

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 097**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61L 27/54	(2006.01)
C08K 9/00	(2006.01)
A61L 27/36	(2006.01)
C08G 63/90	(2006.01)
C08J 7/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2013 PCT/FR2013/051990**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14037651**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2013 E 13766595 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2892940**

54 Título: **Método de tratamiento para la elaboración de implantes o prótesis de polímeros con liberación controlada de principios activos**

30 Prioridad:

04.09.2012 FR 1258210

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.05.2018

73 Titular/es:

**ANDRÉ, JEAN-MARIE (25.0%)
8 Rue des Fabres
13001 Marseille, FR;
BADENS, ELISABETH (25.0%);
FORZANO, OLIVIER (25.0%) y
MASMOUDI, YASMINE (25.0%)**

72 Inventor/es:

**ANDRÉ, JEAN-MARIE;
BADENS, ELISABETH;
FORZANO, OLIVIER y
MASMOUDI, YASMINE**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 666 097 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de tratamiento para la elaboración de implantes o prótesis de polímeros con liberación controlada de principios activos

5 La presente invención se refiere a un método de tratamiento para la elaboración de implantes o prótesis de polímeros, tal como por ejemplo lentes de contacto corneales, implantes intraoculares o implantes de ingeniería tisular, con liberación controlada de principios activos.

10 El método de acuerdo con la invención comprende una primera etapa denominada « de tratamiento previo » de dichos implantes o prótesis, y comprende una segunda etapa denominada « de impregnación » de estos últimos por principios activos.

15 La etapa denominada « de tratamiento previo » se realiza de forma ventajosa para la limpieza y la esterilización de los implantes o prótesis acondicionados inicialmente y/o no en una solución fisiológica, pero también puede estar asociada o acoplada a una segunda etapa que tiene como objeto interregional dichos implantes o prótesis de agentes activos farmacéuticos. En el segundo caso, la etapa de tratamiento previo se convierte en esencial para el método de tratamiento de acuerdo con la invención que tiene como objeto la elaboración de implantes o prótesis de polímeros capaces de liberar una cantidad controlada de principios activos. En efecto, la etapa de tratamiento previo permite disponer en particular de un material con un estado inicial reproducible y autoriza un control óptimo de la etapa de impregnación por principios activos de dichos implantes o prótesis.

20 Un objeto es todo implante o prótesis de polímeros destinado a ser impregnado con sustancias activas, tiene como objeto, pero se tendrá más interés de forma más particular en los implantes intraoculares (del tipo de los utilizados en cirugía de cataratas) y en las lentes de contacto corneales flexibles o rígidas. Entre otras aplicaciones, La invención se realizará de forma muy ventajosa para la impregnación de los implantes intraoculares y lentes de contacto hidrófilas conservadas en un líquido fisiológico o en cualquier otra solución acuosa apropiada, así como para la impregnación de los implantes intraoculares hidrófobos, sin embargo sin que esta realización se limite de forma exclusiva a este tipo de implantes y lentes.

30 De manera esquemática, la invención se realiza para la puesta en contacto en una celda, por ejemplo un autoclave, de los implantes o prótesis poliméricos con un fluido bajo presión de tipo CO₂ en fase supercrítica o subcrítica para eliminar el agua, los disolventes u otros compuestos contenidos en dichos polímeros, e indeseables. En esta etapa, las fases de presurización, de puesta en contacto prolongada de los polímeros con el fluido supercrítico, y de despresurización están, de forma esencial para la invención, totalmente controladas y definidas. Los polímeros tratados previamente de este modo se impregnan a continuación con principios activos en una celda alimentada con CO₂, en modo discontinuo o en modo continuo. Se deben tener las mismas precauciones de control del aumento y del descenso de la presión y/o temperatura.

40 Los principios activos son agentes activos farmacéuticos, elegidos de preferencia entre el grupo que comprende agentes antibióticos, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antihistamínicos, antiglaucomatosos, antiherpéticos, antivirales, antisépticos, anticuerpos, anti-VEGF (« Factor de Crecimiento Endotelial Vascular ») que presentan una actividad terapéutica.

45 De manera conocida, los sistemas de implantación a la liberación de principios activos son implantes capaces de liberar, una vez en su lugar en el paciente, principios activos (agentes antiinflamatorios, antiinfecciosos, etc.) directamente en la zona « diana », de manera regular y constante y a una dosis determinada previamente, para tratar dicha zona.

50 Estos sistemas permiten un tratamiento del paciente más fácil y controlado (el paciente ya no tiene necesidad de respetar un protocolo de cuidados limitante).

