



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 885.041

Classif. Internat.: A61M/B01L/A61K

Mis en lecture le: 31-12-1980

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu le procès-verbal dressé le 2 septembre 1978 à 15 h. 30
au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : SHERWOOD MEDICAL INDUSTRIES INC.,*

1831 Olive Street, St. Louis, Missouri 63103 (Etats-Unis d'Amérique),

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Perfectionnements aux dispositifs de récolte de sang,

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 30 septembre 1978

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

L. SALPÊTRE
Directeur

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au nom de :

SHERWOOD MEDICAL INDUSTRIES INC.

pour :

"Perfectionnements aux dispositifs de récolte de sang"

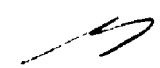
9



Lors d'un essai destiné à empêcher les cellules sanguines d'adhérer au bouchon, le bouchon a été façonné de sorte que les

cellules en contact avec celui-ci, auront tendance à s'échapper par un glissement. Toutefois, cette conformation du bouchon ne s'est pas révélée entièrement satisfaisante. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3.958.572 se rapporte à un bouchon façonné de manière à réduire le pourcentage de chances des cellules d'adhérer au côté intérieur du bouchon. Cette méthode requiert une construction de bouchon spéciale mais ne permet pas encore de s'assurer contre l'adhérence des cellules au bouchon. Il est également mentionné dans ce brevet américain que si le bouchon est fait de caoutchouc, on peut alors utiliser des huiles de silicone ou des solutions de glycérine comme lubrifiants pour une introduction et un enlèvement faciles du bouchon, et que ce traitement confère également une meilleure protection contre l'adhérence des cellules ou caillots au bouchon. Toutefois, les bouchons de recouvrement avec un lubrifiant n'ont généralement pas été une solution efficace pour empêcher l'adhérence des cellules au bouchon et pour empêcher la souillure par les cellules de la phase légère.

Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3.882.021, un piston de séparation de phases reste dans sa position initiale et est scellé à l'encontre de tout contact avec le sang par un joint fragile ou cassant de manière à empêcher la souillure du piston par les cellules sanguines au cours de la séparation des phases. Lors d'une force centrifuge accrue, après la séparation des phases, le joint est rompu et va dans le fond du tube, et le piston coulisse vers une position adjacente à l'interface des phases légère et lourde. Le dispositif utilise un ensemble formant tube relativement coûteux ayant un bouchon dans chaque extrémité. Il est



également nécessaire pour l'opérateur de centrifuger le tube à une certaine vitesse jusqu'à ce qu'ait lieu la séparation des phases, et ensuite d'accroître la vitesse afin de rompre le joint fragile. C'est ainsi qu'un tel agencement de joint fragile ou cassant conduit à un processus de séparation plutôt compliqué et à un dispositif relativement coûteux.

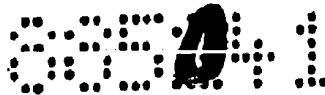
Un but de la présente invention est par conséquent de prévoir un dispositif de récolte dans lequel les inconvénients susmentionnés sont pratiquement éliminés. Un autre but de la présente invention est de prévoir un bouchon pour un dispositif de récolte de sang qui s'avère efficace pour ce qui est d'empêcher l'adhérence des cellules sanguines à celui-ci. Encore un autre but de la présente invention est de prévoir un procédé de traitement d'un bouchon de tube de récolte de sang de telle sorte que la tendance des cellules sanguines à adhérer à celui-ci, est fortement réduite.

Suivant un aspect de la présente invention, une obturation pour un récipient de récolte de sang est pourvue d'une couche d'un agent de liaison, et d'une couche d'un anti-coagulant qui adhère à l'agent de liaison pour empêcher l'adhérence des cellules sur le bouchon.

