

## (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  
12 décembre 2013 (12.12.2013)

WIPO | PCT



## (10) Numéro de publication internationale

WO 2013/182798 A1

## (51) Classification internationale des brevets :

C08B 15/04 (2006.01) D06M 11/30 (2006.01)  
A61L 15/28 (2006.01) D06M 13/477 (2006.01)

(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.

## (21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2013/051255

## (22) Date de dépôt international :

3 juin 2013 (03.06.2013)

## (25) Langue de dépôt :

français

## (26) Langue de publication :

français

## (30) Données relatives à la priorité :

1255182 4 juin 2012 (04.06.2012) FR

(71) Déposant : SYMATESE [FR/FR]; Les Troques, F-69630 Chaponost (FR).

(72) Inventeurs : DAO, Vithuy; 65 boulevard Pasteur, F-94260 Fresnes (FR). MICHELOT, Robert; 16 rue des Violettes, F-92160 Antony (FR). HERBAGE, Benjamin; 12 quai Jean-Jacques Rousseau, F-69350 La Mulatiere (FR). FUCHEZ, Fabien; Lafarge, F-69770 Montrottier (FR). PEROUSE, Eric; 79 boulevard Suchet, F-75016 Paris (FR).

(74) Mandataires : BUCHET, Anne et al.; Cabinet Laurent & Charras, Le Contemporain, 50 chemin de la Bruyère, F-69574 Dardilly Cedex (FR).

(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))



(54) Title : OXIDIZED CELLULOSE-BASED MATERIAL, METHOD FOR OBTAINING SAME AND USE THEREOF AS COMPRESS

(54) Titre : MATERIAU A BASE DE CELLULOSE OXYDEE, SON PROCEDE D'OBTENTION ET SON UTILISATION COMME COMPRESSE

(57) Abstract : The present invention concerns a method for obtaining a solid material based on a polymer of which the cellobiose units display the following features: at least some of the cellobiose units have at least one carboxylic acid function carried by the C<sub>6</sub> carbon atom, the other C<sub>6</sub> carbon atoms carrying a primary alcohol function; and at least some of the cellobiose units have at least one of the two rings open between the C<sub>2</sub> and C<sub>3</sub> carbon atoms, the other C<sub>2</sub> and C<sub>3</sub> carbon atoms forming a ring and carrying an alcohol function. A material of this nature, advantageously a textile, can be used as a compress.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé d'obtention d'un matériau solide à base d'un polymère dont les unités cellobiose présentent les caractéristiques suivantes:  au moins une partie des unités cellobiose présente au moins une fonction acide carboxylique porté par le carbone C<sub>6</sub>, les autres carbones C<sub>6</sub> portant une fonction alcool primaire; et  au moins une partie des unités cellobiose présente au moins un des deux cycles ouvert entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, les autres carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> formant un cycle et portant une fonction alcool. Un tel matériau, avantageusement un textile, peut être utilisé comme compresse.

**MATERIAU A BASE DE CELLULOSE OXYDEE, SON PROCEDE D'OBTENTION ET SON UTILISATION COMME COMPRESSE**

**DOMAINE DE L'INVENTION**

5

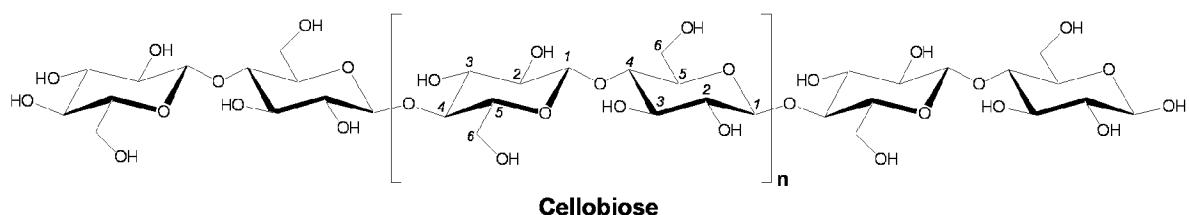
La présente invention propose un nouveau matériau solide à base de polymère contenant des unités cellobiose au moins partiellement oxydées, susceptible d'être utilisé dans le domaine médical, notamment en tant que compresse.

- 10 Un tel matériau, avantageusement un textile, peut être obtenu en soumettant un matériau solide à base d'un polymère contenant des unités cellobiose à un procédé en au moins deux étapes : une mise en contact avec un mélange oxydant comprenant un hypohalite, un halite, et un sel d'oxoammonium ou un précurseur dudit sel ; la mise en contact du matériau ainsi traité avec une solution d'acide périodique ou de l'un de ses sels ; puis 15 éventuellement la mise en contact du matériau ainsi traité avec un halite.

**ETAT DE LA TECHNIQUE**

- 20 Les compresses hémostatiques chirurgicales, ou compresses, doivent être hémostatiques, résorbables et facilement manipulables par les chirurgiens. Ces propriétés peuvent être obtenues grâce à des textiles à base de cellulose oxydée.

25 Pour rappel, la cellulose est un homopolymère appartenant à la classe des polysaccharides. Elle est formée d'un enchainement linéaire de molécules de glucose ou unités anhydroglucose (D-anhydroglucopyranose), reliées entre elles par des liaisons glycosidiques  $\beta$ -1,4. La cellulose peut être aussi définie comme un enchainement d'unités cellobiose :



30

Actuellement, de telles compresses sont obtenues en soumettant le textile à base de cellulose à l'action du  $\text{NO}_2$  en présence de solvants, tel que décrit par exemple dans le document EP 0 492 990. Ainsi, le produit de référence, actuellement commercialisé sous le nom de Surgicel<sup>®</sup>, est obtenu à l'aide d'un tel procédé.

35

Toutefois, cette technologie requiert des matières premières coûteuses, dangereuses et difficiles à recycler, ainsi qu'une installation exigeante. C'est pourquoi, il a été tenté de développer d'autres voies pour obtenir des compresses.

5 Le document WO 2009/016325 décrit un procédé d'oxydation alternatif de la cellulose au sein d'un tissu, à l'aide d'un système catalytique oxydant comprenant du 1-oxo-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyde (TEMPO), du NaBr et du NaClO. Cette réaction se déroule à basse température et à un pH basique devant être strictement contrôlé pendant la réaction.

10

Parallèlement, il est connu par exemple du document EP 2 216 345, que l'oxydation de la cellulose par un système oxydant comprenant du TEMPO, du NaClO et du NaClO<sub>2</sub> conduit à une cellulose partiellement oxydée sélectivement au niveau de l'alcool primaire en C<sub>6</sub>, présentant un degré de polymérisation élevé, une bonne résistance mécanique et 15 une bonne stabilité à la lumière.

Par ailleurs, Singh *et al.* ont décrit un procédé d'oxydation de la cellulose, basé sur l'utilisation du periodate de sodium. La cellulose ainsi traitée, qui présente des fonctions aldéhyde et une ouverture de cycle, montre une résorption *in vivo* lente. Ces fonctions 20 aldéhyde peuvent être utilisées pour immobiliser notamment des enzymes d'intérêt.

Il existe toutefois un besoin évident de développer de nouvelles compresses de cellulose oxydée. Des propriétés recherchées pour de telles compresses sont notamment :

- des propriétés hémostatiques satisfaisantes ;
- une résorption contrôlable, avantageusement de l'ordre de 2 semaines après 25 implantation dans l'organisme ;
- une bonne stabilité mécanique ;
- susceptibles d'être obtenues à l'aide d'un procédé peu coûteux et facilement transposable au niveau industriel.

30

## EXPOSE DE L'INVENTION

La présente invention propose un nouveau matériau solide à base de cellulose oxydée, utilisable en tant que compresse et susceptible d'être obtenu grâce à un procédé original.

35

Ainsi et selon un premier aspect, la présente invention propose un matériau solide à base d'un polymère contenant des unités cellobiose, dans lequel :

- au moins une partie des unités cellobiose présente au moins une des deux fonctions alcool primaire, portée par le carbone C<sub>6</sub>, oxydée en fonction acide carboxylique ;
- 5 et
- au moins une partie des unités cellobiose présente au moins un des deux cycles, ouvert entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par « matériau solide » aussi bien des 10 fibres ou micro fibrilles, que des assemblages de fibres ou des fibres solidarisées, sous la forme d'un fil, ou sous la forme d'un tissu formé de fils, tissés ou tricotés par exemple, ou bien sous la forme d'un non tissé, ou bien sous la forme d'une nappe de fibres formant une matrice orientée, ou bien encore sous forme de mousse ou de poudre.

15 Dans le cadre de la présente invention, on comprend par « fil », un assemblage linéaire de fibres (ou de microfilaments) liées entre elles de manière solidaire. Un fil de cellulose est donc à distinguer d'une fibre de cellulose, qui désigne un objet individuel et non un assemblage solidaire d'objets. Selon un mode de réalisation particulier, le matériau solide 20 ne correspond pas à des fibres individualisées. Typiquement, un fil est obtenu par filage de fibres du même type, mais peut également être obtenu par filage de fibres différentes, comme par exemple des fibres de cellulose en combinaison avec des fibres synthétiques.

Dans un mode de réalisation privilégié, les fils sont mis sous forme de tissu à l'aide du 25 tricotage. Différentes mailles peuvent être envisagées, notamment le jersey (classiquement tricoté avec un fil de 220 dtex à 42 filaments) ou le crochet (avantageusement tricoté avec du fil 110 dtex à 40 filaments).

De manière privilégiée, le matériau solide est un textile. Dans le cadre de l'invention, on 30 entend par « textile » un assemblage de fils ou de fibres, avantageusement solidarisées entre eux ou entre elles, formant une entité solide et insoluble. Ainsi et de manière appropriée, le textile peut être un tissu, avantageusement obtenu par tissage ou tricotage de fils, ou un non tissé obtenu par assemblage de fibres.

