

22 Date de dépôt : 17.02.09.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 20.08.10 Bulletin 10/33.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : LABORATOIRE TETRA MEDICAL
Société par actions simplifiée — FR, UNIVERSITE
CLAUDE BERNARD LYON I — FR et CENTRE NATIO-
NAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) Eta-
blissement public à caractère scientifique et
technologique — FR.

72 Inventeur(s) : DOMARD ALAIN, DAVID LAURENT,
MONTEBAULT ALEXANDRA et DESORME
MYLENE.

73 Titulaire(s) : LABORATOIRE TETRA MEDICAL
Société par actions simplifiée, UNIVERSITE CLAUDE
BERNARD LYON I, CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) Etablissement
public à caractère scientifique et technologique.

74 Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

54 PROCÉDE D'OBTENTION D'UN ELEMENT LONGIFORME DE POLYSACCHARIDE, NOTAMMENT UN FIL DE
CHITOSANE ET FIL DE POLYSACCHARIDE OBTENU.

57 Le procédé d'obtention d'un élément longiforme de
polysaccharide, notamment un fil de chitosane, comporte
une opération d'extrusion d'une solution extrudable dudit
polysaccharide à travers une filière d'extrusion et une opé-
ration de coagulation de la solution extrudée.

La solution extrudable est une solution hydro-alcoolique
contenant un alcool qui ne forme pas un azéotrope avec
l'eau et qui a une température d'ébullition supérieure à
150°C à pression atmosphérique.

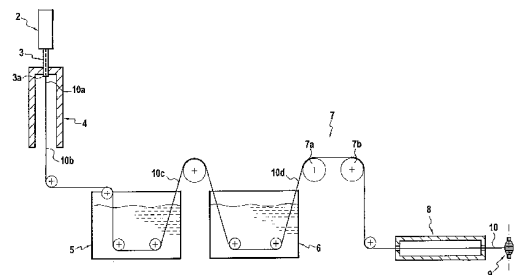
L'opération de coagulation comprend une étape d'éva-
poration de l'eau préférentiellement à l'alcool conduisant à
l'obtention d'un élément longiforme extrudé gélifié sous forme
d'un gel principalement alcoolique, notamment en soumettant
la solution extrudée à l'action d'un flux d'air chaud.

Au moins une opération d'élimination de l'alcool contenu
dans ledit gel permet d'obtenir l'élément longiforme de poly-
saccharide.

Le fil de chitosane présente une structure cristalline cor-
respondant à l'allomorphe anhydre et une contrainte à la
rupture, après immersion dans de l'eau déminéralisée pen-
dant quinze heures, d'au moins 150 MPa.

L'installation (1) de filage au mouillé de fil (10) de poly-
saccharide comprend une extrudeuse (2) avec au moins

une filière d'extrusion (3), une enceinte d'évaporation (4) qui
est disposée immédiatement en sortie (3a) de la filière d'ex-
trusion (3) et qui est alimentée par un flux d'air chaud, une
unité de neutralisation (5), une unité de lavage (6), une unité
de séchage (8) et une unité de bobinage (9).



PROCEDE D'OBTENTION D'UN ELEMENT
LONGIFORME DE POLYSACCHARIDE, NOTAMMENT UN FIL
DE CHITOSANE, ET FIL DE POLYSACCHARIDE OBTENU

5

La présente invention concerne l'obtention, par extrusion, d'un élément longiforme de polysaccharide ; elle concerne notamment le filage du chitosane.

Le chitosane est un dérivé désacétylé de la chitine. Il s'agit
10 d'un copolymère linéaire composé de la distribution la plus souvent statistique de D-glucosamine (résidu ou unité désacétylée) et de N-acétyl-D-glucosamine (résidu ou unité acétylée) reliés ensemble par des liaisons glycosidiques $\beta,(1\rightarrow4)$. Le chitosane est biodégradable et biocompatible. De façon générale, il est également bioactif, notamment
15 hypocholestérolémiant, bactériostatique, fongistatique et régénérateur de tissus vivants. Du fait de ces propriétés, il trouve naturellement son intérêt dans les domaines de la cosmétique, de la diététique, de la pharmacie et des biomatériaux.

La technique la plus répandue pour le filage du chitosane est du
20 type filage au mouillé (Georges C. East et Yimin Qin, Wet spinning of chitosan and the acetylation of chitosan fibers, Journal of Applied Polymer Science, 1993, 50 (10), 1773-9) ; elle consiste à réaliser un collodion de chitosane en mettant du chitosane en solution aqueuse en milieu acide dilué, notamment acide acétique, à extruder ledit collodion à travers une
25 filière dans un bain de coagulation alcalin, généralement une solution de soude, de potasse ou d'ammoniaque, à laver, sécher, puis bobiner le filament coagulé obtenu. L'acide dans le collodion est en quantité stoechiométrique par rapport aux fonctions amine du chitosane de sorte que l'on obtient la dissolution du chitosane, grâce à la protonation des
30 fonctions amine de l'unité glucosamine. Lors de l'extrusion du collodion dans le bain alcalin, notamment de soude, de potasse ou d'une solution d'ammoniaque, la fonction amine est déprotonée, ce qui provoque la

précipitation du chitosane et la formation d'un sel, notamment d'acétate de sodium, de potassium ou d'ammonium, sel qui est ensuite éliminé lors de l'étape de lavage.

