

(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
10 août 2006 (10.08.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/081699 A1

(51) Classification internationale des brevets :
B04B 5/04 (2006.01) **B04B 7/00** (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01) **B04B 11/08** (2006.01)
B04B 5/10 (2006.01) **B04B 9/12** (2006.01)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/CH2006/000061

(22) Date de dépôt international : 1 février 2006 (01.02.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
05405052.1 3 février 2005 (03.02.2005) EP

(71) Déposant et

(72) Inventeur : **ROCHAT, Jean-Denis** [CH/CH]; En Tenet, CH-1272 Genolier (CH).

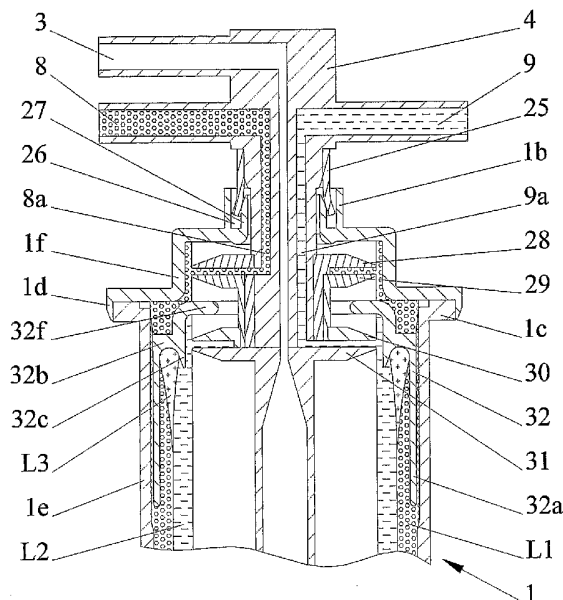
(74) Mandataires : **SAVOYE, Jean-Paul** etc.; MOINAS & SAVOYE SA, 42, Rue Plantamour, CH-1201 Genève (CH).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD AND DISPOSABLE DEVICE FOR BLOOD CENTRIFUGAL SEPARATION

(54) Titre : PROCEDE ET DISPOSITIF JETABLE POUR LA SEPARATION PAR CENTRIFUGATION DE SANG



(57) Abstract: The inventive method for centrifugal separation of a determined volume of physiological liquid, in particular blood, at initial process step, consists in forming a flow of said liquid whose thickness is close to the size of largest particles (L3) contained therein at a volume ratio of <1 %, in decelerating said liquid flow in order to increase the thickness thereof and to transfer said largest particles (L3) to the surface of the liquid phase (L1) which is nearest to a centrifugation axis and whose density is the greatest, in arranging, outside of said surface, a dead volume whose capacity is substantially equal to the volume of said largest particles (L3) and in removing a phase (L2) whose density is the lowest.

[Suite sur la page suivante]

WO 2006/081699 A1

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

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

(57) Abrégé : 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.

**PROCEDE ET DISPOSITIF JETABLE POUR LA SEPARATION PAR
CENTRIFUGATION DE SANG**

La présente invention se rapporte à un procédé pour la
5 séparation par centrifugation en continu de sang et à un
dispositif jetable pour la séparation en continu par centri-
fugation d'un volume déterminé de sang, comprenant une en-
ceinte de centrifugation circulaire montée en rotation
autour de son axe de révolution, un canal d'entrée pour le
10 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 le constituant séparé dudit
sang présentant la masse volumique la plus faible, dont
l'ouverture de collection se situe à proximité de l'extrémi-
15 té de ladite enceinte opposée audit fond, ledit liquide for-
mant un écoulement axial contre la paroi latérale circulaire
de ladite enceinte entre lesdites ouvertures de distribution
et de collection, laquelle se trouve dans une zone de con-
centration dudit constituant séparé pour le retirer en con-
20 tinu.

Le EP 0 257 755 et le EP 0 664 159 se rapportent tous
deux à un bol de centrifugation pour plasmaphérèse du type
susmentionné.

Lors de la séparation du sang à l'aide d'un dispositif
25 du type de celui décrit dans le EP 0 257 755 ou dans le EP 0
664 159, on obtient essentiellement le plasma riche en pla-
quettes (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
30 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 $\rho_l = 1,08$ 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. 5 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 10 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.

