(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
8 juin 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/059029 A2

(51) Classification internationale des brevets : Non classée

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/050996

(22) Date de dépôt international :
28 novembre 2005 (28.11.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0412662 30 novembre 2004 (30.11.2004) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **CORNEAL INDUSTRIE** [FR/FR]; ROUTE DE PROMERY, ZONE ARTISANALE DE PRE MAIRY, F-74370 PRINGY (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant *(pour US seulement)* : **LEBRETON, Pierre** [FR/FR]; 6 AVENUE CHARLES DE GAULLE, F-74940 ANNECY LE VIEUX (FR).

(74) Mandataires : **LE ROUX, Martine** etc.; Cabinet BEAU DE LOMENIE, 158 Rue de l'Université, F-75340 PARIS Cedex 07 (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: VISCOELASTIC SOLUTIONS CONTAINING SODIUM HYALURONATE AND HYDROXYPROPYLMETHYL-CELLULOSE, PREPARATION AND USES

(54) Titre : SOLUTIONS VISCOELASTIQUES RENFERMANT DU HYALURONATE DE SODIUM ET DE L'HYDROXYPROPYLMETHYL- CELLULOSE, PREPARATION ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention concerns aqueous biocompatible viscoelastic solutions based on a mixture of sodium hyaluronate(s) (NaHA) and hydroxypropylmethycellulose(s) (HPMC), containing more than 1 to 2 wt. % of at least one sodium hyaluronate whereof the average molecular weight ranges between 1.10^6 g/mol and $3,5.10^6$ g/mol; and more than 0,2 to 1 wt. % of at least one hydroxypropylmethylcellulose whereof the average molecular weight ranges between 10 000 g/mol and 110 000 g/mol. The invention also concerns the preparation of said solutions and their use as accessories and/or temporary surgical implants in the form of hydrating implants.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet : - des solutions aqueuses viscoélastiques biocompatibles à base d'un mélange de hyaluronate(s) de sodium (NaHA) et d'hydroxypropylméthylœllulose(s) (HPMC), qui renferment ; + de 1 à 2 % en poids d'au moins un hyaluronate de sodium dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre 1.10^6 g/ml et $3,5.10^6$ g/mol ; et + de 0,2 à 1 % en poids d'au moins une hydroxypropylméthylcellulose dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre 10 000 g/mol et 110 000 g/mol ; - la préparation desdites solutions ; et - leur utilisation à titre d'auxiliaires et/ou implants temporaires de chirurgie ainsi qu'à titre d'implants d'hydratation.

WO 2006/059029 A2

Solutions viscoélastiques renfermant du hyaluronate de sodium et de l'hydroxypropylméthylcellulose, préparation et utilisations.

La présente invention a pour objet de nouvelles solutions viscoélastiques renfermant du hyaluronate de sodium (NaHA) et de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Il s'agit de solutions aqueuses biocompatibles, convenant tout particulièrement à titres d'auxiliaires et/ou d'implants temporaires de chirurgie. La présente invention a également pour objet la préparation et l'utilisation desdites solutions comme auxiliaires et/ou implants temporaires de chirurgie et comme implants d'hydratation.

Toute invasion chirurgicale est dommageable pour les tissus. Pour minimiser les dommages en cause, notamment dans des zones où les tissus sont particulièrement fragiles et/ou irremplaçables, il est connu d'utiliser des solutions viscoélastiques comme auxiliaires de chirurgie. De telles solutions protègent les tissus des instruments chirurgicaux et aident à la manipulation desdits tissus. Elles sont également utilisées pour maintenir des espaces ou volumes, pour éviter des coalescences de tissus annihilant de tels espaces ou volumes. Des solutions de ce type sont tout particulièrement utilisées en chirurgie ophtalmique, plus spécifiquement en chirurgie de la cataracte.

En référence à ladite chirurgie de la cataracte, il a ainsi déjà été proposé les produits commerciaux ci-après :

- le Viscoat®, par la société Alcon Surgical, Inc, qui renferme du hyaluronate de sodium (NaHA) et du sulfate de chondroïtine. Ce produit est aujourd'hui leader sur le marché ;
- les Healon® et Healon GV®, aujourd'hui commercialisés par la société A.M.O., les Amvisc® et Amvisc Plus®, aujourd'hui commercialisés par la société Bausch & Lomb, le Vitrax®, aujourd'hui commercialisé par la société A.M.O. et les Viscornéal® et Biocornéal®, commercialisés par la Demanderesse, qui renferment du hyaluronate de sodium (NaHA) ;
- l'Orcolon®, par la société Optical Radiation Corporation, qui renfermait un polyacrylamide, aujourd'hui non disponible ; et
- l'Occucoat®, par la société Storz, qui renferme de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).