Dans le document WO2005/025520, est proposée une technique de filage qui diffère de la précédente en ce que l'agent coagulant n'est plus une solution alcaline mais un gaz alcalin, en particulier l'ammoniac. Cette technique de filage à sec permet de supprimer tous les milieux aqueux en sortie de filière, y compris les bains de lavage. En effet, étant donné que le sel d'acétate d'ammonium formé à l'intérieur des filaments lors de coagulation en présence du gaz ammoniac est facilement hydrolysé en acide acétique et ammoniac, son élimination totale ou partielle a été possible par la mise en place d'un système de séchage à air chaud humide permettant de remplacer les étapes de lavage/séchage du procédé classique de filage par voie humide. Il est à noter qu'il peut d'ailleurs être intéressant de maintenir une certaine présence de sels résiduels pour certaines applications du fait que cette présence contrôle les propriétés de gonflement des fibres en milieu fortement hydraté.

La présente invention a pour objet un nouveau procédé d'obtention d'un élément longiforme de polysaccharide qui diffère des deux techniques mentionnées ci-dessus.

De manière connue, ce procédé comporte une opération d'extrusion d'une solution extrudable dudit polysaccharide à travers une filière d'extrusion et une opération de coagulation de la solution extrudée.

De manière caractéristique, la solution extrudable est une solution hydro-alcoolique contenant un alcool ne formant pas un azéotrope avec l'eau et ayant une température d'ébullition d'au moins 150°C à pression atmosphérique et l'opération de coagulation comprend une étape d'évaporation de l'eau préférentiellement à l'alcool conduisant à l'obtention d'un élément longiforme extrudé gélifié, sous forme d'un gel principalement alcoolique, notamment en soumettant la solution extrudée à l'action d'un flux d'air chaud. De plus le procédé comporte au moins une

opération d'élimination de l'alcool contenu dans ledit gel pour obtenir l'élément longiforme de polysaccharide.

Ainsi, selon la présente invention, en sortie de coagulation, l'élément longiforme gélifié se présente sous la forme d'un gel
5 principalement alcoolique et la formation de l'élément longiforme de polysaccharide est obtenue après élimination de l'alcool qui est contenu dans ledit gel.

Selon une variante de réalisation, le polysaccharide présent dans l'élément gélifié est sous forme ionisée et le procédé comprend une
10 opération de neutralisation de l'élément gélifié. Cette opération vise à neutraliser les charges portées par les formes ionisées présentes dans le gel, ce qui conduit à la suppression des forces électrostatiques en faveur des interactions hydrophobes et des liaisons hydrogène responsables de la réticulation physique des chaînes polymère. Si les formes ionisées sont du
15 type polycation, l'opération met en œuvre une base pour neutraliser complètement le polymère ; par exemple dans le cas où la solution extrudable de polysaccharide est une solution acide de chitosane, la base réalise la déprotonation de la forme ammonium $-NH_3^+$ sous forme $-NH_2$. Si les formes ionisées sont du type polyanion, l'opération met en œuvre un
20 acide pour neutraliser complètement le polymère ; par exemple dans le cas où la solution extrudable de polysaccharide résulte de la mise en solution de hyaluronane ou d'alginate dans une solution aqueuse à pH neutre, l'acide réalise la reprotonation de la forme $-COO^-$ sous la forme $-COOH$.

25 De préférence, dans cette même variante de réalisation, l'opération de neutralisation est suivie d'une opération de lavage en sorte d'éliminer les sels formés.

L'alcool contenu dans l'élément extrudé gélifié est éliminé au cours de l'opération de neutralisation, lorsque celle-ci intervient, par passage
30 dans un bain contenant une solution, basique ou acide selon le cas et également au cours de l'opération de lavage.

Au moins dans le cas de cette variante de réalisation de la présente invention, mettant en œuvre une opération de neutralisation, l'élément longiforme obtenu présente une structure cristalline particulière, structure qui se caractérise par une prédominance de l'allomorphe anhydre, alors
5 qu'avec les autres techniques connues, il s'agit d'une forme hydratée.

Selon une variante de réalisation, le procédé comprend également une étape de séchage de l'élément longiforme de polysaccharide.

L'alcool, contenu dans la solution extrudable, qui ne forme pas un azéotrope avec l'eau et qui a une température d'ébullition supérieure à
10 150°C, est choisi notamment dans le groupe : 1,2- et 1,3-propane-diol, 1,2-, 1,3- et 1,4-butane-diol et 1,2,3-propane-triol. Les températures d'ébullition sont respectivement de 188° C et 215°C pour le 1,2- et 1,3-propane-diol , 191°C, 208°C et 230°C pour le 1,2-, 1,3- et 1,4-butane-diol et 290° C pour le 1,2,3-propane-triol (ou glycérol).

15 Selon l'invention, l'alcool ne doit pas former d'azéotrope avec l'eau car, dans le cas contraire, c'est l'azéotrope – c'est-à-dire le mélange eau/alcool – qui est évaporé et non préférentiellement l'eau, comme cela est recherché.

