

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 539**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2015 PCT/EP2015/001230**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15197176**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2015 E 15734568 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.02.2022 EP 3160646**

54 Título: **Procedimiento y dispositivo para el trasvase de líquidos**

30 Prioridad:

27.06.2014 EP 14002201

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.05.2022

73 Titular/es:

**EUROIMMUN MEDIZINISCHE
LABORDIAGNOSTIKA AG (100.0%)
Seekamp 31
23560 Lübeck, DE**

72 Inventor/es:

**STÖCKER, WINFRIED;
KOWTUN, ALEXANDER;
MALTZAHN, BIANCA;
KOSCHINAT, LARS y
RICHTER, LARS**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 909 539 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y dispositivo para el trasvase de líquidos

5 La presente invención se refiere a un recipiente de suministro estanco a la presión que contiene un líquido, en el que el recipiente de suministro tiene un fondo interior y un lado superior y está cerrado a presión con un cierre, y en el que la naturaleza del recipiente de suministro permite la inserción a presión de al menos dos agujas huecas; un procedimiento para trasvasar un líquido de un recipiente de suministro a un recipiente de reacción, que comprende las etapas de proporcionar el recipiente de suministro de acuerdo con la invención, insertar a presión una primera aguja hueca conectada a un depósito de líquido de enjuague, insertar a presión una segunda aguja hueca conectada al recipiente de reacción, conectado al recipiente de reacción, introducir el líquido de enjuague a través de la primera aguja hueca desde el depósito de líquido de enjuague al recipiente de suministro, mientras se expulsa el líquido a través de la segunda aguja hueca desde el recipiente de suministro al recipiente de reacción, y un dispositivo adecuado para llevar a cabo este procedimiento. Además, la invención se refiere a un dispositivo para trasvasar un líquido desde un recipiente de suministro a un recipiente de reacción.

15 Para un gran número de procedimientos técnicos en los campos de la química, la biotecnología, la farmacia y la medicina, deben utilizarse varios reactivos líquidos, cada uno de los cuales sólo puede fabricarse o llenarse con gran esfuerzo. Por lo tanto, tiene sentido no fabricar cada uno de ellos de nuevo para cada iteración de procedimiento, sino preparar en un paso una cantidad suficiente para varias iteraciones, que después se puede almacenar en porciones adecuadas hasta su uso.

20 Aparte de las ventajas económicas y logísticas, esto conduce a la minimización de la susceptibilidad a los errores del sistema global, en particular en el campo de la medicina, más precisamente en el diagnóstico de laboratorio, ya que se pueden utilizar reactivos prácticamente idénticos para cada ejecución del procedimiento de diagnóstico deseado. Si un resultado es ambiguo, es fácil comprobar si la causa de la ambigüedad fue la mala calidad de los reactivos utilizados.

30 Sin embargo, la tendencia a la miniaturización en el campo de la analítica y el diagnóstico - la disminución de las mezclas de reacción al volumen mínimo absolutamente necesario para ahorrar los reactivos, a menudo muy costosos - dificulta la dosificación, en particular cuando la porción individual tiene un volumen pequeño y, en casos extremos, comprende sólo unos pocos microlitros. Cuanto menor sea el volumen, mayor será la pérdida relativa al trasvasar la fase líquida de un recipiente a otro debido, a la adsorción no específica en las superficies y a los volúmenes muertos inherentes a cada unidad.

35 El trasvase de pequeños volúmenes suele provocar también una menor reproducibilidad del procedimiento, ya que los efectos aleatorios, como la diferente evaporación debida a las diferencias de temperatura, las vibraciones o las fluctuaciones de las cantidades utilizadas inducidas técnicamente, tienen un mayor impacto en el resultado.

40 Un problema particular lo plantean los líquidos no homogéneos, por ejemplo las suspensiones de perlas en solución acuosa, cuya densidad es mayor que la del agua, de modo que las perlas pueden hundirse hasta el fondo. Si una solución acuosa de este tipo se mezcla hasta alcanzar la homogeneidad y después se dosifica, la proporción de perlas en la fase acuosa disminuye durante la dosificación hasta que todas las perlas se sedimentan. En consecuencia, el número de cuentas por porción disminuye, y las porciones llenadas al principio de la dosificación tienen una mayor cantidad de perlas que las llenadas más tarde.

45 Además, estas perlas en fase líquida se adhieren fácilmente a las superficies, por ejemplo, debajo de la tapa del recipiente de suministro. Esto también dificulta la extracción de porciones con la misma concentración de perlas, en particular en los procedimientos automatizados, en los que no se comprueba visualmente la posición de las perlas dentro del recipiente de transporte ni su completa transferencia.

50 En muchos sistemas miniaturizados se utilizan perlas como portadoras de reactivos. Por ejemplo, en el campo del inmunodiagnóstico, pueden ser portadoras de antígenos inmovilizados, a los que se unen los anticuerpos que deben detectarse en las muestras humanas. Cuando estas perlas se incuban con una muestra líquida, la presencia de los anticuerpos da lugar a la formación del complejo antígeno-anticuerpo inmovilizado en la perla. Tras una etapa de enjuague, este complejo puede detectarse con reactivos adecuados, por ejemplo, un anticuerpo secundario marcado. Los analizadores de acceso aleatorio disponibles en el mercado se basan en este principio. Las perlas suelen suministrarse en soluciones acuosas y se almacenan hasta su uso.

60 En consecuencia, se necesita un sistema automatizable para el trasvase cuantitativo, es decir, lo más completo posible, de un bajo volumen de líquido desde un recipiente de suministro a un recipiente de reacción.

En el estado de la técnica, este problema se resolvía con dos enfoques: Por un lado, un reactivo líquido no se coloca en un recipiente de suministro después de la preparación, sino directamente en el recipiente de reacción destinado a la siguiente etapa del procedimiento.

5 El problema de este enfoque es que el recipiente de reacción debe tener un volumen significativamente mayor que el recipiente de suministro, ya que el primero debe proporcionar espacio para reactivos adicionales, disolventes y similares. Por tanto, el almacenamiento requiere un espacio considerable, lo que provoca dificultades en particular con los reactivos que deben mantenerse congelados. En el caso de los reactivos volátiles, el volumen adicional también conduce a que parte de la fase líquida puede escapar a la fase gaseosa. Por último, pero no por ello menos importante, este enfoque llega a sus límites cuando tienen que utilizarse varios reactivos almacenados, por consiguiente, son inevitables las transferencias entre varios recipientes.

10 Otro enfoque para trasvasar líquidos no homogéneos consiste en mantener estos últimos en movimiento constante durante el trasvase, por ejemplo, mediante agitación o sacudimiento. De este modo, la fase se homogeneiza constantemente. Aparte del equipo y el espacio adicionales necesarios para la homogeneización, por ejemplo en forma de un agitador adicional, en particular cuando se procesa un gran número de muestras en paralelo, esto no resuelve el problema de los volúmenes muertos. Muy por el contrario, el recipiente de suministro para la agitación debe ser lo suficientemente grande como para albergar un imán de agitación, lo que requiere mayores volúmenes mínimos y muertos.

15 A partir del documento WO2014/005669A1 se conoce el principio básico de una cámara cerrada en la que se puede introducir un líquido. En este caso, se puede perforar un sello o una junta con una aguja, de modo que el lugar de la punción quede sellado. La cámara puede ser sometida a un procedimiento de enjuague por medio de un dispositivo de bombeo, en el que se puede introducir líquido desde uno o más recipientes y bombearlo fuera de la cámara por medio de una bomba.

20 A partir del documento WO2010/043271A1 se conocen agujas combinadas y soldadas entre sí. Una de las agujas está diseñada de forma que su extremo está biselado y es una aguja hueca.

25 El documento US2010/238287A1 divulga un material elástico apto para ser perforado por agujas.

El documento US2006/032746A1 describe una realización de una aguja como una aguja hueca.

