

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 688 183 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
09.08.2006 Bulletin 2006/32

(21) Numéro de dépôt: 05405052.1

(22) Date de dépôt: 03.02.2005

(51) Int Cl.:
B04B 5/04 (2006.01) A61M 1/36 (2006.01)
B04B 5/10 (2006.01) B04B 7/00 (2006.01)
B04B 11/08 (2006.01) B04B 9/12 (2006.01)

(84) Etats contractants désignés:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Etats d'extension désignés:
AL BA HR LV MK YU

(71) Demandeur: **Rochat, Jean-Denis**
1272 Genolier (CH)

(72) Inventeur: **Rochat, Jean-Denis**
1272 Genolier (CH)

(74) Mandataire: **Savoye, Jean-Paul et al**
Moinas & Savoye S.A.,
42, rue Plantamour
1201 Genève (CH)

(54) Procédé et dispositif jetable pour la separation par centrifugation d'un liquide physiologique

(57) Selon ce procédé de séparation par centrifugation d'un volume déterminé d'un liquide physiologique, notamment du sang, au stade initial du processus de centrifugation, on forme un écoulement dudit liquide avec une épaisseur voisine de la taille des plus grosses particules (L3) contenues dans ce liquide dans une proportion < 1% en volume, on ralentit ensuite le débit de ce

liquide pour en augmenter l'épaisseur et amener lesdites plus grosses particules (L3) à la surface de la phase (L1) dudit liquide dont la masse volumique est la plus élevée la plus proche de l'axe de centrifugation, on ménage à l'extérieur de cette surface, un volume mort (32) de contenance sensiblement égale au volume desdites plus grosses particules (L3) et on évacue au moins ladite phase (L2) dont la masse volumique est la plus faible.

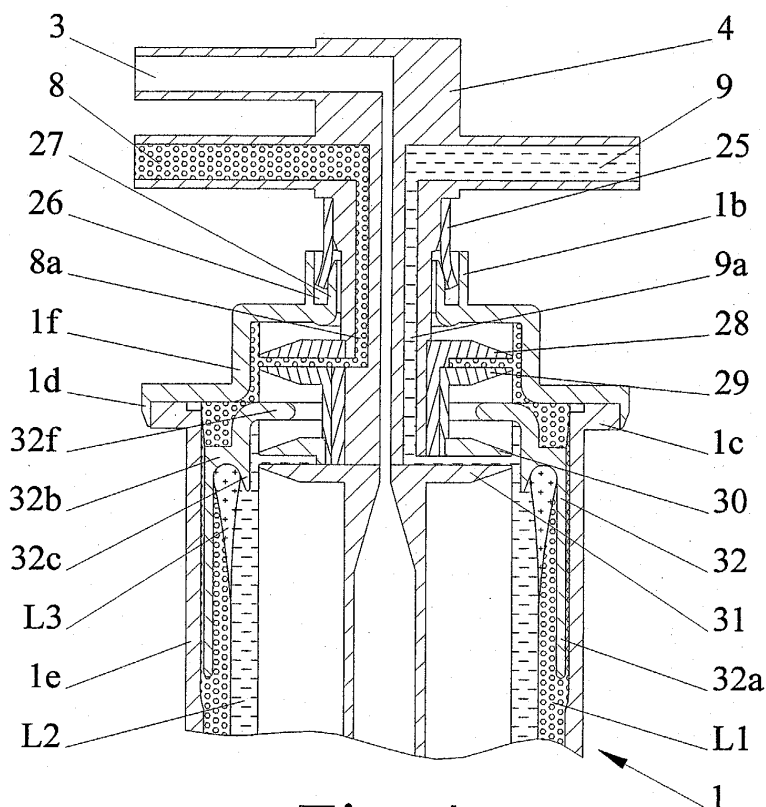


Fig. 4

Description

[0001] La présente invention se rapporte à un procédé pour la séparation par centrifugation d'un liquide physiologique et à un dispositif jetable pour la séparation par centrifugation de ce liquide physiologique, notamment du sang, comprenant une enceinte de centrifugation circulaire montée en rotation autour de son axe de révolution, un canal d'entrée pour le sang à centrifuger dont l'ouverture de distribution se situe à proximité du fond de ladite enceinte de centrifugation, un passage de sortie pour au moins un des constituants séparés dudit liquide présentant la masse volumique la plus faible, dont l'ouverture de collection se situe à proximité de l'extrémité de ladite enceinte opposée audit fond, ledit liquide formant un écoulement sensiblement tubulaire axial contre la paroi latérale circulaire de ladite enceinte entre lesdites ouvertures de distribution et de collection, laquelle se trouve dans une zone de concentration dudit constituant séparé pour le retirer en continu.

[0002] Lors de la séparation du sang, on obtient essentiellement le plasma riche en plaquettes (PRP) et les globules rouges concentrée (RBC). Les leucocytes constituent une très faible proportion du sang complet, de l'ordre de 0,3% en volume contre 40% pour les RBC. Leur taille peut être importante, de l'ordre de 12 μm , par rapport à celle des globules rouges qui est de l'ordre de 7 μm , mais leur masse volumique $\rho = 1,08$ est très peu inférieure à celle des globules rouges $\rho_{RBC} = 1,095$, en sorte qu'en sédimentation dynamique, leur vitesse de sédimentation est plus élevée que celle des RBC. De ce fait, dès le début de la centrifugation, elles sont précipitées rapidement vers la paroi de centrifugation de l'enceinte de centrifugation. Compte tenu de la viscosité des RBC, de leur proportion et de la faible différence des masses volumiques respectives des leucocytes et des RBC, les leucocytes ont beaucoup de peine pour revenir à la surface de la couche de RBC au cours de la séparation des composants du sang par centrifugation, étant donné que les leucocytes restent le plus souvent prisonnières sous la couche de globules rouges.

[0003] C'est la raison pour laquelle, compte tenu de leur grande taille, les leucocytes sont séparées par filtration des RBC et du PRP après séparation de ces composants par centrifugation. Cette opération supplémentaire augmente donc le coût de l'opération de séparation du sang, le coût du dispositif jetable, ainsi que la perte de RBC dans le filtre à leucocytes.

[0004] Le but de la présente invention est de remédier, au moins partiellement à ces inconvénients.

