



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 888.746

Classif. Internat.: B01D/A61M

Mis en lecture le: 28 -08- 1981

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 8 mai 1981 à 15 h. 50*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : TERUMO CORPORATION,
44-1, 2-Chome, Hatagaya, Shibuya-Ku, Tokyo (Japon)

repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Appareil de fractionnement du sang,

(Inv. : T. Ichikawa, T. Watanabe et Y. Asada)

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées au Japon le 8 mai 1980, n° 61013/80, le 26 mai
1980, n° 69913/80 et le 12 mars 1981, n° 34636/81 et
d'une demande de brevet international déposée le
11 septembre 1980, n° PCT 80/00206

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 27 mai 1981

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

TERUMO CORPORATION

p o u r

Appareil de fractionnement du sang.

(Inventeurs: T. ICHIKAWA, T. WATANABE et Y. ASADA) :

Demandes de brevets japonais n° 61013/80 du 8 mai 1980,
n° 69913/80 du 26 mai 1980, n° 34636/81 du 12 mars 1981
et demande Internationale n° PCT 80/00206 du 11 septembre 1980
en sa faveur

La présente invention concerne un appareil pour fractionner le sang en une phase sérum et en un caillot par centrifugation.

On connaît déjà un dispositif pour fractionner le sang, qui contient un agent de fractionnement étanche gélifié thixotrope, par exemple un mélange consistant en huile de silicone, en silice et en un agent gélifiant, au fond d'un tube collecteur de sang (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.780.935). Un certain volume de sang est recueilli dans

CD-CH-MDB.4F

56P34636N

le tube de fractionnement du sang, et après repos pendant une durée appropriée, est soumis au fractionnement par centrifugation. La force centrifuge provoque l'écoulement de l'agent de fractionnement étanche qui, du fait que sa densité est intermédiaire entre celle du sérum et celle de la fraction formant le caillot, remonte graduellement à partir du fond du tube et occupe finalement la position intermédiaire entre le sérum et le caillot, permettant ainsi de séparer le sérum et le caillot. Ce procédé exige toutefois une force centrifuge fort importante, par exemple de 1.500 G, lorsque le sérum doit être séparé d'une petite quantité de sang. Cette importante force centrifuge provoque des lésions des globules qui sont hémolysés, de sorte qu'il est parfois douteux que des résultats biochimiques corrects puissent être obtenus. La difficulté est particulièrement importante lorsque la matière gélifiée est faite d'une substance dans laquelle le durcissement du gel progresse avec le temps, par exemple par formation de liaisons hydrogène, et dont les propriétés d'écoulement sont susceptibles de se détériorer.

Pour éviter cette difficulté, on a mis au point un tube de fractionnement du sang dans lequel l'agent de fractionnement étanche décrit ci-dessus présente une surface oblique, de sorte qu'il peut s'écouler aisément lors du fractionnement centrifuge (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.997.442).

Avec un tel tube de fractionnement du sang de type connu, il est cependant nécessaire, pour que l'aptitude à l'écoulement soit satisfaisante, que la face supérieure de l'agent de fractionnement étanche soit oblique avec un très grand angle. L'inconvénient d'une surface supérieure très oblique est sa fragmentation pendant le transport et la mani-

SECRET

pulation du produit. Un autre inconvénient est que la chaîne de fabrication pour former une telle surface oblique est compliquée et onéreuse parce qu'il faut passer par une opération, par exemple la centrifugation, qui ne peut être exécutée de manière continue et doit être faite par lots successifs.

L'agent de fractionnement étanche consistant en une huile de silicone, en silice et en un agent gélifiant suscite également des difficultés. Cet agent est produit par mélange mécanique des constituants qui sont médiocrement compatibles les uns avec les autres et dont l'agent gélifiant favorise la formation de liaisons hydrogène entre les particules de silice (agent d'ajustement de la densité) pour la formation du gel thixotrope. Une source de difficultés est donc que les liaisons hydrogène gagnent en force avec le temps et conduisent finalement à un état de cohésion qui provoque non seulement une ségrégation des phases, mais aussi une médiocre aptitude à l'écoulement pendant la centrifugation. On a déjà proposé d'incorporer un agent tensio-actif pour empêcher la ségrégation des phases, mais un agent tensio-actif ionique, incorporé en proportions importantes, suscite une hémolyse qui est un autre inconvénient.

De plus, d'autres difficultés associées aux compositions déjà connues sont que, lorsque la composition précitée est stérilisée par exposition aux rayons γ , alors qu'elle est contenue en quantité convenable dans un tube pour la collecte du sang, elle subit une modification marquée des propriétés, par exemple par réticulation, avec dégradation de sa capacité d'étanchéité, que des substances de bas poids moléculaire de la matière gélifiée s'évaporent et rendent la surface intérieure du tube hydrofuge, ce qui retarde la coagu-

000746

lation et fait adhérer le caillot à la surface intérieure, et que les matières premières sont relativement onéreuses.

Outre les agents de fractionnement étanches ci-dessus, on connaît un agent de fractionnement étanche consistant en une matière gélifiée à base de polyester. Cependant, tout comme les agents gélifiés connus décrits ci-dessus, cet agent de fractionnement étanche provoque également des difficultés, par exemple un retard de la coagulation du sang et l'adhérence du caillot en raison du caractère hydrofuge conféré à la surface du verre par l'agent, de même qu'une odeur désagréable.

La présente invention a dès lors pour but de procurer un appareil nouveau et perfectionné pour fractionner le sang qui soit exempt des inconvénients énumérés ci-dessus.

L'invention a premièrement pour objet un appareil de fractionnement du sang dans lequel le fractionnement du sang peut être effectué à l'aide d'un agent de fractionnement étanche gélifié thixotrope sous l'effet d'une force centrifuge plus faible que celle entretenue habituellement, ce qui supprime l'inconvénient de l'hémolyse.

L'invention a pour objet un appareil de fractionnement du sang qui comprend un tube fermé à une extrémité et un agent de fractionnement étanche gélifié thixotrope d'une densité intermédiaire entre celle du sérum et celle du caillot et qui comprend l'agent de fractionnement étanche contenu au fond du tube avec une cavité ménagée dans sa face supérieure.

L'invention a en outre pour objet un appareil de fractionnement du sang tel que défini ci-dessus dans lequel cette cavité a des dimensions telles que le diamètre de son embouchure à la face supérieure vaut 0,15 à 0,7 fois le diamètre intérieur du tube et sa profondeur vaut 0,13 à 0,65 fois l'épaisseur de

l'agent de fractionnement étanche (à sa partie la plus épaisse au milieu).

L'invention a deuxièmement pour objet un appareil de fractionnement du sang qui contient un agent de fractionnement étanche qui est stable au vieillissement en raison de l'utilisation d'une huile à haute capacité de dispersion, qui peut être stérilisé par exposition aux rayons γ , qui n'exerce pratiquement aucun effet hydrofuge, qui est exempt d'odeurs désagréables, qui est fabriqué à bas prix, qui n'induit pas d'hémolyse et qui, lorsqu'il est logé au préalable dans le tube collecteur de sang, ne retarde pas la coagulation ni ne fait adhérer le caillot à la paroi intérieure.

L'invention a troisièmement pour objet un appareil de fractionnement du sang qui comporte, dans un espace à l'intérieur du tube de fractionnement du sang, au-dessus de l'agent de fractionnement étanche contenu au fond de ce tube, un agent favorisant la coagulation porté par un support pour favoriser la coagulation.

