

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
19 décembre 2013 (19.12.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/186747 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
C08F 6/00 (2006.01) A61F 2/14 (2006.01)
C08F 6/06 (2006.01) C08L 33/20 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2013/054874
- (22) Date de dépôt international :
14 juin 2013 (14.06.2013)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
12 55631 15 juin 2012 (15.06.2012) FR
- (72) Inventeur ; et
- (71) Déposant : LAROCHE, Laurent [FR/FR]; 114, Boulevard Raspail, F-75006 Paris (FR).
- (74) Mandataires : MENA, Sandra et al.; CABINET ORES, 36 rue de Saint Petersburg, F-75008 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(54) Title : PROCESS FOR PREPARING OBJECTS MADE OF BIOCOMPATIBLE HYDROGEL FOR USES THEREOF IN THE MEDICAL FIELD, AND MORE PARTICULARLY IN OPHTHALMOLOGY

(54) Titre : PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'OBJETS EN HYDROGEL BIOCOMPATIBLE POUR LEURS APPLICATIONS DANS LE DOMAINE MÉDICAL, ET PLUS PARTICULIÈREMENT EN OPHTHALMOLOGIE

(57) Abstract : The present invention relates to a process for manufacturing an object made of biocompatible hydrogel by moulding a polymeric solution in a mould made of a particular material, wherein said process comprises the following steps: (i) preparing a polymeric solution by dissolving a copolymer of acrylonitrile and of an olefinically unsaturated comonomer bearing anionic groups in an aprotic solvent, optionally in the presence of a non-solvent, (ii) forming and beginning the gelling of the polymeric solution obtained at the end of step (i) in a mould consisting of a material containing said non-solvent or of a material permeable to said non-solvent, (iii) immersing the object undergoing gelling, resulting from step (ii), in a non-solvent. The present invention also relates to the objects made of biocompatible hydrogel which result from this process, such as, for example, intracorneal lenses (or lenticules) implantable in the cornea or any other implants usable in ophthalmology.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de fabrication d'un objet en hydrogel biocompatible par moulage d'une solution polymérique dans un moule réalisé en un matériau particulier, ledit procédé comprenant les étapes suivantes : (i) la préparation d'une solution polymérique par dissolution d'un copolymère d'acrylonitrile et d'un co-monomère oléfiniquement insaturé porteur de groupes anioniques dans un solvant aprotique, éventuellement en présence d'un non solvant, (ii) la mise en forme et le début de la gélification de la solution polymérique obtenue à l'issue de l'étape (i) dans un moule constitué en un matériau contenant ledit non solvant ou en un matériau perméable audit non solvant, (iii) l'immersion de l'objet en cours de gélification issu de l'étape (ii) dans un non solvant. La présente invention se rapporte aussi aux objets en hydrogel bio compatibles issus de ce procédé tels que, par exemple, des lentilles (ou lenticules) intra-cornéennes implantables dans la cornée ou tous autres implants utilisables en ophtalmologie.



WO 2013/186747 A1

**PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'OBJETS EN HYDROGEL BIOCOMPATIBLE
POUR LEURS APPLICATIONS DANS LE DOMAINE MÉDICAL, ET PLUS
PARTICULIÈREMENT EN OPHTALMOLOGIE**

5 La présente invention concerne un procédé de fabrication d'un objet en hydrogel biocompatible par moulage d'une solution polymérique dans un moule réalisé en un matériau particulier. L'invention concerne aussi les objets en hydrogel biocompatibles issus de ce procédé tels que, par exemple, des lentilles (ou lenticules) intra-cornéennes implantables dans la cornée ou tous autres implants utilisables en ophtalmologie.

10 Plusieurs procédés de fabrication d'objets en hydrogel à usage médical et/ou chirurgical obtenus par moulage d'une solution polymérique sur un moule de forme adaptée ont déjà été décrits dans l'art antérieur. Parmi ceux-ci, on peut citer la méthode de « spin casting », aussi appelée centrifugation, utilisée par Wichterle (1960) pour la fabrication de lentilles de contact en hydrogel obtenus à partir
15 d'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA) catalysées, et dont le temps de gélification dépend entre autre de la température.