35 Le polymère constitutif des fibres du matériau selon l'invention contient des unités cellobiose. Il peut par exemple s'agir de cellulose naturelle ou de cellulose modifiée.

Dans le cas de la cellulose modifiée, il s'agit avantageusement de la viscose, qui correspond à de la cellulose régénérée.

5 Les fibres mises en œuvre selon l'invention sont obtenues par exemple à partir de cellulose naturelle, c'est-à-dire de fibres directement issues d'un végétal, soit en étant récoltées sur le végétal, soit en étant obtenues par un traitement mécanique du végétal, comme par un broyage, un pressage, un concassage et/ou une séparation. Les fibres de cellulose sont également des fibres de cellulose modifiée, c'est-à-dire de cellulose naturelle ou de cellulose naturelle solubilisée, ayant réagi avec un composant chimique.

10

Le terme « fibres de cellulose » inclut aussi, au sens de la présente invention, les fibres de cellulose régénérées, c'est-à-dire les fibres de cellulose naturelle, éventuellement modifiée, solubilisées dans un solvant, puis reformées sous forme de fibres.

15 15 Des exemples de fibres de cellulose naturelle d'origine végétale sont le coton, le chanvre, le jute ou la pulpe de bois. Ces fibres de cellulose peuvent aussi être d'origine bactérienne.

20 20 Les fibres de cellulose artificielle sont obtenues par un procédé de traitement de la cellulose naturelle.

L'expression « à base d'un polymère contenant des unités cellobiose » signifie que ce polymère constitue l'ingrédient majeur voire unique du matériau. Toutefois, il n'est pas exclu que le matériau comprenne d'autres constituants, par exemple au moins un autre 25 polymère ne contenant pas d'unités cellobiose tel que des polymères constitutifs des fibres synthétiques. Dans un mode de réalisation particulier, d'autres polymères contenant éventuellement des unités anhydroglucose peuvent être associés, tels que l'alginate, l'acide hyaluronique, l'amidon ou d'autres glycosaminoglycans.

30 30 On entend par « polymère contenant des unités cellobiose » un polymère qui comprend au moins deux unités cellobiose dans sa chaîne et dans un cas extrême qui est constitué uniquement d'unités cellobiose, tel que la cellulose.

35 35 Selon l'invention, ledit polymère est modifié, au moins partiellement, au niveau de ses unités cellobiose.

5 Selon une première caractéristique privilégiée du polymère, au moins une partie des unités cellobiose présente au moins une des deux fonctions alcool primaire, portée par le carbone C<sub>6</sub>, oxydée en fonction acide carboxylique. En d'autres termes, la fonction portée par le carboné C<sub>6</sub> est soit une fonction alcool soit une fonction acide carboxylique. La présence d'une fonction aldéhyde au niveau du C<sub>6</sub> est donc avantageusement exclue.

Au niveau d'une unité cellobiose du polymère, plusieurs cas de figure peuvent se présenter :

- 10 - les deux unités anhydroglucose formant l'unité cellobiose présentent une fonction alcool primaire (non modifiée) en C<sub>6</sub> ;
- les deux unités anhydroglucose formant l'unité cellobiose présentent une fonction acide carboxylique en C<sub>6</sub> ;
- une des deux unités anhydroglucose formant l'unité cellobiose présente une fonction acide carboxylique en C<sub>6</sub>, l'autre présentant une fonction alcool en C<sub>6</sub>.

15

15 Selon une seconde caractéristique privilégiée du polymère, au moins une partie des unités cellobiose présente au moins un des deux cycles ouvert entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>. En d'autres termes, les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> peuvent être non modifiés, c'est-à-dire qu'ils forment un cycle et portent une fonction alcool. Ainsi, la présence d'une fonction cétone au niveau de C<sub>2</sub> et/ou C<sub>3</sub> est avantageusement exclue. Alternativement, le cycle entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> peut être ouvert. Dans ce cas de figure et de manière avantageuse, les carbones C<sub>2</sub> et/ou C<sub>3</sub> peuvent porter des fonctions aldéhyde et/ou acide carboxylique, éventuellement fonctionnalisées. Des fonctions acétal et semi-acétal, résultant de la réaction des groupements alcool avec les groupes aldéhyde, peuvent également être 20 présentes.

25

A nouveau, au niveau d'une unité cellobiose du polymère, plusieurs cas de figure peuvent se présenter :

- 30 - les deux unités anhydroglucose présentent des carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> engagés dans le cycle et porteurs d'une fonction alcool (non modifiés) ;
- les deux unités anhydroglucose présentent un cycle ouvert entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, ceux-ci portant avantageusement des fonctions aldéhyde et/ou acide carboxylique, éventuellement fonctionnalisées ;
- une des deux unités anhydroglucose formant l'unité cellobiose présente un cycle 35 ouvert entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, ceux-ci portant avantageusement des fonctions aldéhyde et/ou acide carboxylique, éventuellement fonctionnalisées ; l'autre unité anhydroglucose est non modifiée, c'est-à-dire que les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> sont engagés dans le cycle et portent une fonction alcool.

Selon l'invention, ces deux caractéristiques doivent se retrouver dans le polymère, au niveau d'au moins une unité cellobiose ou éventuellement au niveau d'au moins deux unités cellobiose distinctes, chacune portant une des deux caractéristiques décrites ci-dessus.

5

Dans le cas où le polymère contenant des unités cellobiose est de la cellulose ou de la viscose, le polymère constitutif du matériau selon l'invention est donc un dérivé de cellulose ou de viscose, plus précisément un dérivé oxydé.

10 Selon un mode de réalisation privilégié et comme il sera détaillé ci-dessous, la première caractéristique peut être conférée au matériau en le soumettant à l'action d'un mélange oxydant comprenant un hypohalite, un halite et un sel d'oxoammonium ou un précurseur dudit sel. Toutefois, toute méthode de conversion du groupement alcool primaire porté par le carbone C<sub>6</sub> exclusivement en groupement acide carboxylique constitue une  
15 alternative envisageable à l'utilisation du mélange oxydant décrit ci-dessus. Ainsi d'autres procédés permettant l'oxydation sélective du carbone en C<sub>6</sub> d'une unité anhydroglucose peuvent être mis en œuvre, notamment à l'aide d'ions nitrosonium (essentiellement TEMPO et dérivés), avec ou sans catalyse par des éléments de transition, avec ou sans NaBr, avec ou sans enzyme oxydante, avec ou sans agent complexant, tel  
20 que par exemple décrit dans US 6,716,976.

Ainsi et à ce stade, au moins une partie, éventuellement toutes les unités anhydroglucose du polymère sont converties en unités glucuronique. Le polymère en présence correspond donc à un acide polyglucuronique.

25

Sans vouloir être lié à une quelconque théorie, cette première étape permettrait de contrôler l'acidité du tissu, propriété importante pour l'hémostase. Toutefois, à l'issue de cette étape, le matériau obtenu est peu résorbable, propriété améliorée grâce à la mise en œuvre de la deuxième étape du procédé selon l'invention :

30

Selon un mode de réalisation privilégié et comme il sera décrit ci-dessous, l'ouverture du cycle entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> est obtenue en soumettant le matériau à l'action d'une solution d'acide périodique ou de l'un de ses sels. Là encore, tout procédé alternatif permettant l'ouverture du cycle entre C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> et l'oxydation des fonctions alcool portées par ces carbones peut être mis en œuvre.

35

De manière connue, le traitement par le periodate entraîne, outre l'ouverture du cycle entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, l'oxydation des fonctions alcool portées par ces carbones en fonctions aldéhyde. Ces fonctions peuvent servir au greffage de molécules d'intérêt, telles que des enzymes, permettant ainsi de fonctionnaliser le matériau.

5

En outre, ces fonctions aldéhyde peuvent être converties en fonctions acide carboxylique. Ces fonctions acide carboxylique peuvent également être fonctionnalisées, de manière à générer par exemple des fonctions ester ou amide.

10 Ainsi, le matériau selon l'invention est riche en fonctions acide carboxylique qui peuvent être portées par :

- le carbone en C<sub>6</sub> ;
- le carbone en C<sub>6</sub> et le carbone en C<sub>2</sub> ;
- le carbone en C<sub>6</sub> et le carbone en C<sub>3</sub> ;
- le carbone en C<sub>6</sub>, le carbone en C<sub>2</sub> et le carbone en C<sub>3</sub>.

15 A noter que dans le cadre de l'invention, les fonctions acide carboxylique peuvent être sous forme protonée ou sous forme d'ion carboxylate, par exemple complexé à du calcium.

20

De manière avantageuse, le degré ou taux d'oxydation global du matériau selon l'invention, qui correspond à la conversion des fonctions alcool et/ou aldéhyde en fonctions acide carboxylique, est supérieur à 10%, avantageusement supérieur à 12%, voire supérieur à 15%.

25

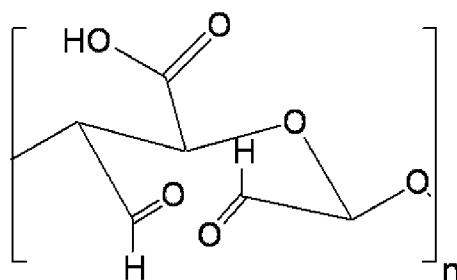
30 Pour rappel, le degré ou taux d'oxydation est défini comme la masse des groupements acide carboxylique contenus dans 100g du matériau. La mesure de l'oxydation du polymère, en particulier de la cellulose, peut être évaluée par exemple par titrimétrie, selon le protocole décrit par Sobue et Okubo en utilisant la méthodologie décrite dans la Pharmacopée US, par résonnance magnétique nucléaire (RMN) (Kumar *et al.*), ou encore par spectrométrie infra rouge (Fujisawa *et al.*).