D'autres particularités de la présente invention ressortiront de la description ci-après, donnée à titre d'exemple non limitatif et en se référant aux dessins annexés, dans lesquels :

La figure 1 est une vue en coupe et en élévation d'un dispositif de récolte de sang utilisant un bouchon recouvert suivant une forme de réalisation préférée de la présente invention, et montrant le dispositif contenant des phases de sang relativement





légère et lourde séparées.

La figure 2 est une vue en coupe, agrandie du bouchon de la figure 1 avec brisures partielles, et montrant le recouvrement du bouchon agrandi exagérément.

En se référant à présent aux dessins, et en particulier à la figure 1, on peut voir un dispositif de récolte de sang 10 comprenant un récipient ou tube de récolte de sang 12 fermé à son extrémité inférieure, tel que par une portion d'extrémité solidaire 14, et ayant une extrémité supérieure ouverte 16 fermée par un bouchon 18 réalisé suivant la présente invention, et qui sera décrit en détail ci-après. Le bouchon 18 est formé d'un élastomère ou caoutchouc approprié, tel qu'une composition de butyl-caoutchouc, et peut être percé par une canule d'aiguille dans le but d'introduire un échantillon de sang entier dans le tube à partir d'un patient. Le bouchon 18 est auto-scellant à l'endroit où il est percé lorsqu'on enlève la canule. Le tube 12 est de préférence de verre et est pourvu d'un vide partiel qui est maintenu par le bouchon 18 jusqu'à ce qu'on utilise le tube.

Divers réactifs, suivant l'essai particulier à réaliser, peuvent être incorporés dans le tube. Un anticoagulant, tel que de l'héparine ou du sulfate de dextran, peut être incorporé dans le tube lorsque l'on doit obtenir du plasma. Des particules activant les caillots peuvent être incorporées pour diminuer le temps de coagulation lorsque l'on doit obtenir du sérum.

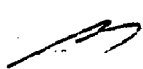
Sur la figure 1, on a représenté le dispositif de récolte 10 après qu'un échantillon de sang entier a été prélevé dans le tube 12, et après avoir centrifugé le dispositif. Le sang est représenté comme étant séparé en sa phase relativement légère ou moins dense, représentée par la référence 20, et en sa phase cellulaire





lourde ou plus dense, représentée par la référence 22. De même, on a représenté dans le tube 12, une séparation ou barrière de phase 23 formée d'une matière du type gel, thixotropique, inerte, bien connue. Par exemple, la barrière 23 peut être formée d'un mélange approprié d'huile de silicone et de poudre de silice, comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3.852.594, ou d'un mélange approprié de polybutène et de poudre de silice, comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.021.340. La matière du type gel est réalisée de manière à avoir un poids spécifique entre les poids spécifiques des phases séparées, par exemple elle peut être faite de manière à ce qu'elle ait un poids spécifique de 1,05. De cette manière, elle se déplace de sa position de départ dans le tube, telle que dans la partie inférieure, jusqu'à l'endroit représenté entre les phases légère et lourde 20 et 22 séparées. D'autres types de séparateurs de phases automatiques ou commandés par voie centrifuge sont bien connus et peuvent être utilisés à la place de la matière du type gel illustrée.

Le bouchon 18, représenté par la figure 1, comprend une portion de tampon 24 disposée dans le tube 12 pour fermer d'une manière étanche l'extrémité supérieure 16, et une tête ou portion supérieure agrandie 26 formant un épaulement 28 qui coopère avec le bord supérieur du tube et limite le mouvement intérieur du bouchon au cours de son introduction. Le bouchon 18 présente un évidement extérieur central 30 dans sa surface supérieure extérieure et un évidement intérieur central 31 dans sa surface inférieure dans le tube 12. Les évidements 30 et 31 réduisent la section transversale ou la dimension axiale du bouchon en son centre de manière à

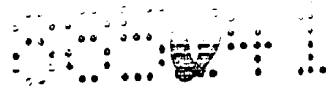


faciliter la pénétration du bouchon par une aiguille.