30 El documento EP1525918A2 divulga diferentes configuraciones de agujas, que pueden ser agujas huecas.

El documento US2001/053891A1 divulga una disposición de arreglo de agujas para la introducción de fluidos.

35 En este contexto, la tarea que subyace a la presente invención es proporcionar un dispositivo con el que se pueda trasvasar un líquido de un recipiente de suministro a otro recipiente, con las menores pérdidas posibles, idealmente de forma cuantitativa. Este es el caso, sobre todo, si el líquido no es homogéneo y contiene, por ejemplo, sólidos como partículas o perlas. En una forma de realización preferida, el concepto "fase líquida no homogénea" significa que la fase líquida comprende, además de un componente líquido principal, al menos un componente más en una fase separada del mismo, por ejemplo otro líquido que no se mezcla con el componente líquido principal, o un sólido.

40 Otro objeto subyacente de la presente invención es proporcionar un dispositivo para llevar a cabo procedimientos de detección analítica, en el que el requisito de espacio, la pérdida de líquido y/o la duración del trasvase o de todo el procedimiento de detección, se reducen en comparación con los procedimientos descritos en el estado de la técnica, mientras que la reproducibilidad aumenta.

45 Estas y otras tareas se resuelven mediante el objeto de la presente solicitud y, en particular, también mediante el objeto de las reivindicaciones independientes adjuntas, en las que las formas de realización resultan de las reivindicaciones dependientes.

50 Un procedimiento de acuerdo con la invención se define en la reivindicación 1. Un dispositivo de acuerdo con la invención se define en la reivindicación 4. También se propone un recipiente de suministro hermético a la presión que contiene un líquido, en el que el recipiente de suministro tiene un fondo interior y un lado superior y está cerrado con un cierre a presión, y en el que la naturaleza del recipiente de suministro permite la inserción a presión de al menos dos agujas huecas.

55 En una forma de realización preferida, el recipiente de suministro tiene una altura H interior y su fondo interior tiene un diámetro D y la relación entre D y H es al menos 1:2, más preferentemente 1:5, incluso más preferentemente 1:10.

60 En una forma de realización preferida, el recipiente de suministro comprende un espacio interior cilíndrico.

En una forma de realización preferida, el cierre permite la inserción a presión de una aguja hueca, en la que el cierre es preferentemente una tapa de plástico o aluminio, más preferentemente en forma de una lámina.

65 En una forma de realización preferida, el recipiente de suministro comprende una primera y una segunda aguja hueca que se inserta a presión.

En un primer aspecto, el objetivo subyacente a la invención se resuelve mediante un procedimiento para trasvasar un líquido desde un recipiente de suministro a un recipiente de reacción, que comprende las etapas de

- 5 a) proporcionar el recipiente de suministro de acuerdo con la invención, en el que el recipiente de suministro tiene un fondo interior y un lado superior y está cerrado a presión con un cierre, y en el que la naturaleza del recipiente de suministro permite la inserción a presión de al menos dos agujas huecas, y
- b) insertar a presión de una primera aguja hueca que está conectada a un depósito de líquido de enjuague, y
- 10 c) insertar a presión de una segunda aguja hueca que está conectada al recipiente de reacción, y
- d) introducir el líquido de enjuague a través de la primera aguja hueca desde el depósito de líquido de enjuague al recipiente de suministro, mientras se expulsa el líquido a través de la segunda aguja hueca, desde el recipiente de suministro al recipiente de reacción,
- 15 en el que las dos agujas huecas tienen la forma de una aguja doble, en la que las dos agujas huecas están conectadas entre sí a través de un eje longitudinal en una disposición paralela con la misma orientación, y en el que la primera aguja hueca tiene una pluralidad de aberturas de salida en su extremo, de modo que el chorro de líquido que sale de ella se divide de manera que se dirige en al menos dos direcciones diferentes.

En una forma de realización preferida, el procedimiento de acuerdo con la invención comprende además

- 20 e) poner en contacto el líquido del recipiente de reacción con al menos un reactivo, llevando a cabo así una reacción, y
- f) opcionalmente durante o después: Detectar la reacción.

Preferentemente, el procedimiento está provisto de tal manera que los extremos de las dos agujas huecas están situados en diferentes puntos a lo largo del eje transversal del recipiente de suministro, para evitar un cortocircuito en el que el líquido que sale de la primera aguja hueca entra directamente en la segunda aguja hueca sin una migración significativa del volumen del líquido.

El objetivo subyacente de la invención se resuelve además mediante un dispositivo para trasvasar un líquido desde un recipiente de suministro a un recipiente de reacción, que comprende

- 30 un recipiente de suministro, en el que el recipiente de suministro tiene un fondo interior y un lado superior, y está cerrado con un cierre a presión y en el que la naturaleza del recipiente de suministro permite la inserción a presión de al menos dos agujas huecas, en el que el recipiente de suministro está conectado a una primera aguja hueca a través de una tubería de suministro,
- 35 un medio para sujetar el recipiente de suministro,
- un recipiente de reacción conectado a una segunda aguja hueca a través de una tubería de alimentación,
- un depósito de líquido de enjuague,
- un medio de bombeo del líquido,
- un medio para insertar la primera aguja hueca en el recipiente de suministro,
- un medio para insertar la segunda aguja hueca en el recipiente de suministro,
- 40 opcionalmente, al menos un medio para detectar la reacción en el recipiente de reacción,
- en el que la primera y la segunda agujas huecas están dispuestas para insertarse a presión el recipiente de suministro y para trasvasar líquido, en el caso de la primera aguja hueca, desde el depósito de líquido de enjuague al recipiente de suministro, y en el caso de la segunda aguja hueca desde el recipiente de suministro al recipiente de reacción,
- 45 en el que las dos agujas huecas tienen la forma de una aguja doble, en la que las dos agujas huecas están conectadas entre sí a través de un eje longitudinal en una disposición paralela con la misma orientación,
- y en el que la primera aguja hueca tiene una pluralidad de aberturas de salida en su extremo, de modo que el chorro de líquido que sale de ella se divide de manera que se dirige en al menos dos direcciones diferentes.

Preferentemente, el dispositivo está provisto de tal manera que los extremos de las dos agujas huecas están situados en puntos diferentes a lo largo del eje transversal del recipiente de suministro, con el fin de evitar un cortocircuito en el que el líquido que sale de la primera aguja hueca entra directamente en la segunda aguja hueca sin migración significativa del volumen del líquido.

En una forma de realización preferida, el líquido es una fase líquida no homogénea, preferentemente una solución acuosa que comprende perlas.

En una forma de realización preferida, el líquido es una fase líquida homogénea, que comprende preferentemente un agente biológico o químico en solución acuosa o muestra líquida, de modo particular preferentemente una muestra de sangre, más preferentemente suero.

En una forma de realización preferida, la primera aguja hueca, preferentemente también la segunda aguja hueca, se inserta a través del lado superior del recipiente de suministro, preferentemente a través de un cierre situado allí, aún más preferentemente una tapa.

En una forma de realización preferida, la primera y segunda agujas huecas son o están insertadas en forma de aguja coaxial.

En una forma de realización preferida, la abertura de salida de la primera aguja hueca está situada en el cuarto inferior y la abertura de salida de la segunda aguja hueca está situada en el cuarto superior del recipiente de suministro.

5 En una forma de realización preferida, la abertura de salida de la primera aguja hueca está dispuesta de tal manera que el flujo del líquido de enjuague introducido se ramifica, y una parte del mismo se dirige hacia el lado superior y otra parte se dirige hacia el fondo interior.

10 La invención se basa en el sorprendente entendimiento por parte de los inventores, de que un líquido puede ser trasvasado de forma automatizable y reproducible utilizando los recipientes de suministro, dispositivos y procedimientos de acuerdo con la invención, incluso para el caso técnicamente sofisticado de que tenga una fase no homogénea. Se evita la deposición de sólidos, por ejemplo, perlas, y se previene la deposición en ángulos inaccesibles al flujo.