Chacun de ces produits commerciaux présente des avantages et des inconvénients. Ainsi, le Viscoat® est très performant pour adhérer et protéger les tissus, notamment l'endothélium cornéen. Toutefois, en fin d'intervention, il est délicat de retirer ce produit de la chambre antérieure et pour l'insertion de lentilles intraoculaires, d'autres produits sont plus performants que lui.

Des produits du même type ont également été décrits :

- dans la demande WO-A-95 07085. Il est plus précisément décrit dans ce document des solutions ophtalmiques de mucopolysaccharide modifié, renfermant une fraction viscoélastique consistant en de l'acide hyaluronique substitué par des groupes acyle de 3 à 20 atomes de carbone, de l'acide hyaluronique (HA), de l'hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC) ou des mélanges de ces composés. Ladite fraction ne renferme pas de sulfate de chondroïtine. Des solutions HA (de faible ou forte masse moléculaire)/HPMC (de faible ou forte masse moléculaire) sont décrites, plus précisément des solutions de ce type renfermant 2 % en poids d'HPMC et 1 % en poids d'HA. Ces solutions ont été préparées et testées à l'échelle du laboratoire ;

- dans la demande WO-A-96 32929. Il est plus précisément décrit dans ce document des solutions renfermant une substance visqueuse ou viscoélastique, dans un véhicule aqueux à pH et osmolalité contrôlés. Ladite substance peut être choisie parmi l'acide hyaluronique ou l'un de ses sels et des mélanges acide hyaluronique ou l'un de ses sels/ cellulose modifiée ou collagène modifié. L'acide hyaluronique ou l'un de ses sels intervient à raison de 0,1 à 5 %, à une masse moléculaire comprise entre $0{,}5.10^6$ et $2{,}5.10^6$; la cellulose ou le collagène modifié à raison de 0,1 à 5 % également. Les solutions décrites ne sont pas réellement identifiées (aucune précision n'est fournie sur la masse moléculaire du collagène modifié ou de la cellulose modifiée, susceptible d'intervenir (l'inventeur a mis en évidence l'importance de la masse moléculaire de l'hydroxypropylméthylcellulose sur les qualités, notamment optiques, des solutions de l'invention (voir l'exemple 5 ci-après)) ... aucune information n'est donnée sur la réelle nature des composés associés dans les exemples 3 à 6 ... aucune information n'est donnée sur les mode de préparation et méthode de purification des produits) et elles n'ont visiblement été préparées et testées qu'à l'échelle du laboratoire.

Par ailleurs, WO-A-03 059391 décrit une méthode chirurgicale au cours de laquelle interviennent successivement :

- un agent viscoélastique à base d'un premier ingrédient (hyaluronate), puis
- une solution d'irrigation, très fluide, renfermant un deuxième ingrédient.

Il ne propose pas, pour utilisation dans le cadre de ladite méthode chirurgicale, de solutions incorporant lesdits deux ingrédients.

Les mélanges testés dans les exemples, représentatifs de mélanges réalisés *in situ* (à l'intérieur de l'oeil) ne sont pas des solutions au sens de l'invention (la solution d'irrigation ne fait que modifier les propriétés de surface de l'agent viscoélastique). Les mélanges réalisés *in situ* ne sont pas des mélanges homogènes et par ailleurs, des microbulles sont *a priori* inexorablement générées à l'interface agent viscoélastique/solution d'irrigation.

L'enseignement de WO-A-03 059391 n'anticipe ni ne suggère l'objet de la présente invention (solutions, caractérisées par la nature de leurs constituants, leurs concentrations et masses moléculaires respectives (voir ci-après), prêtes à l'emploi). Au contraire, on peut objectivement considérer qu'il éloigne dudit objet l'homme du métier. Ledit enseignement, d'utiliser successivement deux ingrédients, est loin de suggérer la possibilité de préparer préalablement (industriellement) des solutions incorporant ces deux types d'ingrédients.