Pour rappel et selon l'invention, le polymère doit présenter les deux caractéristiques précitées. En pratique, la chaîne polymérique peut présenter :

35 - des unités cellobiose présentant uniquement une ou les deux fonctions alcool primaire, portées par le carbone C<sub>6</sub>, oxydées en fonction acide carboxylique. L'éventuel carbone C<sub>6</sub> ne portant pas de fonction acide carboxylique porte une fonction alcool primaire. Par ailleurs, ces unités cellobiose restent non modifiées au

niveau des carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, c'est-à-dire que ceux-ci sont engagés dans le cycle et portent une fonction alcool ;

- des unités cellobiose présentant uniquement un ou les deux cycles ouverts entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>. L'éventuel cycle non ouvert entre C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> porte des fonctions alcool au niveau des carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>. Par ailleurs, ces unités cellobiose restent non modifiées au niveau du carbone C<sub>6</sub>, c'est-à-dire que celui-ci porte une fonction alcool primaire ;
- des unités cellobiose présentant à la fois au moins une des deux fonctions alcool primaire portée par le carbone C<sub>6</sub>, voire les deux, oxydée en fonction acide carboxylique et au moins un des deux cycles ouvert entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, voire les deux, comme illustré dans le schéma ci-dessous pour une unité anhydroglucose de cellobiose dans laquelle les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> portent des fonctions aldéhydes :



15 Dans le cadre de la présente invention, il a été démontré qu'un matériau solide, notamment sous forme de textile et présentant les caractéristiques structurales énoncées ci-dessus, pouvait être utilisé en tant que compresse médicale, susceptible de présenter les propriétés attendues en terme de stabilité mécanique, de tenue au vieillissement, de propriétés hémostatiques et de caractère résorbable.

20 Dans le cadre de l'invention, on entend par « stabilité mécanique » le fait que le matériau soit manipulable avec des ustensiles, notamment des pinces, ou même manuellement, tout en conservant une bonne tenue mécanique. La stabilité mécanique confère également au matériau la propriété de pouvoir être conservé plusieurs mois, voire plusieurs années, à 25 température ambiante, sans que son intégrité soit altérée.

Dans le cadre de l'invention, on entend par « hémostatique » le fait que le matériau soit capable d'arrêter les saignements lorsqu'il est appliqué localement.

Dans le cadre de l'invention, on entend par « caractère résorbable » le fait que le matériau soit totalement ou majoritairement dégradé *in vivo* 2 semaines après implantation, avantageusement après 1 semaine. La résorption peut être quantifiée visuellement, en observant le degré de dégradation du matériau, ou par tout autre méthode adaptée comme l'histologie par exemple.

En fonction de sa structure, le matériau selon l'invention présente un caractère résorbable modulable. Ainsi, selon les applications envisagées, il peut être implanté pour des durées variables : une implantation à court terme, se traduisant par une résorption totale du matériau au terme d'une durée maximale de 30 jours ou une implantation à long terme se traduisant par une résorption complète du matériau au terme d'une durée supérieure à 30 jours.

De manière générale, la présente invention présente un intérêt dans le domaine médical, ledit matériau pouvant être utilisé en tant que compresse, pansement implantable, prothèse, endoprothèse vasculaire ou matrice de recellularisation, pour une implantation ou une régénération d'organe.

Avantageusement, il s'agit d'une compresse. De manière classique, une compresse peut se présenter sous forme d'éponge ou de textile. Dans le cadre de l'invention, une compresse correspond préférentiellement à un textile obtenu à l'aide du procédé revendiqué.

Plus généralement, l'utilisation première du matériau solide selon l'invention dépend du type de matériau en présence :

- les fibres ou micro fibrilles peuvent être associées dans un non-tissé ou une mousse, d'où l'utilisation du matériau selon l'invention pour l'élaboration d'un non-tissé ou d'une mousse ;
- les fibres ou micro fibrilles peuvent être associées dans un fil, d'où l'utilisation du matériau selon l'invention pour l'élaboration d'un fil ;
- un fil peut être tissé ou tricoté pour former un tissu, d'où l'utilisation du matériau selon l'invention pour l'élaboration d'un tissu ;
- un tissu peut être utilisé comme compresse, d'où l'utilisation du matériau selon l'invention en tant que compresse ;
- les fibres ou micro fibrilles peuvent être divisées pour obtenir une poudre.

Dans le cadre de l'invention, il a été mis en évidence un procédé d'obtention d'un matériau présentant l'ensemble des caractéristiques mentionnées ci-dessus. Plus précisément, l'invention vise un procédé permettant d'obtenir un matériau solide à base d'un polymère dont les unités cellobiose présentent les caractéristiques suivantes :

- 5       ♦ au moins une partie des unités cellobiose présente au moins une fonction acide carboxylique porté par le carbone C<sub>6</sub>, les autres carbones C<sub>6</sub> portant une fonction alcool primaire ; et
- 10      ♦ au moins une partie des unités cellobiose présente au moins un des deux cycles ouvert entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, les autres carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> formant un cycle et portant une fonction alcool.

Selon l'invention, ce procédé comprend les étapes suivantes :

- 15      - une première étape de mise en contact d'un matériau solide à base de polymère contenant des unités cellobiose et d'un mélange oxydant comprenant un hypohalite, un halite et un sel d'oxoammonium ou un précurseur dudit sel ; puis
- 20      - une deuxième étape de mise en contact du matériau ainsi traité et d'une solution d'acide périodique ou de l'un de ses sels.

Selon un autre aspect, la présente invention vise un procédé de traitement d'un matériau solide à base de polymère contenant des unités cellobiose comprenant les étapes suivantes :

- 25      - une première étape de mise en contact du matériau solide et d'un mélange oxydant comprenant un hypohalite, un halite et un sel d'oxoammonium ou un précurseur dudit sel ; puis
- 30      - une deuxième étape de mise en contact du matériau ainsi traité et d'une solution d'acide périodique ou de l'un de ses sels.

Selon un mode de réalisation particulier et dans une troisième étape, le matériau ainsi traité est mis en contact avec une solution d'halite.

35      Ce procédé peut être mis en œuvre soit directement sur le matériau déjà mis en forme, à savoir un textile, soit sur des fils qui seront ensuite tissés ou tricotés, voire sur des fibres qui seront ensuite associées par électrospinning ou cardage/aiguilletage sous forme de non tissé, orienté ou non, ou de fils. De manière avantageuse, le procédé selon l'invention est mis en œuvre sur un matériau solide présentant sa forme finale, avantageusement sous forme de textile.

Il est toutefois envisageable de changer de forme de matériau entre les étapes. Ainsi et à titre d'exemple, la première étape peut être mise en œuvre sur des fibres qui pourront, entre les 2 étapes, être assemblées sous forme de non tissé ou de fil. De même, la première étape peut être réalisée sur des fils qui seront ensuite tricotés ou tissés, la 5 deuxième étape étant réalisée sur le tricot ou le tissu.

Avantageusement en amont du procédé selon l'invention, le matériau peut être soumis à une étape de désensimage permettant l'élimination des corps gras utilisés dans la filature. Ces corps gras sont essentiellement constitués d'huiles d'ensimage et de colle acrylate 10 enduits autour des filaments. Différents protocoles de désensimage sont connus de l'art antérieur et peuvent être mis en œuvre.

Selon un mode de réalisation particulier, le matériau solide à base de polymère comprenant des unités cellobiose, soumis au procédé selon l'invention, est dépourvu de 15 cellulose oxydée.

Par « dépourvu de cellulose oxydée », on entend, au sens de la présente invention, présentant un degré d'oxydation inférieur à 1%. Il s'agit de préférence des fibres de cellulose naturelle ou synthétique, ou bien des fibres synthétiques ou bien des fibres 20 naturelles contenant éventuellement de la cellulose, mais dépourvues de cellulose oxydée, c'est-à-dire n'ayant pas reçu de traitement chimique oxydant particulier.

Par fibres synthétiques, on entend des fibres qui n'ont aucun polymère précurseur naturel, tel que les fibres obtenues par polymérisation d'un monomère synthétique, par exemple 25 dérivé du pétrole.

Les fibres synthétiques, résorbables ou non, comprennent notamment les polyamides tels que les nylons, les polyesters, les polyacrylates, les polyuréthannes, des acides polylactiques et polyglycoliques, les polyéthylènes glycols, les poly- $\alpha$ -oléfines et les 30 polymères halogénés, leur copolymères ou leur combinaison.

La première étape du procédé selon l'invention est donc celle permettant l'oxydation sélective d'au moins un groupement alcool primaire situé en position 6 des unités cellobiose présentes dans le matériau solide.

35

Cette première étape est réalisée en présence d'un hypohalite, d'un halite et d'un sel d'oxoammonium ou d'un précurseur dudit sel, avantageusement en solution aqueuse.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par « précurseur de sel d'oxoammonium » une espèce chimique propre à générer un sel d'oxoammonium par réaction avec un des constituants du mélange oxydant, notamment par oxydation par un des constituants du mélange.