Sin embargo, la elaboración de estos sistemas encuentra varias dificultades:

55 • La técnica de impregnación de implantes o de prótesis poliméricos con principios activos en fase subcrítica o supercrítica se conoce, pero presenta el inconveniente principal de generar un fenómeno de formación de espuma o « foaming », es decir, la formación de burbujas o poros debido al inflamiento del polímero bajo la acción del fluido bajo presión (CO₂ por ejemplo) solo o combinado con agua presente en el implante, después de su desorción en el transcurso de la fase de despresurización. De forma más específica, los fluidos supercríticos y en particular el CO₂ supercrítico tienen un efecto clasifican de sobre los materiales poliméricos provocando su inflamiento. De acuerdo con las condiciones de puesta en contacto del fluido supercrítico y del material polimérico, las propiedades ópticas y mecánicas de los implantes se alteran, entrañando en particular la opacificación de los implantes intraoculares o la modificación de la porosidad de los implantes de ingeniería tisular (« armazón »). Este fenómeno se amplifica para los polímeros hidratados.

65 Por ejemplo se conoce el documento de patente US 2006/0008506 que describe un método para impregnar artículos terapéuticos u oftálmicos (por ejemplo lentillas) con sustancias medicamentosas, utilizando fluidos

comprimidos. La realización de este método por los autores de la presente invención ha demostrado que el agua que permanece y que está contenida en los artículos oftálmicos que son objeto de dicho documento de patente tiene tendencia a ser extraída de dichos artículos después de un tiempo de latencia indefinido y variable, pero jamás se puede asegurar que toda el agua se extraiga, en cada realización del método y para cada artículo oftálmico. Por lo tanto de ese modo no hay ni control de la cantidad de agua extraída - o al contrario del agua que permanece en el seno del implante -, ni control de la dosis de los principios impregnados. En cada realización del método, los resultados son diferentes. No hay ninguna reproducibilidad del modelo experimental.

Al tratarse en particular de implantes o prótesis poliméricos hidrófilos conservados y acondicionados antes de su impregnación en una solución acuosa (por ejemplo del líquido fisiológico), el fenómeno de formación de espuma se amplifica por la presencia de dicha solución en el seno de la matriz polimérica. En efecto, una cierta cantidad de la solución de acondicionamiento puede penetrar en dicho polímero y entonces se observa que la buena realización de la etapa de impregnación se dificulta de forma sistemática por el agua que se ha difundido en el seno de la matriz polimérica. De acuerdo con la cantidad de agua retenida por el polímero, la calidad de la impregnación y la cantidad de principios activos impregnados varían de un implante a otro, lo que no permite un control real de la dosis de principios activos contenidos por cada implante y que a continuación se liberará en el paciente.

Además, cuando se trata de implantes sobre prótesis oculares, la transparencia debe ser total para no dificultar la visión, y la opacidad debida al fenómeno de formación de espuma está totalmente excluida.

En la actualidad no existen técnicas que permitan obtener un estado inicial, estable y reproducible del polímero, antes de su internación, y sin degradación de sus cualidades.

- También existen tratamientos de impregnación de los soportes poliméricos por vía líquida a baja presión. En estos casos, como vector de impregnación existe la utilización de disolventes a menudo orgánicos, que pueden permanecer en estado de trazas residuales en el polímero. Sin embargo, estos disolventes tienen efectos tóxicos en el paciente y se deben evacuar al final del proceso. Por lo tanto hay que añadir al método etapas de tratamiento complementarias, por una parte que consumen energía y por otra parte que incluyen a menudo una etapa de secado que degrada las sustancias termolábiles impregnadas o que constituyen el implante una prótesis. Además, algunas trazas de disolvente residual pueden persistir en la muestra y provocar reacciones inflamatorias en el paciente, como por ejemplo, el « síndrome tóxico del segmento anterior » en el caso de los implantes intraoculares.

El método de acuerdo con la invención tiene como objeto solucionar estas limitaciones y evitar los inconvenientes mencionados anteriormente. Además, permite disponer de forma ventajosa en un mismo tiempo, De un material de implantación estéril.

Por último, el método de acuerdo con la invención permite evitar el fenómeno de « brillo » (deslumbramiento) observado frecuentemente después de la colocación en el paciente de implantes intraoculares de tipo acrílicos hidrófobos. Estos implantes poliméricos contienen, después de su fabricación, agua residual que tiene tendencia a vacuolizarse y a alterar de manera seria la visión del paciente. El tratamiento de estos implantes con el método de acuerdo con la presente invención y en particular con la etapa denominada « de tratamiento previo » permite extraer el agua residual en su totalidad lo que suprime entonces el fenómeno de vacuolización que provoca el brillo.