15 La invención se basa además en el sorprendente conocimiento de los inventores de que, de acuerdo con la invención, es posible una transferencia prácticamente cuantitativa del líquido, por lo que se puede minimizar en los procedimientos de diagnóstico el consumo de reactivos como las soluciones de anticuerpos, cuya preparación es laboriosa, o de muestras que sólo están disponibles de forma limitada, por ejemplo, muestras de sangre de pacientes fallecidos.

20 La invención se refiere al trasvase de un líquido contenido en un recipiente de suministro. En una forma de realización preferida, el concepto "líquido", tal como se utiliza en la presente memoria, es entendido como una sustancia o mezcla de sustancias que a 20 °C y bajo presión atmosférica consiste en al menos un 10%, preferentemente un 20, 30, 40, 50, 75 por ciento en peso de un líquido, pero que puede ser no homogénea, en particular porque contiene sólidos. El líquido es fluido para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención, pero también puede almacenarse en estado congelado en el recipiente de suministro. El recipiente de suministro está predominantemente lleno de líquido, es decir, al menos en un 75, 80, 90 o 95%. La fase gaseosa puede ser aire o puede comprender un gas de protección químicamente inerte, por ejemplo argón o nitrógeno. El volumen del recipiente de suministro puede ser de 5 µl a 1 l, más preferentemente de 10 µl a 10 ml, aún más preferentemente de 20 µl a 5 ml, aún más preferentemente de 25 µl a 1 ml, con máxima preferencia de 30 µl a 250 µl.

30 Para el procedimiento de acuerdo con la invención, es esencial que el recipiente de suministro sea estanco a la presión. Además, está diseñado de tal manera que permite la inserción a presión de dos agujas huecas, preferentemente agujas huecas que son secciones de acero inoxidable afiladas. Preferentemente, su diámetro exterior es de 0,5 a 5 mm, más preferentemente de 1 mm, y su diámetro interior es de 0,1 a 3 mm, más preferentemente de 0,2 a 0,7 mm, con la condición de que el diámetro interior sea menor que el exterior. Por ejemplo, el recipiente puede tener una pared hecha de una capa de 0,3 mm de espesor de un plástico adecuado, como el polietileno. Estos recipientes pueden obtenerse mediante moldeo por inyección. El recipiente tiene un cierre que está hecho del mismo material o de un material diferente al de la pared y puede abrirse de forma reversible o irreversible. Por ejemplo, puede ser un tapón de rosca o una tapa con bisagras. Del mismo modo, es posible sellar un recipiente de plástico con una película de otro material, por ejemplo, una película de plástico o una lámina de aluminio. El espesor de la película puede ser de 5 µm a 5 mm, preferentemente de 10 µm a 1 mm, más preferentemente de 25 µm a 250 µm. Además, como cierre entra en consideración una ventana que pueda cerrarse con un tabique, por ejemplo una junta de silicona.

45 En una forma de realización preferida, las dos agujas huecas son o serán insertadas centralmente en relación con el eje longitudinal del recipiente de suministro. Esto significa que el punto del eje longitudinal que se encuentra entre el punto de inserción de la primera aguja hueca y el punto de inserción de la segunda aguja hueca, y que tiene la misma distancia a ambos puntos de inserción en el eje longitudinal, también tiene la misma distancia a ambos extremos del recipiente de suministro a lo largo de su eje longitudinal, en el que es posible una desviación con esta última distancia, es decir, una ampliación de la distancia del punto de inserción de la primera aguja hueca al extremo del recipiente de suministro que se encuentra frente a ella y un acortamiento correspondiente de la distancia del punto de inserción de la segunda aguja hueca al otro extremo del recipiente de suministro de hasta 30, más preferentemente 20, 15, 10, más preferentemente 5% de la longitud del eje longitudinal.

50 El líquido puede ser una solución de agentes biológicos o químicos, o una muestra de origen humano o animal que contenga un reactivo que se va a detectar. En particular, preferentemente se trata de una muestra que comprende un fluido corporal seleccionado del grupo que comprende el suero, orina, líquido cefalorraquídeo o saliva, o una dilución o forma procesada de los mismos. También puede ser una muestra de alimentos, bebidas, agua para beber o bañarse, heces, material del suelo o similar. Preferentemente, la muestra se procesa adecuadamente después de la toma, por ejemplo, en el caso de una muestra de sangre, mediante la centrifugación de los componentes insolubles de la sangre, y/o se conserva.

55 El recipiente de suministro tiene un fondo interior y una altura H interior, entendiendo por ello el fondo geoméricamente accesible al líquido contenido y la altura de la pared lateral accesible por el líquido, respectivamente. Preferentemente, el recipiente tiene la mayor relación posible entre la altura interior y el fondo interior, medida en términos de su diámetro D interior, de modo que en el fondo haya la menor superficie posible de fondo interior para la absorción de sustancias sedimentadas. La relación entre D y H es preferentemente de al menos 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:4, 1:5, 1:7,5, 1:10, 1:15 o

1:20, en la que el eje longitudinal corre a lo largo del lado más largo y tiene dos extremos. En uno de los extremos está el lado superior. El lado superior está preferentemente en el extremo que está en el lado superior, cuando el recipiente de suministro está en uso, dada la orientación dictada por la forma del recipiente de suministro. El fondo interior tiene preferentemente una forma circular para evitar los depósitos en las esquinas inaccesibles al flujo, al igual que el techo interior verticalmente opuesto. Por otro lado, preferentemente, al menos la forma exterior del fondo y/o del lado superior del recipiente de suministro está formada por esquinas, por ejemplo cuadradas, para facilitar el agarre y la sujeción del recipiente en una orientación determinada.

De acuerdo con la invención, se insertan una primera y una segunda aguja hueca en el recipiente de suministro. La primera aguja hueca sirve para el suministro, preferentemente de un líquido de enjuague, la segunda para la descarga del líquido. Ambas agujas huecas se insertan a presión y tienen preferentemente el mismo diámetro, de modo que la introducción de un líquido de enjuague provoca la descarga de un volumen equivalente de líquido a través de la segunda aguja hueca. En una forma de realización preferida, se considera que el recipiente de suministro es estanco a la presión si la introducción de 1 ml de agua en el recipiente de suministro completamente lleno durante 100 segundos a través de una aguja hueca insertada a presión, provoca la salida de al menos 900, más preferentemente 950, incluso más preferentemente 990 µl de agua en el mismo tiempo a través de una segunda aguja hueca insertada a presión del mismo diseño. La inserción es considerada preferentemente como ejecutada a presión, si el recipiente de suministro permanece estanco a la presión cuando se cierra la aguja hueca insertada. El diámetro de las agujas huecas debe ser tal que cualquier sólido contenido en el líquido, como las perlas, no puede obstruir las agujas.

Cualquier dispositivo hecho de un material adecuado para la inserción y que tenga un canal hueco a través del cual se suministre o expulse el líquido, puede ser utilizado como una aguja hueca. Preferentemente, es una aguja hueca hecha de metal. Como alternativa, se puede utilizar una cánula de vidrio o de plástico suficientemente dura y afilada.