[0005] A cet effet, la présente invention a tout d'abord pour objet un procédé de séparation par centrifugation d'un volume déterminé d'un liquide physiologique, notamment du sang, selon la revendication 1. Elle a aussi pour objet un dispositif jetable pour la séparation par centrifugation d'un liquide physiologique, notamment du sang selon la revendication 3.

[0006] Le procédé et le dispositif selon la présente in-

vention apportent une simplification importante des opérations de séparation de liquides physiologiques, notamment du sang en permettant d'effectuer la déleucocytation des composants séparés au cours de l'opération de séparation par centrifugation du liquide.

[0007] Avantagusement, les conduits d'alimentation et de sortie des composants séparés du dispositif selon l'invention sont fixes et les deux composants principaux RBC et PRP sortent du dispositif en continu.

[0008] De préférence, la face interne de la paroi latérale de l'enceinte de centrifugation comporte un segment annulaire s'évasant dans le sens de l'écoulement axial dudit liquide pour provoquer une accélération locale de cet écoulement et une réduction correspondante de l'épaisseur de la couche dudit liquide. Cette zone d'accélération de l'écoulement, provoquant une réduction d'épaisseur, a pour but de permettre aux leucocytes de masse volumique très légèrement inférieure à celle des globules rouges, mais de taille sensiblement supérieure de se dégager de la masse de globules rouges, en sorte qu'après la zone de séparation, lorsque la vitesse d'écoulement diminue et que la couche de liquide augmente, les leucocytes se retrouvent à l'interface entre les globules rouges et le PRP. En outre, cette zone d'accélération permet aussi d'éjecter les plaquettes des globules rouges en cours de concentration, augmentant de ce fait, le rendement plaquettaire du PRP.

[0009] Les dessins annexés illustrent, schématiquement et à titre d'exemple, une forme d'exécution du procédé de séparation par centrifugation et du dispositif jetable pour la séparation d'un liquide physiologique, notamment du sang, objets de la présente invention.

La figure 1 est une vue en élévation de face d'un séparateur centrifuge utilisant ce dispositif jetable pour la mise en oeuvre de ce procédé;

la figure 2 est une vue en perspective partielle de la figure 1;

la figure 3 est une vue en coupe axiale du dispositif jetable des figures 1 et 2;

la figure 4 est une vue partielle, agrandie, de la figure 3;

la figure 5 est une vue en perspective d'un élément du dispositif des figures 1 et 2;

la figure 6 est une vue partielle, en coupe axiale, d'une variante du dispositif jetable selon la figure 3.

[0010] Le boîtier du séparateur centrifuge destiné à utiliser le dispositif selon la présente invention et illustré schématiquement par la figure 1 comporte deux enceintes allongées de centrifugation 1, 2 de forme tubulaire. La première enceinte tubulaire de centrifugation 1, objet de la présente invention, comporte un conduit d'alimentation 3 qui est connecté à un élément axial fixe 4 d'entrée et de sortie de l'enceinte de centrifugation 1. Ce conduit d'alimentation 3 est relié à un dispositif de pompage 5 qui comporte deux pompes 6 et 7 déphasées de 180° l'une par rapport à l'autre pour assurer un débit continu

d'un liquide physiologique, notamment de sang. Un détecteur d'air 10 est disposé le long du conduit d'alimentation 3.

[0011] Deux conduits de sortie 8, 9 sont connectés à l'élément axial fixe 4, pour permettre la sortie en continu de deux constituants de densités différentes du liquide physiologique. Dans le cas du sang, le conduit de sortie 8 est destiné à la sortie des globules rouges concentrés RBC et le conduit 9 à la sortie du plasma riche en plaquettes PRP. Ce conduit de sortie 9 comporte une valve 11 et se divise en deux branches 9a, 9b. La branche 9a sert à récupérer le concentré plaquettaire et est contrôlée par une valve 12. Les valves 11 et 12 fonctionnent en logique OU exclusif soit pour faire passer le PRP de l'enceinte 1 à l'enceinte 2, soit pour vider le concentré plaquettaire de l'enceinte 2 vers la sortie 9a. La branche 9b sert à conduire le PRP vers un dispositif de pompage 13 comportant deux pompes 14 et 15 déphasées de 180° et servant à assurer l'alimentation continue de la seconde enceinte tubulaire de centrifugation 2 par un conduit d'alimentation 16 connecté à un élément axial fixe 17 de la seconde enceinte tubulaire de centrifugation 2. Un conduit de sortie 24 pour le plasma pauvre en plaquettes PPP est aussi connecté à l'élément axial fixe 17.

[0012] La figure 2 représente le mode d'entraînement et de guidage de l'enceinte sensiblement tubulaire de centrifugation 1. L'ensemble des éléments d'entraînement et de guidage de l'enceinte tubulaire de centrifugation est situé sur un même support 18 relié au boîtier du séparateur centrifuge par une suspension anti-vibrations 19 de type silentbloc. Le support 18 présente une paroi verticale dont l'extrémité inférieure se termine par un bras horizontal de support 18a auquel est fixé un moteur d'entraînement 20. L'axe d'entraînement 20a de ce moteur 20 présente une forme polygonale, tel qu'un profil Torx®, complémentaire d'un évidement axial ménagé dans un petit élément tubulaire 1a qui fait saillie sous le fond de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1. L'accouplement entre l'arbre d'entraînement du moteur 20 et l'élément tubulaire 1a doit être réalisé avec une très grande précision, pour assurer un guidage extrêmement précis de cette extrémité de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1.

[0013] L'extrémité supérieure de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1 comporte un élément cylindrique de guidage axial 1b de diamètre sensiblement plus faible que celui de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1, qui fait saillie sur sa face supérieure. La face cylindrique de cet élément 1b est destinée à venir en prise avec trois galets de centrage 21. Un de ces galets 21 est solidaire d'un bras 22 dont une extrémité est montée pivotante sur une partie horizontale supérieure du support 18. Ce bras 22 est soumis à la force d'un ressort (non représenté) ou tout autre moyen approprié, destiné à lui communiquer un couple tendant à le faire tourner dans le sens des aiguilles de la montre, en sorte qu'il appuie de manière élastique contre la surface cylindrique de l'élément cylindrique de guidage axial 1b. De ce fait, l'enceinte tubulaire de centrifugation peut être mise en place et en-

levée du support 18 en faisant pivoter le bras 22 dans le sens contraire à celui des aiguilles de la montre. Un dispositif de verrouillage de la position angulaire du bras 22, correspondant à celle dans laquelle son galet 21 appuie contre la surface cylindrique de l'élément cylindrique de guidage axial 1b, est prévu pour éviter d'avoir une précontrainte trop forte du ressort associé au bras 22.

