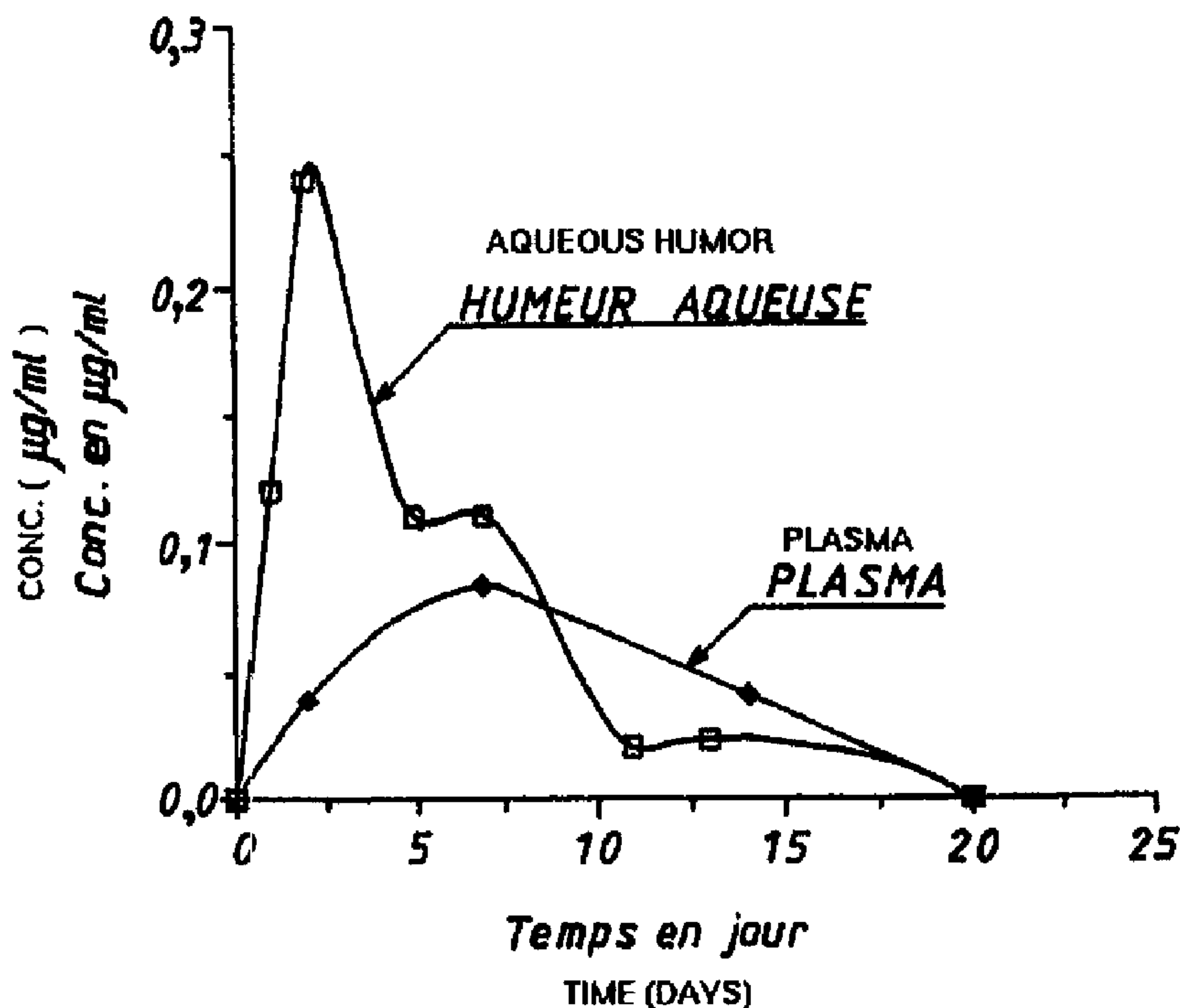




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1997/12/15
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1998/06/18
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2008/02/12
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 1999/06/10
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1997/002297
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1998/025652
 (30) Priorité/Priority: 1996/12/13 (FR96/15356)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61L 27/54* (2006.01),
A61F 2/16 (2006.01), *A61L 27/16* (2006.01),
A61L 27/18 (2006.01), *A61K 31/196* (2006.01),
A61K 31/405 (2006.01), *A61K 31/573* (2006.01)
 (72) Inventeurs/Inventors:
 AIACHE, JEAN-MARC, FR;
 SERPIN, GILBERT, FR;
 EL MESKI, SAID, FR;
 TOURRETTE, PHILIPPE, FR
 (73) Propriétaire/Owner:
 IOLTECHNOLOGIE-PRODUCTION, FR
 (74) Agent: ROBIC

(54) Titre : LENTILLE INTRAOCULAIRE CONTENANT UN MEDICAMENT RELARGABLE
 (54) Title: INTRAOCULAR LENS CONTAINING RELEASABLE MEDICATION



(57) Abrégé/Abstract:

La lentille intraoculaire selon l'invention, en matière dure ou souple, destinée à être implantée dans l'oeil d'un sujet, notamment pour être substituée à un cristallin défectueux au cours d'une opération chirurgicale, est réalisée en un polymère ayant un taux donné d'hydrophilie qui contient, dispersé dans sa masse, un produit médicamenteux à effets appropriés aux circonstances de l'opération, notamment inhibition au moins partielle des réactions post-opératoires de l'oeil, l'association du polymère et du produit médicamenteux étant apte à relarguer progressivement le produit dans l'humeur aqueuse. La figure annexée montre l'évolution de la teneur en indométhacine de l'humeur aqueuse et du plasma d'un lapin auquel on a implanté une lentille en poly-HEMA contenant dans sa masse cet anti-inflammatoire. Cliniquement, les réactions inflammatoires avaient disparu avant le deuxième jour.