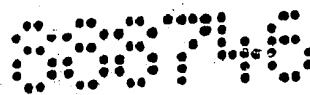
Dans les dessins, Fig. 1 est une vue en coupe donnant un exemple de l'appareil de fractionnement du sang conforme à l'invention, Fig. 2 à 4 sont des vues en coupe successives montrant l'écoulement de l'agent de fractionnement étanche gélifié lorsque l'appareil de fractionnement du sang est soumis à la centrifugation pour le fractionnement, Fig. 5 est une vue en coupe illustrant la fabrication de l'appareil de fractionnement du sang conforme à l'invention, Fig. 6 et 7 sont des vues en coupe de l'appareil pour d'autres exemples de réalisation de l'invention, Fig. 8 est une vue partiellement en coupe montrant un exemple de l'appareil de fractionnement du sang conforme à l'invention muni d'un moyen favorisant la coagulation, et Fig. 9 est une vue en coupe de l'appareil de fractionnement du sang de la Fig. 8, après exécution

du fractionnement par centrifugation.

La Fig. 1 montre un exemple de l'appareil de fractionnement du sang conforme à l'invention dans lequel un tube de fractionnement 1 (tube de 10 ml) contient, au fond, une matière gélifiée thixotrope 2 (par exemple un mélange huile de silicone/silice, copolymère d' α -oléfine et de dimaléate/charge, polybutadiène liquide/charge ou polybutadiène époxydé/charge) en une épaisseur d'environ 15 mm. Une cavité cylindrique 3 (diamètre à l'embouchure : 4 mm et profondeur : 3 mm) est ménagée au milieu de la face supérieure. Comme la cavité cylindrique 3 est ménagée dans la matière thixotrope, il n'y a aucun risque que la cavité disparaisse par affaissement dans les conditions normales du transport et des manipulations.

Le tube de fractionnement est semblable par sa forme aux tubes connus, sauf l'existence de la cavité 3 façonnée comme décrit. Le tube comporte une extrémité ouverte soigneusement obturée et est mis sous vide. La pointe d'une aiguille de prise de sang (non illustrée) est enfoncée à travers le bouchon pour la collecte du sang. Après la collecte du sang, le tube est mis à reposer pour qu'il se forme un caillot, et est soumis à la centrifugation pour le fractionnement, de sorte que la matière gélifiée 2 est fluidifiée par la force centrifuge. Comme le montre la Fig. 2, la cavité 3 se dilate et la matière se déforme au point qu'une fraction s'en élève le long de la paroi intérieure du tube. Ensuite, comme le montre la Fig. 3, la matière s'écoule vers l'interface entre la couche de sérum 4 et le caillot 5 et constitue finalement une couche d'agent de fractionnement étanche 2 d'épaisseur uniforme entre la couche de sérum 4 et le caillot 5, comme illustré par la Fig. 4.

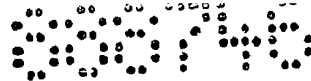
Même dans l'appareil connu de fractionnement du sang qui contient un agent de fractionnement étanche gélifié exempt



de cavité 3 contenu dans le tube de fractionnement, la face supérieure plane de l'agent de fractionnement étanche gélifié s'incurve, la déformation se marque et s'accroît et l'écoulement de l'agent de fractionnement étanche progresse et ressemble à ce qui est illustré aux Fig. 1 - 3. Une couche de fractionnement se forme finalement comme indiqué à la Fig. 4. Toutefois, dans les procédés classiques, une contrainte importante est nécessaire pour la déformation au début de l'opération. Suivant l'invention, par contre, le fractionnement centrifuge est exécuté alors que l'agent de fractionnement étanche gélifié est déformé (c'est-à-dire comporte une cavité) au préalable, de sorte que cet agent est aisément fluidifié par une contrainte plus petite que celle nécessaire antérieurement.

Un moyen quelconque peut être choisi pour former la cavité dans la face supérieure de l'agent de fractionnement étanche contenu au fond du tube de fractionnement, en fonction des propriétés physiques de cet agent et de diverses autres conditions. Comme le montre la Fig. 5, par exemple, la cavité peut être formée aisément par projection d'un fluide tel que l'air ou un liquide sur la surface de l'agent de fractionnement étanche gélifié.

La cavité formée dans la surface de l'agent de fractionnement étanche gélifié peut occuper toute position et avoir une forme quelconque. Par exemple, en plus du cas illustré à la Fig. 1, la cavité 3 peut être ménagée non seulement au milieu du tube, mais aussi en une position plus voisine de la paroi, comme illustré à la Fig. 6. En variante, comme le montre la Fig. 7, la matière gélifiée peut constituer un remplissage asymétrique présentant une face supérieure oblique dans laquelle la cavité 3 est ménagée. Outre qu'elle peut être cylindrique, comme décrit ci-dessus, la cavité peut

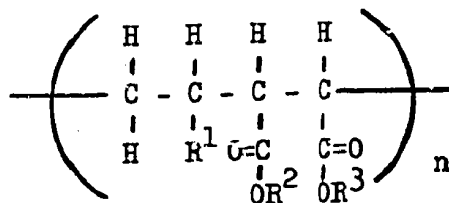


prendre différentes autres formes, par exemple conique ou prismatique. Il est essentiel que la contrainte, lors du fractionnement par centrifugation, se concentre dans la cavité pour déformer la matière gélifiée et exercer un cisaillement.

La cavité peut également avoir différentes dimensions. Même si la cavité est petite, elle favorise la fluidification de la matière gélifiée en agissant comme décrit ci-dessus. En règle générale toutefois, le diamètre de l'embouchure de la cavité vaut de préférence 0,15 à 0,7 fois et plus avantageusement 0,3 à 0,5 fois le diamètre intérieur du tube et la profondeur de la cavité est de préférence de 0,13 à 0,65 fois et plus avantageusement de 0,2 à 0,55 fois l'épaisseur de la matière gélifiée. Lorsque le diamètre de l'embouchure de la cavité est inférieur à 0,15 fois le diamètre intérieur du tube et si la profondeur est inférieure à 0,13 fois l'épaisseur de la matière gélifiée, celle-ci présente une surface presque plane. Si la profondeur est supérieure à 0,65 fois l'épaisseur de matière gélifiée, la cavité est difficile à façonner et à maintenir à sa forme. De même, lorsque le diamètre de l'embouchure de la cavité est supérieur à 0,7 fois le diamètre intérieur du tube et si la profondeur est inférieure à 0,13 fois l'épaisseur de la matière gélifiée, celle-ci présente une surface presque plane. Si la profondeur est supérieure à 0,65 fois l'épaisseur, il n'existe plus de site sur lequel la contrainte peut s'exercer.

Un agent de fractionnement étanche préféré utilisé suivant l'invention est un agent consistant, comme constituant principal, en un copolymère d' α -oléfine et de dinaléate, ayant une viscosité de 10 à 120 Pa.s à 25°C et auquel un agent d'ajustement de la viscosité et de la densité a été ajouté.