Dans un tel contexte, il est proposé, selon l'invention, de nouvelles solutions viscoélastiques qui sont performantes, en terme de viscosité, d'élasticité, d'adhésion, d'étalement et de recouvrement des tissus ; et

qu'il est possible d'obtenir, présentant une grande qualité optique, dans des conditions industrielles intéressantes.

Les solutions de l'invention sont des solutions aqueuses viscoélastiques biocompatibles à base d'un mélange de hyaluronate(s) de sodium (NaHA) et d'hydroxypropylméthylcellulose(s) (HPMC). Elles renferment en fait au moins un hyaluronate de sodium (NaHA) d'une masse moléculaire moyenne donnée et au moins une hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC) d'une masse moléculaire moyenne donnée ; elles renferment généralement du hyaluronate de sodium (NaHA) d'une masse

moléculaire moyenne donnée et de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) d'une masse moléculaire moyenne donnée.

De façon caractéristique, les solutions aqueuses viscoélastiques biocompatibles de l'invention renferment :

- de 1 à 2 % en poids, avantageusement de plus de 1 à 2% en poids, d'au moins un hyaluronate de sodium dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre 1.10^6 g/ml et $3,5.10^6$ g/mol ; et
- de 0,2 à 1 % en poids, avantageusement de 0,2 à moins de 1% en poids, d'au moins une hydroxypropylméthylcellulose dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre 10 000 g/mol et 110 000 g/mol.

Le hyaluronate de sodium (NaHA) intervient principalement en référence aux propriétés rhéologiques tandis que l'hydroxypropylméthyl-cellulose (HPMC) intervient principalement en référence aux propriétés de surface.

De façon tout à fait inattendue, au sein des solutions de l'invention :

- ladite HPMC développe lesdites propriétés de surface, en intervenant à faible concentration ($\leq$ 1 % en poids, avantageusement < 1% en poids) et à une faible masse moléculaire ($\leq$ 110 000 g/mol). L'intervention d'une telle HPMC, de faible masse moléculaire, à faible concentration, facilite l'obtention des solutions de l'invention à l'échelle industrielle. Les problèmes de filtration et de qualité optique du produit (transparence, absence de bulles) restent, dans ces conditions, tout à fait gérables ;
- un effet de synergie est observé, avec une telle HPMC, sur la viscosité. Ceci est particulièrement intéressant dans un contexte d'utilisation des solutions pour maintenir des espaces ou volumes. En effet, plus le produit est visqueux et moins il est nécessaire d'en utiliser pour remplir un volume. Moins on en utilise et moins il est susceptible d'en rester dans l'œil après l'intervention. L'homme du métier n'ignore pas les risques inhérents à la non-évacuation de la totalité du produit introduit dans l'œil, risque d'élévation de la pression intraoculaire notamment.

Les variantes avantageuses ci-dessus peuvent être considérées indépendamment l'une de l'autre et, avantageusement, en combinaison l'une avec l'autre.

Les propriétés intéressantes des compositions de l'invention sont montrées dans les exemples ci-après.

De façon préférée, les solutions aqueuses viscoélastiques de l'invention renferment :

- de 1,2 à 1,8 % en poids d'au moins un hyaluronate de sodium dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre $1,6.10^6$ g/mol et 3.10^6 g/mol ; et

- de 0,35 à 0,8 % en poids d'au moins une hydroxypropyl-méthylcellulose dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre 10 000 g/mol et 50 000 g/mol.

De façon générale, et donc aussi dans le cadre de cette variante préférée, on associe avantageusement aux plus faibles concentrations les plus fortes masses moléculaires et vice-versa (on fait ainsi avantageusement intervenir un NaHA à 1,2 %, de masse moléculaire moyenne d'environ 3.10^6 g/mol ou un NaHA à 1,8 %, de masse moléculaire moyenne d'environ $1,6.10^6$ g/mol).

On rappelle ici, à toutes fins utiles, que les solutions de l'invention sont tout à fait susceptibles de renfermer au moins deux hyaluronates de sodium, de masses moléculaires moyennes différentes (comprises entre 1.10^6 g/mol et $3,5.10^6$ g/mol) et/ou au moins deux hydroxypropylméthylcelluloses, de masses moléculaires moyennes différentes (comprises entre 10 000 g/mol et 110 000 g/mol). Toutefois, elles renferment généralement un hyaluronate de sodium d'une masse moléculaire adéquate (comprise entre 1.10^6 g/mol et $3,5.10^6$ g/mol, avantageusement entre $1,6.10^6$ g/mol et 3.10^6 g/mol) et une hydroxypropylméthylcellulose d'une masse moléculaire adéquate (comprise entre 10 000 g/mol et 110 000 g/mol, avantageusement entre 10 000 g/mol et 50 000 g/mol).

