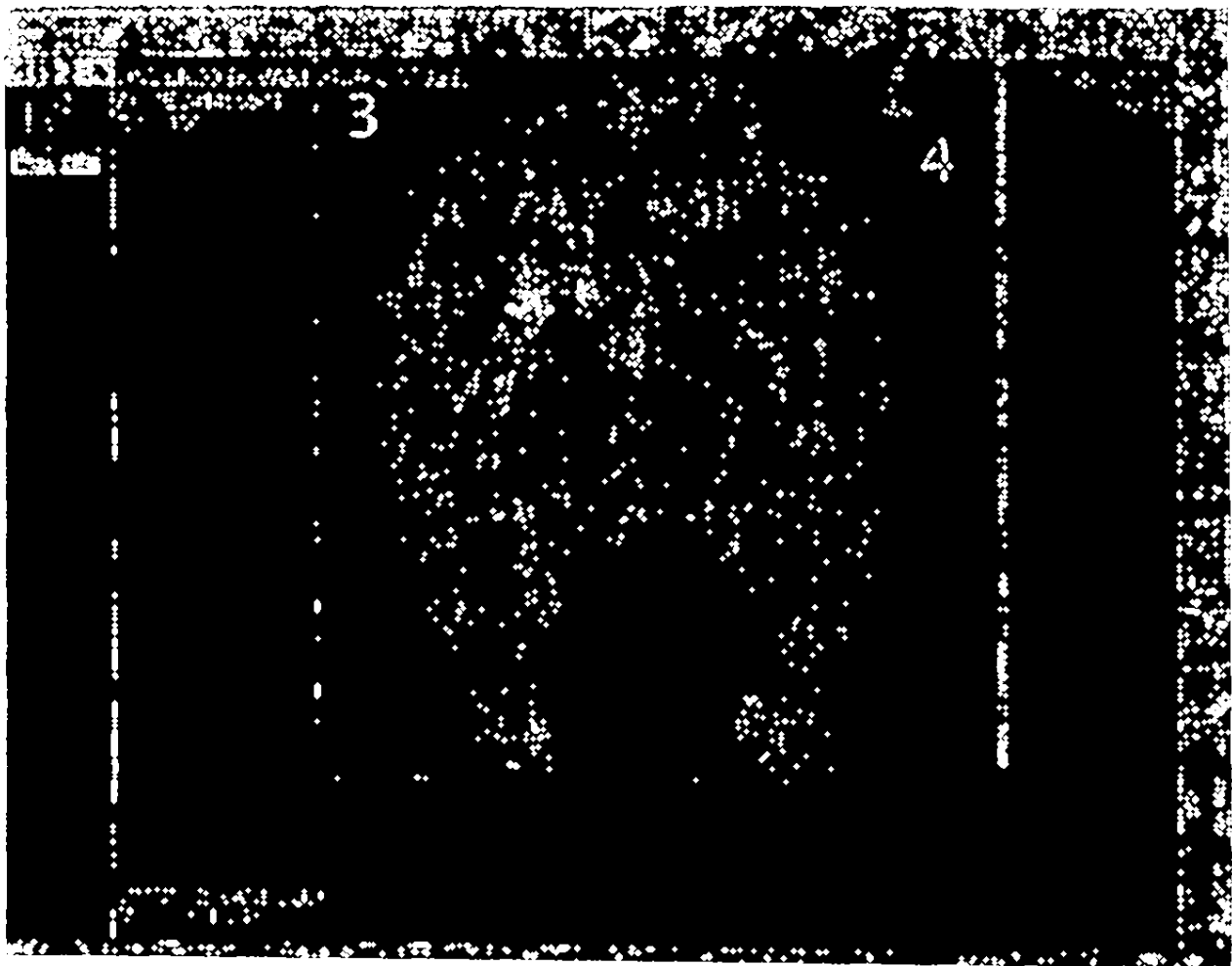