Des exemples typiques des copolymères d' α -oléfine et de dimaléate entrant dans la constitution de l'agent de fractionnement étanche de l'invention sont les copolymères d'une viscosité de 10 à 120 Pa.s à 25°C et répondant à la formule générale :



où R^1 , identique ou non dans une même molécule, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, R^2 et R^3 représentent des radicaux alkyle en chaîne droite ou ramifiée de 1 à 15 atomes de carbone ou des radicaux alkyle ramifiés de 16 à 20 atomes de carbone, étant entendu que lorsque R^1 représente un atome d'hydrogène, R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée de 12 à 15 atomes de carbone ou un radical alkyle ramifié de 16 à 20 atomes de carbone, et que lorsque R^1 représente un radical alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, les nombres totaux d'atomes de carbone dans les radicaux R^1 et R^2 et les radicaux R^1 et R^3 sont de 5 à 25, respectivement, et n représente un nombre entier tombant dans un intervalle tel que la viscosité du copolymère soit de 10 à 120 Pa à 25°C, par exemple 5 à 30.

Dans la formule ci-dessus, R^1 représente de préférence un radical alkyle de 2 à 20 atomes de carbone, R^2 et R^3 représentent de préférence chacun un radical méthyle, éthyle, butyle ou 2-éthylhexyle et n représente de préférence un nombre entier tombant dans un intervalle tel que la viscosité du copolymère soit de 10 à 120 Pa.s et de préférence de 40 à 80 Pa.s à 25°C, par exemple de 8 à 12.

Les copolymères d' α -oléfine et de dimaléate de la formule ci-dessus, où R^1 , R^2 , R^3 et n ne satisfont pas aux définitions ci-dessus, ne confèrent pas la viscosité désirée et ne

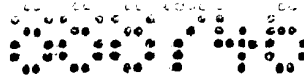
conviennent donc pas comme constituant principal de l'agent de fractionnement étanche de l'invention. Le nombre préféré des atomes de carbone de l' α -oléfine est de 4 à 22.

Les copolymères d' α -oléfine et de dimaléate d'une α -oléfine de 30 à 60 atomes de carbone avec un dimaléate dont les radicaux R^2 et R^3 permettent la cristallisation des copolymères sont cireux et ne conviennent donc pas comme constituant principal de l'agent de fractionnement étanche de l'invention. Ils conviennent cependant comme additifs empêchant la baisse de thixotropie provoquée par la ségrégation des phases dans l'agent de fractionnement étanche.

Le copolymère d' α -oléfine et de dimaléate ci-dessus est jaune clair, transparent, inodore, inerte à l'égard du sang, c'est-à-dire sans influence sur celui-ci, et stable à long terme et ne dégage guère de substances hydrofuges, de sorte que lorsqu'il est contenu dans un tube collecteur de sang, la surface intérieure de celui-ci peut être maintenue propre. Stérilisé par irradiation, par exemple par exposition aux rayons γ , il ne subit sensiblement aucune altération physique ou chimique.

La densité du copolymère d' α -oléfine et de dimaléate utilisé dans l'agent de fractionnement étanche de l'invention est de 1,000 à 1,038 et de préférence de 1,027 à 1,035.

Les agents d'ajustement de la viscosité et de la densité qui sont utilisés de préférence suivant l'invention sont des dérivés d'amines aliphatiques et de smectite. Des exemples de tels dérivés de la smectite sont ceux formés avec une amine aliphatique primaire, secondaire, tertiaire ou quaternaire. Ces dérivés d'amines sont des substances connues. Une préférence particulière est attribuée aux dérivés d'amines aliphatiques quaternaires de la smectite. Plus spécifiquement, les dérivés d'amines aliphatiques en $C_8 - C_{24}$ de la smectite, comme la Bentone 34, la



Bentone 38, la Bentone 27 et la Bentone 128 (sel d'ammonium quaternaire de smectite produit par la Société NL Industry Co) peuvent être utilisés.

D'autres exemples d'agents d'ajustement de la viscosité et de la densité utilisés aux fins de l'invention sont les poudres inorganiques fines. Par exemple, la fumée de silice et la silice précipitée conviennent. L'agent d'ajustement de la viscosité et de la densité est utilisé en quantité assurant une gélification satisfaisante et conférant une densité déterminée au préalable, qui dépendent de la densité et de la viscosité du constituant principal.

Un agent gélifiant est utilisé conformément à l'invention pour gélifier l'agent de fractionnement étanche et, de plus, maintenir le gel dans un état stable. En fonction des propriétés physiques du constituant principal et de l'agent d'ajustement de la viscosité et de la densité conformes à l'invention, l'agent gélifiant est utilisé pour provoquer la gélification. Par exemple, des copolymères diméthylpolysiloxane-polyoxyalkylène tels que ceux vendus sous les marques déposées SH-3771, SH-190 et SH-192 de la Société Toray Silicone Co. Ltd, et ceux vendus sous la marque de Carbitol, comme l'éthylènediglycol, entre autres, conviennent.

La quantité d'agent gélifiant qui est utilisée dépend de la combinaison de constituant principal et d'agent d'ajustement de la viscosité et de la densité et doit être telle que la gélification ait lieu sans que de l'agent gélifiant soit exsudé par les autres constituants.

Conformément à l'invention, en plus du copolymère d' α -oléfine et de dimaléate, de l'agent d'ajustement de la viscosité et de la densité et de l'agent gélifiant, un agent tensioactif non ionique, comme du monolaurate d'huile de ricin hydrogénée polyéthoxylée ou du triisostéarate d'huile de ricin hydrogénée polyéthoxylée, peut être ajouté suivant les besoins.



L'agent tensio-actif est ajouté en petites quantités, par exemple de 0,47 à 2,7% en poids pour empêcher la ségrégation des phases, qui est susceptible de se manifester lors d'un long repos. Son caractère non ionique élimine les risques d'hémolyse et d'autres réactions indésirables. Un tel agent est spécialement utile lorsque la silice est utilisée seule comme agent d'ajustement de la viscosité et de la densité.

Les tableaux I et II ci-après donnent des exemples de la composition de l'agent de fractionnement étanche utilisé suivant l'invention. Dans les tableaux, le copolymère (A) d' α -oléfine et de maléate est un copolymère de n- α -oléfine et de maléate de diméthyle comprenant une combinaison d' α -oléfines de 12 et 14 atomes de carbone et ayant un poids moléculaire moyen de 3.000 à 4.000, une densité de 1,027 à 1,035 (à 25°C) et une viscosité de 40 à 120 Pa.s (à 25°C). Le copolymère (B) est un copolymère de n- α -oléfine et de maléate de diméthyle comprenant une combinaison d' α -oléfines de 6 et 8 atomes de carbone et ayant un poids moléculaire moyen de 2.000 à 3.000, une densité de 1,035 (à 28°C) et une viscosité de 10 à 120 Pa.s (à 25°C). Le copolymère (C) est un copolymère de n- α -oléfine et de maléate de diméthyle comprenant des α -oléfines de 30 à 60 atomes de carbone. Le copolymère (D) est un copolymère de n- α -oléfine et de maléate de diméthyle comprenant une combinaison d' α -oléfines de 16 et 18 atomes de carbone et ayant un poids moléculaire moyen de 3.600 à 4.000, une densité d'environ 0,995 (à 28°C) et une viscosité d'environ 10 Pa.s (à 28°C).