C'est la raison pour laquelle, compte tenu de leur grande taille, les leucocytes sont séparées par filtration 15 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.

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

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, 25 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.

Le procédé et le dispositif selon la présente invention 30 apportent une simplification importante des opérations de séparation de liquides physiologiques, notamment du sang en permettant d'effectuer la déleucocytation des composants sé-

parés au cours de l'opération de séparation par centrifugation du liquide.

Avantageusement, 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.

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.

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 œuvre 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;

5 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.

Le boîtier du séparateur centrifuge destiné à utiliser
10 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 con-
15 necté 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,
20 notamment de sang. Un détecteur d'air 10 est disposé le long du conduit d'alimentation 3.

Deux conduits de sortie 8, 9 sont connectés à l'élément axial fixe 4, pour permettre la sortie en continu de deux
25 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 concentrées 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 con-
30 centré 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.

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.

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 hori-

zontale 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 enlevée 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.

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.

Avantageusement, on pourrait aussi légèrement incliner les axes de rotation des galets de guidage 21 de quelques degrés angulaires, $< 2^\circ$ 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.

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.

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 faible, 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.

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'hémolyse 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'hémolyse peut être pratiquement nul pour
5 une certaine durée, alors qu'il peut être beaucoup plus important avec la même force, mais pour une durée sensiblement plus longue.

De préférence, l'enceinte tubulaire de centrifugation 1 a un diamètre compris entre 10 et 50 mm, de préférence 30 mm
10 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
15 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.

20 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 di-
25 mensions, 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
30 tubulaire 1.

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'as-
semblage respectives 1c, 1d soudées l'une à l'autre. L'es-
pace interne de la partie tubulaire 1e est délimité par la
paroi essentiellement cylindrique de cette enceinte. A pro-
ximité 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.

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 intro-
duit 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 annu-
laire 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.

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 accep-
tables. On peut aussi constater, d'après les dimensions pos-
sibles 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.

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.

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.

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
5 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
10 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.

Cette partie annulaire 32b présente un rebord annulaire interne 32c qui s'étend en direction du fond de l'enceinte
15 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.

De ce fait, les leucocytes qui se trouvent au voisinage
20 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
25 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
30 qui est la contenance habituelle du sang pris sur un donneur, ce volume étant évidemment légèrement variable d'un individu à un autre.

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.

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.

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.

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.

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 cou-

che 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.

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.

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.

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 ar-

rondie l'h permettrait d'atteindre le même but, à savoir l'accélération du débit et l'amincissement localisé de l'épaisseur de la couche.

Il est à relever que dans tous les cas, l'amincissement
5 de la couche de l'écoulement de liquide destiné à empêcher
les leucocytes d'être emprisonnés 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 varian-
10 te. En effet, si la précision de ce guidage axial de l'en-
ceinte était inférieure à l'épaisseur de la couche de li-
quide amincie à une épaisseur voisine de la taille des leu-
cocytes, le décentrage de l'enceinte de centrifugation ne
permettrait alors pas d'obtenir une couche d'écoulement de
15 liquide annulaire ou tubulaire amincie continue.

REVENDICATIONS

1. Procédé de séparation en continu par centrifugation d'un volume déterminé de sang, caractérisé en ce que, au
5 stade initial du processus de centrifugation, on choisit un débit et un angle d'écoulement axial dudit sang pour que son épaisseur soit voisine de la taille des leucocytes, on change ensuite l'angle d'écoulement axial pour ralentir son débit et augmenter son épaisseur pour amener les leucocytes
10 à l'interface entre la phase (L1) du sang dont la masse volumique est la plus élevée et celle (L2) dont la masse volumique est la moins élevée, on ménage, au voisinage dudit interface, un volume mort ouvert dans le sens de l'écoulement axial, de contenance sensiblement égale au volume des-
15 dites leucocytes et on évacue au moins la phase (L2) du sang dont la masse volumique est la plus faible.

2. Procédé selon la revendication 1, selon lequel on évacue aussi la phase (L1) du sang présentant la masse volumique la plus élevée.