[0014] La portée entre l'élément cylindrique de guidage axial 1b et l'extrémité supérieure de l'enceinte tubulaire 1 sert, en coopération avec les galets de centrage 21, de butée axiale, empêchant le désaccouplement entre l'axe d'entraînement 20a du moteur 20 et l'évidement axial de l'élément tubulaire 1a faisant saillie sous le fond de l'enceinte tubulaire 1.

[0015] Avantagusement, on pourrait aussi légèrement incliner les axes de rotation des galets de guidage 21 de quelques degrés angulaires, < 2° dans des plans respectifs tangents à un cercle coaxial à l'axe de rotation de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1, passant par les axes de rotation respectifs des trois galets, dans un sens choisi, en fonction du sens de rotation des galets, dans lequel ceux-ci induisent sur l'enceinte tubulaire 1 une force dirigée vers le bas.

[0016] Un élément élastique de centrage et de fixation 23 de l'élément fixe axial 4 d'entrée et de sortie de l'enceinte tubulaire de centrifugation est solidaire de la partie horizontale supérieure 18b du support 18. Cet élément 23 comporte deux branches élastiques symétriques, de formes semi-circulaires et qui se terminent chacune par une partie recourbée vers l'extérieur, destinée à transmettre à ces branches élastiques des forces permettant de les écarter l'une de l'autre, lors de l'introduction latérale de l'élément fixe axial 4 d'entrée et de sortie entre elles.

[0017] Comme on peut le constater, tous les éléments de positionnement et de guidage des parties fixe et tournante de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1 sont solidaires du support 18, en sorte que la précision est fonction de la précision du support 18 lui-même, qui peut être fabriqué avec des tolérances très faibles, d'autant plus qu'il ne s'agit pas d'une pièce compliquée à fabriquer. Les autres facteurs qui contribuent à garantir une grande précision sont la distance axiale relativement grande, due à la forme tubulaire allongée de l'enceinte de centrifugation, entre le guidage inférieur et le guidage supérieur. Enfin, le fait de travailler sur une surface cylindrique de guidage 1b de petit diamètre permet de réduire, d'une part les erreurs dues au retrait de la matière plastique injectée dans laquelle les enceintes de centrifugation 1, 2 sont fabriquées, le retrait étant proportionnel à la dimension, contrairement à ce que l'on a dans le cas d'une pièce usinée et d'autre part les erreurs de mal rond.

[0018] Cette précision du guidage de l'enceinte tubulaire de centrifugation permet de former des écoulements de très faible épaisseur sur la paroi latérale de cette enceinte de centrifugation 1. Ceci, permet donc d'avoir un faible volume de liquide séjournant dans l'enceinte, ce qui constitue un facteur apte à réduire le risque d'hémo-

lyse et d'activation des plaquettes, ce risque étant certes fonction des forces appliquées, mais aussi du temps pendant lequel les composants du sang sont soumis à ces forces. C'est ainsi que l'on ne peut pas fixer un seuil de force, puisque pour une force donnée, le risque d'hémostase peut être pratiquement nul pour une certaine durée, alors qu'il peut être beaucoup plus important avec la même force, mais pour une durée sensiblement plus longue.

[0019] De préférence, l'enceinte tubulaire de centrifugation 1 a un diamètre compris entre 10 et 50 mm, de préférence 30 mm et est entraînée à une vitesse de rotation comprise entre 5000 et 100'000 t/min, de sorte que la vitesse tangentielle à laquelle le liquide est soumis n'excède pas de préférence 26 m/s. La longueur axiale de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1 est comprise avantageusement entre 40 et 200 mm, de préférence 90 mm. De tels paramètres permettent d'assurer un débit de liquide compris entre 20 et 400 ml/min (notamment pour la dialyse), de préférence 100 ml/min, correspondant à un temps de séjour du liquide de 0,5 à 60 s, de préférence 5 s dans l'enceinte tubulaire.

[0020] Nous allons examiner maintenant plus en détail la conception de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1 destinée à être associée au séparateur centrifuge qui vient d'être décrit. On peut préciser ici que tout ce qui a été expliqué dans la description qui précède, en ce qui concerne les dimensions, l'entraînement, le positionnement et le guidage de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1 s'applique également à l'enceinte tubulaire de centrifugation 2. Par contre, cette dernière ne comportant qu'une sortie 24 pour le PPP, est intérieurement de conception plus simple que l'enceinte tubulaire 1.

[0021] Comme illustré par la figure 4, l'enceinte tubulaire 1 est réalisée à partir de deux parties, l'enceinte tubulaire le proprement dite et un élément de fermeture 1f, qui se terminent toutes deux par des collerettes annulaires d'assemblage respectives 1c, 1d soudées l'une à l'autre. L'espace interne de la partie tubulaire 1e est délimité par la paroi essentiellement cylindrique de cette enceinte. A proximité du fond de l'enceinte tubulaire 1e, sa paroi latérale cylindrique présente un segment conique 1g (figure 3) dont le rôle sera expliqué par la suite.

[0022] L'élément fixe axial 4 d'entrée et de sortie pénètre dans cette enceinte tubulaire 1 par une ouverture axiale ménagée au centre de l'élément cylindrique de guidage axial 1b. L'étanchéité entre cette ouverture axiale solidaire de l'enceinte de centrifugation 1 et l'élément fixe axial 4 est réalisée par un joint tubulaire 25 dont un segment est fixé sur une portion cylindrique de cet élément fixe axial 4 d'entrée et de sortie, tandis qu'un autre segment est introduit dans un espace annulaire 26 de l'élément cylindrique de guidage axial 1b et prend appui sur une surface convexe de la paroi tubulaire 27 séparant l'ouverture axiale traversant l'élément cylindrique de guidage axial 1b de l'espace annulaire 26. Cette étanchéité sert à préserver la stérilité du liquide contenu dans l'enceinte de centrifugation. Comme illustré sur cette figure 4, la partie du joint tubulaire 25 qui prend appui sur la

paroi tubulaire 27 subit une légère déformation radiale pour assurer l'étanchéité.