Le copolymère (E) du tableau II est un copolymère de n- α -oléfine et de maléate de diméthyle comprenant des α -oléfines de 12 et 14 atomes de carbone, en vente sous la marque déposée PAR-124 de la Société Mitsubishi Chemical

000740

Industries Co. Ltd., et ayant un poids moléculaire moyen de 2.000 à 3.000, une densité de 1,00 à 1,03 (à 28°C) et une viscosité de 10 à 20 Pa.s (à 28°C).

En plus des copolymères ci-dessus, un copolymère de n- α -oléfine et de maléate de dibutyle et un copolymère de n- α -oléfine et de maléate de di-2-éthylhexyle, de même que des copolymères analogues, peuvent être choisis comme copolymères d' α -oléfine et de dimaléate.

TABIEAU I

Exemples de composition de l'agent (parties en poids)

Constitution	1	2	3	4	5	6	7	8
Copolymère d' α -oléfine et de dimaléate (A)	100	100	100	100	50	-	-	-
" (B)	-	-	-	-	50	100	-	-
" (C)	-	-	10	30	-	-	-	-
" (D)	-	-	-	-	-	-	100	100
Aerosil R-972*	-	-	2,0	2,0	1,0	-	1,5	-
Aerosil 200**	1,0	1,0	-	-	-	-	-	-
Bentone 38***	-	1,0	1,0	-	-	2,0	10,0	-
Bentone 34***	-	-	-	-	1,0	-	-	12,0
Bentone 27***	3,0	-	-	-	-	-	-	-
Bentone 128***	-	-	2,0	-	-	-	-	-
Densité	1,047	1,039	1,052	1,040	1,042	1,043	1,041	1,041
Viscosité (Pa.s à 25°C)	530	620	580	430	570	750	640	690
Hémolyse	néant	néant	néant	néant	néant	néant	néant	néant
Adhérence des caillots	"	"	"	"	"	"	"	"

* - Silice hydrophobe en poudre fine, de granulométrie moyenne d'environ 16 μ m, et de densité apparente d'environ 60 g/litre, de la Société Nippon Aerosil Co. Ltd.

** = Silice hydrophile en poudre fine, d'une granulométrie moyenne d'environ 12 μ m et d'une densité apparente d'environ 60 g/litre, de la Société Nippon Aerosil Co. Ltd.

*** = Sel d'ammonium quaternaire de smectite, de la Société NL Industry Co., Etats-Unis d'Amérique.

TABIEAU II

Exemples de composition de l'agent (parties en poids)

Constitution	9	10	11	12	13	14
Copolymère d' α -oléfine et de dimaléate (E)	100	100	100	100	100	-
" (B)	-	-	-	-	-	100
" (C)	-	-	50	50	-	-
Aerosil R-972*	6,0	-	7,0	5,0	7,0	-
Aerosil 200**	-	6,0	-	1,0	-	2,0
Agent tensio-actif***	0,5	1,0	1,0	-	1,0	3,0
Agent gélifiant****	0,18	0,04	-	0,2	0,5	0,6
Densité	1,042	1,042	1,045	1,040	1,045	1,042
Viscosité (Pa.s à 25°C)	540	800	730	680	520	510
Hémolyse	néant	néant	néant	néant	néant	néant
Adhérence des caillots	"	"	"	"	"	"

* = Voir tableau I

** = Voir tableau I

*** = Monolaurate d'huile de ricin hydrogénée polyéthoxylée de la Société Nihon Emulsion Co. Ltd.

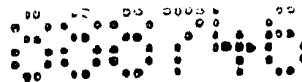
**** = Copolymère diméthylpolysiloxane-polyoxyalkylène SH-3771 de la Société Toray Silicone Co. Ltd., d'une densité de 1,060 à 1,080 (à 20°C) et d'une viscosité de 0,260 à 0,280 Pa.s.

On trouvera ci-après la description d'un procédé pour préparer l'agent de fractionnement étanche utilisé suivant l'invention.

La préparation des copolymères d' α -oléfine et de dimaléate est décrite en premier lieu. On polymérise de l'éthylène jusqu'à un faible degré de polymérisation pour obtenir des n- α -oléfines qu'on fractionne en celles contenant, par exemple, 4, 6, 8 et 10, 12 et 14, 16 et 18 et 30 à 60 atomes de carbone, respectivement. Suivant la viscosité, la nature de l'agent d'ajustement de la densité et la densité, on peut les utiliser isolément ou en combinaison. Pour l'isolement du sérum, celles comptant 12 et 14 ou 6 et 8 atomes de carbone sont préférées en raison de leur viscosité et de leur densité. Les n- α -oléfines à nombre impair d'atomes de carbone peuvent être obtenues par craquage des n- α -oléfines ci-dessus. Ensuite, on exécute une copolymérisation avec un dimaléate pour obtenir le copolymère désiré.

Ensuite, on ajoute au copolymère d' α -oléfine et de dimaléate de départ ayant une viscosité de 10 à 120 Pa.s et de préférence de 40 à 80 Pa.s (à 25°C) un agent d'ajustement de la viscosité et de la densité, comme un dérivé d'amine aliphatique de smectite ou de la silice en poudre fine et, éventuellement si nécessaire, un agent gélifiant, un agent tensio-actif non-ionique et un copolymère cireux d' α -oléfine et de dimaléate, par exemple un tel copolymère dont la n- α -oléfine compte 30 à 60 atomes de carbone. On malaxe ensuite le mélange dans une calandre, un broyeur, un mélangeur planétaire ou un appareil analogue pour exercer une force de cisaillement convenable en vue de la gélification.

L'agent de fractionnement étanche ainsi obtenu a de préférence une viscosité de 250 à 800 Pa.s (à 25°C) et une densité de 1,035 à 1,055. L'une quelconque des compositions



mentionnées dans les tableaux ci-dessus est de caractère thixotropique, se fluidifie sous le cisaillement induit par la force centrifuge et, dans les conditions normales, forme un gel homogène et stable.

Comme il ressort nettement des tableaux I et II, l'agent de fractionnement étanche ne rend jamais la surface intérieure du tube hydrofuge lorsqu'il est déjà contenu dans le tube, de sorte qu'il ne provoque pas d'adhérence du caillot ni de retard de la coagulation du sang. Il en est ainsi en raison de l'utilisation d'un copolymère d' α -oléfine et de dimaléate, de sorte qu'aucune substance volatile de bas poids moléculaire ne se forme. Par conséquent, lorsque l'agent de fractionnement étanche conforme à l'invention est utilisé dans un tube collecteur de sang, il permet de former un cloisonnement étanche entre le sérum et le caillot lors de la séparation centrifuge sous l'effet d'une force centrifuge courante (700 à 1.000 G pendant environ 10 minutes). Le sérum peut donc être isolé aisément par décantation sans contamination par de la fibrine et d'autres substances. Après le fractionnement par centrifugation, l'agent de fractionnement étanche reste à l'état de gel stable entre le sérum et le caillot et ceux-ci, après avoir été séparés, ne se remélangent pas pendant le transport, par exemple de l'hôpital au laboratoire clinique.

L'invention a par ailleurs pour objet un appareil de fractionnement du sang qui contient un support portant un agent favorisant la coagulation dans un espace à l'intérieur du tube de fractionnement du sang, au-dessus de l'agent de fractionnement étanche logé au fond du tube, de manière à favoriser la coagulation.

Le support utilisé dans le tube de fractionnement ci-dessus peut être un support hydrophile ayant une densité

000000

supérieure à celle des globules du sang et portant, à l'intervention d'un liant soluble dans le sérum, une quantité appropriée d'un agent pulvéulent favorisant la coagulation.