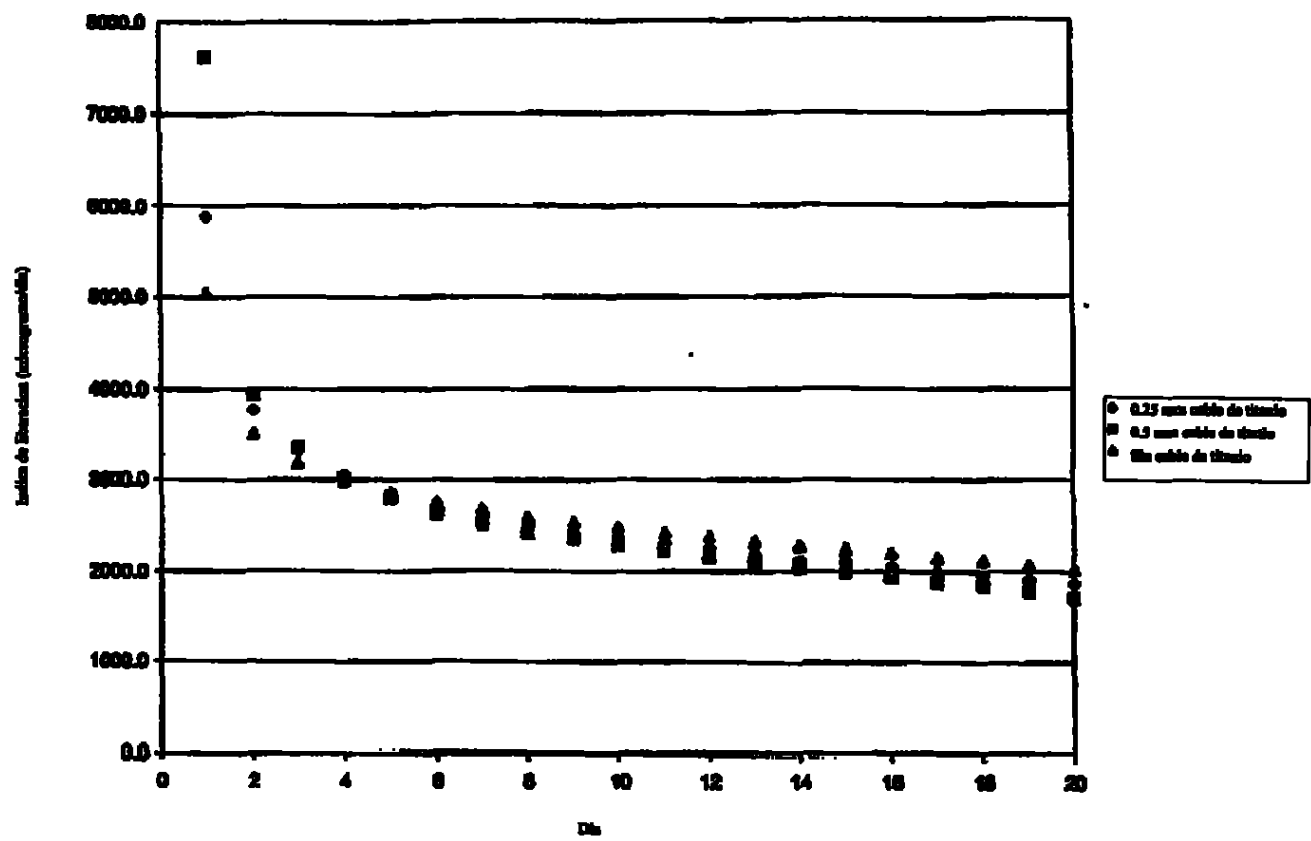