La posición de los puertos de salida de la primera y segunda agujas huecas en el recipiente de suministro es elegida para maximizar la circulación del líquido. Debe evitarse un cortocircuito en el que el líquido que sale de la primera aguja hueca entre directamente en la segunda aguja hueca, sin que se produzca una migración apreciable del volumen del líquido. Por consiguiente, es conveniente colocar la abertura de salida de la primera aguja hueca y la abertura de entrada de la segunda aguja hueca, de manera que la distancia entre las dos aberturas sea máxima. Esto puede ajustarse mediante la elección del punto de inserción de ambas agujas huecas, la longitud a la que sobresalen las dos agujas huecas en el recipiente de suministro, o la forma del recipiente de suministro, por ejemplo, la inclusión de un tabique que maximice la ruta que va a recorrer el flujo de líquido entre las agujas huecas. En una forma de realización particularmente preferida, tanto la primera como la segunda agujas huecas se insertan a través del cierre del recipiente de suministro por el lado superior, pero la primera aguja hueca se proyecta significativamente más adentro del recipiente de suministro, hasta justo por encima del fondo, mientras la segunda aguja hueca se proyecta dentro del recipiente de suministro justo por encima del punto de inserción. De este modo, el flujo de líquido que entra en el recipiente de suministro golpea directamente las perlas en el fondo, formando remolino con ellas y minimizando la sedimentación en el fondo.

Es de acuerdo con la invención la implementación de las dos agujas huecas en forma de aguja doble, en la que ambas agujas están conectadas con la misma orientación bajo una disposición paralela al menos sobre el eje longitudinal, por ejemplo, soldando dos agujas metálicas huecas juntas, o en forma de aguja coaxial. En este último caso, la primera aguja hueca tiene un diámetro menor que la segunda aguja hueca y está dispuesta concéntricamente en el interior de ésta, siendo la primera aguja hueca más larga que la segunda, y sobresaliendo lo suficiente de la abertura de salida de ésta para que no se produzca un cortocircuito. Si la primera y la segunda agujas huecas están conectadas entre sí en una disposición paralela y con la misma orientación, pueden insertarse ventajosamente juntas en el recipiente.

En otra forma de realización preferida, una aguja hueca, preferentemente la primera, se inserta en el recipiente de suministro a través del lado superior, y la otra, preferentemente la segunda, se inserta a través del fondo. De este modo, el flujo del líquido de enjuague puede actuar en sinergia con la gravedad. Esta disposición es en particular recomendable cuando se trasvasa un líquido con una fase homogénea, en la que los sólidos no se acumulan en ángulos de mala fluidez.

Opcionalmente, es posible insertar a presión al menos otra aguja hueca, además de la primera y segunda aguja hueca. Por ejemplo, el líquido de enjuague puede introducirse adicionalmente en el recipiente de suministro a través de una tercera aguja hueca, para distribuir mejor el flujo dentro del recipiente de suministro y evitar que se depositen los sólidos en el líquido. En este caso, las aberturas de salida de la primera y tercera agujas huecas pueden colocarse y orientarse de manera que el líquido de enjuague que sale de ellas fluya en dirección al fondo o al lado superior del recipiente de suministro, preferentemente de manera que incida verticalmente, mientras la abertura de salida de la segunda aguja hueca se coloca simétricamente entre las otras dos aberturas de salida, respecto al eje longitudinal del recipiente de suministro.

La abertura de salida de la primera aguja hueca, está configurada para dividir el chorro de líquido que sale de ella, de manera que se dirige en al menos dos direcciones diferentes, opcionalmente en más de dos direcciones. Esto se consigue mediante varias aberturas de salida orientadas de forma correspondiente en el extremo de la aguja hueca. Esto es particularmente útil con una primera aguja hueca si el líquido de enjuague se introduce en el recipiente de

suministro a través de ella, y la abertura de salida se coloca cerca del fondo interior o del lado superior, para hacer posible un flujo uniforme a través del recipiente y evitar una deposición de los sólidos contenidos en el líquido. Con un chorro de líquido dividido, la primera aguja hueca se inserta preferentemente en el centro a lo largo del eje longitudinal, y aún más preferentemente la segunda aguja hueca se inserta también en el centro. El cortocircuito se evita entonces colocando los extremos de ambas agujas huecas en puntos diferentes a lo largo del eje transversal del recipiente de suministro, que están mutuamente lo más separados posible a lo largo del eje transversal. Por ejemplo, el extremo de la primera aguja hueca de la cual sale el líquido, puede estar situado justo delante de la pared opuesta al lugar de la inserción, mientras el extremo de la segunda aguja hueca puede estar situado a lo largo del eje transversal, cerca del lugar de la inserción.

De acuerdo con la invención, a través de la primera aguja hueca se conduce un líquido desde el depósito de líquido de enjuague al recipiente de suministro. El envío entre el depósito de líquido de enjuague y la primera aguja hueca, entre la segunda aguja hueca y el recipiente de reacción transcurre por medios adecuados para el efecto, por ejemplo, mangueras de plástico químicamente inertes y estancas a la presión. Entre ellos pueden conectarse otros recipientes o dispositivos para procesar el líquido, por ejemplo para la atemperación.

En una forma de realización preferida, el líquido es conducido al recipiente de suministro, bajo presión a través de la primera aguja hueca. En el caso más sencillo, la presión puede generarse por gravedad, cuando el depósito de líquido se almacena por encima del recipiente de suministro. Sin embargo, es preferible generar presión a través de un dispositivo adecuado, por ejemplo una bomba. La presión que se acumula en el recipiente de suministro expulsa el líquido contenido en el mismo, a través de la abertura de entrada de la segunda aguja hueca. Alternativamente, también se puede aplicar una presión negativa en el lado de la segunda aguja hueca.

Después de insertar las agujas, se introduce líquido en el recipiente de suministro y se expulsa su contenido original. Para ello, el recipiente de suministro se enjuaga con líquido hasta que éste se trasvasa. Si esto se hace con suficiente líquido, por ejemplo, al menos 2, 3, 5, 10, 20, 50 o 100 veces el volumen del recipiente de suministro, el trasvase puede ser prácticamente completo. Es conveniente que se concentre en el recipiente de suministro de tal manera que, después de la dilución, esté presente en una concentración adecuada para la reacción posterior al llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención.

Después del trasvase, las agujas huecas pueden ser retiradas del recipiente de suministro y las mismas pueden ser retiradas del dispositivo de acuerdo con la invención. Preferentemente, para evitar la contaminación, el recipiente de suministro es un elemento desechable, que puede ser eliminado posteriormente.

El líquido de enjuague es introducido en el recipiente de suministro con una velocidad que permite trasvasar la fase líquida lo más rápidamente posible. Por otro lado, debe estar dimensionado de tal manera que los agentes contenidos en la solución permanezcan intactos y no se precipiten bajo el efecto de la presión o como resultado de las fuerzas de cizallamiento, se aglutinen o sufran perjuicio en su calidad. Por ejemplo, la velocidad puede ser de 10 a 10.000 $\mu\text{l/s}$, más preferentemente de 50 a 2.000, y con máxima preferencia de 100 a 1.000 $\mu\text{l/s}$.

El líquido de enjuague puede ser introducido a una velocidad continua. Sin embargo, en una forma de realización preferida, en particular cuando se trasvasa un líquido no homogéneo, ocurre primero una fase corta de formación de remolino y homogeneización de los componentes sólidos de la fase líquida, seguida por el trasvase propiamente dicho. Se puede establecer una pausa intermedia, por ejemplo de 1 a 60, de 2 a 30 o de 5 a 15 segundos.

Cualquier líquido puede servir como líquido de enjuague, en tanto no perjudique la capacidad de servicio del líquido que va a trasvasarse, en el contacto en el recipiente de suministro y la reacción en el recipiente de reacción. En una forma de realización preferida, las propiedades del líquido de enjuague, por ejemplo la densidad y el carácter hidrófobo, se seleccionan de manera que se minimice la mezcla con el líquido que se va a trasvasar y la dilución asociada, en particular si este último tiene una fase líquida homogénea. Si el líquido que se va a trasvasar es una solución acuosa, se puede utilizar como líquido de enjuague un líquido hidrófobo inmiscible con el agua, y viceversa.