Le support peut être formé d'étoffe, de papier-filtre, d'étoffe non tissée, d'une boule de coton, etc. Il est essentiel qu'il ait une densité supérieure à celle des globules du sang, qu'il n'induisse pas d'hémolyse, qu'il ne gêne pas les épreuves biochimiques, qu'il soit formé d'une substance fixant l'eau, par exemple une substance hydrophile, ou qu'il ait une structure retenant l'eau, par exemple une structure poreuse à pores continus, qu'il soit suffisamment rigide ou élastique pour être retenu au contact de la paroi du tube, mais soit suffisamment souple pour migrer vers le caillot sous la contrainte exercée par le fractionnement centrifuge et qu'il ait une dimension suffisamment petite pour être immergé dans la couche contenant les globules du sang.

L'un quelconque des agents favorisant la coagulation, qui n'induisent pas d'hémolyse sensible et qui se dispersent dans le sang, convient. Par exemple, la silice d'une granulométrie de 0,4 à 20 μ m, la silice cristalline d'une granulométrie de 5 μ m sinon moins, et en moyenne de 1,1 μ m, par exemple la silice produite par la Société Pennsylvania Glass Sand Co. et vendue sous la marque déposée MIN-U-SIL, la terre de diatomées, les verres en poudre fine, le kaolin, la bentonite et des substances analogues conviennent.

L'agent favorisant la coagulation retenu dans le support est utilisé en quantité de 0,3 à 10,0 mg pour 10 ml de sang collecté. Un excès de cet agent induit une hémolyse, tandis qu'une quantité plus faible de l'agent n'est pas

suffisante pour bien favoriser la coagulation.

La quantité convenable d'agent favorisant la coagulation qui est ajoutée au support peut être ajustée aisément au moyen de la quantité d'une solution de liant, décrite ci-après, à laquelle une quantité appropriée de l'agent favorisant la coagulation est ajoutée.

Il est essentiel que le liant soit soluble dans le sérum. Il en est ainsi parce que le liant doit être dissous dès la collecte du sang, de manière à disperser rapidement l'agent favorisant la coagulation dans le sang afin de favoriser ainsi la formation du caillot. Il est désirable aussi que le liant soit convenablement poisseux, soit non volatil, soit sérologiquement inerte et soit susceptible d'être stérilisé, par exemple par irradiation aux rayons γ sans altération d'activité. Des exemples de tels liants sont les variétés hydrosolubles de silicone, de polyéthylèneglycol, de polyvinylpyrrolidone, de dextranne et de dérivés cellulosiques tels que la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et la méthylcellulose. Les dérivés cellulosiques et la polyvinylpyrrolidone sont de loin préférables parce qu'ils sont bien solubles et hygroscopiques. Le dextranne est quelque peu inférieur en raison de sa moindre solubilité. Le polyéthylèneglycol n'est pas à préférer s'il est exposé à l'air libre pendant une longue durée après la préparation parce qu'il est hygroscopique.

La préparation d'un milieu tel qu'une étoffe non tissée contenant une quantité déterminée au préalable de l'agent favorisant la coagulation peut être exécutée aisément par immersion. Des exemples de supports sur lesquels un agent favorisant la coagulation est appliqué par immersion et des exemples de la composition du bain sont donnés au tableau III.

TABLEAU III

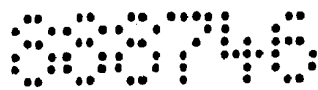
Support	Composition du bain	
	Agent favorisant la coagulation (% en poids)	Liant (% en poids)
20603 FLO (Polyester de la Société Unichika Co. Ltd.)	Min-U-Sil (8,0%) (Silice cristalline de la Société Pennsylvania Glass Sand Co.)	SH 3771 (0,2%) (Silicone de la Société Toray Silicone Co. Ltd.)
5050 (Nylon de la Société Asahi Chemical Industries Co. Ltd.)	idem (7,5%)	idem (0,2%)
ED 972 (Rayonne 80/Oléfine 20, de la Société Japan Vilene Company Ltd.)	Sable de Cape Flattery (1,0%) (Société Kyoritsu Ceramic Materials Company Ltd.)	SH-190 (0,05%) (Société Toray Silicone Co. Ltd.)
1200 (Rayonne 80/Oléfine 20, Fuji, Chemicloth Co. Ltd.)	idem (3,0%)	idem (0,005%)
800 (Rayonne 80/Polyester 20, de la Société Fuji Chemicloth Co. Ltd.)	idem (5 - 10%)	[Polyéthylèneglycol (5 - 10%)]
312 - 41T (Toray Co. Ltd, polyester)	idem (5 - 10%)	idem (5 - 10%)
"	"	Polyvinylpyrrolidone (0,5 - 2%)
"	"	Hydroxypropylméthylcellulose (0,5 - 2%)

Une forme de réalisation de l'invention dans laquelle l'appareil de fractionnement du sang contient un support portant un agent favorisant la coagulation dans un espace à l'intérieur du tube de fractionnement du sang, au-dessus de l'agent de fractionnement étanche contenu au fond du tube, pour favoriser

000745

cette coagulation, est illustrée ci-après.

Comme le montre la Fig. 8, on introduit environ 1,7 ml de chacun des agents de fractionnement étanches liquides 2 des compositions 1 à 12 au fond de tubes collecteurs de sang 1 d'une capacité de 10 ml. On ménage une cavité 3 dans la face supérieure de l'agent de fractionnement étanche et on agence un morceau d'étoffe non tissée en polyester 7 portant 0,3 à 10,0 mg de silice (par exemple du sable de Cape Flattery vendu sous la marque déposée WG-200 de la Société Kyoritsu Ceramic Materials Company Ltd.) obliquement entre le fond et l'extrémité ouverte du tube. On obture ensuite le tube avec un bouchon en caoutchouc butyle 8, puis on fait le vide dans le tube. Ultérieurement, on introduit du sang dans le tube collecteur de sang en dépression par ponction à la veine, après quoi on laisse le tube reposer pendant 7 à 8 minutes. L'introduction du sang fait se disperser dans le sang la terre de diatomées qui favorise, en coopération avec l'étoffe non tissée 7, la coagulation du sang dans une mesure suffisante en peu de temps. On soumet chaque tube de fractionnement alors au fractionnement par centrifugation en entretenant une force centrifuge de 700 à 1.000 G pendant 10 minutes qui amène l'agent de fractionnement étanche en position statique à l'interface entre le sérum et le caillot. Par conséquent, comme le montre la Fig. 9, l'agent de fractionnement étanche, qui est thixotrope et a une densité intermédiaire entre celle du sérum 4 et du caillot 5, se retrouve à l'interface entre le sérum 4 et le caillot 5 pour y constituer une cloison gélifiée. Du fait que la terre de diatomées et l'étoffe non tissée 7 ont une densité supérieure à celle du sérum, elles ne restent pas dans la couche de sérum 4. Le sérum est très pur et exempt de fibrine. Il est facile de prélever le sérum du tube



collecteur de sang par décantation ou par aspiration avec une pipette fine.