Une autre méthode de réalisation d'objets en hydrogels consiste en la gélification par refroidissement d'une solution polymérique à une température inférieure à la température du point de gélification (Brevet FR 2 051 147). Le principal avantage de ce
20 procédé est la compensation de variation volumique de la solution polymérique placée à l'intérieur du moule. Ce procédé, qui est basé sur la gélification par abaissement de la température en dessous du point de gélification, ne permet pas à une solution copolymérique anionique d'AN69 (copolymère fourni par la Société GAMBRO) l'obtention d'hydrogels transparents, mais conduit au contraire à des hydrogels
25 translucides, non utilisables en chirurgie ophtalmologique réfractive.

D'autres objets en hydrogels peuvent être réalisés par découpe mécanique dans un bloc d'hydrogel à température ambiante, en utilisant les lames, des micro-scies ou des lasers, ou par découpe par micro-jet d'eau à très forte pression, ou par cryo-usinage à très
30 basse température. Cette méthode a également été testée pour la fabrication de lentilles en hydrogel à base de copolymère d'AN-69, mais sans succès.

Le copolymère AN-69 est utilisé depuis de nombreuses années pour la fabrication de membranes d'hémodialyse (J. Denis *et al.*, Gut, 1978, 19, 787-793). L'hydrogel issu de ce copolymère a également été utilisé pour l'encapsulation des îlots de Langerhans dans le développement du pancréas bio-artificiel (J. Honiger *et al.*, The International
35 Journal of Artificial Organs, 1994, 17, 046-052), ou encore pour l'encapsulation des

hépatocytes en vue de développer un foie bio-artificiel (J. Honinger *et al.*, *Biomaterials*, 1995, 16, 753-759 ; R. Sarkis *et al.*, *Transplantation*, 2000, Vol. 70, 58-64 ; *Journal of Hepatology*, 2001, 35, 208-216 ; E. Baldini *et al.*, *Transplantation Proceeding*, 2009, 41(4), 1367-1369). Dans des études de thérapie de la polyarthrite, des cellules murines ont également été encapsulées dans une fibre creuse en hydrogel d'AN-69 (N. Bessis *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1999, 117, 376-382), et dans les capsules réalisées avec ce même hydrogel (N. Bessis *et al.*, *Rhumatologie*, 2003, 70, 855-7). Des cellules produisant de l'érythropoïétine ont aussi été encapsulées dans des fibres creuses en hydrogel d'AN-69 (E. Payen *et al.*, *Haematologica*, 1999, 84, EHA-4). Aussi, le copolymère AN-69 a déjà largement démontré ses propriétés de biocompatibilité et d'hémocompatibilité, et ses capacités à ne pas activer le système du complément (J. Honinger *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 1997, 37, 548-553). L'hydrogel issu de ce copolymère est également largement utilisé dans le domaine de l'ophtalmologie. Des lentilles intra-cornéennes ont en effet déjà été réalisées à partir de ce copolymère (Brevet EP 0 347 267 ; L. Laroche *et al.*, *Macromol. Symp.*, 1995, 100, 51-55) et implantées sur des animaux, puis évalués cliniquement chez l'homme depuis 20 ans déjà. Le même hydrogel d'AN-69 a aussi été utilisé pour l'étude de la prolifération des cellules épithéliales pour le développement de lentilles d'épikératophakie (F. Maury *et al.*, *Journal of Materials Science-Materials in medicine*, 1997, 8, 571-576).

Le thermoformage de pastilles d'hydrogel pour la réalisation de lentilles intra-cornéennes a été exploité depuis la fin des années 80 par J. Honiger et L. Laroche. La qualité optique de ces lentilles était parfaite. Avant l'implantation dans la cornée, les lentilles étaient décontaminées avec de l'acide peracétique, puis rincées avec du sérum physiologique stérile. Les nouvelles exigences de la Pharmacopée, devenue plus sévères, peuvent exiger une stérilisation, et non plus seulement une décontamination, des objets implantables. En les stérilisant par les méthodes prescrites telles que la chaleur humide, les rayons gamma, ou les électrons accélérés, les lentilles thermoformées peuvent changer de forme, et leur puissance optique s'en trouve altérée.

Ainsi, le point faible des implants intra-cornéens issus des procédés décrits ci-dessus est leur capacité médiocre à conserver leur forme lors de l'étape de stérilisation.

La Demanderesse a ainsi cherché à fournir des hydrogels transparents et biocompatibles, pour leur mise en œuvre pour la préparation d'objets à usage médical ou chirurgical hautement fiables, et en particulier pour des implants oculaires présentant une perméabilité appropriée à différentes molécules biologiques.