Figura 7



70
69

Figura 8

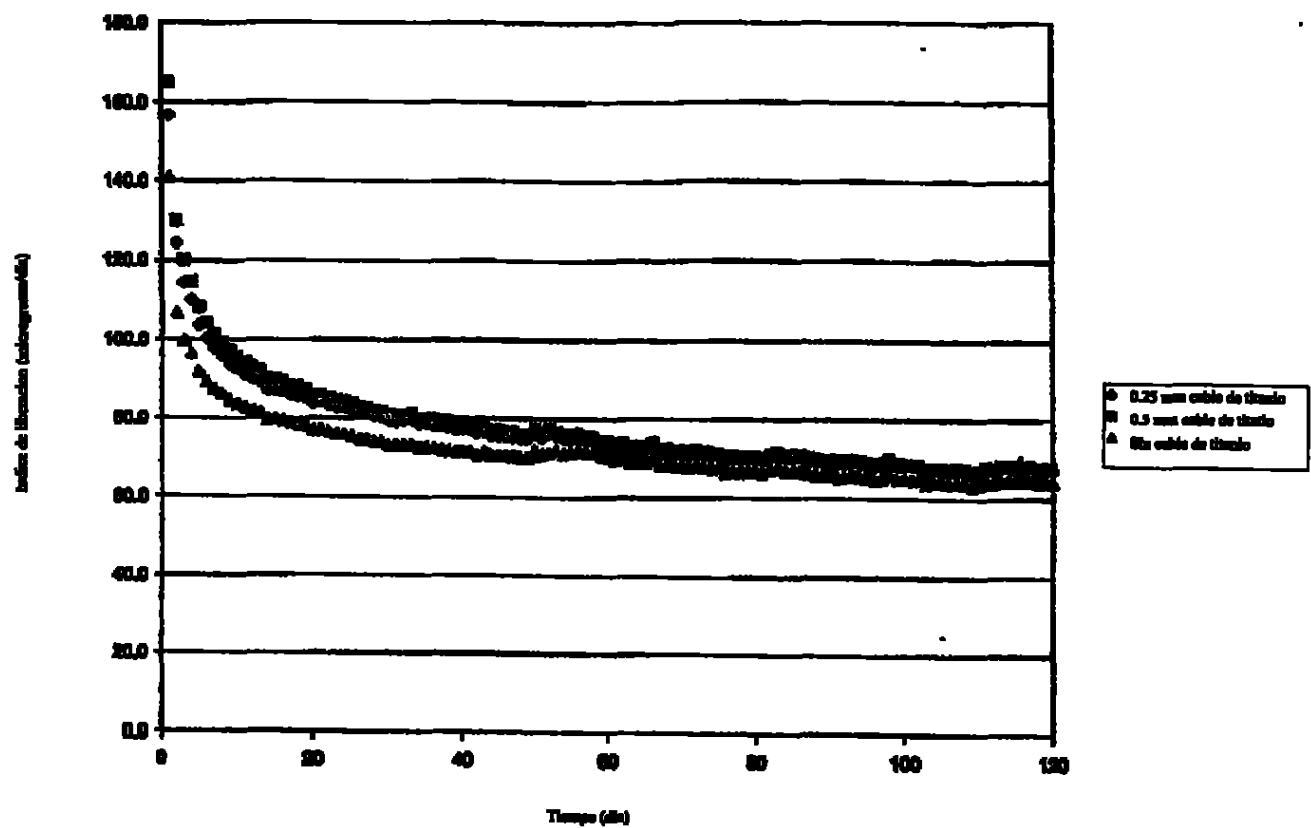