Dans le cadre de variantes avantageuses, les solutions de l'invention renferment :

1,2 % en poids d'un hyaluronate de sodium dont la masse moléculaire moyenne est d'environ 3.10^6 g/mol ; ou

1,37 % en poids d'au moins un hyaluronate de sodium dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre 2.10^6 et 3.10^6 g/mol ; ou

1,8 % en poids d'un hyaluronate de sodium dont la masse moléculaire moyenne est d'environ $1,6.10^6$ g/ml.

Dans le cadre d'une autre variante avantageuse, à considérer indépendamment des ou en combinaison avec les variantes avantageuses ci-dessus, les solutions de l'invention renferment : 0,57 % en poids d'une hydroxypropylméthylcellulose dont la masse moléculaire moyenne est d'environ 20 000 g/mol.

Les solutions de l'invention, biocompatibles, sont avantageusement tamponnées à pH physiologique (pH = 7). Le tampon en cause est avantageusement un tampon phosphate.

Pour la préparation des solutions de l'invention, on préconise de procéder de la manière suivante :

- préparer du hyaluronate de sodium purifié, de masse(s) moléculaire(s) adéquate(s);
- préparer une solution purifiée adéquate (en référence à la concentration) d'hydroxypropylméthylcellulose(s), de masse(s) moléculaire(s) adéquate(s) ;
- dissoudre une quantité adéquate (en référence à la concentration) dudit hyaluronate de sodium purifié dans ladite solution ;
- homogénéiser la solution résultante ;
- débarrasser ladite solution résultante, des éventuels agglomérats qu'elle contient, par filtration.

Un tel procédé constitue le second objet de la présente invention.

Le hyaluronate de sodium (d'une masse moléculaire moyenne adéquate, comprise entre 1.10^6 g/ml et $3,5.10^6$ g/ml ou d'au moins deux masses moléculaires moyennes adéquates, comprises entre 1.10^6 g/ml et $3,5.10^6$ g/ml), intervient généralement à l'état de fibres tandis que l'hydroxypropylcellulose (d'une masse moléculaire moyenne adéquate, comprise entre 10 000 g/mol et 110 000 g/mol ou d'au moins deux masses moléculaires moyennes adéquates, comprises entre 10 000 g/mol et 110 000 g/mol) intervient généralement à l'état de poudre.

Les purifications sont menées indépendamment l'une de l'autre dans le cadre du procédé de l'invention. On précise ci-après des variantes avantageuses de mise en œuvre desdites purifications, particulièrement adaptées à la nature des produits en cause.

L'étape de filtration du mélange est avantageusement menée sur au moins un filtre de 5 µm.

Cette étape de filtration peut en tout état de cause être mise en œuvre dans des conditions et délais raisonnables, au vu des faible concentration et masse moléculaire de l'(des) hydroxypropylméthyl-cellulose(s) présent(s) dans la solution.

Pour l'obtention du hyaluronate de sodium purifié, on préconise, au vu de la forte viscosité des solutions renfermant ce produit, de mettre en œuvre la purification en amont. De façon avantageuse, on préconise de procéder comme suit.

On dissout des fibres de NaHA (de masse(s) moléculaire(s) adéquate(s)) à faible concentration. On filtre les solutions diluées obtenues sur des filtres de plus en plus fins. On préconise notamment de les filtrer successivement sur des filtres de 5 µm, 1 µm puis 0,22 µm.

Les solutions purifiées sont ensuite traitées de sorte qu'en leur sein, précipite le NaHA, purifié. La précipitation est généralement mise en œuvre dans l'alcool. A l'issue d'un séchage, on récupère des fibres de NaHA purifié. L'homme du métier connaît ce processus de purification du hyaluronate de sodium.

Un processus de ce type est difficilement applicable à l'hydroxypropylméthylcellulose qui ne présente pas les mêmes caractéristiques de solubilité que le hyaluronate de sodium. Pour être précipité, il doit être chauffé ; ce qui, en milieu industriel, peut entraîner une prolifération bactérienne, source d'endotoxines.