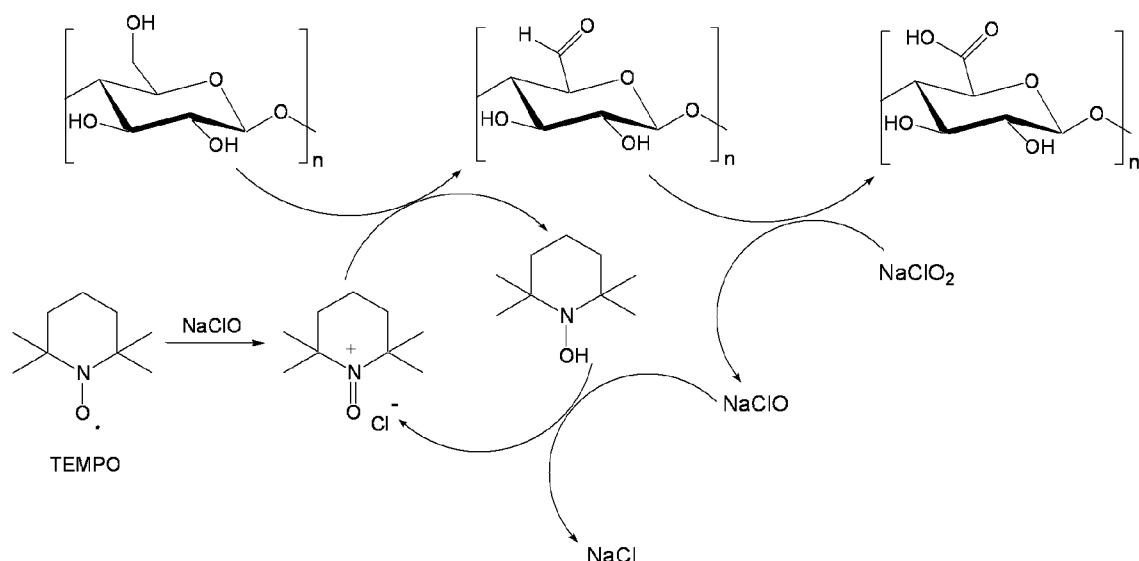
5

Les sels d'oxoammonium sont des oxydants hydrosolubles capables d'oxyder sélectivement les alcools primaires, lorsque la réaction se déroule dans des conditions appropriées de pH et de température. Les sels d'oxoammonium privilégiés selon l'invention sont les sels di-tert-alkylés, en particulier les sels de 1-oxo-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyde, appelés communément TEMPO, et ses dérivés.

10

Les sels d'oxoammonium, catalyseurs de cette première étape d'oxydation partielle, sont régénérés *in situ* par un système oxydant secondaire ou auxiliaire, en l'occurrence en présence d'un hypohalite, préférentiellement l'hypochlorite de sodium (NaClO). Ce dernier est à son tour régénéré *in situ* par la réaction d'un halite, préférentiellement le chlorite de sodium NaClO<sub>2</sub> après qu'il ait réagi avec les aldéhydes nouvellement formés par oxydation de l'alcool primaire en position 6.

15



Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, la première étape d'oxydation est réalisée en présence d'une quantité substœchiométrique de sel d'oxoammonium ou de l'un de ses précurseurs par rapport à la quantité d'unités anhydroglucose présentes dans le matériau traité. En pratique et de manière adaptée, le sel d'oxoammonium ou l'un de ses précurseurs représente de 0,0003 à 0,0006 mole par gramme de polymère contenant des unités cellobiose (cellulose).

20

25

A noter que pour les quantités de réactifs mentionnées dans la description, celles-ci correspondent au cas particulier où le polymère contenant des unités cellobiose est de la cellulose. Ainsi, dans le cas d'un mélange de polymères ou de polymères ne présentant pas uniquement des unités cellobiose, ces quantités sont calculées en fonction du nombre 5 d'unités cellobiose présentes.

Selon un autre mode de réalisation préféré de l'invention, la première étape d'oxydation est réalisée en présence d'une quantité en hypohalite stoechiométrique par rapport à la quantité d'unités anhydroglucose présentes dans le matériau traité, avantageusement de 10 0,0006 à 0,0049 mole d'hypohalite par gramme de polymère contenant des unités cellobiose (cellulose). Typiquement, une quantité de 0,0012 mole d'hypohalite par gramme de polymère contenant des unités cellobiose (cellulose) est utilisée.

Selon un autre mode de réalisation préféré de l'invention, la première étape d'oxydation 15 est réalisée en présence d'un excès stoechiométrique en halite par rapport à la quantité d'unités anhydroglucose présentes dans le matériau traité, avantageusement de 0,006 à 0,025 mole d'halite par gramme de polymère contenant des unités cellobiose (cellulose). Typiquement, une quantité de 0,012 mole d'halite par gramme de polymère contenant des unités cellobiose (cellulose) est utilisée.

20 Selon un mode de réalisation particulier, ces 3 constituants sont présents dans le mélange oxydant dès le début de la réaction.

De manière avantageuse, le mélange oxydant est formulé dans de l'eau déminéralisée, de 25 manière à ne pas perturber la force ionique et le pH.

Selon un autre aspect de l'invention, la première étape d'oxydation est avantageusement réalisée dans un milieu réactionnel dont le pH est neutre, voire légèrement acide, avantageusement compris entre 5 et 7. En d'autres termes, cette première réaction est 30 réalisée à pH compris entre 5 et 7.

Selon un autre aspect de l'invention, cette étape d'oxydation est préférentiellement réalisée à une température supérieure à 40°C, avantageusement de l'ordre de 60°C.

35 Typiquement, cette réaction d'oxydation se déroule pendant une durée comprise entre 1 et 6 heures, avantageusement de 4 à 5 heures.

Selon un mode de réalisation particulier, le matériau obtenu à l'issue de cette première étape présente un taux d'oxydation compris entre 10 et 16%, avantageusement compris entre 12 et 15%.

- 5 Un moyen radical pour stopper la réaction d'oxydation est d'ajouter au milieu réactionnel un alcool primaire, tel que l'éthanol, en excès qui va réagir avec le sel d'oxoammonium et diluer considérablement par effet de masse la réaction avec la cellulose.

10 A l'issue de cette première étape, il peut être utile de protoner les fonctions acide carboxylique présentes dans le matériau ainsi traité.

15 De manière classique, cette étape est réalisée par incubation du matériau dans un milieu de protonation. Ceci est avantageusement réalisé par incubation dans de l'acide chlorhydrique (HCl), avantageusement dans un ou plusieurs bains de HCl de 0,1 à 1 mol/l (N), pendant plusieurs heures.

En pratique et pour éviter des manipulations du matériau traité, le milieu d'oxydation peut être éliminé par vidange et remplacé par le milieu de protonation.

20 A l'issue de cette première étape d'oxydation, et éventuellement de protonation, le matériau est avantageusement lavé et séché.

25 Le lavage de la compresse se fait de manière avantageuse dans un milieu contenant un solvant et/ou de l'eau. Un alcool et/ou de l'eau déminéralisée et/ou de l'acétone constituent un milieu privilégié de lavage, par exemple de l'éthanol à 50% puis de l'éthanol à 95%.

Ces lavages peuvent être répétés et durent généralement quelques heures, avantageusement de 1 à 10 heures.

30 De manière appropriée, le matériau ainsi traité est séché par tout moyen adapté, notamment à l'air en statique ou dynamique ou encore sous vide, et ce avantageusement pendant plusieurs heures.

35 La deuxième étape d'oxydation est réalisée en présence d'acide périodique, ou l'un de ses sels, dans le milieu réactionnel. En d'autres termes, il s'agit d'incuber le matériau dans une solution d'acide périodique, ou de l'un de ses sels. Il s'agit avantageusement d'une solution aqueuse.

L'ion periodate est connu pour couper les glycols et les transformer en dialdéhydes. De cette façon, il n'y a pas coupure de la chaîne polymérique, mais plutôt acquisition d'une plus grande flexibilité par ouverture des cycles. Dans le cadre de l'invention, il a été montré qu'il était possible de moduler les propriétés de résorption du matériau traité en 5 jouant sur l'intensité (temps, température, concentration des réactifs, ...) de cette étape : plus la réaction est « poussée », plus le matériau obtenu se résorbe rapidement.

De manière avantageuse, l'acide périodique ou l'un de ses sels est présent à hauteur de 0,003 à 0,012 mole par gramme de polymère contenant des unités cellobiose (cellulose), 10 avantageusement 0,006 mole par gramme de polymère contenant des unités cellobiose (cellulose).

Avantageusement, le sel d'acide périodique est le periodate de sodium.

15 Selon un autre aspect de l'invention, la deuxième étape d'oxydation est réalisée à un pH compris entre 2 et 5, avantageusement égal à 3.

Selon un autre aspect de l'invention, cette deuxième étape est réalisée à une température comprise entre 5 et 60°C, avantageusement égale à 35°C.

20 En outre, la durée classique de cette étape est avantageusement comprise entre 1 et 6 heures, avantageusement égale à 3h.

De manière avantageuse, cette réaction se déroule à l'abri de la lumière.

25 Comme déjà dit, une troisième étape d'oxydation peut être mise en œuvre sur le matériau solide cellulosique ayant subi les deux premières étapes d'oxydation.

30 Cette troisième étape est alors réalisée en présence d'un halite, avantageusement en présence d'une solution aqueuse d'halite. Cette étape permet l'oxydation sélective des fonctions aldéhydes obtenues après la réaction au periodate en fonctions acide carboxylique. De préférence, l'halite est un chlorite, et encore plus préférentiellement le chlorite de sodium.

35 De manière avantageuse, la solution comprend de 0,0025 à 0,012 mole d'halite par gramme de polymère contenant des unités cellobiose (cellulose), avantageusement 0,006 mole par gramme de polymère contenant des unités cellobiose (cellulose).

Selon un mode préféré de réalisation, la troisième étape est réalisée à un pH compris entre 5 et 7, avantageusement égal à 5,8.