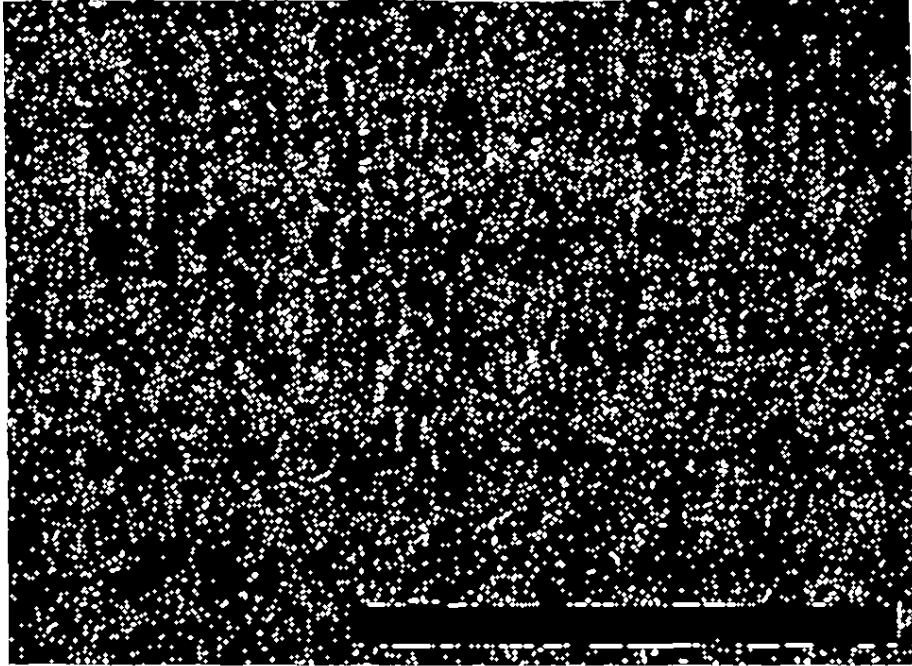
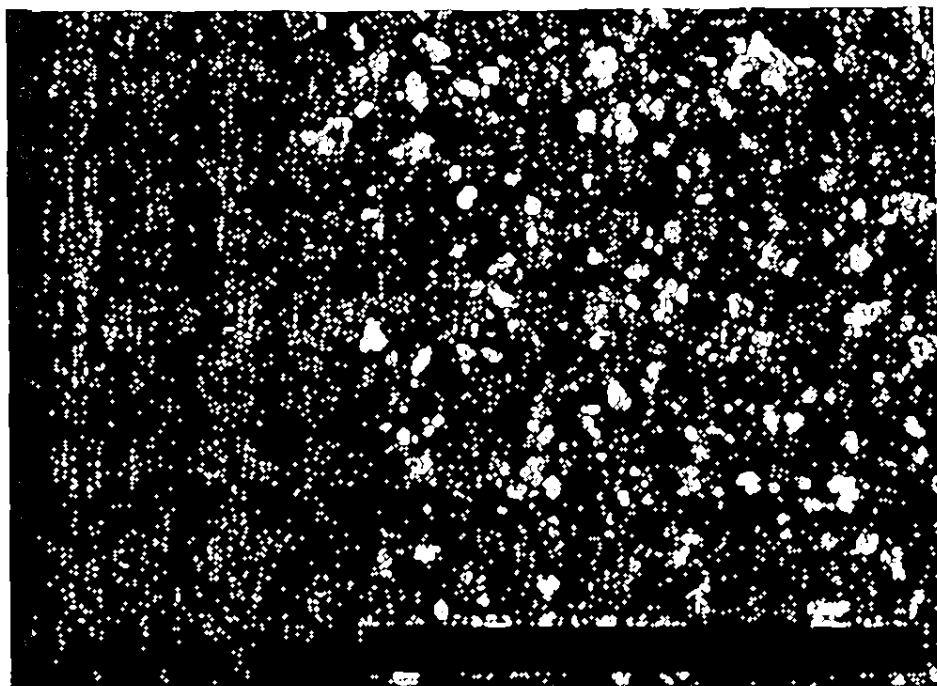