De plus, ce processus de purification ne résoud en rien les phénomènes d'opalescence.

Pour la préparation de solutions purifiées d'hydroxypropyl-méthylcellulose (solutions précurseurs), on préconise, selon l'invention, de procéder par filtration. La matière première est dissoute, la solution obtenue est homogénéisée puis filtrée. Elle subit en fait des filtrations successives, sur des filtres de plus en plus fins. On rappelle ici que de telles solutions sont difficilement filtrables et que bien évidemment la difficulté augmente avec la concentration en hydroxypropylcellulose.

On préconise de filtrer successivement sur des filtres de 5 µm, 1 µm puis 0,22 µm.

Ainsi, de manière particulièrement avantageuse, les solutions de l'invention sont obtenues, comme suit :

- la matière première (fibres) NaHA a été préalablement purifiée (par filtration d'une solution diluée de celle-ci, sur des filtres de 5 µm, 1 µm puis 0,22 µm) ;

- la matière première (poudre) HPMC a été dissoute dans une solution aqueuse adéquate. Ladite solution est successivement filtrée sur des filtres de 5 µm, 1 µm puis 0,22 µm ;

- le NaHA purifié est ajouté, en quantité adéquate, à la solution filtrée ; celle-ci est homogénéisé ;

- la solution homogénéisée est finalement filtrée sur un filtre de 5 µm.

Ce procédé de préparation des solutions de l'invention a notamment été mis en œuvre pour la préparation des solutions des exemples ci-après.

On peut par ailleurs avantageusement améliorer la qualité de la solution obtenue en mettant en œuvre sur celle-ci un dégazage. Un tel dégazage est destiné à débarrasser la solution viscoélastique obtenue des petites bulles de gaz, qu'elle est susceptible de renfermer.

La solution obtenue est ensuite généralement conditionnée puis stérilisée. Elle est généralement conditionnée dans des seringues.

On note incidemment ici que la stérilisation mise en œuvre est susceptible de modifier quelque peu les masses moléculaires des NaHA et HPMC présents dans la solution.

Selon son troisième objet, la présente invention concerne l'utilisation des solutions de l'invention comme auxiliaires et/ou implants temporaires de chirurgie et comme implants d'hydratation.

On a parlé d'auxiliaires et/ou d'implants temporaires de chirurgie dans l'introduction du présent texte. Les solutions de l'invention sont particulièrement performantes dans ce contexte d'utilisation, sont donc particulièrement performantes dans un contexte de chirurgie de la cataracte. Dans un tel contexte d'utilisation, les solutions de l'invention sont injectées, remplissent leur fonction, puis récupérées en fin d'intervention.

Le débouché desdites solutions n'est pas limité à ce contexte. Elles conviennent également parfaitement comme implants d'hydratation,

dans un contexte par exemple de méso-lifting. De tels implants d'hydratation sont injectés, remplissent leur fonction et disparaissent sur leur site d'injection. Ils y sont métabolisés.

Les solutions de l'invention sont généralement utilisées telles quelles mais il n'est pas exclu qu'il leur soit ajouté au moins un additif, qu'elles soient chargées en au moins un principe actif... Les implants (de chirurgie ou d'hydratation) et/ou auxiliaires mentionnés ci-dessus consistent donc ou consistent donc essentiellement en les solutions de l'invention.

On se propose maintenant d'illustrer l'invention et d'en mettre en avant l'intérêt par les exemples ci-après.

Les exemples 1, 2 et 3 montrent la synergie, annoncée ci-dessus sur la viscosité. La viscosité dynamique des gels testés a été mesurée avec un rhéomètre à contrainte imposée CARIMED CSL 500 (de TA Instrument), à une température de 25°C, avec un dispositif de mesure cône/plan (4 cm, 2°). La viscosité dynamique au repos est déterminée par une mesure à l'équilibre sous une contrainte de 1 Pa.

L'exemple 4 illustre les problèmes rencontrés à la filtration de solutions d'HPMC.

L'exemple 5 montre l'importance des paramètres : concentration et masse moléculaire de l'HPMC utilisé, sur la qualité optique de la solution.