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61L 27/00, A61F 2/16	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/25652 (43) Date de publication internationale: 18 juin 1998 (18.06.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02297</p> <p>(22) Date de dépôt international: 15 décembre 1997 (15.12.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/15356 13 décembre 1996 (13.12.96) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): IOLTECHNOLOGIE-PRODUCTION [FR/FR]; Rue de la Désirée, La Ville du Bois, F-17000 La Rochelle (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): AIACHE, Jean-Marc [FR/FR]; 17, rue Maréchal Galliéni, F-63000 Clermont-Ferrand (FR). SERPIN, Gilbert [FR/FR]; 30, rue Rameau, F-63000 Clermont-Ferrand (FR). EL MESKI, Said [FR/FR]; 46, avenue du Parc, F-63110 Beaumont (FR). TOURRETTE, Philippe [FR/FR]; 15 bis, rue Pommeroux, F-17220 Clavette (FR).</p> <p>(74) Mandataire: CABINET BONNET-THIRION; 12, avenue de la Grande-Armée, F-75017 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p>	

(54) Title: INTRAOCULAR LENS CONTAINING RELEASABLE MEDICATION

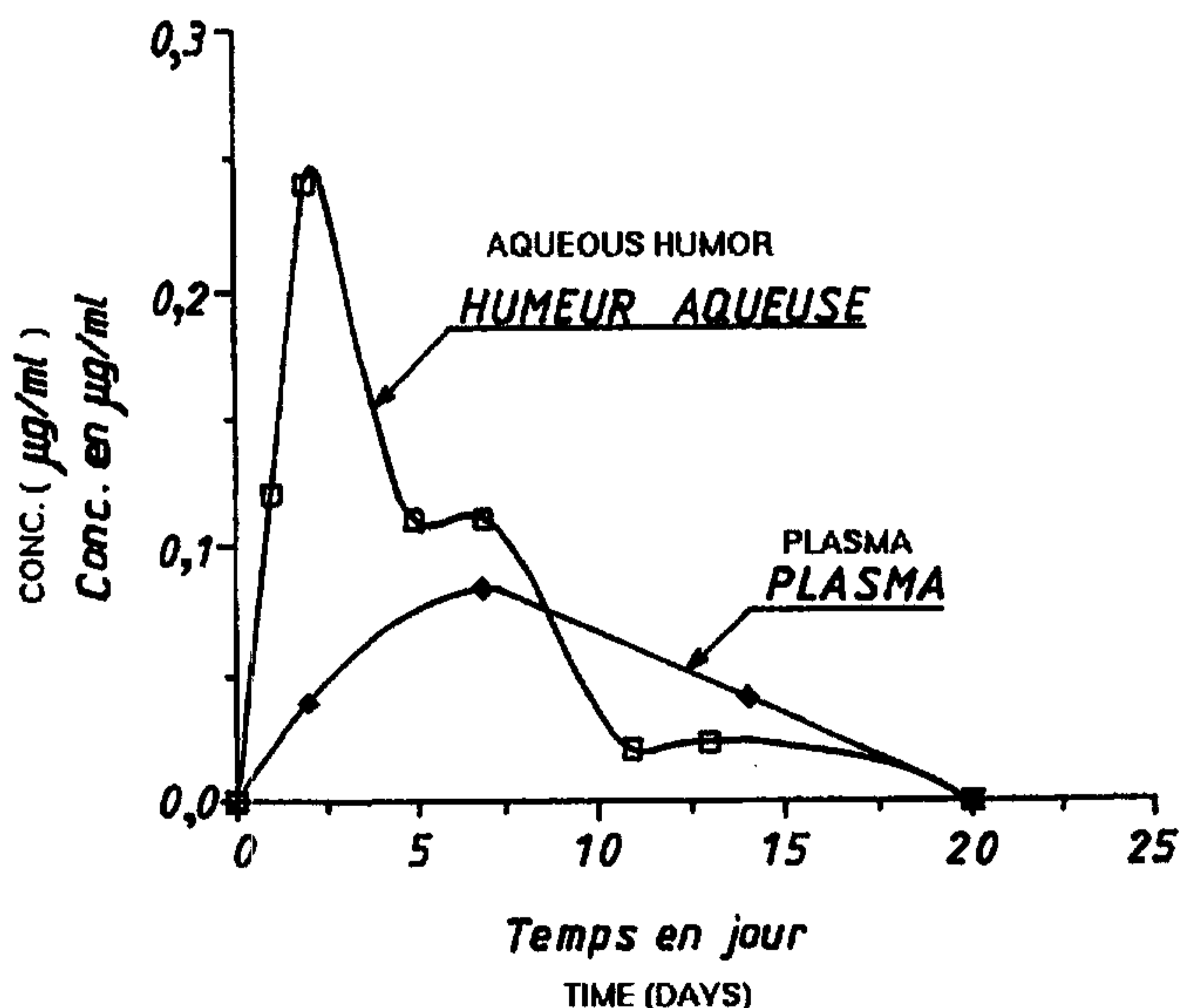
(54) Titre: LENTILLE INTRAOCULAIRE CONTENANT UN MEDICAMENT RELARGABLE

(57) Abstract

The invention relates to an intraocular lens, of a hard or soft material, intended for implantation in the eye of a subject, and notably for substitution during a surgical operation of a defective crystalline lens. The lens comprises a polymer with a specified hydrophilic rate, containing a medicated product spread throughout its mass, the effects of which are suited to the circumstances of the operation, and in particular the at least partial inhibition of the post-operative reactions of the eye. The combination of the polymer and the medicated product results in the gradual release of the product into the aqueous humor. The figure herewith demonstrates the evolution of the indomethacin content in the aqueous humor and plasma of a rabbit implanted with a hydroxyethyl methacrylate lens containing in its mass this anti-inflammatory. Clinically, the inflammatory response had disappeared prior to the second day.

(57) Abrégé

La lentille intraoculaire selon l'invention, en matière dure ou souple, destinée à être implantée dans l'oeil d'un sujet, notamment pour être substituée à un cristallin défectueux au cours d'une opération chirurgicale, est réalisée en un polymère ayant un taux donné d'hydrophilie qui contient, dispersé dans sa masse, un produit médicamenteux à effets appropriés aux circonstances de l'opération, notamment inhibition au moins partielle des réactions post-opératoires de l'oeil, l'association du polymère et du produit médicamenteux étant apte à relarguer progressivement le produit dans l'humeur aqueuse. La figure annexée montre l'évolution de la teneur en indométhacine de l'humeur aqueuse et du plasma d'un lapin auquel on a implanté une lentille en poly-HEMA contenant dans sa masse cet anti-inflammatoire. Cliniquement, les réactions inflammatoires avaient disparu avant le deuxième jour.



LENTILLE INTRAOCULAIRE CONTENANT UN MEDICAMENT
RELARGABLE