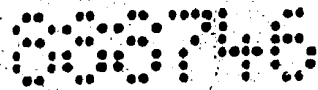
Comme décrit en détail ci-dessus, l'appareil de fractionnement du sang conforme à l'invention contient, au fond, une matière gélifiée thixotrope qui permet de fractionner le sang et qui comprend, comme constituant principal, un copolymère d' α -oléfine et de dimaléate dans la face duquel une cavité a été ménagée. Pendant le fractionnement par centrifugation, la contrainte se concentre à l'endroit de la cavité et la force de cisaillement induit de manière aisée et rapide la fluidification de la matière gélifiée. Celle-ci est alors transférée vers l'interface par l'entretien d'une force centrifuge très faible. Par conséquent, lors d'un fractionnement du sang, les globules sont beaucoup moins susceptibles d'être endommagés et le fractionnement centrifuge est plus rapide. De plus, l'appareil de fractionnement du sang conforme à l'invention offre l'avantage de mettre en jeu la transformation du seul agent de fractionnement étanche gélifié qui est facile à préparer, outre celui de ne pas exiger d'appareillage spécial augmentant les frais de fabrication pour obtenir cet agent de fractionnement étanche gélifié. De plus, lorsque le diamètre de l'embouchure de la cavité vaut 0,15 à 0,7 fois le diamètre intérieur du tube et que la profondeur de la cavité vaut 0,13 à 0,65 fois l'épaisseur de la matière gélifiée, celle-ci peut être fluidifiée de manière satisfaisante par une force centrifuge normale (1.000 G), même si une petite quantité de sang est collectée ou si le tube collecteur de sang est de petit diamètre. Il n'existe pas de risque d'hémolyse ni d'induction d'autres réactions défavorables. En outre, lorsque le diamètre de l'orifice vaut 0,3 à 0,5 fois le diamètre intérieur du tube et que la profondeur de la cavité vaut 0,2 à 0,55 fois

l'épaisseur de la matière gélifiée, la fluidité de la substance gélifiée peut être atteinte au moyen d'une force centrifuge de l'ordre de grandeur ci-dessus, même si le sang provient d'un patient anémique contenant un plus petit nombre de globules rouges et ayant une densité plus faible.

Par comparaison avec la contrainte exercée sur la matière gélifiée lorsque la face supérieure de celle-ci est simplement oblique, la matière gélifiée dans laquelle une cavité est ménagée subit une contrainte plus importante qui assure sa fluidification.

Lorsqu'une cavité est ménagée en dehors du milieu du tube, l'écoulement de la matière gélifiée peut être orienté vers l'autre côté du tube que celui atteint lorsque la cavité est centrale, ce qui permet de réduire jusqu'au minimum la quantité de matière gélifiée adhérant au fond et à la paroi du tube. De même, l'hémolyse qui est due, croit-on, à la friction entre la matière gélifiée et les globules rouges, peut être atténuée et les globules rouges restant flotter dans la partie supérieure de la matière gélifiée après le fractionnement par centrifugation peuvent être moins nombreux.

Le prix du copolymère d' α -oléfine et de dimaléate, qui est le constituant principal décrit ci-dessus, est à peu près le tiers du prix d'une silicone fluide. De plus, comme le copolymère est stable, il ne risque pas de dégager des substances hydrofuges qui formeraient sur la paroi du tube une couche hydrofuge ralentissant la coagulation du sang. Comme le tube de fractionnement est en verre, sa surface intérieure favorise la coagulation par contact avec le sang et doit être maintenue propre. Par conséquent, le temps nécessaire pour la collecte du sérum est plus court qu'en présence des agents de fractionnement étanches déjà connus

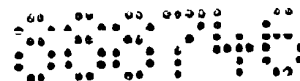


qui ont l'inconvénient de former, dans le tube de fractionnement, une couche hydrofuge. Cet effet est plus remarquable lorsque de la terre de diatomées sur une étoffe non tissée ou un autre moyen semblable favorisant la coagulation du genre décrit ci-dessus est utilisé conjointement. La réduction du temps de coagulation du sang peut atteindre environ 30 minutes lors d'une telle utilisation conjointe.

En outre, la matière gélifiée, qui est avantageusement stérilisée si elle a été introduite au préalable dans le tube de fractionnement, ne subit pas de modifications chimiques ou physiques ayant un effet défavorable sur les épreuves cliniques lorsqu'elle est stérilisée par exposition aux rayons γ (par exemple en une dose de 2,5 mégarads).

En outre, les copolymères d' α -oléfine et de dimaléate comptant 4 à 22 atomes de carbone dans l' α -oléfine qui comprennent un ester maléique qui est un ester méthylique, éthylique, butylique ou 2-éthyl-hexylique (d'une viscosité de 10 à 120 Pa.s à 25°C) sont stables, spécialement au vieillissement, et conviennent comme constituant principal pour préparer, conjointement avec des agents auxiliaires tels qu'un agent d'ajustement de la viscosité et de la densité, de tels agents de fractionnement étanches qui sont facilement gélifiés, facilement amenés à une densité intermédiaire entre celle du sérum et celle du caillot et qui n'accusent pratiquement pas de ségrégation des phases ni de réduction de la fluidité.

Comme le montrent les exemples ci-dessus de la composition (exemple 1), un dérivé d'amine aliphatique en $C_8 - C_{24}$ de smectite ou une poudre inorganique fine, comme de la silice hydrophobe en poudre fine, est utilisé comme agent d'ajustement de la viscosité et de la densité pour former un agent de fractionnement étanche thixotrope stable ne manifestant guère de ségrégation des phases ni d'altéra-



tion de fluidité. Parmi les agents de fractionnement étanches, ceux contenant un dérivé d'amine aliphatique en $C_8 - C_{24}$ de smectite se prêtent bien à une vérification de qualité parce qu'ils ne transmettent pas la lumière et permettent ainsi un examen aisé de leur état de dispersion au microscope ou au moyen d'un instrument analogue. Comme le montre le tableau I des exemples de composition, un dérivé d'amine aliphatique de smectite, tel qu'un sel d'ammonium quaternaire de smectite ayant un bon effet épaississant, donne un agent de fractionnement étanche thixotrope stable sans apport d'un agent gélifiant.

Les copolymères d' α -oléfine et de dimaléate (A), (B), (C) et (E) mentionnés dans les exemples de composition des tableaux I et II sont des copolymères de n- α -oléfine et de maléate de diméthyle dont la mise en oeuvre comme constituant principal donne aisément des agents de fractionnement étanches ayant une densité intermédiaire entre celle du sérum et celle du coagulum et une viscosité favorable. Par conséquent, une quantité relativement faible de l'agent d'ajustement de la viscosité et de la densité suffit et, de plus, les risques d'altération au vieillissement, de ségrégation des phases et de baisse de la fluidité sont minimes.

De plus, l'utilisation de la cire ci-dessus est spécialement efficace pour empêcher la baisse de thixotropie induite par la ségrégation des phases dans l'agent de fractionnement étanche.

EXEMPLE D'EPREUVE 1.-

On dépose au fond d'un tube de fractionnement cylindrique d'une capacité de 10 ml, ayant un diamètre intérieur de 12 mm, environ 1,7 ml d'un agent de fractionnement étanche gélifié thixotrope (d'une densité de 1,045 et d'une viscosité de 350 Pa.s à 25°C) consistant en huile de silicone, en silice

Pour la comparaison, on exécute une opération exactement comme dans l'exemple d'épreuve 1 ci-dessus, sauf qu'on exécute le fractionnement centrifuge en ayant maintenu la surface supérieure de l'agent de fractionnement étanche plane et exempte de cavité. L'agent de fractionnement étanche gélifié se déplace à peine et se maintient au fond du tube. On constate aussi que la fluidification de l'agent de fractionnement étanche gélifié dans le tube de fractionnement, afin qu'il s'élève jusqu'à la surface du sulfate de cuivre, exige une force centrifuge d'au moins 500 G.