En el dispositivo de acuerdo con la invención, se proporciona un medio para fijar el recipiente de suministro. En el caso más sencillo, se trata de una depresión adaptada a la forma del recipiente de suministro, de modo que el recipiente de suministro colocado en él se mantenga suficientemente estable. Preferentemente, el recipiente de suministro se fija adicionalmente con un soporte, una abrazadera o similar, en puntos adicionales.

Preferentemente, el dispositivo tiene además un medio de transporte, por ejemplo una asa, que logra el retiro del recipiente de suministro de una unidad de suministro y el transporte hasta el y el uso en el medio de fijación, así como el retiro después de la ejecución del procedimiento. En general, el dispositivo de acuerdo con la invención está preferentemente diseñado de tal manera que todos los pasos del procedimiento de acuerdo con la invención pueden llevarse a cabo de forma completamente automática, a partir de la provisión del recipiente de suministro.

El dispositivo de acuerdo con la invención puede estar equipado para procesar una pluralidad de, por ejemplo, al menos 2, 4, 8, 10, 20, 50 o 100 recipientes de suministro en paralelo, y trasvasar su contenido a los recipientes de suministro correspondientes. Para ello, existe un número correspondiente de conjuntos que comprenden cada uno

una primera y una segunda agujas huecas, un soporte con recipiente de suministro y los correspondientes accesos a al menos un líquido de enjuague y a al menos un recipiente de reacción. En una forma de realización preferida, bajo el concepto "recipiente de reacción", tal y como se utiliza en la presente memoria, se entiende un recipiente en el que el contenido del recipiente de suministro es procesado adecuadamente, típicamente mediante una interacción química o física.

Una ventaja particular de la invención es que se puede trasvasar cualquier número y combinación de agentes desde diferentes recipientes de suministro seleccionados de forma prácticamente espontánea, a un recipiente de reacción.

El dispositivo de acuerdo con la invención está preferentemente adaptado para almacenar y, sucesivamente o de acuerdo con la necesidad, de combinar y manejar una pluralidad de recipientes de suministro, reactivos y, opcionalmente, muestras. Pueden ajustarse las condiciones de suministro adecuadas, por ejemplo, la temperatura, la humedad del aire, la ventilación o, si es necesario, el vacío o un gas protector químicamente inerte. Esto hace posible al operador tener disponibles los más diversos reactivos disponibles en un espacio reducido durante un periodo de tiempo más largo, y utilizarlos y combinarlos espontáneamente.

Si el líquido que se va a trasvasar comprende sólidos, en particular perlas, que se diluyen en el curso del trasvase pero que deberían concentrarse para su uso posterior, entonces es posible de acuerdo con la invención una concentración después de la expulsión desde el recipiente de suministro, pero antes de la introducción en el recipiente de reacción. La concentración puede ser lograda, por ejemplo, aplicando una presión negativa y extrayendo el líquido o realizando decantación, pero particularmente preferible es pasar el líquido por un tamiz que recoja los sólidos.

Preferentemente, el dispositivo de acuerdo con la invención exhibe un medio para detectar una reacción que tiene lugar en el recipiente de reacción. El tipo de detector depende de la naturaleza de la reacción que se va a detectar. Por ejemplo, es posible la detección de quimioluminiscencia, absorción UV/vis, radioactividad, fluorescencia, dispersión de luz, grupos químicos activos en RMN/ESR, partículas magnéticas, cambios de temperatura, de pH, de conductividad o similares. En una forma de realización particularmente preferida, se trata de un detector de quimioluminiscencia.

El trasvase de acuerdo con la invención de líquido puede llevarse a cabo en el marco de un procedimiento de inmunodiagnóstico. Al respecto, se analiza una muestra humana o animal, preferentemente una muestra de sangre, respecto a la presencia de anticuerpos. El hecho de que un anticuerpo sea detectable es una información importante para el diagnóstico. Preferentemente, el anticuerpo se detecta por su unión a un antígeno inmovilizado, en particular preferentemente sobre perlas. Las pruebas de inmunodiagnóstico que funcionan según este principio se describen para numerosas indicaciones en el estado de la técnica, por ejemplo en los documentos EP 2 199 303, ES 10 2009033281, WO 2010/009457 o EP12183919.5.

Para la aplicación práctica, un recipiente de suministro de acuerdo con la invención es suministrado con perlas en las que se inmoviliza el antígeno. Para llevar a cabo la prueba, el líquido con las perlas es trasvasado de acuerdo con la invención a un recipiente de reacción. Allí, las perlas se ponen en contacto con la muestra y después se lavan. Si el anticuerpo estaba presente en la muestra, se inmoviliza en las perlas mediante su unión al antígeno. A continuación, se incuba con un reactivo para detectar el anticuerpo. Puede ser un anticuerpo secundario marcado con una enzima que cataliza una reacción de quimioluminiscencia, que libera luz. Si el complejo de antígeno, anticuerpo y anticuerpo secundario marcado está presente, puede detectarse en forma de luz en un paso final, tras la adición de los sustratos para la reacción de quimioluminiscencia. Los agentes adecuados se describen en el estado de la técnica, por ejemplo en Ireland, D., y Samuel, D. (1989), Enhanced chemiluminescence ELISA for the detection for antibody to hepatitis B virus surface antigen, J. Biolum. Chemilumin., 159-163 y en "Acridinium Esters as Highly Specific Activity Labels in Immunoassays," Clin. Chemistry 19:1474-1478 (1984) y en el documento US4842997 A. Tanto las perlas recubiertas de antígeno como también la muestra, el anticuerpo secundario marcado y los sustratos necesarios para la reacción pueden ser trasvasados de acuerdo con la invención desde los recipientes de suministro a un recipiente de reacción.

El líquido puede tener una fase líquida homogénea. Preferentemente, se trata de muestras humanas o animales tomadas y opcionalmente procesadas para pruebas de diagnóstico, por ejemplo, sangre, preferentemente suero sanguíneo, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva o sudor.

Sin embargo, el líquido también puede tener una fase no homogénea y comprender dos líquidos inmiscibles o miscibles sólo de manera limitada, o una sustancia sólida en un líquido. En una forma de realización preferida, el líquido son perlas en solución acuosa. Dichas perlas pueden tener reactivos biológicos inmovilizados en ellas, por ejemplo, polipéptidos que actúan como antígenos. Existen en el mercado diferentes perlas para numerosas aplicaciones, principalmente en base a carbohidratos (por ejemplo, agarosa) o plástico. Contienen grupos químicos activos o activables, como el grupo carboxilo, que pueden utilizarse para la inmovilización de reactivos, por ejemplo, de anticuerpos o antígenos. Preferentemente, se trata de perlas con un diámetro medio de 0,2 μm a 5 mm, de 0,5 μm a 1 mm, de 0,75 μm a 100 μm o de 1 μm a 10 μm . Las perlas pueden estar recubiertas con un antígeno que se une a un anticuerpo de relevancia diagnóstica o con ligandos de afinidad, por ejemplo biotina o glutatión. Preferentemente, el líquido comprende las perlas en forma de suspensión acuosa con un contenido de perlas del 10 al 90 %, más preferentemente del 20 al 80, más preferentemente del 30 al 70, y aún más preferentemente del 40 al 60 % (p/p).

En una forma de realización particularmente preferida, se trata de perlas paramagnéticas que pueden concentrarse fácilmente en una superficie utilizando un imán. Para ello, las perlas paramagnéticas disponibles en el mercado suelen contener un mineral paramagnético, por ejemplo, óxido de hierro. Existe una variedad de perlas paramagnéticas adecuadas disponibles en el mercado.

5 Independientemente del estado de homogeneidad, se trata preferentemente de una fase líquida acuosa. Esta puede contener aditivos adecuados para la conservación, como el etanol o la azida, o estabilizantes como el amortiguador de pH, el glicerina o sales en concentraciones fisiológicas, por ejemplo para estabilizar los agentes biológicos o químicos. Por ejemplo, un amortiguador adecuado es fosfato de sodio 10 mM, de cloruro de sodio 150 mM, 50% de glicerina y 0,02 (p/v) de azida de sodio, pH 7,4.