L'invention se rapporte à une lentille destinée à être implantée dans l'oeil d'un sujet, pour être substituée à un cristallin défectueux au cours d'une opération chirurgicale, lentille réalisée en un polymère hydrophile.

De telles lentilles, dites lentilles intraoculaires, en abrégé "LIO" ou cristallins artificiels sont largement utilisées, notamment pour remédier à l'opacification du cristallin dite aphaque.

Le succès de telles interventions nécessite, compte tenu de l'acte chirurgical lui-même, ainsi que de la nature des produits utilisés, l'administration concomitante de divers médicaments pour limiter et atténuer les risques d'inflammation.

Le traitement correspondant comprend l'instillation (2 à 4 fois par jour, parfois plus) dans l'oeil, de médicaments adaptés, notamment anti-inflammatoires, pendant une période de temps prolongée, allant jusqu'à un mois.

Etant donné que les membranes externes de l'oeil, cornée et sclérotique, représentent des barrières au passage des produits médicamenteux, on est amené à administrer des médicaments à posologie bien plus élevée, les excédents étant soit perdus, soit, ce qui est plus grave, drainés par le liquide lacrymal pour passer ensuite dans la circulation systémique, et donc augmenter les effets indésirables et toxiques.

L'invention a pour objectif de profiter de ce que, lors de l'implantation, la sclérotique est incisée pour livrer passage à la lentille, pour optimiser la thérapeutique par diminution des prises médicamenteuses et des risques d'effets secondaires, en libérant les principes actifs sur les sites mêmes d'action.

Il a été proposé [Journal of Cataract & Refractive Surgery, vol. 21, N° 5, 1995, (Nishi et al) : "Effect of indomethacin coated posterior chamber intraocular lenses on postoperative inflammation and posterior

capsule opacification", EP-A-0.563.984 (Unitika Ltd)] de former un dépôt superficiel d'un polymère contenant des anti-inflammatoires ou analogues sur une LIO, pour faire agir ce médicament à l'emplacement précis où son action est requise. Mais le médicament est en quantité faible (l'épaisseur du recouvrement est nécessairement faible), et est relargué dans l'humeur aqueuse pratiquement extemporanément, et son action ne se prolonge guère plus que celle d'un médicament injecté directement dans cette humeur aqueuse lors de l'intervention. Les auteurs visent à pallier les réactions immédiates de l'oeil à l'implantation. Ces traitements de surface ne dispensent pas d'un traitement post-opératoire classique, avec ses inconvénients évoqués ci-dessus.

Pour atteindre cet objectif, l'invention propose une lentille destinée à être implantée dans l'oeil d'un sujet, pour être substituée à un cristallin défectueux au cours d'une opération chirurgicale, lentille réalisée en un polymère hydrophile, caractérisée en ce que le polymère contient, dispersé dans sa masse, un produit médicamenteux à effets appropriés aux circonstances de l'opération, notamment inhibition au moins partielle des réactions post-opératoires de l'oeil, l'association du polymère et du produit médicamenteux dispersé étant apte à relarguer progressivement le produit dans l'humeur aqueuse.