Figure 9:



32
A1

Figure 10:



Handwritten: 28
A2

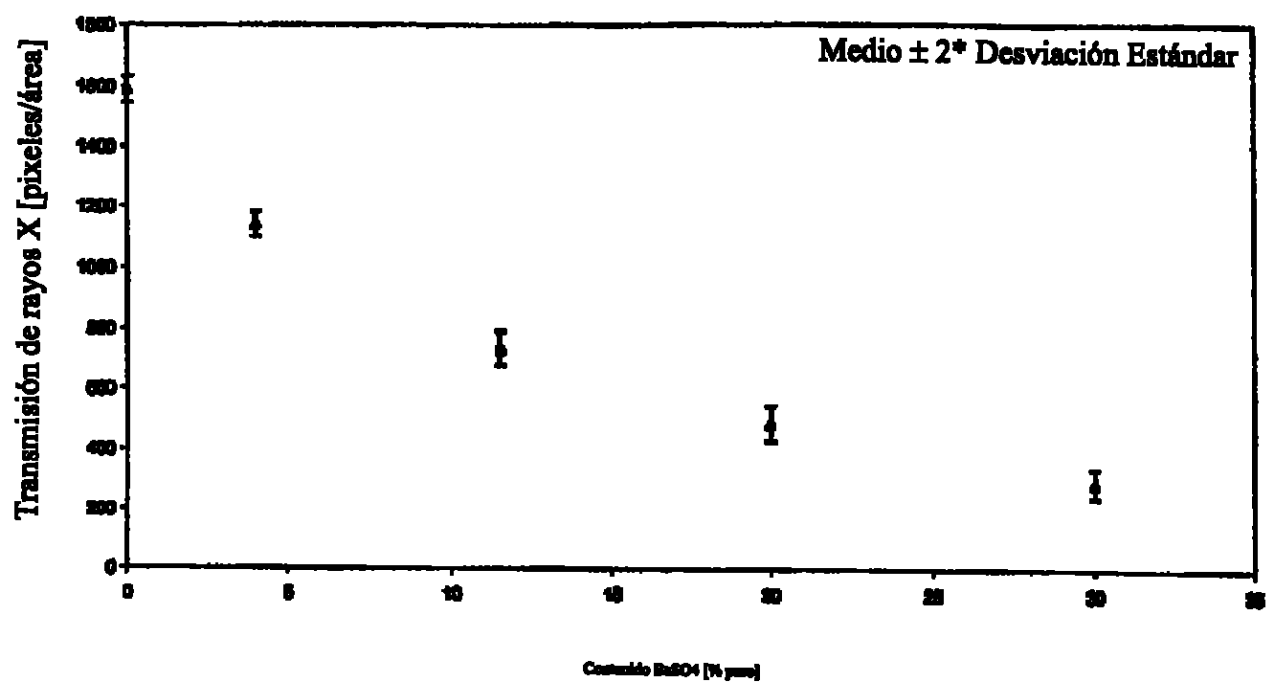
Figura 11



Muestra No.: 1 2 3 4 5 6

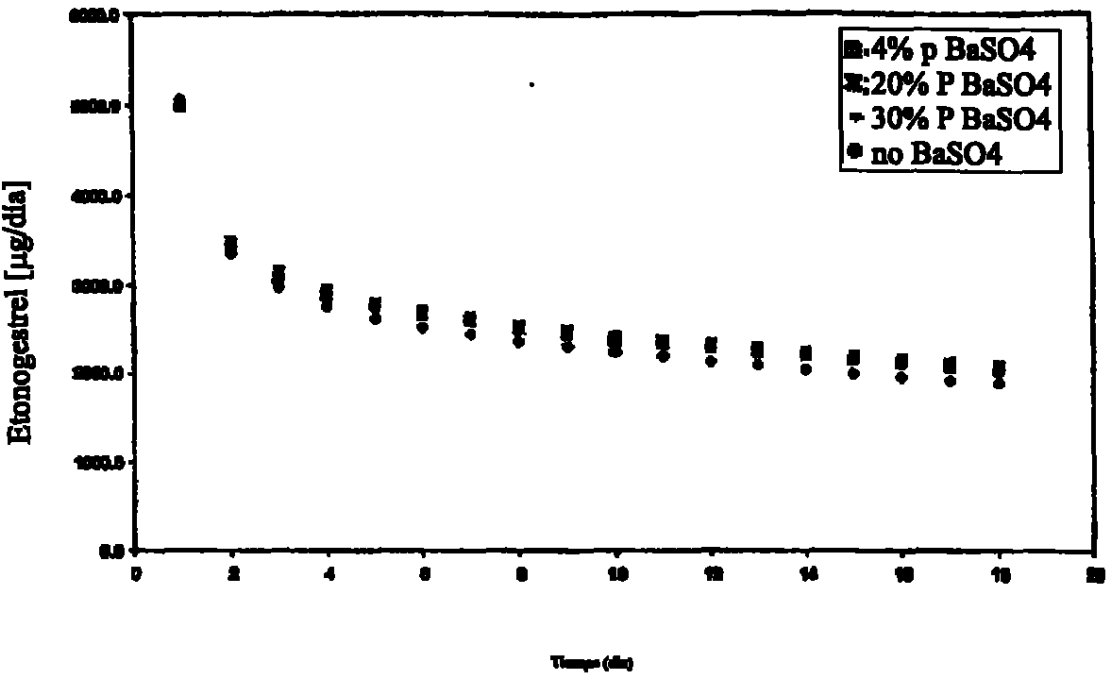