Ainsi, le premier objet de l'invention est un procédé de fabrication d'un objet en

hydrogel biocompatible comprenant les étapes suivantes :

- (i) la préparation d'une solution polymérique par dissolution d'un copolymère d'acrylonitrile et d'un co-monomère oléfiniquement insaturé porteur de groupes anioniques dans un solvant aprotique, éventuellement en présence d'un non solvant,
- 5 (ii) la mise en forme et le début de la gélification de la solution polymérique obtenue à l'issue de l'étape (i) dans un moule ayant la forme de l'objet souhaité, ledit moule étant constitué en un matériau contenant ledit non solvant ou en un matériau perméable audit non solvant, ladite étape étant de préférence réalisée à température ambiante,
- 10 (iii) l'immersion de l'objet en cours de gélification issu de l'étape (ii) dans un non solvant, pendant une durée suffisante pour permettre l'échange total du solvant par ledit non solvant, et obtenir l'objet en hydrogel.

De manière tout à fait inattendue, la Demanderesse a constaté que l'utilisation d'un moule réalisé en un matériau spécifique constitué de non solvant et perméable audit
15 non solvant permettait à la fois d'assurer un échange entre le solvant présent au sein de la solution polymérique et le non solvant au moment de l'étape de gélification, et de former un hydrogel (dans le cas où le non solvant est de l'eau) ayant la forme désirée. En effet, c'est la présence du non solvant au sein du moule qui fait gélifier la solution polymérique moulée. Les implants oculaires et/ou intra-cornéens en hydrogel obtenus à l'issue du
20 procédé de l'invention présentent, outre leur caractère d'inertie vis-à-vis des cellules biologiques :

- d'excellentes propriétés optiques : transparence parfaite à la lumière visible, absorption des rayons UV, indice de réfraction voisin de celui de la cornée,
- de très bonnes propriétés physico-chimiques : haute perméabilité à l'eau, au
25 sérum physiologique, aux petites et moyennes molécules, une perméabilité aux gaz dissous, une haute hydrophilie, une nature chimique dépourvue de groupements toxiques,
- une excellente stabilité dimensionnelle,
- des propriétés biologiques particulières : non-biorésorbable dans le milieu physiologique, stérilisable et/ou re-stérilisable, bonne résistance au vieillissement dans ce
30 milieu, bonne tolérance tissulaire des sites d'implantation dans le stroma cornéen (sans provoquer d'altération de l'épithélium et de l'endothélium cornéens), faible affinité aux protéines.

La dissolution de l'étape (i) peut être réalisée, sous agitation, à une température allant de la température ambiante jusqu'à 70°C, et de préférence à une température
35 d'environ 50°C.

L'étape (i) du procédé de l'invention consiste en la préparation par dissolution d'un copolymère acrylonitrile/co-monomère présentant avantageusement un rapport molaire allant de 90/10 à 100/0, et de préférence allant de 95/5 à 99/1.

Selon un mode de réalisation avantageux, les groupes anioniques du co-monomère oléfiniquement insaturé sont choisis parmi les groupes sulfonate, carboxylate, phosphate, phosphonate et sulfate.

Le copolymère acrylonitrile/co-monomère est avantageusement un copolymère acrylonitrile-méthallylsulfonate de sodium tel que le copolymère AN-69 (fournisseur GAMBRO). Ces copolymères ne présentent pas d'interaction avec les cellules et ont donc une tolérance nettement améliorée.

Le solvant aprotique dans lequel le copolymère acrylate/co-monomère est dissous est avantageusement choisi parmi les solvants aprotiques polaires organiques ou inorganiques, et de préférence parmi le diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO), la N,N-diméthylacétamide (DMAC), la N-méthylpyrrolidone (NMP).

Le non solvant est choisi parmi l'eau, les solutions aqueuses de sel minéral et les solutions aqueuses de sel organique.

Selon une disposition avantageuse de ce mode de réalisation, lorsque le non solvant est une solution aqueuse de sel, ladite solution est à une concentration comprise entre 0,5 et 5% en poids, de manière à obtenir dans la solution polymérique une concentration en sel comprise entre 0,03 et 1% en poids, et de préférence entre 0,05 et 1%.