[0023] On peut constater que le diamètre sur lequel frotte le joint tubulaire 25 est petit et est de préférence < 10 mm, en sorte que l'échauffement est limité à des valeurs acceptables. On peut aussi constater, d'après les dimensions possibles susmentionnées données pour l'enceinte tubulaire de centrifugation 1, que la distance axiale entre les moyens de centrage et de guidage supérieur 21 et inférieur 20a de cette enceinte 1, est supérieure à cinq fois le diamètre de l'élément cylindrique de guidage axial 1b. Compte tenu de la précision avec laquelle l'enceinte tubulaire 1 est guidée et la précision que peut atteindre le positionnement relatif de l'élément fixe axial 4 d'entrée et de sortie, le joint n'a pratiquement pas à compenser de défaut de concentricité de l'enceinte tubulaire 1 en rotation, comme c'est le cas des dispositifs connus de l'état de la technique travaillant en écoulement semi-continu. Ceci contribue également à réduire l'échauffement du joint tubulaire tournant 25 et permet donc d'augmenter la vitesse de rotation de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1.

[0024] L'élément fixe axial 4 d'entrée et de sortie comporte une partie tubulaire 3a qui prolonge le conduit d'alimentation 3 connecté à cet élément fixe axial 4 jusqu'à proximité du fond de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1 pour y amener le sang ou un autre liquide physiologique à séparer.

[0025] Les conduits de sortie 8 et 9 connectés à l'élément fixe axial 4 d'entrée et de sortie comportent chacun un segment axial 8a, respectivement 9a qui pénètre dans l'enceinte tubulaire et débouche dans la partie de l'élément fixe axial 4 d'entrée et de sortie qui se situe au voisinage de l'extrémité supérieure de l'enceinte tubulaire de centrifugation 1. L'extrémité de collection de chacun de ces conduits de sortie 8a, 9a est formée par une fente circulaire. Chacune de ces fentes est ménagée entre deux disques 28, 29, respectivement 30, 31, solidaires de l'élément fixe axial 4 d'entrée et de sortie.

[0026] Les diamètres de ces quatre disques 28 à 31 sont de préférence sensiblement identiques. Les ouvertures de collection circulaires ménagées entre les disques 28, 29, respectivement 30, 31 sont séparées l'une de l'autre par un barrage tubulaire 32, illustré séparément par la figure 5. Il comporte une paroi tubulaire 32a concentrique et parallèle à la paroi latérale de l'enceinte de centrifugation 1e. Comme on peut le constater en particulier sur la figure 4, l'écartement radial entre cette paroi tubulaire 32a et la paroi latérale de l'enceinte tubulaire 1e, ainsi que l'épaisseur de cette paroi tubulaire 32a sont choisies pour que cette paroi tubulaire 32a se trouve entièrement dans l'épaisseur formée par la phase L1 du liquide séparé par centrifugation présentant la masse volumique la plus élevée, correspondant aux RBC. L'extrémité de cette paroi tubulaire 32a la plus éloignée du fond de l'enceinte de centrifugation 1 présente une partie annulaire 32b se referme en direction de la partie fixe axiale 4, dans l'espace situé entre les disques 29 et 30.

[0027] Cette partie annulaire 32b présente un rebord annulaire interne 32c qui s'étend en direction du fond de l'enceinte de centrifugation 1. Le diamètre de ce rebord annulaire 32c est choisi pour se situer dans l'épaisseur formée par la phase L2 du liquide séparé par centrifugation présentant la masse volumique la plus faible correspondant au PRP.

[0028] De ce fait, les leucocytes qui se trouvent au voisinage de l'interface des phases L1, L2 du liquide séparé par centrifugation n'ont qu'une possibilité, celle de se déposer au fond de l'espace annulaire de stockage ménagé entre la paroi tubulaire 32a du barrage 32 et le rebord annulaire interne 32c. Ces leucocytes L3 s'accumulent en repoussant au fur et à mesure les RBC vers l'extrémité ouverte du barrage 32. Le volume de l'espace annulaire ainsi ménagé entre la paroi tubulaire 32a et le rebord annulaire 32c est choisi pour contenir au moins le volume de leucocytes contenu dans un volume déterminé de sang à centrifuger, par exemple 450 ml, ce qui est la contenance habituelle du sang pris sur un donneur, ce volume étant évidemment légèrement variable d'un individu à un autre.

[0029] Comme on peut le constater, la portion cylindrique formée par le rebord annulaire 32c se situe vis-à-vis de l'ouverture de collection circulaires ménagée entre les disques 30 et 31, isolant ainsi cette ouverture des phases de liquide autres que la phase L2 destinée à être aspirée par cette ouverture de collection circulaire. Ceci évite donc les risques de re-mélange que pourraient provoquer les remous engendrés par cette aspiration.

[0030] Les deux ouvertures de collection ménagées respectivement entre les disques 28, 29 et 30, 31 doivent être séparées pour leur permettre d'avoir sensiblement les mêmes diamètres. A cet effet, le diamètre du bord interne de la partie 32f s'étendant radialement vers le centre de ladite enceinte tubulaire 1 doit être inférieur à ceux des disques 28 à 31.

[0031] La fixation du barrage 32 est obtenue par pincement d'une partie annulaire 32d entre les collerettes d'assemblage 1c, 1d. Cette partie annulaire 32d est reliée au barrage tubulaire proprement dit par des bras 32e (figure 5) qui ménagent entre eux des ouvertures pour le passage des RBC vers l'ouverture de collection circulaire ménagée entre les disques 28 et 29.

[0032] Comme on peut le constater, le diamètre de la paroi latérale de l'élément de fermeture 1f de l'enceinte tubulaire 1 est inférieur à celui de la paroi latérale de l'enceinte tubulaire proprement dite 1e, du fait que le barrage tubulaire 32 est tout entier logé dans la partie 1e de cette enceinte 1. De ce fait on réduit le volume de RBC immobilisé dans l'enceinte de centrifugation 1.

[0033] Le rôle de la partie conique 1g (figure 3) de l'enceinte tubulaire 1 est de réduire localement l'épaisseur de l'écoulement de liquide à centrifuger en accélérant son débit. Grâce à cette zone tronconique 1g où l'épaisseur de la couche de liquide est très faible, son épaisseur étant voisine de la taille des leucocytes qui ont souvent de la peine à émerger de la couche de globules rouges

en raison de leur masse volumique très voisine de leur taille sensiblement plus grosse que celle des globules rouges et de la viscosité de ces dernières, n'ont plus à traverser une épaisseur relativement grande de globules rouges, en sorte que, lorsque l'épaisseur de la couche de liquide augmente une fois le liquide dans la zone tubulaire cylindrique, sous l'effet de la force centrifuge qui s'exerce sur l'écoulement tubulaire axial de liquide, les leucocytes restent à l'interface qui se forme entre les RBC et le PRP.