Comme les polymères utilisés pour réaliser les lentilles sont hydrophiles, le produit médicamenteux va se relarguer progressivement dans l'humeur aqueuse, et sera ainsi à portée immédiate de ses sites d'action.

Par polymère hydrophile, on entend ici un polymère susceptible de contenir un certain taux d'eau interne, pour permettre le relargage des produits actifs dans l'humeur aqueuse. Le taux en poids d'eau interne, ou taux d'hydrophilie, doit être au moins de 0,20 % et de préférence, d'au moins 0,25 %.

Le document EP-A-0 594 948 décrit un implant, capable de libérer un médicament approprié, dans l'orbite ou le globe oculaire. Cet implant,

qui a une forme allongée en bague ouverte, est constitué d'un polymère biodégradable dans la masse duquel un médicament a été incorporé. La libération de ce médicament résulte d'une biodégradation. Ce mode de fonctionnement est manifestement incompatible avec son incorporation dans une lentille intraoculaire, qui est implantée pour durer et ne doit donc pas subir une dégradation. On observera que ce document EP-A-0 594 948 prétend que l'implant qu'il décrit pourrait être utilisé comme élément de construction d'une lentille intraoculaire. Il apparaît qu'un tel élément ne peut constituer un élément fonctionnel de la lentille (optique et haptiques ou anses), en raison de son caractère biodégradable et donc essentiellement temporaire.

Le document EP-A-0.335.785 décrit des polymères prévus pour constituer des lentilles de contact qui comportent des constituants classiques d'un hydrogel et un monomère porteur de produit actif copolymérisable avec lesdits constituants, ledit monomère comportant un radical aryle dont une fonction phénol est estérifiée par un composé à fonction acide du type de l'indométhacine constituant ledit produit actif. Ce monomère peut être en particulier l'indométhacine de méthacrylamido-4-phénol.

Sous un autre aspect, l'invention propose une lentille destinée à être implantée dans l'oeil d'un sujet, notamment pour être substituée à un cristallin défectueux au cours d'une opération chirurgicale, cette lentille étant réalisée en polymère ayant un taux d'hydrophilie donné, caractérisée en ce que le polymère contient, dispersé dans sa masse, un produit médicamenteux, à effets appropriés, notamment inhibition au moins partielle des réactions post-opératoires de l'oeil, l'association du polymère et du produit médicamenteux dispersé étant apte à relarguer progressivement le produit dans l'humeur aqueuse et les tissus intraoculaires.

La publication "Drug Uptake and Release by an Hydrogel Intraocular Lens and Human Crystalline Lens (Heyrman T.P. et al), parue

dans Journal of Cataract & Refractive Surgery, vol. 15, N° 2, 1989, étudie le comportement de LIO en polyméthylméthacrylate, comparé avec des yeux d'êtres vivants (lapins et hommes), vis-à-vis de médicaments, notamment anti-inflammatoires, utilisés pour le traitement opératoire et post-opératoire de la chirurgie de la cataracte. Les essais, in vitro et (sur les lapins seuls) in vivo montrent que l'hydrogel absorbe les médicaments, en quantité et à une vitesse très voisines de celles qu'absorbent les cristallins des yeux, et que les relargages dans l'humeur aqueuse (et vitrée) s'opèrent dans des conditions semblables. Les auteurs concluent que les LIO étudiées ne peuvent opérer comme des réserves significatives de médicaments dans l'oeil.

La publication "Drug Interaction with Intraocular Lenses of Different Materials" (J.M. Chapman et al), parue dans Journal of Cataract & Refractive Surgery, vol. 18, N° 5 (1992), complète des études antérieures sur les interactions de médicaments avec des LIO en PMMA et polyhydroxyéthylméthacrylate (dont la publication précédente), en considérant d'autres matériaux et d'autres médicaments. Cette publication conclut que les LIO ne peuvent apporter des quantités suffisantes de médicaments dans l'oeil pour modifier de façon sensible la cinétique des médicaments en applications topiques, sous-conjonctivales ou intraveineuses, et remplacer les traitements classiques.

La communication "Use of Methyl Polymethacrylate (PMMA) as a Drug Support" El Meski, Beyssac and Aiache; Proc. 1st World Meeting APGI/APV, Budapest 9/11 May 1995, pages 323-324, enseigne un procédé d'incorporation d'un médicament dans du PPMA, comportant un séchage du polymère, une absorption d'une solution de médicament dans un véhicule eau/éthanol à 57% en masse d'éthanol, et un séchage final (5 jours à 110°C) pour évacuer le véhicule.

Le passage des enseignements de cette communication au procédé défini ci-dessus a nécessité, d'une part, qu'on ait envisagé, de façon originale, d'utiliser le matériau constitutif d'une lentille intraoculaire dure

comme réservoir d'un produit médicamenteux relargable dans l'humeur aqueuse, et les tissus oculaires environnants et, d'autre part, de façon imprévisible, que le polymère traité suivant les enseignements de la communication précitée permettrait de disposer d'une lentille optiquement et chirurgicalement apte à se substituer à un cristallin, et cela de façon durable.