Por lo tanto, el método de acuerdo con la invención:

- Limpia de forma eficaz los implantes y prótesis poliméricos, al extraer totalmente el agua, los disolventes y también los monómeros u oligómeros residuales contenidas en la matriz polimérica;
- Esteriliza dichos implantes y prótesis de forma simultánea y sin añadir etapa complementaria;
- Evita la formación de espuma de los implantes y prótesis durante su tratamiento en medio supercrítico;
- Evita el fenómeno de « brillo » que aparece después del implante quirúrgico de los implantes intraoculares acrílicos hidrófobos
- Evita la toxicidad de los implantes o prótesis debida a la liberación de disolventes residuales, y en particular el « síndrome tóxico del segmento anterior » en el contexto de los implantes intraoculares;
- Asegura un estado inicial reproducible que permite de ese modo conducir de manera fiable a tasas de impregnación controladas de principios activos después de la impregnación de los implantes y prótesis;
- Permite una estandarización del material de implante antes de la impregnación;
- Es un método ecológico o « verde », fácil de realizar y con un coste relativamente moderado.

El método de acuerdo con la invención consiste en primer lugar en poner en contacto durante un tiempo determinado, un implante o prótesis poliméricos y un fluido a presión en fase supercrítica o subcrítica líquida, de tipo CO₂ supercrítico o subcrítico, en una celda que permite el control de las condiciones de temperatura y de presión. El aumento de la presión y en menor medida el aumento de la temperatura, deben ser lentos. La despresurización, realizada de preferencia en condiciones isoterma, se debe realizar con una cinética controlada y lenta. Es la etapa denominada « de tratamiento previo ».

Para la buena realización de la invención, una prioridad es controlar las condiciones de presurización y de despresurización, en particular las simétricas de aumento y de descenso de la presión. En menor medida, la temperatura de las condiciones de calentamiento y de enfriamiento pueden tener un efecto similar. En efecto, si el

aumento de presión es muy rápido, se producirá una alteración de las propiedades del polímero, incluso si la cinética de despresurización es lenta. De la misma manera, si el aumento de presión es lento, aunque la cinética de despresurización sea rápida, las propiedades también se verán alteradas.

5 El documento US 2006/0008506 mencionado anteriormente describe por ejemplo condiciones de presurización a 9 MPa y de temperatura a 40 °C durante un periodo de 30 minutos, seguido por una despresurización lenta de la celda (durante 1,5 minuto). Las condiciones de aumento de presión no se describen en el mismo ni se han estudiado. Sin embargo, los autores de la presente invención han demostrado que sin control a la vez de las condiciones de presurización y de despresurización, el fenómeno de formación de espuma es inevitable debido a la absorción bajo la acción del fluido a presión, de la mezcla de CO₂/solutos en el polímero y/o de la presencia de agua en los implantes hidratados.

Además, este documento (ni ningún otro desvelado en la técnica anterior) ni describe ni sugiere un tratamiento de los implantes o prótesis de polímero independientemente y con excepción de cualquier fase de impregnación. Por lo tanto, el documento US 2006/0008506 describe un tratamiento de los implantes con CO₂ supercrítico en presencia de un medicamento (Flubiprofeno). Sin embargo la presencia de un medicamento en el que el Flubiprofeno desempeña inevitablemente un papel en la naturaleza química de la fase fluida presente en la celda actuando sobre la polaridad, las propiedades de difusividad de la materia, las tensiones interfaciales, etc., de las fases en presencia, así como sobre la termodinámica del sistema (el número de fases de la naturaleza de las fases en presencia se modifican). La presencia del medicamento modificaba de ese modo las condiciones de eliminación del agua de los disolventes residuales de los implantes o prótesis poliméricos. De un implante a otro, permanece una cantidad variable de agua o de disolventes residuales, aumentando la degradación de su calidad y de sus propiedades.

Sin la etapa de tratamiento previo de acuerdo con la invención, no puede existir control de la calidad del agua extraída - o al contrario del agua que permanece en el seno del implante -, produciendo de ese modo una ausencia de control de la dosis de los principios impregnados.

Para la realización del método de acuerdo con la invención, la celda utilizada (de tipo autoclave), corresponde a cualquier celda que tenga capacidades para resistir en condiciones de presión elevada.

De acuerdo con una disposición ventajosa de la invención, la etapa de tratamiento previo con CO₂ se realiza en fase supercrítica. Un fluido se denomina supercrítico cuando se coloca en condiciones de temperatura y presión por encima de su punto crítico. Las propiedades de los fluidos supercríticos son intermedias entre las de los líquidos y los gases. Los fluidos supercríticos tienen una viscosidad aproximada a la de los gases, una densidad aproximada a la de los líquidos, una difusividad más elevada que la de los líquidos y una tensión interfacial que tiende hacia cero cuando la presión aumenta.