De manière encore plus préférée, les sels minéraux et organiques sont le chlorure de sodium (solution physiologique) ou de potassium, l'iodate de sodium ou de potassium, le bicarbonate de sodium ou de potassium, le chlorate de sodium ou de potassium, le périodate de sodium ou de potassium, le nitrate de sodium ou de potassium, le citrate de sodium ou de potassium, le tartrate de sodium ou de potassium, l'ascorbate de sodium ou de potassium, l'acétate de sodium ou de potassium, le lactate de sodium ou de potassium. La solution aqueuse de sel préférée est une solution de chlorure de sodium.

Selon un mode de réalisation avantageux, le moule de l'étape (ii) est un moule en hydrogel.

Au sens où l'entend l'invention, un hydrogel est un matériau constitué de chaînes de polymère ayant des sites hydrophiles.

Le moule de l'étape (ii) peut être un moule en hydrogel à base d'agarose, d'alginates, de polyhydroxyéthylméthacrylate (PHEMA), de polyhydroxypropylméthacrylate (PHPMA) ou de polyacrylate (de sodium ou de

potassium).

De manière avantageuse, le moule de l'étape (ii) est constitué :

- de 1 à 10% en poids, et de préférence de 2 à 6%, d'agarose ou d'alginate, et de
- 5 - de 90 à 99% en poids, et de préférence de 94 à 98%, d'eau ou d'une solution aqueuse de sel minéral ou d'une solution aqueuse de sel organique.

De manière particulièrement préférée, le moule de l'étape (ii) est un moule en hydrogel d'agarose.

Au cours de l'étape (ii) du procédé de l'invention, également connue sous le terme
10 d'étape de « démixtion » ou étape de « séparation de phase » de la solution polymérique homogène obtenue à l'issue de l'étape (i), un hydrogel se forme.

Selon le diagramme ternaire (copolymère/solvant/non solvant), la courbe d'équilibre sépare une zone où les trois composants sont miscibles d'une zone où les deux autres phases se forment (une phase solide riche en polymère, et une phase liquide pauvre
15 ou appauvrie en polymère). Au cours de la formation de l'hydrogel, le système évolue depuis la solution polymérique initiale jusqu'à une composition où tout le solvant est remplacé par le non solvant, ceci afin de transformer le gel en hydrogel. Le passage de la forme liquide à la forme gélifiée est déclenché par contact de la solution polymérique avec le non solvant contenu dans le moule de forme préalablement choisie en fonction de
20 l'application ultérieure visée. Les couches superficielles de la solution polymérique qui sont en contact direct avec la surface du moule contenant le non solvant, commencent à gélifier et prennent la forme du moule. Plus l'objet moulé a une épaisseur importante, plus le temps de gélification est long.

L'étape (iii) d'immersion de l'objet en cours de gélification peut être réalisée en
25 deux temps :

- dans un premier temps : immersion de l'objet en cours de gélification dans un bain froid de non solvant, de préférence à une température allant de 0 à 10°C, pendant une durée pouvant aller de 5 à 15 minutes, et
- dans un deuxième temps : immersion de l'objet en cours de gélification
30 dans un bain de non solvant à température ambiante, pendant une durée pouvant aller de 15 à 45 minutes, et de préférence pendant environ 30 minutes.

Après les étapes (i) à (iii), le procédé de l'invention peut également comprendre une étape optionnelle de stérilisation. Avantageusement, cette étape de stérilisation est
35 réalisée par radio-stérilisation, par exemple par rayons gamma ou par électrons accélérés, et de manière plus préférée par radio-stérilisation par rayons gamma ou par électrons

accélérés.

La présente invention concerne également les objets en hydrogel biocompatible obtenus selon le procédé de l'invention.

5 Le terme d'objet en hydrogel biocompatible doit être compris comme un objet fabriqué en un matériau non vivant utilisé comme un dispositif médical destiné à interagir au contact des systèmes biologiques, sans les dénaturer, c'est-à-dire sans entraîner d'anomalies dans le comportement des tissus cellulaires et sans provoquer d'intoxication des liquides biologiques circulant dans les viscères du corps humain ou animal. Ce contact qui est évident dans le cas d'un implant, doit être étendu aux contacts qui se
10 réalisent à la surface ou à l'extérieur du corps humain ou animal, comme par exemple ceux qui se produisent avec le sang dans le cas d'une hémodialyse ou avec la cornée dans le cas de lentilles de contact.

Ces objets peuvent être des films, fils, joncs ou implants à usage médical, biologique, ophtalmologique et/ou extra-ophtalmologique.