A continuación, la invención es aclarada con referencia a las figuras mediante ejemplos de realización. Las formas de realización descritas son, en todos los aspectos, meramente ejemplares y no deben entenderse como limitantes.

15 La **Fig. 1** muestra un esquema de una forma de realización de un dispositivo propuesto, con un lado (13) superior y un fondo (14) interior y con un depósito (1) de líquido de enjuague que contiene líquido (2) de enjuague. Éste está conectado mediante un conducto de alimentación y a través de un medio (3) de bombeo a la primera aguja (6) hueca, que se proyecta con su abertura (7) de salida en el recipiente (4) de suministro, que contiene el líquido (5) que se va a trasvasar con perlas (8). La segunda aguja (10) hueca insertada está conectada con su abertura (9) de salida al recipiente (11) de reacción. Las flechas muestran la dirección del flujo de líquido.

La **Fig. 2** muestra un recipiente de suministro con diferentes variantes para la disposición de las agujas huecas insertadas. Las flechas muestran la dirección del flujo de líquido.

25 En la **Fig. 2A**, la primera y la segunda agujas huecas están insertadas a través del lado superior, pero la primera aguja hueca sobresale tan profundamente en el recipiente de suministro, que su abertura de salida está cerca del fondo interior.

30 En la **Fig. 2B**, la primera aguja hueca está insertada por el lado superior y la segunda aguja hueca está insertada por el fondo inferior interna, de modo que el flujo de líquido transcurre de arriba hacia abajo.

En la **Fig. 2C**, un tabique (12) está instalado en el recipiente de suministro para evitar el cortocircuito del flujo entre las aberturas de salida de la primera y segunda agujas huecas, que están ambas situadas cerca del lado superior.

35 En la **Fig. 2D**, la primera aguja hueca está insertada a través del lado superior, y la segunda a través de la pared lateral cerca del fondo interno. Dado que ambas agujas apenas sobresalen en el recipiente, las aberturas de salida se encuentran cerca del lado superior o hacia el fondo interior.

40 En la **Fig. 2E**, ambas agujas huecas están insertadas de modo central respecto al eje longitudinal del recipiente. Sin embargo, debido a la ramificación de la corriente en la abertura de salida de la primera aguja hueca, se evita un cortocircuito y en cada caso una parte de la corriente se dirige hacia el lado superior y el fondo interior.

45 En la **Fig. 2F**, además de la primera aguja hueca, se utiliza aún una tercera aguja hueca insertada para introducir el líquido de enjuague; la corriente del líquido de enjuague que sale de ellas se dirige hacia el lado superior o el fondo interior, para evitar la acumulación de perlas. La segunda aguja hueca se inserta en el centro respecto al eje longitudinal del recipiente de suministro.

50 En la **Fig. 2G**, ambas agujas huecas son insertadas centralmente desde la misma dirección relativa al eje longitudinal del recipiente. Se evita un cortocircuito mediante la ramificación de la corriente en la abertura de salida de la primera aguja hueca y por el hecho de que una de las agujas huecas se inserta sólo un poco más allá de la pared, mientras que la segunda se introduce más allá hasta justo delante de la pared opuesta al punto de inserción.

55 La **Fig. 3** muestra una fotografía del recipiente de suministro propuesto. La primera y la segunda agujas huecas se insertan centradas respecto al eje longitudinal y perpendiculares entre sí, proyectadas sobre el plano del fondo. Las flechas muestran la dirección del flujo de líquido.

60 La **Fig. 4** muestra una aguja coaxial ejemplar y utilizable preferentemente. Puede perforar en el lado superior del recipiente de suministro. La primera aguja hueca, a través de la cual se introduce el líquido de enjuague, está dispuesta dentro de la segunda aguja hueca; al mismo tiempo, la primera aguja hueca se proyecta claramente más adentro del recipiente de suministro, para evitar un cortocircuito del líquido de enjuague introducido y el líquido expulsado a través de la abertura de entrada de la segunda aguja hueca.

65 La **Fig. 5** muestra una aguja doble ejemplar utilizable que también puede ser insertada en el lado superior del recipiente de suministro, por ejemplo a través de una lámina que sella el lado superior. A su vez, la primera aguja hueca sobresale claramente más en el recipiente de suministro para evitar un cortocircuito del líquido de enjuague introducido y el líquido expulsado a través de la abertura de entrada de la segunda aguja hueca.

5 La **Fig. 6** ilustra la inserción central de las dos agujas huecas. El punto **P** sobre el eje longitudinal, que se encuentra entre el punto **P1** de punción de la primera aguja hueca y el punto **P2** de punción de la segunda aguja hueca y tiene la misma distancia **D** a ambos puntos de punción sobre el eje longitudinal, también tiene la misma distancia a ambos extremos del recipiente de suministro a lo largo de su eje longitudinal, en el que es posible una desviación con esta última distancia, es decir, un alargamiento de la distancia **D1** del punto de punción de la primera aguja hueca al extremo del recipiente de suministro que se encuentra frente a ella y un acortamiento correspondiente de la distancia **D2** del punto de punción de la segunda aguja hueca, al otro extremo del recipiente de suministro.

Lista de signos de referencia:

- 10
- 1 Depósito de líquido de enjuague
 - 2 Líquido de enjuague
 - 3 Medios de bombeo
 - 4 Recipiente de suministro
- 15
- 5 Líquido
 - 6 Primera aguja hueca
 - 7 Abertura de salida de la primera aguja hueca
 - 8 Perlas
 - 9 Abertura de salida de la segunda aguja hueca
- 20
- 10 Segunda aguja hueca
 - 11 Recipiente de reacción
 - 12 Tabique
 - 13 Lado superior
 - 14 Fondo interior
- 25