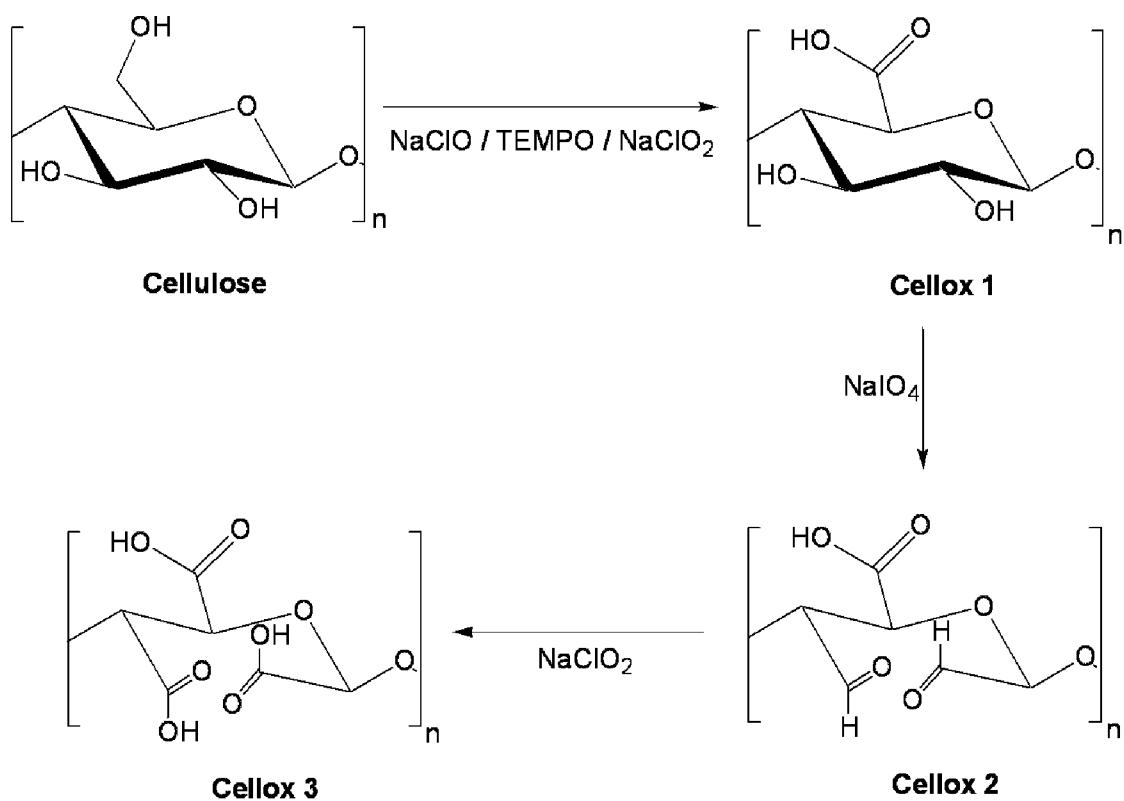
La température à laquelle se déroule cette réaction est avantageusement supérieure à 5 15°C, encore plus avantageusement égale à 35°C. Alternative, elle peut être réalisée à température ambiante.

Typiquement, la troisième réaction d'oxydation du matériau cellulosique est réalisée pendant une durée comprise entre 0,25 et 2 heures, avantageusement de 0,5 à 1 heure.

10

La conversion des fonctions aldéhyde en fonctions acide carboxylique permet, grâce à la mesure du taux d'oxydation, de quantifier la réaction ayant lieu à la seconde étape du procédé selon l'invention. Ainsi et selon un mode de réalisation privilégiée, la combinaison des étapes 2 et 3 permet une augmentation du taux d'oxydation comprise 15 entre 1 et 7%, avantageusement entre 2 et 4%.

Ainsi et selon la présente invention, l'oxydation des unités cellobiose a lieu selon le schéma suivant :



20

De manière avantageuse, à l'issue de chacune des étapes du procédé selon l'invention, le matériau est lavé dans un bain d'eau distillée et/ou d'éthanol et/ou d'acétone, éventuellement de manière répétée. Il est ensuite avantageusement séché comme décrit ci-dessus.

5

Ensuite, une éventuelle étape d'acidification ou de protonation, comme décrite ci-dessus, peut être mise en œuvre.

10 D'autre part et de manière connue, un matériau à base de cellulose oxydée doit présenter soit des fonctions acide carboxylique protonées, soit complexées avec des ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), pour développer les propriétés hémostatiques recherchées.

Dans le cas où il est souhaité un matériau oxydé présentant des fonctions acide carboxylique complexées avec des ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), plusieurs possibilités existent :

- 15 - soit l'oxydation est mise en œuvre à l'aide de réactifs se présentant sous forme de sels de calcium. Dans ce cas, à l'issue de la réaction, les fonctions acide carboxylique se présentent sous la forme  $(\text{COO})_2\text{Ca}$ .
- alternativement, il peut être envisagé de réaliser l'incubation en présence de la source de calcium (notamment acétate de calcium ou  $\text{CaCl}_2$ ), après l'oxydation ;
- 20 - une troisième possibilité consiste à incuber la compresse dans un milieu contenant une source de calcium, après l'étape de protonation. Là encore, des sources de calcium particulièrement adaptées sont l'acétate de calcium ou le  $\text{CaCl}_2$ . Dans cette nouvelle étape, les ions  $\text{Ca}^{2+}$  vont remplacer les protons des fonctions carboxylates.

25 A l'issue du procédé selon l'invention, le matériau traité subit un ou plusieurs lavages, avantageusement à l'éthanol, et un séchage, réalisés dans les conditions décrites ci-dessus.

30 Il peut également subir des traitements liés à l'application visée : conditionnement en emballages individuels, stérilisation, etc.

A noter que, comme démontré dans le cadre de la présente demande, l'ordre des deux premières étapes du procédé est crucial, notamment lorsqu'il est mis en œuvre sur un textile. En effet, l'inversion des deux étapes entraîne une dégradation du textile.

35

Le procédé selon l'invention susceptible d'être mis en œuvre sur tout matériau solide, et notamment sur un textile, présente de nombreux avantages parmi lesquels :

- il met en œuvre des réactifs peu coûteux, facilement manipulables et non dommageables pour l'environnement, contrairement au NO<sub>2</sub>.
- 5 - Lorsqu'il est mis en œuvre sur un textile, il permet d'obtenir un produit présentant des caractéristiques de résistance mécanique, d'hémostase et de résorption compatibles avec une utilisation en tant que compresse.
- Il permet de contrôler le degré et la régiosélectivité des réactions d'oxydation de manière précise. Ainsi, la première étape d'oxydation permet d'obtenir un degré d'oxydation supérieure ou égale à 10% voire supérieure ou égale à 12% ; la deuxième étape, lorsqu'elle est suivie d'une conversion des fonctions aldéhyde en acide carboxylique, permet encore d'augmenter le niveau d'oxydation au moins de 1%, voire de 7%.
- 10 - Il permet de contrôler les modifications oxydatives, alors que d'autres techniques telles que le NO<sub>2</sub> sont non sélectives : les fonctions alcool attaquées ainsi que les groupements formés ne sont pas contrôlés. A titre d'exemple, le NO<sub>2</sub> attaque le C<sub>6</sub> mais également les C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, au niveau desquels il engendre la formation aussi bien d'aldéhyde, d'acide carboxylique que de cétone (sans coupure du cycle dans ce dernier cas), tout en laissant des traces d'azote sur le produit final.
- 15

20

#### **EXEMPLES DE REALISATION**

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront mieux des exemples de réalisation présentés ci-dessous qui n'ont toutefois aucune portée limitative.

25

Ces exemples sont basés sur des tissus fabriqués à partir de fils de cellulose régénérée (ou viscose) tricotés, en maille crochet ou jersey.

#### **I/ Procédé d'obtention du matériau solide cellulosique :**

30

##### **1) Première étape :**

Cette étape permet l'oxydation partielle de la cellulose via la conversion de fonctions alcool primaire portées par le carbone C<sub>6</sub> des unités cellobiose en fonctions acide carboxylique.

35

Les conditions générales de cette étape sont décrites dans le Tableau 1 ci-dessous :

TEMPO (mole par gramme de cellulose)	0,0003 à 0,0006, par exemple 0,0006
NaClO (mole par gramme de cellulose)	0,0006 à 0,0049, par exemple 0,0012
NaClO <sub>2</sub> (mole par gramme de cellulose)	0,006 à 0,025, par exemple 0,012
pH du milieu réactionnel	5 à 7, par exemple 5,8
Température (°C)	60
Durée de la réaction (h)	1 à 6, typiquement de 4 à 5

Sous une hotte aspirante, 200 ml d'une solution tampon d'acétate de sodium (0,5 M, pH = 5,8) sont placés dans un erlen de 1 l, puis 0,12 mole de NaClO<sub>2</sub> sont ajoutés.

5 10 g de cellulose régénérée tricotée sont ensuite placés dans la solution de NaClO<sub>2</sub>. 0,006 mole de TEMPO et une solution aqueuse de NaClO à 2% en chlore actif (0,012 mol) sont ensuite ajoutés au mélange réactionnel. Le volume total du mélange réactionnel est 500 ml. L'rlen est fermé et placé dans un bain-marie thermostaté maintenu à une température de 60°C pendant une durée de 1 à 6 h, et typiquement de 4 à 5 h. L'oxydation est arrêtée

10 par addition d'un excès d'éthanol.

Le tissu de cellulose partiellement oxydée est essoré puis incubé pendant 12 h dans une solution aqueuse d'HCl 1N sur un agitateur orbital. La solution aqueuse d'HCl 1N est renouvelée et l'incubation est poursuivie pendant 2 h.

15 Le tissu de cellulose partiellement oxydée est essoré, puis lavé avec de l'éthanol à 50% pendant 1 h sur un agitateur orbital. Cette opération est renouvelée deux fois. Le tissu est alors essoré, puis lavé avec de l'éthanol à 95% pendant 1 h sur un agitateur orbital, puis enfin essoré et laissé sécher à l'air sous hotte aspirante pendant au moins 12 h.

20

## 2) Deuxième étape :

Cette étape permet l'ouverture du cycle entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> des unités cellobiose. Simultanément, les fonctions alcool portées par ces carbones sont oxydées en fonctions 25 aldéhyde.