15 Selon un autre mode de réalisation avantageux, les objets en hydrogel biocompatible de l'invention sont des implants oculaires. Il peut s'agir de lentilles ayant ou non une puissance optique ou réfractive, et plus particulièrement des lentilles intra-cornéennes destinées à être implantées dans la cornée pour la correction de défauts de vision. De manière particulièrement préférée, les implants oculaires de l'invention sont
20 des lentilles intra-cornéennes pour la correction de la myopie, de l'hypermétropie, de la presbytie, du kératocône ou des ectasies post-LASIK (kératocône iatrogène). L'implantation dans la cornée d'un lenticule ayant une forme déterminée, la cornée étant par exemple découpée au laser femtoseconde, permet de remodeler de l'intérieur une cornée déformée par la maladie kératocônique.

25 Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront du complément de description qui suit, qui se rapporte à des exemples mettant en évidence les propriétés améliorées des objets en hydrogel biocompatible issus du procédé de l'invention.

30 **EXEMPLE** : Fabrication d'une lentille de contact en hydrogel de copolymère AN-69 selon le procédé de l'invention

Préparation d'un moule en hydrogel d'agarose :

Le moule en hydrogel d'agarose est préparé à partir d'une matrice en polypropylène (partie mâle et partie femelle) d'une lentille de contact, fournie par la
35 Société Essilor.

Une solution aqueuse d'agarose à 2-4% est préparée en dissolvant de l'agarose dans du sérum physiologique (à 0,9% de NaCl dans H₂O) à une température de 80°C. Elle est ensuite refroidie à une température de 40-50°C, puis versée dans la matrice en polypropylène (dans les deux parties séparément).

- 5 Après refroidissement à température ambiante, on démoule les deux parties du moule en agarose obtenu. Les deux parties du moule sont ensuite immergées dans une solution physiologique (à 0,9% de NaCl dans H₂O).

Préparation d'une solution polymérique :

- 10 Une solution polymérique répondant à la composition ci-après est préparée, sous agitation, et au bain-marie à une température de 60°C :

Constituants	% en poids
Copolymère AN-69 (extrait sec)	9
Diméthylformamide (DMF)	85
Solution physiologique (à 0,9% de NaCl dans H ₂ O)	6

Fabrication d'une lentille de contact :

Une goutte de la solution polymérique préalablement préparée est versée dans la partie femelle du moule en hydrogel d'agarose précédemment préparé. La partie femelle du moule est immédiatement fermée par la partie mâle.

- 15 Après 30 secondes, le moule est ouvert. On procède alors à l'extraction de la forme gélifiée de la lentille de contact. Celle-ci est immergée deux fois successives pendant 30 minutes dans 0,5 L d'une solution physiologique à température ambiante, ce qui conduit à un échange total du DMF (solvant) par la solution physiologique (non solvant).

- 20 On obtient ainsi une lentille de contact de 10 mm de diamètre ayant une épaisseur centrale de 0,3-0,4 mm. Elle présente une puissance optique de 2,5 D et une contenance hydrique (tenue en eau) moyenne de 75%.

La lentille de contact est ensuite soumise à une stérilisation aux rayons Gamma. La dose de rayons gamma absorbée est de 25 Gray (ou 2,5 MRad).

- 25 Après stérilisation, la lentille de contact est placée dans une capsule contenant du sérum physiologique.

On constate les observations :

- la forme de la lentille (convexe/concave) n'a pas été modifiée,
- la contenance hydrique a diminué de 2%,

- la puissance optique a très faiblement variée ($\pm 0,25$ D).

REVENDICATIONS

1. Procédé de fabrication d'un objet en hydrogel biocompatible caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- 5 (i) la préparation d'une solution polymérique par dissolution d'un copolymère d'acrylonitrile et d'un co-monomère oléfiniquement insaturé porteur de groupes anioniques dans un solvant aprotique, éventuellement en présence d'un non solvant,
- (ii) la mise en forme et le début de la gélification de la solution polymérique obtenue à l'issue de l'étape (i) dans un moule constitué en un matériau contenant ledit non
- 10 solvant ou en un matériau perméable audit non solvant,
- (iii) l'immersion de l'objet en cours de gélification issu de l'étape (ii) dans un non solvant.
2. Procédé selon la revendication 1 dans lequel le copolymère
- 15 acrylonitrile/co-monomère présente un rapport molaire allant de 90/10 à 100/0, et de préférence allant de 95/5 à 99/1.
3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2 dans lequel les groupes anioniques du co-monomère oléfiniquement insaturé sont choisis parmi les
- 20 groupes sulfonate, carboxylate, phosphate, phosphonate et sulfate.
4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel le copolymère acrylonitrile/co-monomère est un copolymère acrylonitrile-méthallylsulfonate de sodium.
- 25 5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 dans lequel le solvant aprotique est choisi parmi les solvants aprotiques polaires organiques ou inorganiques.
6. Procédé selon la revendication 5 dans lequel le solvant aprotique est choisi parmi le diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO), la N,N-diméthylacétamide (DMAC), la N-méthylpyrrolidone (NMP).
- 30 7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 dans lequel le non solvant est choisi parmi l'eau, les solutions aqueuses de sel minéral et les solutions aqueuses de sel organique.