De préférence, l'évaporation d'eau, préférentiellement à l'alcool, est
20 réalisée en soumettant la solution extrudée à l'action d'un flux d'air chaud à une température comprise entre 70°C et 130°C. On comprend que la température en question peut varier en fonction de la température d'ébullition de l'alcool retenu pour la formation de la solution hydroalcoolique extrudable.

25 Le procédé de la présente invention s'applique au chitosane et à de nombreux autres polysaccharides, principalement ceux qui sont solubles dans l'eau et filmogène et notamment qui présentent des liaisons glycosidiques $\beta,(1\rightarrow4)$. On peut citer les dérivés de cellulose, l'acide hyaluronique, des hémicelluloses, des alginates et des pectines.

30 S'agissant plus particulièrement du chitosane, de préférence la solution hydroalcoolique extrudable est obtenue en mettant du chitosane dans une solution aqueuse d'acide, notamment en milieu acide acétique, et en

ajoutant l'alcool retenu, ne formant pas un azéotrope avec l'eau et ayant une température d'ébullition supérieure à 150°C ; de plus, le bain de neutralisation est, dans ce cas, une solution d'ammoniaque ou de soude.

L'élément longiforme obtenu par le procédé de l'invention est
5 préférentiellement un fil, l'extrusion étant réalisée à travers une filière de filage, soit une filière unique pour former un filament continu, soit une filière multiple pour former un fil multifilamentaire. Dans ce cas, le procédé comporte une opération ultime de bobinage du filament ou du fil multifilamentaire obtenu.

10 Cependant, le procédé n'est pas limité au filage, l'élément longiforme pouvant se présenter comme un profilé de section quelconque, fonction de la configuration de la filière d'extrusion. Il peut s'agir notamment d'un film, d'une plaque ou d'un tube.

S'agissant plus particulièrement du filage d'un fil de polysaccharide,
15 le procédé comporte au moins une opération d'étirage avant, pendant et/ou après élimination de l'alcool. De préférence cet étirage intervient au moins dès la sortie de la filière d'extrusion.

Selon une variante de réalisation, on règle les conditions d'évaporation en sorte d'éliminer une quantité contrôlée d'eau contenue
20 dans la solution hydroalcoolique extrudée, en sorte d'obtenir un élément longiforme, notamment un fil, dont la structure cristalline comporte une fraction contrôlée d'une structure correspondant à l'allomorphe anhydre du polysaccharide.

S'agissant du filage de chitosane, le fil obtenu dans les conditions
25 ci-dessus présente, grâce à sa structure allomorphe anhydre, des propriétés mécaniques améliorées en particulier une contrainte à la rupture, après immersion dans de l'eau déminéralisée pendant quinze heures, d'au moins 150 MPa.

La présente invention sera mieux comprise à la lecture de la
30 description ci-après d'un exemple de fabrication d'un fil de chitosane illustré par le dessin ci-annexé dans lequel

La figure 1 est une représentation schématique de l'installation de filage et

La figure 2 illustre des essais comparatifs.

L'installation 1 comporte, successivement, une extrudeuse 2
5 et sa filière d'extrusion 3, une enceinte d'évaporation 4, une unité de neutralisation 5, une unité de lavage 6, un système d'étirage 7, une unité de séchage 8 et une unité de bobinage 9.

L'installation ayant la composition ci-dessus peut permettre la fabrication d'un fil, soit un filament continu, soit un fil multifilamentaire
10 selon que la filière d'extrusion 3 est une filière simple à trou unique ou comportant une pluralité de trous ; elle peut également permettre la fabrication d'un film, enroulable sous forme de bobine, avec une filière 3 ayant une section rectangulaire.

S'il s'agit d'extruder une plaque, ou tout autre forme (fibre creuse,
15 tube, profilés divers) non enroulable sur elle-même, l'installation devra comporter des moyens complémentaires de coupe et de manipulation séquencées pour la fabrication de tronçons unitaires de ladite plaque.

L'exemple détaillé qui va être décrit ci-après est relatif à la fabrication d'un fil de chitosane ; cet exemple n'est pas limitatif de la
20 présente invention, celle-ci pouvant concerner la fabrication de tout élément longiforme de polysaccharide susceptible d'être solubilisé sous la forme d'une solution filable hydroalcoolique et qui, de plus, présente des propriétés filmogènes. On peut citer en particulier les éthers de cellulose tels que la carboxyméthylcellulose (CMC), l'hydroxypropylcellulose (HPC),
25 la méthylcellulose (MC), la méthyléthylcellulose (MEC), l'hydroxyméthyl cellulose (HPMC), les esters de cellulose et principalement l'acétate de cellulose, l'acide hyaluronique, certaines hémicelluloses, les alginates, certaines pectines notamment l'homogalacturomanane.

La solution hydroalcoolique de chitosane est réalisée en dissolvant
30 le chitosane dans une solution aqueuse d'acide puis en ajoutant dans cette solution un alcool qui ne forme pas d'azéotrope avec l'eau et qui a une température d'ébullition très supérieure à celle de l'eau, à savoir d'au

moins 150°C. La solution aqueuse d'acide, de préférence acide acétique, est obtenue en ajoutant une quantité d'acide qui est stoechiométrique par rapport aux fonctions amine libre du chitosane dissous. L'alcool choisi pour obtenir la solution hydroalcoolique de chitosane est par exemple le 1,2-
5 propane-diol qui a une température d'ébullition de 188°C.