20 3. Dispositif jetable pour la séparation en continu par centrifugation d'un volume déterminé de 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
25 situe à proximité du fond de ladite enceinte de centrifugation (1), un passage de sortie (8, 9) pour au moins le constituant séparé (L2) dudit sang 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) op-
30 posée audit fond, ledit liquide formant un écoulement axial 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) présente une paroi tubulaire (1e) et un barrage tubulaire (32a), concentrique à ladite paroi tubulaire (1e) et s'étendant entre cette paroi tubulaire (1e) et ladite ouverture de collection circulaire (30-31) pour l'évacuation de la phase (L2) du sang séparé présentant la masse volumique la plus faible et en ce qu'une poche annulaire de stockage (32c) ouverte vers le fond de cette enceinte, dont le diamètre du bord interne est supérieur à celui de ladite ouverture de collection circulaire (30-31) de ladite phase (L2) présentant la masse volumique la plus faible et dont le volume correspond sensiblement au volume de leucocytes dudit volume déterminé de sang, est formée à l'intérieur dudit barrage tubulaire (32a) pour recueillir les leucocytes (L3).

4. Dispositif selon la revendication 3, dans lequel la limite interne de ladite poche annulaire de stockage (32c) présente un rebord circulaire qui se situe autour de ladite ouverture de collection circulaire (30-31) de ladite phase (L2) présentant la masse volumique la plus faible.

5. Dispositif selon la revendication 3, dans lequel la longueur de ladite enceinte de centrifugation tubulaire (1) est supérieure à son diamètre.

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 (28-29) se situe, par rapport à l'ouverture de collection circulaire (30-31) de la phase

(L2) du sang séparé présentant la masse volumique la plus faible, à une distance axiale s'étendant à l'opposé du fond de l'enceinte de centrifugation, les deux ouvertures de collection (28-29, 30-31) étant séparées l'une de l'autre par
5 ledit barrage tubulaire (32a).

7. Dispositif selon l'une des revendications 3 à 6, 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 provo-
10 quer une accélération locale de cet écoulement et une réduction correspondante de l'épaisseur de la couche dudit liquide.

8. Dispositif selon la revendication 7, dans lequel ledit segment annulaire (1g) s'évasant dans le sens de l'é-
15 coulement axial dudit liquide se situe au voisinage du fond de ladite enceinte.

9. Dispositif selon la revendication 6, dans lequel l'extrémité de ladite enceinte tubulaire de centrifugation (1) opposée à son fond comporte un resserrement cylindrique
20 (1b) à travers lequel passe ledit élément axial fixe (4) et dans lequel ledit joint tournant (25) est disposé.

10. Dispositif selon la revendication 9, dans lequel la surface externe dudit resserrement cylindrique (1b) est des-
tinée à venir en prise avec des premiers moyens de guidage
25 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'en-
traînement de cette enceinte tubulaire (1).

11. Dispositif selon l'une des revendications 3 à 10,
30 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) présen-

tant la masse volumique la plus faible est relié à une seconde enceinte de centrifugation (2).

12. 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 (28-29; 30-31).

10 13. 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).