La communication constatait que la diffusion du véhicule dans le polymère induisait des transformations profondes de structure de l'implant, passage de l'état vitreux dur à un état élastique analogue à du caoutchouc lors de l'imprégnation, puis retour à l'état vitreux par évaporation du véhicule.

En outre, la transposition du traitement d'une matière pour lentille dure à celui d'une matière pour lentille souple, qui est implantée à l'état gonflé, présentait des inconnues sérieuses, en raison du comportement différent des polymères vis-à-vis des solvants susceptibles de constituer des véhicules, et des différences de vitesses de diffusion et de relargage propres à ces types de polymères.

Les travaux des demandeurs ont fait apparaître que, pour une mise en oeuvre efficace de l'objet de l'invention, il convenait d'adapter certaines opérations du procédé à la nature du polymère utilisé pour la lentille.

Ainsi, dans le cas d'un polymère pour lentille dure, il convenait d'effectuer l'imprégnation notamment à température élevée sur une ébauche qui est ensuite conformée ou usinée en lentille intraoculaire, pour avoir une partie optique sans imperfections de surface, et des parties haptiques non fragilisées.

Dans le cas d'un polymère pour lentille souple, il convient de stériliser la lentille conformée dans une solution isotonique à concentration choisie en produit médicamenteux.

Cette stérilisation peut permettre, à elle seule, l'imprégnation. En variante l'imprégnation précède la stérilisation. La concentration du

produit médicamenteux est choisie en fonction de la charge désirée de la lentille en produit médicamenteux, et des propriétés réciproques du polymère et du produit médicamenteux.

5 Des caractéristiques secondaires et des avantages de l'invention ressortiront d'ailleurs de la description qui va suivre, assortie d'exemples et en référence à la figure unique annexée.

10 Cette figure unique représente la variation au cours du temps de la concentration en indométhacine dans l'humeur aqueuse et dans le plasma d'un lapin auquel a été implantée une lentille intraoculaire selon l'invention.

15 Les premiers essais de mise au point de l'invention ont porté sur des lentilles intraoculaires en polymère pour lentilles dures, à savoir PMMA. L'imprégnation de lentilles intraoculaires, suivant les principes exposés dans la communication précitée de El Meski, Beyssac et Aiache, dans leur conformation définitive, a fait apparaître une fragilisation des anses haptiques, et des défauts des surfaces dioptriques, de sorte que les lentilles présentaient des qualités insuffisantes.

EXEMPLE 1. Préparation de lentilles dures en PMMA

20 On a donc opéré sur des ébauches en forme de disques ou palets, qui ont subi le traitement suivant :

- Séchage des ébauches en étuve à 110°C pendant 24 heures, pour évacuer l'eau interne ;
- Immersion, à température élevée, pendant 24 heures, dans une solution d'un véhicule eau/éthanol à 57 % en poids d'éthanol, saturée en diclofenac, contenue dans un récipient opaque, et maintenue à 50°C ;
- 25 - Rinçage dans un mélange eau/alcool à 50 % ;
- Séchage à 110°C pendant 5 jours ;
- Découpage par usinage en lentilles intraoculaires conformées ;
- Polissage des surfaces dioptriques ;
- 30 - Nettoyage et stérilisation.

EXEMPLE 2. Préparation de lentilles imprégnées d'indométhacine

Des ébauches en PMMA ont subi le même traitement qu'à l'exemple 1, à la différence que le véhicule eau/ éthanol à 57 % d'éthanol était saturé en indométhacine. Pour le reste, les opérations ont été
5 identiques.

Divers essais, effectués par relargage in vitro sur des ébauches traitées, mais non conformées en LIO, ont fait apparaître que les doses de produit médicamenteux contenues dans les ébauches étaient de l'ordre de grandeur nécessaire, et que la vitesse de relargage dans une solution
10 isotonique (comparable en comportement à l'humeur aqueuse (vitrée) devait assurer des périodes d'activité de durée convenable.

EXEMPLE 3. Cinétique de libération chez le lapin

Trois lentilles intraoculaires en PMMA imprégnées d'indométhacine suivant l'exemple 2 ont été implantées chacune en substitution du
15 cristallin dans un oeil d'un lapin, l'oeil controlatéral devant servir de témoin .

On a prélevé de l'humeur aqueuse des yeux traités à JO (avant implantation) J7, J14, J21 et J28, soit cinq prélèvements par lapin.

L'indométhacine a été dosée par chromatographie liquide à haute
20 performance.

Cliniquement, les examens ont montré que, dès le dixième jour de l'implantation, les réactions inflammatoires ont disparu, et que l'oeil traité est identique à l'oeil témoin.

Pratiquement, les dosages d'indométhacine sur les prélèvements
25 d'humeur aqueuse n'ont pas donné de résultats quantifiables ; seuls les prélèvements 3 et 4 d'un lapin (deuxième et troisième semaines) ont fait apparaître des traces appréciables, de l'ordre de 0,25 µg/ml.