[0034] Cette partie conique 1g a aussi pour effet d'éjecter les plaquettes des globules rouges en cours de concentration, ce qui permet d'augmenter le rendement plaquettaire du PRP.

[0035] Lorsque cet écoulement avance en direction des ouvertures de collection circulaires des conduits de sortie 8 et 9, entraîné par le PRP, l'interface entre les phases RBC et PRP pénètre à l'intérieur du barrage 32 où les leucocytes sont piégées dans la zone de stockage annulaire délimitée entre la paroi tubulaire 32a et le rebord annulaire 32c.

[0036] La figure 6 illustre une variante de la forme du fond de l'enceinte de centrifugation tubulaire 1. Le fond de cette enceinte 1' est relié à la partie conique 1'g par une surface annulaire arrondie 1'h. Le rôle de cette surface 1'h est de réduire la transition entre l'écoulement radial du liquide et son écoulement axial, de manière à diminuer les risques d'hémolyse. A la limite, dans le cas d'une enceinte de centrifugation de grand diamètre, comme c'est le cas de la majorité d'entre elles, la surface arrondie 1'h pourrait avoir un rayon suffisamment grand pour permettre de remplacer la surface conique 1'g étant donné que cette surface arrondie 1'h permettrait d'atteindre le même but, à savoir l'accélération du débit et l'amincissement localisé de l'épaisseur de la couche.

[0037] Il est à relever que dans tous les cas, l'amincissement de la couche de l'écoulement de liquide destiné à empêcher les leucocytes d'être emprisonnées sous la couches de RBC nécessite un guidage suffisamment précis de l'enceinte de centrifugation, tel que le permet la conception de la formes d'exécution de l'enceinte décrite précédemment et sa variante. En effet, si la précision de ce guidage axial de l'enceinte était inférieure à l'épaisseur de la couche de liquide amincie à une épaisseur voisine de la taille des leucocytes, le décentrage de l'enceinte de centrifugation ne permettrait alors pas d'obtenir une couche d'écoulement de liquide annulaire ou tubulaire amincie continue.

Revendications

1. Procédé de séparation par centrifugation d'un volume déterminé d'un liquide physiologique, notamment du sang, **caractérisé en ce que**, au stade initial du processus de centrifugation, on forme un écoulement dudit liquide avec une épaisseur voisine de la taille des plus grosses particules contenues

- dans ce liquide dans une proportion $< 1\%$ en volume, on ralentit ensuite le débit de ce liquide pour en augmenter l'épaisseur et amener lesdites plus grosses particules à la surface de la phase (L1) dudit liquide dont la masse volumique est la plus élevée la plus proche de l'axe de centrifugation, on ménage au moins en partie à l'extérieur de cette surface, un volume mort de contenance sensiblement égale au volume desdites plus grosses particules et on évacue au moins ladite phase (L2) dont la masse volumique est la plus faible.
2. Procédé selon la revendication 1, selon lequel on évacue aussi la phase (L1) dudit liquide présentant la masse volumique la plus élevée.
 3. Dispositif jetable pour la séparation par centrifugation d'un liquide physiologique, notamment du sang, comprenant une enceinte de centrifugation circulaire (1) montée en rotation autour de son axe de révolution, un canal d'entrée (3) pour le sang à centrifuger dont l'ouverture de distribution se situe à proximité du fond de ladite enceinte de centrifugation (1), un passage de sortie (8, 9) pour au moins un des constituants séparés (L2) dudit liquide présentant la masse volumique la plus faible, dont l'ouverture de collection (30, 31) se situe à proximité de l'extrémité de ladite enceinte (1) opposée audit fond, ledit liquide formant un écoulement axial sensiblement tubulaire contre la paroi latérale circulaire de ladite enceinte (1) entre lesdites ouvertures de distribution et de collection, laquelle se trouve dans une zone de concentration dudit constituant séparé pour le retirer en continu, **caractérisé en ce que** ladite enceinte (1) comporte un barrage tubulaire (32a), concentrique et parallèle à sa paroi latérale d'écoulement, la distance radiale séparant ce barrage tubulaire (32a) de ladite paroi latérale et l'épaisseur de la paroi tubulaire de ce barrage (32a) étant choisies pour que sa paroi tubulaire se situe toute entière dans l'épaisseur de la couche dudit liquide formée par sa phase (L1) présentant la masse volumique la plus élevée, l'extrémité dudit barrage tubulaire (32a) la plus éloignée du fond de ladite enceinte présentant une partie s'étendant radialement vers le centre de ladite enceinte tubulaire (1) et conformée pour ménager, à l'intérieur dudit barrage tubulaire (32a), une zone annulaire de stockage d'une phase (L3) dudit liquide de masse volumique intermédiaire, adjacente à sa paroi tubulaire.
 4. Dispositif selon la revendication 3, dans lequel la limite interne de ladite zone annulaire de stockage présente un rebord circulaire (32c) qui se situe dans l'épaisseur de la couche dudit liquide formée par sa phase (L2) présentant la masse volumique la plus faible.
 5. Dispositif selon la revendication 3, dans lequel ladite enceinte de centrifugation (1) est de forme tubulaire allongée.
 6. Dispositif selon l'une des revendications 3 à 5, comprenant un élément axial fixe (4) d'entrée et de sortie autour de l'axe duquel ladite enceinte de centrifugation (1) en matière plastique est montée en rotation, un joint tournant (25) entre ledit élément axial fixe (4) et ladite enceinte de centrifugation (1) ledit élément axial fixe d'entrée et de sortie (4) comportant un second passage de sortie (8) pour au moins un second des constituants séparés, dont l'ouverture de collection se situe à proximité de l'extrémité de ladite enceinte (1) opposée audit fond et dans une zone de concentration dudit second constituant séparé présentant la masse volumique la plus élevée pour le retirer en continu.
 7. Dispositif selon l'une des revendications 3 à 6, dans lequel le volume de ladite zone annulaire de stockage (L3) est conformée pour le stockage des leucocytes contenues dans un volume déterminé de sang.
 8. Dispositif selon l'une des revendications 3 à 7, dans lequel la face interne de la paroi latérale de ladite enceinte (1) comporte un segment annulaire (1g) s'évasant dans le sens de l'écoulement axial dudit liquide pour provoquer une accélération locale de cet écoulement et une réduction correspondante de l'épaisseur de la couche dudit liquide.
 9. Dispositif selon la revendication 8, dans lequel ledit segment annulaire (1g) s'évasant dans le sens de l'écoulement axial dudit liquide se situe au voisinage du fond de ladite enceinte.
 10. Dispositif selon la revendication 6, dans lequel l'extrémité de ladite enceinte tubulaire de centrifugation (1) opposée à son fond comporte un resserrement cylindrique (1b) à travers lequel passe ledit élément axial fixe (4) et dans lequel ledit joint tournant (25) est disposé.
 11. Dispositif selon la revendication 10, dans lequel la surface externe dudit resserrement cylindrique (1b) est destinée à venir en prise avec des premiers moyens de guidage dudit réceptacle, le fond de ladite enceinte tubulaire de centrifugation (1) présentant des moyens (1a) pour venir en prise avec des seconds moyens de guidage, d'appui et d'entraînement de cette enceinte tubulaire (1).
 12. Dispositif selon l'une des revendications 3 à 11, dans lequel ledit conduit fixe de sortie (9) dont l'ouverture de collection (30, 31) se situe dans la zone de concentration d'au moins un des constituants séparés (L2) présentant la masse volumique la plus faible est