Exemple 1

On a préparé trois solutions aqueuses à partir des ingrédients ci-après :

- fibres de NaHA, de masse moléculaire Mw $\approx 2.5.10^6$ g/mol ;
- poudre de HPMC, commercialisée par DOW, connue sous la dénomination de Méthocel, référencée E4M, de masse moléculaire Mw $\approx 86.10^3$ g/mol.

La première solution, renfermant le NaHA, à une concentration de 1,28 % en poids, présentait une viscosité au repos de 234 $\pm$ 10 Pa.s.

La seconde, renfermant l'HPMC, à une concentration de 2 % en poids (en deçà, les solutions sont si peu visqueuses qu'il n'est pas possible de mesurer leur viscosité avec la méthode employée), présentait une viscosité au repos de 4 Pa.s.

La troisième solution, solution de l'invention, renfermant le même NaHA à la concentration de 1,28 % en poids et la même HPMC à la concentration de 0,32 %, présentait une viscosité au repos de 417 $\pm$ 12 Pa.s. On observe donc une variation de + 183 Pa.s alors que la HPMC ne contribue normalement que faiblement à la viscosité (voir le 4 Pa.s énoncé ci-dessus, pour une concentration environ 6 fois plus importante).

Exemple 2

De la même façon, on a préparé trois solutions aqueuses à partir des ingrédients ci-après :

- fibres de NaHA, de masse moléculaire Mw $\approx 3.10^6$ g/mol ;
- poudre de HPMC, commercialisée par Dow, connue sous la dénomination de Méthocel, référencée E 50, de masse moléculaire Mw $\approx 20.10^3$ g/mol.

La première solution, renfermant le NaHA, à une concentration de 1,21 % en poids, présentait une viscosité au repos de 213 $\pm$ 9 Pa.s.

La seconde, renfermant l'HPMC, à une concentration de 2 % en poids, présentait une viscosité au repos de 0,05 Pa.s.

La troisième solution, solution de l'invention, renfermant le même NaHA à la concentration 1,21 % en poids et la même HPMC à la concentration de 0,47 % en poids, présentait une viscosité au repos de 234 $\pm$ 8 Pa.s. L'augmentation de viscosité observée dans ce cas là reste supérieure à celle attendue (synergie) mais est plus mesurée que celle observée dans l'exemple précédent.

Exemple 3

De la même façon, on a préparé trois solutions aqueuses à partir des ingrédients ci-après :

- fibres de NaHA, de masse moléculaire Mw $\approx 2{,}5.10^6$ g/mol ;
- poudre de HPMC, commercialisée par DOW, connue sous la dénomination de Méthocel, référencée E50, de masse moléculaire Mw $\approx$ 20 000 g/mol.

La première solution, renfermant le NaHA, à une concentration de 1,5 % en poids, présentait une viscosité au repos de 161 $\pm$ 2 Pa.s.

La seconde, renfermant le HPMC, à une concentration de 2 % en poids, présentait une viscosité au repos de 0,05 Pa.s.

La troisième solution, solution de l'invention, renfermant le même NaHA à la concentration de 1,5 % en poids et le même HPMC à la concentration de 0,57 %, présentait une viscosité au repos de 185 $\pm$ 7 Pa.s. L'effet de synergie est encore observé dans ce contexte.

Exemple 4

Des solutions homogènes d'HPMC sont obtenues par dissolution de quantités adéquates de poudres (Méthocel commercialisé par DOW) dans des solutions de tampon phosphate.

L'homogénéisation est obtenue par agitation mécanique, à température ambiante. Après 48 h d'agitation, les solutions sont purifiées, par filtrations successives, jusqu'à filtration sur des filtres de 0,2 µm.

On a mesuré la quantité de solution filtrée en fonction du temps. Les résultats obtenus, avec des HPMCs, de masse moléculaire et/ou à des concentrations différentes, sont indiqués dans le tableau ci-après.

HPMC	Concentration	Type filtration Qté/temps
HPMC 20 000 g/mol	0,57 %	Filtre 0,2 µm 4 000 ml en 10 min
HPMC 20 000 g/mol	2,0 %	Filtre 1,2 µm 115 ml en 20 min
HPMC 86 000 g/mol	1,5 %	Filtre 1,2 µm 2 ml en 30 min

Les chiffres ci-dessus confirment que plus la concentration en HPMC et/ou la masse moléculaire de HPMC est élevée, plus la filtration est difficile. L'intérêt économique de l'invention est évident.