On peut donc conclure que les résultats cliniques sont satisfaisants alors que les doses relarguées ou absorbées après relargage ? sont du
30 même ordre que la limite quantifiable. Cet exemple vient souligner l'intérêt de localiser la distribution du produit médicamenteux à proximité

immédiate des sites d'action, afin de limiter les doses de produit instillé dans l'oeil et d'éviter que ce produit puisse avoir une action indésirable dans les parties non intéressées de l'organisme.

Les exemples suivants se rapportent à des lentilles intraoculaires souples, notamment en poly-HEMA (poly-hydroxyéthylméthacrylate).

EXEMPLE 4. Imprégnation de poly-HEMA

Une lentille intraoculaire en poly-HEMA (contenant 38 % en poids d'eau), prête pour l'implantation, est extraite de son étui de livraison, pesée et séchée en étuve à 50°C pendant 75 minutes. Sa masse n'est plus que de 62 % de sa masse d'origine, montrant que l'eau contenue est sensiblement totalement évacuée.

La lentille est alors immergée dans un véhicule eau/éthanol à 57 % en masse d'éthanol, saturé en indométhacine, et maintenu à 50°C. Après 15 minutes d'immersion, la masse de la lentille est de 115 % de la masse d'origine (185 % de la masse à l'état sec) ; après 35 minutes, de 130 % de la masse d'origine (200 % de la masse à l'état sec) ; après 45 minutes, de 150 % de la masse d'origine (240 % de la masse à l'état sec).

Des essais similaires, sur des lentilles séchées pendant des temps plus courts, ont montré que le pourcentage de gonflement dans le véhicule eau/éthanol saturé en produit médicamenteux, est fonction de la durée et du taux de séchage. Il est ainsi possible de régler la quantité de produit médicamenteux fixé dans la lentille.

EXEMPLE 5. Préparation d'une implantation

Une lentille intraoculaire imprégnée comme à l'exemple 4 est lavée dans une solution tampon à 0,9 % de NaCl (solution isotonique), à pH 7,0, saturée en indométhacine, puis placée dans un étui individuel de transport contenant de la solution tampon précédente, saturée en indométhacine. L'étui contenant la lentille est stérilisé à l'autoclave à 120°C pendant 30 minutes.

Le contrôle de lentilles en fin de préparation montre qu'elles n'ont pas subi d'altérations ; toutefois elles présentent une teinte jaune qui est une preuve de la présence d'indométhacine.

EXEMPLE 6. Cinétique de libération chez le lapin

5 Une lentille préparée comme à l'exemple 5 est implantée dans la chambre antérieure de l'oeil droit d'un lapin. On prélève, à intervalles arbitraires, des échantillons d'humeur aqueuse (environ 150 μ l) et de plasma (2 ml environ). Sur ces échantillons, l'indométhacine est dosée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Les résultats de
10 ces dosages sont indiqués sur la courbe de la figure unique annexée.

On constate que l'indométhacine est décelable jusqu'au vingtième jour. La concentration en indométhacine dans l'humeur aqueuse présente un pic principal (0,25 μ g/ml environ) vers le troisième jour, et un pic secondaire peu accusé (0,11 μ g/ml environ), vers le septième jour. Dans
15 le plasma, la concentration croît progressivement jusqu'au septième jour (0,9 μ g/ml environ), pour décroître ensuite régulièrement jusqu'au vingtième jour.

Les constatations cliniques ont montré que les lentilles étaient bien tolérées, et que les réactions inflammatoires disparaissaient au moins
20 aussi rapidement que dans le cas de l'exemple 3.

Des essais analogues ont été entrepris avec des lentilles intraoculaires souples en polymères autres, tels que "polymère acrylique". Par "polymère acrylique", on entend ici le polymère couramment désigné ainsi dans le domaine des lentilles intraoculaires.

25 On peut même envisager des polymères en silicones. Par "silicones", on entend des polymères utilisés dans le domaine intraoculaire et présentant un taux minimum d'hydrophilie par exemple au moins 0,20 %. A cette fin, le polymère à base de silicone subit une transformation physico-chimique afin de raccourcir les chaînes, de sorte
30 que le polymère sous forme de liquide permettra l'imprégnation du produit

médicamenteux. Il va de soi que le polymère ainsi imprégné devra ensuite être conformé en lentille intraoculaire.

On a constaté que l'imprégnation, après un séchage approprié pour évacuer l'eau interne, pouvait être réalisée pendant la stérilisation, les lentilles étant enfermées dans des étuis de transport contenant, en guise de véhicule, une solution isotonique tamponnée à pH 7,2, et à concentration choisie en produit médicamenteux.

La stérilisation est alors effectuée en autoclave à 120°C, pendant 25 minutes.

10 Exemple 7 :

On a recherché les conditions dans lesquelles introduire des quantités efficaces de médicament dans des LIO souples en poly-HEMA.

Dans un premier temps, des LIO souples ont été imprégnées par immersion dans une solution saturée en diclofénac (1,8 mg/ml, préparée en dissolvant du diclofénac sodique dans une solution de NaCl à 0,9%), à température ambiante pendant 72 heures, soigneusement rincées puis mises à relarguer dans 1 ml d'une solution de NaCl 0,9%. Après des durées de 6, 24 et 96 heures, le diclofénac est dosé dans la solution de relargage par HPLC, puis la LIO est rincée, et pour les durées intermédiaires, remise à relarguer dans une solution neuve.