Avant d'être extrudée, la solution hydroalcoolique est dégazée pour éliminer les bulles de gaz pouvant être à l'origine de défauts dans le fil obtenu.

La solution hydroalcoolique doit présenter une viscosité suffisante pour
10 permettre l'extrusion mais pas trop importante pour ne pas avoir des temps de dégazage trop longs. Pour cela, on utilise une solution ayant une concentration de 1,5 à 3% en poids de chitosane dans un mélange eau/alcool dans une proportion de 50/50 à 30/70 % en masse. Pour obtenir la viscosité adéquate avec de faibles concentrations en chitosane,
15 il est préférable d'utiliser un chitosane de masse molaire élevée, par exemple dans la fourchette de masses molaires moyennes en masse M_w de 150 000 à 650 000 g/mol. La solution hydroalcoolique de chitosane a une viscosité apparente comprise entre 1000 et 2000 Pa.s, de préférence de l'ordre de 1500 Pa.s.

20 Par ailleurs, les meilleures propriétés mécaniques pour le fil sont obtenues en mettant en œuvre un chitosane dont le degré d'acétylation est faible, notamment inférieur à 40%, de préférence inférieur à 30%. Le degré d'acétylation (DA) est le pourcentage d'unités acétylées par rapport au nombre d'unités totales présentes sur la chaîne de chitosane, soit leur
25 fraction molaire multipliée par 100. Il peut être déterminé par spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier ou préférentiellement par spectrométrie RMN du proton ^1H . La remarque ci-dessus ne se limite pas aux formes acétylées du chitosane ; elle concerne aussi toutes autres formes acylées de la fonction amine primaire notamment éthyl-, propyl-,
30 ou butyl-chitosane de faible taux d'acylation, par exemple inférieur à 40%.

Dans un exemple précis de réalisation, la solution hydroalcoolique extrudable de chitosane a été obtenue en partant, comme matière

première, d'un chitosane (Mahtani Chitosan), ayant un degré d'acétylation compris entre 1 et 3%, une masse molaire moyenne en masse élevée comprise entre 450.000 et 600.000 g/mol.

5 La solution hydroalcoolique, ayant une concentration initiale, avant dégazage, de 2,4% en poids de chitosane, une proportion eau/alcool de 40/60 % en masse, et une viscosité apparente, après dégazage, proche de 1500 Pa.s a été extrudée à travers une filière tubulaire à trou unique dont la section intérieure avait un diamètre de 0,8 mm. L'extrusion a été réalisée avec un débit compris entre 3 et 20 ml/h.

10 Comme illustré sur la figure, la filière d'extrusion 3 a son extrémité aval 3a qui pénètre dans l'enceinte d'évaporation 4, laquelle est alimentée avec un flux d'air chaud dans des conditions de débit et de température permettant l'évaporation de l'eau préférentiellement à celle de l'alcool. Pour ce faire, l'installation comporte au moins des moyens de contrôle de
15 la température du flux d'air chaud entrant dans l'enceinte 4 et de préférence également des moyens de contrôle de son débit. En évaporant l'eau, on modifie la composition du solvant du fil extrudé 10a. On influence notamment sur la valeur de la constante diélectrique du solvant et par conséquent, sur la balance des interactions hydrophiles/hydrophobes qui,
20 lorsqu'elle atteint une valeur critique, conduit au phénomène de gélification, phénomène qui se traduit par une transition solution/gel progressive de la surface vers le cœur du fil. Ainsi, le fil extrudé 10a sortant de la filière 3 est gélifié, dans toute sa section ou au moins dans sa périphérie, lorsqu'il sort de l'enceinte d'évaporation 4. Le fil gélifié 10b
25 obtenu, qui se présente sous la forme d'un gel principalement alcoolique de chitosane, possède déjà des propriétés mécaniques suffisantes pour être tracté vers les unités suivantes de l'installation 1. Le fil gélifié 10 b pénètre dans l'unité de neutralisation 5 consistant en un bac rempli d'une solution aqueuse alcaline, notamment une solution d'ammoniacque, de
30 soude ou de potasse.

Le passage du fil gélifié 10b dans cette solution alcaline entraîne la conversion des sites $-NH_3^+$ en $-NH_2$ ce qui diminue les répulsions

électrostatiques entre les chaînes de polymère et favorise ainsi la formation de liaisons hydrogènes, d'interactions hydrophobes, ce qui conduit à la création de nœuds de réticulations physiques, et par la suite de cristallites.

5 Le fil gélifié et neutralisé 10c, en sortie de l'unité de neutralisation 5, passe ensuite dans l'unité de lavage 6 consistant en un bac rempli d'eau. Le but de ce lavage est d'éliminer l'excès de base et les sels formés, par exemple l'acétate d'ammonium, de sodium ou de potassium, selon la composition de la solution alcaline, éventuellement le chlorure de
10 sodium dans le cas où la solution hydroalcoolique extrudable contient de l'acide chlorhydrique et la neutralisation une solution de soude. Au cours de cette opération de lavage, les traces éventuelles d'alcool résiduelles sont définitivement éliminées.

