

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②

N° 81 14708

⑤④ Appareil et procédé pour le mélange externe contrôlé de substances.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. ³). B 01 F 9/10, 3/12, 15/04; G 01 N 33/54, 35/00.

②② Date de dépôt..... 29 juillet 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *EUA, 4 août 1980, n° 175 177.*

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 5 du 5-2-1982.

⑦① Déposant : Société dite : TECHNICON INSTRUMENTS CORPORATION, résidant aux EUA.

⑦② Invention de : Jack M. Olich.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Bonnet-Thirion, G. Foldés,
95, bd Beaumarchais, 75003 Paris.

La présente invention concerne un appareil et un procédé pour le mélange externe contrôlé de substances.

De façon générale l'invention concerne un appareil et un procédé nouveaux et améliorés pour le mélange simultané contrôlé externe de plusieurs substances dans des récipients individuels et plus particulièrement le mélange automatique de substances, comme précédemment indiqué, au cours du fonctionnement de dispositifs automatiques d'analyse.

On connaît dans l'art antérieur une grande diversité d'appareils et de procédés de mélange qui fonctionnent par l'intérieur, par exemple par immersion de moyens mécaniques tels que des pales ou des agitateurs dans les substances à mélanger. Ces appareils et procédés de mélange de l'art antérieur sont rien moins que satisfaisants à utiliser par exemple dans les dispositifs ou systèmes automatiques actuels d'analyse des échantillons qui emploient des réactifs en particules. Plus particulièrement ces moyens de mélange interne peuvent avoir pour effet de : (a) provoquer une contamination croisée entre les échantillons par introduction du reste d'un échantillon précédent, demeurant sur le moyen de mélange, dans un échantillon suivant ; (b) provoquer la dilution des échantillons par introduction du reste d'un liquide de lavage demeurant sur le moyen de mélange après son "lavage", comme décrit dans le brevet US n° 3 134 263 ; et/ou (c) bouleverser la réaction chimique relativement délicate par interférence mécanique avec elle ce qui nuit à la précision des résultats analytiques. De plus comme certains dispositifs automatiques d'analyse nécessitent le mélange continu de plusieurs combinaisons d'échantillons et de réactif contenues dans des récipients ouverts individuels portés par un plateau tournant indexable, l'emploi de plusieurs dispositifs internes de mélange serait totalement impossible en pratique.

De plus, bien qu'on connaisse dans l'art antérieur divers appareils et procédés de mélange externe, pour effectuer le mélange de substances, qui provoquent un ou plusieurs mouvements du récipient, aucun à la connaissance de la demanderesse ne convient particulièrement à l'emploi avec des dispositifs automatiques d'analyse. Par exemple l'appareil et le procédé de mélange des peintures décrits dans le brevet US N° 3542344

sont limités à l'application à des récipients fermés dont la mise en place et l'enlèvement de l'appareil de mélange doivent être manuels et qui par conséquent ne conviennent pas au mélange continu et simultané de plusieurs récipients d'échantillons indépendants ouverts portés par un plateau tournant indexé. De façon semblable, l'appareil de traitement d'échantillon décrit dans le brevet US n° 4 007 011, bien qu'il concerne un plateau tournant indexable portant plusieurs récipients d'échantillon indépendants, fonctionne en faisant osciller ce plateau tournant et par conséquent les récipients de façon intermittente, par exemple à la fin de chaque opération d'indexage. L'effet de mélange obtenu est rien moins que satisfaisant pour l'emploi dans des dispositifs automatiques d'analyse utilisant des réactifs en particules, comme c'est le cas d'une des applications de l'invention. Egalement le procédé d'inspection de liquides décrit dans le brevet US n° 3 528 544 comprend l'emploi d'un plateau tournant indexable sur lequel plusieurs ampoules scellées sont placées de façon à pouvoir tourner et sont mises en rotation discontinue et par groupes choisis par plusieurs dispositifs d'entraînement à courroie agissant dans des directions différentes et à des vitesses différentes. Dans ce cas également, la discontinuité de la rotation ainsi que la complexité des dispositifs d'entraînement à courroie et des structures portant et retenant les ampoules rendent cet appareil rien moins que satisfaisant pour l'emploi dans un appareil d'analyse automatique du type précédemment exposé.

L'invention a pour objets :

- un appareil et un procédé nouveaux et améliorés pour le mélange externe contrôlé de substances en particules de façon continue avec un milieu liquide ;
- un appareil et un procédé particulièrement adaptés et appropriés à l'emploi avec des dispositifs d'analyse automatiques nécessitant le mélange continu simultané d'un ou plusieurs réactifs (ou substances) en particules dans un milieu liquide avec des vitesses de mélange contrôlées ;
- un procédé et un appareil pour mélanger, ainsi que pour effectuer simultanément des déterminations immunologiques par agglutination de particules dans plusieurs récipients portés

par un plateau tournant indexable ; et

- un appareil et un procédé de configuration et de mode d'emploi relativement simples ne nécessitant que l'emploi d'éléments qu'il est facile de se procurer et dont la sûreté d'emploi est bien établie, ce qui réduit au minimum le coût et assure la fiabilité maximale.

Comme décrit, l'appareil et le procédé de l'invention permettent le mélange continu de substances contenues dans plusieurs récipients généralement cylindriques à extrémité supérieure ouverte disposés selon une série généralement circulaire sur un plateau tournant circulaire indexable. Chacun des récipients est monté sur le plateau tournant de façon à pouvoir tourner sur son axe. Le plateau tournant fait partie du distributeur d'échantillons d'un appareil d'analyse automatique permettant l'analyse quantitative d'échantillons ayant réagi dans les récipients individuels, par exemple selon des techniques d'agglutination de particules comme décrit ci-après. Pour effectuer le mélange, un disque d'entraînement venant en contact frottant avec chacun des récipients est entraîné en continu et dans des directions alternativement opposées, c'est-à-dire dans le sens des aiguilles d'une montre et dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, pour que tous les récipients tournent simultanément et dans des directions alternativement opposées autour de leur axe respectif avec une vitesse de rotation prédéterminée et pendant une durée prédéterminée. Les inversions de la rotation des récipients sont continues même pendant l'indexage du plateau tournant ce qui accélère l'achèvement de la réaction et maximise la précision des résultats analytiques. Cette technique de mélange est particulièrement utile lorsqu'on emploie des réactifs en particules par exemple pour effectuer des déterminations immunologiques par agglutination de particules. On a observé que ce mélange accroît très fortement la probabilité de contact des réactifs en particules ce qui accélère l'achèvement de la réaction.

D'autres caractéristiques et avantages ressortiront de la description qui suit faite en regard des dessins annexés sur lesquels :

- la figure 1 est une vue de dessus d'un appareil cons-

truit et fonctionnant selon l'invention, qui comporte des parties découpées ainsi que de façon schématique le dispositif d'introduction et de prélèvement d'échantillon et de réactif et le dispositif d'analyse de l'échantillon pour que l'illustration et la description soient complètes ;

- la figure 2 est une coupe selon la ligne 2-2 de la figure 1 qui comporte une représentation schématique du dispositif d'entraînement ; et

- la figure 3 est un graphique illustrant la vitesse de rotation du tube de réaction en fonction du temps.

Selon les figures 1 et 2 qui illustrent un mode préféré de réalisation de l'invention, un distributeur d'échantillons indexable désigné de façon générale par la référence 10 comprend un arbre central 12 monté sans que la rotation soit permise sur une plate-forme support fixe 14 et une base support fixe 16.

Un plateau tournant circulaire indexable 18 est mis en rotation intermittente relativement à l'arbre 12 par un dispositif d'entraînement et d'indexage désigné de façon générale par la référence 20. Le dispositif d'indexage 20 comprend un moyeu d'entraînement 22 qui est porté par une butée tournante 24 le faisant tourner par rapport à l'arbre 12. Un manchon d'entraînement 26 est monté de façon à pouvoir tourner sur l'arbre 12 et des extrémités supérieure et inférieure sont respectivement fixées à la partie supérieure du moyeu d'entraînement 22 et à la face inférieure du plateau tournant 18. Un engrenage hélicoïdal 28 est taillé sur le pourtour du moyeu d'entraînement 22 et engrène une vis sans fin d'entraînement 30 elle-même entraînée par un moteur pas à pas 32 qui provoque la rotation intermittente ou l'indexage du plateau tournant 18 autour de l'arbre support 12 comme indiqué par la flèche α (alpha) de la figure 1.

Une série généralement circulaire d'ouvertures 34 recevant chacune un tube de réaction est formée, comme représenté, dans le plateau tournant 18 au voisinage de son pourtour et un pallier à rebord 36 de forme générale cylindrique fait d'une matière appropriée à faible frottement, par exemple du nylon, est placé dans chaque ouverture. Un plateau support annulaire 38 est réuni comme illustré au plateau tournant 18 par des

éléments supports 40 espacés sur la circonférence. De préférence le plateau support 38 est assujéti aux éléments supports 40 de façon à pouvoir être facilement séparé pour permettre le démontage aisé du distributeur d'échantillons 10.

5 Chaque tube de réaction 42 est placé dans un pallier 36 de façon à pouvoir tourner dans le sens des aiguilles d'une montre et dans le sens inverse, comme indiqué par la flèche β (bêta) sur la figure 1 autour de son axe, le fond du tube reposant dans une dépression 44 ménagée dans la surface supérieure 46 du plateau support 38. De préférence le plateau support 38 est fait d'une matière à faible frottement, par exemple le nylon, pour réduire au minimum le frottement et le risque correspondant d'échauffement indésirable du tube de réaction. Sinon on pourrait placer des palliers en cupule non
10 représentés dans les dépressions 44 pour soutenir avec un faible frottement les tubes de réaction 42.

Des dispositifs pouvant fonctionner selon l'invention pour effectuer la rotation bidirectionnelle rigoureusement contrôlée des tubes de réaction 42 sont indiqués de façon générale par la référence 50 et comprennent une poulie entraînée 52 raccordée à un moyeu d'entraînement 54 qui sont montés comme représenté pour tourner en un seul bloc autour du manchon d'entraînement 26. La poulie 52 repose sur la surface supérieure du moyen d'entraînement 22 avec une liberté complète
20 de rotation relative.

Un disque d'entraînement de forme annulaire 56 est fixé comme représenté au moyeu 54 par un anneau de fixation 58 et des dispositifs de fixation espacés 60. Le disque d'entraînement 56 est fait d'une matière de rigidité appropriée ayant
30 des caractéristiques importantes de friction superficielle, par exemple un caoutchouc de silicone. Comme illustré par les figures 1 et 2, le pourtour du disque d'entraînement 56 vient fortement en contact avec les parois latérales de chacun des tubes de réaction 42 si bien que la rotation du disque d'entraînement 56 dans le sens des aiguilles d'une montre comme
35 illustré par la figure 1, entraîne la rotation simultanée de tous les tubes de réaction 42 autour de leur axe respectif avec la même vitesse de rotation dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Egalement la rotation du disque d'en-

traînement 56 dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, comme illustré par la figure 1, entraîne la rotation simultanée de tous les tubes de réaction 42 dans le sens des aiguilles d'une montre. Comme le disque d'entraînement 56 a un diamètre nettement supérieur, les vitesses de rotation des tubes de réaction 42 sont dans tous les cas nettement supérieure à la vitesse de rotation du disque d'entraînement ce qui provoque un mélange intime des substances contenues dans les tubes de réaction, comme décrit plus en détail ci-après, sans qu'il soit nécessaire d'effectuer une rotation indésirable à vitesse élevée de la poulie entraînée 52, du moyeu d'entraînement 54 et du disque d'entraînement 56.

Bien que cela ne soit pas représenté, à l'exception de la butée tournante 24, il est évident pour l'homme de l'art que des palliers appropriés peuvent être disposés comme et où il est nécessaire pour tous les éléments en rotation relative du distributeur d'échantillons 10.

Un moteur électrique d'entraînement 62 réversible, à vitesse variable, peut être mis en marche pour faire tourner la poulie d'entraînement 64. Une courroie d'entraînement 66 réunit la poulie d'entraînement 64 à la poulie entraînée 52 pour provoquer la rotation de cette dernière lorsque le moteur d'entraînement 62 est en marche. Par conséquent la mise en marche du moteur d'entraînement 62 provoque la rotation de la poulie entraînée 52, du moyeu d'entraînement 54 et du disque d'entraînement 56 ce qui fait tourner simultanément chacun des tubes de réaction 42, comme décrit, autour de leur axe respectif. La différence importante des diamètres des poulies 64 et 66 permet de faire fonctionner le moteur d'entraînement 68 à des vitesses correspondant à un couple plus élevé et plus efficace sans que la vitesse du disque d'entraînement 56 ou des tubes de réaction 42 soit excessive. Le facteur d'amplification du couple du moteur d'entraînement qui résulte de la différence des diamètres des poulies, permet des décélérations et des accélérations extrêmement rapides du disque d'entraînement 56 et par conséquent des tubes de réactions 42 entre les vitesses de rotation de sens opposé comme décrit plus en détail ci-après.

Le dispositif de commande du moteur d'entraînement indi-

qué schématiquement par la référence 68 sur la figure 2 permet de commander de façon réglable et précise la vitesse de rotation, le sens de rotation et la durée de rotation dans chaque sens du moteur d'entraînement 62. Par conséquent les vitesses de rotation, les sens de rotation et les durées de rotation dans chaque sens des tubes réactionnels 42 peuvent être réglés de façon précise par le dispositif de commande 68 dans une gamme étendue par ajustement approprié de ce dispositif.

10 Par exemple le distributeur d'échantillons 10 est utile dans des systèmes automatiques pour effectuer des déterminations immunologiques par comptage d'agglutinats de particules. Dans de tels systèmes on effectue l'analyse quantitative de plusieurs échantillons de sérum sanguin pour déterminer par
15 exemple leur teneur en thyroxine libre afin de connaître les teneurs en hormone thyroïdienne de l'organisme des sujets auxquels on a prélevé l'échantillon de sérum. Une telle analyse repose sur une technologie que l'on pourrait qualifier de "monoparticulaire" en ce qu'un échantillon de sérum sanguin,
20 convenablement dilué, de volume déterminé de façon précise et relativement faible, est contenu dans chacun des tubes de réaction 42. On mélange intimement chacun de ces volumes d'échantillon avec un volume prédéterminé d'un réactif en particules constitué d'un milieu approprié pouvant être agglutiné,
25 revêtu d'un anticorps, par exemple des perles de latex ayant un diamètre d'environ 1 μm revêtues d'un anticorps de lapin anti-thyroxine dirigé contre le constituant à analyser de l'échantillon de sérum sanguin et également avec un volume prédéterminé d'un antigène ou marqueur approprié, également spé-
30 cifique, par exemple une matière polymère soluble non constituée de particules, telle que du dextrane qui se comporte comme un agent de liaison spécifique tendant à former des réticulations entre les perles de latex revêtues d'un anticorps spécifique. Par conséquent il se produit une agglutination opti-
35 quement détectable du réactif qui est en proportion inverse de la teneur en thyroxine libre de l'échantillon de sérum analysé. En d'autres termes, la thyroxine libre du sérum entre en compétition avec l'antigène dans l'union aux perles de latex revêtues d'anticorps si bien que plus la concentration en thyro-

xine est élevée, plus l'agglutination globale des perles de latex est faible.

Pour maximiser la précision des résultats analytiques, les particules de réactifs (perles de latex) doivent être unies entre elles au maximum par les liaisons spécifiques anticorps-antigène dans les limites de la teneur en thyroxine de l'échantillon de sérum sanguin. Donc les perles de latex qui ont approximativement un diamètre de 1 μm et qui par conséquent ne se déplacent pas rapidement par diffusion, doivent être mises en contact intime dans le mélange réactionnel. De plus comme la concentration des perles de latex dans le mélange réactionnel est relativement faible, ces perles sont séparées par des distances relativement importantes et la fréquence de leur contact mutuel naturel est très faible. Par exemple lorsqu'on laisse un mélange réactionnel typique reposer sans mélange, le temps nécessaire pour que la réaction d'agglutination atteigne un état de stabilité ou d'équilibre peut être de 4 heures. D'autre part si on mélange continuellement cette même solution par agitation pour provoquer des collisions entre les perles de latex, cette durée se réduit à moins de 30 minutes. Cependant ce mélange doit être suffisamment modéré pour que les perles de latex une fois agglutinées ne soient pas à nouveau séparées sous l'effet du mélange tout en étant néanmoins suffisamment puissant pour qu'on atteigne l'état de stabilité ou d'équilibre en la période de temps la plus brève possible. Il est donc évident que l'on doit déterminer soigneusement la nature et l'importance du mélange.

Comme le montrent en détail les figures 1 et 2, une pipette 70 de distribution d'échantillon de sérum sanguin, une pipette 72 de distribution de perles de latex revêtues d'anticorps (réactif en particules), une pipette 74 de distribution d'antigène (marqueur) et une pipette 76 de distribution de tampon ainsi qu'une pipette 78 de prélèvement de la solution d'échantillon ayant réagi sont représentées schématiquement et sont situées en un emplacement fonctionnel par rapport au distributeur d'échantillon 10. Les pipettes distributrices 70, 72, 74 et 76 distribuent des volumes successifs, soigneusement déterminés, des substances indiquées, dans chacun des tubes de réaction 42 sans plonger dans le contenu de ces tubes,

et la pipette de prélèvement 78 prélève ou aspire un volume prédéterminé du mélange réactionnel dans les tubes de réaction pour que l'analyse ultérieure en soit effectuée.

Un dispositif automatique d'analyse des solutions d'échantillon est représenté de façon générale en 82 et comprend un logement optique 84 contenant un système de détection optique schématisé par les traits en pointillés 86 comportant lui-même une cuve à flux continu représentée schématiquement en 88. Une pompe de solution d'échantillon ayant réagi est indiquée en 90 et une canalisation 94 s'étend, comme représenté, de la pipette 78 de prélèvement de solution d'échantillon ayant réagi à la cuve à flux continu 88 en passant par la pompe 90, pour que la pipette de prélèvement 78 prélève des volumes prédéterminés des solutions d'échantillon ayant réagi dans chacun des tubes de réaction 42 correspondant, que la pompe 90 conduise ces volumes à la cuve à flux continu 88 qu'ils traversent et que le système optique 86 en effectue l'analyse optique automatique. Le dispositif d'enregistrement des résultats des analyses des solutions d'échantillon est représenté de façon générale en 92 et peut par exemple, comme il est illustré, consister en un enregistreur à bande qui enregistre successivement les résultats des analyses des solutions d'échantillon sous une forme graphique comme indiqué par exemple par la courbe 96.

Lors du fonctionnement, on met en marche le dispositif à rotation bidirectionnelle 50 pour faire tourner simultanément tous les tubes de réaction 42 comme précédemment décrit à une vitesse prédéterminée dans le sens des aiguilles d'une montre et dans le sens inverse pendant des intervalles de temps successifs contrôlés. Egalement on met en marche le dispositif d'indexage 20 pour faire avancer périodiquement le plateau tournant 18 dans le sens des aiguilles d'une montre, comme indiqué. Lorsque chaque tube de réaction 42 en rotation est successivement indexé avec la pipette 70 de distribution d'échantillon, la pipette 72 de distribution de perles de latex revêtues d'anticorps et la pipette 74 de distribution d'antigène, des volumes soigneusement prédéterminés de ces substances sont successivement introduits dans chaque tube sans que les pipettes plongent dans le contenu. La rotation de cha-

que tube de réaction 44 provoque le mélange intime mais non destructif de ces substances pour favoriser la réaction d'agglutination. Plus particulièrement, lorsque la rotation d'un tube de réaction dans un sens a atteint la vitesse prédéterminée, il se crée un vortex dans le tube ce qui provoque le mélange de son contenu. Cependant, lorsque le sens de la rotation du tube est brusquement inversé, ce vortex est détruit par les forces de frottement exercées sur le mélange par la paroi interne du tube de réaction qui prend alors une accélération rapide dans le sens opposé qui finalement reforme un vortex de sens opposé dans le mélange réactionnel. Donc chaque inversion du sens de rotation des tubes de réaction 42 crée dans le mélange réactionnel des forces d'arrachement et, bien qu'elles soient suffisantes pour effectuer un mélange intime et favoriser la réaction d'agglutination, sont insuffisantes pour séparer les perles de latex déjà agglutinées. Dans chaque cas, la vitesse de rotation des tubes de réaction 42 est soigneusement prédéterminée pour être inférieure à la vitesse de rotation à laquelle les solutions d'échantillon sont projetées à l'extérieur du tube par l'effet de mélange décrit.

Après l'indexage, le plateau tournant 18 fait avancer chaque tube de réaction 42, successivement, avec le mélange en continu de la solution d'échantillon précédemment décrit, pour l'amener en coïncidence avec la pipette 72 de distribution de tampon (pour ajouter du tampon afin d'assurer l'obtention d'une courbe standard par le système de détection optique 86) puis en coïncidence avec la pipette de prélèvement 78 pour qu'un volume prédéterminé du mélange réactionnel intimement mélangé soit prélevé et conduit au système 86 de détection optique qui détermine l'importance de l'agglutination des perles de latex et par conséquent la teneur en thyroxine libre de l'échantillon de sérum. L'enregistrement des résultats de cette détermination pour chaque échantillon de sérum étudié est effectué par le dispositif 92 d'enregistrement des résultats analytiques.

Il est particulièrement important de noter que le mélange réactionnel contenu dans chaque tube de réaction 42 est mélangé en continu même pendant l'indexage du plateau tournant 18, à partir du moment où les divers constituants du mélange

sont introduits dans le tube de réaction jusqu'à ce qu'un volume en soit prélevé comme décrit pour l'analyse optique. Par conséquent, la réaction d'agglutination est favorisée en continu sans interruption ce qui l'accélère et permet d'obtenir
5 un état de stabilité ou d'équilibre en un temps minimal.

Un graphique caractéristique mais nullement limitatif de la vitesse et du sens de rotation d'un tube de réaction 42 en fonction du temps est illustré en 80 sur la figure 3. Ce graphique montre nettement que l'on peut régler le dispositif
10 68 de commande du moteur d'entraînement pour obtenir une inversion du sens de rotation des tubes de réaction 42 à des intervalles d'environ 1,5 seconde avec une vitesse de rotation maximale dans chaque sens d'environ 1 200 tr/mn. De plus le temps de séjour, c'est-à-dire le temps entre l'introduction
15 des perles de latex revêtues d'anticorps (réactif en particules) et de l'antigène (marqueur) pour que la réaction d'agglutination commence, et le prélèvement ultérieur d'un volume du mélange obtenu pour l'analyse optique, peut de façon caractéristique être d'environ 15 minutes.

20 Bien que la description détaillée ci-dessus concerne le mélange d'échantillons biologiques lors du fonctionnement d'un appareil d'analyse automatique, il est évident pour l'homme de l'art que l'invention n'est en aucune façon limitée à une telle application.

25 Le mode de réalisation préféré de l'invention qui vient d'être décrit est susceptible de diverses variantes sans qu'on sorte pour cela du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Appareil pour le mélange externe contrôlé de substances disposées dans plusieurs récipients individuels (42) caractérisé en ce qu'il comprend ; un dispositif (18, 40, 38) 5 pouvant tourner pour porter ces récipients en permettant leur rotation relative, un dispositif (54, 56, 50) faisant tourner les récipients pouvant être actionné pour faire tourner simultanément les récipients autour de leur axe dans une première direction à une première vitesse prédéterminée et pendant un 10 premier intervalle de temps prédéterminé et, alternativement, faire tourner simultanément ces mêmes récipients autour de leur axe dans une seconde direction opposée à la première à une seconde vitesse prédéterminée pendant un second intervalle de temps prédéterminé pour mélanger ces substances dans les 15 récipients dans des directions changeant continûment.

2. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dispositif support pouvant tourner comprend un plateau tournant indexable (18) et le dispositif faisant tourner les récipients (42) peut être actionné pour faire tourner ces ré- 20 cipients pendant les périodes d'indexage et les périodes de repos du plateau tournant, si bien que le mélange des substances contenues dans les récipients dans des directions changeant continûment s'effectue en continu pendant le fonctionnement du plateau tournant.

25 3. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que les récipients (42) sont ouverts à leur extrémité supérieure.

4. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que la première et la seconde vitesse de rotation sont prati- 30 quement égales.

5. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que le premier et le second intervalle de temps sont pratiquement égaux.

6. Appareil selon la revendication 2, caractérisé en ce 35 que les récipients (42) sont disposés selon une série généralement circulaire sur le plateau tournant (18) et en ce que le dispositif faisant tourner les récipients comprend un dispositif (56) venant engager chacun des récipients pour l'entraîner.

7. Appareil selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il comprend de plus des dispositifs de distribution par pipette (70, 72, 74, 76) fonctionnant en association avec le plateau tournant (18) et pouvant distribuer successivement
5 des quantités prédéterminées desdites substances dans les récipients (42) sans plonger dans leur contenu lorsque ces récipients sont successivement indexés par le plateau tournant dans les positions respectives par rapport au dispositif de distribution par pipette.
- 10 8. Appareil selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il comporte de plus un dispositif de prélèvement par pipette (78) fonctionnant en association avec le plateau tournant et permettant de prélever successivement des quantités prédéterminées desdites substances dans les récipients (42) lorsque
15 ces derniers sont successivement indexés par le plateau tournant dans des positions respectives par rapport à ce dispositif de prélèvement par pipette dans chaque cas après l'achèvement du mélange des substances.
9. Appareil selon la revendication 3, caractérisé en ce
20 que la première et la seconde vitesse prédéterminées de rotation sont dans chaque cas prédéterminées pour être inférieures à la vitesse de rotation du récipient (42) pour laquelle ces substances seraient projetées hors du récipient à extrémité supérieure ouverte sous l'effet du mélange des substances.
- 25 10. Appareil selon la revendication 2, caractérisé en ce que le plateau tournant (18) est plan et les récipients (42) ont des axes de rotation qui sont parallèles et pratiquement perpendiculaires au plan du plateau tournant.
11. Appareil selon la revendication 2, caractérisé en ce
30 qu'il comprend de plus un dispositif d'entraînement à vitesse réglable (62) pour entraîner le dispositif (50) faisant tourner les récipients et pour régler la vitesse de rotation des récipients.
12. Appareil selon la revendication 6, caractérisé en ce
35 que, de façon générale, les récipients (42) sont cylindriques et ont des diamètres extérieurs égaux, le dispositif faisant tourner les récipients comprend un disque d'entraînement de forme générale circulaire (56) qui est en contact superficiel avec les parois extérieures de chacun des récipients et qui

est disposé de façon générale concentriquement à la série des récipients pour que la rotation entraînée du disque d'entraînement dans une direction provoque la rotation entraînée concomitante des récipients autour de leur axe dans la direction opposée.

13. Appareil selon la revendication 8, caractérisé en ce que de plus il comprend un dispositif (82) d'analyse de la substance mélangée fonctionnant en association avec ledit dispositif de prélèvement par pipette (78) pour que des quantités prédéterminées de substance puissent être successivement apportées par ce dispositif de prélèvement à pipette au dispositif d'analyse pour que ce dernier les analyse successivement.

14. Appareil pour le mélange externe contrôlé de substances caractérisé en ce qu'il comprend : un arbre support (12), un plateau tournant (18) de forme générale circulaire monté pour tourner sur l'arbre support, un dispositif d'indexage (20) du plateau tournant monté pour tourner sur l'arbre support et raccordé au plateau tournant pour l'entraîner, un dispositif (32) pour faire tourner de façon intermittente le dispositif d'indexage du plateau tournant pour indexer ce plateau tournant, plusieurs récipients (42) de forme générale cylindrique et de même taille disposés selon une série généralement circulaire sur le plateau tournant de façon générale concentrique, chacun de ces récipients étant monté pour tourner autour de son axe sur le plateau tournant de telle sorte que la portion inférieure du récipient s'étende en dessous du plateau tournant, un disque d'entraînement (56) des récipients, de forme générale circulaire monté pour tourner sur l'arbre support (12) en dessous du plateau tournant et de façon générale concentriquement à celui-ci, le pourtour de ce disque d'entraînement étant en contact superficiel avec la paroi extérieure de chacun des récipients en dessous du plateau tournant, un dispositif (50) pour faire tourner alternativement ce disque d'entraînement des récipients dans des directions opposés autour de l'arbre support pour faire tourner simultanément les récipients dans des directions opposées alternées autour de leur axe, ce dispositif faisant tourner le disque d'entraînement des récipients pouvant fonctionner pendant les périodes d'indexage et les périodes de repos du plateau tournant pour qu'il

s'effectue un mélange continu des substances contenues dans les récipients dans des directions changeant continûment.

15 Procédé pour le mélange externe contrôlé de substances qui sont disposées dans plusieurs récipients (42) montés
5 pour pouvoir tourner autour de leur axe sur un dispositif support (18, 40, 38) pouvant tourner, caractérisé en ce qu'il comprend : des stades alternés de rotation entraînée simultanée de ces récipients par un dispositif d'entraînement (50)
10 des récipients, dans une direction autour de leur axe à une première vitesse prédéterminée et pendant un premier intervalle de temps prédéterminé et de rotation entraînée simultanée de ces mêmes récipients par le même dispositif d'entraînement des récipients dans la direction opposée autour de leur axe à une seconde vitesse prédéterminée pendant un second inter-
15 valle de temps prédéterminé pour effectuer le mélange des substances contenues dans les récipients dans des directions changeant continûment.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le dispositif support pouvant tourner comprend un plateau
20 tournant indexable (18) et la rotation entraînée des récipients comprend des stades complémentaires de poursuite de la rotation entraînée des récipients pendant la période d'indexage et la période de repos du plateau tournant pour que le mélange des substances contenues dans les récipients dans des
25 directions changeant continûment s'effectue en continu pendant le fonctionnement du plateau tournant.

17. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que la première et la seconde vitesse de rotation sont pratiquement égales.

30 18. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le premier et le second intervalle de temps sont pratiquement égaux.

19. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que les récipients (42) sont ouverts à leur extrémité supé-
35 rieure et en ce que la première et la seconde vitesse de rotation sont dans chaque cas prédéterminées pour être inférieures à la vitesse de rotation du récipient pour laquelle ces substances seraient projetées hors d'un récipient à extrémité supérieure ouverte sous l'effet du mélange des substances.

20. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que le plateau tournant (18) est de façon générale circulaire, les récipients (42) sont disposés selon une série généralement circulaire sur le plateau tournant et de façon générale concentriquement à celui-ci et la rotation entraînée des récipients comprend des stades complémentaires d'entraînement concomitant par engagement des récipients pour les faire tourner dans la première et la seconde direction.

21. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'on inverse les directions de rotation des récipients (42) à des intervalles d'environ 1,5 seconde et la vitesse prédéterminée de rotation des récipients dans chacune des directions est d'environ 1 200 tours par minute.

22. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'il comprend de plus des stades de distribution successive de quantités prédéterminées des substances dans les récipients (42) sans immersion dans le contenu des récipients lorsque ces derniers sont successivement indexés dans les positions appropriées par le plateau tournant.

23. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'il comprend de plus des stades de prélèvement successif de quantités prédéterminées des substances des récipients lorsque ces derniers sont successivement indexés en les positions appropriées par le plateau tournant dans chaque cas après achèvement du mélange des substances.

24. Procédé selon la revendication 23, caractérisé en ce qu'il comprend de plus des stades d'apport successif des quantités prélevées de substances mélangées à un dispositif d'analyse (82) pour que l'analyse de ces substances mélangées s'effectue.

FIG. 2

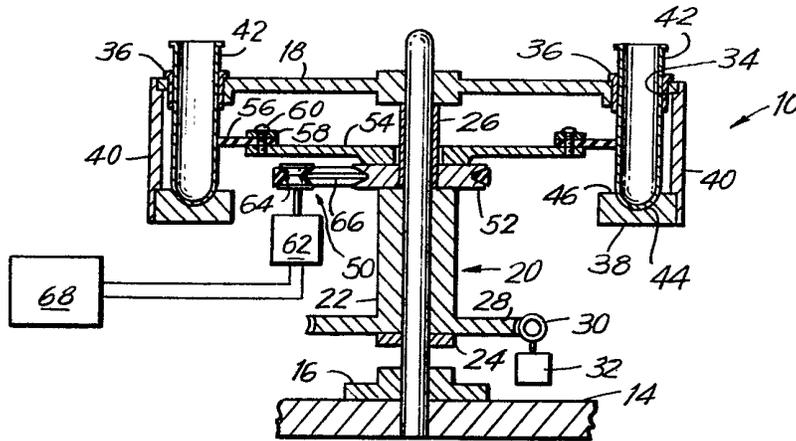
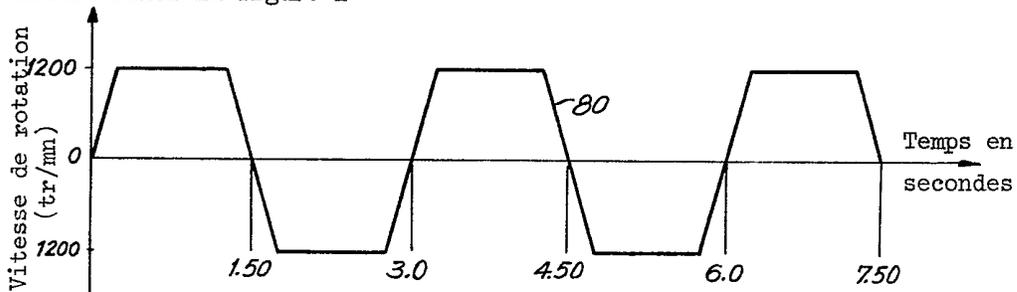


FIG. 3

Sens des aiguilles d'une montre selon la figure 1



Sens inverse des aiguilles d'une montre selon la figure 1