relié à une seconde enceinte de centrifugation (2).

13. Dispositif selon la revendication 6, dans lequel les ouvertures de collection (28, 29; 30, 31) desdits passages de sortie (8, 9) sont deux ouvertures circulaires de mêmes diamètres, le diamètre du bord interne (32f) de ladite partie dudit barrage s'étendant radialement vers le centre de ladite enceinte tubulaire (1) étant inférieur à ceux desdites ouvertures de collection (28, 28; 30, 31). 5 10
14. Dispositif selon les revendications 4 et 6, dans lequel ledit rebord circulaire (32c) qui constitue la limite interne de ladite zone annulaire de stockage se situe en face de l'ouverture de collection (28, 29) du passage de sortie (8) de la phase (L2) dudit liquide présentant la masse volumique la plus faible. 15
15. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le fond de ladite enceinte (1') est relié à sa paroi latérale de centrifugation par une surface annulaire arrondie (1'h). 20

25

30

35

40

45

50

55

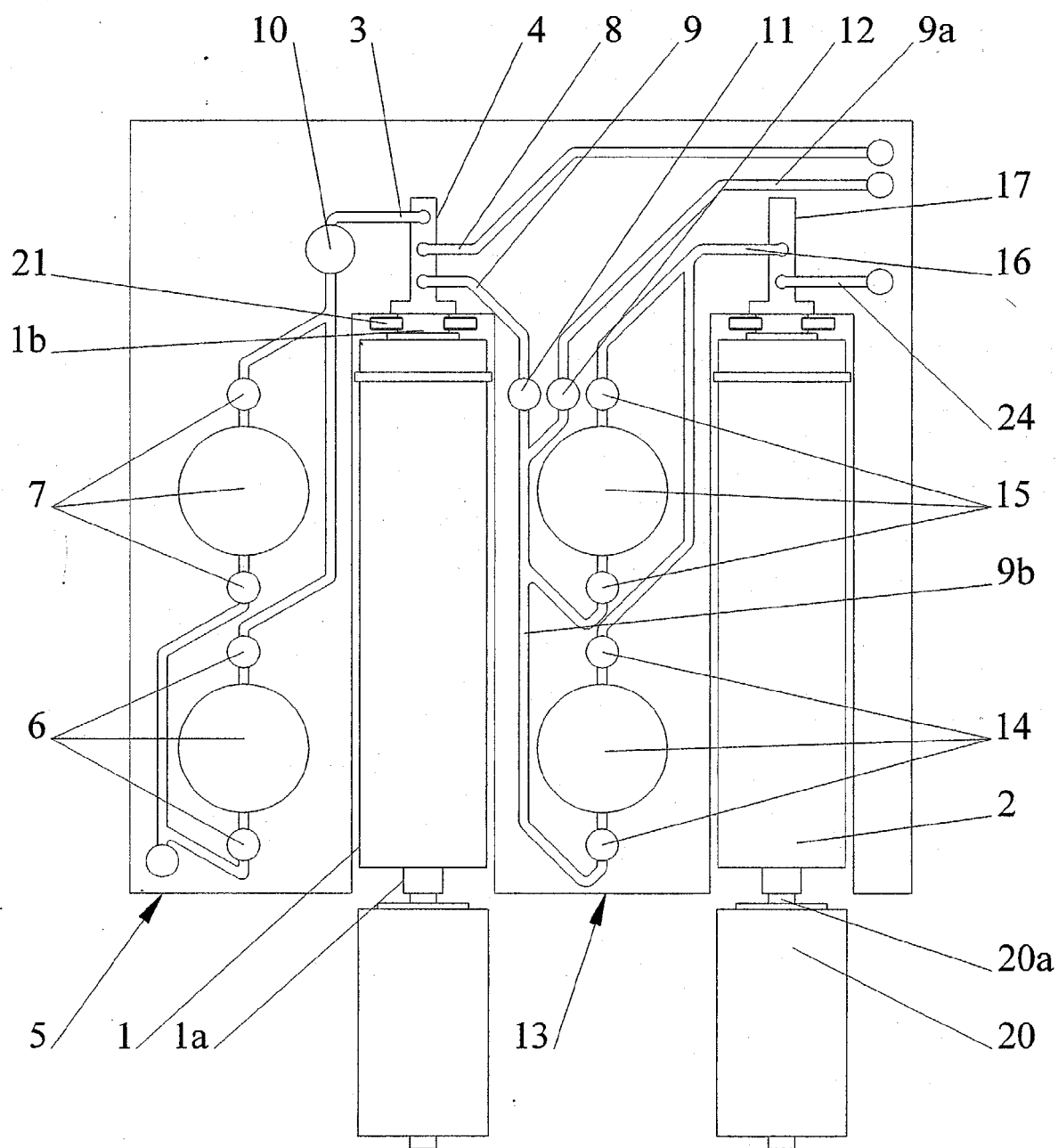


Fig. 1

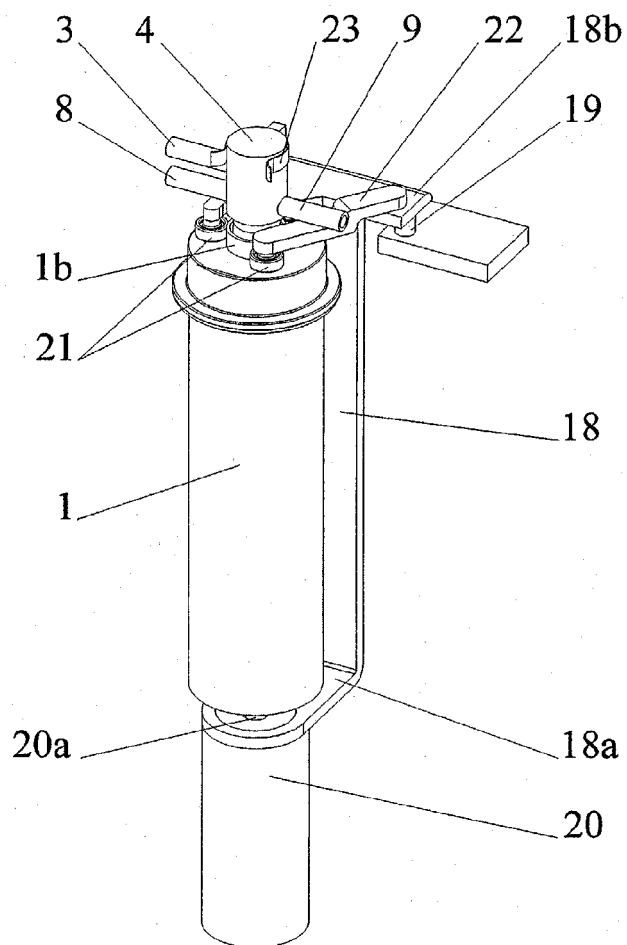


Fig. 2

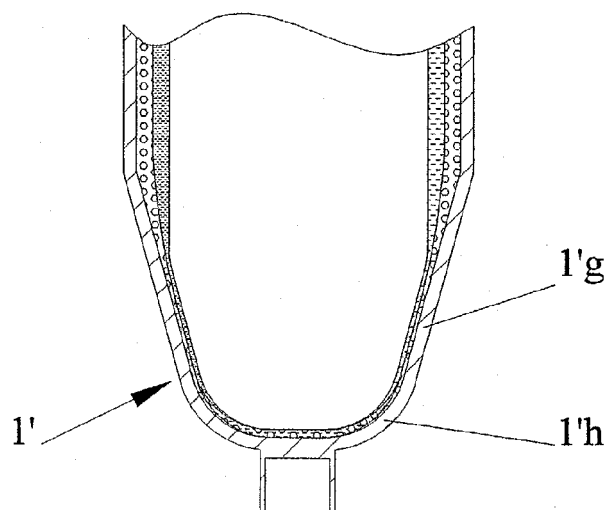


Fig. 6

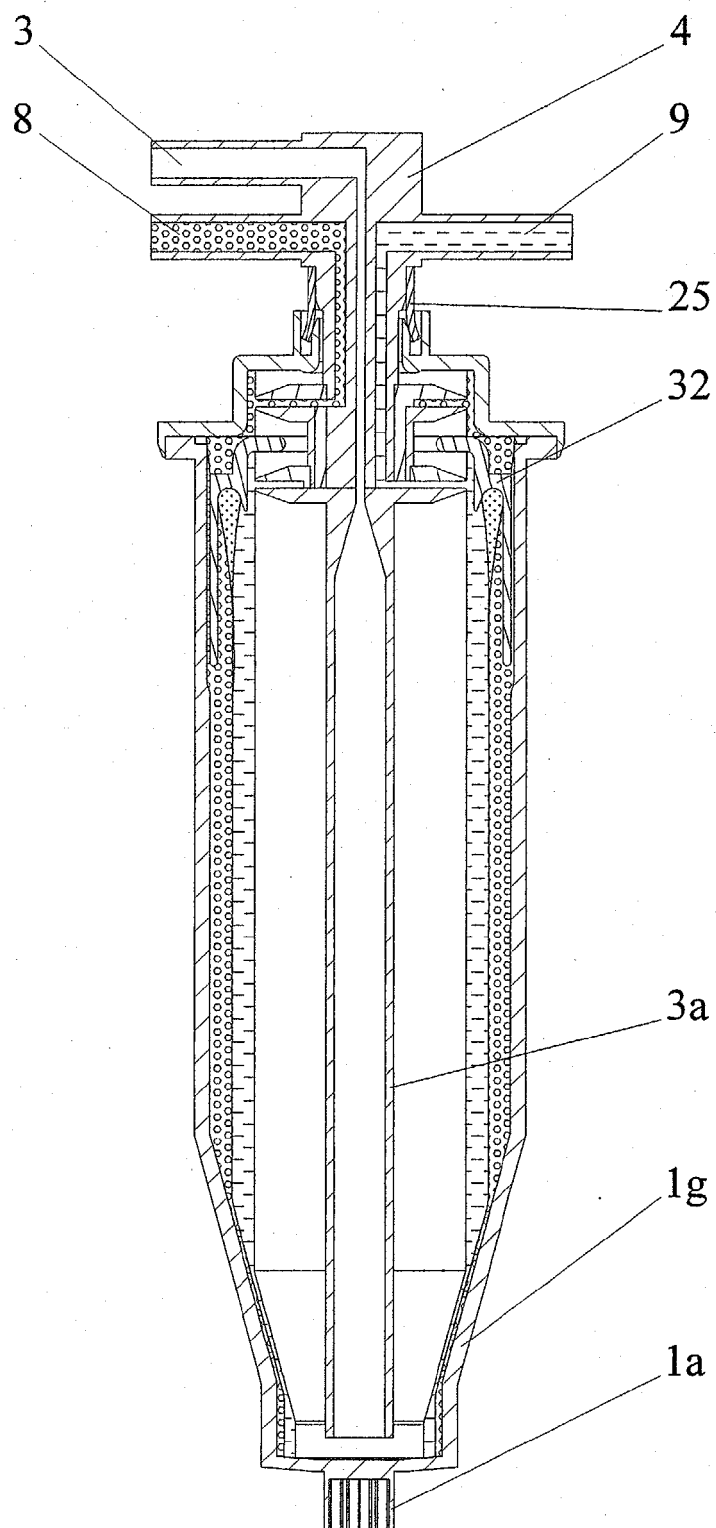


