

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
**INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
—
COURBEVOIE
—

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

3 061 665

②① N° d'enregistrement national : **17 50181**

⑤① Int Cl⁸ : **B 01 L 3/02 (2017.01)**

①②

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ **SYSTEME DE RECUPERATION DE GOUTTES ET PROCEDE ASSOCIE.**

②② **Date de dépôt** : 09.01.17.

③③ **Priorité** :

④③ **Date de mise à la disposition du public
de la demande** : 13.07.18 Bulletin 18/28.

④⑤ **Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention** : 31.05.19 Bulletin 19/22.

⑤⑥ **Liste des documents cités dans le rapport de
recherche** :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥⑥ **Références à d'autres documents nationaux
apparentés** :

Demande(s) d'extension :

⑦① **Demandeur(s)** : *MILLIDROP INSTRUMENTS SAS
Société par actions simplifiée — FR.*

⑦② **Inventeur(s)** : *BOITARD LAURENT et GARNICA
RODRIGUEZ JAIRO.*

⑦③ **Titulaire(s)** : *MILLIDROP INSTRUMENTS SAS
Société par actions simplifiée.*

⑦④ **Mandataire(s)** : *LAVOIX.*

FR 3 061 665 - B1



Système de récupération de gouttes et procédé associé

La présente invention concerne un système de récupération de gouttes comprenant :

- un conduit de circulation d'un fluide de travail, le conduit de circulation
5 comprenant une sortie,

- un dispositif de mise en circulation d'un fluide de travail dans le conduit de circulation, le fluide de travail comprenant une pluralité de poches, chaque poche comprenant un fluide porteur et une poche contenant une goutte de fluide interne, le fluide interne étant non miscible avec le fluide porteur, chaque poche étant isolée de la poche
10 suivante par un séparateur, chaque séparateur étant constitué d'un fluide séparateur non miscible avec le fluide porteur,

- un support de récupération des poches du fluide de travail, le support de récupération comportant plusieurs compartiments, un compartiment étant placé en regard de la sortie du conduit de circulation,

- un dispositif de déplacement relatif du support par rapport au conduit de circulation, le dispositif de déplacement étant propre à placer successivement la sortie du conduit en regard d'au moins deux compartiments différents du support..

Un tel système est utilisé, par exemple, pour récupérer des gouttes de façon à les isoler, une à une, sur un support.

La fluidique de gouttes est utilisée dans un grand nombre de laboratoires pour miniaturiser des réactions biologiques ou biochimiques dans des bioréacteurs comprenant moins d'un millilitre. Les vitesses d'échantillonnage, au-delà de mille gouttes analysées par seconde et la réduction du volume des échantillons rendent la technologie des gouttes très attractive, par exemple, pour le criblage de molécules ou de cellules.

Il est important dans certaines applications de pouvoir récupérer des gouttes isolées dans un support macroscopique. Le support est, par exemple, une plaque à 96, 384 ou 1536 puits ou une boîte de Petri ou une plaque MALDI. Par exemple, dans le domaine de l'analyse haut débit de cellules, on souhaite tester de nombreuses cellules isolées à la fois puis sélectionner et récupérer les cellules les plus intéressantes, tout en évitant au maximum le risque de contamination. L'isolement des cellules dans des gouttes distinctes facilite les tests, puis la remise en culture des cellules sélectionnées permet
30 d'obtenir des clones générant des anticorps monoclonaux ou des enzymes industriels.

Il existe des systèmes pour lesquels les gouttes doivent incuber pendant un certain temps, par exemple, des systèmes d'analyses bactériologiques.

En outre, dans les procédés existants la récupération des gouttes et leur distribution dans le support de récupération est difficile. Par exemple, les gouttes ou les

poches ont tendance à adhérer à la sortie du conduit de circulation et à ne pas être éjectées vers un compartiment souhaité du support. De plus, lorsqu'une goutte adhère à la sortie du conduit de circulation, elle risque de fusionner avec la goutte suivante vers un compartiment du support. De tels phénomènes augmentent les risques de contamination entre gouttes et le risque de perdre une goutte intéressante sans pouvoir la récupérer.

L'article « « From microtiter plates to droplets » tools for microfluidic droplets processing », de Cao et al. Publié, en ligne, le 1^{er} décembre 2013, dans la revue *Microsystem Technologies*, décrit un tube comprenant un fluide biphasé comprenant des gouttes aqueuses dans de l'huile. Pour empêcher la contamination due à l'adhérence partielle des gouttes à la sortie du tube, Cao et al. envisagent de pré-remplir avec un solvant, les puits des plaques de micro-titration servant à la récupération des gouttes.

Cependant, une telle solution nécessite que la sortie du conduit de circulation soit plongée dans les puits, un à un, pour la distribution. Les risques de contamination, au cours de la distribution, dans un tel système, restent donc importants. En outre, la mise en œuvre est rendue difficile par la quantité importante de fluide, notamment dans la plaque de récupération, si l'espacement entre les gouttes est important.

Un but de l'invention est de fournir un système de récupération de gouttes plus fiable et plus précis que les systèmes existants, permettant une récupération efficace de chaque goutte et permettant de limiter les risques de contamination.

A cet effet, l'invention a pour objet un système du type précité caractérisé en ce que le système de récupération comprend en outre un dispositif de préparation de la distribution des poches, propre à injecter dans le conduit de circulation un volume additionnel de fluide séparateur, et propre à injecter dans le conduit de circulation un volume additionnel de fluide porteur, de sorte que le volume d'au moins un séparateur soit supérieur ou égal à un volume critique de séparation et de sorte que le volume d'au moins une bulle formée par une poche et au moins une partie dudit séparateur soit supérieur ou égal à un volume critique de détachement.

Le système selon l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes, prises isolément ou suivant toute combinaison techniquement possible :

- le système de récupération de gouttes comprend :

- un tube définissant une partie du conduit de circulation du fluide de travail, le tube débouchant sur une embouchure ouverte au niveau de la sortie du conduit de circulation, le tube comprenant une paroi externe ;
- un embout présentant un passage traversant, le tube étant placé dans le passage traversant de l'embout ;

- une unité de soufflage propre à injecter un flux d'air dans le passage traversant de sorte à ce qu'une partie de l'air longe la paroi externe du tube jusqu'à l'embouchure du tube ;

5 - l'unité de soufflage est propre à injecter un flux d'air continu dans le passage traversant ;

- le tube et l'embout présentent un même axe de symétrie et le tube est centré par rapport à l'embout ;

- le passage interne présente une forme de polygone, la paroi externe du tube étant inscrite dans le polygone ;

10 - le système de récupération de gouttes comprend une unité de commande propre à contrôler la quantité de fluide séparateur et/ou de fluide porteur injectée dans le conduit de circulation par le dispositif de préparation de la distribution des poches ;

15 - le conduit de circulation présente une zone d'élargissement, le dispositif de préparation de la distribution des poches, étant propre à injecter le volume additionnel de fluide séparateur dans la zone d'élargissement ;

- le conduit de circulation présente une zone d'injection du fluide porteur et une zone d'injection du fluide séparateur située en aval de la zone d'injection du fluide porteur ;

- le fluide séparateur est un gaz ;

20 - le dispositif de préparation de la distribution des poches est propre à injecter dans le conduit de circulation un volume additionnel de fluide porteur, de sorte que le volume d'au moins une poche, soit strictement inférieur à un volume critique de fragmentation.

25 L'invention a également pour objet un procédé de récupération de gouttes comprenant les étapes suivantes :

30 - la mise en circulation d'un fluide de travail dans un conduit de circulation comprenant une sortie, le fluide de travail comprenant une pluralité de poches, chaque poche comprenant un fluide porteur et une poche contenant une goutte de fluide interne, le fluide interne étant non miscible avec le fluide porteur, chaque poche étant isolée de la poche suivante par un séparateur, chaque séparateur étant constitué d'un fluide séparateur non miscible avec le fluide porteur,

- la récupération d'au moins une poche, dans au moins un compartiment d'un support de récupération comportant plusieurs compartiments, ledit compartiment étant placé en regard de la sortie du conduit de circulation,

- le déplacement relatif du support par rapport au conduit de circulation, de sorte à placer successivement la sortie du conduit en regard d'au moins deux compartiments différents du support,

caractérisé en ce que le procédé comprend, en outre :

- 5 - la préparation de la distribution des poches comprenant :
- l'injection dans le conduit de circulation d'un volume additionnel de fluide séparateur et
 - l'injection dans le conduit de circulation d'un volume additionnel de fluide porteur,
- 10 la préparation de la distribution des poches étant telle que le volume d'au moins un séparateur soit supérieur ou égal à un volume critique de séparation et le volume d'au moins une bulle formée par une poche et une partie dudit séparateur, soit supérieur ou égal à un volume critique de détachement.

Le procédé de récupération de gouttes selon l'invention peut comprendre l'une ou
15 plusieurs des caractéristiques suivantes, prises isolément ou suivant toute combinaison techniquement possible :

- le conduit est défini par une paroi et la récupération comprend :
 - l'évacuation au niveau de la sortie du conduit de circulation d'une poche et d'une partie d'un séparateur, la dite poche et ladite partie du séparateur formant
20 une bulle présentant un volume supérieur ou égal au volume critique de détachement, la poche se détachant de la paroi du conduit de circulation, et se dirigeant dans le compartiment du support situé en regard de la sortie ;
- le procédé de récupération de gouttes comprend :
 - l'évacuation par la sortie du conduit de circulation d'un séparateur
25 présentant un volume supérieur ou égal au volume critique de séparation, au cours du déplacement du support par rapport au conduit de distribution entre un premier compartiment et un deuxième compartiment, de sorte que la poche suivant le séparateur arrive à la sortie du conduit de circulation, lorsque la sortie du conduit est en regard du deuxième compartiment ;
- 30 - le conduit de circulation est sensiblement vertical au niveau de la sortie ;
- le volume de séparation est déterminé en fonction de la vitesse de déplacement du dispositif de déplacement, de la distance entre deux compartiments différents du support et du débit du fluide de travail dans le conduit de circulation.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui va suivre, donnée uniquement à titre d'exemple, et faite en se référant aux dessins annexés, sur lesquels :

5 - la figure 1 est une représentation schématique d'un premier système de récupération de gouttes selon l'invention ;

- la figure 2 est une représentation détaillée d'une partie du système de récupération,

- la figure 3 est une représentation détaillée d'une autre partie du système de récupération,

10 - la figure 4 est une représentation détaillée d'une partie du système de récupération,

- les figures 5 à 7 sont des représentations en coupe selon le plan V de la figure 3 selon différentes variantes ;

15 - la figure 8 est une représentation schématique d'une partie d'un deuxième système de récupération de gouttes selon l'invention ;

- la figure 9 est une représentation détaillée d'une partie d'un troisième système de récupération.

20 Dans la description qui va suivre, les termes « amont » et « aval » et les termes « entrée » et « sortie » sont utilisés en référence aux sens normaux de circulation des fluides du système.

Le terme longitudinal est défini par rapport à la direction du conduit de circulation. On appelle « plan transversal », les plans qui sont perpendiculaires à la direction longitudinale.

25 Le terme « diamètre du conduit » désigne l'étendue maximale du conduit dans un plan transversal.

Le terme « diamètre » pour une poche, un séparateur ou une goutte désigne l'étendue maximale de l'élément considéré.

Un premier système de récupération 1 de gouttes est représenté sur les figures 1 à 7.

30 Le premier système de récupération 1 de gouttes est prévu pour récupérer séparément des gouttes 4 d'un fluide de travail 6.

Le fluide de travail 6 est représenté sur la figure 1.

Le fluide de travail 6 comprend une pluralité de poches 8 isolées les unes par rapport aux autres par une pluralité de séparateurs 10.

35 Le fluide de travail 6 est, par exemple, un fluide triphasé. En variante, le fluide de travail 6 comprend plus de trois phases.

Chaque poche 8 comprend un fluide porteur 12 et avantageusement contient une goutte 4 de fluide interne 14. Au moins une poche 8 comprend une goutte 4.

Le fluide porteur 12 est le même dans chacune des poches 8 du fluide de travail 6. Le fluide porteur 12 est, avantageusement, une phase organique, notamment une phase huileuse.

Le fluide porteur 12 comprend, par exemple, des hydrofluoroéthers comme FC-40 ou HFE-7500, formant une huile fluorée. En variante, le fluide porteur 12 comprend une huile silicone.

Chaque goutte 4 constitue un compartiment fermé rempli de fluide interne 14.

Le volume des gouttes 4 du fluide de travail 6 est, par exemple, compris entre 100 nL et 2 μ L.

Dans un exemple, le volume de gouttes 4 est sensiblement le même d'une goutte à l'autre.

Chaque goutte 4 est dans une poche 8. Avantageusement, chaque goutte 4 est dans une poche 8 différente.

Le fluide interne 14 de chaque goutte 4 est non miscible avec le fluide porteur 12. On entend par non miscible que le coefficient de partage entre les deux fluides est inférieur à 10^{-3} .

Le fluide interne 14 est, avantageusement, une phase aqueuse.

Le fluide interne 14 de chaque goutte 4 est potentiellement différent d'une goutte 4 à l'autre 4. Avantageusement, le fluide interne 14 de toutes les gouttes 4 comprend au moins une même base commune 16.

Par exemple, la base commune 16 est une solution tampon adaptée à la survie de bactéries comme une solution de tampon à phosphate salin ou un milieu de culture.

Le fluide interne 14 de chaque goutte 4 est constitué d'éléments propres 18 à la goutte 4 et de la base commune 16. Les proportions des éléments propres 18 et de la base commune 16 et/ou les natures des éléments propres 18 varient d'une goutte 4 à l'autre.

Par exemple, les éléments propres 18 d'une goutte 4 sont une cellule et des éléments sécrétés par la cellule comme des protéines.

Chaque séparateur 10 est constitué d'un fluide séparateur 20. Le fluide séparateur 20 est non miscible avec le fluide porteur 12.

Le fluide séparateur 20 est avantageusement une phase gazeuse. Le fluide séparateur est, par exemple, de l'air.

Le fluide séparateur 20 est le même dans chacun des séparateurs 10.

Le premier système de récupération 1 de gouttes, représenté sur les figures 1 à 7, comprend un conduit de circulation 30 du fluide de travail 6, un dispositif de mise en circulation 34 du fluide de travail 6 dans le conduit de circulation 30, un dispositif de préparation 36 de la distribution des poches 8, un support de récupération 38 des poches 8 et un dispositif de déplacement 40 relatif du support 38 par rapport au conduit de circulation 30, et une unité de commande 42. En outre, le premier système de récupération 1 comprend avantageusement un embout 44 et une unité de soufflage 46.

En complément, comme visible sur la figure 2, le premier système de récupération 1 comprend, avantageusement, un capteur 48. Avantageusement, le premier système de récupération 1 comprend un détecteur de sortie 50, comme illustré sur la figure 1.

Le conduit de circulation comprend une entrée 52 et une sortie 54. Le conduit de circulation 30 est allongé entre son entrée 52 et sa sortie 54 suivant une direction longitudinale X.

Le conduit de circulation 30 définit successivement dans le sens de circulation du fluide de travail 6, une zone d'entrée 56, une zone de préparation 58 et une zone de sortie 60.

L'entrée 52 et la sortie 54 sont deux extrémités du conduit de circulation 30.

L'entrée 52 est connectée au dispositif de mise en circulation 34 du fluide de travail 6.

La sortie 54 du conduit 30 est propre à être placée en regard d'un compartiment 90 du support de récupération 38.

La zone d'entrée 56 s'étend de l'entrée 52 à la zone de préparation 58. La zone de préparation 58 s'étend de la zone d'entrée 56 à la zone de sortie 60.

La zone de préparation 58 est représentée en détail sur la figure 2.

La zone de préparation 58 comprend une région de mesure 62, une zone d'injection de fluide porteur 64 et une zone d'injection de fluide séparateur 66.

La région de mesure 62 se situe en amont de la zone d'injection de fluide porteur 64 et de la zone d'injection de fluide séparateur 66.

De préférence, la zone d'injection de fluide porteur 64 se situe en amont de la zone d'injection de fluide séparateur 66.

En variante, la zone d'injection de fluide porteur 64 se situe en aval de la zone d'injection de fluide séparateur 66 ou au même niveau que la zone d'injection de fluide séparateur 66.

Dans cet exemple, dans la zone d'injection en fluide porteur 64, le conduit de circulation 30 présente une jonction 68 avec un conduit d'injection de fluide porteur 12 du dispositif de préparation 36.

Dans la zone d'injection en fluide séparateur, le conduit de circulation 30 présente une jonction 70 avec un conduit d'injection de fluide séparateur 20 du dispositif de préparation 36.

5 Dans l'exemple représenté, les jonctions 68, 70 sont des jonctions en T, c'est-à-dire que le conduit latéral s'étend perpendiculairement à la direction longitudinale X. En variante, les jonctions 68, 70 présentent une géométrie en Y ou autre.

La zone de sortie 60 s'étend de la zone de préparation 58 à la sortie 54 du conduit de circulation 30.

10 Dans la zone de sortie 60, le conduit de circulation 30 est sensiblement vertical. Cela signifie que la direction longitudinale X du conduit de circulation 30 s'étend sensiblement verticalement au niveau de la sortie. Par « sensiblement verticale », on entend que la direction forme un angle inférieur ou égal à 5° par rapport à la verticale et est, de préférence, verticale.

Le conduit de circulation 30 du fluide de travail 6 est délimité par une paroi 72.

15 Par exemple, la longueur du conduit de circulation 30 mesurée selon l'axe longitudinale X entre l'entrée 52 et la sortie 54, est comprise entre 50 cm et 10 m.

Par exemple, le diamètre du conduit de circulation 30 est compris entre $25\ \mu\text{m}$ et 2 mm, et avantageusement entre $500\ \mu\text{m}$ et 1 mm.

Dans un exemple, le diamètre du conduit de circulation est égal à $750\ \mu\text{m}$.

20 Avantageusement, le conduit de circulation 30 présente le long de l'axe longitudinal X un diamètre sensiblement constant.

Par exemple, la section transversale du conduit de circulation 30 est circulaire. Par « section transversale », on entend section dans un plan transversal à l'axe longitudinal X.

25 En variante, la section transversale du conduit de circulation 30 présente d'autres formes. Par exemple, la section transversale du conduit de circulation 30 est rectangulaire.

Dans le premier système de récupération 1, le conduit de circulation 30 est la lumière interne d'un tube 74. Le tube 74 comprend la paroi 72 délimitant le conduit de circulation 30. Le tube 74 comprend en outre une paroi externe 75.

30 Le matériau du tube 74 est imperméable au fluide porteur 12. En outre le matériau du tube 74 est avantageusement imperméable au fluide séparateur 20, notamment lorsque le fluide séparateur 20 est un liquide.

35 Avantageusement, le tube 74 est dans un matériau présentant une affinité avec le fluide porteur 12 de telle sorte que l'angle de contact formé par le fluide porteur 12 sur le tube 74 soit inférieur à 10° .

Avantageusement, le tube 74 est dans un matériau présentant une affinité avec le fluide interne 14 de telle sorte que l'angle de contact formé par le fluide interne 14 sur le tube 74 soit inférieur à 122°.

Par exemple, le tube 74 comprend du polytétrafluoroéthylène (PTFE).

5 Le tube 74 débouche sur une embouchure ouverte 76 au niveau de la sortie 54 du conduit de circulation 30.

Le diamètre interne du tube 74 est le diamètre du conduit de circulation 30.

Par exemple, le diamètre interne du tube 74 est compris entre 50 µm et 1mm. Le diamètre interne du tube 74 est avantageusement inférieur ou égal à 1 mm.

10 Le diamètre externe du tube 74 est, par exemple, compris entre 0,5 mm et 4 mm.

Le dispositif de mise en circulation 34 est propre à stocker, à injecter le fluide de travail 6 dans la zone d'entrée 56 du conduit de circulation 30, et à le faire circuler le long du conduit 30. Dans le conduit de circulation 30, chaque poche 8 est isolée de la poche 8 suivante par un séparateur 10.

15 Dans le conduit de circulation 30, chaque séparateur 10 est isolé du séparateur 10 suivant par une poche 8.

Par exemple, le diamètre d'une goutte 4 est supérieur ou égal au diamètre interne du conduit de circulation 30. Cela signifie que la goutte 4 est confinée par la paroi 72 du conduit de circulation 30. Même lorsque la goutte 4 est confinée, il existe un film de fluide porteur 12 appartenant à la poche 8 entre la paroi 72 du conduit de circulation 30 et la goutte 4. Avantageusement, le film de fluide porteur 12 s'étend entre la paroi 72 du conduit de circulation 30 et la goutte 4, et entre chaque séparateur 10 voisin de la poche 8 et la goutte 4.

25 Le volume d'une poche 8 est égal à la somme du volume de la goutte 4 et du volume de fluide porteur 12 qu'elle contient.

Dans un exemple, le volume de la goutte 4 est compris entre 200 nL et 300 nL et volume de fluide porteur 12 dans une poche 8 dans la zone d'entrée 56 est, par exemple, compris entre 50 nL et 150 nL. Ainsi, la poche 8 contient une goutte 4 couverte d'un film de fluide porteur 12 présentant un volume faible par rapport au volume de la goutte 4.

30 Le diamètre de chaque poche 8 est supérieur ou égal à celui du conduit de circulation 30. Cela signifie que la poche 8 est confinée par la paroi 72 du conduit de circulation 30.

Le volume d'un séparateur 10 dans la zone d'entrée 56 est, par exemple, compris entre 300 nL et 800 nL. Le diamètre de chaque séparateur 10 est supérieur ou égal à

celui du conduit de circulation 30. Cela signifie que chaque séparateur 10 est confiné par la paroi 72 du conduit de circulation 30.

5 Au niveau de la sortie 54, tel que représenté sur la figure 4, au cours de l'expulsion de la poche 8, une poche 8 forme le film externe d'une bulle, tel que représenté sur la figure 4.

La bulle est remplie d'un volume de fluide séparateur 20 séparée de l'air extérieur par la poche 8 formant un film. La bulle présente une forme sensiblement sphérique. La bulle est accrochée à l'embouchure 76 du tube 74.

10 Le dispositif de mise en circulation 34 est propre à faire circuler les poches 8 et les séparateurs 10 dans le conduit de circulation 30 en aval de la zone d'entrée 56 vers la sortie 54.

Par exemple, le dispositif de mise en circulation 34 comporte un réservoir rempli de fluide de travail 6, un dispositif propre à mettre sous pression le réservoir et un tuyau de connexion à la zone d'entrée.

15 En variante, le dispositif de mise en circulation 34 comporte un pousse seringue, une seringue remplie de fluide de travail 6 et un tuyau de connexion à la zone d'entrée. Par exemple, le fluide de travail 6 est préparé au moyen d'un dispositif de génération du fluide de travail et conservé avant d'être utilisé dans le premier système de récupération 1. En variante, le dispositif de mise en circulation 34 comprend un dispositif
20 de génération du fluide de travail 6.

Le dispositif de préparation 36 de la distribution des poches 8 est propre à injecter dans le conduit de circulation 30 un volume additionnel de fluide séparateur 20, et propre à injecter dans le conduit de circulation 30 un volume additionnel de fluide porteur 12, de sorte que le volume d'au moins un séparateur 10 soit supérieur ou égal à un volume
25 critique de séparation V_s et de sorte que le volume d'au moins une bulle formée par une poche 8 et au moins une partie dudit séparateur 10 soit supérieur ou égal à un volume critique de détachement V_d .

Avantageusement, le dispositif de préparation 36 de la distribution des poches 8 est, en outre, propre à injecter dans le conduit de séparation 30 un volume additionnel de
30 fluide porteur 12, de sorte que le volume d'au moins une poche 8, soit strictement inférieur à un volume critique de fragmentation V_f .

Le dispositif de préparation de la distribution 36 comprend un dispositif d'injection de fluide porteur 80 et un dispositif d'injection de fluide séparateur 82.

35 Le dispositif d'injection de fluide porteur 80 est propre à injecter du fluide porteur 12 dans le conduit de circulation 30, en particulier dans la zone d'injection de fluide porteur 64.

Le dispositif d'injection de fluide porteur 80 comporte, par exemple, un récipient dans lequel est placé un volume de fluide porteur 12. Le dispositif d'injection de fluide porteur 80 comporte en outre un tuyau de connexion du récipient au conduit de circulation 30. Le tuyau de connexion définit un conduit d'injection. Le conduit d'injection débouche dans la zone d'injection de fluide porteur 64 au niveau de la jonction 68. Le dispositif d'injection de fluide porteur 80 comprend, en outre, un dispositif de mise en circulation du fluide porteur.

Par exemple, le dispositif d'injection de fluide porteur 80 comporte un pousse seringue, une seringue remplie d'huile de fluide porteur 12 et un tuyau de connexion.

Le dispositif d'injection du fluide porteur 80 est contrôlable par l'unité de commande 42.

Le dispositif d'injection de fluide séparateur 82 est propre à injecter du fluide séparateur 20 dans le conduit de circulation 30, en particulier dans la zone d'injection de fluide séparateur 66.

Le dispositif d'injection de fluide séparateur 82 comporte, par exemple, un récipient dans lequel est placé un volume de fluide séparateur 20. Le dispositif d'injection de fluide séparateur 82 comporte, en outre, un tuyau de connexion du récipient au conduit de circulation 30. Le tuyau de connexion définit un conduit d'injection. Le conduit d'injection débouche, dans la zone d'injection de fluide séparateur 64, au niveau de la jonction 68. Le dispositif d'injection de fluide séparateur 82 comprend en outre un dispositif de mise en circulation du fluide séparateur.

Par exemple, le dispositif d'injection de fluide séparateur 82 comporte un pousse seringue, une seringue remplie d'huile de fluide séparateur 20 et un tuyau de connexion.

Le dispositif d'injection du fluide séparateur 82 est contrôlable par l'unité de commande 42.

Le volume de chaque poche 8 dans la zone de sortie 60, après le passage dans la zone de préparation 58 est, par exemple, le même.

Le volume de chaque séparateur 10 dans la zone de sortie 60, après le passage dans la zone de préparation 58 est, par exemple, le même.

Le volume de chaque séparateur 10 dans la zone de sortie 60, après le passage dans la zone de préparation 58 est, par exemple, supérieur à trois fois le volume d'un séparateur 10 dans la zone d'entrée 56.

Dans un exemple, le dispositif d'injection de fluide séparateur 82 est propre à injecter du fluide séparateur 20 dans le conduit de circulation 30 à flux continu.

Le support 38 comporte plusieurs compartiments 90.

Par exemple, le support est une boîte de Petri présentant une surface suffisamment grande pour recevoir plusieurs poches. Dans ces cas, les compartiments 90 sont, par exemple, délimités par un quadrillage.

Chaque compartiment 90 est propre à recevoir au moins une poche.

5 Le diamètre de chaque compartiment 90 est strictement supérieur au diamètre du conduit de circulation 30 dans la zone de sortie 60.

Avantageusement, le support 38 comporte plusieurs compartiments 90 isolés les uns des autres.

10 Par exemple, le support 38 est une plaque à quatre-vingt-seize puits, chaque puits étant un compartiment 90 séparé de récupération.

Dans un exemple, chaque compartiment 90 du support 38 comprend un liquide. Avantageusement, le volume de liquide dans le compartiment est tel que la sortie 54 du conduit de circulation 30 n'est pas en contact avec le liquide.

15 En variante, le support 38 est une plaque à vingt-quatre puits, à trois cent quatre-vingt-quatre puits, à mille cinq cent trente-six puits.

En variante, le support 38 est une plaque utilisée pour une analyse de désorption-ionisation laser assistée par matrice, dénommée MALDI pour l'acronyme de *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization en anglais*.

20 Le dispositif de déplacement 40 est apte à déplacer le support par rapport au tube 74 et au conduit de circulation 30.

Par exemple, le dispositif de déplacement 40 est apte à déplacer le support horizontalement à une vitesse comprise entre 0,5 mm/s et 100 mm/s. Dans un exemple, le dispositif de déplacement 40 est une platine robotisée.

25 En variante, le dispositif de déplacement 40 est apte à déplacer la sortie 54 horizontalement à une vitesse comprise entre 0,5 mm/s et 100 mm/s. Avantageusement, le dispositif de déplacement 40 est, en outre, apte à déplacer la sortie 54 verticalement. Par exemple, le dispositif de déplacement 40 est un bras propre à déplacer le tube 74.

30 L'unité de commande 42 comprend, par exemple, un ordinateur et une mémoire. En outre, l'unité de commande 42 comprend avantageusement une interface homme-machine.

L'unité de commande 42 est propre à contrôler le dispositif de mise en circulation 34, le dispositif de préparation 36 et de dispositif de déplacement 40.

35 En outre, l'unité de commande 42 est propre à recevoir les signaux du capteur 48 et du détecteur de sortie 50 et à enregistrer des caractéristiques des poches 8, des gouttes 4 et des séparateurs 10.

L'unité de commande 42 a, avantageusement, en mémoire au moins un volume critique de fragmentation.

5 Le volume critique de fragmentation est adapté au système pour que 100% des poches 8 présentant un volume inférieur au volume critique de fragmentation, ne se fragmentent pas avant leur évacuation au niveau de la sortie 54.

On dit qu'une poche 8 se fragmente au niveau de la sortie 54, si une partie de la poche 8 reste accrochée au tube 74 mais qu'une autre partie de la poche 8 est expulsée ou si la poche 8 expulsée au niveau de la sortie n'est pas entièrement récupérée dans un unique compartiment 90 du support 38.

10 Le volume critique de fragmentation a, par exemple, été déterminé préalablement pour un premier système de récupération 1 avec le même fluide porteur 12, en réalisant des expériences de calibration.

Un exemple de calibration permettant de déterminer le volume critique de fragmentation va maintenant être décrit.

15 L'expérience est réalisée pour un fluide de calibration comprenant du fluide porteur 12 et des gouttes 4 liquides présentant une forte adhésion au tube 74 en PTFE. Dans cette expérience, le fluide de calibration ne comprend pas de séparateurs 10.

Les débits de circulation du fluide de calibration et du flux d'air sont maintenu constants.

20 Puis, le volume de fluide porteur 12 entre les gouttes 4 est ajusté pour mesurer 1 fois à 1,5 fois le volume d'une goutte 4.

En sortie, des poches 8 de fluide porteur 12 comprenant des gouttes 4 se forment et tombent dans un même compartiment 90.

25 L'expérience consiste à compter le nombre de poches 8 successives qui chutent et à mesurer la masse récupérées. Le volume critique de fragmentation est ensuite calculé à partir du nombre de poches comptées, de la masse récupérée et de la masse volumique du fluide porteur 12 et du fluide interne 14.

30 Par exemple, on compte la chute de dix poches successives et on mesure la masse obtenue. Le volume critique de fragmentation est obtenu à partir de cette masse divisée par 10.

Dans un exemple, la masse volumique du fluide interne est au moins deux fois plus petite que la masse volumique du fluide porteur 12. Le volume critique de fragmentation est calculé à partir du nombre de poches 8 comptées, de la masse récupérée et de la masse volumique du fluide porteur 12 uniquement.

35 En variante, l'unité de commande 42 est propre à calculer le volume critique de fragmentation en fonction de la forme du tube 74, et de la nature du fluide porteur 12.

Dans un exemple, le volume critique de fragmentation V_c est calculé à partir du Nombre de Bond.

Le nombre de Bond (Bo) s'écrit :

$$Bo = \frac{\Delta\rho * g * d^2}{\sigma}$$

Où

- 5 - $\Delta\rho$ est la différence entre la masse volumique du fluide porteur 12 et la masse volumique de l'air entourant le tube 74 à la sortie,
 - g est l'accélération gravitationnelle,
 - d est le diamètre d'une poche 8 à la sortie,
 - σ est la tension superficielle entre le fluide porteur 12 et l'air entourant le tube 74
- 10 à la sortie.

Lorsque le nombre de Bond est égal ou supérieur à 1, il y a fragmentation. Le diamètre critique de fragmentation d_F est calculé à partir de l'équation ci-dessous :

$$Bo(d_F) = \frac{\Delta\rho * g * d_F^2}{\sigma} = 1$$

Le volume de fragmentation est ensuite calculé comme étant le volume d'une sphère de diamètre d_F .

- 15 L'unité de commande 42 a en mémoire au moins un volume critique de séparation.

Le volume critique de séparation est adapté au système, notamment à la vitesse de déplacement du dispositif de déplacement 40, pour que chacune des poches 8 séparées par un séparateur 10 présentant un volume supérieur ou égal au volume critique de séparation soit récupérée dans un compartiment 90 différent.

20 Le volume critique de séparation a, par exemple, été déterminé préalablement pour un premier système de récupération 1 avec le même fluide porteur 12 et le même fluide séparateur 20, avec le même type de support de récupération 38 en réalisant des expériences de calibration, pour une vitesse de déplacement constante. Une expérience de calibration est décrite plus loin.

25 En variante, l'unité de commande 42 est propre à calculer le volume critique de séparation en fonction de la forme du tube 74, de la forme de l'embout 44, du support de récupération 36, du débit du fluide de travail 6 et du débit du flux d'air de l'unité de soufflage 46, de la vitesse de déplacement du support de récupération 36.

30 En variante, le volume critique de séparation est fixé manuellement, lors de la circulation des poches 8 dans le conduit 30.

L'unité de commande 42 a en mémoire au moins un volume critique de détachement V_D .

Le volume critique de détachement V_D est adapté au système pour que 100% des bulles présentant un volume supérieur ou égal au volume de détachement V_D se détachent au niveau de la sortie 54.

Le volume critique de détachement V_D a, par exemple, été déterminé préalablement pour un premier système de récupération 1 avec le même fluide porteur 12 et le même fluide séparateur 20, en réalisant des expériences de calibration.

Un exemple de calibration permettant de déterminer les volumes critiques de séparation et de détachement va maintenant être décrit.

Les expériences ont été réalisées pour un fluide de travail 8 comprenant des gouttes 4 liquides présentant une forte adhésion au tube 74 en PTFE.

Dans l'exemple, la vitesse opérationnelle du dispositif de déplacement est de 11 mm/s et la distance entre la zone de détection et la sortie est de 2 cm.

Les débits de circulation du fluide de travail 6 et du flux d'air sont ajustés manuellement pour atteindre une fréquence d'éjection de goutte 4 qui est adaptée à la vitesse opérationnelle du dispositif de déplacement et à la distance entre la zone de détection des gouttes et la zone d'éjection dans le dispositif de déplacement.

Puis, le volume de fluide porteur 12 dans les poches 8 est ajusté pour mesurer 1 fois à 1,5 fois le volume d'une goutte 4.

La pression de soufflage est ajusté jusqu'à obtenir une éjection de bulle optimale.

La vérification des éjections simples de bulles entourées d'un film formé par la poche 8 de fluide porteur 12 et comprenant une goutte 4 et du bon nombre de poche 8 goutte 4 reçu par compartiment est effectué par imagerie à haute vitesse.

Des poches 8 de différents volumes sont générées et la vérification de l'éjection des poches 8 est effectuée. A leur arrivée au niveau de la sortie 54, les poches 8 peuvent avoir différents comportements.

Lorsqu'une poche 8 reste entièrement accrochée au niveau de la sortie 54, l'unité de commande 42 mémorise que le volume critique de détachement doit être supérieur au volume de cette poche 8.

La poche 8 forme ensuite une bulle qui gonfle grâce à l'arrivée d'une partie du séparateur 10. Lorsque la bulle se détache, son volume est égal au volume critique de détachement.

Le diamètre d_b de la bulle au moment du détachement est strictement supérieur au diamètre externe du tube 74.

Le volume critique de détachement de la bulle est tel que le flux d'air envoyé par l'unité de soufflage 46 soit propre à exercer une force sur la surface de la bulle suffisante pour dépasser les forces de contact entre la bulle et le tube 74 et permettre son décrochement.

5 En variante, l'unité de commande 42 est propre à calculer le volume critique de détachement V_D en fonction de la forme du tube 74, de la forme de l'embout 44, du débit du fluide de travail 6 et du débit du flux d'air de l'unité de soufflage 46.

Par exemple, le volume critique de détachement V_D est déterminé grâce au nombre de Weber.

10 En outre, l'unité de commande 42 est propre à mesurer la taille d'un séparateur 10 à partir des données du capteur 48. L'unité de commande 42 est propre à déterminer un volume additionnel de fluide séparateur pour un séparateur 10 en fonction de l'écart entre le volume du séparateur 10 et le volume critique de séparation. L'unité de commande 42 est propre à contrôler le dispositif d'injection de fluide séparateur 82 pour qu'il injecte dans
15 la zone d'injection du fluide séparateur 66, le volume additionnel déterminé de fluide séparateur 20.

En outre, l'unité de commande 42 est propre à mesurer la taille d'une poche 8 à partir des données du capteur 48. L'unité de commande 42 est propre à déterminer un volume additionnel de fluide porteur 12 pour une poche 8 en fonction de l'écart entre le
20 volume de la poche 8 et du volume du séparateur 10 qui la suit et le volume critique de détachement.

L'unité de commande 42 est propre à contrôler le dispositif d'injection de fluide porteur 80 pour qu'il injecte dans la zone d'injection du fluide porteur 64, le volume additionnel déterminé de fluide porteur 12.

25 L'unité de commande 42 est propre à piloter les débits du fluide de travail 6 au sein du conduit de circulation 30.

Par exemple, l'unité de commande 42 impose un débit fixe pour le fluide de travail 6 dans le conduit de circulation 30 en contrôlant le dispositif de mise en circulation 34.

30 En outre, l'unité de commande 42 est propre à faire varier le débit du dispositif d'injection de fluide séparateur 20 et le débit du dispositif d'injection de fluide porteur 12.

L'unité de commande 42 est apte à commander le déplacement du support 38.

Avantageusement, l'unité de commande 42 est propre à commander le dispositif de déplacement 40 en fonction des volumes des poches 8 et des séparateurs 10 dans la zone de sortie 60 pour qu'une seule poche 8 comprenant une goutte soit récupérée dans
35 chaque compartiment 90 du support 38.

En variante ou en complément, l'unité de commande 42 commande le dispositif de déplacement 40 selon une séquence spécifique indépendamment de la détection des poches 8 et des gouttes 4.

5 En variante ou en complément, l'unité de commande 42 commande le dispositif de déplacement 40 en fonction des signaux détectés par le détecteur de sortie 50. Par exemple, la détection des gouttes 4 ou poches 8 par le détecteur de sortie 50 permet de déclencher le mouvement du dispositif de déplacement 40. Après chaque récupération, le dispositif de déplacement 40 est propre à placer la sortie 54 en regard d'un compartiment 90 différent après chaque déplacement du support 38.

10 L'embout 44 est étendu selon la direction longitudinal X autour du tube 74 dans la zone de sortie 60 du conduit de circulation 30. L'embout 44 présente un passage traversant 94 dans lequel est disposée une portion du tube 74.

L'embout 44 est, par exemple, un tube en verre.

15 L'embout 44 comprend une portion supérieure 96 et une portion inférieure 98. Le passage traversant 94 est étendu selon la direction longitudinale X et débouche dans la portion inférieure 98 par un orifice délimité par un col 100.

20 Le diamètre de l'orifice délimité par le col 100 de l'embout 44 est légèrement supérieur au diamètre externe du tube 74 dans la zone de sortie 60. Le diamètre interne de la portion supérieure 96 est supérieur au diamètre externe du tube 74 dans la zone de sortie 60.

La portion inférieure 98 présente, par exemple, une section tronconique ou incurvée. La portion inférieure 98 de l'embout 44 présente avantageusement une forme biseautée à 45°.

25 Le tube 74 est placé dans le passage traversant 94 de l'embout 44 de telle sorte que le tube 74 fasse saillie hors de l'embout 44. L'embouchure 76 est hors de l'embout 44.

Par exemple, l'embouchure 76 du tube 74 est à une distance du col 100 de l'embout 44 comprise entre 1 mm et 10 mm.

30 La paroi externe 75 du tube 74 est en appui sur le col 100 de l'embout à la sortie du passage traversant.

Les figures 5 à 7 présentent différentes sections possibles de l'embout 44 et du tube 74 à la sortie, au niveau de leurs extrémités libres.

Dans la première variante représentée à la figure 5, le tube 74 et l'embout 44 sont à section circulaire.

Avantageusement, le tube 74 et l'embout 44 sont centrés et partagent le même axe de symétrie. Des exemples de réalisations de tube 74 et embout 44 présentant le même axe de symétrie sont représentées sur la figure 6 et la figure 7.

5 Dans la variante de la figure 6, le passage traversant 94 de l'embout 44 présente une section transversale en forme polygone, ici de triangle équilatérale. La paroi externe 75 du tube 74 est inscrite dans le polygone.

Dans la variante de la figure 7, le passage traversant 94 de l'embout 44 présente une section transversale en forme de carré. La paroi externe 75 du tube 74 est inscrite dans le carré.

10 Dans une variante, l'embout 44 est comprend des ailettes permettant d'ajuster le centrage et la symétrie du tube 74 par rapport à l'embout 44.

L'unité de soufflage 46 est propre à injecter un flux d'air dans le passage traversant 94 de sorte à ce qu'une partie de l'air longe la paroi externe 75 du tube 74, jusqu'à l'embouchure 76 du tube 74.

15 Par exemple, l'unité de soufflage 46 comporte un tube d'injection de 3 m de long et de diamètre interne 750 μm et la pression d'injection en entrée du tube d'injection est comprise entre 400 mBar et 1000 mBar.

L'unité de commande 42 est propre à contrôler l'unité de soufflage 46 de sorte à ce qu'elle injecte de l'air dans le passage traversant 94 à un débit compris entre 100 $\mu\text{L/h}$ et 1000 mL/h et avantageusement à un débit de 300 mL/h.

20 Lorsque les compartiments 90 du support 38 sont remplis d'un liquide, la pression d'injection en entrée du tube d'injection est avantageusement maintenue inférieure à 500 mBar.

25 Le capteur 48 est propre à détecter le volume des poches successives dans la région de mesure 62. En outre, le capteur 48 est propre à détecter le volume des séparateurs successifs dans la région de mesure 62.

Avantageusement, le capteur 48 est également propre à effectuer une mesure au sein de la goutte 6 contenue dans la poche 8. Par exemple, la mesure est une mesure optique, comme une mesure de fluorescence.

30 Le détecteur de sortie 50 est propre à détecter le passage des poches 8 au niveau dans la zone de sortie 60. Le détecteur de sortie 50 est propre à détecter le passage des séparateurs 10 au niveau dans la zone de sortie 60.

Avantageusement, le détecteur de sortie 50 est également propre à effectuer une mesure au sein de la goutte 6 contenue dans la poche 8.

35 Un procédé de récupération des gouttes, selon l'invention, va maintenant être décrit.

Le premier système de récupération 1 de gouttes est fourni.

Le dispositif de mise en circulation 34 du fluide travail est fourni avec un fluide de travail 6 tel que précédemment décrit.

5 Le fluide de travail 6 est injecté dans la zone d'entrée 56 du conduit de circulation 30 au moyen du dispositif de mise en circulation 34 du fluide travail.

Les poches 8 et les séparateurs 10 du fluide de travail 6 sont ordonnés le long du conduit de circulation 30. Deux poches 8 successives sont séparées par un séparateur 10. Deux séparateurs 10 successifs sont séparés par une poche 8.

Le fluide de travail 6 est, par exemple, mis en circulation à un débit de 2 mL/h.

10 Avantagement, la vitesse de circulation des poches 8 dans le conduit de circulation 30 est inférieure à la vitesse maximale de déplacement du dispositif de déplacement 40.

Le fluide de travail 6 est convoyé dans le conduit de circulation 30 en direction de la sortie 54.

15 Les poches 8, comprenant les gouttes 4, et les séparateur 10 entrent successivement, un à un, dans la zone de préparation 58 du conduit de circulation 30.

Les poches 8 et les séparateurs 10 du fluide de travail 6 passent un à un dans la région de mesure 62.

20 Une étape de détection du passage de poches 8 successives dans la région de mesure 62 est mise en œuvre par le capteur 48.

Le capteur 48 mesure une information relative à la poche 8 telle que son volume ou son diamètre. En outre, le capteur 48 mesure, avantagement, une information relative à la goutte 4 contenue dans la poche 8. Par exemple, la mesure est une mesure de fluorescence représentative de l'élément propre 18 de la goutte 4. Les informations
25 recueillies sont, par exemple, une activité enzymatique, un nombre de cellules, une biomasse ou une quantité de protéine produites dans la goutte 4.

L'unité de commande 42 calcule le volume additionnel de fluide porteur 12 à ajouter pour que le volume d'une bulle formée à partir de la poche 8 soit supérieur ou égal au volume critique de détachement.

30 Avantagement, l'unité de commande 42 calcule le volume additionnel de fluide porteur 12 à ajouter pour que le volume d'une bulle formée à partir de la poche 8 soit égal au volume critique de détachement.

L'unité de commande 42 mémorise le numéro de la poche et les informations mesurées dans l'ordre.

35 Une étape de détection du passage de séparateur 10 successifs dans la région de mesure est mise en œuvre par le capteur 48.

Le capteur 48 mesure une information relative au séparateur telle que son volume ou son diamètre.

5 L'unité de commande 42 calcule le volume additionnel de fluide séparateur 20 à ajouter pour que le volume du séparateur 10 soit supérieur ou égal au volume critique de séparation et pour que le volume d'une bulle formée à partir d'une partie du séparateur 10 soit supérieur ou égal au volume critique de détachement.

Avantageusement, l'unité de commande 42 calcule le volume additionnel de fluide séparateur à ajouter pour que le volume du séparateur 10 soit égal au volume critique de séparation.

10 L'unité de commande 42 mémorise le numéro du séparateur 10 et les informations mesurées dans l'ordre.

Pour chaque poche 8, l'unité de commande 42 déclenche l'injection de fluide porteur 12, par le contrôle le dispositif d'injection de fluide porteur 80, de sorte que le volume additionnel de fluide porteur 12 mémorisé soit injecté dans la zone de préparation, 15 au moment du passage de ladite poche 8.

Avantageusement, le débit d'injection du fluide porteur 12 par le dispositif d'injection de fluide porteur 80 est ajusté en temps réel par l'unité de commande 42.

Le volume de fluide porteur 12 additionnel est injecté dans chaque poche 8 quand elle arrive au niveau de la zone d'injection de fluide porteur 68.

20 Après l'injection de fluide porteur 12 dans une poche 8, la somme du volume de la poche 8 et du séparateur 10 qui la suit est supérieur ou égal au volume critique de détachement.

En outre, avantageusement, après l'injection de fluide porteur 12 dans une poche 8, le volume de la poche 8 est strictement inférieur au volume critique de 25 fragmentation.

Par exemple, le volume de fluide porteur 12 dans une poche 8 après l'injection de fluide porteur 12 additionnel est compris entre 300 nL et 500 nL.

30 Avantageusement, le volume de la poche 8 après l'injection du volume additionnel de fluide porteur 12 est compris entre 100 % et 300 % du volume de la poche 8 avant son entrée dans la zone de préparation 58.

Dans un exemple, le volume de la goutte 4 est compris entre 200 nL et 300 nL et le volume de fluide porteur 12 dans une poche 8 dans la zone d'entrée 56 est compris entre 50 nL et 150 nL. Le volume de fluide porteur 12 dans la poche 8 est compris entre 300 nL et 500 nL en aval de la zone d'injection de fluide porteur 64. L'augmentation du 35 volume de fluide porteur 12 permet de plus lubrifier la goutte 4 et d'espacer plus la goutte 4 des séparateurs 10 voisins de la poche 8.

Pour chaque séparateur 10, l'unité de commande 42 déclenche l'injection de fluide séparateur 20 par le dispositif d'injection de fluide séparateur 82, de sorte que le volume additionnel de fluide séparateur 20 mémorisé soit injecté dans la zone de préparation 58, au moment du passage dudit séparateur 10.

5 Avantageusement, le débit d'injection du fluide séparateur 20 par le dispositif d'injection de fluide séparateur 82 est ajusté en temps réel par l'unité de commande 42.

Le fluide séparateur 20 additionnel est injecté dans chaque séparateur 10 quand le séparateur 10 arrive au niveau de la zone d'injection de fluide séparateur 66.

10 Après l'injection de fluide séparateur 20 dans un séparateur 10, le volume du séparateur 10 est supérieur à un volume critique de séparation. En outre, la somme du volume de la poche 8 qui précède le séparateur 10 qui la suit est supérieur ou égal au volume critique de détachement.

Le diamètre du séparateur 10 est la distance entre deux poches 8 successives.

15 Le volume critique de séparation est tel que la distance entre deux poches 8 successives dans le conduit 30 soit compris entre 5 mm et 50 mm.

Par exemple, le volume du séparateur 10 après l'injection de fluide séparateur 20 additionnel est tel que la distance entre deux poches 8 successives dans le conduit 30 est compris entre 10 mm et 30 mm.

20 Dans un exemple, le volume du séparateur 10 après l'injection de fluide séparateur 20 additionnel est 10 à 30 fois plus grand que le volume du séparateur 10 avant l'injection de fluide séparateur 20 additionnel.

Avantageusement, le diamètre du séparateur 10 après l'injection du volume additionnel de fluide séparateur 20 est compris entre 50 % et 3000 % du diamètre du séparateur 10 avant son entrée dans la zone de préparation 58.

25 Le diamètre du séparateur 10 dans la zone de sortie 60 est telle que les poches 8 séparées par le séparateur 10 soient suffisamment espacées pour que le dispositif de déplacement 40 soit propre à déplacer la sortie 54 du conduit 30 en regard de deux compartiments 90 entre deux arrivées successives des poches 8 à la sortie 54.

30 De préférence, le volume du séparateur 10 après l'injection de fluide séparateur 20 additionnel est compris entre 1000 % et 3000 % du volume critique de séparation.

Après la zone de préparation 58, les poches 8 comprenant les gouttes 4 et les séparateur 6 entrent successivement, un à un dans la zone de sortie 60 du conduit de circulation 30.

35 Avantageusement, chaque poche 8 et chaque séparateur 10 est détectée par le détecteur de sortie. En variante, les gouttes 4 dans les poches 8 sont détectées par le détecteur de sortie 50.

De l'air est injecté dans le passage traversant 94 de l'embout 44 par l'unité de soufflage 46. Le débit d'air et le débit des poches 8 sont ajustés par l'unité de commande 42 pour que chaque poche 8 se détache successivement de l'embouchure du tube. L'air injecté permet de faciliter le décrochement des poches 8.

5 L'air, avantageusement injecté par l'unité de soufflage 46 à flux continu dans le passage traversant.

Les poches 8 et les séparateurs 10 arrivent successivement au niveau de la sortie 54.

10 Une poche 8 comprenant une goutte 4 présentant un volume inférieur au volume de fragmentation et inférieur au volume de détachement ne tombe pas avant l'arrivée du séparateur 10 qui la suit.

15 Le fluide porteur 12 de la poche 8 adhère à la paroi externe 75 du tube 74 au niveau de la sortie 54. Une partie du séparateur 10 arrivant après la poche 8, gonfle petit à petit la poche 8 de sorte à former une bulle, telle que représentée sur la figure 4. La bulle adhère à la sortie 54 du tube 74 au moyen du fluide porteur 12 tant que le volume est strictement inférieur au volume critique de détachement.

Lorsque la bulle atteint le volume critique de détachement, elle se détache de la sortie 54, le reste du séparateur 10 restant dans le conduit de circulation 30.

20 Ensuite, la poche 8 comprenant une goutte 4 est récupérée dans un compartiment 90 du support 38. La poche 8 est récupérée dans le compartiment 90 placé en regard de la sortie 54.

L'unité de commande 42 déclenche le mouvement du dispositif de déplacement 40 en fonction du volume des séparateurs 10. Ainsi, chaque poche 8 est récupérée dans un compartiment 90 différent du support 38.

25 Le temps de passage entre deux poches 8 successives devant un point de la sortie, est au minimum égal au temps de déplacement relatif de la sortie 54 entre les deux compartiments 90.

30 Avantageusement la vitesse de déplacement du dispositif de déplacement 40 est constante et chaque séparateur 10 présente dans la zone de sortie 60 un volume adapté à cette vitesse pour qu'un nouveau compartiment 90 soit placé devant la sortie 54 au moment de l'arrivée à la sortie 54 de chaque poche 8.

En variante, l'unité de commande 42 déclenche le mouvement du dispositif de déplacement en fonction du volume des séparateurs et/ou des mesures du détecteur de sortie.

35 Ainsi, chaque poche 8 est récupérée dans un compartiment 90 différent du support 38.

Chaque goutte 4 est tracée par l'unité de commande 42. Par exemple, les gouttes 4 sont détectées au niveau du capteur 48 et sont numérotées. Chaque goutte 4 est ainsi associée à la fois à une mesure et au compartiment 90 dans lequel elle a été récupérée.

Un deuxième système de récupération 110 est présenté en regard de la figure 8.
5 Le deuxième système de récupération 110 diffère du premier système de récupération 1 en ce que dans la zone de préparation 58, le conduit 30 présente une zone d'élargissement 112.

Dans la zone d'élargissement 112, le diamètre du conduit 30 augmente progressivement puis diminue progressivement en suivant le sens de circulation des
10 fluides. Le conduit 30 forme une vessie faisant saillie latéralement dans la zone d'élargissement 112.

La zone d'injection du fluide séparateur 64 est placée dans la zone d'élargissement 112. De préférence, le conduit d'injection du fluide séparateur débouche au niveau où le diamètre du conduit est maximal.

15 La forme de la paroi 72 du conduit 30 dans la zone élargissement 112 est adaptée pour faciliter l'injection du fluide séparateur.

Le diamètre maximum du conduit 30 dans la zone d'élargissement 112 est, par exemple, augmenté de 60 % par rapport au diamètre du conduit 30 dans la zone d'entrée
20 56.

Le diamètre maximum du conduit 30 dans la zone d'élargissement 112 est, par exemple, égal à 150% du diamètre moyen des gouttes 4. Par « diamètre moyen », on entend le diamètre d'une goutte 4 lorsqu'elle n'est pas confinée par la paroi 72 du conduit de circulation 30.

Le diamètre du conduit 30 en amont de la zone d'élargissement 112 est, avantageusement, égal au diamètre du conduit en aval de la zone d'élargissement 112.
25

Le procédé de récupération des gouttes avec le deuxième système de récupération 100 diffère du procédé précédemment décrit en ce qu'au cours de la préparation de la distribution des poches, la poche et les deux séparateurs qui l'entourent passent par la zone d'élargissement.

30 Du fait, du volume disponible plus important, la poche 8 prend une forme sensiblement sphérique et les deux séparateurs 10 qui encadrent la poche dans le conduit fusionnent et forment une couche 114 de fluide séparateur tout autour de la poche 8.

Ainsi au cours de l'injection de fluide séparateur 20, le volume additionnel est
35 ajouté tout autour de la poche 8.

Après passage dans la zone d'élargissement 112, la poche et la couche sont à nouveau confinées. Deux séparateurs 10 se reforment autour de la poche 8 et présentent le volume souhaité.

5 Ainsi, le volume de fluide séparateur 20 additionnel est ajouté dans les deux séparateurs 10 entourant la poche 8 simultanément.

Un tel système facilite la préparation.

10 Un troisième système de récupération 120 va être présenté en regard de la figure 9. Le troisième système de récupération 120 diffère du premier système de récupération et du deuxième système de récupération 110 en ce que dans la zone de sortie 60, le conduit 30 présente une zone de rétrécissement 122.

La zone de rétrécissement 122 s'étend jusqu'à la sortie 54 du conduit de circulation 30.

Par exemple, le diamètre externe du tube 74 dans la zone de rétrécissement 122 est inférieur au diamètre interne du tube 74 dans la zone d'entrée 56.

15 Dans un exemple, le tube 74 présente, dans la zone d'entrée 56, et dans la zone de préparation 58, un diamètre externe de 1,6 mm et un diamètre interne de 0,75 mm, et le tube 74 présente dans la zone de rétrécissement 122 un diamètre externe de 0,75 mm et un diamètre interne de 0,3 mm.

20 Ces éléments géométriques sont connus et mémorisés par l'unité de commande 42. Les volumes critiques de détachement, de fragmentation et de séparation sont, par exemple, déterminés en fonction de ces paramètres.

25 Dans un exemple, le conduit 30 présente dans la zone d'entrée une zone d'incubation. Le tube 74 est placé dans des conditions de températures contrôlées dans la zone d'incubation. La zone d'incubation présente, avantageusement, une longueur suivant l'axe longitudinale X suffisante pour que des bactéries au sein d'une goutte 4 d'une poche 8 puissent se multiplier.

30 Chaque poche 8 comprend, avantageusement, une goutte 4 seulement. Dans une variante, certaines poches 8 sont vides de gouttes 4. Dans une variante, certaines poches 8 comprennent initialement une pluralité de gouttes 4, les gouttes 4 coalescent pour former une seule goutte 4 dans la poche 8.

35 Dans une variante, une partie du conduit de circulation 30 est défini dans une puce, la zone de sortie 60 du conduit de circulation 30 étant défini dans un tube 74. La puce est dans un matériau non perméable au fluide porteur 12 et avantageusement au fluide séparateur 20. La puce est, par exemple, un bloc rectangulaire étendu selon l'axe longitudinal X et un axe transversal perpendiculaire à l'axe longitudinal X. Dans une

variante, le diamètre d'une goutte 4 est inférieur au diamètre interne du conduit de circulation 30.

5 L'invention qui vient d'être décrite, fournit à l'utilisateur un système de récupération de gouttes 1, 110, 120 plus fiable et plus précis que les systèmes existants, permettant une récupération efficace de chaque goutte 4 et limitant les risques de contamination.

10 En effet, la préparation du fluide de travail 6 à la distribution évite qu'une poche 8 ne reste adhérente à l'embouchure 76 jusqu'à l'arrivée de la poche 8 suivante, puisqu'elle forme une bulle présentant un volume supérieur ou égal à un volume critique de détachement, et évite que les poches 8 soient distribuées en dehors des compartiments 90 ou plusieurs dans le même compartiment 90, puisque les séparateurs 10 présentent un volume supérieur ou égal à un volume critique de séparation.

15 Ainsi, même si les gouttes 4 ne sont pas espacées régulièrement dans le fluide de travail 6, leur expulsion du conduit 30 est contrôlée par le gonflement des bulles jusqu'au détachement. Ceci évite qu'une goutte 4 reste sur l'embouchure 76 et contamine la goutte 4 suivante.

Le système de récupération 1, 110, 120 permet, en outre, une mise en œuvre facile et rapide du procédé de récupération.

REVENDEICATIONS

1.- Système de récupération (1, 110, 120) de gouttes (4) comprenant :

- un conduit de circulation (30) d'un fluide de travail (6), le conduit de circulation (30) comprenant une sortie (54),

5 - un dispositif de mise en circulation (34) d'un fluide de travail (6) dans le conduit de circulation (30), le fluide de travail (6) comprenant une pluralité de poches (8), chaque poche (8) comprenant un fluide porteur (12) et une poche contenant une goutte (4) de fluide interne (14), le fluide interne (14) étant non miscible avec le fluide porteur (12), chaque poche (8) étant isolée de la poche (8) suivante par un séparateur (10), chaque
10 séparateur (10) étant constitué d'un fluide séparateur (20) non miscible avec le fluide porteur (12),

- un support de récupération (38) des poches (8) du fluide de travail (6), le support de récupération (38) comportant plusieurs compartiments (90), un compartiment (90) étant placé en regard de la sortie (54) du conduit de circulation (30),

15 - un dispositif de déplacement (40) relatif du support (38) par rapport au conduit de circulation (30), le dispositif de déplacement (40) étant propre à placer successivement la sortie (54) du conduit (30) en regard d'au moins deux compartiments (90) différents du support (38), et

20 caractérisé en ce que le système de récupération (1, 110, 120) comprend en outre :

- un dispositif de préparation (36) de la distribution des poches (8), propre à injecter dans le conduit de circulation (30) un volume additionnel de fluide séparateur (20), et propre à injecter dans le conduit de circulation (30) un volume additionnel de fluide porteur (12), de sorte que le volume d'au moins un séparateur (10) soit supérieur ou égal
25 à un volume critique de séparation et de sorte que le volume d'au moins une bulle formée par une poche (8) et au moins une partie dudit séparateur (10) soit supérieur ou égal à un volume critique de détachement.

2.- Système de récupération (1, 110, 120) de gouttes selon la revendication 1 comprenant :

30 - un tube (74) définissant une partie du conduit de circulation (30) du fluide de travail (6), le tube débouchant sur une embouchure ouverte (76) au niveau de la sortie (54) du conduit de circulation (30), le tube comprenant une paroi externe (75) ;

- un embout (44) présentant un passage traversant (94), le tube (74) étant placé dans le passage traversant (94) de l'embout (44) ;

- une unité de soufflage (46) propre à injecter un flux d'air dans le passage traversant (90) de sorte à ce qu'une partie de l'air longe la paroi externe (75) du tube (74) jusqu'à l'embouchure (76) du tube (74).

5 3.- Système de récupération (1, 110, 120) de gouttes selon la revendication 2 dans lequel l'unité de soufflage (46) est propre à injecter un flux d'air continu dans le passage traversant (90).

4.- Système de récupération (1, 110, 120) de gouttes selon la revendication 2 ou 3, dans lequel le tube (74) et l'embout (44) présentent un même axe de symétrie et le tube (74) est centré par rapport à l'embout (44).

10 5.- Système de récupération (1, 110, 120) de gouttes selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans lequel le passage interne (94) présente une forme de polygone, la paroi externe (75) du tube (74) étant inscrite dans le polygone.

15 6.- Système de récupération (1, 110, 120) de gouttes selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant une unité de commande (42) propre à contrôler la quantité de fluide séparateur (20) et/ou de fluide porteur (12) injectée dans le conduit de circulation (30) par le dispositif de préparation (36) de la distribution des poches (8).

20 7.- Système de récupération (110) de gouttes selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lequel le conduit de circulation (30) présente une zone d'élargissement (112), le dispositif de préparation (36) de la distribution des poches (8), étant propre à injecter le volume additionnel de fluide séparateur (20) dans la zone d'élargissement (112).

25 8.- Système de récupération (1, 110, 120) de gouttes selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le conduit de circulation présente une zone d'injection du fluide porteur (64) et une zone d'injection du fluide séparateur (66) située en aval de la zone d'injection du fluide porteur (64).

9.- Système de récupération (1, 110, 120) de gouttes selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le fluide séparateur (20) est un gaz.

30 10.- Système de récupération (1, 110, 120) de gouttes selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le dispositif de préparation (36) de la distribution des poches (8) est propre à injecter dans le conduit de circulation (30) un volume additionnel de fluide porteur (12), de sorte que le volume d'au moins une poche (8), soit strictement inférieur à un volume critique de fragmentation.

11.- Procédé de récupération de gouttes (4) comprenant les étapes suivantes :

35 - la mise en circulation d'un fluide de travail (6) dans un conduit de circulation (30) comprenant une sortie (54), le fluide de travail (6) comprenant une pluralité de poches (8), chaque poche (8) comprenant un fluide porteur (12) et une poche contenant une goutte

(4) de fluide interne (14), le fluide interne (14) étant non miscible avec le fluide porteur (12), chaque poche (8) étant isolée de la poche (8) suivante par un séparateur (10), chaque séparateur (10) étant constitué d'un fluide séparateur (20) non miscible avec le fluide porteur (12),

5 - la récupération d'au moins une poche (8), dans au moins un compartiment (90) d'un support de récupération (38) comportant plusieurs compartiments (90), ledit compartiment (90) étant placé en regard de la sortie (54) du conduit de circulation (30),

 - le déplacement relatif du support (38) par rapport au conduit de circulation (30), de sorte à placer successivement la sortie (54) du conduit (30) en regard d'au moins deux
10 compartiments (90) différents du support (38),

 caractérisé en ce que le procédé comprend, en outre :

 - la préparation de la distribution des poches (8) comprenant :

 - l'injection dans le conduit de circulation (30) d'un volume additionnel de fluide séparateur (20) et

15 - l'injection dans le conduit de circulation (30) d'un volume additionnel de fluide porteur (12),

 la préparation de la distribution des poches (8) étant telle que le volume d'au moins un séparateur (10) soit supérieur ou égal à un volume critique de séparation et le volume d'au moins une bulle formée par une poche (8) et une
20 partie dudit séparateur (10), soit supérieur ou égal à un volume critique de détachement.

12.- Procédé de récupération de gouttes selon la revendication 11, dans lequel le conduit est défini par une paroi (72) et la récupération comprend :

25 - l'évacuation au niveau de la sortie (54) du conduit de circulation (30) d'une poche (8) et d'une partie d'un séparateur (10), la dite poche (8) et ladite partie du séparateur (10) formant une bulle présentant un volume supérieur ou égal au volume critique de détachement, la poche se détachant de la paroi (72) du conduit de circulation (30), et se dirigeant dans le compartiment (90) du support (38) situé en regard de la sortie (54).

30 13.- Procédé de récupération de gouttes selon la revendication 11 ou 12 comprenant :

 - l'évacuation par la sortie (54) du conduit de circulation (30) d'un séparateur (10) présentant un volume supérieur ou égal au volume critique de séparation, au cours du déplacement du support par rapport au conduit de distribution (30) entre un premier compartiment et un deuxième compartiment, de sorte que la poche (8) suivant le
35 séparateur arrive à la sortie (54) du conduit de circulation (30), lorsque la sortie (54) du conduit est en regard du deuxième compartiment.

14.- Procédé de récupération de gouttes selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, dans lequel le conduit de circulation (30) est sensiblement vertical au niveau de la sortie (54).

5 15.- Procédé de récupération de gouttes selon l'une quelconque des revendications 11 à 14, dans lequel le volume de séparation est déterminé en fonction de la vitesse de déplacement du dispositif de déplacement (40), de la distance entre deux compartiments (90) différents du support (36) et du débit du fluide de travail (6) dans le conduit de circulation (30).

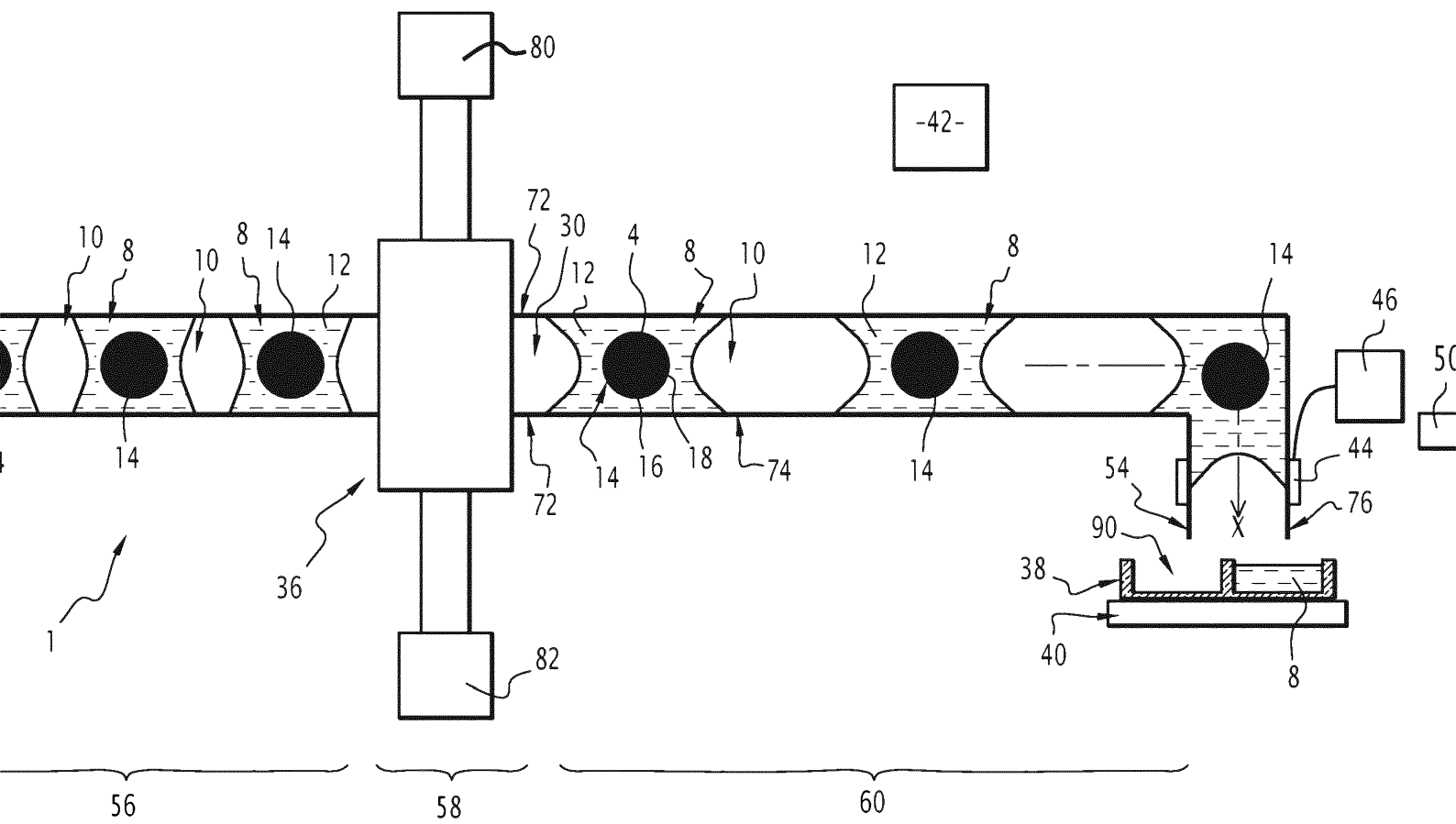


FIG.1

2/4

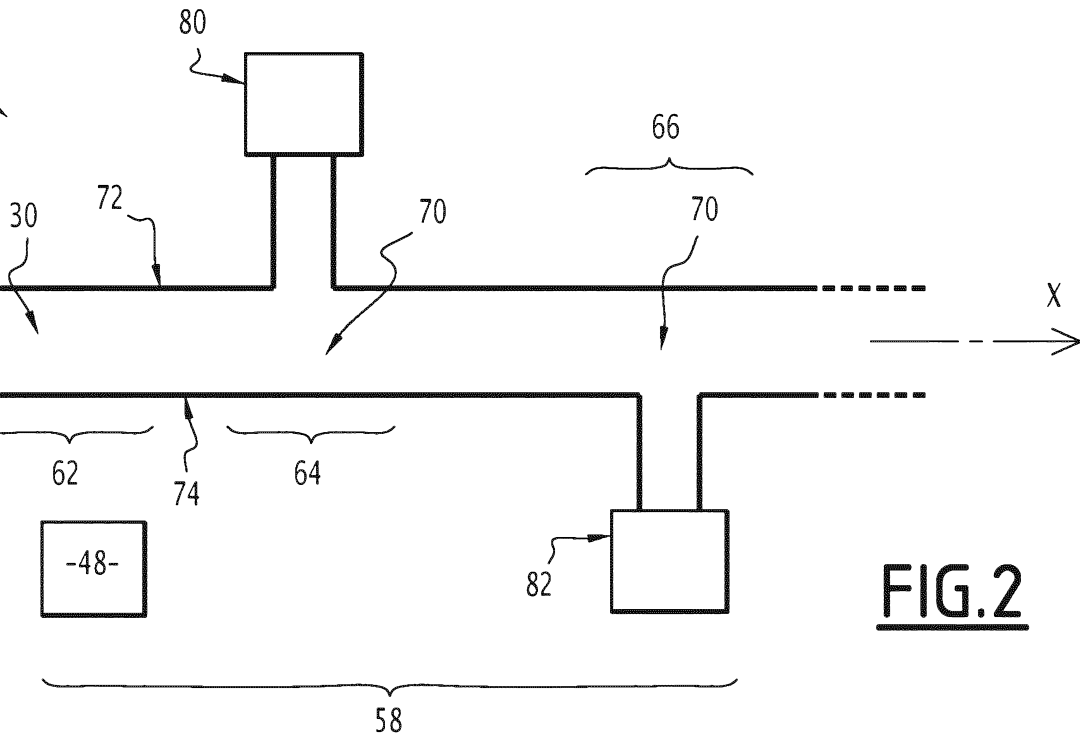
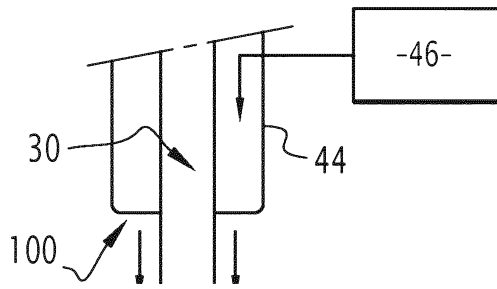
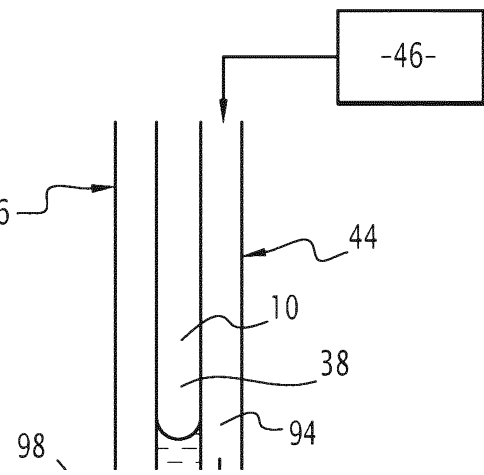
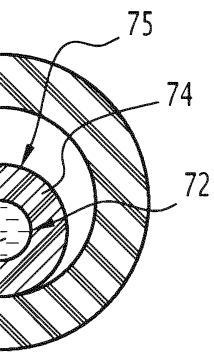


FIG.2





5

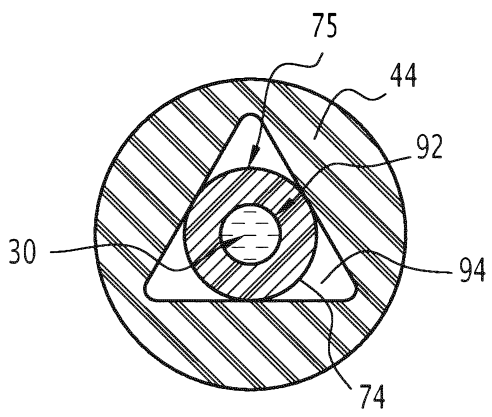


FIG.6

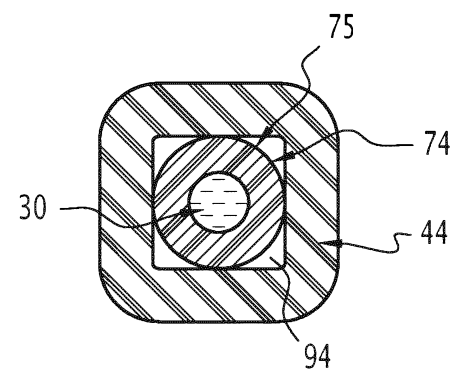


FIG.7

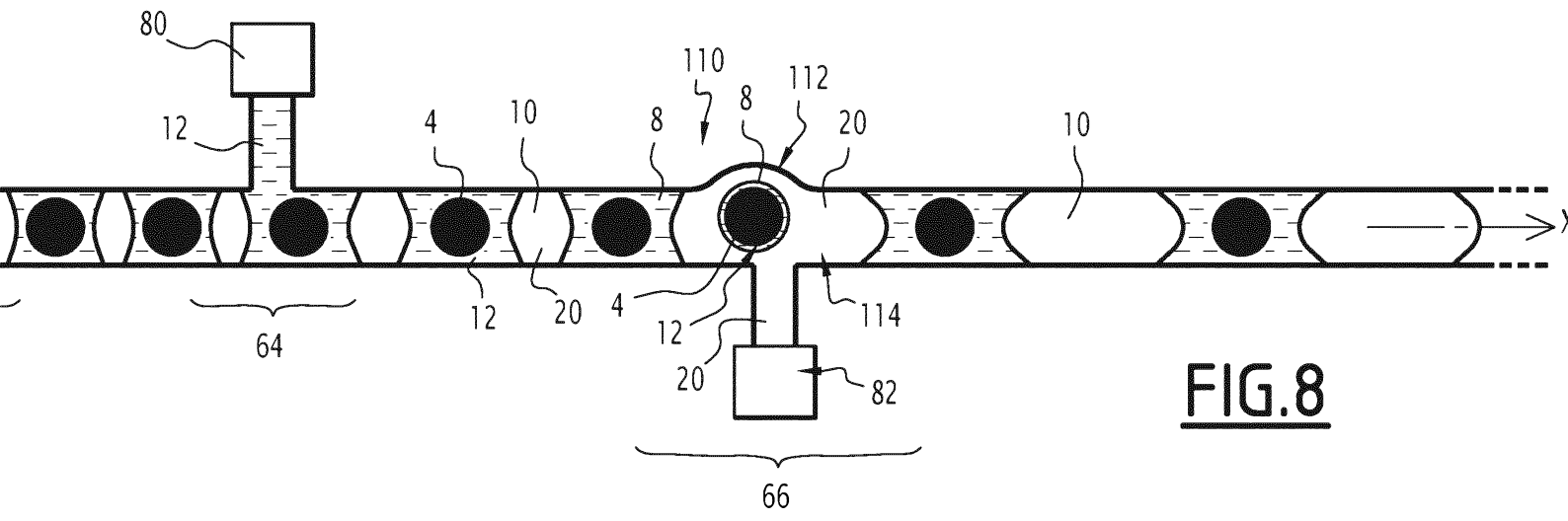


FIG.8

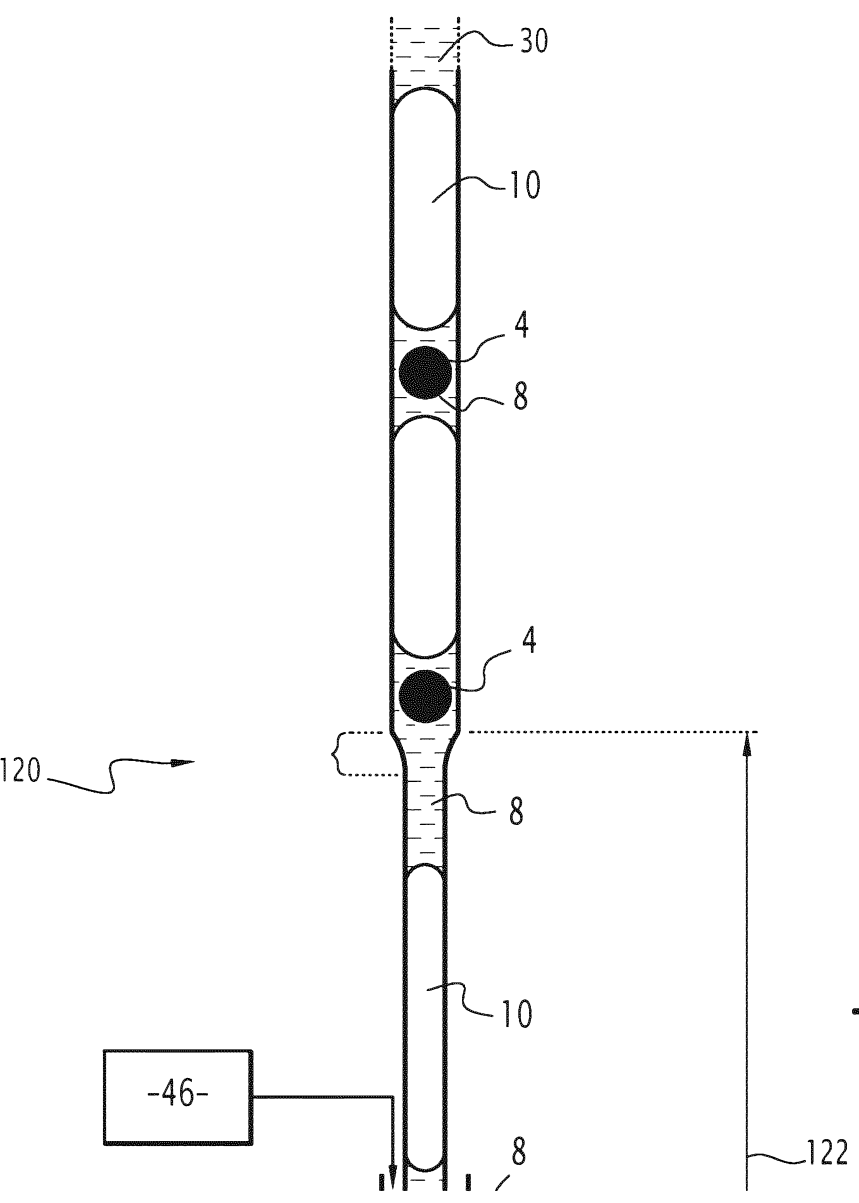


FIG. 9

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-17 et R.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ÉTABLISSEMENT DU PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

- Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.
- Le demandeur a maintenu les revendications.
- Le demandeur a modifié les revendications.
- Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.
- Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITÉS DANS LE PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

- Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.
- Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.
- Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.
- Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

FR 2 907 030 A1 (RHODIA RECHERCHES & TECH [FR]; UNIV BORDEAUX 1 [FR])
18 avril 2008 (2008-04-18)

EP 2 436 444 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR])
4 avril 2012 (2012-04-04)

US 2011/053798 A1 (HINDSON BENJAMIN J [US] ET AL)
3 mars 2011 (2011-03-03)

US 2015/209785 A1 (ESMAIL ADNAN [US] ET AL)
30 juillet 2015 (2015-07-30)

US 2008/124726 A1 (MONFORTE JOSEPH [US])
29 mai 2008 (2008-05-29)

US 2012/108721 A1 (MAZUTIS LINAS [FR])
3 mai 2012 (2012-05-03)

WO 2015/195698 A1 (GNUBIO INC [US])
23 décembre 2015 (2015-12-23)

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

NEANT

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES

NEANT