Temps	Quantités fixées en µg/ml	Quantités cumulées en µg/ml
6 heures	127	127
24 heures	95	222
96 heures	111	333

20 Exemple 8 :

On a repris l'essai de l'exemple 7 en laissant les LIO dans la solution saturée 7 jours au lieu de 3. Les contrôles ont été effectués à 6 et 24 heures de relargage.

Temps	Quantités fixées en $\mu\text{g/ml}$	Quantités cumulées en $\mu\text{g/ml}$
6 heures	122	122
24 heures	109	231

On constate que l'allongement de la durée d'imprégnation dans la solution saturée de 3 à 7 jours a été pratiquement sans influence sur les quantités relarguées, ce qui signifie qu'à 72 heures à la température ambiante la LIO est pratiquement saturée.

Les essais suivants ont eu pour but de déterminer de façon plus précise la cinétique de libération du diclofénac (essais *in vitro*).

Comme précédemment, les mesures de quantités relarguées ont été effectuées en prélevant le milieu de relargage (solution neutre de NaCl 0,9%) à intervalles pour dosage, et en le renouvelant pour un nouvel intervalle. Les prélèvements ont eu lieu à 6 heures, 24 heures, puis toutes les 24 heures pendant 14 jours au total. Pour être plus proche des conditions d'utilisation projetée, le relargage a été effectué à 35°C.

L'imprégnation des LIO a été réalisée par deux méthodes différentes. Pour un premier essai, les LIO ont été introduites dans la solution saturée en diclofénac, puis l'ensemble a été stérilisé à 122°C pendant 30 minutes. Un second essai a été conduit sans stérilisation, les LIO restant dans la solution de diclofénac pendant 24 heures.

Les quantités relarguées ont été sensiblement les mêmes à plus ou moins 10% près, et sont données dans le tableau suivant, en heure (H), jour (J) et en $\mu\text{g/ml}$.

T	6H	24H	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8H	9J	10J	11H	12J	13J	14J
Q	95	80	40	30	20	18	12	10	10	11	12	14	16	18	20

On constate ainsi que la quantité de diclofénac à saturation est pratiquement indépendante de la température d'imprégnation, la saturation à température ambiante étant atteinte en moins de 3 jours

comme il résulte des essais précédents. Toutefois, cette saturation est atteinte beaucoup plus rapidement à température élevée, ce qui autorise à effectuer simultanément la stérilisation et l'imprégnation. Enfin, confirmant les essais *in vivo* relatés précédemment, la couverture thérapeutique s'étendrait sur au moins 15 jours, prévenant ainsi les inflammations postopératoires de façon satisfaisante.

D'une façon générale, les essais ont montré que la nature du produit médicamenteux était pratiquement sans influence sur l'imprégnation, dès lors qu'il était suffisamment soluble dans un véhicule apte à diffuser dans la masse du polymère.

Ainsi, outre les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le diclofénac et l'indométhacine, on a effectué des essais avec des anti-inflammatoires stéroïdiens tels que la dexaméthasone.

L'imprégnation est également envisagée pour d'autres produits médicamenteux tels que des antibiotiques, anti-mytotiques ? et autres anti-infectieux, aptes à traiter les tissus oculaires ou autres.

On comprendra, de plus, que le produit médicamenteux peut comporter tout principe actif qui serait nécessaire, compte tenu de l'état du sujet lors de l'opération.

Il va de soi cependant, que les opérations de traitement des lentilles ou des ébauches, notamment la stérilisation, ne doivent pas entraîner de destruction ou de dénaturation des produits médicamenteux, et devront être adaptées si ces produits sont fragiles.

Outre les températures élevées utilisées lors de l'imprégnation, des basses températures sont envisageables lorsque, pour des raisons de stabilité du médicament (dexaméthasone, mitomycine ou certaines enzymes), l'imprégnation à des températures inférieures à la température ambiante (par exemple de 0 à 10°C) pour préserver l'activité des produits.

L'imprégnation après stérilisation est également possible dans le cas où l'implant stérile est mis en contact avec la solution

médicamenteuse quelques minutes, voire quelques heures avant l'implantation, ceci étant vrai pour les implants à haut pouvoir d'hydratation en poly-HEMA ou polymère acrylique. De même, la stérilisation est effectuée avant l'imprégnation, ce qui empêchera toute

5 dénaturation du produit médicamenteux et notamment ceux susceptibles de se dénaturer à température élevée.

Enfin, parmi les solvants susceptibles d'être utilisés comme véhicule d'imprégnation, on peut citer, outre ceux décrits dans les exemples et les essais ci-dessus, dans le groupe des solvants organiques,

10 l'alcool isopropylique et l'acétonitrile ou dans le groupe des solvants aqueux, des solutions salines complexes telles que des solutions d'irrigation intraoculaire, et notamment le BSS.

REVENDICATIONS

1. Lentille destinée à être implantée dans l'œil d'un sujet, au cours d'une opération chirurgicale, ladite lentille étant réalisée en polymère ayant un taux d'hydrophilie donné, caractérisée en ce que le polymère contient, dispersé dans sa masse, un produit médicamenteux pour l'inhibition au moins partielle des réactions post-opératoires de l'œil, l'association du polymère et du produit médicamenteux dispersé étant apte à relarguer progressivement le produit dans l'humeur aqueuse et tissus intraoculaires.