La surface inférieure du bouchon 18 est évidemment mise en contact avec le sang entier au cours du prélèvement de l'échantillon et au cours de la manipulation du tube rempli 12. La surface inférieure du bouchon contient un évidement 31 ayant des parois latérales 32 et une paroi de fond 34, une surface avant biseautée, annulaire 36, et une surface d'extrémité inférieure plane, annulaire 38 qui relie la surface biseautée 36 aux parois latérales 32. La surface avant ou d'attaque 36 est évidemment biseautée pour faciliter l'introduction du bouchon dans le tube au cours de la fabrication.

Dans les bouchons ordinaires qui sont simplement recouverts d'un lubrifiant, les cellules adhèrent souvent à la surface inférieure du bouchon et en particulier aux surfaces biseautées ou tronquées et aux parois latérales de l'évidement intérieur. Au cours de la manipulation de ces dispositifs, la phase plus légère peut venir en contact avec ces cellules, les cellules souillant la phase légère de sorte que des résultats d'essais peuvent être inexacts. De même, dans les dispositifs de récolte de sang ordinaires, lorsque l'on enlève le bouchon du tube 12, certaines cellules qui adhèrent au bouchon peuvent tomber dans la phase légère. Suivant la présente invention, le bouchon 18 est traité ou recouvert de telle sorte que les cellules n'adhèrent pratiquement pas aux surfaces du bouchon dans le tube 12. Le bouchon 18, pour des raisons de commodité, est de préférence traité ou recouvert sur sa surface entière par un recouvrement ou enduit 40, grossi exagérément sur la figure 2.

17



Les constituants majeurs du recouvrement du bouchon 40 sont un anticoagulant du sang, représenté par la couche 42, et une couche d'agent de liaison 44 qui lie de façon ferme l'anticoagulant au bouchon. Une couche extérieure 46 constituée d'un lubrifiant approprié, de préférence de l'huile de silicone, peut être appliquée sur la couche d'anticoagulant 42 pour faciliter l'introduction du bouchon dans le tube 12. A la place de l'huile de silicone, on peut utiliser d'autres lubrifiants connus, tels que de la glycérine.

L'agent de liaison de la couche 42 est un agent tensio-actif cationique, de préférence un agent tensio-actif d'ammonium quaternaire ou un sel formé de chlorure de tridodécylméthylammonium (TDMAC). Le TDMAC est appliqué sous la forme d'une solution dans des solvants organiques, tels que le toluène et l'éther de pétrole, par exemple sous la forme d'un mélange de 50%-50% des deux solvants. La partie non polaire de la molécule de TDMAC a une affinité pour la surface de caoutchouc non polaire du bouchon de sorte que l'on obtient une bonne liaison. De même, les solvants gonflent la surface de caoutchouc et les molécules de TDMAC peuvent s'incruster elles-mêmes dans la surface du bouchon, de sorte que le TDMAC est lié de façon étanche à la surface du bouchon. D'autres agents de liaison, tels que d'autres agents de liaison tensio-actifs cationiques, par exemple du chlorure de tridécyl ou de trioctylméthylammonium, peuvent être utilisés.

La couche d'anticoagulant 42, qui est la partie active du recouvrement 40, est un anticoagulant anionique, tel que du sulfate de dextran, qui est un sel anticoagulant polymère. Le sulfate de dextran est appliqué sous la forme d'une solution aqueuse au bouchon enduit de TDMAC après que la couche 44 de TDMAC est sèche, comme on





2



La couche de sulfate de dextran réduit au minimum l'adhérence des globules rouges à la surface du bouchon. On suppose que les groupes de sulfate chargés négativement présents sur la molécule



repoussent les globules rouges qui ont une petite charge négative présente sur leurs surfaces. Le lubrifiant peut aussi avoir un effet de répulsion vis-à-vis des globules rouges.