Les conditions générales de cette étape sont présentées dans le Tableau 2 ci-dessous :

NaIO <sub>4</sub> (mole par gramme de cellulose)	0,003 à 0,012, par exemple 0,006
pH du milieu réactionnel	2 à 5, par exemple 3
Température (°C)	5 à 60, par exemple 35
Durée de la réaction (h)	1 à 6, par exemple 3

10 g du matériau obtenu à l'issue de la première étape d'oxydation partielle sont mélangés avec 0,06 mole d'ion periodate dans un erlen de 1 l. Le volume total du mélange réactionnel est 500 ml. Le pH est ajusté à 3 et la réaction est réalisée sous agitation pendant 3 h, à une température de 35°C et à l'abri de la lumière. Le matériau 5 cellulosique est ensuite rincé deux fois à l'eau distillée avant de subir une acidification et un lavage à l'éthanol, comme décrit plus haut.

3) Troisième étape (optionnelle) :

10 Cette étape permet l'oxydation des fonctions aldéhyde portées par les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> des unités cellobiose en fonctions acide carboxylique.

Les conditions générales de cette étape sont présentées dans le Tableau 3 ci-dessous :

NaClO <sub>2</sub> (mole par gramme de cellulose)	0,0025 à 0,012, par exemple 0,006
pH du milieu réactionnel	5 à 7, par exemple 5,8
Température (°C)	Supérieure à 15°C, par exemple 35°C
Durée de la réaction (h)	0,25 à 2, par exemple 1

15 10 g du matériau obtenu à l'issue des deux premières étapes sont mélangés avec 0,06 mole de chlorite de sodium préparé dans un tampon acétique à pH 5,8. La réaction est réalisée pendant 30 minutes, à la température ambiante. Le volume total du mélange réactionnel est d'environ 150 ml. Le matériau cellulosique est ensuite rincé deux fois à l'eau distillée avant de subir une acidification et un lavage à l'éthanol, comme décrit plus 20 haut. Le matériau est ensuite séché.

4) Suivi de la formation des fonctions aldéhyde :

La présence de fonctions aldéhyde a été suivie grâce au réactif Purpald® qui révèle leur 25 présence par l'apparition d'une coloration pourpre intense.

L'intensité de cette coloration a été gradée pour différents produits: de 0 pour une solution qui ne présente pas de coloration pourpre à +++ pour une solution pourpre très intense.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous :

Produit testé	Textile de cellulose non traité	Textile de cellulose après la première étape	Textile de cellulose après la seconde étape	Surgicel®
Intensité de la coloration pourpre	0	0	+++	++

5 Ces expériences révèlent que la première étape ne génère pas de fonctions aldéhyde au niveau du C<sub>6</sub>, alors que la deuxième étape entraîne concomitamment la coupure du cycle entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> et la génération de fonctions aldéhyde au niveau de ces carbones. Ce test s'avère également positif sur une compresse Surgicel® obtenu par un traitement au NO<sub>2</sub>.

## II/ Evaluation des propriétés physiques du matériau

10

### 1) Degré d'oxydation du tissu obtenu :

15 Le degré d'oxydation du tissu de cellulose partiellement oxydée représente la masse des groupements acide carboxylique contenus dans 100 g dudit tissu. Cette valeur est mesurée par titrimétrie, selon la méthode d'échange de calcium décrite par Sobue et Okubo, et recommandée par l'United States Pharmacopeia (USP, 1990).

20 Le degré d'oxydation de différents tissus (essai 1 : crochet ; essai 2 : jersey), obtenu à l'aide du procédé en deux étapes (TEMPO/NaClO/NaClO<sub>2</sub> puis NaIO<sub>4</sub>), a été mesuré.

20

Les conditions expérimentales et les degrés d'oxydation mesurés sont présentés dans le Tableau 5 ci-dessous :

		Essai 1	Essai 2
<b>Etape</b>	<b>Nature du tissu de cellulose</b>	crochet	Jersey
1	<b>TEMPO (mol/g de cellulose)</b>	0,0006	0,0006
	<b>NaClO (mol/g de cellulose)</b>	0,0012	0,0012
	<b>NaClO<sub>2</sub> (mol/g de cellulose)</b>	0,012	0,012
	<b>Température (°C)</b>	60	60
2	<b>Durée de la réaction (h)</b>	6	6
	<b>NaIO<sub>4</sub> (mol/g de cellulose)</b>	0,006	0,006
	<b>Température (°C)</b>	35	35
	<b>Durée de la réaction (h)</b>	3	3
<b>Degré d'oxydation produit (%)</b>		13,44	13,55

25 En conclusion, le taux d'oxydation est suffisant pour que le matériau obtenu à l'aide du procédé selon l'invention possède de bonnes propriétés hémostatiques.

2) Stabilité du tissu obtenu :

Le tissu de cellulose partiellement oxydée obtenu conserve une excellente résistance mécanique après 1 mois, dans une étuve à 60°C.

5 Cet échantillon conserve un bon aspect, sans dégradation. Ce même échantillon a été stérilisé par irradiation aux rayons  $\beta$ , puis a été soumis à un procédé de vieillissement qui n'a pas provoqué de dégradation du tissu.

10 Une stabilité équivalente à celle du produit Surgicel® a également été observée après 3 mois à 25°C et en humidité contrôlée, ou après un stress thermique à 60°C.

3) Degré de polymérisation apparent du tissu obtenu :

15 La mesure du degré de polymérisation apparent a été réalisée par la mesure de la viscosité suivant la norme NF G06-037 (décembre 1981).

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 6 ci-dessous :

Produit	Degré de polymérisation
Cellulose non traitée	270
Surgicel® (produit de référence)	20
Crochet (Essai 1)	20
Jersey (Essai 2)	20

En conclusion, le procédé selon la présente invention aboutit à un matériau (essais 1 et 2) avec un degré de polymérisation apparent, mesuré par la viscosité, du même ordre que le produit de référence (Surgicel®).

**III/ Evaluation des propriétés précliniques du matériau**

25 1) Résorption :

Les études précliniques ont été réalisées à l'aide de 3 types d'implants conformément à la norme ISO10993-6 (2007) :

- le Surgicel®, pris comme référence ;
- l'implant Test1 correspond, quant à lui, à un matériau de type jersey, traité selon la première réaction d'oxydation (NaClO, TEMPO et NaClO<sub>2</sub>) pendant une durée de 6 heures, puis selon la deuxième réaction d'oxydation au periodate pendant une durée de 6 heures ;

- l'implant Test2 a reçu un traitement équivalent à celui du Test1, à l'exception de la durée de la deuxième réaction d'oxydation au periodate, d'une durée de 3 heures seulement.

5 Ces études ont été menées sur 6 rats femelles de souche Sprague-Dawley. Les zones d'incision ont été tondues, les rats ont été anesthésiés. 2 incisions de chaque côté de la colonne vertébrale ont été effectuées (une incision dite craniale et une incision dite caudale). 4 implants de 1 x 1 cm ont été mis en place par animal. Les incisions du plan cutané ont été fermées par des agrafes.

10

Après 14 jours, les rats ont été sacrifiés par inhalation de CO<sub>2</sub>. Les produits ont été retirés et les sites d'implantation ont été prélevés et analysés macroscopiquement.

15 Au site d'implantation a été évaluée la présence d'une nécrose, d'un exsudat, d'une néovascularisation et d'une encapsulation, grâce à une grille de scores. L'échelle de note est la suivante : absent (0) ; réaction légère (1) ; réaction modérée (2) ; réaction marquée (3) ; réaction sévère (4).

20 Pour la résorption, c'est la persistance résiduelle du produit qui a été évaluée. L'échelle est la suivante :

- la note (0) est attribuée en cas de dégradation totale ;
- la note (1) est attribuée s'il reste des petits fragments du produit ;
- la note (2) est attribuée en cas de persistance modérée ;
- la note (3) est attribuée lorsque le produit est intact.

25

Les résultats sont présentés dans le Tableau 7 ci-dessous :

Condition	Moyenne des scores (n= 3 rats, 4 sites d'implantation pour chaque produit*)		
	Test1 (periodate = 6h)	Test2 (periodate = 3h)	Référence (Surgicel®)
<b>nécrose</b>	0	0	0
<b>exsudat</b>	0	0	0,25
<b>néovascularisation</b>	0,5	0,5	0,5
<b>encapsulation</b>	0	0	0
<b>résorption</b>	0,25	1	0,67

(\*) seuls trois sites d'implantation ont été évalués pour le produit référence (Surgicel®).

30 A J14, on observe une réaction légère à modérée des produits tests et de la compresse contrôle (exsudat et néovascularisation). Les produits tests sont majoritairement résorbés ; pour le produit Test1, 3 sites sont complètement résorbés sur 4 et 1 site montre des petits fragments ; pour le produit Test2, 3 sites sont non résorbés ; enfin, pour le produit contrôle, 2 sites sur trois sont résorbés et 1 site montre une persistance modérée.

Ainsi, le matériau obtenu par le procédé, objet de l'invention, possède une vitesse de résorption comparable au produit commercial référence Surgicel®, et même meilleure, si l'on considère que le tissu utilisé dans cette étude a un grammage supérieur à celui du Surgicel®.

5

Par ailleurs, ces études mettent en évidence que plus la durée de la réaction d'oxydation au periodate est longue, plus la résorption est rapide. Ainsi, le contrôle de la durée de la deuxième étape du procédé selon l'invention permet de moduler la vitesse de résorption du matériau cellulosique, en fonction de l'application qui lui est destinée.

10

2) Hémostase :

La performance hémostatique a été testée sur le textile cellulosique traité chez l'animal sur un modèle de saignement *per opératoire* versus le produit de référence Surgicel®. La méthodologie consiste à créer chez le porc des lésions de forme carrée et de surface prédéterminée sur des organes (rate et foie) puis de recouvrir les plaies ainsi créées des compresses à tester.