De acuerdo con otra disposición característica de la invención, la etapa de tratamiento previo con CO₂ se puede realizar en condiciones subcríticas. Un fluido se denomina subcrítico cuando se somete a una temperatura inferior a la temperatura crítica de dicho fluido.

Cuando la etapa de tratamiento previo se termina, se dispone de un material exento de trazas residuales de disolvente, agua, en ocasiones de monómeros, y estéril. Entonces es posible continuar con el método de tratamiento mediante la fase de impregnación de los implantes o prótesis con agentes activos farmacéuticos.

La realización del método de acuerdo con la invención se realiza en modo discontinuo o en modo continuo.

El modo en lotes, o discontinuo, es un sistema de producción con funcionamiento discontinuo, que imita el principio del tratamiento por lotes. En el caso de la impregnación, este régimen de funcionamiento permite una economía de principios activos y de CO₂ utilizados. En modo continuo, el fluido (CO₂) atraviesa de modo continuo el autoclave (se introduce en la celda y se evacúa en modo continuo).

Los objetos, ventajas y características del método de acuerdo con la invención aparecerán de nuevo mejor a partir de la descripción que sigue a continuación y de las figuras adjuntas en las que:

- La figura 1 es una vista esquemática de un ejemplo de banco experimental utilizado para la realización de la etapa de tratamiento previo de acuerdo con la invención.
- La figura 2 es una vista esquemática de un ejemplo de banco experimental utilizado para la etapa de impregnación en modo continuo de los implantes poliméricos de acuerdo con la invención.

De acuerdo con un primer modo preferente de realización de la invención (figura 1), la etapa de tratamiento previo de implantes o de prótesis de polímeros comprende, en modo discontinuo, las siguientes fases de realización:

- Las matrices poliméricas, es decir, los implantes o prótesis de polímeros a tratar con el fin de su impregnación, se introducen en una celda a alta presión o autoclave (3) en la que de preferencia se depositan sobre un soporte adaptado para recibirlas (4).

- A continuación la celda se alimenta de manera controlada (baja tasa de presurización) en CO₂. El CO₂ se obtiene a partir de una reserva, por ejemplo un tanque de una botella (1), y se conduce a la celda por una línea de alimentación (2).
- 5 - La celda se calienta con una velocidad de calentamiento controlada hasta alcanzar las condiciones subcríticas líquidas o supercríticas del CO₂, con una presión comprendida entre 5 y 20 MPa y una temperatura entre 20 °C y 50 °C. La tasa de presurización se elige en función de la naturaleza de la matriz polimérica y está comprendida de preferencia entre 0,01 y 1 MPa/min para la celda de impregnación.
- 10 - La celda a alta presión o autoclave se aísla durante un periodo de tiempo de varios minutos a una hora. El CO₂ en contacto con las matrices poliméricas solubiliza el agua, los disolventes, los monómeros u oligómeros residuales (así como cualquier otra sustancia de no deseable que pudieran contener dichas matrices).
- La celda a alta presión o autoclave a continuación se despresuriza lentamente en condiciones isotermas por medio de la línea de despresurización (5). La etapa de despresurización se debe realizar lentamente para evitar el fenómeno de formación de espuma de los polímeros. La tasa de despresurización se elige en función de la naturaleza de la matriz polimérica y está comprendida de preferencia entre 0,01 y 1 MPa/min.
- 15 - Los ciclos de presurización/despresurización de la celda a alta presión se pueden repetir, de 1 a 5 veces.

Este ejemplo de realización permite extraer el agua de los implantes en su totalidad, así como los disolventes, los monómeros residuales y cualquier otra sustancia no deseable, y optimizar al máximo el control de la fase de impregnación también en términos de eficacia de impregnación así como del mantenimiento de las propiedades ópticas y mecánicas de los implantes. Este modo de realización también consume poco CO₂.