On note incidemment que l'opération finale de filtration doit en fait être mise en œuvre, dans le cadre de l'invention, sur des solutions renfermant en sus de l'HPMC, le NaHA.

Exemple 5

On a préparé une solution de l'invention contenant :

1,2 % en poids de NaHA de Mw ≈ 3.10^6 g/mol ; et

1 % en poids de HPMC de Mw ≈ 110 000 g/mol.

La solution présente des phénomènes d'opalescence, encore tolérables, mais inéluctables.

Dans ces conditions limites de l'invention, en référence à l'HPMC (limites supérieures en concentration et en masse moléculaire), on n'obtient pas un produit de qualité optimale. On rappelle que ledit produit est généralement destiné à une utilisation en ophtalmologie...

On saisit ici tout l'intérêt des solutions de l'invention par rapport à celles de l'art antérieur décrites dans les documents WO-A-95 07085 et WO-A-96 32929, généralement plus concentrées en HPMC, éventuellement de plus forte masse moléculaire (préparées seulement à l'échelle du laboratoire).

REVENDICATIONS

1. Solution aqueuse viscoélastique biocompatible à base d'un mélange de hyaluronate(s) de sodium (NaHA) et d'hydroxypropylméthylcellulose(s) (HPMC), caractérisée en ce qu'elle renferme :

- de 1 à 2 % en poids, avantageusement de plus de 1 à 2% en poids, d'au moins un hyaluronate de sodium dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre 1.10^6 g/ml et $3,5.10^6$ g/mol ; et
- de 0,2 à 1 % en poids, avantageusement de 0,2 à moins de 1% en poids, d'au moins une hydroxypropylméthylcellulose dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre 10 000 g/mol et 110 000 g/mol.

2. Solution selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle renferme :

- de 1,2 à 1,8 % en poids d'au moins un hyaluronate de sodium dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre $1,6.10^6$ g/mol et 3.10^6 g/mol ; et
- de 0,35 à 0,8 % en poids d'au moins une hydroxypropylméthylcellulose dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre 10 000 g/mol et 50 000 g/mol.

3. Solution selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle renferme du hyaluronate de sodium d'une masse moléculaire adéquate et de l'hydroxypropylméthylcellulose d'une masse moléculaire adéquate.

4. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle renferme : 1,2 % en poids d'un hyaluronate de sodium dont la masse moléculaire moyenne est d'environ 3.10^6 g/mol ; ou

1,37 % en poids d'au moins un hyaluronate de sodium dont la masse moléculaire moyenne est comprise entre 2.10^6 et 3.10^6 g/mol ; ou

1,8 % en poids d'un hyaluronate de sodium dont la masse moléculaire moyenne est d'environ $1,6.10^6$ g/ml.

5. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle renferme : 0,57 % en poids d'une hydroxypropylméthylcellulose dont la masse moléculaire moyenne est d'environ 20 000 g/mol.

6. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est tamponnée à pH physiologique.

7. Solution selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle est tamponnée par un tampon phosphate.

8. Procédé de préparation d'une solution selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend :

- la préparation de hyaluronate de sodium purifié, de masse(s) moléculaire(s) adéquate(s) ;
- la préparation d'une solution purifiée adéquate d'hydroxypropylméthylcellulose(s) de masse(s) moléculaire(s) adéquate(s) ;
- la dissolution d'une quantité adéquate dudit hyaluronate de sodium purifié dans ladite solution purifiée ;
- l'homogénéisation de la solution résultante ; suivie de
- la filtration de ladite solution résultante.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que ladite préparation de hyaluronate de sodium purifié comprend la mise en solution, à faible concentration, de la matière première adéquate, des filtrations successives sur des filtres de plus en plus fins de la solution obtenue puis la précipitation de la matière première dissoute ainsi purifiée.

10. Procédé selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que ladite préparation de la solution purifiée d'hydroxypropylméthylcellulose(s) comprend des filtrations successives sur des filtres de plus en plus fins.

11. Auxiliaires et/ou implants temporaires de chirurgie, caractérisés en ce qu'ils consistent en ou consistent essentiellement en une solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 ou en une solution préparée selon l'une quelconque des revendications 8 à 10.

12. Implants d'hydratation, caractérisés en ce qu'ils consistent en ou consistent essentiellement en une solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 ou en une solution préparée selon l'une quelconque des revendications 8 à 10.