Une solution de TDMAC préférée se compose d'environ 0,325 gramme de TDMAC par 100 ml de solvant, le solvant étant un mélange de 50%-50% d'un éther de pétrole et de toluène. La concentration de la solution peut varier quelque peu par rapport à la valeur de 0,325 gramme de TDMAC/ml de solvant; on a constaté que des solutions de 0,1 gramme/ml et de 0,8 gramme/ml s'avéraient satisfaisantes.

On utilise de préférence un sulfate de dextran de poids moléculaire élevé. Une solution de sulfate de dextran aqueuse appropriée est une solution ayant environ 82 unités d'activité d'héparine/ml. Si la solution a une activité d'héparine trop élevée, par exemple 160 unités d'activité d'héparine par ml s'étant révélées excessives dans un cas, elle aura tendance à se dissoudre d'une façon indésirable dans le sang et à empêcher ou à retarder la coagulation du sang, et ceci est évidemment indésirable, lorsque l'on souhaite coaguler le sang et obtenir du sérum. Si une solution de sulfate de dextran a une activité d'héparine trop faible, par exemple moins de 15 unités d'activité d'héparine/ml s'étant révélées comme étant trop faibles dans certains cas, elle aura tendance à être moins efficace pour ce qui est de la répulsion des globules rouges à partir du bouchon. Le procédé de recouvrement du bouchon peut comprendre d'une manière générale l'immersion d'une certaine quantité des bouchons dans une solution d'agent de liaison cationique appropriée, telle que la solution de TDMAC préférée susmen-

tionnée. Les bouchons sont enlevés de la solution et on les laisse sécher totalement. Les bouchons recouverts de TDMAC sont ensuite plongés dans la solution aqueuse de sulfate de dextran et ensuite enlevés et séchés. Le lubrifiant est ensuite appliqué sur les bouchons enduits.

Dans un exemple d'application du procédé, des bouchons propres sont immergés pendant environ 15 secondes dans la solution de TDMAC préférée et enlevés de la solution, l'excès de solution sur les bouchons étant chassé avec de l'air désionisé. On laisse ensuite les bouchons sécher pendant une heure dans une atmosphère approximative de 25°C.

Ensuite, on immerge les bouchons enduits de TDMAC pendant environ 15 secondes dans la solution aqueuse de sulfate de dextran, susmentionnée, préférée. Les bouchons sont enlevés et l'excès de solution de sulfate de dextran sur les bouchons est chassé avec de l'air désionisé. Les bouchons enduits de sulfate de dextran sont ensuite placés dans un four à 100°C pendant deux heures pour les sécher et les vieillir. Les bouchons enduits sont ensuite refroidis à la température ambiante.

Les bouchons enduits de sulfate de dextran sont ensuite lubrifiés en les plaçant dans un tambour avec une quantité relativement petite d'huile de silicone disposée sur le tambour. Par exemple, environ 5 gouttes d'huile pour cinquante bouchons se sont révélées satisfaisantes. Les bouchons sont agités dans le tambour jusqu'à ce qu'ils aient une fine couche d'huile sur eux.

On a constaté que le vieillissement artificiel susdit des bouchons recouverts de sulfate de dextran dans le four à 100°C améliore leur efficacité pour ce qui est de repousser les cellules



ou d'empêcher l'adhérence des cellules sanguines. La température et la période de temps des étapes de séchage et de vieillissement peuvent varier.

Les bouchons enduits et lubrifiés peuvent ensuite être utilisés pour sceller les extrémités ouvertes de tubes de collecte de sang tout en étant dans un vide partiel.

Les bouchons traités de la manière susmentionnée empêchent de manière significative l'adhérence des globules rouges à ceux-ci, et réduisent la souillure par les globules rouges de la phase légère.

Il doit être entendu que la présente invention n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisation ci-avant et que bien des modifications peuvent y être apportées sans sortir du cadre du présent brevet.