Fig. 3

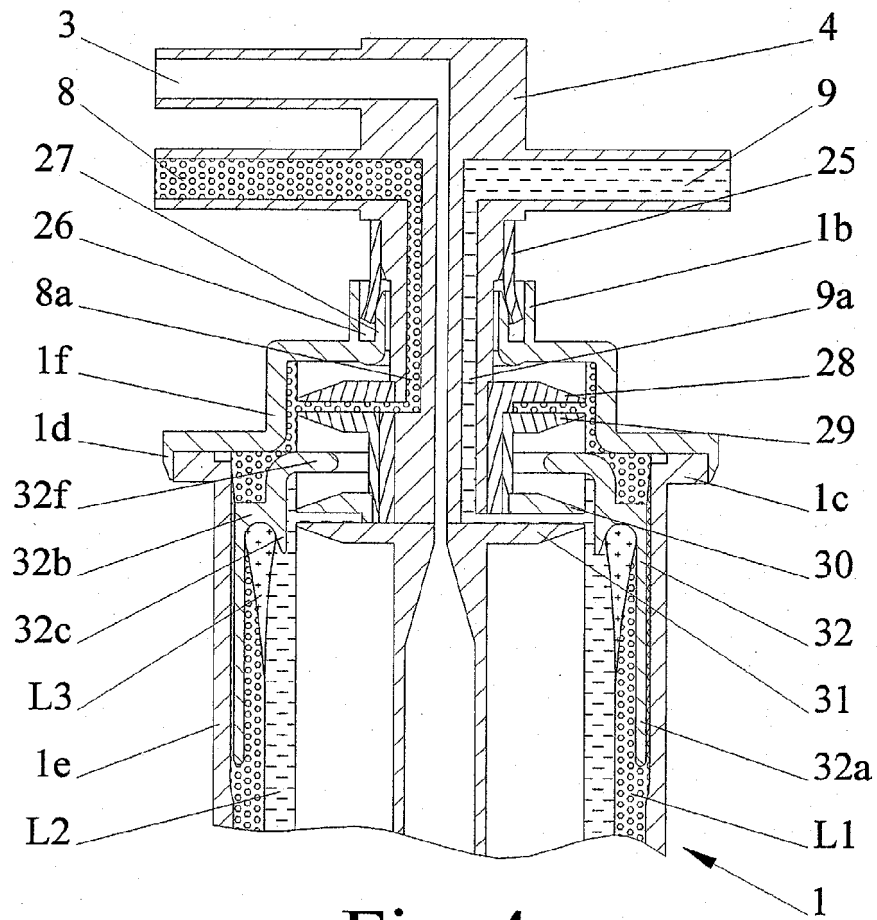


Fig. 4

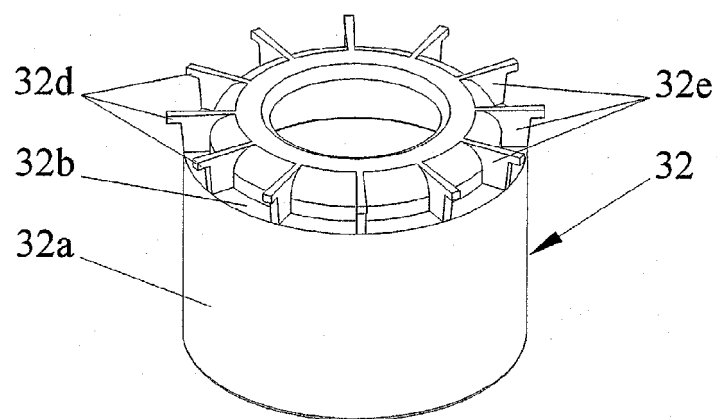


Fig. 5



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 05 40 5052

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
X	EP 0 257 755 A (HAEMONETICS CORPORATION) 2 mars 1988 (1988-03-02) * page 8, ligne 12 - page 10, ligne 30; figures 4-6 *	3-5, 7-10, 14, 15	B04B5/04 A61M1/36 B04B5/10 B04B7/00 B04B11/08 B04B9/12
X	* page 11, ligne 14 - ligne 27 * -----	1	
X	EP 0 664 159 A (HAEMONETICS CORPORATION) 26 juillet 1995 (1995-07-26)	1-5, 7-9, 14, 15	
Y	* colonne 3, ligne 47 - colonne 6, ligne 15; figure 2 *	6, 10-13	
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 11, 28 novembre 1997 (1997-11-28) & JP 09 192215 A (NAKANE TAKAHARU), 29 juillet 1997 (1997-07-29) * abrégé; figure 1 *	6, 13	
Y	US 5 851 169 A (MERESZ ET AL) 22 décembre 1998 (1998-12-22) * colonne 3, ligne 60 - colonne 4, ligne 14; figure 3 *	10, 11	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)
Y	US 2 963 219 A (PALMQVIST FREDRIK TEODOR EMANUEL ET AL) 6 décembre 1960 (1960-12-06) * colonne 2, ligne 27 - ligne 28; figure 2 *	12	B04B A61M
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche Munich		Date d'achèvement de la recherche 30 juin 2005	Examineur Böttcher, S
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES 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		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

 1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 05 40 5052

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

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

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

30-06-2005

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 0257755	A	02-03-1988	AT	64863 T	15-07-1991
			DE	3771148 D1	08-08-1991
			EP	0257755 A1	02-03-1988
			JP	1851493 C	21-06-1994
			JP	5058346 B	26-08-1993
			JP	63065873 A	24-03-1988
			US	4946434 A	07-08-1990
			US	4943273 A	24-07-1990
			US	4983158 A	08-01-1991

EP 0664159	A	26-07-1995	US	5514070 A	07-05-1996
			EP	0664159 A1	26-07-1995
			JP	7284529 A	31-10-1995

JP 09192215	A	29-07-1997	AUCUN		

US 5851169	A	22-12-1998	AUCUN		

US 2963219	A	06-12-1960	DE	1407423 A1	12-12-1968
			GB	815029 A	17-06-1959
			NL	113586 C	
			NL	214906 A	

EPO FORM P0460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82