Les observations portent sur le comportement au contact du sang et le temps nécessaire pour établir l'hémostase (cf Tableau 8 ci-dessous). Foie et rate ont été choisis comme organe test car à la fois leur nature tissulaire et l'intensité du saignement qu'ils engendrent sont différentes.

Organe	Temps d'hémostase	
	Textile cellulosique traité	Surgicel®
rate	9 minutes	10 minutes
foie	2min 45'	3 min

On observe un comportement hémostatique du textile cellulosique testé comparable à celui du produit de référence, quel que soit l'organe testé: le comportement au contact du sang est identique à celui de la référence et le temps nécessaire pour obtenir l'arrêt du saignement équivalent pour chaque organe considéré.

Cette étude permet de mettre en évidence le pouvoir hémostatique du matériau.

30

#### **IV/ Caractéristiques du produit obtenu par inversion des étapes 1 et 2 :**

Les conditions générales sont rassemblées dans le Tableau 9 ci-après :

NaIO <sub>4</sub> (mole par gramme de cellulose)	0,006
pH du milieu réactionnel	3,0
Température (°C)	35°C
Durée de la réaction	3h

##### Etape 1 :

- 5 10g de cellulose sont mélangés avec 0,06mole d'ion périodate dans un erlen de 1L. Le volume total du mélange réactionnel est de 505mL. Le pH est ajusté à 3,0 et la réaction est réalisée dans un bain-marie sous agitation discontinue pendant 3h à une température de 35°C et à l'abri de la lumière. Le matériau cellulosique obtenu est ensuite rincé deux fois à l'eau purifiée avant de subir une acidification puis lavé plusieurs fois à l'éthanol.
- 10 10 Après essorage le matériau est séché pendant 16h sous flux d'air.

##### Etape 2 :

Le matériau précédent, obtenu à l'état sec, est soumis à la réaction TEMPO/NaClO/NaClO<sub>2</sub>. Les conditions générales sont rassemblées dans le Tableau 10

- 15 ci-après :

TEMPO (mole par gramme de cellulose)	0,0006
NaClO (mole par gramme de cellulose)	0,0012
NaClO <sub>2</sub> (mole par gramme de cellulose)	0,012
pH du milieu réactionnel	5,8
Température (°C)	60
Durée de la réaction	5h

Sous hotte aspirante, 200mL d'une solution tampon d'acétate de sodium (0,5M, pH 5,8) sont placés dans un erlen de 1L puis 0,12mole de NaClO<sub>2</sub> sont ajoutés. 10,1g du matériau obtenu précédemment sont ensuite placés dans la solution de NaClO<sub>2</sub>. 0,006mole de

- 20 TEMPO et une solution aqueuse de NaClO à 2% en chlore actif (0,012mol) sont ensuite ajoutés au mélange réactionnel. Le volume réactionnel est ajusté à 500mL avec de la solution tampon acétate de sodium. L'rlen est fermé et placé dans un bain-marie thermostaté à la température de 60°C pendant 5h.

- 25 A l'issue de la réaction, le textile a disparu du milieu réactionnel. Le milieu réactionnel est alors précipité en présence d'éthanol mais le précipité obtenu est inexploitable.

REFERENCES

- 5 **Fujisawa S, Okita Y, Fukuzumi H, Saito T, Isogai A.** 2011. Preparation and characterization of TEMPO-oxidized cellulose nanofibril films with free carboxyl groups. Carbohydrate Polymers 84(1):579-583.
- 10 **Kumar V, Yang T.** 1999. Analysis of carboxyl content in oxidized celluloses by solid-state  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR spectroscopy. Int J Pharm. Jul 20;184(2):219-26.
- 15 **Singh M, Ray AR, Vasudevan P, Verma K, Guha SK.** 1979. Potential biosoluble carriers: biocompatibility and biodegradability of oxidized cellulose. Biomater Med Devices Artif Organs, 7(4):495-512.
- 15 **Sobue H, Okubo M.** 1956. Determination of carboxyl group in cellulosic materials with the “dynamic ion exchange method”. Tappi, 39(6) :415.

**REVENDICATIONS**

1. Procédé d'obtention d'un matériau solide à base d'un polymère dont les unités cellobiose présentent les caractéristiques suivantes :

- 5       ♦ au moins une partie des unités cellobiose présente au moins une fonction acide carboxylique porté par le carbone C<sub>6</sub>, les autres carbones C<sub>6</sub> portant une fonction alcool primaire ; et
- 10      ♦ au moins une partie des unités cellobiose présente au moins un des deux cycles ouvert entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, les autres carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> formant un cycle et portant une fonction alcool

10      comportant les étapes suivantes :

- 15      - une première étape de mise en contact d'un matériau solide à base de polymère contenant des unités cellobiose et d'un mélange oxydant comprenant un hypohalite, un halite et un sel d'oxoammonium ou un précurseur dudit sel ; puis
- 15      - une deuxième étape de mise en contact du matériau ainsi traité et d'une solution d'acide périodique ou de l'un de ses sels.

20      2. Procédé d'obtention d'un matériau selon la revendication 1, *caractérisé* en ce qu'il comprend une troisième étape de mise en contact du matériau ayant subi les deux premières étapes et d'une solution d'halite.

25      3. Procédé d'obtention d'un matériau selon la revendication 1 ou 2, *caractérisé* en ce que le mélange oxydant comprend de 0,0003 à 0,0006 mole par gramme de polymère de sel d'oxoammonium ou d'un précurseur dudit sel, avantageusement du TEMPO.

25      4. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 1 à 3, *caractérisé* en ce que le mélange oxydant comprend de 0,0006 à 0,0049 mole par gramme de polymère d'hypohalite, avantageusement de l'hypochlorite de sodium.

30      5. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 1 à 4, *caractérisé* en ce que le mélange oxydant comprend de 0,006 à 0,025 mole par gramme de polymère d'halite, avantageusement du chlorite de sodium.

35      6. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 1 à 5, *caractérisé* en ce que la première étape est réalisée à un pH compris entre 5 et 7.

7. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 1 à 6, *caractérisé* en ce que la première étape est réalisée à une température supérieure à 40°C, avantageusement égale à 60°C.
- 5 8. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 1 à 7, *caractérisé* en ce que la première étape est réalisée pendant une durée comprise entre 1 et 6 heures, avantageusement entre 4 et 5 heures.
- 10 9. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 1 à 8, *caractérisé* en ce que la solution d'acide periodique ou de l'un de ses sels comprend de 0,003 à 0,012 mole par gramme de polymère, avantageusement 0,006 mole par gramme de polymère, d'acide periodique ou de l'un de ses sels, préférentiellement du periodate de sodium.
- 15 10. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 1 à 9, *caractérisé* en ce que la deuxième étape est réalisée à un pH compris entre 2 et 5, avantageusement égal à 3.
- 20 11. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 1 à 10, *caractérisé* en ce que la deuxième étape est réalisée à une température comprise entre 5 et 60°C, avantageusement égale à 35°C.
- 25 12. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 1 à 11, *caractérisé* en ce que la deuxième étape est réalisée pendant une durée comprise entre 1 et 6 heures, avantageusement pendant 3 heures.
- 30 13. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 2 à 12, *caractérisé* en ce que la solution d'halite comprend de 0,0025 à 0,012 mole par gramme de polymère, avantageusement 0,006 mole par gramme de polymère, d'halite, préférentiellement du chlorite de sodium.
- 35 14. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 2 à 13, *caractérisé* en ce que la troisième étape est réalisée à un pH compris entre 5 et 7, avantageusement égal à 5,8.
15. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 2 à 14, *caractérisé* en ce que la troisième étape est réalisée à une température supérieure à 15°C, avantageusement égale à 35°C ou à température ambiante.

16. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 2 à 15, *caractérisé* en ce que la troisième étape est réalisée pendant une durée comprise entre 0,25 et 2 heures, avantageusement de 0,5 à 1 heure.
- 5
17. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 1 à 16, *caractérisé* en ce que la première étape est stoppée par ajout d'un excès d'alcool primaire, avantageusement de l'éthanol.
- 10 18. Procédé d'obtention d'un matériau selon l'une des revendications 1 à 17, *caractérisé* en ce que, entre les deux premières étapes et/ou après la deuxième étape et/ou après la troisième étape, le matériau est incubé dans un milieu de protonation, avantageusement dans un ou plusieurs bains d'acide chlorhydrique (HCl).
- 15 19. Procédé d'obtention d'un matériau selon la revendication 18, *caractérisé* en ce qu'après l'étape de protonation, le matériau est soumis à une étape de lavage et éventuellement de séchage.
20. Matériau solide susceptible d'être obtenu à l'aide du procédé selon l'une des revendications 1 à 19 *caractérisé* en ce que :
- 20
- le matériau est un textile ;
  - le matériau est à base d'un polymère dont les unités cellobiose présentent les caractéristiques suivantes :
    - ♦ au moins une partie des unités cellobiose présente au moins une fonction acide carboxylique porté par le carbone C<sub>6</sub>, les autres carbones C<sub>6</sub> portant une fonction alcool primaire ; et
    - ♦ au moins une partie des unités cellobiose présente au moins un des deux cycles ouvert entre les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, les autres carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> formant un cycle et portant une fonction alcool.
- 25
- 30
21. Matériau solide selon la revendication 20, *caractérisé* en ce que le polymère est de la cellulose ou de la viscose.
22. Matériau solide selon la revendication 20 ou 21, *caractérisé* en ce que les carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> portent une fonction aldéhyde, éventuellement fonctionnalisée.
- 35

23. Matériau solide selon l'une des revendications 20 à 22, *caractérisé* en ce que les carbones C<sub>2</sub> et/ou C<sub>3</sub> portent une fonction acide carboxylique, éventuellement fonctionnalisée.
- 5 24. Matériau solide selon l'une des revendications 20 à 23, *caractérisé* en ce qu'il présente un taux d'oxydation global supérieur à 10%, avantageusement supérieur à 12%.
- 10 25. Utilisation d'un matériau solide selon l'une des revendications 20 à 24 comme compresse.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2013/051255