On utilise le même tube de fractionnement et le même agent de fractionnement étanche gélifié que dans l'exemple d'épreuve 1. Comme le montre la Fig. 7, on dépose l'agent de fractionnement étanche dans le tube de fractionnement de manière que la face supérieure fasse un angle d'environ 30° avec le plan horizontal. Ensuite, on ménage une cavité ayant à peu près la même forme et la même dimension

SECRET

que dans l'exemple d'épreuve 1 en utilisant un jet d'air, comme dans l'exemple d'épreuve 1. On verse la même solution de sulfate de cuivre que dans l'exemple d'épreuve 1 dans le tube qu'on soumet alors au fractionnement centrifuge à 1.100 tours par minute (environ 200 G). Après 9 minutes, l'agent de fractionnement étanche est complètement rassemblé sur la solution de sulfate de cuivre.

A titre de comparaison, on exécute une opération dans les mêmes conditions que dans l'exemple d'épreuve 2, mais en exerçant la séparation centrifuge sur un agent de fractionnement étanche dont la surface supérieure fait un angle d'environ 30° avec le plan horizontal, mais ne comprend pas de cavité. Après 9 minutes, le déplacement de l'agent de fractionnement étanche atteint à peu près les trois quarts de celui observé dans l'exemple d'épreuve 2.

EXEMPLE 1.-

On dépose au fond d'un tube de fractionnement cylindrique d'une capacité de 10 ml et d'un diamètre intérieur de 12 mm environ 1,7 ml d'un agent de fractionnement étanche gélifié thixotrope (densité 1,045, viscosité 350 Pa.s à 25°C) consistant en silicone, en silice et en un agent gélifiant de façon que l'épaisseur de gel soit de 15 mm. On insère ensuite dans l'embouchure du tube de fractionnement un tube d'injection, d'un diamètre intérieur d'environ 3 mm, au moyen duquel on projette de l'air sous une pression d'environ 4 bars sur la face supérieure de l'agent de fractionnement étanche. On ménage ainsi une cavité presque cylindrique comme illustré à la Fig. 1 (diamètre de l'embouchure environ 7 mm, profondeur environ 8 mm).

Ensuite, on immerge un morceau d'étoffe non tissée de 80 g par m² (type 800, Société Fuji Chemicloth Co. Ltd.) dans une solution aqueuse à 8% en poids d'un agent coagulant

(silice cristalline Min-U-Sil de la Société Pennsylvania Glass Sand Co.) et de 1% en poids d'un liant (polyvinylpyrrolidone), puis on sèche l'étoffe et on découpe à l'emporte-pièce une rondelle d'un diamètre de 14 mm. On dispose la rondelle en position intermédiaire entre l'agent de fractionnement étanche et l'embouchure du tube de manière que la rondelle soit inclinée par rapport au plan horizontal. On scelle ensuite le tube à son embouchure au moyen d'un bouchon en caoutchouc et on fait le vide pour compléter l'appareil collecteur de sang.

Au moyen de l'appareil, on collecte du sang qu'on fait coaguler. Au terme de la coagulation, on centrifuge le sang à 2.000 tours par minute (environ 760 G) et l'agent de fractionnement étanche se rassemble entièrement à l'interface entre le sérum et le caillot. On obtient ainsi du sérum limpide.

EXEMPLE 2.-

On introduit au fond d'un tube de fractionnement cylindrique d'une capacité de 7 ml et d'un diamètre intérieur de 10,8 mm environ 0,9 ml d'un agent de fractionnement étanche ayant la composition 2 du tableau I (copolymère d' α -oléfine et de dimaléate/Aerosil 200/Bentone 38, d'une densité de 1,039 et d'une viscosité de 620 Pa.s à 25°C) de manière à atteindre une épaisseur de 13 mm au milieu. On ménage une cavité presque cylindrique d'un diamètre d'environ 4 mm à l'embouchure et d'une profondeur d'environ 5 mm en opérant comme dans l'exemple 1 ci-dessus à l'aide d'un tube d'injection d'un diamètre intérieur de 2 mm.

On insère dans le tube une rondelle d'étoffe non tissée portant un agent favorisant la coagulation (d'un diamètre de 11,6 mm) préparée exactement comme dans l'exemple ci-dessus pour obtenir un appareil de fractionnement du sang

888748

semblable.

Au moyen de cet appareil, on collecte du sang qu'on fait coaguler. Au terme de la coagulation, on centrifuge le sang à 2.200 tours par minute (environ 920 G). L'agent de fractionnement étanche constitue une cloison entre le sérum et le caillot, ce qui permet d'isoler aisément du sérum exempt de fibrine et de cellules.

REVENDICATIONS

1.- Appareil de fractionnement du sang qui comprend un tube fermé à une extrémité et un agent de fractionnement étanche gélifié thixotrope ayant une densité intermédiaire entre la densité du sérum et la densité du caillot, caractérisé en ce qu'il comprend l'agent de fractionnement étanche contenu au fond du tube avec une cavité ménagée dans sa face supérieure.

2.- Appareil de fractionnement du sang qui comprend un tube fermé à une extrémité et un agent de fractionnement étanche gélifié thixotrope ayant une densité intermédiaire entre la densité du sérum et la densité du caillot, caractérisé en ce qu'il comprend l'agent de fractionnement étanche contenu au fond du tube avec une cavité ménagée dans sa face supérieure et contient un agent d'ajustement de la viscosité et de la densité amenant la densité à une valeur de 1,035 à 1,055.

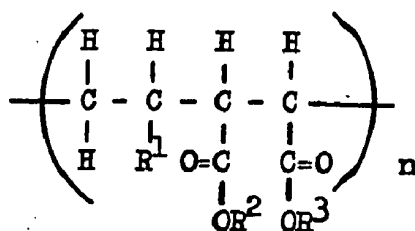
3.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent de fractionnement étanche consiste, comme constituant principal, en un copolymère d' α -oléfine et de dimaléate ayant une viscosité de 10 à 120 Pa.s à 25°C et auquel l'agent d'ajustement de la viscosité et de la densité a été ajouté.

4.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 2, caractérisé en ce que la cavité a des dimensions telles que le diamètre de son embouchure à la face supérieure vaut 0,15 à 0,7 fois le diamètre intérieur du tube et sa profondeur vaut 0,13 à 0,65 fois l'épaisseur de l'agent de fractionnement étanche.

5.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 2, caractérisé en ce que la cavité a des dimen-

sions telles que le diamètre de son embouchure à la face supérieure vaut 0,3 à 0,5 fois le diamètre intérieur du tube et sa profondeur vaut 0,2 à 0,55 fois l'épaisseur de l'agent de fractionnement étanche.