REVENDEICATIONS

1. Bouchon pour un récipient de récolte de sang, capable de fermer de façon étanche une extrémité du récipient avec une surface inférieure de celui-ci faisant face à l'extrémité opposée du récipient, caractérisé en ce qu'il comprend un organe élastomère, une couche d'un agent de liaison recouvrant la surface inférieure et une couche d'un anticoagulant recouvrant la couche d'agent de liaison et adhérant à celle-ci de manière à empêcher l'adhérence de cellules sanguines au bouchon.
2. Bouchon suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la couche d'anticoagulant comprend un anticoagulant polymère anionique.
3. Bouchon suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la couche d'anticoagulant comprend du sulfate de dextran.



4. Bouchon suivant l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3, caractérisé en ce que l'agent de liaison est un agent tensio-actif cationique.

5. Bouchon suivant la revendication 4, caractérisé en ce que l'agent de liaison est un agent tensio-actif d'ammonium quaternaire.

6. Bouchon suivant la revendication 5, caractérisé en ce que l'agent de liaison est du chlorure de tridodécylméthylammonium.

7. Bouchon suivant la revendication 4, caractérisé en ce que l'on applique l'anticoagulant sous la forme d'une solution aqueuse qui a une activité d'héparine supérieure à environ 15 unités et inférieure à 160 unités.

8. Bouchon suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend une couche d'un lubrifiant recouvrant au moins la couche d'anticoagulant.

9. Bouchon suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend une portion formant tampon ayant une surface de scellement annulaire, et un lubrifiant sur au moins la surface de scellement.

10. Bouchon suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent de liaison empêche pratiquement la couche d'anticoagulant de se dissoudre dans du sang liquide de sorte que l'adhérence des cellules sanguines au bouchon est réduite, la couche d'anticoagulant n'ayant pratiquement aucun effet anticoagulant sur du sang entier.

11. Bouchon suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 3, caractérisé en ce que l'agent de liaison est un sel d'ammonium quaternaire, la couche d'agent de liaison recouvre pratiquement la surface totale de l'organe précité, et la couche d'anti-



coagulant recouvre pratiquement la totalité de la couche d'agent de liaison.

12. Dispositif de récolte de sang comprenant un tube de récolte de sang, et un bouchon fermant une extrémité du tube, caractérisé en ce qu'il comprend une première couche d'un agent de liaison tensio-actif cationique sur au moins la surface de fond ou inférieure du bouchon dans le tube, et une seconde couche d'un anticoagulant anionique recouvrant la première couche, cette seconde couche étant liée à la première couche de telle sorte qu'elle soit pratiquement insoluble dans du sang entier et qu'elle repousse les globules rouges pour empêcher l'adhérence de celles-ci au bouchon.

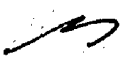
13. Dispositif suivant la revendication 12, caractérisé en ce que la première couche comprend un sel d'ammonium quaternaire et en ce que l'anticoagulant comprend du sulfate de dextran.

14. Dispositif suivant la revendication 13, caractérisé en ce que la première couche comprend du chlorure de tridodécyl-méthylammonium.

15. Dispositif suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 14, caractérisé en ce que le bouchon présente un recouvrement de lubrifiant.

16. Dispositif suivant la revendication 15, caractérisé en ce que le lubrifiant est une huile de silicone.

17. Dispositif suivant l'une ou l'autre des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que la première couche recouvre pratiquement la totalité de la surface extérieure du bouchon, et en ce que



la seconde couche recouvre pratiquement la totalité de la surface extérieure de la première couche.

18. Dispositif suivant la revendication 17, caractérisé en ce qu'un lubrifiant recouvre pratiquement totalement la couche extérieure de la seconde couche.

19. Dispositif suivant la revendication 18, caractérisé en ce que le tube présente un vide partiel, et en ce que le bouchon peut être percé par une canule d'aiguille pour introduire du sang entier dans le tube.

20. Dispositif suivant la revendication 19, caractérisé en ce que le bouchon comprend une matière contenant du butyl-caoutchouc.