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 INV. C08B15/04 A61L15/28 D06M11/30 D06M13/477  
 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)  
**C08B A61L D06M**

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**

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 279 762 A1 (FRANZONI FILATI S P A [IT]) 2 February 2011 (2011-02-02) example 3 -----	1-25
X	WO 01/34656 A1 (SCA HYGIENE PROD GMBH [DE]; JASCHINSKI THOMAS [DE]; GUNNARS SUSANNA [S]) 17 May 2001 (2001-05-17) page 45, lines 10-13; figure 3; examples E-J; tables 4,5 -----	1-24
X	EP 1 215 217 A1 (SCA HYGIENE PROD ZEIST BV [NL]) 19 June 2002 (2002-06-19) paragraph [0014] - paragraph [0016] -----	1-24
A	EP 0 492 990 A1 (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL [US]) 1 July 1992 (1992-07-01) cited in the application claim 1 ----- -/-	1-25

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 September 2013	25/09/2013
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  Lanz, Sandra

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2013/051255

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/50462 A1 (SCA HYGIENE PROD GMBH [DE]; SCA HYGIENE PROD ZEIST BV [NL]; JASCHINSKI) 31 August 2000 (2000-08-31) page 23, lines 1-5 -----	1-25
A	EP 1 462 123 A1 (ETHICON INC [US]) 29 September 2004 (2004-09-29) paragraph [0007] -----	1-25
A	US 4 543 410 A (CRUZ JR MAMERTO M [US]) 24 September 1985 (1985-09-24) example 9; table VI -----	1-25
A, P	WO 2012/119229 A1 (UNIV MCGILL [CA]; VAN DE VEN THEODORUS G M [CA]; ALAM NUR [CA]; ANTAL) 13 September 2012 (2012-09-13) example 2 -----	1-25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2013/051255

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 2279762	A1	02-02-2011	EP 2279762 A1 ES 2389619 T3 US 2011028879 A1	02-02-2011 29-10-2012 03-02-2011
W0 0134656	A1	17-05-2001	AT 250633 T AU 777759 B2 AU 1146601 A BR 0015245 A CO 5190742 A1 DE 19953589 A1 EP 1228099 A1 ES 2208431 T3 HU 0203423 A2 JP 2003514077 A PL 354782 A1 TW 570930 B US 6635755 B1 US 2004010137 A1 WO 0134656 A1 ZA 200203058 A	15-10-2003 28-10-2004 06-06-2001 23-07-2002 29-08-2002 23-05-2001 07-08-2002 16-06-2004 28-01-2003 15-04-2003 23-02-2004 11-01-2004 21-10-2003 15-01-2004 17-05-2001 17-07-2003
EP 1215217	A1	19-06-2002	AU 1971702 A EP 1215217 A1 EP 1349875 A1 TW 583189 B WO 0248196 A1	24-06-2002 19-06-2002 08-10-2003 11-04-2004 20-06-2002
EP 0492990	A1	01-07-1992	AT 128147 T AU 636260 B2 AU 8986691 A BR 9105492 A CA 2057980 A1 DE 69113236 D1 DE 69113236 T2 EP 0492990 A1 ES 2079040 T3 JP 3021897 B2 JP H0559101 A US 5180398 A	15-10-1995 22-04-1993 25-06-1992 01-09-1992 21-06-1992 26-10-1995 21-03-1996 01-07-1992 01-01-1996 15-03-2000 09-03-1993 19-01-1993
W0 0050462	A1	31-08-2000	AT 324384 T AU 768725 B2 AU 2914500 A BR 0008378 A CN 1355814 A CZ 20012901 A3 DE 60027548 T2 EP 1155040 A1 ES 2262508 T3 HU 0202330 A2 JP 2002537503 A MX PA01008545 A PL 350233 A1 TR 200102472 T2 US 2002098317 A1 WO 0050462 A1	15-05-2006 08-01-2004 14-09-2000 19-02-2002 26-06-2002 16-01-2002 26-04-2007 21-11-2001 01-12-2006 28-12-2002 05-11-2002 06-06-2003 18-11-2002 21-03-2002 25-07-2002 31-08-2000
EP 1462123	A1	29-09-2004	AR 040297 A1	23-03-2005

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

## Information on patent family members

International application No

PCT/FR2013/051255

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AU 2003204947 A1	14-10-2004
		BR 0304169 A	17-05-2005
		CA 2433976 A1	25-09-2004
		CN 1531910 A	29-09-2004
		EP 1462123 A1	29-09-2004
		JP 2004290649 A	21-10-2004
		KR 20040086071 A	08-10-2004
		US 2004193088 A1	30-09-2004
US 4543410	A	24-09-1985	NONE
WO 2012119229	A1	13-09-2012	NONE

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2013/051255

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C08B15/04 A61L15/28 D06M11/30 D06M13/477  
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)

C08B A61L D06M

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 2 279 762 A1 (FRANZONI FILATI S P A [IT]) 2 février 2011 (2011-02-02) exemple 3 -----	1-25
X	WO 01/34656 A1 (SCA HYGIENE PROD GMBH [DE]; JASCHINSKI THOMAS [DE]; GUNNARS SUSANNA [S]) 17 mai 2001 (2001-05-17) page 45, ligne 10-13; figure 3; exemples E-J; tableaux 4,5 -----	1-24
X	EP 1 215 217 A1 (SCA HYGIENE PROD ZEIST BV [NL]) 19 juin 2002 (2002-06-19) alinéa [0014] - alinéa [0016] -----	1-24
A	EP 0 492 990 A1 (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL [US]) 1 juillet 1992 (1992-07-01) cité dans la demande revendication 1 ----- -/-	1-25



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



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

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10 septembre 2013

25/09/2013

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

Lanz, Sandra

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°

PCT/FR2013/051255

**C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 00/50462 A1 (SCA HYGIENE PROD GMBH [DE]; SCA HYGIENE PROD ZEIST BV [NL]; JASCHINSKI) 31 août 2000 (2000-08-31) page 23, ligne 1-5 -----	1-25
A	EP 1 462 123 A1 (ETHICON INC [US]) 29 septembre 2004 (2004-09-29) alinéa [0007] -----	1-25
A	US 4 543 410 A (CRUZ JR MAMERTO M [US]) 24 septembre 1985 (1985-09-24) exemple 9; tableau VI -----	1-25
A, P	WO 2012/119229 A1 (UNIV MCGILL [CA]; VAN DE VEN THEODORUS G M [CA]; ALAM NUR [CA]; ANTAL) 13 septembre 2012 (2012-09-13) exemple 2 -----	1-25

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2013/051255

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 2279762	A1 02-02-2011	EP 2279762	A1	02-02-2011
		ES 2389619	T3	29-10-2012
		US 2011028879	A1	03-02-2011
<hr/>				
WO 0134656	A1 17-05-2001	AT 250633	T	15-10-2003
		AU 777759	B2	28-10-2004
		AU 1146601	A	06-06-2001
		BR 0015245	A	23-07-2002
		CO 5190742	A1	29-08-2002
		DE 19953589	A1	23-05-2001
		EP 1228099	A1	07-08-2002
		ES 2208431	T3	16-06-2004
		HU 0203423	A2	28-01-2003
		JP 2003514077	A	15-04-2003
		PL 354782	A1	23-02-2004
		TW 570930	B	11-01-2004
		US 6635755	B1	21-10-2003
		US 2004010137	A1	15-01-2004
		WO 0134656	A1	17-05-2001
		ZA 200203058	A	17-07-2003
<hr/>				
EP 1215217	A1 19-06-2002	AU 1971702	A	24-06-2002
		EP 1215217	A1	19-06-2002
		EP 1349875	A1	08-10-2003
		TW 583189	B	11-04-2004
		WO 0248196	A1	20-06-2002
<hr/>				
EP 0492990	A1 01-07-1992	AT 128147	T	15-10-1995
		AU 636260	B2	22-04-1993
		AU 8986691	A	25-06-1992
		BR 9105492	A	01-09-1992
		CA 2057980	A1	21-06-1992
		DE 69113236	D1	26-10-1995
		DE 69113236	T2	21-03-1996
		EP 0492990	A1	01-07-1992
		ES 2079040	T3	01-01-1996
		JP 3021897	B2	15-03-2000
		JP H0559101	A	09-03-1993
		US 5180398	A	19-01-1993
<hr/>				
WO 0050462	A1 31-08-2000	AT 324384	T	15-05-2006
		AU 768725	B2	08-01-2004
		AU 2914500	A	14-09-2000
		BR 0008378	A	19-02-2002
		CN 1355814	A	26-06-2002
		CZ 20012901	A3	16-01-2002
		DE 60027548	T2	26-04-2007
		EP 1155040	A1	21-11-2001
		ES 2262508	T3	01-12-2006
		HU 0202330	A2	28-12-2002
		JP 2002537503	A	05-11-2002
		MX PA01008545	A	06-06-2003
		PL 350233	A1	18-11-2002
		TR 200102472	T2	21-03-2002
		US 2002098317	A1	25-07-2002
		WO 0050462	A1	31-08-2000
<hr/>				
EP 1462123	A1 29-09-2004	AR 040297	A1	23-03-2005

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2013/051255

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		AU 2003204947 A1	14-10-2004
		BR 0304169 A	17-05-2005
		CA 2433976 A1	25-09-2004
		CN 1531910 A	29-09-2004
		EP 1462123 A1	29-09-2004
		JP 2004290649 A	21-10-2004
		KR 20040086071 A	08-10-2004
		US 2004193088 A1	30-09-2004
US 4543410	A	24-09-1985	AUCUN
WO 2012119229	A1	13-09-2012	AUCUN