De acuerdo con un segundo modo de realización, la etapa de tratamiento previo de los implantes o de las prótesis de polímeros se desarrolla en modo continuo. La realización del método comprende entonces las siguientes fases:

- 25 - Las matrices poliméricas, es decir, los implantes o prótesis de polímeros a tratar con el fin de su impregnación, se introducen en la celda a alta presión o autoclave, y, de preferencia, se depositan sobre un soporte adecuado.
- A continuación la celda se alimenta de manera controlada (baja tasa de presurización) y se calienta con una velocidad de calentamiento controlada hasta alcanzar las condiciones supercríticas o subcríticas líquidas del CO₂, con una presión comprendida entre 5 y 20 MPa y una temperatura entre 20 °C y 50 °C. La tasa de presurización se elige en función de la naturaleza de la matriz polimérica y está comprendida de preferencia entre 0,01 y 1 MPa/min para la celda de impregnación.
- 30 - Un flujo de CO₂ atraviesa a continuación la celda a alta presión durante un periodo de tiempo que puede variar de varios minutos a 1 hora. El caudal de CO₂ elegido está comprendido entre un intervalo de caudales que varían de varios gramos por hora a 1 kg/h.
- 35 - La celda a alta presión o autoclave a continuación se despresuriza lentamente en condiciones isotermas. La tasa de despresurización varía en función de la naturaleza de la matriz polimérica y de preferencia está comprendida entre 0,01 y 1 MPa/min.

La etapa de tratamiento previo con CO₂ de los polímeros permite obtener un material estéril exento de todas las sustancias susceptibles de perjudicarla completa realización de la fase de impregnación por los principios activos. La liberación de los compuestos tóxicos en el paciente se evita. Esta etapa puede ir seguida de la etapa de impregnación en fase supercrítica que también se puede realizar en modo discontinuo o en modo continuo. Las condiciones de aumento o descenso de la presión también se deben controlar durante esta fase de impregnación para evitar la formación de espuma. Al ser los implantes hidrófilos sensibles al fenómeno de formación de espuma, la extracción del agua residual durante la etapa de pretratamiento previo también permite limitar el fenómeno de formación de espuma en el transcurso de la impregnación,

- En modo discontinuo, la etapa de impregnación comprende las siguientes fases sucesivas:

- 50 a) Los implantes o prótesis de polímeros tratados previamente se introducen en la celda a alta presión de tipo autoclave y de preferencia se depositan sobre cualquier soporte adaptado para su recepción.
- b) En dicha celda o autoclave se depositan de varios miligramos a varios gramos de principios activos. Los principios activos son agentes activos farmacéuticos, elegidos de preferencia entre el grupo que comprende agentes antibióticos, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antihistamínicos, antiglaucomatosos, antiherpéticos, antivirales, antisépticos, anticuerpos, anti-VEGF (« Factor de Crecimiento Endotelial Vascolar ») que presentan una actividad terapéutica.
- 55 c) De acuerdo con la naturaleza del principio activo a impregnar, de un 1 a un 15 % en moles con respecto al CO₂ de un cosolvente de tipo conocido (por ejemplo: etanol) se introducen en el autoclave mediante una línea de alimentación asignada, y en la línea de evacuación se instala una trampa de disolvente.
- 60 d) La celda a continuación se alimenta con CO₂ de manera controlada (baja tasa de presurización) y se calienta con una velocidad de calentamiento controlada hasta alcanzar las condiciones supercríticas o subcríticas líquidas del CO₂, con una presión comprendida entre 5 y 20 MPa y la temperatura entre 20 °C y 50 °C. La tasa de presurización se elige en función de la naturaleza de la matriz polimérica y de preferencia está comprendida entre 0,01 y 1 MPa/min para la celda de impregnación.
- 65 e) La celda de alta presión o autoclave se aísla durante un periodo de tiempo de 30 minutos a 5 horas. Los principios activos se solubilizan en la fase supercrítica rica en CO₂ y la mezcla se difunde en el interior de las

matrices poliméricas.

f) Si se utiliza un cosolvente, una etapa de lavado, previa a la despresurización, se realiza mediante el paso en la celda de impregnación de un flujo de CO₂ con caudal constante, de varios gramos por hora a 1 kg/h, de una a 5 veces el tiempo de paso.

g) La celda a alta presión o autoclave se despresuriza a continuación lentamente en condiciones isotermas. La tasa de despresurización se elige en función de la naturaleza de la matriz polimérica y de preferencia está comprendida entre 0,01 y 1 MPa/min.

- En modo continuo (figura 2):

En modo continuo, el banco experimental se debe modificar: una segunda celda a alta presión que desempeña el papel de saturador (7) se debe añadir montaje arriba de la celda de impregnación. Un saturador es un aparato utilizado para solubilizar, generalmente a saturación, solutos en una fase fluida. Si se utiliza un cosolvente (por ejemplo etanol), el saturador se debe equipar con una línea de alimentación de cosolvente (6). En modo continuo, la etapa de impregnación comprende las siguientes fases sucesivas:

A. Las matrices poliméricas tratadas previamente se introducen en una celda a alta presión de tipo autoclave denominada « celda de impregnación » (9) y de preferencia se depositan sobre cualquier soporte adaptado para su recepción (4).