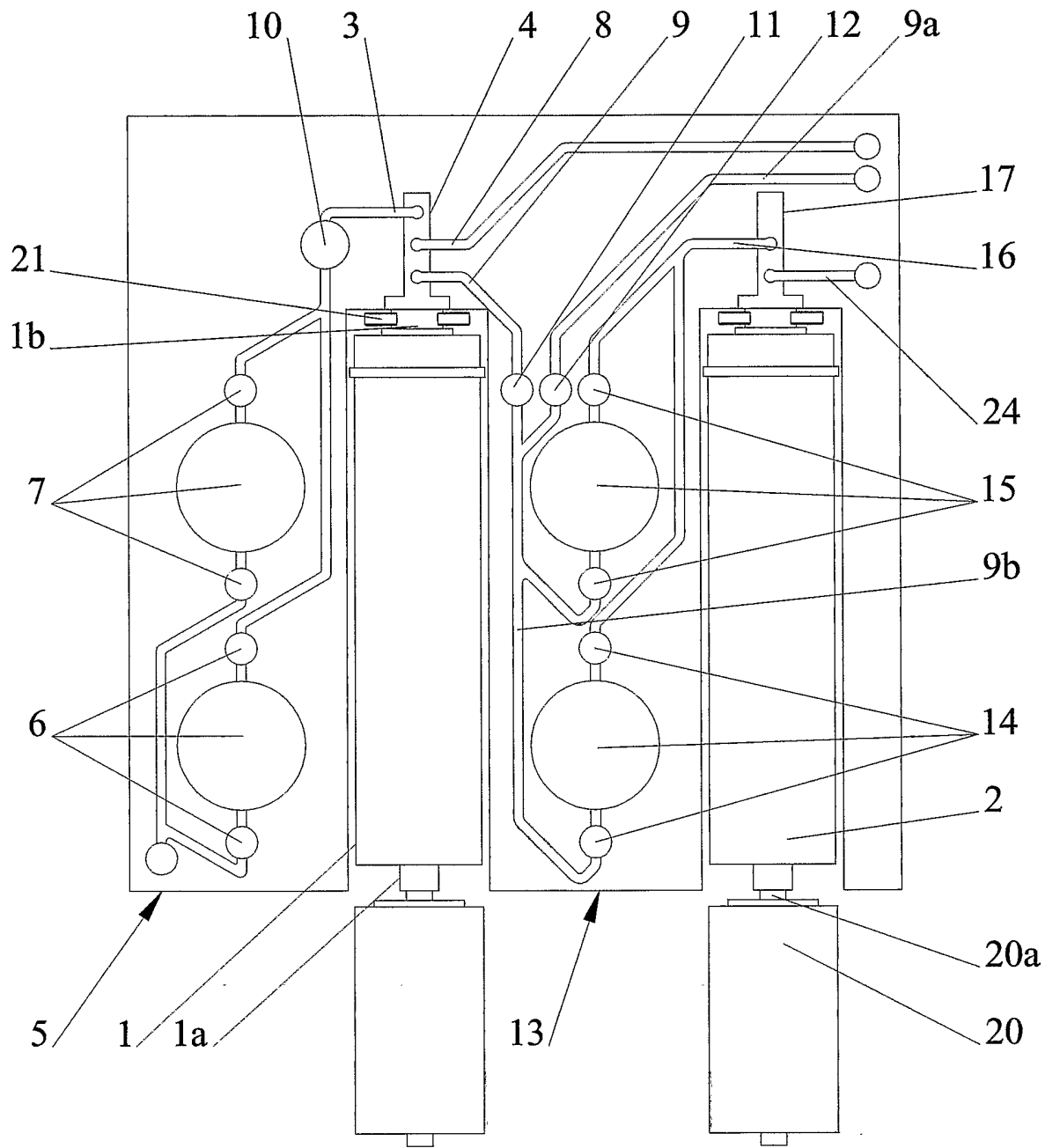


Fig. 1

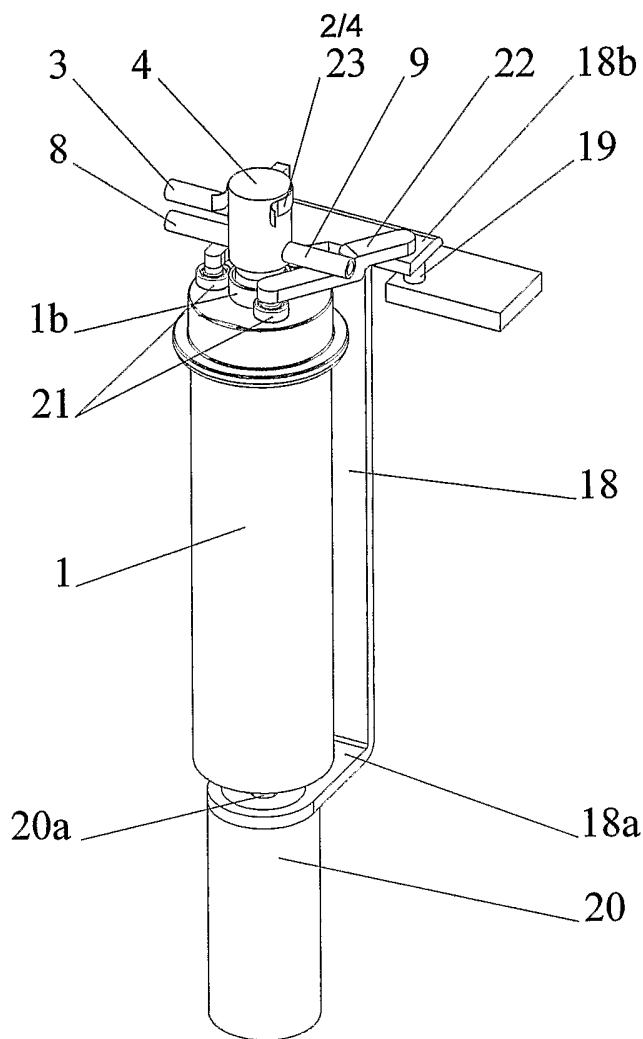


Fig. 2

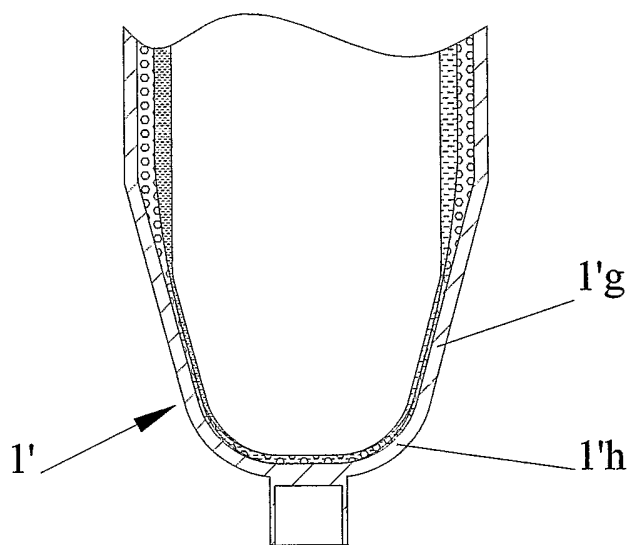


Fig. 6

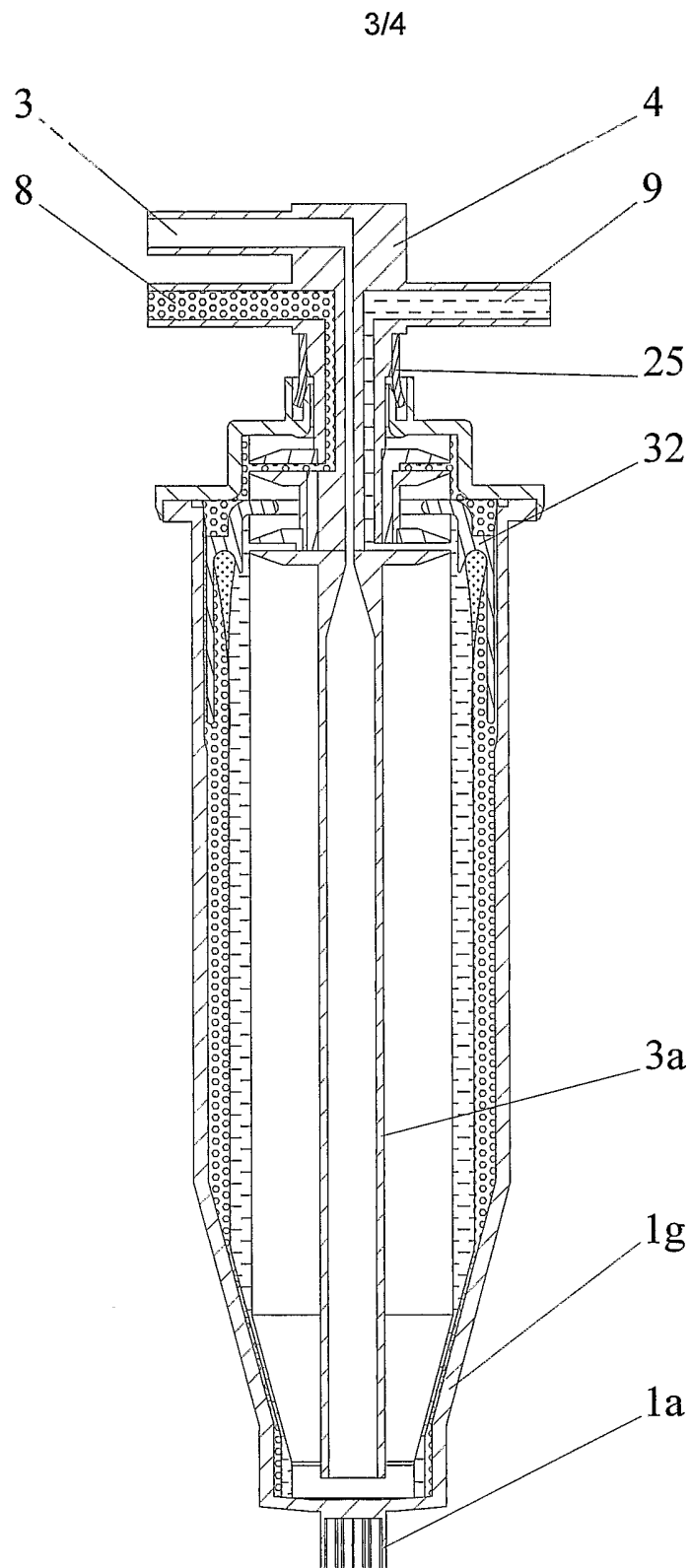


Fig. 3

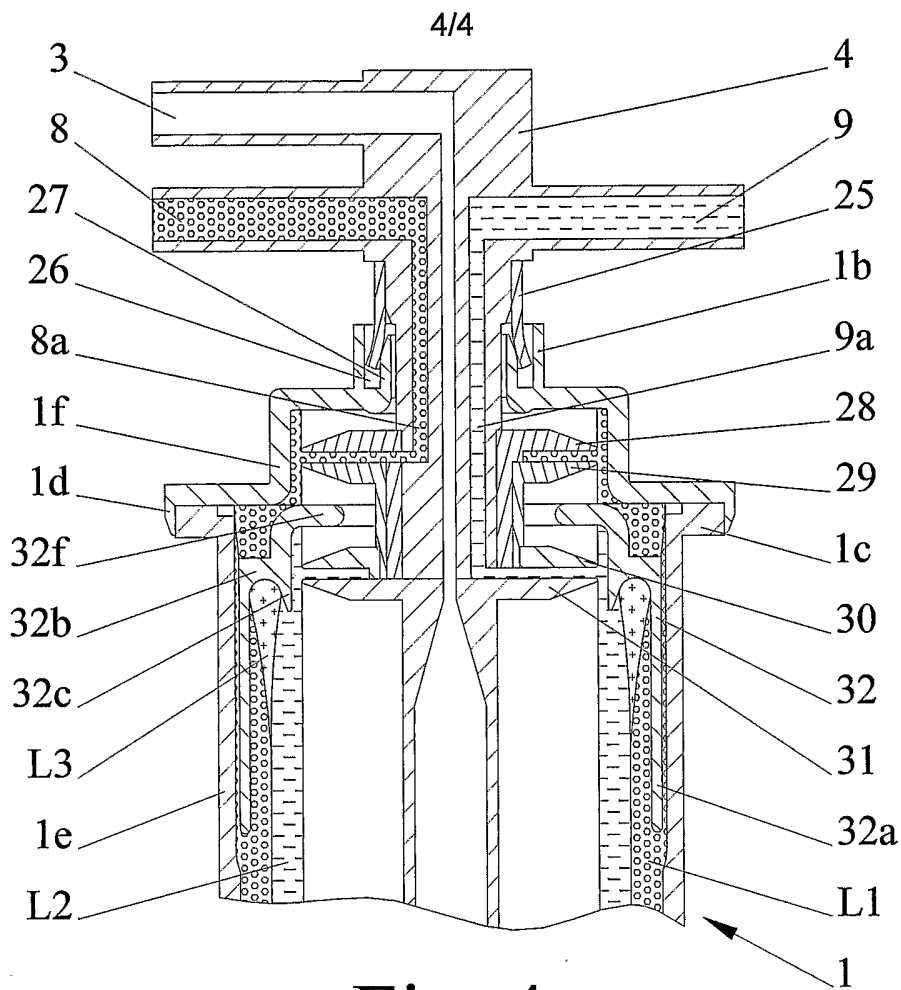


Fig. 4

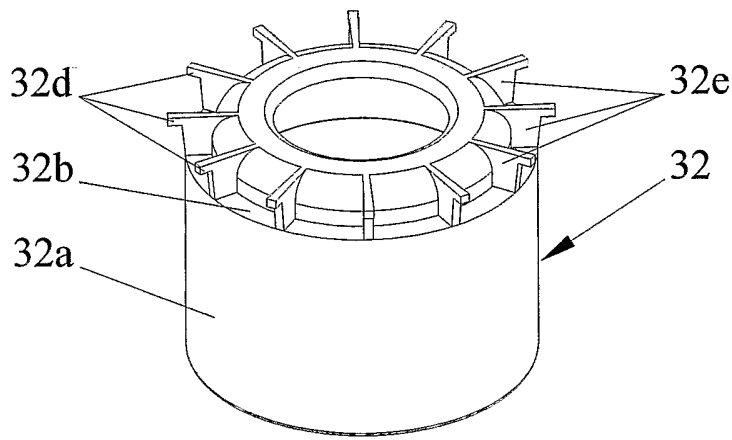


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/CH2006/000061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. B04B5/04 A61M1/36 B04B5/10 B04B7/00 B04B11/08
 B04B9/12

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)
 B04B A61M

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 practical, search terms used)
 EPO-Internal, PAJ, 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 1 138 392 A (HAEMONETICS CORPORATION) 4 October 2001 (2001-10-04)	1-4,13
Y	paragraph [0047] - paragraph [0056]; figure 4	5,7-11
Y	----- EP 0 257 755 A (HAEMONETICS CORPORATION) 2 March 1988 (1988-03-02) page 8, line 12 - page 10, line 30; figures 4-6	5,7,8