Le fil gélifié neutralisé et lavé 10d, obtenu en sortie d'unité de
15 lavage 6, passe ensuite dans l'unité de séchage 8 consistant en une enceinte qui est traversée par un flux d'air chaud à une température de l'ordre de 100 à 110°C. Le fil de chitosane 10e sortant du séchage est enroulé sous forme de bobine dans l'unité finale 9 de bobinage.

L'installation 1 représentée sur la figure comporte également des
20 systèmes d'étirage : un disposé en sortie de filière après évaporation de l'eau, un autre entre l'unité de lavage 6 et l'unité de séchage 8, annoté 7 sur la figure. Ces systèmes d'étirage sont composés de deux cylindres, par exemple 7a et 7b, autour desquels le fil respectivement gélifié, neutralisé et lavé 10d forme plusieurs spires, l'entraînement du cylindre aval 7b étant
25 réalisé à une vitesse linéaire supérieure à celle du cylindre amont 7a. Le but de cet étirage est d'améliorer les caractéristiques mécaniques du fil 10. Plus généralement, cet étirage peut être mis en œuvre pendant et/ou après l'opération de coagulation, avant, pendant et/ou après l'opération de neutralisation, avant, pendant et/ou après l'opération de lavage, voire
30 éventuellement pendant l'opération de séchage, à l'aide d'un seul ou de plusieurs systèmes d'étirage.

L'alcool qui était contenu dans le fil gélifié 10b, sortant de l'enceinte de coagulation 4, a été éliminé lors des opérations de neutralisation et de lavage, de sorte que le fil 10 obtenu ne comporte sensiblement plus d'alcool, ce qui influe notablement sur sa structure.

5 On sait que, comme de nombreux polymères naturels, le chitosane est un polymère semi-cristallin qui présente plusieurs formes cristallines dont les deux principales correspondent aux allomorphes hydraté et anhydre (Okuyama, K, et al *structural diversity of chitosan and its complexes*. Carbohydrate Polymers, 2000.41(3) :p.237-247). La forme
10 hydratée est la forme polymorphe la plus courante du chitosane. La maille cristalline est dans ce cas stabilisée par la présence de molécules d'eau permettant la formation de ponts hydrogène. Il s'agit d'au minimum trois molécules d'eau pour huit unités glucosamine dans la maille. La forme anhydre du chitosane est en revanche moins abondante en raison de la
15 grande affinité du polymère avec l'eau. Elle peut cependant être obtenue grâce à un recuit à une température de l'ordre de 240°C, comme mentionné par Ogawa, K., *effect of heating and aqueous suspension of chitosan on the crystallinity and polymorphs*. Agricultural and biological chemistry, 1991. Vol 55 (N° 9) P.2375-2379.

20 Selon la présente invention, cette forme cristalline anhydre est obtenue dans des conditions particulières de mise en œuvre du matériau, permettant que la cristallinité se développe en milieu hydrophobe. A la différence de l'allomorphe hydraté, aucune molécule d'eau n'est présente au sein de la maille cristalline anhydre. La maille est alors plus compacte
25 et les propriétés mécaniques sensiblement améliorées. De plus, cette forme se réhydrate moins facilement au simple contact de l'eau et conserve de bonnes propriétés mécaniques même en milieu aqueux.

Une étude morphologique par analyse de diffraction des rayons X (rayonnement synchrotron) a permis de mettre en évidence la génération
30 de la forme cristalline anhydre, lors de la formation du fil de chitosane selon le procédé de la présente invention, tout particulièrement mais non exclusivement en faisant varier les conditions de neutralisation.

Il ressort de cette étude, qu'avant neutralisation, la structure du fil gélifié 10b n'est pas très cristalline. Elle est faiblement orientée. Par contre, après neutralisation alcaline, les images WAXS (Wide Angle X-ray scattering) mettent en évidence des systèmes orientés cristallins, ce qui démontre l'importance de l'étape de neutralisation dans le développement de la cristallinité. De plus, les cristaux formés sont orientés dans une direction préférentielle, l'axe des chaînes macromoléculaires correspondant à l'axe du fil. Par ailleurs, l'analyse des anneaux de diffraction permet de constater que, suivant les conditions d'élaboration, on génère dans le fil des cristaux anhydres ou un mélange de cristaux anhydres et hydratés.

Quelques essais comparatifs ont été réalisés avec des fils A et B de chitosane obtenus, pour les premiers A, selon la technique de filage au mouillé mentionnée ci-dessus et, pour les seconds B, avec le procédé de la présente invention en partant de solutions de chitosane similaires, exception faite que, pour les premiers A, elle est strictement aqueuse alors que, pour les seconds B, elle est hydroalcoolique. Les essais comparatifs ont été réalisés, d'une part, avec les fils A et B à l'état sec et, d'autre part, après immersion dans l'eau déminéralisée pendant quinze heures. La figure 2 illustre les résultats obtenus pour l'allongement à la rupture (pourcentage) et la contrainte à la rupture (MPa) pour deux types de fil A et deux types de fil B, l'un étant obtenu avec une opération de neutralisation dans une solution d'ammoniaque molaire et l'autre dans une solution de soude molaire. Il ressort en particulier que le fil B de chitosane obtenu avec une neutralisation à l'ammoniaque ou la soude, après immersion dans l'eau déminéralisée pendant quinze heures, a une contrainte à la rupture d'au moins 150 MPA, ce qui est supérieur à celle obtenue avec le fil A.