B. En el saturador se depositan de varios miligramos a varios gramos de principios activos (7).

C. La celda de impregnación y el saturador a continuación se alimentan con CO₂ de manera controlada (baja tasa de presurización) y se calientan con una velocidad de calentamiento controlada hasta alcanzar las condiciones supercríticas o subcríticas líquidas del CO₂, con una presión comprendida entre 5 y 20 MPa y una temperatura comprendida entre 20 °C y 50 °C. La tasa de presurización se elige en función de la matriz polimérica y de preferencia está comprendida entre 0,01 y 1 MPa/min para la celda de impregnación. El CO₂ se obtiene a partir de una reserva, por ejemplo un tanque o una botella (1), y se conduce a dichas celdas mediante una línea de alimentación (2).

D. Un flujo de CO₂ constante atraviesa el saturador en el que solubiliza los principios activos. El CO₂ cargado con principios activos (flujo de CO₂/principios activos) a la salida del saturador arrastra a continuación la celda de impregnación en la que está en contacto con las matrices poliméricas. El caudal de CO₂ puede variar entre varios gramos por hora y 1 kg/h. Esta etapa tiene una duración que varía de 30 minutos a 5 horas.

E. Si se utiliza un cosolvente, un caudal de cosolvente constante debe alimentar el saturador de 30 minutos a 5 horas, en una proporción molar de cosolvente/CO₂ comprendida entre un 1 y un 15 % en moles. A la salida del saturador, el flujo de CO₂/cosolvente/principios activos atraviesa a continuación la celda de impregnación en la que se encuentra en contacto con las matrices poliméricas

F. Si se utiliza un cosolvente, una etapa de lavado, previa a la despresurización, se realiza mediante el paso en la celda de impregnación de un flujo de CO₂ con caudal constante, de varios gramos por hora a 1 kg/h, de una a 5 veces el tiempo de paso.

G. La celda de impregnación y el saturador a continuación se despresurizó lentamente en condiciones isotermas por medio respectivamente de las líneas de despresurización 5 y 8. La tasa de despresurización se elige en función de la naturaleza de la matriz polimérica y de preferencia está comprendida entre 0,01 y 1 MPa/min para la celda de impregnación.

En el método que se ha descrito anteriormente, el cosolvente utilizado en la fase E se puede introducir de manera alternativa en la celda a alta presión antes de aumentar la presión en dicha celda, es decir al inicio de la fase C.

Por último, de acuerdo con otro modo de realización, la etapa de tratamiento previo con fluido a presión se puede acoplar a la etapa de impregnación en modo discontinuo o en modo continuo con condiciones de funcionamiento (presión, temperatura, caudales, duración) que pueden ser las mismas o diferentes para las dos etapas. El acoplamiento de las 2 etapas necesita la utilización de un saturador y el montaje experimental es similar al que se ilustra en la figura 2. Las matrices poliméricas secan a continuación en la celda de impregnación mientras que los principios activos se cargan en el saturador.

La etapa de tratamiento previo se realiza en la celda de impregnación como se ha descrito anteriormente, en modo discontinuo o en modo continuo, rodeando el saturador y evitando la etapa de despresurización. Al final del periodo de duración del tratamiento previo, la etapa de impregnación puede comenzar y cambie se puede realizar de un modo aceptable tanto en modo discontinuo como en modo continuo.

En modo discontinuo, el saturador cargado previamente con principios activos y aislados de la celda de impregnación se alimenta con CO₂ hasta alcanzar las condiciones de presión y de temperatura deseadas. Esta etapa se puede realizar en paralelo con la etapa de tratamiento previo.

El saturador y la celda de impregnación a continuación se conectan durante un periodo de tiempo determinado previamente de 30 minutos a 5 horas. En el caso de la utilización de cosolvente, es necesaria una etapa de lavado previa a la despresurización, como se ha descrito anteriormente.

5 El método de tratamiento en medio supercrítico para la elaboración de implantes o de prótesis de polímeros para la liberación controlada de principios activos es innovador por que comprende una primera fase de presurización con una cinética controlada, acoplada con una fase de tratamiento en medio supercrítico o subcrítico Y una fase de despresurización que sigue también una cinética controlada. Este tratamiento previo innovador, realizado antes de cualquier fase de impregnación y por lo tanto fuera de cualquier presencia de medicamentos, permite limpiar los implantes o las prótesis de polímeros, extrayendo las sustancias no deseables (agua, disolventes y monómeros residuales, ...) y esterilizándolos. El fenómeno de vacuolización observado frecuentemente para ciertas categorías de implantes se puede evitar. Este tratamiento previo asegura un estado inicial de los implantes o prótesis reproducible, permitiendo de ese modo llegar a tasas de impregnación de principios activos controlados.