8. Procédé selon la revendication 7 dans lequel le non solvant est choisi parmi l'eau ou une solution aqueuse de chlorure de sodium.

5 9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 dans lequel le moule de l'étape (ii) est un moule en hydrogel.

10 10. Procédé selon la revendication 9 dans lequel le moule de l'étape (ii) est un moule en hydrogel à base d'agarose, d'alginate, de polyhydroxyéthylméthacrylate (PHEMA), de polyhydroxypropylméthacrylate (PHPMA) ou de polyacrylate.

11. Procédé selon la revendication 10 dans lequel le moule de l'étape (ii) est un moule en hydrogel d'agarose.

15 12. Procédé selon la revendication 10 ou la revendication 11 dans lequel le moule de l'étape (ii) est constitué :

- de 1 à 10% en poids, et de préférence de 2 à 6%, d'agarose ou d'alginate, et
- de 90 à 99% en poids, et de préférence de 94 à 98%, d'eau ou d'une solution aqueuse de sel minéral ou d'une solution aqueuse de sel organique.

20

13. Procédé selon l'une des revendications 1 à 12 dans lequel l'étape (iii) d'immersion est réalisée en deux temps :

- dans un premier temps : immersion de l'objet en cours de gélification dans un bain froid de non solvant, de préférence à une température allant de 0 à 10°C, et
- 25 - dans un deuxième temps : immersion de l'objet en cours de gélification dans un bain de non solvant, à température ambiante.

30

14. Objet en hydrogel biocompatible caractérisé en ce qu'il est obtenu selon le procédé tel que défini selon l'une des revendications 1 à 13.

15. Objet selon la revendication 14 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les films, fils, joncs ou implants à usage médical, biologique, ophtalmologique et/ou extra-ophtalmologique.

35

16. Objet selon la revendication 15 caractérisé en ce qu'il est sous forme d'un

implant oculaire.

17. Objet selon la revendication 16, dans lequel lesdits implants oculaires sont des lentilles intra-cornéennes pour la correction de la myopie, de l'hypermétropie, de la presbytie, du kératocône ou des ectasies post-LASIK.

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2013/054874

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C08F6/00 C08F6/06 A61F2/14 C08L33/20
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C08F A61F C08L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 630 638 A1 (INST NAT SANTE RECH MED [FR]) 3 November 1989 (1989-11-03) page 7, line 18 - line 23; examples 1,2,A,B	1-17
X	----- FR 2 810 552 A1 (UNIV PARIS CURIE [FR]) 28 December 2001 (2001-12-28) page 5, line 27 - page 6, line 7; examples 1-10 page 9, line 29 - page 10, line 24	1-17
X	----- EP 0 688 569 A1 (HOSPAL IND [FR]) 27 December 1995 (1995-12-27) page 3, line 30 - line 40; examples 1,3 ----- -/--	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">28 October 2013</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">20/11/2013</p>
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center;">Gold, Josef</p>
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2013/054874

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE COMPENDEX [Online] ENGINEERING INFORMATION, INC., NEW YORK, NY, US; 15 December 1997 (1997-12-15), HONIGER J ET AL: "New anionic polyelectrolyte hydrogel for corneal surgery", XP002715501, Database accession no. EIX98083993684 abstract -& JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, vol. 37, no. 4, 15 December 1997 (1997-12-15), pages 548-553, XP002715980, JOHN WILEY & SONS INC US DOI: 10.1002/(SICI)1097-4636(19971215)37:4<548: :AID-JBM14>3.0.CO;2-4 page 548 - page 553 -----</p>	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/054874