Pour obtenir un fil 10 de chitosane, et plus généralement de polysaccharide, ayant un maximum de cristaux anhydres dans sa structure cristalline, il importe de contrôler l'opération d'évaporation de l'eau pour obtenir l'évaporation totale ou partielle de l'eau contenue dans le fil

extrudé 10a, notamment dans l'exemple décrit il importe de contrôler le débit et la température du flux d'air chaud en fonction des paramètres d'extrusion et de la composition de la solution hydroalcoolique.

L'élément longiforme obtenu grâce au procédé de l'invention, que
5 ce soit un fil, mono- ou multi-filament, un film ou une plaque (ou toute autre forme...) peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres éléments. Par exemple le fil peut être assemblé à un ou plusieurs autres fils pour former, par moulinage ou guipage par exemple, un fil composite. Par exemple le film peut être assemblé à un ou plusieurs autres films, par
10 exemple par enduction, collage ou thermocollage, pour former un film multicouche. Il en est de même pour la plaque ou autre forme.

L'élément longiforme obtenu grâce au procédé de l'invention est utilisable dans de nombreuses applications, partout où la mise en œuvre d'un polysaccharide est recherchée. Plus particulièrement, il est destiné à
15 entrer dans la fabrication de matériaux destinés à une utilisation médicale, s'agissant notamment de matériaux textiles.

Particulièrement dans les applications médicales, les propriétés de bio-résorption de l'élément longiforme de polysaccharide obtenu par le procédé de l'invention peuvent être recherchées. Il est à noter à cet égard
20 que la présence de l'allomorphe anhydre permet d'en augmenter la durée de résorption in vivo. La formation contrôlée de cet allomorphe anhydre permet d'ajuster la durée de résorption souhaitable au cas par cas. Il est en de même lors de l'assemblage de l'élément longiforme de l'invention possédant cet allomorphe anhydre avec d'autres éléments, comme
25 mentionné ci-dessus. De plus, s'agissant d'un élément de chitosane, il est aussi possible de faire varier le degré d'acétylation du chitosane utilisé pour former la solution hydroalcoolique pour ajuster la durée de résorption dudit élément.

La présente invention n'est pas limitée aux modes de réalisation qui
30 ont été détaillés ci-dessus. En particulier, l'élimination de l'alcool contenu dans l'élément gélifié principalement alcoolique peut être obtenue par évaporation dudit alcool.

REVENDICATIONS

1. Procédé d'obtention d'un élément longiforme de polysaccharide comportant une opération d'extrusion d'une solution extrudable dudit polysaccharide à travers une filière d'extrusion et une opération de coagulation de la solution extrudée, caractérisé en ce que :
- 5 - la solution extrudable est une solution hydro-alcoolique contenant un alcool qui ne forme pas un azéotrope avec l'eau et qui a une température d'ébullition supérieure à 150°C à pression atmosphérique et
- 10 - l'opération de coagulation comprend une étape d'évaporation de **l'eau** préférentiellement à l'alcool conduisant à l'obtention d'un élément longiforme extrudé gélifié sous forme d'un gel principalement alcoolique, notamment en soumettant la solution extrudée à l'action d'un flux d'air chaud,
- 15 et en ce qu'il comporte au moins une opération d'élimination de l'alcool contenu dans ledit gel pour obtenir l'élément longiforme de polysaccharide.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polysaccharide présent dans l'élément gélifié est sous forme ionisée et le
- 20 procédé comprend une opération de neutralisation de l'élément gélifié.
3. Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'opération de neutralisation consiste à faire passer l'élément gélifié dans un bain contenant une solution de neutralisation, acide ou base, l'alcool étant éliminé au cours du passage de l'élément gélifié dans ledit bain.
- 25 4. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'il comprend une opération de lavage pour éliminer les sels formés lors de la neutralisation, l'alcool résiduel étant éliminé au cours du passage dans ledit bain.
5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comprend une étape de séchage de l'élément longiforme de
- 30 polysaccharide.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'alcool est choisi dans le groupe : 1,2- et 1,3-propane-diol, 1,2-, 1,3- et 1,4-butane-diol et 1,2,3-propane-triol.
7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la
5 température du flux d'air chaud est comprise entre 70°C et 130°C.
8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'un filament continu ou d'un fil multifilamentaire de polysaccharide, l'extrusion étant réalisée à travers une filière simple ou multiple de filage, caractérisé en ce qu'il comporte une opération de bobinage.
- 10 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il comporte au moins une opération d'étirage avant, pendant et/ou après élimination de l'alcool.
10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 pour l'obtention d'un élément longiforme de polysaccharide constitué au moins en partie de la
15 structure cristalline correspondant à l'allomorphe anhydre dudit polysaccharide caractérisé en ce qu'on règle les conditions d'évaporation, notamment de température et de débit du flux d'air chaud, pour évaporer l'eau.
11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisé en ce que le
20 polysaccharide est soluble dans l'eau et filmogène et de préférence présente des liaisons glycosidiques β ,(1->4).
12. Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce que le polysaccharide est choisi dans le groupe : chitosane, notamment acétylé, de préférence avec un degré d'acétylation inférieur à 40%, notamment
25 inférieur à 30%, ou acylé, dérivés de cellulose, acide hyaluronique, hémicelluloses, alginates et pectines.
13. Procédé selon les revendications 3 et 12 pour l'obtention d'un élément longiforme de chitosane, caractérisé en ce que la solution extrudable est obtenue en mettant du chitosane en solution dans une solution aqueuse
30 diluée d'acide, notamment d'acide acétique, et en ce que le bain de neutralisation est une solution d'ammoniaque, de soude ou de potasse.