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para trasvasar un líquido desde un recipiente de suministro a un recipiente de reacción, que comprende las etapas de
- 5 a) Proporcionar el recipiente de suministro, en el que el recipiente de suministro tiene un fondo interior y un lado superior y está cerrado a presión con un cierre y en el que la naturaleza del recipiente de suministro permite la inserción a presión de al menos dos agujas huecas,
- 10 b) insertar a presión de una primera aguja hueca que está conectada a un depósito de líquido de enjuague, y
- c) insertar a presión de una segunda aguja hueca conectada al recipiente de reacción,
- 15 d) introducir el líquido de enjuague a través de la primera aguja hueca desde el depósito de líquido de enjuague al recipiente de suministro, mientras se expulsa el líquido a través de la segunda aguja hueca, desde el recipiente de suministro al recipiente de reacción,
- en el que las dos agujas huecas tienen la forma de una aguja doble, en la que las dos agujas huecas están conectadas entre sí a través de un eje longitudinal en una disposición paralela con la misma orientación,
- 15 y en el que la primera aguja hueca tiene una pluralidad de aberturas de salida en su extremo, de modo que el chorro de líquido que sale de ella se divide de manera que se dirige en al menos dos direcciones diferentes.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los extremos de las dos agujas huecas están situados en puntos diferentes a lo largo del eje transversal del recipiente de suministro, para evitar un cortocircuito en el que el líquido que sale de la primera aguja hueca entra directamente en la segunda aguja hueca sin una migración significativa del volumen del líquido.
- 20 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además:
- 25 e) poner en contacto el líquido del recipiente de reacción con al menos un reactivo, llevando a cabo así una reacción, y
- f) opcionalmente durante o después: Detectar la reacción.
4. Dispositivo para trasvasar un líquido desde un recipiente de suministro hasta un recipiente de reacción, que comprende
- 30 un recipiente de suministro, en el que el recipiente de suministro tiene un fondo interior y un lado superior, y está cerrado con un cierre a presión y en el que la naturaleza del recipiente de suministro permite la inserción a presión de al menos dos agujas huecas, en el que el recipiente de suministro está conectado a una primera aguja hueca a través de una tubería de suministro,
- 35 un medio para sujetar el recipiente de suministro, un recipiente de reacción conectado a una segunda aguja hueca a través de una tubería de alimentación, un depósito de líquido de enjuague, un medio de bombeo del líquido,
- 40 un medio para insertar la primera aguja hueca en el recipiente de suministro, un medio para insertar la segunda aguja hueca en el recipiente de suministro, opcionalmente, al menos un medio para detectar la reacción en el recipiente de reacción,
- 45 en el que la primera y la segunda agujas huecas están dispuestas para insertarse a presión el recipiente de suministro y para trasvasar líquido, en el caso de la primera aguja hueca, desde el depósito de líquido de enjuague al recipiente de suministro, y en el caso de la segunda aguja hueca desde el recipiente de suministro al recipiente de reacción, en el que las dos agujas huecas tienen la forma de una aguja doble, en la que las dos agujas huecas están conectadas entre sí a través de un eje longitudinal en una disposición paralela con la misma orientación,
- 50 y en el que la primera aguja hueca tiene una pluralidad de aberturas de salida en su extremo, de modo que el chorro de líquido que sale de ella se divide de manera que se dirige en al menos dos direcciones diferentes.
5. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que los extremos de las dos agujas huecas están situados en puntos diferentes a lo largo del eje transversal del recipiente de suministro para evitar un cortocircuito, en el que el líquido que sale de la primera aguja hueca entra directamente en la segunda aguja hueca, sin una migración apreciable a través del volumen del líquido.
- 55 6. Procedimiento o dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el líquido es una fase líquida no homogénea, preferentemente una solución acuosa que incluya perlas.
- 60 7. Procedimiento o dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el líquido es una fase líquida homogénea, que preferentemente comprende un agente biológico o químico en solución acuosa o muestra líquida, particularmente preferible una muestra de sangre, con máxima preferencia suero.
- 65 8. Procedimiento o dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5,

en el que las aberturas de salida de la primera aguja hueca están dispuestas de tal manera que la corriente del líquido de enjuague introducido se ramifica y parte de ella se dirige hacia el lado superior y otra parte hacia el fondo interior.