Y	----- US 5 851 169 A (MERESZ ET AL) 22 December 1998 (1998-12-22) column 3, line 60 - column 4, line 14; figure 3	9,10
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>* & * document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">26 April 2006</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">06/06/2006</p>
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center;">Böttcher, S</p>
---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/CH2006/000061

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2 963 219 A (PALMQVIST FREDRIK TEODOR EMANUEL ET AL) 6 December 1960 (1960-12-06) column 2, line 27 - line 28; figure 2 -----	11
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 11, 28 November 1997 (1997-11-28) & JP 09 192215 A (NAKANE TAKAHARU), 29 July 1997 (1997-07-29) abstract; figure 1 -----	6,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/CH2006/000061

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1138392	A	04-10-2001	JP 2001276663 A US 2002142909 A1	09-10-2001 03-10-2002
EP 0257755	A	02-03-1988	DE 3771148 D1 JP 1851493 C JP 5058346 B JP 63065873 A	08-08-1991 21-06-1994 26-08-1993 24-03-1988
US 5851169	A	22-12-1998	NONE	
US 2963219	A	06-12-1960	DE 1407423 A1 GB 815029 A NL 113586 C NL 214906 A	12-12-1968 17-06-1959
JP 09192215	A	29-07-1997	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/CH2006/000061

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. B04B5/04 A61M1/36 B04B5/10 B04B7/00 B04B11/08 B04B9/12		
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) B04B A61M		
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, PAJ, 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 1 138 392 A (HAEMONETICS CORPORATION) 4 octobre 2001 (2001-10-04)	1-4,13
Y	alinéa [0047] - alinéa [0056]; figure 4 -----	5,7-11
Y	EP 0 257 755 A (HAEMONETICS CORPORATION) 2 mars 1988 (1988-03-02) page 8, ligne 12 - page 10, ligne 30; figures 4-6 -----	5,7,8
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 -----	9,10
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 -----	11
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> 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
26 avril 2006		06/06/2006
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Böttcher, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/CH2006/000061

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	<p>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 -----</p>	6,12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/CH2006/000061

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1138392	A	04-10-2001	JP 2001276663 A US 2002142909 A1	09-10-2001 03-10-2002
EP 0257755	A	02-03-1988	DE 3771148 D1 JP 1851493 C JP 5058346 B JP 63065873 A	08-08-1991 21-06-1994 26-08-1993 24-03-1988
US 5851169	A	22-12-1998	AUCUN	
US 2963219	A	06-12-1960	DE 1407423 A1 GB 815029 A NL 113586 C NL 214906 A	12-12-1968 17-06-1959
JP 09192215	A	29-07-1997	AUCUN	