~~724~~
73

Figura 12



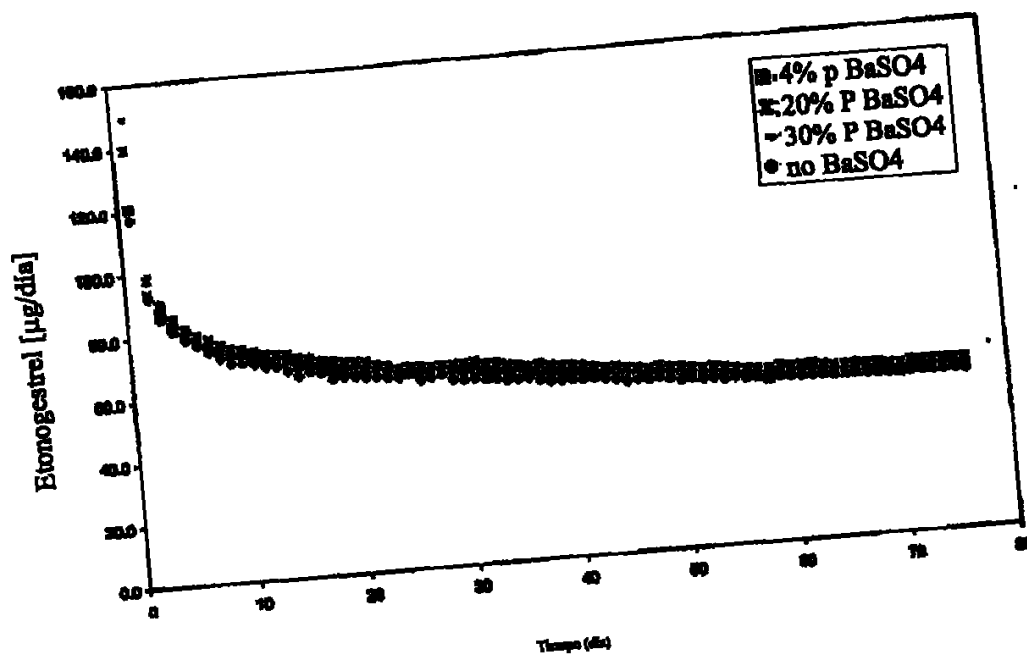
75
72

Figura 13



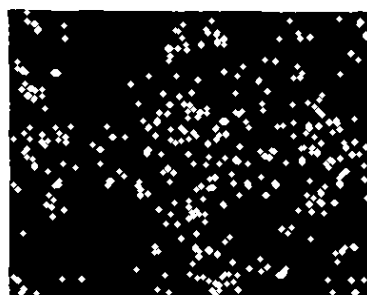
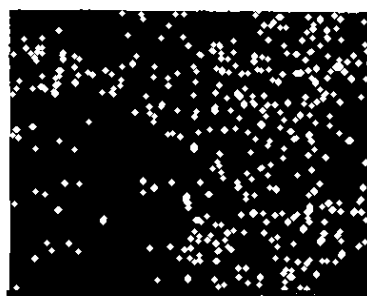
28
25