10 2. Lentille intraoculaire selon la revendication 1, caractérisée en ce que le produit médicamenteux est choisi dans le groupe constitué par l'indométhacine, le diclofenac et la dexaméthasone.

3. Lentille intraoculaire selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le polymère présente un taux d'hydrophilie d'au moins 0,20 % en poids.

4. Lentille intraoculaire selon la revendication 3, caractérisée en ce que le polymère présente un taux d'hydrophilie d'au moins 0,25 % en poids.

5. Lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le polymère est une matière de lentille dite dure.

6. Lentille intraoculaire selon la revendication 5, caractérisé en ce que le polymère est du PMMA.

20 7. Lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le polymère est une matière de lentille dite souple.

8. Lentille intraoculaire selon la revendication 7, caractérisé en ce que le polymère est choisi dans le groupe constitué par le poly-HEMA, un polymère acrylique et une silicone.

9. Lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 7 et 8, caractérisée en ce que la quantité du produit médicamenteux dispersé dans la masse du polymère est de l'ordre d'au moins 100 µg.

10. Lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et 7 à 9, caractérisée en ce qu'elle est saturée en solution du produit médicamenteux.

11. Lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle est en conditions stérilisées.

10 12. Lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que le produit médicamenteux est un anti-inflammatoire.

13. Lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que le produit médicamenteux est un antibiotique, antimitotique ou autre anti-infectieux.

14. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire à produit médicamenteux relargable après implantation dans l'œil d'un sujet selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que

l'on évacue d'un polymère ayant un taux d'hydrophilie donné, la majeure partie de l'eau absorbée,

20 on immerge le polymère au sein d'une solution dosée du produit médicamenteux dans un véhicule apte à imprégner le polymère hydrophile, jusqu'à absorption de la solution dans ce polymère,

on conforme le polymère en lentille intraoculaire propre à être implantée dans un œil du sujet, en sorte que le produit médicamenteux se relargue progressivement dans l'humeur aqueuse et tissus intraoculaires, et

on stérilise la lentille.

15. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon la revendication 14, caractérisé en ce que la stérilisation de la lentille est effectuée après l'imprégnation.

16. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'implant est rincé avec une solution dudit produit médicamenteux dans ledit véhicule.

17. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisé en ce que le polymère est choisi dans le groupe constitué par le PMMA, le poly-HEMA, un polymère acrylique et une silicone.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, caractérisé en ce que l'immersion du polymère dans ladite solution est exécutée alors à une température appropriée en fonction des caractéristiques physico-chimiques du produit médicamenteux.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, caractérisé en ce que le véhicule est constitué d'un mélange d'eau et un solvant organique ou une solution saline.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le solvant organique est un solvant alcoolique.

21. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 14 à 17, caractérisé en ce que le véhicule est constitué d'un mélange d'eau et d'éthanol, la proportion massique de l'éthanol dans le véhicule étant de 57%.

22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 21, caractérisé en ce que le polymère étant un constituant de lentille dure, l'imprégnation est effectuée sur une ébauche, ensuite rincée et conformée en lentille intraoculaire.

23. Procédé selon la revendication 22, caractérisé en ce que l'ébauche, après imprégnation et rinçage, est conformée en lentille intraoculaire, puis débarrassée des imperfections de surface, et ensuite nettoyée et stérilisée.

24. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire en matériau souple à produit médicamenteux relargable après implantation dans l'oeil d'un sujet selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 5 à 11, dans lequel on immerge la lentille intraoculaire au sein d'une solution dosée d'un produit médicamenteux dans un véhicule apte à imprégner le polymère hydrophile, jusqu'à l'absorption substantielle de la solution dans le polymère de la lentille et on stérilise la lentille.

25. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon la revendication 24, caractérisé en ce que l'immersion de la lentille est effectuée à température ambiante.

26. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon la revendication 24, caractérisé en ce que la stérilisation est effectuée lors de l'immersion de la lentille dans la solution.

27. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 24 à 26, caractérisé en ce que l'imprégnation est conduite jusqu'à saturation de la lentille en solution du produit médicamenteux.

28. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 24 à 27, caractérisé en ce que le dosage du produit médicamenteux dans la solution est supérieur à 1,0 mg/ml.

29. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 24 à 28, caractérisé en ce que la solution d'immersion est saturée en produit médicamenteux.

30. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 24, 25 et 27 à 29, caractérisé en ce que la lentille est stérilisée avant l'immersion dans la solution dosée du produit médicamenteux.

31. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 24 à 30, caractérisé en ce que l'implant est rincé avec une solution dudit produit médicamenteux dans ledit véhicule.

32. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 24 à 31, caractérisé en ce que le véhicule est constitué d'un mélange d'eau et un solvant organique ou une solution saline.

10 33. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon la revendication 32, caractérisé en ce que le solvant organique est un solvant alcoolique.

34. Procédé de préparation d'une lentille intraoculaire selon l'une quelconque des revendications 24 à 33, caractérisé en ce que le véhicule est constitué d'un mélange d'eau et d'éthanol, la proportion massique de l'éthanol dans le véhicule étant de 57%.