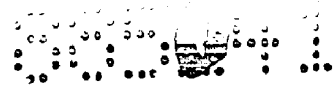
21. Procédé de traitement d'un bouchon élastomère pour un récipient de récolte de sang de manière à empêcher l'adhérence des globules rouges à celui-ci en cours d'utilisation, caractérisé en ce qu'il consiste à recouvrir au moins la partie du bouchon qui vient en contact avec le sang avec un agent de liaison, et à recouvrir l'agent de liaison avec un anticoagulant qui se lie à l'agent de liaison et qui empêche l'adhérence des globules ou cellules sanguines au bouchon.

22. Procédé suivant la revendication 21, caractérisé en ce que l'agent de liaison et l'anticoagulant sont respectivement cationique et anionique.

23. Procédé suivant la revendication 21, caractérisé en ce que l'agent de liaison est un sel d'ammonium quaternaire, et en ce que l'anticoagulant est un sel polymère.

24. Procédé suivant la revendication 23, caractérisé en





ce que l'agent de liaison est du chlorure de tridodécylméthylammonium, et en ce que l'anticoagulant est du sulfate de dextran.

25. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 21 et 24, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer une couche de lubrifiant sur la couche d'anticoagulant.

26. Procédé suivant la revendication 21, caractérisé en ce que l'étape de recouvrement du bouchon avec l'agent de liaison comprend la préparation d'une solution d'agent de liaison d'un sel d'ammonium quaternaire et d'un solvant pour ce sel, l'application de la solution au bouchon et le séchage de la solution.

27. Procédé suivant la revendication 26, caractérisé en ce que l'étape de recouvrement de l'agent de liaison comprend les étapes de préparation d'une solution aqueuse d'un anticoagulant polymère anionique, l'application de la solution d'anticoagulant à l'agent de liaison séché, et le séchage de la solution d'anticoagulant sur le bouchon.

28. Procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce que la solution d'anticoagulant séchée est vieillie dans un four à une température au-dessus de la température ambiante.

29. Procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce que la solution d'anticoagulant comprend du sulfate de dextran et de l'eau.

30. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 29, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer un lubrifiant pour recouvrir la couche d'anticoagulant.

31. Procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce que la solution d'agent de liaison contient le sel d'ammonium qua-

ternaire en une quantité se situant entre environ 0,1 et environ 0,10 gramme par ml de solvant.

32. Procédé suivant la revendication 31, caractérisé en ce que l'on utilise environ 0,3 gramme de chlorure d'ammonium quaternaire par ml de solvant pour former la solution d'agent de liaison.

33. Procédé suivant la revendication 32, caractérisé en ce que le chlorure d'ammonium quaternaire est du chlorure de tridécylméthylammonium.

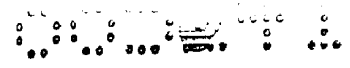
34. Procédé suivant la revendication 33, caractérisé en ce que le solvant comprend de l'éther de pétrole et du toluène.

35. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le solvant contient des quantités approximativement égales d'éther de pétrole et de toluène.

36. Procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce que la solution d'anticoagulant contient des unités d'activité d'héparine se situant entre plus de 15 unités et moins de 160 unités.

37. Procédé suivant la revendication 36, caractérisé en ce que la solution d'anticoagulant contient approximativement 80 unités d'activité d'héparine.

38. Procédé suivant la revendication 30, caractérisé en ce que chacune des étapes d'application de la solution d'agent de liaison et de la solution aqueuse comprennent l'immersion du bouchon dans ces solutions.



39. Récipients de collecte de sang et bouchon pour de tels récipients, tels que décrit ci-dessus/ou conformes aux dessins annexés.