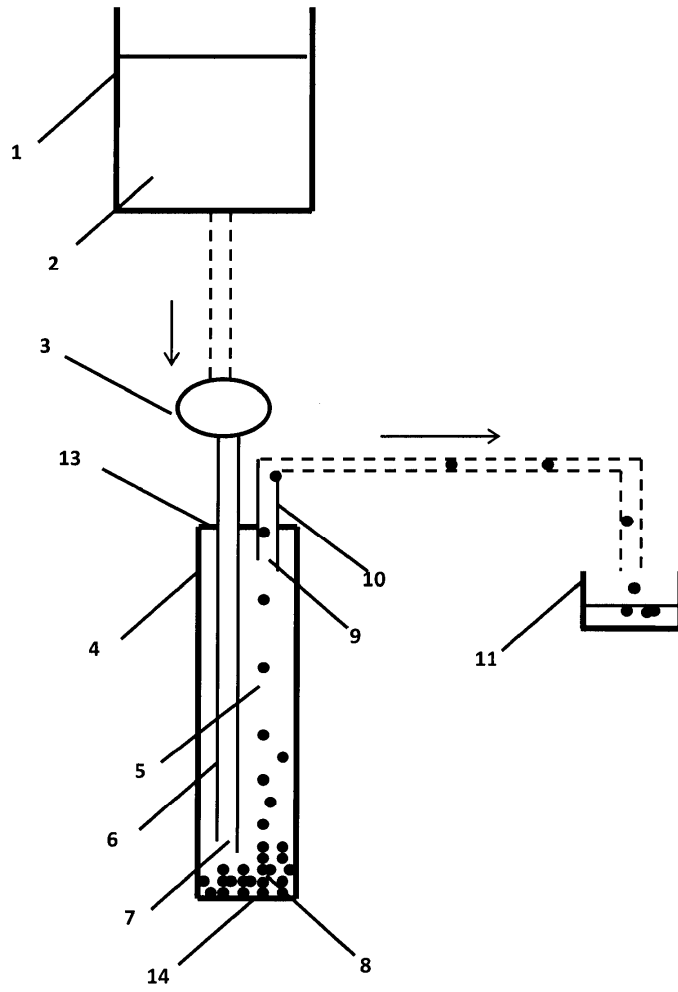


Fig. 1

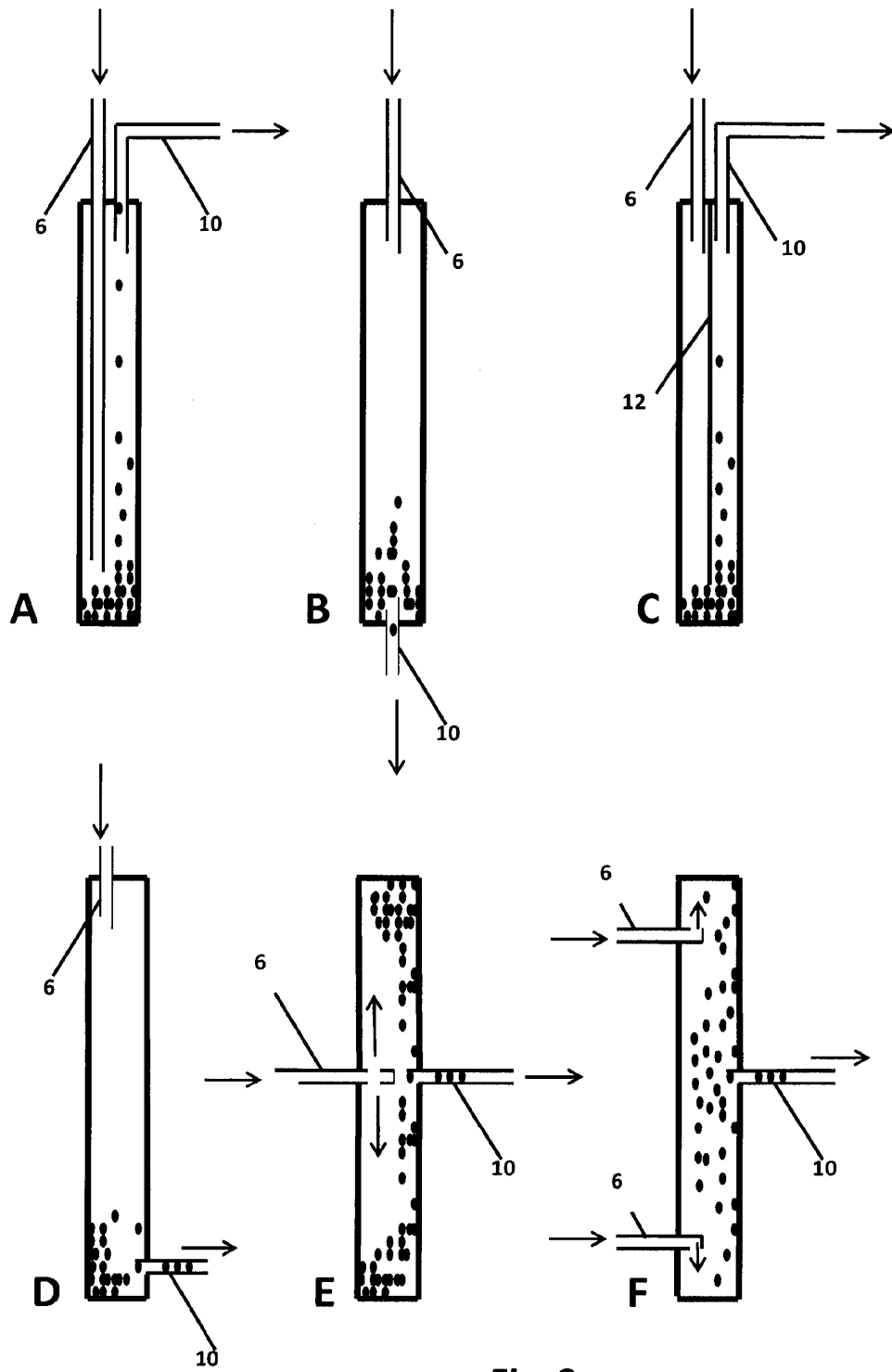


Fig. 2

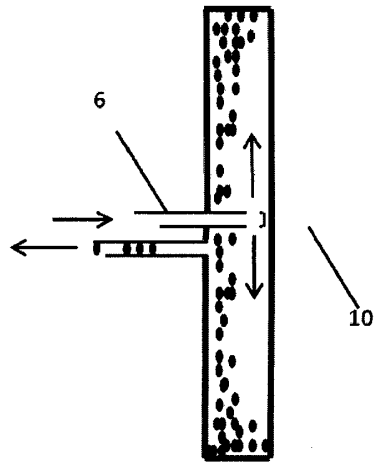


Fig. 2 G

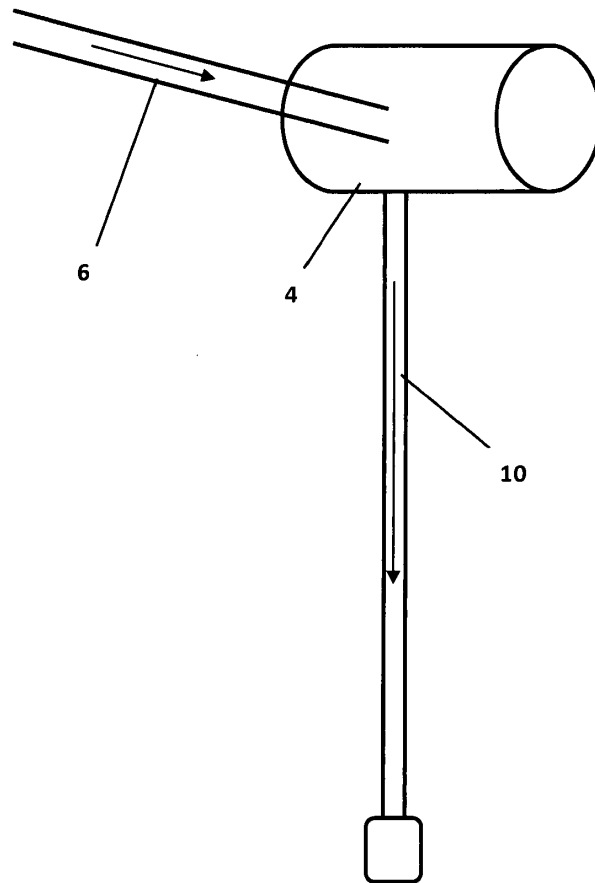


Fig. 3

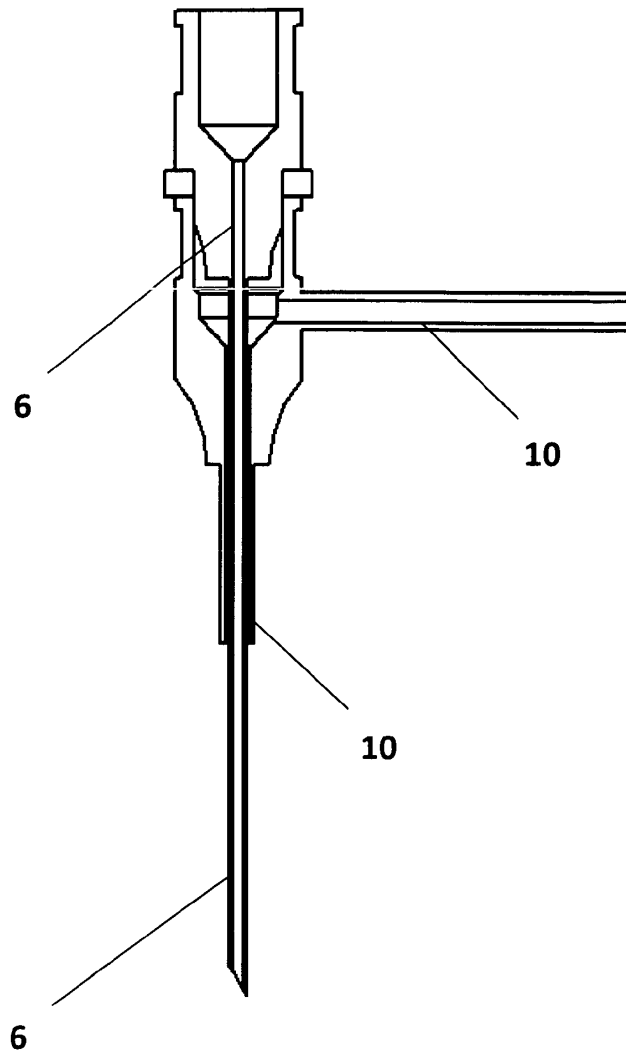


Fig. 4

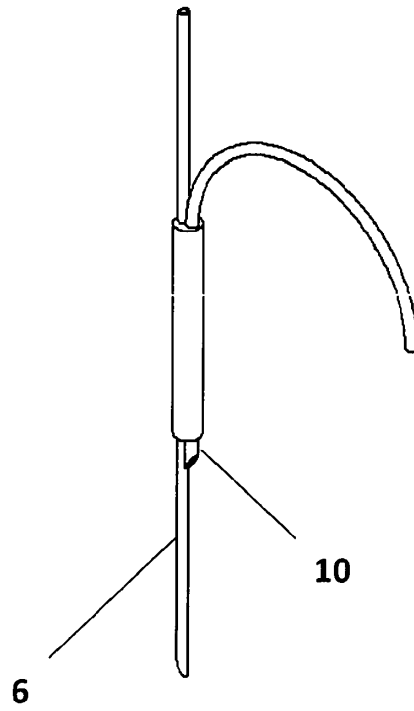


Fig. 5

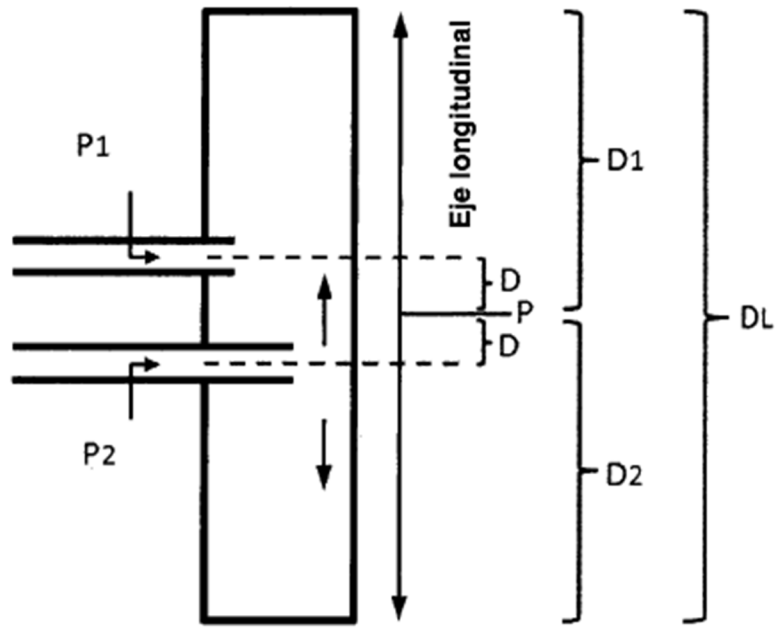


Fig. 6