6.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 3, caractérisé en ce que le copolymère d' α -oléfine et de dimaléate répond à la formule générale :



où R^1 , qui peut être identique ou différent dans une même molécule, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée de 1 à 15 atomes de carbone ou un radical alkyle ramifié de 16 à 20 atomes de carbone, étant entendu que lorsque R^1 représente un atome d'hydrogène, R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée de 12 à 15 atomes de carbone ou un radical alkyle ramifié de 16 à 20 atomes de carbone et que lorsque R^1 représente un radical alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, les nombres totaux d'atomes de carbone dans les radicaux R^1 et R^2 et les radicaux R^1 et R^3 sont de 5 à 25, respectivement, et n représente un nombre entier tombant dans un intervalle tel que la viscosité du copolymère soit de 10 à 120 Pa.s. à 25°C.

7.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 6, caractérisé en ce que dans la formule générale du copolymère R^1 représente un radical alkyle de 2 à 20 atomes de carbone et R^2 et R^3 sont choisis chacun entre les radicaux méthyle, éthyle, butyle et 2-éthylhexyle.

8.- Appareil de fractionnement du sang suivant la reven-

dication 7, caractérisé en ce que dans la formule générale du copolymère, R^1 représente un radical alkyle comptant 4 à 20 atomes de carbone et R^2 et R^3 représentent chacun un radical méthyle.

9.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 8, caractérisé en ce que dans la formule générale du copolymère, R^1 représente une combinaison de radicaux alkyle comptant 10 et 12 atomes de carbone.

10.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 8, caractérisé en ce que dans la formule générale du copolymère, R^1 représente une combinaison de radicaux alkyle comptant 4 et 6 atomes de carbone.

11.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 8, caractérisé en ce qu'une quantité d'agent gélifiant de 0,04 à 0,6 partie en poids pour 100 parties en poids de copolymère d' α -oléfine et de dimaléate est présente.

12.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 8, caractérisé en ce qu'une cire consistant en un copolymère d' α -oléfine et de dimaléate comptant 30 à 60 atomes de carbone dans l' α -oléfine est ajoutée en outre en quantité de 1,0 à 3,0 parties en poids au constituant principal.

13.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent d'ajustement de la viscosité et de la densité est au moins un agent choisi parmi les dérivés d'amines aliphatiques en $C_8 - C_{24}$ de smectite et les poudres inorganiques fines.

14.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 13, caractérisé en ce que le dérivé d'amine aliphatique de smectite est un dérivé d'ammonium quaternaire de smectite.

15.- Appareil de fractionnement du sang suivant la revendication 13, caractérisé en ce que l'agent d'ajustement de la viscosité et de la densité est une poudre inorganique fine choisie.

FIG. 1

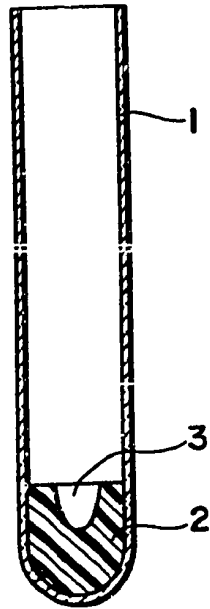


FIG. 2

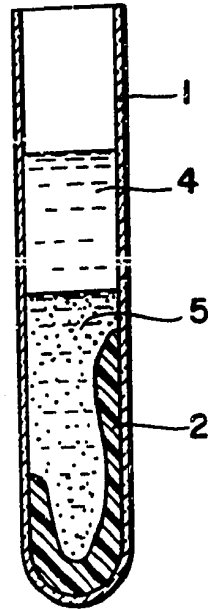


FIG. 3

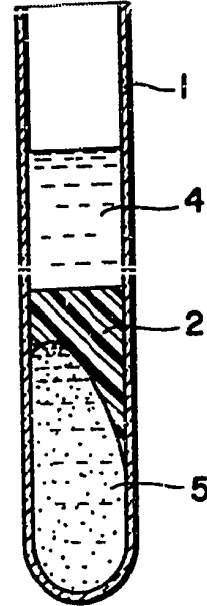


FIG. 4

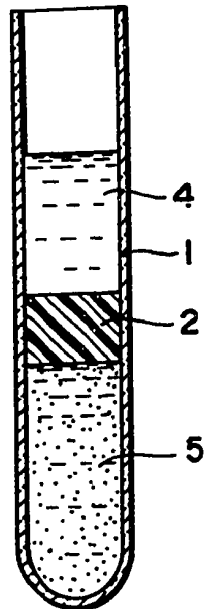


FIG. 5

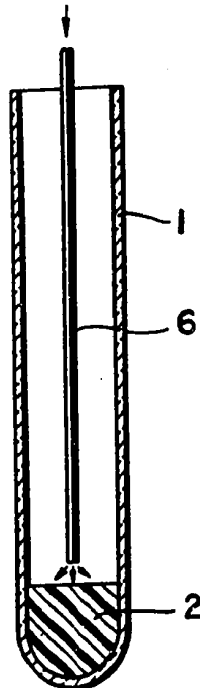
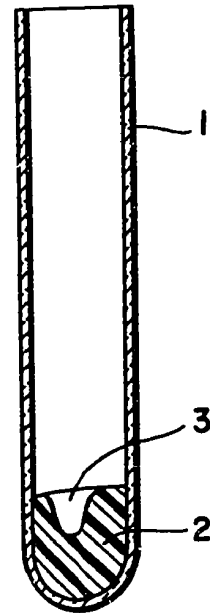
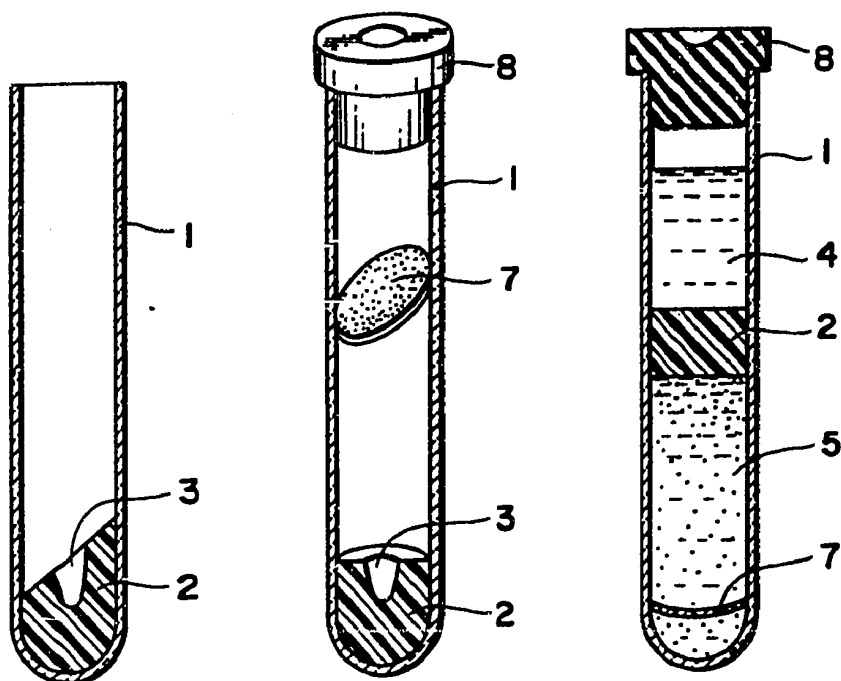


FIG. 6



Bruxelles, le 8 mai 1981
P.Pon. de TERUMO CORPORATION
OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER

Fig. 9



Bruxelles, le 8 mai 1981
P.Pon. de TERUMO CORPORATION
OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER

[Handwritten signature]