Bruxelles, le 1 septembre 1980

P. Pon de SHERWOOD MEDICAL INDUSTRIES INC.

P. Pon du Bureau GEVERS, société anonyme

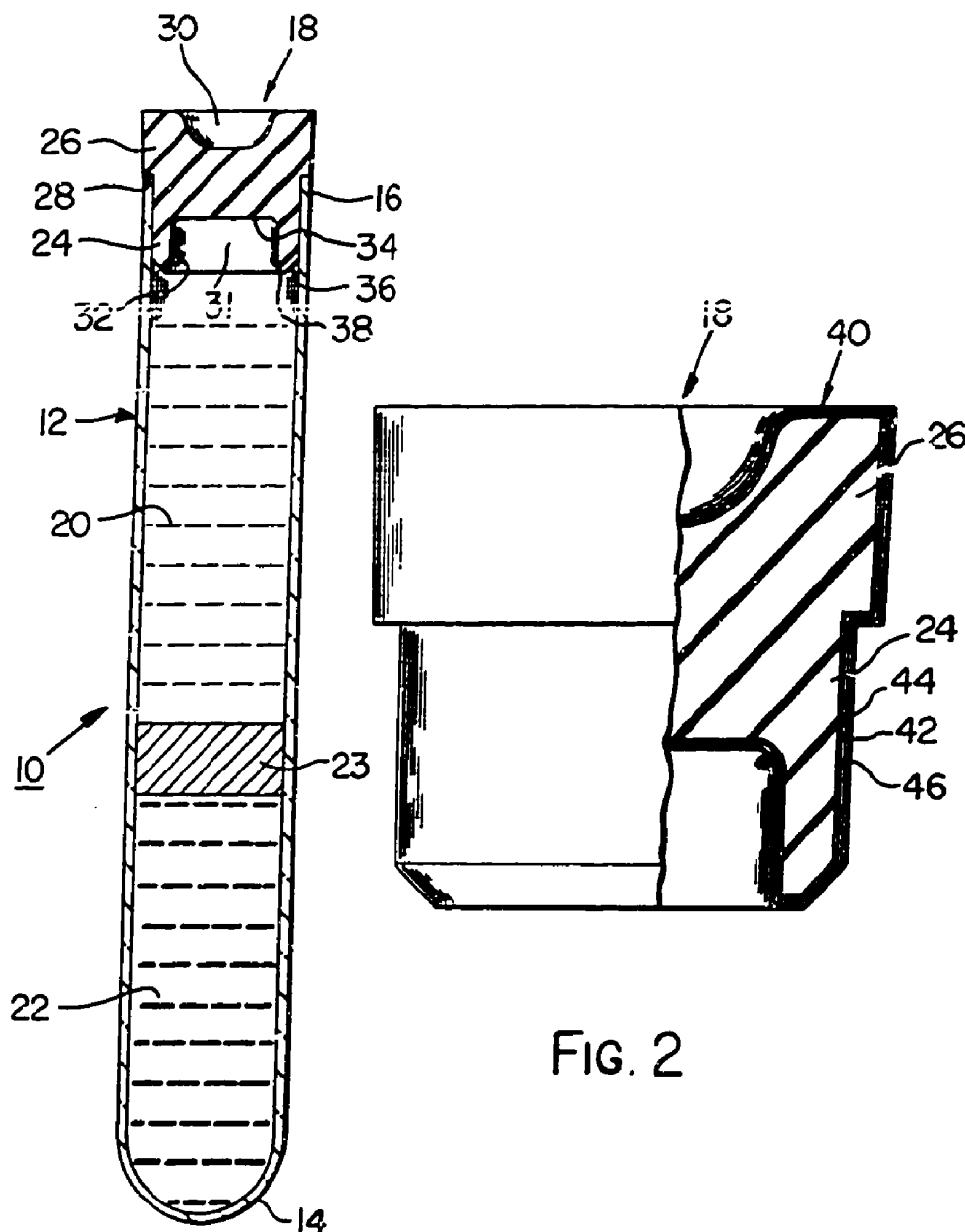


FIG. 2

FIG. 1

BRUXELLES, le 2 sept. 1980

P. Pon. de SHERWOOD MEDICAL INDUSTRIES INC.

P. Pon. du Bureau GEVERS

société anonyme