14. Procédé selon l'une des revendications 12 ou 13 caractérisé en ce que la masse molaire moyenne en masse du chitosane est comprise entre 150 000 et 650 000 g/mol, de préférence entre 450 000 et 650 000 g/mol.
15. Procédé selon l'une des revendications 13 ou 14 caractérisé en ce que
5 la solution hydroalcoolique contient de 1,5 à 3% de chitosane et une proportion eau/alcool de 50/50 à 30/70 % en masse.
16. Procédé selon l'une des revendications 13 à 15 caractérisé en ce que la viscosité apparente de la solution hydroalcoolique est comprise entre 1000 et 2000 Pa.s, de préférence de l'ordre de 1500 Pa.s.
- 10 17. Procédé selon la revendication 3 et l'une des revendications 13 à 16 caractérisé en ce que la concentration du bain de neutralisation est comprise entre 0,1 et 10 mole/L.
18. Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 et 11 à 17 pour la fabrication d'un film ou d'une plaque de polysaccharide caractérisé en ce
15 que la filière d'extrusion a une section rectangulaire.
19. Fil de chitosane, obtenu par le procédé selon l'une des revendications 12 à 17, caractérisé en ce qu'il présente une structure cristalline correspondant à l'allomorphe anhydre et une contrainte à la rupture, après immersion dans de l'eau déminéralisée pendant quinze heures, d'au moins
20 150 MPa.
20. Matériau textile, notamment à usage médical, comportant des fils de chitosane, selon la revendication 19, seuls ou assemblés avec d'autres fils.
21. Procédé selon l'une des revendications 3 et 12 pour l'obtention d'un élément longiforme d'acide hyaluronique ou d'alginate, caractérisé en ce
25 que la solution extrudable est obtenue en mettant du hyaluronane ou de l'alginate en solution dans une solution aqueuse à pH neutre et en ce que le bain de neutralisation est une solution acide.
22. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'opération d'élimination de l'alcool consiste à évaporer l'alcool contenu dans l'élément
30 gélifié
23. Installation (1) de filage au mouillé de fil (10) de polysaccharide, spécialement conçue pour la mise en œuvre du procédé selon les

- revendications 3 à 17, comprenant successivement, une extrudeuse (2) avec au moins une filière d'extrusion (3), une unité de neutralisation (5), une unité de lavage (6), une unité de séchage (8) et une unité de bobinage (9) caractérisée en ce qu'elle comprend, avant l'unité de
- 5 neutralisation (5), une enceinte d'évaporation (4) qui est disposée immédiatement en sortie (3a) de la filière d'extrusion (3) et qui est alimentée par un flux d'air chaud.
24. Installation selon la revendication 23 caractérisée en ce qu'elle comprend des moyens de contrôle de la température du flux d'air, dans
- 10 une gamme de 70 à 130°C.
25. Installation selon l'une des revendications 23 ou 24 caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un système d'étirage (7) pour l'étirage du fil pendant son passage dans l'enceinte d'évaporation (4) et/ou dans unité de neutralisation (5) et/ou dans l'unité de lavage (6) et/ou dans l'unité de
- 15 séchage (8) ou entre l'une et/ou l'autre de ces unités (6,7,8).