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2630638	A1	03-11-1989	AU 623137 B2 07-05-1992
			AU 3382089 A 02-11-1989
			CA 1340913 C 29-02-2000
			CN 1037830 A 13-12-1989
			DE 68913822 D1 21-04-1994
			DE 68913822 T2 25-08-1994
			DK 212789 A 03-11-1989
			EP 0347267 A1 20-12-1989
			ES 2062058 T3 16-12-1994
			FR 2630638 A1 03-11-1989
			IE 63102 B1 22-03-1995
			JP H0271751 A 12-03-1990
			PT 90429 A 30-11-1989

FR 2810552	A1	28-12-2001	AT 548414 T 15-03-2012
			AU 7065601 A 08-01-2002
			CA 2414521 A1 03-01-2002
			EP 1412421 A1 28-04-2004
			FR 2810552 A1 28-12-2001
			JP 2004501700 A 22-01-2004
			US 2004062809 A1 01-04-2004
			WO 0200775 A1 03-01-2002

EP 0688569	A1	27-12-1995	AT 183931 T 15-09-1999
			CA 2152128 A1 21-12-1995
			DE 69511783 D1 07-10-1999
			DE 69511783 T2 09-03-2000
			EP 0688569 A1 27-12-1995
			ES 2137473 T3 16-12-1999
			FR 2721217 A1 22-12-1995
			JP H0852209 A 27-02-1996
			US 5626760 A 06-05-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB2013/054874

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C08F6/00 C08F6/06 A61F2/14 C08L33/20 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C08F A61F C08L		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, COMPENDEX		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 630 638 A1 (INST NAT SANTE RECH MED [FR]) 3 novembre 1989 (1989-11-03) page 7, ligne 18 - ligne 23; exemples 1,2,A,B	1-17
X	FR 2 810 552 A1 (UNIV PARIS CURIE [FR]) 28 décembre 2001 (2001-12-28) page 5, ligne 27 - page 6, ligne 7; exemples 1-10 page 9, ligne 29 - page 10, ligne 24	1-17
X	EP 0 688 569 A1 (HOSPAL IND [FR]) 27 décembre 1995 (1995-12-27) page 3, ligne 30 - ligne 40; exemples 1,3	1-17
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 28 octobre 2013		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 20/11/2013
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Gold, Josef

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB2013/054874

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE COMPENDEX [Online] ENGINEERING INFORMATION, INC., NEW YORK, NY, US; 15 décembre 1997 (1997-12-15), HONIGER J ET AL: "New anionic polyelectrolyte hydrogel for corneal surgery", XP002715501, Database accession no. EIX98083993684 abrégé -& JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, vol. 37, no. 4, 15 décembre 1997 (1997-12-15), pages 548-553, XP002715980, JOHN WILEY & SONS INC US DOI: 10.1002/(SICI)1097-4636(19971215)37:4<548: :AID-JBM14>3.0.CO;2-4 page 548 - page 553 -----</p>	1-17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/IB2013/054874

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2630638	A1	03-11-1989	AU 623137 B2	07-05-1992
			AU 3382089 A	02-11-1989
			CA 1340913 C	29-02-2000
			CN 1037830 A	13-12-1989
			DE 68913822 D1	21-04-1994
			DE 68913822 T2	25-08-1994
			DK 212789 A	03-11-1989
			EP 0347267 A1	20-12-1989
			ES 2062058 T3	16-12-1994
			FR 2630638 A1	03-11-1989
			IE 63102 B1	22-03-1995
			JP H0271751 A	12-03-1990
			PT 90429 A	30-11-1989

FR 2810552	A1	28-12-2001	AT 548414 T	15-03-2012
			AU 7065601 A	08-01-2002
			CA 2414521 A1	03-01-2002
			EP 1412421 A1	28-04-2004
			FR 2810552 A1	28-12-2001
			JP 2004501700 A	22-01-2004
			US 2004062809 A1	01-04-2004
			WO 0200775 A1	03-01-2002

EP 0688569	A1	27-12-1995	AT 183931 T	15-09-1999
			CA 2152128 A1	21-12-1995
			DE 69511783 D1	07-10-1999
			DE 69511783 T2	09-03-2000
			EP 0688569 A1	27-12-1995
			ES 2137473 T3	16-12-1999
			FR 2721217 A1	22-12-1995
			JP H0852209 A	27-02-1996
US 5626760 A	06-05-1997			