10

REIVINDICACIONES

1. Método de tratamiento para la elaboración de implantes o de prótesis de polímeros con liberación controlada de principios activos que comprende una primera etapa denominada « de tratamiento previo », seguida por una etapa denominada "de impregnación" de los implantes o prótesis de polímeros tratados previamente con principios activos, comprendiendo la primera etapa:
- la introducción de los implantes o prótesis de polímeros en una celda a alta presión o autoclave,
 - la alimentación de la celda con CO₂ en una fase de presurización y de calentamiento que sigue una cinética controlada con una tasa de presurización comprendida entre 0,01 y 1 MPa/min, hasta alcanzar condiciones supercríticas o subcríticas líquidas del CO₂, con una presión comprendida entre 5 y 20 MPa y una temperatura entre 20 °C y 50 °C,
 - una fase de puesta en contacto de los implantes o prótesis de polímeros con el CO₂ en modo discontinuo o en modo continuo, comprendiendo la fase de puesta en contacto:
 - en el modo discontinuo: el aislamiento de la celda a alta presión o autoclave durante un periodo de tiempo de varios minutos a una hora, y
 - en el modo continuo: el arrastre de la celda a alta presión o autoclave por un flujo de cruce de CO₂ durante un período de tiempo que varía de varios minutos a 1 hora, estando el caudal de CO₂ comprendido entre un intervalo de caudales que varían de varios gramos por hora a 1 Kg/h,
- y
- una fase de despresurización que sigue una cinética controlada con una tasa de despresurización comprendida entre 0,01 y 1 MPa/min, en condiciones isotermas.
2. Método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que**, durante la primera etapa de tratamiento previo, los ciclos de presurización-despresurización de la celda a alta presión se repiten de 1 a 5 veces.
3. Método de tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 **caracterizado por que** la segunda etapa denominada « de impregnación », se realiza en modo discontinuo y comprende las siguientes fases sucesivas:
- a) Los implantes o prótesis de polímeros tratados previamente se introducen en una celda a alta presión de tipo autoclave
 - b) En dicha celda o autoclave se depositan de varios miligramos a varios gramos de principios activos
 - d) A continuación la celda se alimenta con CO₂ de manera controlada siguiendo una tasa baja de presurización y se calienta con una velocidad de calentamiento controlada hasta alcanzar las condiciones supercríticas o subcríticas líquidas del CO₂, con una presión comprendida entre 5 y 20 MPa y una temperatura entre 20 °C y 50 °C
 - e) La celda a alta presión o autoclave se aísla durante un periodo de tiempo de 30 minutos a 5 horas
 - g) La celda a alta presión o autoclave a continuación se despresuriza lentamente, en condiciones isotermas.
4. Método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que**:
- la fase d) va precedida por una fase c) en la que se introduce de un 1 a un 15 % en moles con respecto al CO₂ de un cosolvente en el autoclave, y
 - la fase g) va precedida por una fase f) en la que: una etapa de lavado, se realiza mediante el paso en la celda de impregnación de un flujo de CO₂ con caudal constante, de varios gramos por hora a 1 kg/h, de una a 5 veces el tiempo de paso.
5. Método de tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por que** la segunda etapa denominada «de impregnación», se realiza en modo continuo y comprende las siguientes fases:
- A. Los implantes o prótesis de polímeros tratados previamente se introducen en una celda a alta presión de tipo autoclave denominada «celda de impregnación»
 - B. En un saturador se depositan de varios miligramos a varios gramos de principios activos
 - C. A continuación la celda de impregnación y el saturador se alimentan con CO₂ de manera controlada siguiendo una baja tasa de presurización y se calientan con una velocidad de calentamiento controlada hasta alcanzar las condiciones supercríticas o subcríticas líquidas del CO₂, con una presión comprendida entre 5 y 20 MPa y una temperatura entre 20 °C y 50 °C
 - D. El flujo de CO₂/principios activos atraviesa la celda de impregnación en la que está en contacto con las matrices poliméricas, el caudal de CO₂ variando de varios gramos por hora a 1 kg/h, durante un periodo de tiempo que varía de 30 minutos a 5 horas
 - G. A continuación la celda de impregnación y el saturador se despresurizó lentamente en condiciones isotermas.
6. Método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado por que** la fase D. va seguida por:

- una fase E. en la que: un caudal constante de un cosolvente alimenta saturador con una proporción molar de cosolvente/CO₂ de un 1 a un 15 % en mmoles, durante un periodo de tiempo de 30 minutos a 5 horas, y el flujo de CO₂/cosolvente/principios activos atraviesa la celda de impregnación en la que está en contacto con las matrices poliméricas
- 5 • a continuación una fase F. en la que: una etapa de lavado se realiza mediante el paso en la celda de impregnación de un flujo de CO₂ de caudal constante, de varios gramos por hora a 1 kg/h, de una a 5 veces el tiempo de paso.
7. Método de tratamiento de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 6 **caracterizado por que** el cosolvente es etanol.
- 10 8. Método de tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes **caracterizado por que** los principios activos se eligen entre el grupo que comprende agentes antibióticos, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antihistamínicos, antiglaucomatosos, antiherpéticos, antivirales, antisépticos, anticuerpos, anti-VEGF (« Factor de Crecimiento Endotelial Vascular ») que presentan una actividad terapéutica.
- 15 9. Método de tratamiento para la elaboración de implantes o prótesis de polímeros con liberación controlada de principios activos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** los implantes o prótesis de polímeros son implantes intraoculares o lentes de contacto corneales flexibles o rígidas.

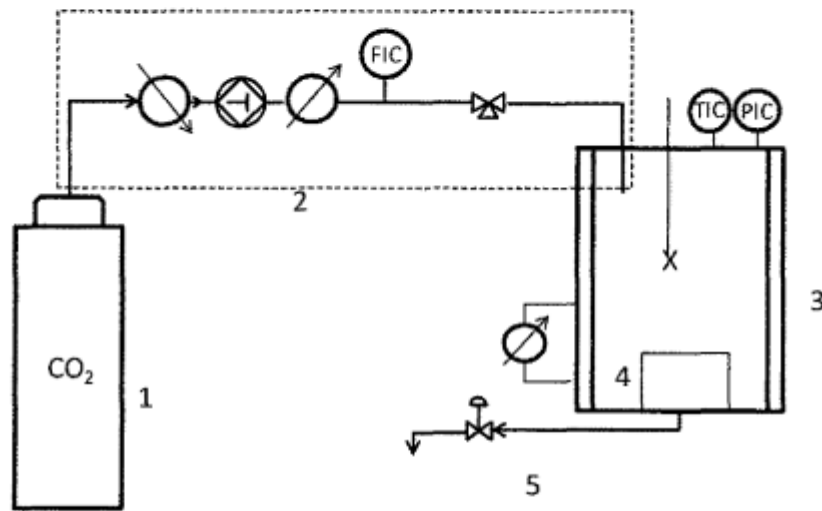


Figura 1

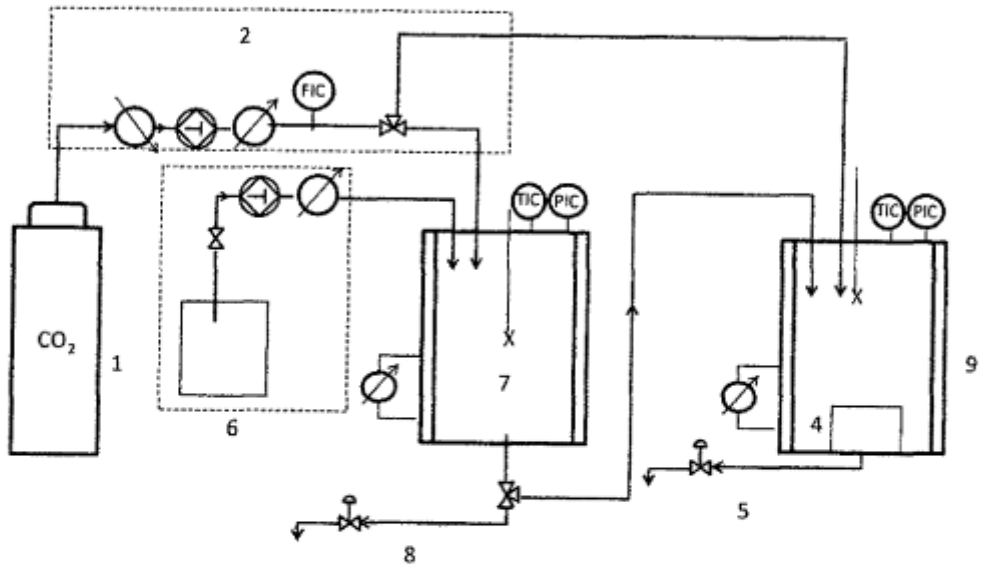


Figura 2