□ à l'état sec
 ▨ après immersion dans l'eau déminéralisée pendant 15h

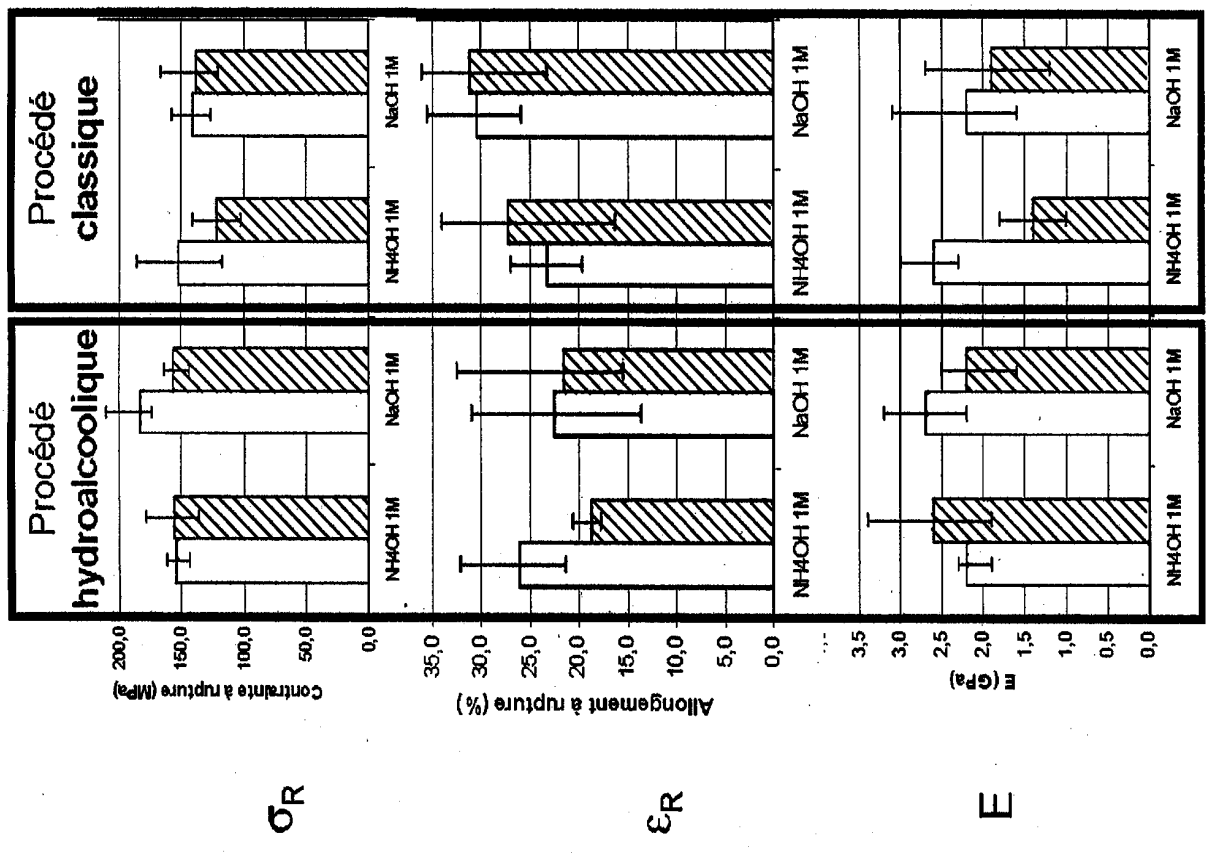


FIG.2



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 719522
FR 0951028

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
E	JP 2009 108426 A (FUTAMURA CHEMICAL CO LTD) 21 mai 2009 (2009-05-21) * tableau 1 * -& DATABASE WPI Week 200935 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-J60213 XP002551345 -& JP 2009 108426 A (NIMURA KAGAKU KOGYO KK) 21 mai 2009 (2009-05-21) * abrégé *	1,5-6, 8-9	D01F9/00 D01D5/00
X	NOTIN L ET AL: "Morphology and mechanical properties of chitosan fibers obtained by gel-spinning: Influence of the dry-jet-stretching step and ageing" ACTA BIOMATERIALIA, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 2, no. 4, 1 juillet 2006 (2006-07-01) , pages 387-402, XP025150238 ISSN: 1742-7061 [extrait le 2006-07-01]	19-20	
A	* abrégé * * page 395 - page 396 * * page 399 *	1-18, 21-25	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) D01F
X	Ziabicki, Andrzej: "Fundamentals of Fibre Formation" 1976, John Wiley & Sons , London , XP002551346 * page 250 *	23-25	
		----- -/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 novembre 2009		Fiocco, Marco	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 3



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 719522
FR 0951028

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	<p>MONTEBAULT A ET AL: "Physico-chemical studies of the gelation of chitosan in a hydroalcoholic medium" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 26, no. 8, 1 mars 2005 (2005-03-01), pages 933-943, XP025280402 ISSN: 0142-9612 [extrait le 2005-03-01] * page 936, colonne 1 * * page 940, colonne 1 *</p> <p>-----</p>	1-25	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)</p>
A	<p>BOUCARD N., VITON C., DOMARD A.: "New Aspects of the Formation of Physical Hydrogels of Chitosan in a Hydroalcoholic Medium" BIOMACROMOLECULES, vol. 6, no. 6, 21 octobre 2005 (2005-10-21), pages 3227-3237, XP002551347 DOI: 10.1021/bm050653d * abrégé * * page 3231, colonne 2 - page 3232, colonne 2 *</p> <p>-----</p>	1-25	
A	<p>JP 04 119121 A (MITSUBISHI RAYON CO) 20 avril 1992 (1992-04-20) * abrégé *</p> <p>-----</p>	1-25	
A	<p>EP 0 077 098 A2 (ANIC SPA [IT]) 20 avril 1983 (1983-04-20) * exemples 3-4 *</p> <p>-----</p>	1-25	
A	<p>US 5 618 561 A (DELLA VALLE FRANCESCO [IT] ET AL) 8 avril 1997 (1997-04-08) * exemples *</p> <p>-----</p>	1-25	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 novembre 2009		Fiocco, Marco	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

3
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0951028 FA 719522**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 05-11-2009

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 2009108426 A	21-05-2009	AUCUN	
JP 4119121 A	20-04-1992	JP 2832315 B2	09-12-1998
EP 0077098 A2	20-04-1983	DE 3269660 D1	10-04-1986
		ES 8308891 A1	16-12-1983
		IT 1144925 B	29-10-1986
		JP 58075560 A	07-05-1983
		NO 823283 A	11-04-1983
		US 4464321 A	07-08-1984
US 5618561 A	08-04-1997	US 5709877 A	20-01-1998