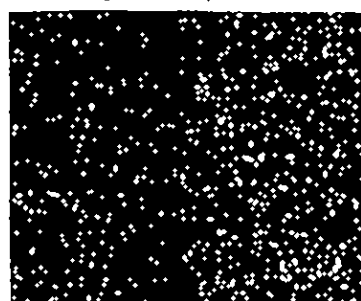
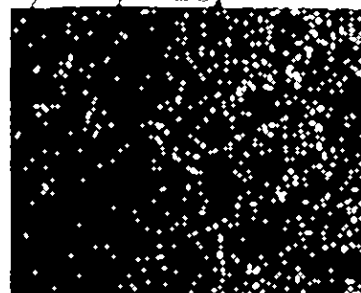
Figura 14



78
20
76

Figura 15

A) 4% p BaSO₄B) 27% p BaSO₄C) 30% p BaSO₄

28
77**Figura 16****A) 4% p BaSO₄****B) 20% p BaSO₄****C) 30% p BaSO₄**

78 28

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06 - 94203 (22) Fecha de solicitud: 19/03/2006 (30) Prioridad (31) 04101151.1 19/03/2004 EP	(51) Int Cl: A61K 049/004 (71) Solicitante(s) N.V. ORGANON (72) Inventor(es) HARM VEENSTRA WOUTER DE GRAAFF (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19/10/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 14/03/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/051150	(87) Publicación internacional Fecha: 29/08/2005 N° publicación: WO 2005/089814 A1
(54) Título: DISPOSITIVO DE SUMINISTRO DE DROGA VISIBLE CON RAYOS X	

Reivindicación(es):

- 1

Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x para la administración subdérmica de una terapia contraceptiva o de reemplazo de hormona que comprende un compartimiento que consiste de (I) un núcleo de polímero termoplástico cargado con (a) una cantidad contraceptivamente efectiva o terapéuticamente efectiva de desogestrel o de 3-cetodesogestrel y (b) aproximadamente 4-30% en peso de material radio opaco y (II) una piel de polímero termoplástica no medicada que cubre el núcleo.
- 2

Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el material radio opaco es aproximadamente 6-20% en peso.
- 3

Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el material radio opaco es aproximadamente 8-15% en peso.
- 4

Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el material radio opaco en el núcleo no afecta la liberación del desogestrel o 3-cetodesogestrel proveniente del dispositivo.
- 5

Un dispositivo de suministro de droga visible con rayos x de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde las partículas radio opacas no migran hacia fuera del implante.

99

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 69,926
FECHA : SEPTIEMBRE 11 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094203- 00000-0000
Fec: 2006-09-19 17:26:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
TOL 11 PATENTE/II
EN: 379 FABRICACION/II
AG 411 PRESENTACION Folio: 79

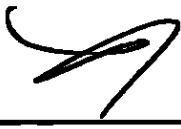
***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	48872309	11/09/2006	28,371,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 00299-841-002-7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-084203-00000-0000
 Fea: 2006-09-19 17:25:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
 TRL 11 PATENTES Y
 ENE 379 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folio: 79



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la Invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

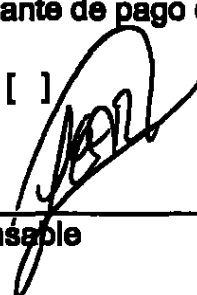
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha

19 SEP 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia