

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

①① N° de publication : **3 087 703**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **18 59891**

⑤① Int Cl⁸ : **B 33 Y 30/00** (2019.01), B 01 L 1/02, C 12 M 3/00,
C 12 N 5/071

①②

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ SYSTEME DE BIO-IMPRESSION ROBOTISE.

②② Date de dépôt : 25.10.18.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 01.05.20 Bulletin 20/18.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 04.12.20 Bulletin 20/49.

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) : *POIETIS Société par actions
simplifiée — FR.*

⑦② Inventeur(s) : *VIELLEROBE BERTRAND,
GUILLEMOT FABIEN et LE BOUFFANT EVARZEG.*

⑦③ Titulaire(s) : *POIETIS Société par actions simplifiée.*

⑦④ Mandataire(s) : *IP TRUST.*

FR 3 087 703 - B1



Système de bio-impression robotiséDomaine de l'invention

5 La présente invention concerne le domaine de la fabrication additive permettant de produire artificiellement des tissus biologiques, désigné par « bio-impression ». La bio-impression permet la structuration spatiale de cellules vivantes et d'autres produits biologiques, biomatériaux, substances
10 biochimiques ou biocompatibles en les positionnant séquentiellement par des dépôts couche par couche sous le contrôle d'un ordinateur, pour développer des tissus vivants et des organes pour l'ingénierie tissulaire, la médecine régénérative, la pharmacocinétique et plus généralement la
15 recherche en biologie.

L'utilisation principale de la bio-impression concerne la préparation de tissus vivants synthétiques pour la recherche expérimentale, en remplacement de tissus prélevés sur des êtres vivants, animaux comme humains, afin d'éviter les problèmes
20 réglementaires et éthiques. A plus long terme, la bio-impression permettra la réalisation d'organes pour la transplantation sans risque de rejets, par exemple d'épiderme, de tissus osseux, de parties de rein, du foie ainsi que sur d'autres organes vitaux, de valves cardiaques ou de structures creuses telles que des
25 structures vasculaires.

La fabrication d'un tissu par bio-impression 3D se décompose en trois étapes technologiques séquentielles :

- Un prétraitement pour la conception d'un modèle numérique qui va définir comment les cellules différenciées ou
30 souches vont être préparées en culture pour la constitution de la bio-encre et ensuite imprimées couche par couche.

- L'impression automatisée du tissu par l'imprimante utilisant diverses technologies (impression laser, jet d'encre biologique, micro-extrusion,...).

- La maturation des tissus imprimés, au cours de laquelle les cellules et biomatériaux assemblés vont évoluer et interagir ensemble de manière à former un tissu fonctionnel et viable.

Le principe général consiste à préparer une source
5 contenant une encre biologique dans laquelle sont incorporés les différents éléments transférables par un apport énergétique maîtrisé émanant d'une source d'activation, par exemple un laser, une impulsion électromécanique ou sonore, ou encore une projection, en direction d'une cible réceptrice sur laquelle les
10 éléments transférés forment une matrice bi ou tridimensionnelle par impression additive. La position d'arrivée sur la cible de chaque élément transféré est déterminée par le positionnement relatif de la source par rapport à la cible. Généralement, la source d'activation est pilotée dans le plan X-Y perpendiculaire
15 à la direction de transfert pour déterminer la position de chaque élément sur la cible.

L'invention porte plus particulièrement sur le mode de déplacement de la source d'impression par rapport à la cible et plus particulièrement le déplacement à l'aide d'un robot.

20

Etat de la technique

Un exemple de dispositif d'impression d'éléments biologiques par laser reposant sur la technique dénommée « Laser-
25 Induced Forward Transfer » (LIFT) en anglais est décrit dans le brevet européen EP3234102. Il comprend une source laser pulsée émettant un faisceau laser, un système pour focaliser et orienter le faisceau laser, un support donneur qui comporte au moins une encre biologique et un substrat receveur positionné de manière
30 à recevoir la matière émise depuis le support donneur.

Le faisceau laser impacte le support donneur en étant orienté selon une direction approximativement verticale et selon un sens de haut en bas, soit dans le même sens que la force gravitationnelle. Ainsi, l'encre biologique est placée sous la

lame de manière à être orientée vers le bas en direction du substrat receveur qui est placé sous le support donneur.

On connaît aussi dans l'état de la technique le brevet international WO2016097619A1 qui décrit un système d'impression
 5 mettant en œuvre un faisceau laser qui impacte le support donneur en étant orienté selon une direction approximativement verticale et selon un sens de bas en haut, soit dans le sens opposé à la force gravitationnelle. Ainsi, l'encre biologique est placée sur la lame de manière à être orientée vers le haut en direction du
 10 substrat receveur qui est placé au-dessus du support donneur.

On connaît aussi dans l'état de la technique le brevet international US9505173 décrivant un dispositif d'impression tridimensionnel comprenant :

- 15 ▪ un ensemble d'imprimante stérilisable comprenant
- au moins une tête d'impression,
- une plate-forme d'impression, et
- un mécanisme d'entraînement adapté pour réaliser un déplacement relatif entre au moins une tête d'impression
 20 et la plate-forme d'impression selon deux ou trois degrés de liberté;
- un boîtier d'imprimante entourant l'ensemble d'imprimante de manière stérile, au moins un connecteur aseptique connecté de manière fluïdique au moins une tête
 25 d'impression.

Une autre solution est décrite dans le brevet US9764515. Ce Système d'impression tridimensionnelle comprend:

- une pluralité de distributeurs configurés pour déposer un ou plusieurs matériaux à partir de leurs pointes;
- 30 - une surface d'impression pour recevoir le ou les matériaux, la surface d'impression étant positionnée par rapport à la pluralité de distributeurs;
- un capteur de détection de position configuré pour repérer les positions des pointes de la pluralité de

distributeurs, et pour détecter l'emplacement et les dimensions de la surface d'impression;

5 - un dispositif de positionnement robotisé configuré pour entraîner la pluralité de distributeurs par rapport à la surface d'impression.

10 Un calculateur exécute un programme commandant le dispositif de positionnement robotique pour entraîner la pluralité de distributeurs par rapport à la surface d'impression dans l'espace 3D, et pour déposer indépendamment le ou les matériaux sur la surface d'impression, ou sur le ou les matériaux déposés sur la surface d'impression. Un détecteur de position est configuré pour détecter les positions aux points de dépôt du ou des matériaux déposés sur la surface d'impression, l'unité de commande étant configurée pour recevoir et cartographier dans 15 l'espace 3D les positions du ou des matériaux déposés par rapport à la pluralité de distributeurs et la surface d'impression.

20 Le brevet canadien CA2927027A1 décrit un autre exemple connu de système de bio-assemblage comprenant un composant logiciel de modélisation de tissu / objet entièrement intégré avec un composant de poste de travail de bio-assemblage robotique pour la conception assistée par ordinateur, la fabrication et l'assemblage de constructions biologiques et non biologiques. Le poste de travail de bio-assemblage robotique comprend un robot six axes permettant l'impression en angle oblique, l'impression 25 par stratification planaire non séquentielle et l'impression sur des substrats d'impression ayant des topographies de surface variables, permettant la fabrication de bio-constructions plus complexes comprenant des tissus, des organes et arbres vasculaires.

30 La demande de brevet internationale WO2017198448 décrit un autre exemple connu de système de distribution qui comprend un ensemble de bras robotisés et un dispositif de distribution dans la chambre stérilisable, dans lequel le au moins un ensemble robotisé est configuré pour déplacer le dispositif de 35 distribution comprenant un premier élément de distribution et un

second élément de distribution, le premier élément de distribution pouvant être relâché de manière à libérer le second élément de distribution. Un dispositif de commande externe connecté à au moins un ensemble de bras robotisé est configuré pour commander le bras robotisé.

La demande de brevet KR 10-2016-0010311 décrit l'utilisation d'un robot de type Delta pour le déplacement du donneur, en l'occurrence des seringues d'impression, pour éviter la transmission de particules vers l'échantillon liée au frottement mécanique des moyens de convoyage standards.

Inconvénients de l'art antérieur

Dans les solutions de l'art antérieur, la cible est fixe pendant la phase d'impression, et on déplace la tête d'impression d'objets (ou "donneur") pour positionner les éléments à transférer sur l'axe d'activation passant par le point visé sur la cible. Cette solution présente plusieurs inconvénients. En effet, le déplacement du donneur provoque des perturbations hydrodynamiques du fluide porteur dans lequel les éléments à transférer sont généralement en suspension, particulièrement dans l'impression par laser. Ces perturbations induisent des erreurs de positionnement, de ciblage des objets et in fine de reproductibilité des conditions d'impression. Ceci constitue une limitation majeure des solutions existantes, en particulier lorsqu'on veut imprimer à haute résolution avec une nécessaire reproductibilité.

Par ailleurs, cette solution n'est pas optimisée pour les cibles non planes, par exemple une cible destinée à la bio-impression d'une valve cardiaque ou vasculaire.

Enfin, il est nécessaire de prévoir une pluralité de moyens de déplacement du donneur, pour le mettre en place avant la phase d'impression ou le retirer après la phase d'impression (ou de procéder à la mise en place et au retrait manuellement). On entend par "phase d'impression" la période pendant laquelle

le donneur est soumis à une répétition d'activations, entre le début de la bio-impression et la fin d'une séquence d'impulsions d'activation du donneur.

5 Solution apportée par l'invention

La présente invention concerne selon son acception la plus générale un système de bio-impression pour la fabrication d'un matériau biologique structuré, à partir de matériaux dont
10 une partie au moins est constituée de particules biologiques (cellules et dérivés cellulaires) comprenant :

a) un ensemble d'impression contenant au moins une tête d'impression d'objets d'intérêt biologique et au moins une cible,

15 b) une source d'alimentation de ladite tête d'impression d'objets d'intérêt biologique,

c) un moyen de bio-impression desdits objets d'intérêt biologique,

20 d) un moyen de déplacement relatif de la tête d'impression par rapport à la cible,

caractérisé en ce que

25 ledit moyen de déplacement est constitué par un robot commandant le déplacement de ladite cible dans trois dimensions, une au moins desdites têtes d'impression étant fixe pendant la phase d'impression.

La solution proposée répond en tous points aux limitations de l'art antérieur décrit dans le paragraphe précédent.

30 En effet, dans la mise en œuvre de la solution objet de la présente invention, les têtes d'impression (donneur) restent fixes pendant l'étape d'impression, quelle que soit la technologie employée (laser, par buse, acoustique, etc...). Ainsi, on peut aisément conserver des paramètres d'impression fixes et optimaux puisque les conditions d'impression restent
35 identiques en tout point du champ d'impression. Le bras robot

assure également le positionnement en terme de distance entre la cible et la tête: la distance donneur – receveur. Celle-ci doit être connue et maintenue pendant la phase d'impression car elle constitue l'un des paramètres influant fortement sur la forme et la quantité de la matière déposée sur le substrat cible.

Le caractère fixe des têtes d'impression permet aussi d'instrumenter lesdites têtes avec des moyens de caractérisation (imagerie, mesures de distance, capteurs, etc...) car elles sont liées au bâti de la bio-imprimante avec un espace suffisant pour intégrer ces moyens de mesure, sans la contrainte de devoir les déplacer comme c'est le cas dans l'art antérieur.

Selon des variantes considérées de manière isolées ou en combinaison :

- ledit robot est un bras robotisé présentant six degrés de liberté, trois axes destinés au positionnement et trois axes à l'orientation selon au moins 180° pour chaque axe de rotation permettant de déplacer et d'orienter ladite cible dans un espace de travail donné, la course des déplacements étant supérieure à la plus grande dimension de ladite cible,
- ledit robot est de type hexapode,
- ledit robot est de type delta,
- ledit robot est de type hexapode ou delta et comporte des moyens de retournement de la cible,
- la cible est liée audit robot par un effecteur,
- le système comporte un support pour recevoir une pluralité de cibles, le robot commandant l'extraction d'une cible pour le déplacement en regard du moyen de bio-impression,
- le système comporte un second robot pour une fonction additionnelle (pipettage,..) en fonctionnement simultané,
- le robot assure aussi le positionnement initial du donneur et sa préparation,
- le système de bio-impression intègre au moins un moyen de bio-impression par laser,
- le système de bio-impression intègre au moins une technique de bio-impression à buse,

- le système de bio-impression intègre une combinaison de techniques de bio-impression à buse et par laser.

L'invention concerne aussi un procédé de bio-impression pour la fabrication d'un matériau biologique structuré, à partir de matériaux dont une partie au moins est constituée de particules biologiques (cellules et dérivés cellulaires) consistant à commander le déplacement d'au moins une cible par l'intermédiaire d'un robot dans trois dimensions en regard d'au moins une tête d'impression fixe pendant la phase d'impression.

Optionnellement, le procédé comporte en outre le déplacement de ladite cible au regard d'au moins un poste de travail additionnel.

Selon une variante, ledit déplacement est commandé pour maintenir une distance constante entre une cible présentant une surface non plane, et une tête d'impression.

Description détaillée d'un exemple de réalisation

La présente invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui suit, concernant un exemple non limitatif de réalisation, illustré par les dessins annexés où:

- la figure 1 représente une vue selon un plan de coupe d'un exemple de réalisation de l'invention,

- les figures 2 à 5 représentent des vues d'un bras robotisé à différentes étapes de manipulation de la cible.

Description d'un exemple de réalisation

La bioimprimante est constituée par un châssis dont la partie inférieure (11), non stérilisable, contient le moyen de bio-impression (5), par exemple la tête optique, le laser et les systèmes d'imagerie pour une bioimprimante laser.

Ce bâti est surmonté par une enceinte propre (type hotte) voir stérilisable (type isolateur) (10) constituée par une chambre avec un plafond soufflant (hotte) ou en pression positive

alimentée par une soufflerie (isolateur) (15) par l'intermédiaire d'une cartouche filtrante (16). Un bras robotisé (3) placé dans cette chambre stérilisable (10) assure le déplacement d'une cible (6) par rapport à une tête d'impression (1). Une fenêtre optique pouvant être étanche (20) permet la transmission du faisceau laser et des faisceaux d'imagerie entre l'enceinte stérilisable (10) et le moyen d'impression (5) placé dans une zone non stérilisable.

Le bras robotisé (3) assure le déplacement de la cible (6) dans la zone de travail pendant la phase d'impression, et en dehors de cette zone de travail avant la phase d'impression, pour retirer une cible d'un stock de cibles vierges, ou dans une zone de maturation, après la phase d'impression.

Dans l'exemple décrit, le robot (3) est constitué par un bras robotisé anthropomorphe présentant de manière connue six axes de rotation. Le robot présenté sur les illustrations est issu du commerce, conçu et fabriqué par la société STAUBLI ROBOTICS, il a la particularité d'exister dans une version stérilisable compatible avec les bonnes pratiques de fabrication du domaine pharmaceutique, donc compatible avec la fabrication de tissus de grade clinique. Il est fixé par l'intermédiaire d'un pied (2), et comprend quatre segments et deux coudes (4, 7). Ces différents éléments sont assemblés de façon à pouvoir les faire pivoter les uns par rapport aux autres, autour des axes de rotation. Le dernier segment (8) porte généralement un outil de travail constitué par un effecteur en forme de pince (9) pour la prise de la cible (6).

Les figures 2 à 5 illustrent une succession de positions du bras (3) et de la cible (6).

Dans la première situation illustrée par la figure 2, un support (30) est chargé avec une pluralité de cibles vierges (6, 31, 32, 33) prêtes à recevoir des éléments bio-imprimés. L'une des cibles (6) est extraite du support (30) par la pince (9) comme représenté en figure 3.

La cible (6) peut être retournée comme représenté en figure 4 par un pivotement de la pince (9), par exemple pour imprimer alternativement d'un côté et de l'autre côté.

La cible (6) est ensuite positionnée au-dessus du donneur (1) et déplacée dans le plan XY, et éventuellement selon l'axe Z, pour positionner très précisément la cible (6) de façon à ce que la projection de l'élément venant du donneur (1) arrive à l'emplacement prévu par le programme de modélisation du tissu à imprimer. La distance entre le donneur et le substrat receveur constitue pour la majorité des technologies de bio-impression un paramètre très important pour la qualité et la reproductibilité de l'impression. Ainsi, le robot peut à tout moment assurer une valeur fixe ou régulée de cette distance, même si le substrat n'est pas plan.

Dans cet exemple de réalisation, la zone d'impression est isolée de l'extérieur par une enceinte (10) qui permet de dissocier la source d'alimentation (5) de la zone d'impression et de manipulation du substrat receveur où se trouve le robot. C'est une différence majeure avec les exemples de l'art antérieur où source d'alimentation et zone d'impression ne forment qu'une seule entité. Cette dissociation apporte un avantage majeur en termes de protection et de stabilité du procédé d'impression.

Les différentes positions du robot décrites dans cet exemple de réalisation, sont envoyées au robot via un automate, de type SIEMENS, qui permet de parfaitement ordonnancer et synchroniser l'ensemble des actions réalisées par les différentes têtes d'impression et le robot lors d'une bio-impression. L'ordonnancement et la synchronisation des différents éléments décrits ici doivent être réalisés de façon non équivoque et sur des temps très courts afin d'assurer une impression rapide pour conserver la viabilité du tissu en cours d'impression et la fidélité de ce qui est imprimé par rapport au modèle numérique de départ.

La trajectoire du robot dans ce contexte correspond à deux types de fonctionnement :

- du positionnement : il s'agit de la mise en position du receveur au niveau de différents emplacements de la machine (rechargement, imagerie, impression, etc...). On parle de déplacements pour aller d'une zone à une autre zone de la machine sans recherche de trajectoire spécifique, si ce n'est qu'elle soit sécurisée pour éviter toute collision avec les différents éléments présents dans l'enceinte. Le robot permet ainsi de gérer l'aspect multimodal d'une bio-imprimante lorsque celle-ci est équipée de plusieurs modalités différentes d'impression et de caractérisation. Le robot peut permettre également de positionner la cible en regard du donneur pour l'impression par laser à la distance souhaitée. Dans certaines configurations, le robot pourra permettre de passer d'une tête d'impression par laser à haute résolution (HR) à une tête d'impression par laser à basse résolution (BR).

- de la trajectoire d'impression : il s'agit de la réalisation des patterns d'impression. En effet, pour les modalités d'impression par buse, le robot assure la trajectoire d'impression par mouvement X,Y (voir Z) du receveur. Dans ce cas, on peut souligner qu'il est en capacité de travailler selon deux modes : le premier « stop and shoot » correspondant à une trajectoire de points discontinus et le second « tir à la volée » correspondant à une trajectoire de lignes d'impression continues ou pseudo-continues.

Les performances du robot pour assurer ces deux types d'action, positionnement et trajectoire, sont bien spécifiques en termes de vitesse (jusqu'à 8 m/s) et de précision ($\pm 20\mu\text{m}$). Le poids déplacé par le robot est également un critère important en termes d'inertie. Dans le cadre général, le robot sert à transporter des boîtes de culture cellulaire ou des boîtes multipuits qui sont des objets très légers n'ayant aucune incidence sur la performance du robot.

Le lien entre le robot et la cible est assuré par un effecteur qui prend généralement la forme d'une pince.

Mise en œuvre de l'invention

Le déplacement de la cible dans l'espace en 3D et selon trois angles possibles par le biais du bras robot ouvre la voie à une compatibilité totale avec l'impression sur des surfaces non planes. En effet, grâce à cette approche on peut disposer n'importe quel point d'impression de la cible à la même position vis à vis d'une tête d'impression, permettant ainsi de conserver des conditions d'impression optimales à tout moment. On peut souligner qu'une telle capacité rend la solution compatible avec une impression in situ voir in vivo. Dans ce contexte, une limitation relative peut toutefois être relevée sur la capacité du robot à déplacer la cible par rapport à la tête en fonction de la taille et du poids de ladite cible. On peut donc conclure que les performances et les dimensions du bras devront être optimisées en regard de l'envergure du support d'impression à déplacer.

Ce mode de mise en oeuvre est particulièrement adapté pour la fabrication d'un tissu biologique courbe, par exemple des valves cardiaques, des cornées, des vaisseaux sanguins, du cartilage déposé sur une prothèse,...

En particulier, l'effecteur du robot peut supporter un mandrin cylindrique rotatif sur lequel sont transférés les matériaux biologiques.

Un autre avantage réside dans la capacité à recharger facilement en bio-encre la ou les têtes d'impression car étant liées au bâti de la bio-imprimante. On peut même aisément penser à un changement des têtes d'impression ou de leur réservoir sans avoir à retirer le support d'impression du bras robot, permettant de conserver le positionnement en 3D de l'objet à imprimer même lorsque celui-ci requiert une grande quantité de matière première à imprimer.

Le robot permet aussi le déplacement de la cible au regard d'une pluralité de têtes d'impression, pour alterner le mode de bio-impression. Par exemple, le robot peut déplacer la

cible par rapport à une tête de transfert par impulsion laser pour déposer des premières séries de matériaux biologiques, des cellules par exemple, puis vers une buse d'impression par extrusion ou jet d'encre pour déposer des secondes séries de matériaux biologiques, de la matrice extra-cellulaire par exemple.

Enfin, le bras robot permet de réaliser des mouvements semblables à ceux de la main humaine ce qui ouvre la voie à des déplacements du support receveur selon des trajectoires assurant une conservation de l'intégrité de la forme de l'objet imprimé. En effet, dans le domaine de la bio-impression, les matériaux imprimés ont une certaine souplesse, voire des parties plus ou moins liquides. Il faut donc que les trajectoires de déplacement de la cible soient étudiées pour ne pas perturber les couches imprimées, ce que permet de faire un bras robot qui embarque les 6 degrés de liberté nécessaires à cette capacité.

Au-delà des avantages liés à la mise en oeuvre spécifique du bras robot par rapport à la cible, la présente invention propose de tirer parti de l'automatisation des procédés d'impression par l'apport dudit bras robotisé. En effet, le bras va permettre de réaliser des impressions répétables et précises en minimisant les opérations manuelles des utilisateurs de la bio-imprimante.

Ainsi, le bras pourrait servir:

- dans les phases amont à l'impression: préparation des encres, pipetage, étalement des encres, remplissage des réservoirs, calibration, etc...

- pendant les phases d'impression: chargement de la cible, déplacement de la cible par rapport aux têtes d'impression, trajectoire d'impression, déchargement de la cible, etc...

- pendant la phase de maturation: si la bio-imprimante est équipée d'un incubateur ou connectée à un incubateur, le bras pourra positionner la cible à l'intérieur de celui-ci,

effectuer les changements de milieux, amener la cible vers un moyen de caractérisation (type imagerie), etc...

- pendant la phase de conditionnement: disposer le tissu cible dans un enveloppe stérile dédiée.

5

Etant donné le lien entre bras robot et cible, les trajectoires d'impression seront assurées par le bras robot lui-même, les têtes d'impression restant fixes. Le temps d'impression va donc dépendre pour partie de la vitesse et de la
10 précision du robot, choisies en fonction de l'application visée et du type d'objet à imprimer. Le fichier d'impression sera lui aussi spécifique puisque calculé par rapport à la position de la cible et non plus par rapport à la position des têtes d'impression comme c'est le cas dans l'art antérieur. De fait,
15 l'optimisation de la trajectoire d'impression, fortement liée aux spécifications du robot et au calcul du motif d'impression, est spécifique à la configuration décrite dans la présente invention. Ainsi, des optimisations mathématiques de type "voyageur du commerce" ou de machine learning permettront de
20 minimiser le temps d'impression, tout en garantissant l'obtention du motif recherché et la conservation des couches préalablement imprimées (pas de mouvements brusques ou trop rapides). La mise en oeuvre d'algorithmes travaillant en temps réel est nécessaire pour assurer un temps d'impression court
25 compatible avec la conservation de la viabilité cellulaire de l'objet imprimé. Dans ce cadre, l'utilisation d'un automate permettra également une optimisation globale de l'impression par la gestion temps réel de différents capteurs, du bras robot, de l'effecteur, des têtes d'impression, des moyens de
30 caractérisation, etc... De façon plus générale, l'automatisation servira directement les intérêts des applications médicales de la bio-impression puisque ce domaine de l'automatisme / robotique est très fortement normé et permet ainsi d'assurer simultanément performance, reproductibilité et sécurité, 3
35 exigences essentielles du domaine clinique.

L'utilisation massive de capteurs et de mesures dans l'enceinte où se trouve le robot sera nécessaire pour à la fois optimiser l'impression en cours de route et à la fois pour optimiser les futures impressions (trajectoires, conditions d'impressions, modalités d'impression, etc.) par analyse post-impression. Cette dernière s'appuiera sur les développements en traitement de l'information massive (big data) et en algorithmie (machine learning, deep learning) qui sont très utilisés aujourd'hui. On peut même imaginer que l'intelligence artificielle pourra être mise à contribution pour optimiser le processus de bio-impression robotisée car elle pourra permettre de prévoir des modes de réalisation particuliers.

Il va de soi que la connexion vers l'extérieur d'une telle bioimprimante, en particulier vers des bases de données, permettra d'instrumenter et de suivre toutes les impressions, permettant de gagner ainsi énormément sur la capacité d'une telle bio-imprimante à délivrer des tissus répondant pleinement à l'objectif visé au niveau applicatif.

La présente solution est universelle dans le sens où le mode d'impression qu'il soit orienté vers le haut ou orienté vers le bas est compatible avec l'utilisation d'un bras robot capable de faire pivoter la cible à 360°. Ainsi, l'impression de cellules par laser vers le haut et l'impression de biomatériaux vers le bas par extrusion ou microvanne sont utilisables conjointement au sein de la même bioimprimante grâce à l'apport du bras robot 6 axes, tirant ainsi partie des meilleures configurations connues de chaque modalité d'impression.

Selon une variante, il serait possible d'intégrer plusieurs bras robots: par exemple, un premier pourrait être dévolu aux opérations pré_impression, un autre pour l'impression et enfin un dernier pour la phase post-impression. Dans ce cadre, il n'y aurait plus d'opérations manuelles de la part des utilisateurs. Différentes configurations multi-robot sont

envisageables dans ce contexte. On peut également associer le bras robot avec d'autres moyens de convoyage automatisés ou manuels, qu'ils fassent partie de l'enceinte ou non.

5 Selon une autre variante, le bras robot pourrait transporter plusieurs cibles via un ou plusieurs effecteurs afin de paralléliser les impressions par rapport à plusieurs têtes d'impression fixes. Ce type de configuration est intéressante lorsque la bio-impression nécessite des débits importants en
10 volume ou en nombre de tissus à fabriquer, en particulier dans un mode de production.

 Selon une autre variante, le bras robot (via son effecteur) pourrait embarquer des fonctions actives de type
15 éclairage, imagerie, chauffage, capteurs de position, etc... afin d'instrumenter la cible pour permettre :

- une impression plus longue,
- une calibration,
- une récolte de données spécifiques à la cible pendant
20 l'impression,
- une caractérisation directe de ce qui est imprimé pendant la phase d'impression (mesure in line).

 Selon une variante, le bras robot est GMP compatible
25 (exigences du domaine pharmaceutique) pour permettre la fabrication de tissus de grade clinique.

 Selon un mode de mise en oeuvre, le système comporte un poste d'acquisition d'un modèle numérique de la cible, constitué
30 par une caméra réalisant une série d'images de la cible déplacée par le robot.

 Le système comporte selon une autre variante une ou plusieurs caméras analysant la cible, notamment une cible
35 vivante ou déformable, pour recalculer la position d'une zone

d'intérêt destinée à recevoir le transfert du matériel biologique dans le référentiel du robot, le robot recalculant en temps réel la trajectoire en fonction de la configuration de ladite cible.

5

Pour un mode de fabrication par extrusion, le robot positionne, lors d'une phase d'initialisation, un capteur de position en face d'une tête d'extrusion, pour calibrer avec précision la position du plan distal de l'orifice d'extrusion de la buse.

10

Selon une autre variante, le système comporte des moyens d'interaction humaine pour assurer le déplacement de la cible, et des moyens cobotiques pour commander le déplacement dudit robot. Cette variante permet notamment de réaliser un apprentissage des déplacements ou de l'asservissement des déplacements par une action humaine complétée par l'action du robot.

15

Selon un mode de fonctionnement particulier, le robot commande la rotation de son effecteur pour assurer l'étalement du film de bioencre dans le cadre de l'impression par laser.

20

Selon d'autres variantes, le système est commandé par un ordinateur exécutant un programme de commande des articulations du robot selon un algorithme d'optimisation de la trajectoire. Il comporte à cet effet des capteurs de détection de la position du robot et par exemple des traitements par apprentissage pour déterminer les trajectoires optimales.

25

Le système est conçu pour permettre une stérilisation afin de permettre une mise en œuvre directement dans un bloc de chirurgie.

30

Selon une autre variante, le moyen d'impression, par exemple laser, est situé dans le même espace que le robot et la cible. Dans ce cas, le moyen d'impression doit être conçu de manière à minimiser les émissions de particules afin de ne pas

35

gêner le procédé d'impression. Ce cas de figure correspond à une situation où l'ensemble du système de bio-impression est mis en œuvre dans un unique espace qui peut être une enceinte que l'on peut ouvrir, une enceinte close ou encore une pièce dédiée à la

5 bio-impression.

Revendications

1 – Système de bio-impression pour la fabrication d'un
5 matériau biologique structuré, à partir de matériaux dont une
partie au moins est constituée de particules biologiques
(cellules et dérivés cellulaires) comprenant :

a) un ensemble d'impression contenant au moins une tête
d'impression d'objets d'intérêt biologique et au moins une
10 cible,

b) une source d'alimentation de ladite tête d'impression
en objets d'intérêt biologique,

c) un moyen de bio-impression desdits objets d'intérêt
biologique,

15 d) un moyen de déplacement relatif de la tête
d'impression par rapport à la cible,

caractérisé en ce que

ledit moyen de déplacement est constitué par un robot
commandant le déplacement de ladite cible selon six axes, une au
20 moins desdites têtes d'impression étant fixe pendant la phase
d'impression.

2 – Système de bio-impression selon la revendication 1
caractérisé en ce que ledit robot est un bras robotisé présentant
25 six degrés de liberté, trois axes destinés au positionnement et
trois axes à l'orientation selon au moins 180° pour chaque axe
de rotation permettant de déplacer et d'orienter ladite cible
dans un espace de travail donné, la course des déplacements étant
supérieure à la plus grande dimension de ladite cible.

30

3 – Système de bio-impression selon la revendication 1
caractérisé en ce que ledit robot est de type hexapode.

4 – Système de bio-impression selon la revendication 1
35 caractérisé en ce que ledit robot est de type delta.

5 - Système de bio-impression selon la revendication 3 ou 4 caractérisé en ce que ledit robot est de type hexapode ou delta et comporte des moyens de retournement de la cible.

5

6 - Système de bio-impression selon la revendication 1 caractérisé en ce que la cible est liée audit robot par un effecteur.

10

7 - Système de bio-impression selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il comporte un support (30) pour recevoir une pluralité de cibles (6), le robot commandant l'extraction d'une cible pour le déplacement en regard du moyen de bio-impression.

15

8 - Système de bio-impression selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il comporte un second robot pour une fonction additionnelle (pipettage,..).

20

9 - Système de bio-impression selon la revendication 1 caractérisé en ce que le système de bio-impression intègre au moins un moyen de bio-impression par laser.

25

10 - Système de bio-impression selon la revendication 1 caractérisé en ce que le système de bio-impression intègre au moins une technique de bio-impression à buse.

30

11 - Système de bio-impression selon la revendication 10 caractérisé en ce que le système de bio-impression intègre une combinaison de techniques de bio-impression à buse et par laser.

35

12 - Procédé de bio-impression pour la fabrication d'un matériau biologique structuré, à partir de matériaux dont une partie au moins est constituée de particules biologiques (cellules et dérivés cellulaires) consistant à commander le

déplacement d'au moins une cible par l'intermédiaire d'un robot dans trois dimensions en regard d'au moins une tête d'impression fixe pendant la phase d'impression.

5 13 - Procédé de bio-impression selon la revendication précédente caractérisé en ce qu'il comporte en outre le déplacement de ladite cible au regard d'au moins un poste de travail additionnel.

10 14 - Procédé de bio-impression selon la revendication précédente caractérisé en ce que ledit déplacement est commandé pour maintenir une distance constante entre une cible présentant une surface non plane, et une tête d'impression.

Fig. 1

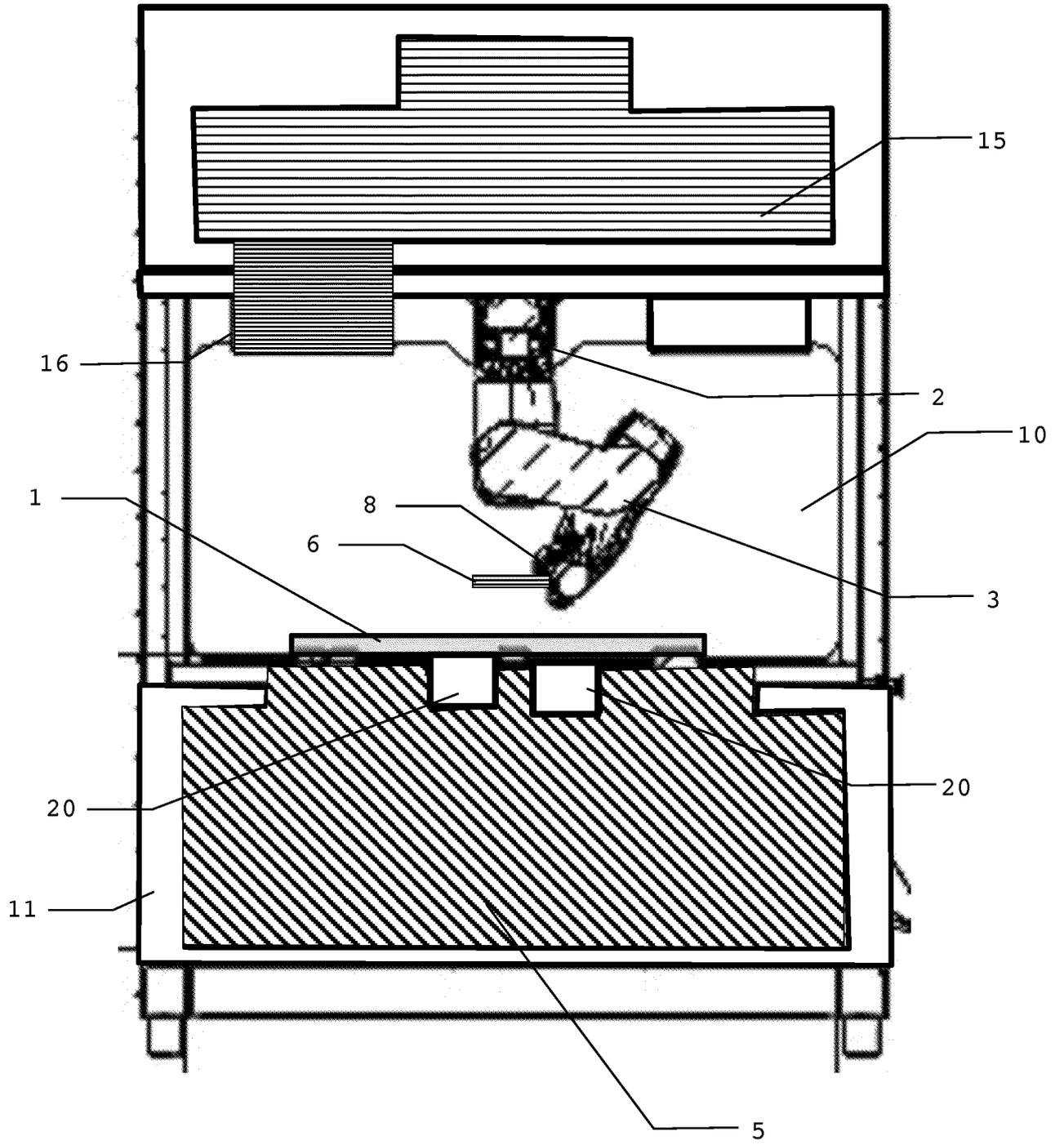


Fig. 2

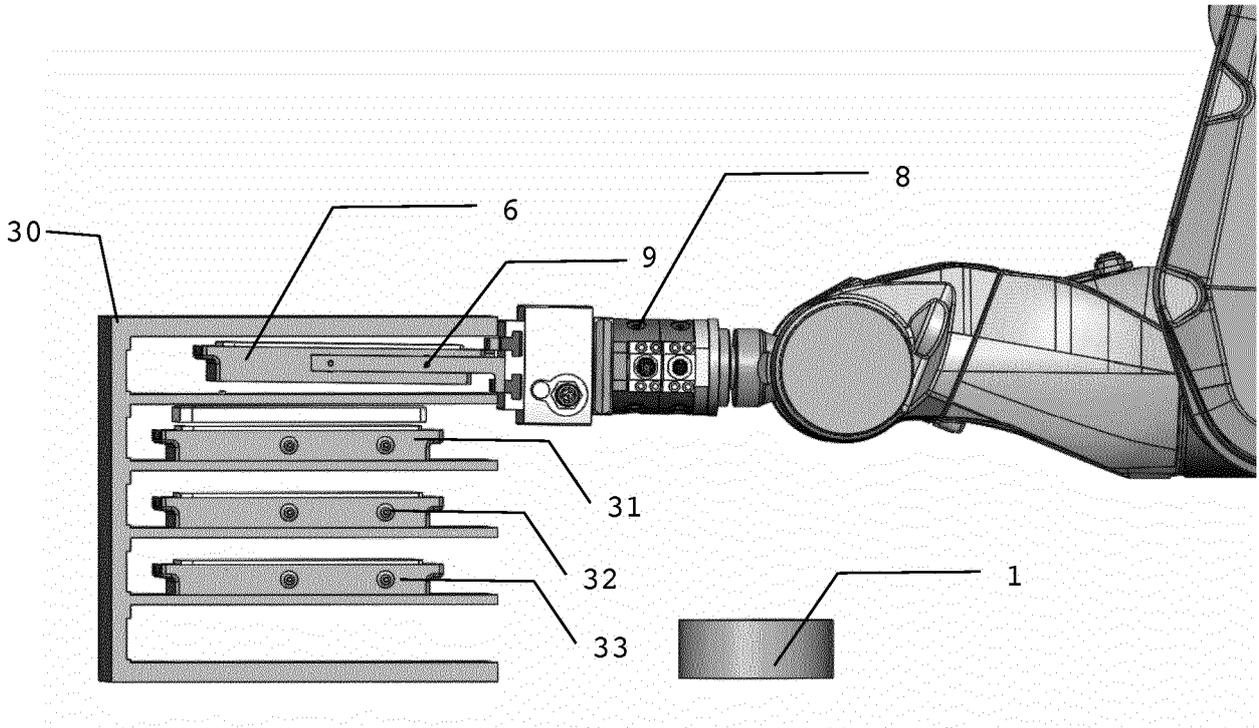


Fig. 3

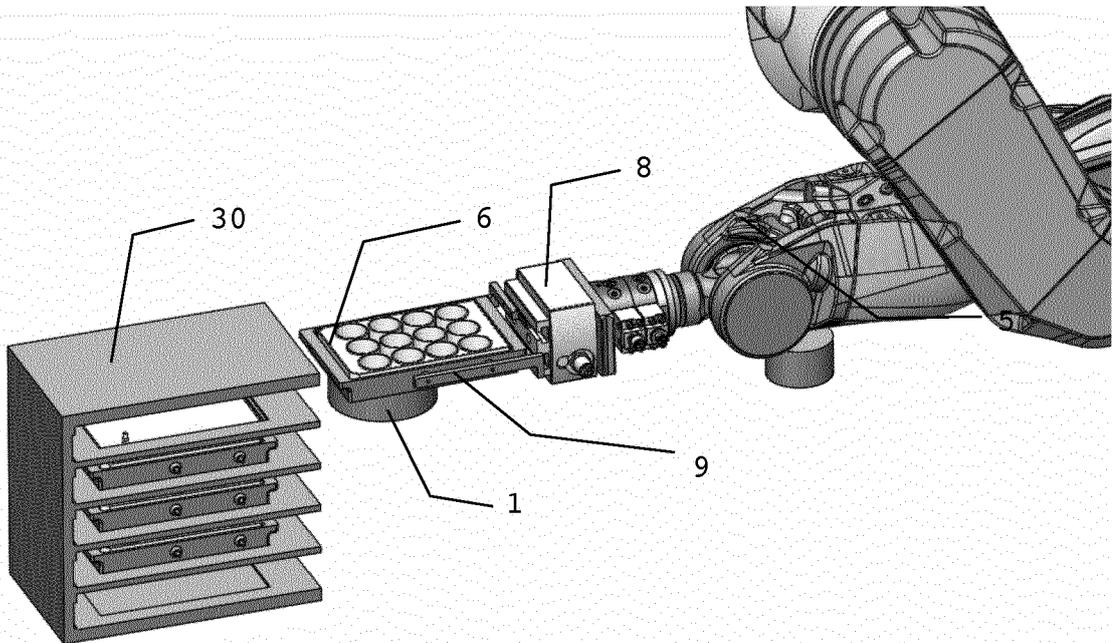


Fig. 4

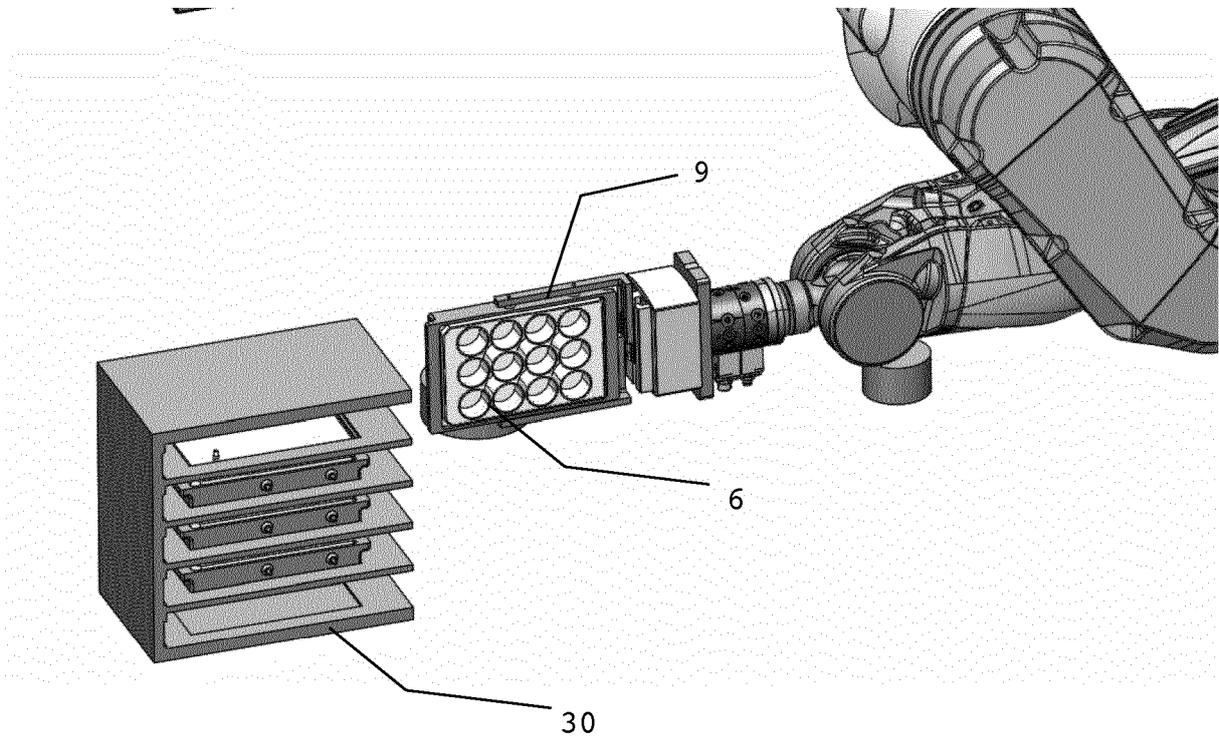
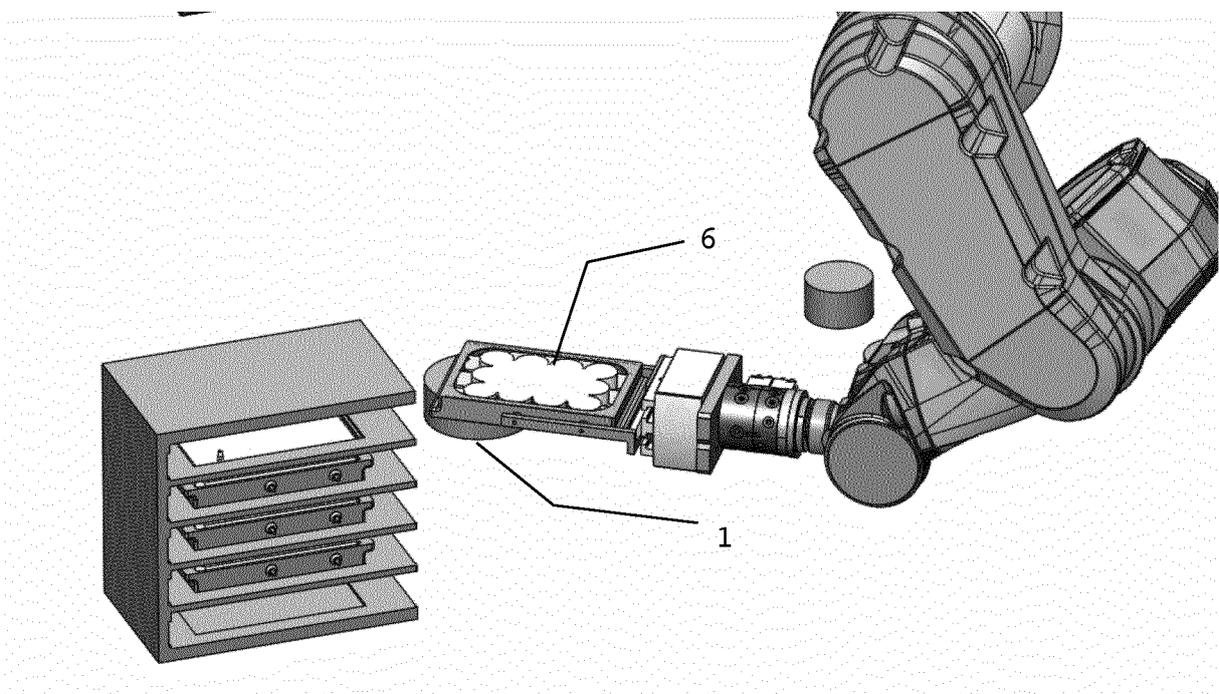


Fig. 5



RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.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'ETABLISSEMENT DU PRESENT 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 CITES DANS LE PRESENT 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**

US 2016/068793 A1 (MAGGIORE FRANK [US])
10 mars 2016 (2016-03-10)

WO 2018/072265 A1 (QUANZHOU INSTITUTE OF
EQUIPMENT MFG [CN])
26 avril 2018 (2018-04-26)
& US 2019/047227 A1 (LI JUN [CN] ET AL)
14 février 2019 (2019-02-14)

US 2018/141174 A1 (MORI MASAHIKO [JP] ET
AL) 24 mai 2018 (2018-05-24)

US 2010/206224 A1 (THURNER MARC [CH] ET
AL) 19 août 2010 (2010-08-19)

**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